

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AFYON İLİ'NDEKİ GASTRİK YAKINMALI HASTALARIN
DENTAL PLAK VE MİDE BİOPSİ ÖRNEKLERİNDE
HELICOBACTER PYLORI'NİN RT-PCR İLE
ARAŞTIRILMASI

Dt. Selma ALTINDIŞ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd.Doç.Dr.Mustafa ALTINDIŞ

Tez No : 2003-06

2003 - AFYON

II

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından
Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi :...../...../2003

Yrd Doç Dr Mustafa Altındış

A.K.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD

Yrd Doç Dr Orhan Cem Aktepe

A.K.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD

Yrd Doç Dr İsmet Duran

Selçuk Üniversitesi Diş Hek.
Fak. Periodontoloji AD

III

ÖNSÖZ

Bölgemizde gastrik yakınmalı, ülserli hastaların varlığı ve yaygınlığı dikkat çekmektedir. Bunun sebeplerinin geleneksel beslenme alışkanlıkları ve/veya düşük hijyen kurallarına bağlı olarak enfektif te olabileceği düşünülmektedir. *Helicobacter pylori*'nin kronik aktif gastrit, peptik ülser (mide, duodenal), mide karsinomu ve MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue - Mukosa ilişkili Lenfoid Doku) lenfoma ile ilişkisi değişik çalışmalarda ortaya konmuştur. Afyon bölgesinde toplumda *H.pylori* sıklığının ülke oranlarının üzerinde olduğu da bildirilmiştir.

H.pylori daha çok kontamine içme-kullanma suları, gıdalar ve kişiden kişiye yakın temas ile bulaşabilir. Enfeksiyon etnik azınlıklarda, geniş aile fertlerinde, düşük sosyoekonomik gelir seviyesine sahip ailelerde, aşırı kalabalık ortamlarda yaşayan çocuklarda sık görülür. *H.pylori* bazı çalışmalarda dental plak ve tükürükten de izole edilmiştir. *H.pylori* tanısında invaziv ve non-invaziv kökenli testler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada gastrik yakınmalı popülasyonda, mide antrum ve dental plaklarda RT-PCR(Real Time-Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile *H.pylori* DNA'sı varlığının araştırılmıştır.

Katkıda bulunan herkese teşekkür eder, saygılar sunarım.

IV

İÇİNDEKİLER

Kabul	ve
Onay.....	II
Önsöz	
.....	III

İçindekiler	IV
.....
Simgeler ve Kısaltmalar.....
VII	
Tablolar
VIII	
Şekiller.....
.IX	
ÖZET	1
.....
SUMMARY	2
.....
1.GİRİŞ	ve
AMAÇ	3
2.GENEL	
BİLGİLER	4
2.1.	
Tarihçe.....	4
2.2.	Mikrobiyolojik
Özellikler.....	4
2.2.1.	Kültür ve Biokimyasal
özellikler.....	5
2.2.2.	Antijenik yapı, virulans ve
patojenite.....	6
2.2.3.	Bulaşma
yolları.....	7
2.2.4.	
Patogenez.....	7
2.2.4.1.	<i>H.pylori</i> 'nin duodenal ülser patogenezindeki
rolü.....	9
2.2.4.2.	Non-ülser dispepsi(Fonksiyonel dispepsi-FD)
.....	10
2.2.4.3.	<i>H.pylori</i> ile asit, gastrin, pepsinojen ve somatostatin
ilişkisi.....	10
2.2.5.	Mide karsinomu
.....	10
2.2.6.	<i>H.pylori</i> 'ye immunolojik yanıt.....
12	
2.3.	Dental plak-gastrit ilişkisi
13	
2.3.1.	<i>H.pylori</i> 'nin ağızdaki kolonizasyonu
13	

14	2.3.2. Ağızdan izolasyonu.....
15	2.3.3 <i>H.pylori</i> 'nin midedeki kolonizasyonu.....
16	2.3.4. Dental plak-gastrit ilişkisinin irdelenmesi.....
17	2.4. <i>H.pylori</i> epidemiyolojisi.....
18	2.5. Tedavi.....
19	2.5.1. Kombinasyon tedavileri.....
20	2.5.2. Tedavi Kriterleri.....
V	
21	2.5.3. <i>H.pylori</i> enfeksiyonlarında ilaç direnci.....
22	2.6 Korunma ve kontrol.....
23	2.6.1. Aşı.....
23	2.7. TANI.....
23	2.7.1. Kültür ve histolojik inceleme.....
24	2.7.2. Hızlı üreaz testi(CLOtest)
25	2.7.3. Üre Solunum Testi.....
25	2.7.4. Serolojik testler.....
26	2.7.5. <i>H.pylori</i> Dışkı Antigen testi.....
27	2.7.6. PCR.....
29	3. GEREÇ VE YÖNTEM.....
29	3.1. Hastalar.....
29	3.1.1. Araştırmanın şekli.....
29	3.1.2. Araştırmanın yapıldığı yer ve özellikleri.....

29	3.1.3. Araştırma evreni.....	29
29	3.1.4. Örneklem seçimi.....	29
29	3.1.5. Biyopsi örneklerinin alımı.....	29
30	3.1.6. Dental plak örneklerinin alımı.....	30
30	3.2. Testler.....	30
31	3.2.1. Dental plak örneklerinden <i>H.pylori</i> DNA'sının izolasyonu.....	31
32	3.2.2. Mide biyopsi örneklerinden <i>H.pylori</i> DNA'sının izolasyonu.....	32
32	3.2.3. <i>H.pylori</i> DNA PCR Master Miks içeriği.....	32
33	3.2.4. <i>H.pylori</i> DNA PCR Reaksiyon Miks içeriği.....	33
34	3.2.5. <i>H.pylori</i> kontrolleri.....	34
34	3.2.6. Kalite kontrol kitleri.....	34
34	3.2.7. İstatistiksel değerlendirme.....	34
35	4. BULGULAR.....	35
43	5. TARTIŞMA.....	43
57	6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
57	6.1. Sonuç.....	57
58	6.2. Öneriler.....	58
59	KAYNAKLAR.....	59
	VI	
	EKLER.....	66
	Anket formu.....	67

VII SİMGELER VE KISALTMALAR

RT-PCR : Real Time-Polymerase Chain Reaction

MALT : (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue-Mukosa ilişkili Lenfoid Doku)

Vac A : Vakuol yapıcı sitotoksin

Cag A : Cytotoxin Associated gen A

Ig : Immunglobulin (IgG, IgM, IgA gibi)

FD : Fonksiyonel dispepsi
PMNL : Polimorf nüveli lokosit
IL₁ : Interlokin
TNF : Tümör nekrosis faktör
P : penisilin
AMP : ampisilin
AMX : amoksisilin
E : eritromisin
CN : gentamisin (CN)
TE : tetrasiklin
H₂RA : Histamin₂-reseptör antagonistleri
RBC : Ranitidin–bizmuth citrate
PPI : proton pompa inhibitörü
KLA : klaritromisin
MET : metronidazol
IMD : imidazole
Q-PCR : Kantitatif real-time PCR
UBT : Üre nefes testi

VIII

TABLolar

Tablo	1.	<i>H.pylori</i> 'nin	bazı	temel
özellikleri.....		8		
Tablo	2.	<i>H.pylori</i> 'nin	peptik	ülser
mekanizması.....		8		oluşturma
Tablo	3.	<i>H.pylori</i>	tedavisinde	güncel
seçenekler.....		21		
Tablo	4.			<i>H.pylori</i> 'nin
tanıtısı.....				25
Tablo	5.	PCR	reaksiyonundaki	solusyon
hacimleri.....				33

Tablo 6.	<i>H.pylori</i>	-DNA	PCR	Reaksiyon	Miks	
miktarları.....						33
Tablo 7.	<i>H.pylori</i>	-DNA	PCR	amplifikasyon		
programı.....						34
Tablo 8.	Hasta ve kontrol	gruplarının		demografik		
özellikleri.....						35
Tablo 9.	Gastrik biyopsi örneklerinde	farklı yöntemlerle	<i>H.pylori</i>			
sıklığı.....						35
Tablo 10.	Farklı grupların	dental plaklarında	<i>H.pylori</i>			
varlığı.....						36
Tablo 11.	Hasta grubunda gastrik biyopsi ve dental plak örneklerinde	<i>H.pylori</i>				
Varlığı.....						36
Tablo 12.	Hasta grubundaki bireylerin tanıtıcı özellikleri ve bunlarda	<i>H.pylori</i>				
Varlığı.....						37
Tablo 13.	Kontrol grubu bireylerin tanıtıcı özellikleri.....					38
Tablo 14.	Hasta grubunda ağız hijyeni uygulama durumu ve	<i>H.pylori</i>				
varlığı.....						39
Tablo 15.	Hasta grubunda ağız hijyeni uygulama					
durumu.....						40
Tablo 16.	Hasta grubu bireylerin ağız muayene bulguları.....					40
Tablo 17.	Kontrol grubu bireylerin ağız muayene					
bulguları.....						42

IX
ŞEKİLLER

Şekil 1. *Helicobacter pylori*. İnce kıvrık şekilli bakteriler..... 5

Şekil 2. Üç günlük kanlı ağarda *H.pylori*..... 6

Şekil 3. Sosyoekonomik seviye ile ilintili Dünya *H.pylori* seroprevalansı

.....18

Şekil 4. Üreaz oluşma mekanizması.....

ÖZET

Afyon İlindeki Gastrik Yakınlı Hastaların Dental Plak ve Mide Biyopsi Örneklerinde *Helicobacter pylori*'nin Real Time-PCR ile Araştırılması

Helicobacter pylori, kronik gastritin ana nedeni olup gastrik ve duodenal ülser gelişmesinde de rolü vardır. Dental plak, *H.pylori* için bir rezervuar olabilir fakat ağız mikroflorasının *H.pylori* için kalıcı bir rezervuar olduğu hipotezi hala tartışılmaktadır. Bu çalışmada, gastrik yakınlı popülasyonda, mide antrum ve dental plaklarda Real Time-PCR yöntemi ile *H.pylori* DNA'sı varlığı ve bu enfeksiyon ile oral hijyen indeksi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine rutin endoskopi için başvuran 60 hasta ile asemptomatik kontrol grubu olarak 40 kişi değerlendirildi. Hastaların dental plakları Sillnes ve Loe'nın plak indeksine göre değerlendirildi. Supragingival plaklardan ve mideden alınan örneklerde *H.pylori*'nin spesifik internal üreaz genleri RT-PCR ile araştırıldı. Mide antrum biyopsileri ayrıca histolojik olarak ta değerlendirildi.

Gastriti olan 60 hastanın 51'inde (% 85) antrum biyopsi örneklerinin histolojik incelenmesi ile, 44'ünde de (% 73.3) RT-PCR ile *H.pylori* saptandı. *H.pylori* 60 hastanın 5'inin(% 8.3) dental plak örneklerinde bulundu. Bu 5 hastanın 4'ünde (% 80) gastrik biyopsi örneklerinden *H.pylori* saptandı. Kronik gastriti olan 4 hasta, dental plak ve antral örneklerinde *H.pylori* taşımakta idi. Bu hastaların birinde displazi ve metaplazi belirlendi. Kontrol grubunda ise sadece bir kişinin dental plağında *H.pylori* RT-PCR ile pozitif bulundu. Bu çalışmada gastrik *H.pylori* enfeksiyonu ile dental hijyen, dental taşıyıcılık, periodontal hastalık yada protez kullanımı arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Oral kavite, *H.pylori* enfeksiyonu için rezervuar ve oral sekresyonlar da mikroorganizma bulaşı için önemli bir yol olabilir. Diş plaklarındaki *H.pylori*'nin varlığı antibiyotik tedavisi sonrası gastrointestinal reenfeksiyonlar ve ülser relapsları için bir risk faktörüdür.

Anahtar Sözcükler: *Helicobacter Pylori*, Dental Plak, Gastrik Biyopsi, RT-PCR.

SUMMARY

Detection of *Helicobacter Pylori* in Dental Plaque and Gastric Biopsy Samples of Patients Whose Gastric Infections By Real Time-PCR in Afyon Region

Helicobacter pylori are regarded as an important pathogen playing a key role in the pathogenesis of peptic ulcer. Dental plaque has been suggested as a reservoir for *H.pylori* but the hypothesis that the oral microflora may be a permanent reservoir of *H. pylori* is still controversial. The aims of this study were to determine the presence of *H. pylori* DNA in the gastric antrum and dental plaque of a Turkish population by RT-PCR and to investigate the relationship between this infection and the oral hygiene index.

Sixty patients from the Hospital of Kocatepe University School of Medicine, attending for routine gastroscopy, and 40 asymptomatic subjects (control group) were evaluated. The patients' dental plaque was assessed by the plaque indices of Sillness and Loe. Supragingival plaque was analysed by a RT PCR for a specific internal urease gene. Gastric antrum biopsies were taken for histological examination and RT-PCR.

H.pylori was detected by histological examination in antral samples from 51 (85 %) and by RT PCR 44(73.3 %) of 60 patients, all of who had gastritis. *H.pylori* was also detected in dental plaque samples of 5 (8.3 %) of the 60 patients. In 4 (80 %) of these 5 patients, *H.pylori* was identified in the gastric biopsy. Four patients with chronic gastritis carried *H. pylori* in dental plaque and antral samples. Of these patients, one also had dysplasia and one had metaplasia. Only one subject in the control group was positive by PCR. There was no correlation between gastric *H.pylori* infection and dental hygiene, dental caries, periodontal disease or use of dentures. The oral cavity may be a reservoir for *H.pylori* infection and oral secretions may be an important means of transmission of this microorganism. *H.pylori* in dental plaque may represent a risk factor for gastrointestinal re-infection and ulcer relapse after antibiotic therapy.

Key Words : *Helicobacter pylori*, dental plaque, gastric biopsy, RT-PCR.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Helicobacter pylori'nin kronik aktif gastrit, peptik ülser (mide, duodenal), mide karsinomu ve MALT lenfoma ile ilişkisi değişik çalışmalarla ortaya konmuştur (1). Yapılan çalışmalarda Afyon bölgesinde *H.pylori* seroprevalansının ülke oranlarının üzerinde varlığı da belirlenmiştir (2).

H.pylori, kısa sarmallı ve S harfi şeklinde (bazen kokoid formunda), katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, 0.5-0.9x3 µm boyutlarında, gram (-) bir mikroorganizmadır. *H.pylori* midede antrumda yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirip, çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkisinden korur. *Helicobacter* genusu içinde sadece *H.pylori*'nin konakçısı insandır. *H.pylori* midede antrumda mukus tabakası içinde serbest olarak yer almakla birlikte, adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışma ve hücre içi endositozu da söz konusudur (1).

H.pylori enfeksiyonunda genetik yatkınlık söz konusudur. *H.pylori* eşler arasında ve aile içi kişiden kişiye yakın temasla bulaşabilir. Ancak seksüel aktivite bir risk faktörü değildir. *H.pylori* enfeksiyonunun düşük sosyoekonomik gelir seviyesi ve aşırı kalabalık aile ortamları ile de ilişkisi vardır. *H.pylori* farklı çalışmalarda dental plak ve tükürükten de izole edilmiştir. İçme-kullanma suları ve kontamine gıdalarla bulaş söz konusudur. Kedi ve evcil kümes hayvanlarıyla da bulaş olabilir. *H.pylori*'nin su kaynaklı enfeksiyonlarda görülmesi ve feçesten izole edilmesi fekal-oral bulaşı da doğrular. Üst gastrointestinal endoskopilerde % 1-3 oranında geçiş rapor edilmiştir. Mesleki risk grupları olarak da gastroenterolojistler, endoskopistler ve diş hekimleri sayılmaktadır (1).

H.pylori tanısında invaziv (histopatoloji, kültür, hızlı üreaz testi) ve non-invaziv (Üre nefes testi, serolojik testler, Gaita Antijen Testi, PCR) testler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada gastrik yakınmalı hastaların dental plak ve mide biyopsi örneklerinde *H.pylori*'nin RT-PCR ile araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

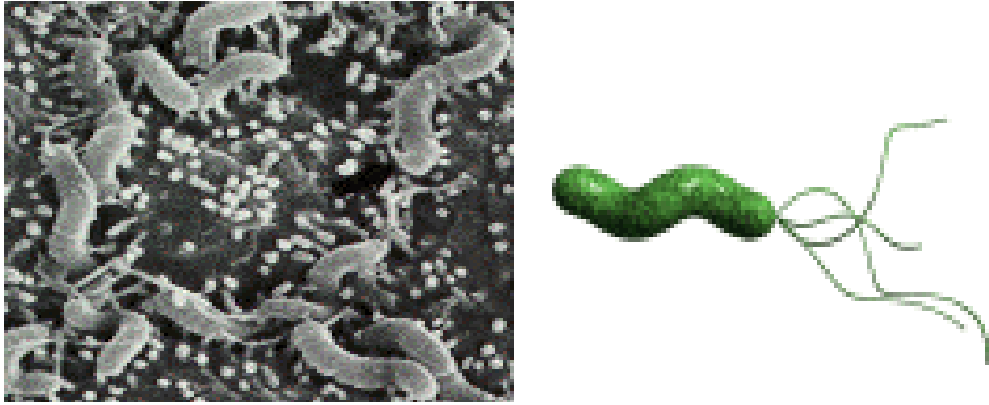
2.1. Tarihçe

Helicobacter pylori, yüzyılımızın başından beri insan mide salgıları içinde görülmesine karşın, kronik aktif gastrit ve peptik ülserler ile midenin adenokarsinomu arasındaki ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır. 1893 yılında Bizzozero köpek midesinde spiral bir mikroorganizma gözlemiş, 1906'da Krienitz benzer bir bakteriyi mide kanserli bir hastanın midesinden izole etmiş, buna rağmen bilim 1982 yılına kadar mideyi asitli ortamından dolayı steril kabul etmiştir. *H.pylori* ilk kez 1983'de Warren ve Marshall'ın Avusturalya'da *Campylobacter* benzeri spiral mikroorganizmaların insan midesinde kolonize olduğunu göstermesiyle dikkatleri çekmiştir. 1989 yılında Goodwin ve arkadaşları bu mikroorganizmayı *Campylobacter* genusundan tamamen ayırmış; helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için *Helicobacter pylori* adını vermişlerdir. Fiberoptik gastroskopi teknolojisinin gelişmesi, bu yöntemin gastrit ve peptik ülserli hastalara kolaylıkla uygulanabilmesi, günümüzde *H.pylori*'nin bu hastalıkların etiyolojisinde %30-50 oranında rol oynadığı göstermiştir. Peptik ülser etiyolojisinde genetik yatkınlık, çevresel ve stres faktörleri, asit sekresyonu, mukozal direnç bozukluğu gibi zemin hazırlayıcı faktörler yanı sıra mide mukozasında *H.pylori* varlığı da sayılabilir. Ancak, hastalar kadar asemptomatik bireylerin kanlarında da anti-*H.pylori* antikörlerinin bulunması, bu mikroorganizmanın varlığında her zaman peptik ülserin de bulunabileceği düşüncesine uymamaktadır (3, 4).

2.2. Mikrobiyolojik özellikler

H.pylori, kısa sarmallı ve S harfi şeklinde (bazen kokoid formunda), katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, 0.5-0.9x3 µm boyutlarında, gram (-) bir mikroorganizmadır. Tek uçtan çıkan 4-7 flajeli ile lofotriköz görünümdeki bu bakteri hareketlidir. Bakterinin dış membranı örtü şeklinde devam ederek flajelleri de kaplar (Şekil 1) (5).

H.pylori midede antrumda yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirip, çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkisinden korur. Helicobacter genusu içinde sadece *H.pylori*'nin konakçısı insandır. *H.pylori* midede antrumda mukus tabakası içinde serbest olarak yer almakla birlikte, adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışma ve hücre içi endositozu da söz konusudur. *H.pylori*'nin kronik aktif gastrit, peptik ülser (mide, duodenal), mide karsinomu ve MALT lenfoma ile ilişkisi değişik çalışmalarla ortaya konmuştur (5).



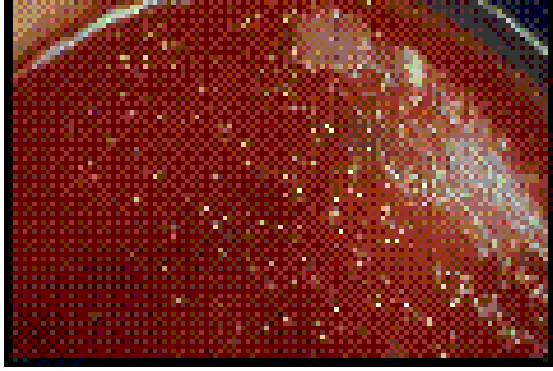
Şekil 1. *Helicobacter pylori*. İnce kıvrık şekilli bakteriler.

2.2.1. Kültür ve biyokimyasal özellikler

Zorunlu mikroaerofilik bir mikroorganizma olup % 5-10'luk CO₂'li ortamlara gereksinim duyar. Yüzeyi kurumuş besiyerlerinde üreyemez. *H.pylori*, % 5-7 at kanlı agarda zayıfta olsa bir hemoliz oluşturur. Üremesi için uygun diğer besiyeri *Brucella*, çikolata, Colombia ve Skirrow agarlardır (Şekil 2)(3, 4, 6, 7).

Kan, hemin, serum, nişasta, kömür içeren besiyerlerini daha çok sever. Katı besiyerlerinde ise hareket yeteneğini yitirir. En iyi üreme ortamlarından biri de nemlendirilmiş çikolata agardır. İdeal olarak 37°C'de, % 98 nemli ve % 5-15 CO₂'li ortamlarda 4-7 günde yaklaşık 1-1.5 mm çapında, yuvarlak, dışbükey, şeffaf koloniler yapar (3, 4, 8, 9). *H.pylori* üreaz, katalaz, DNAase, alkalin fosfataz, lösinaminopeptidaz, gama glutamil amino peptidaz enzimleri salgılayabilir.

Bunlardan, özellikle “ürez testini”nin olumluluğuna yol açan ürez enzimi, mide örneklerinden bakterinin doğrudan tanımlanmasında kullanılmaktadır. *H.pylori*, antibiyotiklere duyarlılık bakımından da *Campylobacter fetus*'e benzer. Penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler, eritromisin, rifampisin, aminoglikozoidler, metronidazol ve bizmut bileşiklerine duyarlıdır. Kotrimoksazol, sefsulodin ve polimikrosinlere dirençlidir. Ayrıca, safra tuzlarına duyarlılığı nedeni ile bağırsaklarda üremesi de olanaksızdır (3, 4, 10-12).



Şekil 2 : Üç günlük kanlı agarda *H.pylori*.

2.2.2. Antijenik yapı, virulans ve patojenite

Tablo 1’de gösterilen özellikler bu mikroorganizmanın virulans ve patojenitesinde çok önemli rol oynar. Fenotipik düzeyde tüm *H.pylori*’ler aynı olmakla birlikte genotiplerinde bazı farklılıklar vardır ve bu farklılığın ülser yapıcı etki ile de ilgisinin olduğu düşünülmektedir. *H.pylori*’lerin; lipopolisakkarit yapısı, Vakuol yapıcı sitotoksin, Citotoxin associated gen A (Cag A) ve nötrofil aktivasyonu bakımından farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bakteri, lipopolisakkarit antijenlerine dayanılarak tiplendirilebilir. Flajeller antijenleri ise hem *Campylobacter*’lerle hem de tür içinde ortak yapıdadır. Ayrıca “vakuol yapıcı sitotoksin” *H.pylori*’lerin %65’inde vardır ve epitel hücrelerinde vakuol oluşumu ile karakterli bir zararlanmaya yol açmaktadır (5, 13).

2.2.3. Bulaşma yolları

H.pylori enfeksiyonunda genetik yatkınlık söz konusudur. *H.pylori* eşler arasında ve aile içi yakın temasla bulaşabilir. Ancak seksüel aktivite bir risk faktörü değildir. Enfeksiyon etnik azınlıklarda geniş aile fertlerinde düşük sosyoekonomik gelir seviyesine sahip ailelerde, aşırı kalabalık ortamlarda yaşayan çocuklarda sık görülür. *H.pylori* bazı çalışmalarda dental plak ve tükürükten de izole edilmiştir. İçme ve kullanma sularında kontamine gıdalarla bulaş söz konusudur. Kedi ve evcil kümes hayvanlarıyla da bulaş söz konusu olabilir. *H.pylori*'nin su kaynaklı enfeksiyonlarda görülmesi ve feçesten izole edilmesi fekal-oral bulaşı da doğrular. Üst gastrointestinal endoskopilerde % 1-3 oranında geçiş rapor edilmiştir. Mesleki risk grupları olarak da gastroenterolojistler, endoskopistler ve son yıllarda diş hekimleri de sayılmaktadır (4-6).

2.2.4. Patogenez

H.pylori'nin insan organizmasında tek yaşayabildiği yer mide mukozasıdır. Mukoza biyopsi örneklerinde bu bakteriye genellikle rastlanır; mide salgıları ile tükürük ve safrada da bulunabilir. Etkenin prevalansı gençlik çağlarında yaklaşık % 20 iken, yaşla birlikte artarak % 50'lere çıkar. Bakterinin en sevdiği yer midenin antrum mukozasıdır. Bunun nedeni, bakterinin mukus salgısı yapan yerlerde daha kolay üreyebilmesidir. Burada doku invazyonu yapmadan yüzeye tutunarak çoğalır ve yaşar. Mide mukozasını örten mukus tabakasındaki nötrale yakın pH, mikroorganizmanın yaşamasını olanaklı kılar. Ancak özellikle intestinal mukozada üreyebilme yeteneği yoktur. Mide salgı bezlerinin derinliklerinde de üreyebilir. Bulunduğu yerde mukozalarda üreyerek mukozal değişikliklere ve kronik aktif gastrit ve peptik ülser neden olur. Etkenin epidemik karakterlerde hipoklorhidri ve akut gastrit yaptığı da bildirilmiştir (14, 15).

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

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

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

<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>H.pylori</i> enfeksiyonuna genetik yatkınlık ➤ Antrumun <i>H.pylori</i> ile enfeksiyonu
GASTRİT
GASTRİT + artmış asit yükü
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Duodenumda gastrik metaplazi

➤ Duodenuma <i>H.pylori</i> kolonizasyonu > DUODENİT
DUODENİT <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kolaylaştırıcı faktörler (ülserle yatkınlık, immün ve inflamatuvar yanıtlar, çevresel faktörler) + virulansı artmış <i>H.pylori</i> suşları ➤ DUODENAL ÜLSER

H.pylori'nin oluşturduğu kronik aktif gastritte mukoza yüzeyinde bakteri kolonizasyonunun neden olduğu polimorf çekirdekli lökosit infiltrasyonu vardır. Bakteriye nötrofiller içinde fagosite edilmiş şekilde de rastlamak olasıdır (16-18). *H.pylori*, salgıladığı üreaz enzimiyle CO₂ ve NH₄ oluşturur. Bu, bakteriyi mide sıvısı içindeki düşük pH'dan korur. Öte yandan NH₄, mide epitel hücreleri için toksiktir; hücreler arası tutunmayı azaltır ve etkenin salgıladığı sitotoksinlerin etkisini artırır. Gastrit oluşumu, özellikle de bu oluşumun kronikleşmesi, ülser oluşumunu provoke eder. Duodenal ülserlerde de, duodenumdaki antral hücrelerin metaplazileri, bu ülserlerin oluşum yeridir. Öte yandan, mukus salgılayan hücreler üzerindeki sitotoksik etki, koruyucu mukus salınımını azaltır. Bunda bakterinin ürettiği müsinaz enziminin de doğrudan etkisi vardır. Böylece, sindirim enzimleri doğrudan mukoza üzerine etki etme olanağı bulurlar. *H.pylori*'nin duodenumda nasıl ülser yaptığı tam açıklık kazanmamıştır. Antrum mukozasında yerleşen mikroorganizmanın duodenal bikarbonat salınımını engellediği, salgıladığı mediyatörler aracılığı ile de mukoza kayıplarına yol açtığı kabul edilmektedir (19-21).

2.2.4.1. *H.pylori*'nin Duodenal ülser patogenezindeki rolü

H.pylori önce mukozada akut bir gastrit yapmakta, gastrit 20-40 yıllık yavaş bir süreç içinde kronik gastrit ve gastrik atrofiye dönüşmektedir. *H.pylori*'nin organizmaya alınmasını takiben, bazen semptomatik, fakat genelde asemptomatik seyreden 7-10 günlük bir akut nötrofilik gastrit oluşur. Daha sonra mikroorganizma visküz mukus tabakayı delerek yüzey epitel hücrelerinin apikal membranına yerleşir. Burada hücreye yapışarak çoğalır, hastaların büyük çoğunluğunun immün yanıtı *H.pylori*'yi ortadan kaldırmaya yeterli olmaz ve kişide ömür boyu devam eden ve ancak antimikrobiyal tedavi ile düzelebilen bir aktif kronik gastrit gelişir.

H.pylori gastriti öncelikle mide antrumunda yerleşir, zamanla korpusa da geçerek pangastrit yapar. İleriki dönemlerde mukozada multifokal atrofi ve intestinal metaplaziye yol açar. *H.pylori* gastritinin temel histopatolojik özellikleri, yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi ile birlikte plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonudur (Tablo 2) (15, 21, 22).

2.2.4.2. Non-ülser dispepsi (Fonksiyonel dispepsi-FD)

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

Fonksiyonel dispepsili vakalarda *H.pylori* sıklığı *H.pylori*'nin etken olduğu bilinen hastalıklardan daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Birçok klinikte FD'li gruplara doğrudan "*H.pylori* pozitif hastalar" gözüyle bakılmaktadır. Bu tür gruplarda tedavinin etkinliğini belirlemek de oldukça zor olup kemoterapinin 6. haftasında etkenin direnci kırılırken, 8. hafta sonunda semptomların gerilediği gözlenebilmektedir. FD'li hastaların % 40-70'inde katı gıdaların boşaltılmasında ciddi gecikmeler saptanırken, *H.pylori* (+) hastalarda gastrik boşalmada gecikme sık görülmemektedir (23).

2.2.4.3. *H.pylori* ile asit, gastrin, pepsinojen ve somatostatin ilişkisi

Antrumda lokalize olan *H.pylori*'nin stimulan etkisi ile G hücrelerinden gastrin sekresyonu artmakta ve hipergastrinemi oluşmaktadır. Pepsin midenin fundus bölümü ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan güçlü bir sindirim enzimidir. Seruma da geçebilir ve kanda pepsinojen 1 ve pepsinojen 2 olarak

bulunur. *H.pylori* enfeksiyonu ve duodenal ülseri olan hastalarda pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri artmaktadır. *H.pylori*'nin başarılı eradikasyonundan sonra pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri azalmakta fakat pepsinojen 1 / pepsinojen 2 oranı artmaktadır (6, 13, 19-21, 24).

2.2.5. Mide karsinomu

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

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

Son çalışmalar, *H.pylori* enfeksiyonunun mide Mukosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) lenfoması için ciddi risk faktörü olduğunu göstermiştir. MALT lenfoma öncelikle düşük greydli B-cell lenfoma olup tüm mide lenfomalarının % 10'unu oluşturur. Normal mide MALT içermez, yalnız kronik *H.pylori* enfeksiyonundan sonra bulunur. Mide dokusundaki lenfoid infiltrasyon derecesi ile enfeksiyonun şiddeti ilişkilidir. Mide MALT lenfomalı 164 hastalık seride hastalığın tamamında *H.pylori* enfeksiyonu pozitif bulunmuştur. Mide epiteldeki kronik enfeksiyon sitokin indüksiyonuna yol açmış, IL₂, IL₈, T lenfositleri sitümüle ederek IL₆, IL₁₀ ve Tümör Büyüme Faktörü salınmasını, sonuçta lenfositlerin uyarılması ile IgA yapılmasını sağlamıştır. Kronik enfeksiyonun devam etmesi, B lenfositlerin sürekli uyarılması mide MALT

lenfomasını geliştirmektedir. Birçok alışma *H.pylori* eradikasyonunun MALT lenfoma gerilemesine yol açtığını göstermiştir (20).

H.pylori bugün, asitle birlikte, peptik ülser etiyopatogenezinde rol oynayan en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Duodenal ülser hastalarının % 90'ından fazlası *H.pylori* ile enfektedir. Sandıkçı ve arkadaşları yaptığı çalışmada 500 kişilik bir endoskopi grubunda *H.pylori* pozitifliği genelde % 86, duodenal lserde % 91, gastritde % 87, mide malignitelerinde % 85 olarak bulunduğu bildirilmiştir (4).

H.pylori'de var olan bazı özellikler, oluşturduğu immunolojik yanıt ve yaptığı kronik inflamasyon, mukozanın koruyucu mekanizmalarını zayıflatarak asit ve diğer zararlı etkenlerinin saldırısına açık hale gelmesine yol açar. *H.pylori*'nin postbrandial gastrin düzeyini arttırarak ve antral somatostatin düzeyini azaltarak mide asit sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Duodenum mukozasının devamlı fazla asit salgısı ile karşılaşması burada gastrik metaplazi oluşmasına yol açmakta, daha sonra *H.pylori* mideden duodenuma geçip bu metaplazik adacıklarda kolonize olarak duodenit oluşturmakta, bu da asidin mukozayı daha kolay ve çabuk tahrip etmesine yol açarak sonuçta ülser oluşturmaktadır (6).

H.pylori'nin mide kanseri ile ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte zaman içinde gastritin gastrik atrofide prekanseröz bir lezyon olmasından dolayı *H.pylori* bugün Dünya Sağlık rgt tarafından 1.dereceli karsinojen ilan etmiştir. Lancet'te 1993'de yayınlanan bir çalışmada *H.pylori* varlığının mide kanseri riskini 6 misli arttırdığı gösterilmiştir. MALT lenfoma isimli mide kanserinin % 90 oranında *H.pylori* ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve *H.pylori* eradike edilenlerin % 50'sinde lenfomanın düzeldiği rapor edilmiştir (21).

2.2.6. *H.pylori*'ye immunolojik yanıt

H.pylori enfeksiyonu konakta sistemik spesifik ve nonspesifik bir dizi yanıt oluşmasına neden olur. Bakteriye karşı nonspesifik savunma mekanizmaları mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve oral kavite ile midedeki diğer

antimikrobiale komponentlerdir. *H.pylori* midenin mukus bariyerini, spiral yapısı ve flagellası ile geçerek mide mukozasına ulaşmayı başarır. *H.pylori* mide mukozasına ulaştığında, epitel hücrelerinin birbirlerine temas ettikleri yerlere yapışır. Serbest kalan bakteriyel antijenler, kemotaksinler ve diğer komponentler özellikle PMNL ve makrofajları aktive eder. Daha sonra IL₁, IL₆, IL₈ ve TNF beta salgılanır. *H.pylori* antijenleri immatür B lenfositlerine sunulur ilk antikor yanıtı IgM şeklindedir. Daha sonra IgA ve IgG antikorları salgılanır. IgM birkaç ay içinde kaybolur, IgA ise mide mukozasındaki lokal yanıtın bir komponentidir ve daha uzun süreli kalır. Histamin midenin asit salgısını stimüle eder. Sistemik antikor yanıtının en önemli komponenti IgG özellikle de IgG₁'dir. IgA'nın ise alt sınıfı IgA₁'dir. IgA antikorları *H.pylori*'nin mide epiteline yapışmasını engeller. IgG₁ kompleman fiksasyon ve aktivasyonda rol oynar. Kısa ömürlü olan IgG₂ ve IgG₄ yanıtları yeni bir enfeksiyon lehine değerli bir bulgudur (4, 5).

Hücre sel immun yanıt: Lamina propria dağınık T lenfositler ve epitelde birkaç intraepitelyal T lenfosit bulunur. *H.pylori* enfeksiyonunda T lenfositler artar. Aktive edilen T lenfositleri kronik inflamasyonun genişlemesine neden olur. İnflamasyon kontrol altına alınamazsa devamlı epitel hasarı ile atrofik gastrit gelişir. Atrofik gastrit baskılayıcı mekanizmaların yetersiz çalışmasının göstergesidir. *H.pylori*'ye karşı antibiyotik tedavisi sonucu eradikasyon sağlanırsa hem IgG hem de IgA düzeylerinde, eradikasyon sağlanmasa bile antijen yükü ile alakalı olarak IgA düzeylerinde düşüş gözlenir (5).

2.3. DENTAL PLAK - GASTRİT İLİŞKİSİ

Gastritin etyolojisinde *H.pylori*'nin rol aldığı net olarak ortaya konmuştur. Aynı bakterinin dıştaşının var olabileceği de günümüzde halen tartışılan konulardandır. Aslında 1983 yılından beri giderek kuvvet kazanan bir hipoteze göre, *H. pylori*'nin en önemli rezervuarından birisi de dental plaklardır. Gastrit başarı ile tedavi edilse bile, bu bakteri salyaya karışarak yutulmakta ve mide mukozasını yeniden enfekte edebilmektedir (25, 26).

2.4.1. *H. pylori*'nin ağızdaki kolonizasyonu

Bu bakteri toplumun ağız florasında yaygın olarak bulunmaktadır. Yirmi - 60 yaş arasındaki bireylerin ağızlarında *H. pylori* görülme sıklığı %40-50'dir. Periodontal sağlığın bozulması ve kötü ağız hijyeni bulunduğu bakterinin ağızdan izolasyon sıklığının arttığı da iddia edilmektedir. Fakat bu bakterinin asıl rezervuarının önce dişeti cebi, sonra diş plağıdır, daha az sıklıkla dental plak olduğu bildirilmiştir. Subgingival plakta yaklaşık % 37, supragingival plakta % 21.9 oranlarında rastlandığı gösterilmiştir (26).

H. pylori, salyanın temas edebildiği yüzeylerde daha az kolonize olur, çünkü salya ve oral mikroflora üyeleri tarafından bakteri kolayca inhibe edilmektedir. Oral patojenlerden *Prevotella intermedia* ve *Streptococcus mutans*'ın kültür süzüntüleri *H.pylori*'yi inhibe etmektedir. Kültür süzüntüleri 80°C'de 60 dakika ısıtıldığında veya proteazlar ile muamele edildiğinde bu inhibisyon ortadan kalktığına göre muhtemelen bakteriyosin tabiatında bir engelleme vardır (26, 27).

Dişeti cebi içerisinde yer alan *H.pylori* buraya kirli besinlerle gelmiş olabileceği gibi, reflüks ile mideden de gelebilmektedir. Çünkü aynı gastritli hastanın ağızdan belirli zaman aralığıyla yapılan mikrobiyolojik muayenede, her zaman bu bakterinin bulunmadığı görülmüştür. Aynı gastritli hastanın ağızında bu bakteri zaman zaman kaybolmakta daha sonra yeniden ortaya çıkmaktadır. Bu bilginin elde edildiği çalışmalarda bir izolasyon kusuru yok ise, bu bakteri mideden ağıza gelebilmektedir (28).

Bir grup dispeptik hastanın gastrik antral mukozalarında % 45, diş plağında % 33 oranında *H. pylori* tespit edilmiştir. Hem diş plağında hem mide mukozasında *H.pylori* bulunan dispeptik hastaların oranı % 77.7'dir. Bu hastalarda, gastritin antibiyotikler ile tedavisi ve oral hijyenin düzeltilmesinden sonra *H. pylori* kolonizasyonunun kaybolduğu görülmüştür. Halbuki, sadece gastritin tedavisini hedef alan uygulamalarda, ağızdaki *H. pylori* kolonizasyonu engellenememektedir (28).

Benzer bir çalışmada, araştırmaya katılan hastaların % 98'inin ağızlarında, % 67'sinin gastrik antral mukozalarında *H. pylori* saptanmıştır. Sadece antibiyotik tedavisi uygulandıktan sonra bu bakteri, mideden kaybolmuş, ama ağızdaki kolonizasyonu devam etmiştir. Bu çalışmalar gastriti başlatan bakterinin rezervuarının dıştaşı ve dış plağı olabileceğini düşündürür. Gastritin tedavi edildikten sonra neden sık aralıklarla nüks ettiğini de açıklar. Rezervuarın antibiyotik ile ortadan kalkamayacağı, ancak dişhekimi müdahalesi ile ortadan kalkacağı düşünülmektedir (29).

2.3.2. Ağızdan izolasyonu

Ağızdan alınan mikrobiyolojik materyalin uygun besiyerine doğrudan ekimlerinde her 20 materyalden 1 tanesinde üreme kaydetmek mümkündür. Halbuki, mide antral mukozasının biyopsilerinde doğrudan ekimlerde bakteriyi üretmek daha mümkündür. Bu bakterinin oral suşlarının üretilemez (uncultivable) türden bile olduğu tartışılmaktadır. Bu bakterinin ağızdan kültürünü yapmak çok zor olduğu için ağızdaki varlığı diş plağından alınan materyalin içerisinde bu bakteriye özgü genomik DNA parçacıklarının PCR yöntemi ile çoğaltılarak araştırılmasına dayanır (29).

PCR testleri ile materyalin içerisinde Hp urease C geninin 294 bp'lik fragmanı veya cag A geninin 400 bp'lik DNA fragmanı aranır. Bu moleküller sadece *H. pylori*'de bulunmaktadır. Bu moleküler yapıların diş plağında bulunduğu gösterilmesi, o materyalde bu bakterinin varlığı anlamına gelir. Bu yöntem ile, biyopsileri normal bulunan 100 dispeptik hastanın salyasında % 84, diş plağında % 100, dişeti cebinde % 100 sıklıkla *H. pylori* saptanmıştır (29).

Bakterinin izolasyonunda başka bir metot da, materyali üre besiyerine ekmektir. *H. pylori* üreyi (diğerlerinden) hızlı parçalar. Fakat böyle testlerin doğruluk değeri daha azdır, nonspesifiktir. Çünkü plakta bulunabilecek yegane üreaz pozitif bakteri bu değildir. *A. actinomycetemcomitans* ve hatta proteus veya vibrio gibi Gram negatif barsak bakterilerinden bazıları üreaz testine erken pozitiflik verir (29). Yine de bu tarz çalışmalarda hızlı üreaz testlerinin dental plak

H.pylori araştırılmasında kolay, hızlı ve güvenilebilecek bir yöntem olduğu da bildirilmiştir.

2.3.3. *H. pylori*'nin midedeki kolonizasyonu

Dünya nüfusunun % 50'sinden fazlasının sindirim kanalında (ağız ve midelerinde) bu bakteri bulunmaktadır. Alkol ve sigara kullanımı kolonizasyon frekansını değiştirmemektedir. Oro-fekal yoldan kirli sular ile yayılma gözlenir. İnsanlara daha çok kirli gıdalar ile oral yoldan, yakın ilişki ile kişiler arası ve farklı tıbbi müdahaleler ile dışarıdan bulaşması çok mümkündür. Karasinekler ile de taşındığı iddia edilmiştir. Kedilerin ağızında, deniz memelilerinden sadece yunusların salyalarında bulunur. Ana rezervuarı insandır. B tipi gastrit sebebi olabileceği kesinlik kazanmıştır. Bu bakteri mide asidine direnebilir ve mide mukozasına penetrasyon kabiliyeti vardır. Gastriti bulunan asemptomatik ve semptomatik hastaların mide yıkama suyundan izole edilir. Mukozada metaplazik transformasyonlara sebep olur. Metaplaziler prekanseröz bir gelişmedir ve mide kanserine dönüşebilir. Zaten bu bakteri kanserojen özelliğini ağızda da gösterir. Ağız kanserlerinin yüzeylelerinden alınan sürüntü materyallerinin %100'ünde (n=58) *H. pylori* üretildiği bildirilmiştir (29).

H. pylori gastriti proton pompası inhibitörü ve antibiyotik kombinasyonları ile tedavi edilir. Bilinen bir bağışıklığı yoktur, bu sebeple tamamen iyileşse bile nüks çok siktir. Bu sebeple gizli kalmış bir rezervuar beklentisi hakimdir. Bu rezervuar dış plağı olabileceği gibi, sürekli yenmesi alışkanlık haline gelmiş kirli gıdalar da olabilir (1).

Sağlıklı bireylerin serumlarında *H. pylori*'ye özgül IgG antikorlarının prevalansı ortalama %40-50 arasındadır (10-19 yaş gurubunda %27, 40-60 yaş grubunda %50). Ağızlarında *H. pylori* tespit edilen bireylerin serumlarında *H. pylori*'ye özgül IgG antikor prevalansı %80'dir. Bu durum, bu antikorların koruyuculuk değerinin az olduğunu gösterir (1).

Ellibeş peptik ülserli hastanın 1 haftalık tedavisi bitirilip iyileştikten 4 hafta sonra yapılan mikrobiyolojik muayenesinde bütün hastaların (%100) ağızlarında, ve %90'ının midelerinde bakteri kolonizasyonu devam etmiştir. Ağızdaki bakteri odakları ortadan kaldırılmadıkça, antibiyotik tedavisi ile mide mukozasındaki bakteriler kısmen elimine olmaktadır (30).

2.3.4. Dental plak - gastrit ilişkisinin İrdelenmesi.

H. pylori'nin sebep olduğu gastritin sık tekrarlama, sürekli kontaminasyon yapan gizli bir odak aramayı haklı kılar. Diş plağı ve dental plakları bu bakterinin potansiyel rezervuarıdır. Diş plağından salyaya karışan *H. pylori*, yutularak midede kolonize olmaktadır. Çünkü, ağızda kolonize olan bu bakteriler karbon-14 işaretli üre yardımıyla işaretlenmiş, midedeki kolonizasyonunun % 60 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, gastrit hastasının ağızdan izole edilen *H. pylori* ile aynı hastanın mide yıkama suyundan izole edilen *H. pylori*'nin DNA sekans analizleri bu iki bakterinin aynı olduğunu göstermektedir. O halde bu bakterinin yutulduğu kesindir (30). Fakat, ağızda hiç diş (dolayısıyla diş plağı ve diştaşı) bulunmayan bireylerde de gastrit görülebilmektedir ve aynı sıklıkta nüks etmektedir. O halde diş plağı ve diştaşları, bakterinin yegane rezervuarı değildir, ama hastalığın sık tekrarlamaında önemli bir sebeptir (30-32).

Ayrıca, diş plaklarında *H. pylori* kültürü pozitif olan bireylerin hepsi gastrit hastası olmamaktadır. Bunun tersi de mümkündür. Yani her gastrit hastasının diş plağında *H. pylori* bulunmamaktadır. Hastalığın konak duyarlılığı ile ilişkisi olmalıdır. Ayrıca, bazı yayınlarda böyle bir ilişki bulunmayabileceği ifade edilmektedir. Hasta grubunun (n=62) % 54'ünün mide yıkama suyunda *H. pylori* bulup hiçbirinin ağızda *H. pylori* bulunamayan raporlar vardır (33-34).

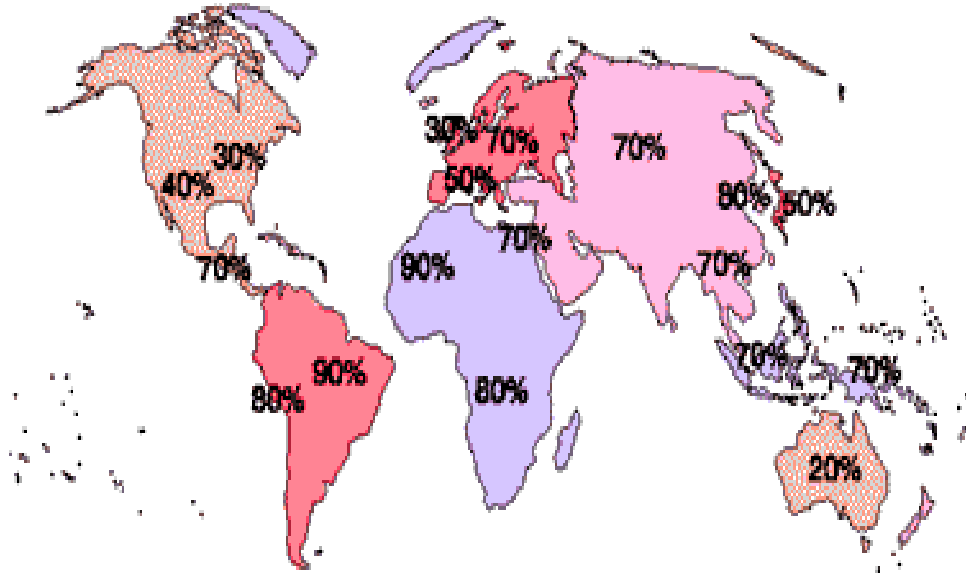
2.4. *H.pylori* Epidemiyolojisi

H.pylori enfeksiyonları dünyada oldukça yaygındır. Kalabalık yaşam, kötü hijyen koşulları ve düşük sosyoekonomik koşullar, enfeksiyon oranını arttırmaktadır. Enfeksiyona yakalanma oranları yaşla giderek artmaktadır. Etkenin bulaşma yolları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kontamine su ve gıdalar

sorumlu tutulmaktadır. Diğer olası bulaşma yolları tükürük, mide salgıları, kontamine yiyecekler ve dışkı olabilir. *H.pylori*'nin kedilerde de saptanmış olması, bulaşta en azından evcil hayvanların da rolünün olabileceği fikrini uyandırmaktadır (1, 4).

Enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde 20 yaş altı bireylerde % 75'ten fazla pozitif bulunmaktadır. Burada 0-8 yaş çocukların enfekte oluş hızı yıllık % 10 civarında olup enfeksiyon çocukluk çağında hızla kazanılmakta ve adolösan çağa gelmeden toplumun büyük kısmı enfekte olmaktadır. Ülkemiz için de durum benzerdir. Özden ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ilkokula başlama döneminde *H.pylori* %68 pozitif bildirilmiştir. Bir çalışmada Afyon bölgesi değişik yaş gruplarında ortalama *H.pylori* % 76.1 oranında pozitif bulunmuştur (2).

Gelişmiş ülkelerde durum tam tersi olup çocuk ve gençlerde enfeksiyon oranı düşük, erişkinlerde yüksektir (60 yaş üzerinde ancak % 50) ve bu yükseklik çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonların ileri yaşlara yansımaları "taşıyıcılık" şeklindedir. Buna gerekçe olarak düzelen ve gün geçtikçe artan sağlıklı yaşam koşulları sayılabilir. Bu ülkelerde tekrarlayan enfeksiyonlar da nadir görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaşa bağlı olarak enfeksiyon oranı artmakla birlikte yaşamın ileri yıllarında enfeksiyon etkileri de azalmaktadır. Çocuklarda görülen akut enfeksiyonlar pangastriite, daha az olarak da mide ülseri ve kanserine yol açabilmektedir. Yaşamın ileri yıllarında görülen akut enfeksiyon ise antral mukozada oluşan peptik ülserle ilişkilidir. Bakteri haftalarca suda aktivitesini korur, akarsuda canlılığı devam eder. Sporadik vakalar hipoklorhidri ile alakalidir. Mide entübasyon çalışmaları, hastalarda akut nötrofilik gastrit gelişebildiğini göstermiş, buna sebep olarak da *H.pylori* bulunmuştur (4).



Şekil 3: Sosyoekonomik seviye ile ilintili olarak Dünyada *H.pylori* enfeksiyon prevalansı. Amerika'da 50 yaş üstü bireylerde %50'nin üzerinde, Amerika'daki zencilerde %40-50, Latin Amerika'dan gelen göçmenlerde %60, Doğu Avrupa'dan gelenlerde ise %50 oranındadır. 40 yaş altı bireylerde %20 oranında *H.pylori* sıklığı saptanmıştır.

2.5. Tedavi

H.pylori penisilin (P), ampisilin (AMP), amoksisilin (AMX), eritromisin (E), gentamisin (CN), sefalosporinler, tetrasiklin (TE), florokinolonlar, imipenem (İPM) ve metronidazole (MET) duyarlıdır. Ayrıca, koloidal bizmut substrat ve bizmut subsalisilat da bakteri üzerinde etkilidir. Ülser sağaltımında kullanılan histamin₂-reseptör antagonistleri (H₂RA), sukralfat ve benzerlerinin antibakteriyel etkileri yoktur (1, 4).

2.5.1. Kombinasyon tedavileri

Sağaltımın temel prensibi, antibiyotik kombinasyonları ile H₂RA'lerinin birlikte verilmesidir. Eradikasyon olasılığı tekli antibiyotiklerde % 50-70, ikili antibiyotik kullanımında ise % 90 civarındadır.

Temelde ikili ve üçlü kombinasyon tedavileri olmak üzere iki ana rejim vardır. Pratikte kullanılan tedavi kombinasyonları;

1.Klasik bizmuth üçlü tedavisi,

2.*H.pylori* üçlü tedavisi,

3.Ranitidin–bismuth citrate (RBC) tedavisi,

4. Bismuth dörtlü tedavi şeklindedir (1, 4).

PPI (proton pompa inhibitörü) ve RBC köklü tedaviler günde iki kere ilaç kombinasyonu ile yapılmaktadır. Burada klaritromisin (KLA) 500 mg günde 2 kere, metronidazol (MET) 500 mg günde 2 kere veya AMX 1 g. günde 2 kere şeklindedir. PPI ve RBC'nin başarı oranları benzerdir. Tedavi süreleri 10-14 gün kadar sürer. *H.pylori* için antibiyotik duyarlılık testi yapılmış ise kür oranı % 95-99 olarak beklenir. Duodenal ülser dışında bu oranlar daha düşüktür (örneğin dispepsi). Cag-A (+) olgularda başarı oranı Cag-A (-) olgulara göre daha yüksektir. KLA+MET kombinasyonu KLA+AMX kombinasyonuna göre daha başarılıdır. Bismut ilaveli dörtlü tedavi (daha çok Birleşik Devletler'de tercih ediliyor) TE (500 mg), MET (250-500 mg), sekresyon azaltıcı ilaç olarak kullanılmaktadır. MET dirençli olgularda günde 3 kez 500 mg MET+PPI tedavisi ile iyi sonuçlar alınmaktadır. PPI dörtlü tedavisi ile mükemmel sonuçlar alınmakta olup özellikle yeni başlayan olgularda ya da tedavide başarısız kalınan hallerde kullanılmaktadır. Furazolidone dörtlü tedavisinde Furazolidone (monoamin oksidaz inhibitörü) günde 100 mg olarak kullanılır, PPI takviyesi ile tedavi tamamlanır. Bu tedavide bulantı, kusma, baş ağrısı, taşikardi gibi yan etkiler gözlenebilmektedir (1, 4).

Lansoprazole monoterapisi de antibiyotiklerle yapılan kombine tedaviler kadar etkin bulunmuştur (4).

PPI'nün KLA ve imidazole(IMD) ile kombinasyonunda % 89, AMX ve IMD ile olanda % 83, AMX ve KLA ile kombinasyonunda ise % 82 oranında başarı bildirilmiştir. Yapılan değişik çalışmalarda dörtlü kombinasyon tedavisinin(RBC, AMX, KLA ve MET) 3 gün süre ile % 95 oranında kür sağladığı gösterilmiştir. Antibiyotik kombinasyonlarında AMX ve KLA en etkin antibiyotikler olarak bulunmuştur. Buna rağmen en ideal tedavi; *H.pylori* için antibiyotik duyarlılık testi yaparak sağaltımı yönlendirmek olmalıdır (1, 4).

2.5.2. Tedavi Kriterleri

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

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

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

KLA için Birleşik Devletler'de % 11 civarında direnç bildirilmiştir. PPI veya RBC üçlü tedavisi ya da PPI dördü tedavisi önerilmektedir (Tablo 8).

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

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

Tablo 3'de anılan tedaviler 7-14 gün arasında kullanılır; PPI ile RBC tedavileri arasında fark saptanmamıştır. Fakat günümüzde *H.pylori* dirençli vakalarda RBC üçlü tedavisinin az da olsa diğer tedavilere göre avantajlı olduğu bildirilmiştir (4).

2.5.3. *H.pylori* enfeksiyonlarında ilaç direnci

Birçok çalışma mide asidinin *H.pylori*'yi antibiyotik etkisinden koruduğunu doğrulamaktadır. Pernisiyöz anemili hastalarda görülen aklorhidri durumunda *H.pylori* sayısı diğer mikroorganizmalara göre daha azdır. Bu olay mukozal immunitenin daha etkin çalışması, mikroorganizmanın virulansında azalma ve floraya yerleşen diğer bakterilerle etkileşim ile açıklanmaktadır. Asidin yokluğunda antibakteriyeller daha etkin olmaktadır. AMX tek başına % 20 eradikasyon sağlarken omeprazolle birlikte kullanılmasında bu oran % 60-70'lere çıkmaktadır (4).

Tablo 3. *H.pylori* tedavisinde güncel seçenekler.

Kombinasyon	Süre	Eradikasyon (%)
RBC 4x1 tab. AMX 4x500 mg + MET 4x250 mg	2 hafta	80
RBC 4x1 tab. TE 4x500 mg + MET 4x250 mg	2 hafta	80+
Omeprazole 2x20 mg.+ AMX 4x500 mg	2 hafta	70
Omeprazole 2x20 mg. AMX 4x500 mg + MET 4x250 mg	2 hafta	80+
Omeprazole 2x20 mg. KLA 4x250 mg + MET 4x250 mg	1 hafta	90
Omeprazole 2x20 mg. KLA 4x250 mg + AMX 4x500 mg	2 hafta	90
AMX 4x500 mg.+ MET 4x250 mg+H ₂ SA 2x150mg	2 hafta	70
KLA 4x250 mg + AMX 4x500 mg	2 hafta	80+

Gene gastrik metaplazide, özofagus alt kısmındaki Barrett epiteline ve dental plağa yerleşmiş mikroorganizma için antibiyotikler etkisiz kalabilmektedir.

Duyarlılık testlerinde *H.pylori*'nin üreyebildiği optimize edilmiş besiyerleri kullanılır. Ancak laboratuvarlar arasında üzerinde uzlaşılmış bir metod yoktur. Bunun sebebi de *H.pylori*'ye bağlı üreme zorluğu ve atmosfer şartlarındandır. Yapılan deneylerde sorulması gereken bir diğer soruda invitro test sonuçlarının invivo etkiyi ne oranda gösterebildiğidir. Birçok antibiyotik invivo olarak etkisiz bulunurken invitro deneylerde MIC'in (Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu) üzerinde değerler bulunmuştur. Burada bakteri mukus içerisinde sessiz kalır ve mikroorganizma üzerindeki etki kalkınca relaps olur. *H.pylori* oluşturduğu katalaz enzimi yardımıyla fagositozdan kurtulabilir. Bu sebepten dolayı antibiyotik konsantrasyonu, MBC'ünü (Minimal Bakterisidal Konsantrasyon) muhakkak geçmelidir. Kuru disk yöntemiyle ölçülen inhibisyon zon çapları ile mikroorganizmanın net olarak duyarlı ya da dirençli olduğunu söylemek her zaman mümkün olmamaktadır (4).

MET'ün anaeroplara ve mikroaerofil üzerine etkili olmasının sebebi bu antibiyotiklerin anaeroplara karşı özel biyokimyasal reaksiyonundan kaynaklanmaktadır. MET elektron akseptörüdür ve ilaç nitro grubunda redükte olur. Bu seçici toksisitenin temelinde nitro grubunun redükte olması için gereken redoks potansiyel değeri yatmaktadır. Bu değer anaeroblar için -430 , -460 mV arasında değişirken aeroblar için -350 mV'tur. Dirençli olan *H.pylori* suşları bu redoks potansiyeline erişemezler. Ancak anaerobik şartlarda inkübasyona devam edilirse mikroorganizma MET depolamaya devam eder ve sonraki yapılan antibiyotik duyarlılık deneylerinde duyarlı hale gelebilir (1, 4).

H.pylori hücreleri kompetran hücrelerdir ve doğal transformasyonla 3×10^5 oranında metronidazole dirençli hale gelebildiği gösterilmiştir. MET'e direnç gelişiminde batılı ülkelerde seyrek rastlanırken az gelişmiş ülkelerde hijyen şartlarına ve sık antibiyotik kullanımına bağlı olarak daha sık rastlanmaktadır. İlacın sık kullanımı direnç gelişiminde önemli bir gerekçe olmaktadır.

Makrolid antibiyotiklere karşı da spontan direnç gelişimi de söz konusudur. Dolayısıyla bu ilaçlar bir defa kullanılmalı, ikinci defa kullanılacaksa duyarlılık testine göre karar verilmesi önerilmektedir. Antibiyotiklerin etkisiz olmasında önemli bir faktör de *H.pylori*'nin mukozal hücrelere yapışmasından sonra glikoprotein yapıda bir salgı ile kaplanması ve bu maddenin de antibiyotiklerin (özellikle AMX için) hücreye ulaşmasını engellediği gösterilmiştir (1, 4).

2.6. Korunma ve kontrol

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

2.6.1. Aşı

H.pylori eradikasyonu için gelecekte üzerinde en çok durulacak konu aşısıdır. Hayvan deneyleri tamamlanmak üzere olup aşının çok yakın zamanda kullanımda olacağı bildirilmektedir. Aşı geliştirilirse risk grupların tam olarak tanımlanması ve kimlerin aşılacağı üzerinde durulması gereken önemli araştırma konuları olacaktır. İlk tanımlanan protektif antijenler ısı şok protein A ve Vac-A gen bölgesidir (4).

2.7. TANI

H.pylori tanısında *invaziv* (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi) ve *non-invaziv* (üre nefes testi, serolojik testler, Stool Antijen Testi, PCR) testler kullanılmaktadır (Tablo 3). Serolojik testler daha çok kitle taramalarında ve geçmişteki *H.pylori* enfeksiyonu ile temasın varlığının araştırılmasında kullanılır. Dispeptik hastalarda önce serolojik araştırma yapılır. Tedavi öncesi histoloji ve kültür, tedavi takibinde ise üre solunum testi daha yararlıdır (1, 4, 35).

2.7.1. Kültür ve Histolojik İnceleme

H.pylori enfeksiyonlarının tanısında etkene yönelik bakteriyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Endoskopi sırasında alınan örneklerin mikroaerobik koşullarda (% 90 azot, % 5 oksijen, % 5 karbondioksit) kültürü yapılabilir. Üreyen tipik bakterilerde üreaz, katalaz ve oksidaz enzimlerinin varlığı tanı koydurucudur. Ayrıca, bu kolonilerden Gram, Giemsa ya da Warthin–Stuart yöntemiyle boyanmış preparatlar hazırlanır. Mikroskopik incelemelerde tipik bakteriler görülür. Ancak burada dikkat edilmesi gereken konu, etkenin genellikle yaygın değil de fokal şekilde ürediği için, biyopsi örneklerinde saptanamaması, her zaman için negatif olarak değerlendirilmemeli, doğrulanmalıdır (4, 5, 9, 36).

Standart mide biyopsisi, histolojik identifikasyonda bir başka invaziv seçenektir. *H.pylori* araştırılmasında biyopsi materyali ve epitelyal tabakalar rutin olarak boyanır. HE boyası ile *H.pylori*'nin tanımlanması güçtür. Fakat etrafında PMNL artması *H.pylori* enfeksiyonu lehine bir göstergedir. Giemsa boyası ile *H.pylori* kolayca boyanır ve araştırılır.

2.7.2. Hızlı Üreaz Testi (CLOtest)

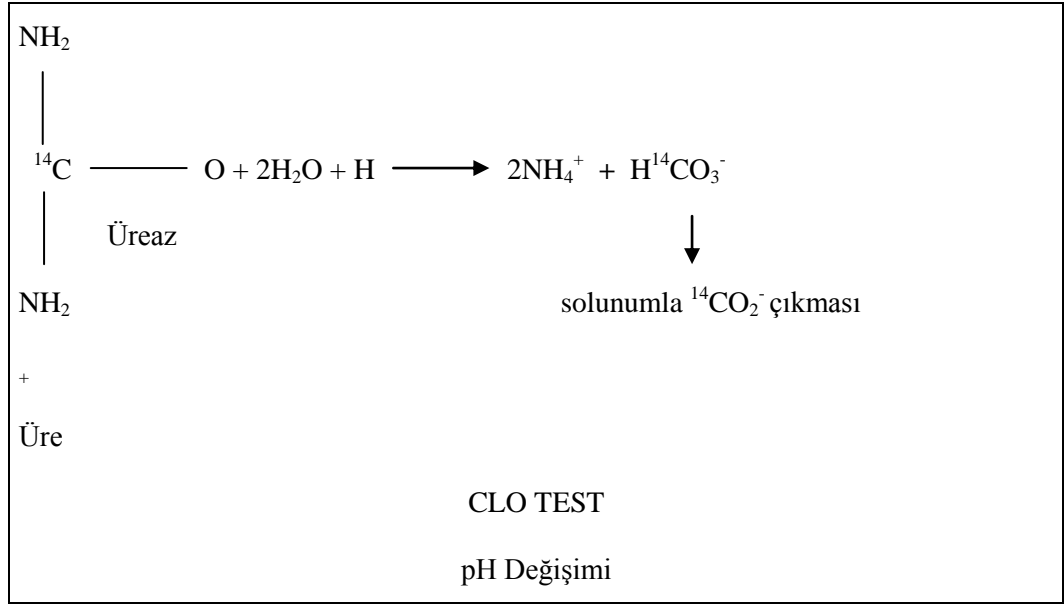
CLO(Campylobacter Like Organism) test, geliştirilen ilk ticari üreaz testidir. Bu test, fenol red ve üre içeren bir agar jelden oluşur (23). CLOTest, %90'dan fazla sensitif ve spesifik olan ve yaygın kullanılan bir testtir. Bu testte; mide biyopsi örneklerindeki *H.pylori*'lerin, çıkardıkları üreaz enziminin aktivitesi araştırılmaktadır. Biyopsi örneklerindeki üreaz enzimleri, üre ve pH değişikliğine duyarlı boya içeren bir ortamda üreyi parçalar ve açığa çıkan OH iyonları ortamda renk değişikliğine neden olur. *Yersinia enterocolitica* ve *Proteus vulgaris* gibi üreazı pozitif olan bakterilerin varlığında karışıklık doğabilir. Fakat *H.pylori* varlığında üreaz testi 1 saat içinde olumlu sonuç verir, diğer bakterilerde ise 12 saat gerekir. Bu test invaziv (endoskopi ve mide biyopsisi ile) bir yöntem olmasına karşın, duyarlı ve özgüldür (36, 37).

Tablo 4. *H.pylori*'nin tanısı.

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

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

Şekil 4. Üreaz oluşma mekanizması.



2.7.3. Üre solunum testi

Noninvaziv ve ürenin hidrolize prensibine dayanan bir testtir. Midede *H.pylori*'nin varlığında üre hidrolize olur, solunumla açığa çıkar. Bu testte radyoaktif karbon (C_{14} veya C_{13}) ile işaretlenmiş ürenin ağızdan alımı, bunun bakteri tarafından parçalanması ve sonuçta ortaya çıkan işaretli CO_2 'nin ekspirasyon havasında saptanması esasına dayanır (Şekil 4). Ancak bu test duyarlı olmasına karşın(% 95), çok özgül değildir, daha çok eradikasyonun doğrulanmasında kullanılır. Tedaviden hemen sonraki dönemlerde yalancı negatiflikler gözlenebilir (1, 4).

2.7.4. Serolojik testler

H.pylori ile gastrik mukozanın enfeksiyonu lokal immün yanıt yanında sistemik yanıtla da sonuçlanır. Serumda spesifik IgG ve IgA; midede salgısal IgM ve IgA düzeyinin artışına neden olur. Antikorlar enfeksiyona karşı koruyucu olmaktan çok tanı değeri taşımaktadır (35). Bireyin geçmişte *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkisinin araştırılmasında kanda anti *H.pylori* IgG, M ya da IgA antikorlarının

aranması yararlı, ucuz ve hızlı testlerdendir. Ayrıca immüno-blot, kompleman birleşmesi, pasif hemaglutinasyon ve benzeri yöntemler de, başarı oranları yüksek olmamakla birlikte, anti *H.pylori* antikorlarının varlığını saptamaya yönelik ikincil testler olarak kullanılmaktadır. Serolojik yöntemler, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır. Başarılı tedavi edilen olgularda IgG yanıtı azalırken, nükslerde tekrar yükselir. Piyasadaki son dönem ELISA testlerinin duyarlılığı %100, özgüllüğü ise % 95'e ulaşmaktadır (35, 36).

2.7.4.1. Cag-A (Cytotoxin Associated Gen A)

Cag-A, *H.pylori* inflamasyonunda bakterinin mide mukozasına yapışmasında katkısı olan bir proteindir (4). Cag-A (+) suşla enfeksiyon, distal midede adenokanser ve duodenum ülseri gelişimi için riski artırdığından, Cag-A (+) suşla enfeksiyonun spesifik saptanması klinikle ilgili duruma gelmiştir. Cag-A (+) suşlarla enfeksiyonun saptanmasında serolojik testler, PCR ve RT-PCR kullanılabilir (35).

2.7.4.2. Vac-A (Vakuol yapıcı sitotoksin)

Vac-A taşıyan *H.pylori* suşları, değişik ökaryotik hücrelerde vakuolizasyona neden olan bir protein toksinin in vitro ekspresyonunu sağlar (35).

2.7.4.3. Lewis antijeni (LewisAg)

Lewis antijeni en iyi eritrosit yüzeyinde tanımlanmıştır ama gastirik mukozayı da içeren çeşitli tip epitelyal hücre üzerinde de bulunur. Lewis kan grup antijenleri *H.pylori* LPS'inin antijenik epitoplardır. Bu Ag'ler serolojik tiplendirme için uygun olduğundan epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir (35).

2.7.5. *H.pylori* Dışkı Antijen Testi

Bu yöntem, dışkı örneğindeki *H.pylori* antijeninin bu antijene spesifik monoklonal bir antikorla kaplı kolloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan kompleksin reaksiyon bölgesine kromotografik göçüne dayanır. Örneğin; Simple *H.pylori* Rapid Test'inde reaksiyon bölgesine gelen bu kompleks, reaksiyon bölgesinde bulunan *H.pylori* antijenine spesifik bir antikorla reaksiyona

girerek pembe renkli bir bant oluşturur. *H.pylori* olmayan örneklerde sadece mavi renkli kontrol bantı oluşurken, pozitif örneklerde pembe ve mavi (kontrol) bantlar oluşur (37).

2.7.6. PCR

Bakteriye özgü 16S ribozomal RNA'nın amplifiye edilmesine dayanan polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ise yaygın şekilde kullanılmaktadır. PCR, *H.pylori*'nin tanısında çok duyarlı ve özgül bir test olarak büyük ümitler sunmaktadır (1, 4).

Yapılan bir çalışmada gastrik biyopsi örneklerinde 16SrRNA, ureA ve Cag-A primerlerini kullanarak Real Time-PCR yöntemi uygulanmış ve 16SrRNA primeri ile yapılan RT-PCR'in duyarlı bir yöntem olduğunu saptamıştır. Ayrıca Cag-A primeri ile yapılan RT-PCR'in, enfeksiyonun identifikasyonunda duyarlı olduğunu da belirtilmiştir (35). PCR'in üstünlüğü, tükürük gibi nongastrik sıvılarda *H.pylori* DNA'sının saptanması ile non-invaziv olarak *H.pylori* tanısını yapabilmesidir. Çalışmalarda, bazı bireylerin tükürüklerinde PCR'in, midede bakteri saptanamadığı durumlarda pozitif olduğu açıklanmıştır (35).

Yapılan bir çalışmada 85 klinik biyopsi örneği kantitatif real-time PCR (Q-PCR), kültür ve histopatolojik incelemeye tabi tutulmuştur. *H.pylori* varlığı açısından, Q-PCR sonuçları ile kültür ve histopatoloji kıyaslandığında Q-PCR lehine anlamlı bir fark bulunmuştur. *H.pylori* tanısı için real-time Q-PCR'in diğer yöntemlerden çok daha duyarlı ve hızlı olduğu gösterilmiştir (38, 39).

Gastrik mukozada *H.pylori* varlığı ve yoğunluğunun saptanması için histolojik inceleme, üre nefes testi (UBT), biyopsi örneklerinden kültür, hızlı üreaz testi ve *H.pylori* genomunun RT PCR (TaqMan) ile araştırılması yöntemleri kullanılmış, RT PCR sonuçları, Sydney sistemi ile yapılan histolojik grade ve UBT ile kıyaslanmıştır. Test edilen bu beş metot içinde RT PCR'in *H.pylori* enfeksiyonu tanısında %100 duyarlı ve özgül olduğu belirtilmiştir (40).

Bir başka çalışmada da, mukozal hasarda önemli rol oynayan *H.pylori*'nin RT PCR yöntemi kullanılarak *Cag-A* ve *Vac-A* genleri ile genotipleri araştırılmış, intestinal metaplazi ile *Vac-A* geni arasında($p=0.045$) ve *Cag-A* geni varlığı ile gastrit sıklığı arasında anlamlı ($p=0.003$) bir ilişki olduğu bildirilmiştir (41).

Ayrıca gastrik biyopsi örneklerinde *Vac-A* geni amplifiye edilerek *H.pylori* tayini ve RT PCR yöntemi ile bu örneklerde klaritromisin direnci araştırılabilmektedir. Kültür pozitif gastrik biyopsi örneklerinin % 92.3'ünde klaritromisin duyarlılığı, 4 örnekte ise klaritromisin direncini gösteren A-G veya A-C mutasyonları saptanmıştır (42). Tüm bunlara karşın PCR ile yanlış (+) sonuçların olabileceği unutulmamalıdır (35).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

3.1.1. Araştırmanın şekli

Prospektif, kontrollü randomize bir çalışmadır.

3.1.2. Araştırmanın yapıldığı yer ve özellikleri

Örnekler, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniklerine gastrik yakınma ile yada endoskopi ünitesine gastroduodenoskopi nedeniyle sevk edilen toplam 60 hastanın mide biyopsi ve dental plak ile 40 sağlıklı bireyin dental plak örnekleri alındı. Testler ise anılan Üniversite hastanesinin Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

3.1.3. Araştırma Evreni

Bölgemizde yaşayan tüm gastrik yakınmalı ve ülserli bireylerdir.

3.1.4. Örneklem seçimi

Araştırma evreninden 25-50 yaş arası gastrit, ülser yakınmalı Gastroenteroloji polikliniği veya endoskopi ünitesine başvuran gönüllü bireylerden rastgele seçildi. Hastalar uygulama hakkında tam olarak bilgilendirilmiş, izin verdiklerine dair imzalı kağıt alınmış, bu işlemler için hastanın kendisi ya da sosyal güvenlik kurumundan herhangi bir ücret talep edilmemiştir. Ayrıca hastalar ve kontrol grubu bireylerden ağız-diş sağlığına yönelik bilgi ve uygulama düzeyleri de bir anket formu ile belirlenmiştir (Ek 1).

3.1.5. Biyopsi örneklerinin alımı

Sadece gastrik yakınmalı, biyopsi planlanmış bireylerden çalışma için ayrıca bir antrum biyopsi örneği daha alındı. Alınan antral biyopsi örnekleri çalışma yapılana kadar -20°C 'de saklandı. Her biyopsi öncesi endoskopi cihazının (Olympus GIF-XO 200, London UK) hasta mukozasına temas eden kısımları ve diğer tüm aparatlar dezenfektanlarla önerilen yöntemlerle temizlenmiştir.

3.1.6. Dental plak örneklerinin alımı

Bakteri plağı ölçülmesinde Silness-Löe plak indeksi kullanıldı. Bu endeks ile doğrudan dişlerin dört yüzü de marginal dişeti ile temasta olan bakteri plağı ve plak kalınlığı açısından değerlendirildi. Uygulamada önce üst kesici ve premolar dişler kurutuldu (20 saniye kadar) ve dental plak göz ve sond ile değerlendirilip endekslendi. Pamuk rulolar ile izole edilmiş, supragingival plaklar steril gazlı bez yardımı ile kontamine edilmeden ve kanatmadan mesiobuccal yüzeylerinden alındı. Plak örnekleri TE buffer içeren eppendorflara koyularak çalışma dönemine kadar -20°C 'de saklandı.

Silness-Löe plak indeksine göre (43);

- 0 – Gözle ve sond ile bakteri plağı gözlenmemiştir.
- 1 – Gözle seçilemiyor, sond ile kazınabiliyor.
- 2 – Gözle görülebilen yumuşak birikintiler, interdental bölge tamamen dolmamış.
- 3 – Belirgin kalın birikinti, interdental bölge tamamen dolu.

Calculus ise aşağıdaki indekse göre değerlendirilmiştir:

- 0 – Diş taşı yok.
- 1 – Diş yüzeyinin 1/3'ünü kaplayan supragingival diştaşı var.
- 2 – Diş yüzeyinin 1/3'ü ile 2/3'ü arasında kaplayan supragingival diştaşı var
- 3 – Diş yüzeyinin 2/3'den fazlasını kaplayan supragingival diştaşı yada subgingival alanda band şeklinde, yoğun diş taşı varlığı var.

3.2. Testler

Hastalardan ve sağlıklı kişilerden alınan dental plak örnekleri ve hastalardan alınan gastrik biyopsi örnekleri 1X TE buffer içinde steril eppendorf tüplerde DNA izolasyonu ve PCR uygulamaları yapılmaya kadar -20°C 'de saklanmıştır. Örneklerden *H.pylori* üre A geni RT-PCR (GeneAmp 7700 Sequence Detection System, AB) sistemi ile araştırılmıştır.

H.pylori DNA ekstraksiyonu Nucleospin Blood (Macherey-Nagel, Germany) kitleri ile önerilen prosedüre göre yapılmış, PCR miksleri hazırlanarak, 22,5 µl miks (miks, Forward Primer, Reverse Primer ve TaqMan Prop) + 2,5 µl hasta RNA veya DNA'sı RT-PCR termal cyclerinde çoğaltma yapılmıştır. Pozitif kontrolü için hücre kültüründen hazırlanmış ve değeri 10^6 ve 10^5 kopya/ml olan DNA standart alınmış, negatif kontrol için ise bidistile PCR grade su tercih edilmiş, elde edilen sonuçlar kalitatif olarak değerlendirilmiştir.

H.pylori'den DNA Ekstraksiyonu Nucleospin Blood kiti ile yapılmıştır.

Kit İçeriği:

- Buffer B1 (50 ml)
- Reagent B2 (12,5 ml)
- Buffer BW (2 x 75ml)
- Buffer BE (60 ml)
- Buffer B5 (2 x 20 ml)
- Proteinaz K (2 x 75 mg)
- Nucleospin Blood Columns (plus collecting tube) (250 Adet)
- 2 ml collecting tubes (500 Adet)

3.2.1. Dental plak örneklerinden *H.pylori* DNA'sının İzolasyonu

Dispeptik yakınması olan 60 hasta ve 40 kontrolden alınan dental plak örnekleri çalışma gününe kadar -20°C 'de saklandı. Çalışma günü örnekler oda sıcaklığında çözüldükten sonra iyice vortekslendi. Hasta örneği sayısı kadar 1.5

ml'lik mikrosantrifüj tüpü işaretlendi. 200 µl B3 solüsyonu ve 25 µl proteinaz K konuldu. 200 µl hasta örneği tüplere eklendi ve vortekslendi. Tüpler 70⁰C'de 40-45 dakika inkübe edildi. Daha sonra tüplere 210 µl %96'lık saf ethanol eklendi ve tekrar vortekslendi. Tüplerin içeriği Nucleospin Blood kolonlu tüplerine aktarıldı ve 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirildi ve üzerlerine 500 µl BW solüsyonu konulup, 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonlar tekrardan yeni toplama tüplerine aktarıldı ve üzerlerine 600 µl B5 solüsyonu eklenip 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Kolonlar son kez temiz toplama tüplerine konuldu ve 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. En son olarak kolonlar steril 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine konuldu ve üzerlerine 70⁰C'de ısıtılmış BE solüsyonundan 100 µl eklendi, oda sıcaklığında bir süre beklenildikten sonra 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi.

3.2.2. Biyopsi örneklerinden *H.pylori* DNA'sının İzolasyonu

Dispeptik yakınması olan 60 hastadan alınan biyopsi örnekleri çalışma gününe kadar -20⁰C'de saklandı. Çalışma günü örnekler oda sıcaklığında çözündükten sonra iyice vortekslendi. Hasta örneği sayısı kadar 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü işaretlendi. 200 µl B3 solüsyonu ve 50 µl proteinaz K konuldu. TE buffer içine alınmış olan biyopsi materyali, 200 µl TE buffer ile alınarak tüplere eklendi ve vortekslendi. Tüpler 70⁰C'de 1-2 saat inkübe edildi. Daha sonra tüplere 210 µl %96'lık saf ethanol eklendi ve tekrar vortekslendi. Tüplerin içeriği Nucleospin Blood kolonlu tüplerine aktarıldı ve 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirildi ve üzerlerine 500 µl BW solüsyonu konulup, 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonlar tekrardan yeni toplama tüplerine aktarıldı ve üzerlerine 600 µl B5 solüsyonu eklenip 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Kolonlar son kez temiz toplama tüplerine konuldu ve 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. En son olarak kolonlar steril 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine konuldu ve üzerlerine 70⁰C'de ısıtılmış BE solüsyonundan 100 µl eklendi, oda sıcaklığında bir süre beklenildikten sonra 11.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi.

3.2.3. *H.pylori*-DNA PCR Master Miks İçeriği

Tablo 5'deki reaktifler toplam PCR reaksiyon hacmi 25 µl'ye göre hazırlandı.

3.2.4. *H.pylori* -DNA PCR Reaksiyon Miksi Hazırlığı:

Tablo 6'da belirtildiği gibi örnek ve standart sayısı kadar toplam *H.pylori*-DNA PCR reaksiyon miksi; miks, primer ve prop miktarları hesaplanarak hazırlandı ve her bir reaksiyon tüpünde hacmi 25 µL olacak şekilde dağıtıldı. ABI PRISM® 7700 SDS Cihazı için *H.pylori*-DNA PCR amplifikasyon programı Tablo 7'deki şekilde uygulandı.

Tablo 5. PCR reaksiyonundaki solusyon hacimleri.

Distile Su	11,50 µl
10X TaqMan Buffer	2,50 µl
25 mM MgCl	5,00 µl
dATP (10mM)	0,50 µl
dCTP (10mM)	0,50 µl
dGTP (10mM)	0,50 µl
dUTP (10mM)	0,50 µl
Amp Erase Urasil N-Glycosylase (1 U/µl)	0,25 µl
Taq Gold Polymeraz (5 U/µl)	0,12 µl

Tablo 6. *H.pylori* -DNA PCR Reaksiyon Miks miktarları.

Helicobacter mix	18,5 µl x hasta sayısı
Forward Primer (10 pmol)	0,5 µl x hasta sayısı
Reverse Primer (10 pmol)	0,5 µl x hasta sayısı
TaqMan Prop (5 pmol)	0,5 µl x hasta sayısı
Template DNA'sı:	5 µl
Toplam Reaksiyon hacmi:	25 µl

Tablo 7. *H.pylori* -DNA PCR amplifikasyon programı.

	HOLD	HOLD	CYCLE	
Sıcaklık (°C)	50	95	95	61,5
	↓	↓	↓	↓
Süre (dakika:sn)	02:00	10:00	00:15	01:00
Döngü Sayısı			40	

3.2.6. *H.pylori* Kontrolleri (Kopya / ml).

H.pylori pozitif kontrolü olarak, değeri 10^6 - 10^5 'den oluşan hücre kültüründen hazırlanmış DNA kullanıldı. Bu kontrollerin birimi "kopya / mililitredir" (kopya/ml). Ayrıca her çalışmada mutlaka bir negatif kontrol de kullanıldı (bidistile PCR grade su).

3.2.7. Kalite Kontrol Kriterleri.

- Standart eğrinin slope değeri -2 ile -4.7 aralığında, Correlation Coefficiency (r) değerinin de 0,95-0,999 aralığında olmasına dikkat edildi.
- Negatif kontrolde amplifikasyon eğrisi gözlenmemiştir.

3.2.8. İstatistiksel değerlendirme.

İstatistiksel değerlendirmede veriler bilgisayar ortamında SPSS programına (SPSS for Windows, 11.0 version, 2001, Chicago) girildi ve sonuçlar elde edildi. Değerlendirmede T testi ve ki Kare testi kullanıldı. Anlamlılık için p değerinin 0.05'den küçük olması kabul edildi.

4. BULGULAR

Gastrik yakınmalı 34 kadın, 26 erkek yaş ortalaması 37.4 ± 9.8 toplam 60 hasta ile 21 kadın, 19 erkek yaş ortalaması 33.2 ± 7.6 olan 40 kontrol grubu birey çalışmaya dahil edildi (Tablo 8).

Helicobacter pylori, gastriti olan 60 hastanın 44'ünde (% 73.3) RT-PCR, 51'inde (% 85) de antrum biyopsi örneklerinin histolojik incelenmesi ile saptandı (Tablo 9). *H.pylori* 60 hastanın 5'inin(% 8.3) dental plak örneklerinde pozitif bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (P=0.33).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

	N	Yaş (ort. Yaş ± yıl)*	cinsiyet			
			Kadın		Erkek	
			N	%	n	%
Hasta grubu	60	37.4 ± 9.8	34	56.7	26	43.3
Kontrol grubu	40	33.2 ± 7.6	21	52.5	19	47.5
Toplam	100	34.9 ± 8.8	55	55.0	45	45.0

* p>0.05 (gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur).

Tablo 9. Gastrik biyopsi örneklerinde farklı yöntemlerle *H.pylori* sıklığı.

	n	Yöntem*			
		Histopatoloji		RT PCR	
		n	%	n	%
Gastrik biyopsi	60	51	85.0	44	73.3

* p>0.05 (Yöntem açısından fark yoktur).

Dental plak örneklerinden *H.pylori* pozitif saptanan 5 hastanın 4'ünde (% 80) aynı zamanda gastrik biyopsi örneklerinde de bu mikroorganizma gözlemlendi. Gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* saptanan 51 hastanın sadece 4'ünde (% 7.8) dental plakta anılan mikroorganizmaya rastlandı (Tablo 10). Bu sonuç ta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamsız bulunmuştur (P=0.21). Antral biyopside *H.pylori* negatif saptanan 9 hastadan birinde de (% 11.1) dental örnekte bu mikroorganizma saptandı. Hiçbir gastrik yakınması olmayan ve ülser tedavisi de almayan kontrol grubunda dental örneklerden *H.pylori* araştırılmış, sadece bir kontrol örneğinde (% 2.5) anılan mikroorganizmaya rastlanmıştır (Tablo 10). Kronik gastriti olan 4 hasta, aynı zamanda dental plak ve antral biyopsi örneklerinde *H.pylori* taşımakta idi (Tablo 10, 11).

Tablo 10. Farklı grupların dental plaklarında *H.pylori* varlığı.

Gruplar	N	Dental plakta <i>H.pylori</i> (+) (RT PCR ile) (%)
Gastrik yakınmalı yada ülserli hastalar	60	5 (8.3) *
Antral biyopside <i>H.pylori</i> (+) saptanan hastalar (Histopatoloji ile)	51	4 (7.8) **
Antral biyopside <i>H.pylori</i> (-) saptanan hastalar	9	1 (11.1)
Kontrol grubu	40	1 (2.5)

* P=0.33

** P=0.21 (X² testi ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)

Tablo 11. Hasta grubunda gastrik biyopsi ve dental plak örneklerinde *H.pylori* varlığı.

	Dental plak		Toplam
	(+)	(-)	
Gastrik biyopsi (+)	4	47	51
Gastrik biyopsi (-)	1	8	9
Toplam	5	55	60

Dental plakta *H.pylori* saptanan 5 hastanın 4'ünde (% 80) antral biyopsi örneklerinden de *H.pylori* saptandı. Bunun yanısıra gastrik biyopside *H.pylori* saptanan 47 hastanın dental plak örneklerinde bu mikroorganizmaya rastlanmadı (Tablo 11). Kronik gastriti olan ve aynı zamanda dental plak - antral biyopsi örneklerinde *H.pylori* saptanan 4 hastadan birinde histopatolojik olarak displazi ve metaplazi belirlendi. Kontrol grubunda sadece bir kişinin dental plağında *H.pylori* RT-PCR ile pozitif bulundu.

Tablo 12'de hasta grubundaki bireylerin anket formlarından edinilen bilgilerden derlenmiş tanımlayıcı özellikleri ile gastrik ve dental biyopsi örneklerinde *H.pylori* saptanma oranları gösterilmiştir. Bireylerin çok büyük bir kısmının ilk ve ortaöğrenim mezunu olduğu, % 30'unun gelir düzeyinin orta segmentte bulunduğu, % 63'ünün daha önceki bir dönemde yada halen ülser tedavisi aldığı, % 71.7'sinin gastrik yakınmalarının halen var olduğu ve olguların yalnızca % 3.3'ünde Diabet, % 18.3'ünde ise hipertansiyon gibi kronik hastalığı varlığı anket formlarından anlaşılmıştır.

Tablo 12. Hasta grubundaki bireylerin tanıttıcı özellikleri ve bunlarda *H.pylori* varlığı.

Tanıtıcı özellikler		Hasta grubu (n:60)		Gastrik <i>H.pylori</i> (+) (n : 51)		Dental plak <i>H.pylori</i> (+) (n : 5)	
		N	%	n	%	N	%
Eğitim durumu	Okur yazar değil	-	-	-	-	-	-
	İlkokul	24	40.0	23	45.1	2	40.0
	Ortaöğrenim	21	35.0	21	41.2	2	40.0
	Yüksek öğrenim	15	25.0	7*	13.7	1	20.0

Gelir düzeyi	Kötü	17	28.3	15	29.4	2	40.0
	Orta	18	30.0	16	31.4	2	40.0
	İyi	15	25.0	12	23.5	1	20.0
	Çok iyi	10	16.7	8	15.7	-	-
Ülser tedavisi	Alıyor	22	36.7	14	27.4	2	40.0
	Almıyor	38	63.3	37**	72.5	3	60.0
Gastrik yakınmalar(halen)	Var	43	71.7	41***	80.4	4	80.0
	Yok	17	28.3	10	19.6	1	20.0
Kronik hastalık	DM	2	3.3	1	2.0	-	-
	Hipertansiyon	11	18.3	7	13.7	1	20.0
	Böbrek yetmezliği	-	-	-	-	-	-
	Diğer..	-	-	-	-	-	-

* P=0.012, ** P=0.025, *** P=0.017

Hasta grubunda toplam 24 ilkokul mezunu bireyin 23'ünün antral biyopsi örneklerinde *H.pylori* saptanmışken, yüksek öğrenimi tamamlamış 15 bireyden sadece 7'sinde *H.pylori* gözlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.012). Buna rağmen gelir düzeyi değişimi ile gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* saptanması konusunda gruplar arası bir farklılığa rastlanmamıştır (P>0.05). Ülser tedavisi almayanlar ile gastrik yakınması halen var olanlarda da diğer gruplara göre anlamlı oranda gastrik biyopsi örneklerinden *H.pylori* saptanmıştır (sırasıyla P=0.025, P=0.017) (Tablo 12).

Hasta grubunda anket formu ile edinilen bilgilere göre ençok ilkokul – ortaöğrenim görmüş olanlarda, kötü ve orta gelir düzey segmentinde yaşayanlarda, gastrik yakınması olanlarda aksi gruplara göre daha fazla oranda dental plak örneklerinde *H.pylori* RT PCR yöntemi ile saptanmış olup hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 12).

Kontrol grubu bireylerin tanımlayıcı bilgileri gözden geçirildiğinde % 45'inin ortaöğrenim mezunu ve % 30'unun da orta gelir düzeyinde bulunduğu, % 100'ünün gastrik yakınmalarının olmadığı ve ülser tedavisi de almadığı belirlenmiştir (Tablo 13). Kontrol grubunda dental biyopsi örneğinden *H.pylori* saptanan tek bireyin de yüksek öğrenim mezunu olup orta gelir düzeyinde bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 13. Kontrol grubu bireylerin tanıtıcı özellikleri.

Tanıtıcı özellikler		Kontrol grubu (n:40)	
		N	%
Eğitim durumu	Okur yazar değil	-	-
	İlkokul	12	30.0
	Ortaöğrenim	18	45.0
	Yüksek öğrenim	10	25.0
Gelir düzeyi	Kötü	11	27.5
	Orta	12	30.0
	İyi	11	27.5
	Çok iyi	6	15.0
Ülser tedavisi	Alıyor	-	-
	Almıyor	40	100.0
Gastrik yakınmalar(halen)	Var	-	-
	Yok	40	100.0
Kronik hastalık	DM	-	-
	Hipertansiyon	-	-
	Böbrek yetmezliği	-	-
	Diğer..	-	-

Hasta grubundaki bireylerin ağız hijyeni ile ilgili anket verileri Tablo 14’de sunulmuştur. Buna göre hastaların %11.7’si hiç diş fırçalamazken, %23.3’ü günde ancak bir kere fırçalayabildiğini bildirmiştir. Yine bu grup bireylerde %55’i diş fırçasını 6-12 ay sürede bir yenilediği, %56.7’sinin orta boy, %58.3’ünün sert diş fırçası kullandığı, %38.3’ünün son beş yılda hiç diş hekimine gitmediği ve %78.3’ünün sigara kullandığı belirlenmiştir (Tablo 14). Hiç diş fırçalamayanların tamamında gastrik biyopsi örneklerinden *H.pylori* izole edilirken, günde iki kere yada daha fazla fırçalayanların mide biyopsi örneklerinden %81.8 oranında *H.pylori* saptanmış, bu veriler de istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Diş fırçalama sıklığı, diş fırçasının ne kadar süre ile yenilediği, diş fırçasının boyutu ve sertliği, diş hekimine gitme sıklığı ile gastrik biyopsi örneklerinden *H.pylori* saptanması arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, sigara alışkanlığı ile *H.pylori* varlığı ilişkili bulunmuştur (p=0.043) (Tablo 14).

Kontrol grubu bireylerde ise aynı anket sorularına alınan yanıtlar ile % 37.52’nin günde bir kere dişini fırçaladığı, % 42.5’inin diş fırçasını altı ayda bir yenilediği, % 40’ının büyük, % 62.5’inin sert diş fırçası kullandığı, %60’ının son

beş yıl içinde en az bir kere diş hekimine gittiği ve %70'inin sigara kullandığı belirlenmiş, bu anket verileri ile sadece bir olguda saptanan dental plak *H.pylori* varlığı arasında istatistiksel bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 15).

Tablo 14. Hasta grubunda ağız hijyeni uygulama durumu ve *H.pylori* varlığı.

		n=60		Gastrik <i>H.pylori</i> (+) (n:51)		Dental plak <i>H.pylori</i> (+) (n:5)	
		N	%	N	%	N	%
Diş Fırçalama sıklığı	Hiç	7	11.7	7	13.7	1	20.0
	Çok nadir	12	20.0	12	23.5	2	40.0
	birkaç günde bir	13	21.7	11	21.6	1	20.0
	Günde bir kere	14	23.3	12	23.5	1	20.0
	Günde iki kere	11	18.3	9	17.6	-	-
Diş fırçasını ne kadar süredir kullandığı ?	Bir yıldan çok	12	20.0	12	23.5	2	40.0
	6-12 ay	38	63.3	32	62.7	2	40.0
	6 aydan az	10	16.7	7	13.7	1	20.0
Diş Fırçası özellikleri	Küçük	11	18.3	6	11.8	1	20.0
	Orta	34	56.7	31	60.8	2	40.0
	Büyük	15	25.0	14	27.4	2	40.0
	Sert	35	58.3	27	52.9	3	60.0
	Yumuşak	25	41.7	24	47.1	2	40.0
En son diş hekimine ne zaman gitmiş ?	Hiç	11	18.3	8	15.7	2	40.0
	Son beş yıl	23	38.3	21	41.2	1	20.0
	Son iki yıl	15	25.0	13	25.5	1	20.0
	Son bir yıl	11	18.3	9	17.6	1	20.0
Sigara kullanımı	Hayır	13	21.7	10	19.6	2	40.0
	Evet	47	78.3	41	80.4	3	60.0

Tablo 15. Kontrol grubunda ağız hijyeni uygulama durumu.

		Kontrol grubu (n:40)	
		N	%
Diş Fırçalama sıklığı	Hiç	1	2.5
	Çok nadir	5	12.5
	birkaç günde bir	10	25.0
	Günde bir kere	15	37.5
	Günde iki kere	9	22.5

Diş fırçasını ne kadar süre kullanılır ?	Bir yıldan çok	10	25.0
	6-12 ay	13	28.2
	6 aydan az	17	42.5
Diş Fırçası özellikleri	Küçük	10	25.0
	Orta	14	35.0
		<u>16</u>	<u>40.0</u>
	Büyük	25	62.5
	Sert	15	37.5
En son diş hekimine ne zaman gitmiş ?	Hiç	1	2.5
	Son beş yıl	24	60.0
	Son iki yıl	8	20.0
	Son bir yıl	7	17.5
Sigara kullanımı	Hayır	12	30.0
	Evet	28	70.0

Tablo 16. Hasta grubu bireylerin ağız muayene bulguları.

		Hasta grubu (n: 60)		Gastrik H.pylori (+) (n:51)	
		n	%	n	%
Peridontal doku	Gingivitis	17	28.3	12	23.5
	Artmış enflamasyon pü	8	13.3	4	7.8
		4	6.6	2	3.9
Dental plak		60	100.0	51	85.0
Sillnes ve Loe indeksi(dental plak indeksi)	0	-	-	-	-
	1	17	28.3	11	21.6
	2	23	38.3	13	25.5
	3	20	33.3	17	33.3
Calculus (+)		23	38.3	21	41.2
Calculus indeksi	0	37	61.7	30	58.8
	1	7	11.7	6	11.8
	2	11	18.3	11	21.6
	3	5	8.3	4	7.8
Oral hijyen	Diş çürüğü	21	35.0	12	23.5
	Diş eksigi	19	31.7	18	35.3
	Protez	34	56.7	32	62.7
	Dolgu	43	71.7	34	66.7
Amalgam dolgu	Var	35	58.3	35	68.6
	Yok	25	41.7	16	31.4

Hasta grubu bireylerin diş hekimi (SA) tarafından gerçekleştirilen ağız muayene bulgularına göre hastaların % 28.3'ünde gingivitis, % 100'ünde dental plak, % 56.7'sinde ağızda protez ve % 58.3'ünde amalgam dolgu varlığı, % 33.3'ünün ise Sillnes ve Loe indeksine göre grup 3 içinde yer aldığı, hastaların % 38.3'ünde diş

taşı bulunduğu ve Calculus indeksine göre bunların % 18.3'ünün grup 2 içinde bulunduğu saptanmıştır. Periodontal enfeksiyonlardan gingivitisli hastaların % 70.6'sında, artmış enflamasyon ve pü bulunanların da %50'lilerinde, ağızda protez bulunanların % 94.1'inde, Sillnes ve Loe indeks grup 3'te bulunanların % 33.3'ünde, Calculus indeksi grup 2'de bulunanların % 100'ünde ve amalgam dolgulu bireylerin % 100'ünde gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 16). Kontrol grubu bireylerin diş hekimi tarafından gerçekleştirilen ağız muayene bulgularına göre %30.0'unda gingivitis, %100'ünde dental plak, %50'sinde ağızda protez, %30.0'ünün ise Sillnes ve Loe indeksine göre grup 3 içinde olduğu ve %50'sinde ağızda amalgam dolgu olduğu saptanmış, sadece bir olgunun dental plak örneğinde *H.pylori* RT PCR yöntemi ile saptandığı için gingivitis, ağızda protez varlığı, Sillnes ve Loe indeksine göre grup 3 içinde olması ve amalgam dolgu bulunması ile dental plaklarında *H.pylori* pozitifliği arasında bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Kontrol grubu bireylerin ağız bulguları.

		Kontrol grubu (n: 40)	
		N	%

Peridontal doku	Gingivitis	12	30.0
	Artmış enflamasyon	6	15.0
	Pü	3	7.5
Dental plak (+)		40	100.0
Sillnes ve Loe indeksi(dental plak indeksi)	0	-	-
	1	11	27.5
	2	19	47.5
	3	13	32.5
Calculus (+)		12	30.0
Calculus indeksi	0	28	70.0
	1	2	5.0
	2	6	15.0
	3	4	10.0
Oral hijyen	Diş çürüğü	11	27.5
	Diş eksigi	8	20.0
	Protez	20	50.0
	Dolgu	21	52.5
Amalgam dolgu	Var	20	50.0
	Yok	20	50.0

5. TARTIŞMA

H.pylori'nin ağız boşluğu içindeki varlığı ciddi problemlere yol açabilmektedir. Bu insandan insana bulaş için de en önemli yoldur. *H.pylori* enfeksiyonunun aynı evde yaşayan çocuklar ve eşler arasındaki sıklığı artmaktadır (1, 4). *H.pylori*'nin ağızdan elimine edilememesi midede rekolonizasyona neden olmaktadır. *H.pylori* enfeksiyonu, antimikrobiyal tedaviye çoğunlukla yanıtızsızdır. Bazı otörler diş plaklarından gastrik mukozaya rekolonize olan *H.pylori*'nin sistemik antimikrobiyal tedavi kapsamında olmadığını savunmaktadır. Umeda ve ark çalışmasında bir hastada mide ve bağırsaktan bakteri eradikasyonundan sonra hala ≥ 4 mm boyutunda periodontal keseciklerde *H.pylori*'nin barındığının gözlemlendiği bildirilmiştir (44).

H.pylori sahip olduğu üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirerek; hem mikroorganizma etrafındaki asidik gastrik sıvıyı nötralize etmekte, hem de iki saatten daha fazla yaşamını idame ettirebilmektedir. Ayrıca spiral şekil ve motilite sayesinde pH'nın 4-7 arasında değiştiği mukoza tabakası içerisinde sebat etmesini ve gastrik içeriğin peristaltizmine karşı direncini sağlar. Bakteri adezinleri ile mukoza ve epitel hücrelerine tutunabilmektedir (4, 44).

Umeda ve arkadaşları yukarıda bahsedilen karakterleri ile *H.pylori*'yi 30 dakikalık süreli Beyin-Kalp infüzyon buyyonu (pH=2.8) kullanarak diş plaklarından izole etmeyi denemişler ve böylelikle *H.pylori*'yi ağız içindeki diğer bakterilerden ayırt edilebilmiştir (44). Ağızdan alınan örneklerden, ağız içerisindeki diğer bakterileri uzaklaştırarak gastrik koşulları oluşturma denemesine rağmen ağız kavitesinden *H.pylori*'yi başarılı olarak izole edemediklerini bildirmişlerdir. Yukarıda bahsedilen metod ile NCTC 11638 referans suşu başarılı bir şekilde kültüre edilebilmesine rağmen sadece bir vakada *H.pylori* PCR ile araştırılarak saptanmıştır. *H.pylori* sıklığının araştırıldığı bazı çalışmalar, ağız kavitesi içerisindeki *H.pylori* varlığının mideden daha az olduğunu göstermiştir (44). Bernander ve arkadaşları, kültür metodu kullanarak çok küçük bir yüzde de yada hiç bakteri saptamamışlardır (45). PCR ile

karşılaştırıldığında kültür metodunun eksikliği hücre sayısının yetersiz olması, inhibitörlerin varlığı yada polimikrobiyal olan oral örneklerde yaşayabilecek kokoid formların kültüre edilememesi olabilir. *H.pylori* bazı koşullar altında morfolojisini kokoid forma dönüştürebilmektedir. Mide dışında yaşamını sürdürebilirler ama kültüre edilmesi zor yada imkansız olabilmektedir. Bu faktör göze alınarak; Umeda ve arkadaşlarının çalışmasında sadece bir örnekte gerçekten *H.pylori*'nin insandan insana geçebildiği gösterilmiştir (44).

Shimada ve arkadaşları Japonya'da oral kavite içerisindeki prevalansı *H.pylori* 1-basamak PCR metodu kullanarak % 24.3, Umeda ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada ağız kavitesi içerisindeki *H.pylori* sıklığını % 35.1 olarak bulmuşlardır (44). Bu çalışmada gasrik yakınmalı toplam 60 bireylerden sadece 5 kişide dental *H.pylori* pozitifliği saptanmıştır. Umeda ve arkadaşları üreaz genlerinde farklı primer setleri kullanmışlar, (*H.pylori* türlerine spesifik protein kodlayan genler veya DNA fragmanlarından seçilen genler) ve bir anlamda mikroorganizmayı yakalama oranını arttırmış olabilir. Ayrıca Nested PCR, 1-basamak PCR ile karşılaştırıldığında bakteriyel floranın daha zengin olduğu örnekler için daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. RT PCR'm ise her iki yöntemde de göre daha yüksek duyarlılıkta olduğu bildirilmiştir.

Yapılan önceki çalışmalar *H.pylori*'nin ağızdan yayılmadığını göstermiştir. Asikainen ve arkadaşları subgingival plak örneklerinde PCR ile araştırılan *H.pylori*'nin var olmadığını rapor etmişlerdir (46). *H.pylori* mikroaerofilik bir bakteri olduğu için supragingival plaklarda barınmayı, subgingival plaklara göre tercih ederler. Bunun için Umeda ve arkadaşları çalışmalarında supragingival plak, dil plağı ve tükürük toplamışlar, fakat *H.pylori* prevalansını supragingival plak, dil üstü ve tükürükte % 25 oranı ile aynı bulduklarını bildirmişlerdir (44). Bu çalışmada ise örnekler daha çok supragingival plaklardan alınmıştır. *H.pylori* sadece dental plak da bulunmamaktadır, oral kavitenin diğer bölümlerinde ve dilde de bulunabilir. Tükürükde bakteri tespiti ağızdan ağıza bulaş olasılığını düşündürmektedir. Eğer bu olasılık varsa bulaşı engellemek için tükürükde PCR

çalışılması düşünülebilir. Mikroaerobik ortamda *H.pylori* var olmasına rağmen bu bakteri supragingival plak yada yüzeysel bölgeleri tercih etmektedir (44). *H.pylori* oksijen seviyesinin düşük olduğu ortamda tam anaerobik ortama göre daha iyi ürer. Bunun için Umeda ve arkadaşları supragingival plakları da analiz etmiş, *H.pylori*, ≥ 4 mm boyutunda periodontal keseciklere sahip olan vakaların % 41.2'sinin diş plaklarında da saptanmıştır ve 4 mm'nin altındaki periodontal kesecikler sahip olan vakaların ise % 9.1'inde diş plaklarında *H.pylori* varlığını bildirmişlerdir (44). Bu sonuçlar *H.pylori* için periodontal keseciklerin elverişli ortam olduğunu göstermektedir.

Oral kavitede de çeşitli mikroorganizmalar kolonize olur ve türler arasındaki bu beraber çökmenin bakteriyel kolonizasyon için önemli olduğu düşünülür. Ishihara ve arkadaşları, *Fusebacterium nucleatum* ve *Porphiromonas gingivalis*'in *H.pylori* ile beraber agrege olduğunu bulmuşlardır (47). Eğer *H.pylori* genelde ağızdaki diğer bakterilerle beraber agrege olabiliyorsa *H.pylori*'nin bazı bakterilerle saptanan prevalansı yüksektir. *H.pylori*, ≥ 4 mm boyutunda periodontal keseciklere sahip olan vakalardan sıklıkla izole edildiğinden dolayı Umeda ve arkadaşları da *H.pylori* için örneklerde periodontitis yapan bakteri varlığını kontrol etmişlerdir (44). Plak örneklerinde *H.pylori* ile beraber olan *Bacteroides forsythus* prevalansını % 80 bildirmişlerdir. *H.pylori* ile beraber olmayan *B.forsythus* prevalansı % 44.4 olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0.073$). Bu göstermektedir ki *H.pylori*, *B.forsythus* ile agrege olmayı tercih eder. *B.forsythus* potansiyel periodontal patojenlerden biri olarak düşünülmektedir ve *H.pylori*'nin ağızda varlığı ve periodontit enfeksiyonu ile korelasyon göstermektedir. Umeda ve arkadaşları çalışmasında mide ve duodenumda *H.pylori* bulunan periodontitli hastaların %50'sinden fazlasında *H.pylori* saptadıklarını bildirmişlerdir (44). *H.pylori* vakalarının birinde mide duodenumdan eradike edildikten sonra hala periodontal kesecikte bulunmuş, sonuç olarak ağız kavitesinde *H.pylori* barındıran periodontitli hastalara dikkat edilmesi gerektiğine dikkat çekmişlerdir (44).

Bu çalışmada bölgemizde dispeptik yakınmalı hastaların etiolojisinde dental *H.pylori*'nin varlığı ve köken olarak ta dental plakların sorumlu olup olmayacağı belirlenmek amacıyla yapılmıştır. Benzer çalışmalarda Şahin ve arkadaşları (34), 50 dispeptik hastadan alınan dental plak ve gastrik biyopsi örneklerinde PCR-RFLP tekniği ile *H.pylori* araştırmışlar, 23 hastanın (%46) gastrik biyopsi örneğinde *H.pylori* pozitif bulurken, dental plak örneklerinin hiçbirinde aynı yöntemle anılan mikroorganizmaya rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Yalınay ve arkadaşları (48) tarafından yapılan bir çalışmada ise 23 dispeptik hastadan ve 10 kontrolden alınan dental plak ve tükürük örnekleri *H.pylori* açısından PCR tekniği kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastalardan alınan 9 dental plakta (% 39) ve 10 tükürük örneğinde (% 43) *H.pylori* pozitifken, kontrol grubundan yalnızca 2 dental plak örnekte (% 20) pozitif bulunmuştur. Bildirilen sonuçlar bu çalışma verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Santamaria ve arkadaşları(49) tarafından yapılan bir çalışmada ise gastrik yakınması olan 53 çocuktan alınan dental plak ve gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* araştırılmış, 35 çocuktan (% 66) alınan biyopsi örnekleri *H.pylori* açısından pozitif bulunurken, dental plak örneklerinin tümü negatif bulunmuştur.

Nguyen ve arkadaşları (50) ise 25 dispeptik hastanın 18'inde histolojik inceleme sonucunda *H.pylori* saptamış ve bu hastalardan alınan dental plak örneklerinde de *H.pylori*'yi RT-PCR tekniği ile belirlemişlerdir.

Butt ve arkadaşları (51) dispeptik hastaların antral mukozalarında ve dental plaklarında *H.pylori*'yi sitolojik olarak Giemsa boyama ve CLOtest ile araştırmışlar, hastaların dental hijyen durumları ile dispeptik yakınma- *H.pylori* varlığı ilişkisini karşılaştırmışlar, dispeptik hastaların % 63'ünde dental plak ve antral biyopside *H.pylori* saptamış, dispeptik hastalar ile dental plak *H.pylori* varlığı arasında kesin ilişki bulmuşlar, dental plakların çok önemli bir rezervuar olabileceğini bildirmişlerdir. Bu sonuçların aksine; Wahlfors ve arkadaşları (52) ise benzer yapıdaki bir çalışmada *H.pylori* varlığını rapid ve single PCR yöntemi

ile bakterinin 16SrRNA'sını araştırarak yapmışlar, daha sonra örnekleri histopatoloji, kültür ve üreaz testleri açısından da karşılaştırmışlar, gastrik yakınmalı hastaların hiçbirisinde dental plak örneklerinden *H.pylori* saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Dental plağın iyi bir *H.pylori* rezervuar olabileceğini gösteren başka çalışmalar da vardır. Yang HT (53) Nested PCR yöntemi ile dental plak ve gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori*'nin üreaz A gen bölgesini araştırmış, 21 hastanın gastrik biyopsi örneğinde *H.pylori*, bu grup hastaların da sekizinde dental örneklerde *H.pylori* pozitif saptanmış, uygulanan tedavi sonrasında gastrik örneklerde *H.pylori*'nin eradike edildiği fakat dental örneklerde *H.pylori*'nin sebat ettiği bulunmuştur. Kamat ve arkadaşları da (54) dental plakların *H.pylori* için sıradışı rezervuar yerleri olduğunu gösteren bir çalışma yapmış, 156 hastanın antral biyopsi ve dental plak örnekleri yanısıra 92 gönüllü bireyin sadece dental plak örnekleri üreaz, histoloji ve kültür ile *H.pylori* açısından değerlendirilmiş, 133 antral biyopsi örneğinde ve dispeptik hastaların dental plakta *H.pylori* düşük bulunmakla birlikte (133 hastanın 37'sinde, kontrol grubunun ise 27'sinde dental plakta *H.pylori* saptanmış) *H.pylori* ile gastrik dispepsi arasında ilişki bildirilmiştir. Young ve arkadaşları (55) benzer bir çalışmada örneklerde *H.pylori*'yi PCR ve scanning elektron mikroskop ile araştırmışlar ve dental plakta *H.pylori* varlığını elektron mikroskop ile de göstermişlerdir. Şimşek ve arkadaşları gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori*'nin üreaz A ve B gen bölgelerini PCR ve RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis) yöntemleri ile araştırmış, PCR'ın sensitif bir metod, RFLP'nin ise reenfeksiyonda benzer suşların varlığının gösterilmesi açısından önemli bir test yöntemi olabileceği bildirilmiştir (56). Cammarota ve arkadaşları dental plağın *H.pylori* açısından rezervuar olup olmadığını ortaya koymak için PCR yöntemi ile gastroskopi yapılacak hastalarda dental *H.pylori* araştırmışlardır. Çalışma aynı zamanda üreaz testi ve sitolojik olarak giemsa boyama ile de doğrulanmıştır. Sonuçta gastrik mukozada *H.pylori* varlığı ile dental plak kolonizasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır (57).

Hardo ve arkadaşları diş çürümesi ile *H.pylori* arasındaki ilişkiyi sorgulamış, endoskopi öncesi dental muayene ile oral hijyen ve periodontal hastalıklar açısından karşılaştırılmış ağız bakım düzeyi, sigara içimi ve çürük bilgileri yanı sıra dental plaklardan PCR ve kültür yöntemi ile *H.pylori* gastrik biyopsi örneklerinden ise PCR ve histolojik değerlendirilme yapılmıştır. Toplam 54 hastanın 34'ünde gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* saptanırken bu hastaların hiç birisinde dental *H.pylori* gözlenmemiştir. Sigara içimi, düşük oral hijyen ve az sıklıkta diş hekimi kontrolünden geçmesi ve düşük sıklıkta fırçalama ile gastrit-dental plak *H.pylori* varlığı arasında bir ilişki bildirilmemiştir. Bu veriler dental plak ve protezlerin *H.pylori* rezervuarında önemsiz olduğu ve mikroorganizmanın bulaşında muhtemelen önemli bir rol üstlenmediğini göstermektedir (58). Bildirilen sonuçlar bu çalışmanın diğer kısmı olan hijyen ve dental *H.pylori* varlığı bölümü sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Hu ve arkadaşları oral kavite ve kronik gastritli hastaların midelerinden *H.pylori* varlığını hızlı üreaz testi, histopatolojik olarak Warthin-Starry gümüş boyama ve PCR (Üreaz C ve Cag A gen bölgeleri) yöntemleri ile araştırmışlar ve dental plaktaki *H.pylori* pozitifliği % 57.1 olarak bildirmiş, diş eti cep derinliği farkı ile *H.pylori* varlığı arasında da anlamlı bir ilişki bulduklarını bildirmişlerdir. Hastaların % 96.7'sinde gastrik *H.pylori* varlığı saptanmıştır. 12 hastanın Dental plağından saptanan *H.pylori* ile 4 hastanın gastrik biyopsi örneğinden saptanan mikroorganizma Single-Strand conformation polymorphism (SSCP) yöntemi ile irdelenmiş, aynı 3 bant paterni bulunmasından dolayı benzer aileden suşlar olarak değerlendirilmiştir (59).

Oshowo ve arkadaşları ağız mide ve bağırsaktaki *H.pylori* kolonizasyonu ile alakalı yaptıkları çalışmada 208 dispeptik hastadan ağız salgısı, supra ve supgingival dental plak, dil kazıntısı ve orafarengial swap örnekleri alınmış, gastrik biyopsi örnekleri ile beraber üreaz, kültür ve bazı hastalarda histopatolojik inceleme yapılmış, 50 hastadan mide-duodenum suyu örneği aspire edilerek bunlarda da *H.pylori* araştırılmıştır. PCR yöntemi ile (16S

ribozomal RNA gen bölgesi) hastaların %7'sinde dental *H.pylori*, %17'sinde gastrik sıvı, % 55'inde biyopsi örneklerinde ve %12'sinde duodenal sıvıda *H.pylori* saptanmıştır. Bildirilen sonuçlara göre dental plak ve ağız boşluğu bu mikroorganizma için önemli bir rezervuar olarak gösterilmiştir (60).

Amendola ve arkadaşları da dental plağın *H.pylori* için bir rezervuar olması konusunu araştırmaya yönelik çalışmalarında, non ülser dispepsili 20 hastanın dental plak ve gastrik biyopsi örneklerinde giemsa, CLOtest ve kültür yöntemi ile *H.pylori* incelemişler, gastrik ve dental kolonizasyon aynı anda 5 hastada pozitif bulunmuş, uygulanan üçlü tedavi sonrasında bir hastada dental plakta *H.pylori*'nin varlığını korumakta olduğu bildirilmişlerdir (61).

Berroteran ve arkadaşları Venezuela populasyonunda yaptıkları bir çalışmada, ağız mukozası ve gastroduedonal sistemde *H.pylori* varlığını PCR ile (Üreaz Genleri ile) sorgulamış, aynı zamanda Silness and Loe plak endeksi ile araştırılmış dental plak varlığı ile *H.pylori* ilişkisini incelemişlerdir. Gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* histopatoloji ve PCR ile araştırılmıştır. *H.pylori*, hastaların %37.5'unda dental örneklerde, %58'inde ise gastrik biyopsi örneklerinde saptanmıştır. Kronik gastritli 7 hastada aynı anda dental ve gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* gözlenmiştir. Bu çalışmada *H.pylori* enfeksiyonu ile dental hijyen, periodontitis ve protez kullanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Fakat ağız boşluğunun *H.pylori* enfeksiyonu için önemli bir rezervuar olabileceği bildirilmiştir (62). Sonuçlar, bu çalışma verileri ile korelasyon göstermektedir. Bu çalışmada da plak endeksi olarak aynı indeks kullanıldı. Çalışmada hasta grubu bireylerin yapılan ağız muayene bulgularına göre hastaların % 28.3'ünde gingivitis, % 100'ünde dental plak, % 56.7'sinde ağızda protez ve % 58.3'ünde amalgam dolgu varlığı, % 33.3'ünün ise Sillnes ve Loe indeksine göre grup 3 içinde yer aldığı, hastaların % 38.3'inde calculus bulunduğu ve Calculus indeksine göre bunların % 18.3'ünün grup 2 içinde bulunduğu gözlenmiş, gingivitisli hastaların % 70.6'sında, artmış enflamasyon ve pü bulunanların da %50'lilerinde, ağızda protez bulunanların % 94.1'inde, Sillnes ve Loe indeks grup 3'te bulunanların % 33.3'ünde, Calculus endeksi grup 2'de

bulunanların % 100'ünde ve amalgam dolgulu bireylerin % 100'ünde gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 16).

Kontrol grubu bireylerde ise %30.0'unda gingivitis, %100'ünde dental plak, %50'sinde ağızda protez, %30.0'ünün ise Sillnes ve Loe indeksine göre grup 3 içinde olduğu ve %50'sinde ağızda amalgam dolgu olduğu saptanmış, sadece bir olgunun dental plak örneğinde *H.pylori* RT PCR yöntemi ile saptanmış, risk faktörleri ile anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 17).

Gürbüz ve arkadaşları oral *H.pylori* kolonizasyonuna yol açan risk faktörlerini sorgulanmış ve tedavi sonrası ağızdan *H.pylori* eradikasyonunu incelemişlerdir. Bu amaç için dental plak ve gastrik biyopsi örneklerinden *H.pylori* CLOtest yöntemi ile araştırılmış, toplam 175 dispeptik hastanın 68'inde dental, 65'inde ise gastrik *H.pylori* varlığı gözlenmiş, gastrik eradikasyon hastaların % 83'ünde başarılıyken dental plaktan eradikasyon hastaların hiçbirisinde tam olarak sağlanamadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada vurgulanan bir başka sonuç ta dental plaktan *H.pylori*'nin saptanmasında CLOtest'in uygun bir yöntem olduğudur (63). Von Recklinghausen ve arkadaşları ise dental plaktan *H.pylori* araştırılmasında kültür (nonselektif ve selektif agar besiyerleri) yöntemini çalışmışlar, kültür metodunun dental plaktan *H.pylori* izole edilmesinde çok uygun olmadığını bildirmişlerdir (64). Bu sonuçları destekleyen bir başka çalışmada Bickley ve arkadaşları tarafından yapılmış, araştırmacılar PCR yöntemi ile (Üreaz C gen bölgesi) gastrik biyopsi ve dental plak örneklerinden *H.pylori* araştırılmasını kültür yöntemi ile karşılaştırmışlar, PCR'ı daha duyarlı bir yöntem olarak bildirmişlerdir (65). Luman ve arkadaşları *H.pylori* nedenli gastritli hastaların dental plak, ağız salgıları ve antral biyopsi materyallerini *H.pylori* kolonizasyonunu açısından Dent medium kültür yöntemi ile araştırmışlar, sonuçlar aynı zamanda histolojik yöntemle de doğrulanmıştır. Sonuçta oral *H.pylori* varlığı ile dispepsi arasında bir ilişki bulmadıklarını,

özellikle erişkin insanlarda oral-oral bulaşın *H.pylori* geçişi açısından önemli olmadığını bildirmişlerdir (66).

Özdemir arkadaşları kronik gastritli hastalarda dental plak ve dil kazıntı örneklerinde *H.pylori* varlığını CLOtest, mide biyopsi örneklerinde *H.pylori*'yi ise histolojik yöntemle araştırmışlar, gastritli hastaların mide biyopsi örneklerinde % 77, dental plak örneklerinde % 79 ve dil kazıntı örneklerinde % 59 oranında üreaz pozitifliği saptamışlardır. Üçlü ilaç tedavisi sonrasında hastaların tamamında gastrik mukozada *H.pylori* eradike edilirken, dental ve dil sürüntü örneklerinde CLOtest ile *H.pylori* varlığı bildirilmiştir. Sonuçta gastrik reenfeksiyonda dental yada ağız mukozasında *H.pylori* varlığının önemli rol oynadığı gösterilmiştir (67). Santamaria ve arkadaşları ise dental plakta *H.pylori* varlığını tekrarlayan karın ağrısı ve alt-üst gastrointestinal kanaması olan bireylerde PCR yöntemi ile (üreaz Gen bölgesi) araştırmışlar, hastaların hiçbirisinde dental plakta *H.pylori* saptanmamış, gastrik örneklerde ise % 66 oranında bulunmuş, çalışma sonuçlarına göre dental plağın *H.pylori* için rezervuar olamayacağı iddia edilmiştir (68). Aksi başka bir çalışmada, Kim ve arkadaşları ise dental plak ve ağız salgısı örneklerinde *H.pylori*'yi PCR yöntemi ile araştırmışlar, gastrik *H.pylori* varlığını ise CLOtest, mikroskopi, kültür ve modifiye giemsa boyama yöntemi ile saptamışlar, dental plak ve ağız salgılarının *H.pylori* için önemli bir rezarvuvar olabileceği konusunda birleşmişlerdir (69).

Song ve arkadaşları dental plak örneklerinden kompatatif PCR yöntemi ile *H.pylori* miktar tayini araştırması yapmışlar, supragingival dental plak örneklerinde çok düşük miktarlarda *H.pylori* varlığı bildirmişlerdir (70).

Kilmartin CM (71) gastrik ve dental *H.pylori* varlığının tekrarlayan aftöz ülserlere neden olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada da aftlı hastalar ile dental *H.pylori* varlığı sorgulanmış, anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Bazı çalışmalarda dental *H.pylori* varlığının kesinlikle tedavi edilmesi gerektiği, taşıyıcılığının tekrarlayan gastrit-ülser patolojilerine yol açabileceği bildirilmiştir. Riggio ve Lennon, subgingival ve dental plaklarda *H.pylori*

varlığını PCR (16s rRNA gen bölgesi) ve konfirmasyonunu da Southern Blot Hibridizasyon yöntemi ile çalışmışlar, dental örneklerden %33 oranında *H.pylori* saptadıklarını bildirmişler, periodontitli bireylerde *H.pylori*'nin kesinlikle eradike edilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (72).

Allaker ve arkadaşları (73) *H.pylori*'inin ağızda varlığını ve oral-oral geçişini göstermek amacıyla dental ve gastrik biyopsi örneklerinden hızlı ureaz test, kültür, histoloji ve PCR çalışılmış, sonuçları özellikle çocuklarda oral-oral *H.pylori* geçişinin olabileceğini net olarak ortaya koymuştur.

Suk ve arkadaşları çalışmalarında dental plağın *H.pylori* için önemli bir rezervuar olduğu ve reenfeksiyon kaynağı olmasını sorgulamak amacıyla 65 dispeptik hastanın dental plak ve gastrik biyopsi örneklerinde PCR yöntemi ile (Cag-A gen bölgesi) *H.pylori* araştırılmış, üçlü tedavi sonrasında tekrar aynı örneklerden aynı yöntemle *H.pylori* sorgulanmış, sonuçta dental plağın *H.pylori* için iyi bir rezervuar olabileceği, tedaviye dental plak içindeki *H.pylori*'lerin dirençli olabileceği bildirilmiştir (74). Song ve arkadaşları dental plak örneklerinde *H.pylori* sorgulanması için değişik gen bölgelerini içeren farklı primer PCR setleri ile çalışmışlar, sonuçta dental plak ve ağızda bulunan *H.pylori*'nin saptanması için EHC-U/EHC-L bölgesinin en spesifik ve kolay çalışılan gen bölgesi olduğunu bildirmişlerdir (75). Song ve arkadaşları(76) bir başka çalışmalarında ise dental plak ve ağız florasında *H.pylori* varlığını ve ağız içinde dağılımını, aynı zamanda gastrik biyopsi örneklerinden de *H.pylori* sıklığını araştırılmıştır. Farklı ağız örnekleri ve diş bölgelerinden alınan dental plak örneklerinde *H.pylori* oranları; molar % 82, premolar % 64 ve kesici dişler % 59 olarak bildirilmiştir. Çalışılan ağız örneklerinin % 97'sinde *H.pylori* saptadıklarını bildiren araştırmacılar *H.pylori*'nin ağızın normal flora üyesi olabileceğini de savunmuşlardır. Mattana ve arkadaşları (77) ise ağız ve dental plakta *H.pylori* varlığını, dental plağın rezervuar olup olamayacağını ve ağıza bu mikroorganizmanın nasıl bulaşabileceğini 62 bireyde konvansiyonel

mikrobiyolojik yöntemlerle araştırmışlar, sonuçta ağıza *H.pylori*'nin gastroözefagial reflü yada ekzojen kaynaklı olarak gelebileceğini bildirmişlerdir.

Nijerya popülasyonunda benzer tarza yapılan bir başka çalışmada Ogunbodede ve arkadaşları gastrik biyopsi örneklerinde % 53, dental örneklerde ise % 69.7 oranında *H.pylori* varlığına kültür ve histolojik inceleme ile rastlamışlar, gastrik yakınmalar ile dental plak *H.pylori* varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğunu vurgulamışlardır (78).

Goosen ve arkadaşları zor izole edilen ve gösterilen (dental plak gibi) gibi bölgelerden *H.pylori* saptanmasında heminested PCR yöntemi ile bakterinin fosfoglukozamin mutaz genini çalışmış, oldukça başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir (79). Patthy ve arkadaşları ise nested PCR yöntemi ile gastrik ve dental plak(ağız mukozası) örneklerinden *H.pylori* araştırmış, yöntemin oldukça duyarlı ve özgül olduğunu kültüre gerek kalmaksızın *H.pylori* araştırmalarında rahatlıkla kullanılabileceğini vurgulamıştır (80).

Bu çalışmada *H.pylori*, gastrit yakınmaları olan 60 hastanın antrum biyopsi örneklerinden 44'ünde (% 73.3) RT-PCR, 51'inde (% 85) ise örneklerinin histolojik incelenmesi ile saptanmıştır. Aynı hasta grubunun dental plak örneklerinden ise *H.pylori* % 8.3 oranında pozitif bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (P=0.33).

Dental plaktan *H.pylori* saptanan 5 hastanın 4'ünde (% 80) aynı zamanda gastrik biyopsi örneklerinde de *H.pylori* gözlenmiştir. Gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* saptanan 51 hastanın sadece 4'ünde (% 7.8) dental plakta anılan mikroorganizmaya rastlanmıştır. Antral biyopside *H.pylori* negatif saptanan 9 hastadan birinde de (% 11.1) dental örnekte bu mikroorganizma bulunmuştur. Hiçbir gastrik yakınması olmayan ve ülser tedavisi de almayan kontrol grubunda sadece dental örneklerden *H.pylori* araştırılmış, bir örnekte (% 2.5) bu mikroorganizmaya rastlanmıştır. Kronik gastriti olan 4 hastanın, aynı zamanda dental plak ve antral biyopsi örneklerinde de *H.pylori* taşıdığı gözlenmiştir (Tablo 10, 11).

Dental plakta *H.pylori* saptanan 5 hastanın 4'ünde gastrik biyopsi örneklerinden de *H.pylori* saptanmış, kronik gastriti olan ve aynı zamanda dental plak-antral biyopsi örneklerinde *H.pylori* saptanan 4 hastadan birinde histopatolojik olarak displazi ve metaplazi belirlenmiştir.

Gastrik biyopsi ve dental plak örneklerinden *H.pylori* araştırılan bu çalışmada; *H.pylori* pozitifliği ile risk faktörleri sorgulaması bilgileri de karşılaştırılmıştır. Bu çerçevede hasta grubunun anket form bilgileri incelediğinde bireylerin büyük kısmının ilk ve ortaöğrenim mezunu olduğu, % 30'unun ise orta gelir düzeyinde bulunduğunu ifade ettiği, % 63'ünün ülser tedavisi aldığı, % 71.7'sinin gastrik yakınmalarının olduğu ve olguların % 3.3'ünde Diabet, % 18.3'ünde ise hipertansiyon varlığı anket formlarından anlaşılmıştır. Toplam 24 ilkokul mezunu bireyin 23'ünün antral biyopsi örneklerinde *H.pylori* saptanması, yüksek öğrenimi tamamlamış 15 bireyden ise sadece 7'sinde *H.pylori* gözlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.012). Bu anlamlılık okuma yazma oranları ile sağlıklı beslenme ve hijyen kurallarına dikkat etme arasındaki ilişki ile de açıklanabilir.

Gelir düzeyi değişimi ile gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (P>0.05). Ülser tedavisi almayanlar ile gastrik yakınması olanlarda da diğer gruplara göre anlamlı oranda biyopsi örneklerinden *H.pylori* saptanmıştır (sırasıyla P=0.025, P=0.017) (Tablo 12).

Kontrol grubunun anket verileri gözden geçirildiğinde ise % 45'inin ortaöğrenim mezunu ve % 30'unun da orta gelir düzeyinde bulunduğu, % 100'ünün gastrik yakınmalarının olmadığı ve ülser tedavisi de almadığı belirlenmiştir (Tablo 13). Bu grupta dental biyopsiden *H.pylori* bulunan yalnız bir bireyin yüksek öğrenim mezunu olup orta gelir düzeyinde bulunduğu saptanmıştır.

Hasta grubundaki bireylerin % 11.7'sinin hiç diş fırçalamadığı, % 23.3'ünün ise günde ancak bir kere fırçalayabildiğini öğrenilmiştir. Yine bu grup

bireylerde % 55'i diş fırçasını 6-12 ay sürede bir yenilediği, % 56.7'sinin orta boy, % 58.3'ünün sert diş fırçası kullandığı, % 38.3'ünün son beş yılda hiç diş hekimine gitmediği ve % 78.3'ünün sigara kullandığı belirlenmiştir. Hiç diş fırçalamayanların tamamında gastrik biyopsi örneklerinden *H.pylori* izole edilirken, günde iki kere yada daha fazla fırçalayanların mide biyopsi örneklerinden % 81.8 oranında *H.pylori* saptanmış, bu veriler de istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Diş fırçalama sıklığı, diş fırçasının ne kadar süre ile yenilediği, diş fırçasının boyutu ve sertliği, diş hekimine gitme sıklığı ile gastrik biyopsi örneklerinden *H.pylori* saptanması arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, sigara alışkanlığı ile *H.pylori* varlığı ilişkili bulunmuştur ($p=0.043$) (Tablo 14). Etkin diş fırçalama ile dental plak temizliği yapılabilmekle birlikte bu çalışmada diş fırçalama alışkanlığı ile dental plakta *H.pylori* varlığı arasında ilişki bulunamamıştır. Sigara içimi ile dental plak *H.pylori* varlığı arasında ilişki gözlenmiş olup bunun daha geniş seri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Kontrol grubu bireylerde ise aynı anket sorularına alınan yanıtlar ile % 37.52'sinin günde bir kere dişini fırçaladığı, % 42.5'inin diş fırçasını altı ayda bir yenilediği, % 40'ının büyük, % 62.5'inin sert diş fırçası kullandığı, % 60'ının ise son beş yıl içinde en az bir kere diş hekimine gittiği ve % 70'inin sigara kullandığı belirlenmiş, bu anket verileri ile sadece bir olguda saptanan dental plak *H.pylori* varlığı arasında istatistiksel bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 15).

Hasta grubu bireylerin ağız muayene bulgularında % 28.3'ünde gingivitis, % 100'ünde dental plak, % 56.7'sinde ağızda protez ve % 58.3'ünde amalgam dolgu varlığı, % 33.3'ünün ise Sillnes ve Loe indeksine göre grup 3 içinde yer aldığı, hastaların % 38.3'ünde diş taşı bulunduğu ve Calculus indeksine göre bunların % 18.3'ünün grup 2 içinde bulunduğu saptanmıştır. Periodontal enfeksiyonlardan gingivitli hastaların % 70.6'sında, artmış enflamasyon ve pü bulunanların da % 50'lilerinde, ağızda protez bulunanların % 94.1'inde, Sillnes ve Loe indeks grup 3'te bulunanların % 33.3'ünde, Calculus indeksi grup 2'de bulunanların % 100'ünde ve amalgam dolgulu bireylerin % 100'ünde gastrik

biyopsi örneklerinde *H.pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($P>0.05$).

Kontrol grubu bireylerin ağız muayene bulgularına göre % 30.0'unda gingivitis, % 100'ünde dental plak, % 50'sinde ağızda protez, % 30.0'ünün ise Sillnes ve Loe indeksine göre grup 3 içinde olduğu ve % 50'sinde ağızda amalgam dolgu olduğu saptanmış, sadece bir olgunun dental plak örneğinde *H.pylori* RT PCR yöntemi ile saptandığı için gingivitis, ağızda protez varlığı, Sillnes ve Loe indeksine göre grup 3 içinde olması ve amalgam dolgu bulunması ile dental plaklarında *H.pylori* pozitifliği arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

Bu çalışmada gastrik *H.pylori* enfeksiyonu ile dental hijyen, dental *H.pylori* taşıyıcılığı, gingivitis yada protez kullanımı arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Oral kavite, *H.pylori* enfeksiyonu için rezervuar ve oral sekresyonlar da mikroorganizma bulaşı için önemli bir yol olabilir. Diş plaklarındaki *H.pylori*'nin varlığı antibiyotik tedavisi sonrası gastrointestinal reenfeksiyonlar ve ülser relapsları için bir risk faktörüdür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

H. pylori'nin sebep olduğu gastritin sık tekrarlamasında, sürekli kontaminasyon yapan bir gizli odak araştırılması zorunluğu sonucunda diş plağı ve diş taşlarının bu bakteri için potansiyel bir rezervuar olabileceği savı ortaya çıkmıştır. Diş plağındaki bakteri daha sonra salyaya da karışarak, yutulması ile midede kolonize olup enfeksiyon yapmaktadır.

Ağızda hiç diş bulunmayanlarda da gastrit görülebilmesi ve aynı sıklıkta nüks etmesi bize diş plağı ve diştaşları dışında başka rezervuarları da düşündürür ama hastalığın sık tekrarlamasında dental plaktaki *H.pylori* önemli bir sebeptir. Ayrıca, diş plaklarında *H.pylori* pozitif olan bireylerin hepsi gastrit olmamaktadır. Bunun yanısıra her gastrit hastasının diş plağında *H. pylori* de

bulunmayabilmektedir. Hastalığın muhtemelen konak duyarlılığı ile ilişkisi vardır.

Diş plaklarının gastritin potansiyel rezervuarı olması düşüncesi ile rezervuar oluşturup oluşturmadığına bakılmaksızın, sağlıklı bireylerde bile zaten uzaklaştırılması gereken diş plakları gastritli hastalarda daha sıkı bir takip ile uzaklaştırılmalıdır. Gastrit şikayeti olan hastaların ağız hijyeni kontrolleri periyodik olarak yapılmalı, diş plağı ve diş taşı birikimine izin verilmemelidir. Gastrit idame tedavisine periyodik diş plağı kontrolü ilave edilmelidir.

6.1 Sonuçlar

Gastrik yakınmalı hastalar ile sağlıklı bireylerde mide antrum biyopsi ve dental plak örnekleri alınarak histopatoloji ve RT PCR yöntemi ile *H.pylori* araştırılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Gastrik yakınmalı 60 hastadan alınan mide biyopsi örneklerin 51'inde *H.pylori* saptanmış iken, bu hastaların sadece 5 tanesinde dental plak örneklerinden *H.pylori* izole edilebilmiştir. Dental plaktan *H.pylori* izolasyonu ile ilgili daha farklı testler yada geniş seri çalışmalar ile yöntem araştırılmalıdır.

2. Bu çalışmada gastrik biyopsi örneklerinde *H.pylori* iki farklı yöntemle çalışılmış, histopatoloji ile %85, RT PCR ile %73.3 oranlarında pozitif bulunmuştur. Bu oranlar arası fark her ne kadar istatistiksel olarak anlamsız da olsa farklılığın nedenleri üzerinde durulmalı, daha geniş grup çalışmaları ile yöntemler gözden geçirilmelidir.

3. Gastrik *H.pylori* enfeksiyonu ile dental hijyen, dental taşıyıcılık, gingivitis yada protez kullanımı arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

4. Oral kavite, *H.pylori* enfeksiyonu için rezervuar ve oral sekresyonlar da mikroorganizma bulaşı için önemli bir yol olabilir.

5. Diş plaklarındaki *H.pylori*'nin varlığı antibiyotik tedavisi sonrası gastrointestinal reenfeksiyonlar ve ülser relapsları için bir risk faktörüdür. *H.pylori*'nin eradikasyonunda kesinlikle diş taşları ve dental plaklarda bir diş hekimi tarafından temizlenmeli, ortadan kaldırılmalıdır.

6.2. Öneriler

1. Plak, calculus endeksleri ve ağız hijyen sorgulaması ile dental plak *H.pylori* irdelenmesi daha geniş serilerle çalışılmalı, dental plaklardan *H.pylori* araştırılmasında da farklı çalışmalar sonrasında en duyarlı ve özgül bir yöntem üzerinde uzlaşılmalıdır.

2. Gastrik *H.pylori* tedavisi esnasında dental plakların da temizlenmesinin bu tedaviye etkisi daha detaylı çalışmalarla belirlenmeli, Gastrit-dispepsi tedavi protokollere yansımalıdır.

KAYNAKLAR

1. Altındış, M.(2001) Mikrobiyoloji ve *Helicobacter pylori*. s:25-46 Ed. Dilek ON. Mide ve Duodenum. Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Tıp Kitapları Serisi.
2. Altındış, M.(2001) Afyon Bölgesinde *Helicobacter pylori* sıklığı. *Genel Tıp Derg.* **11(3)**: 109-113.
3. Marshall B.J.,(1994), *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*, **89**(supp): 116-9.
4. Sandıkçı MÜ, Köksal F (1996) Helikobakter enfeksiyonları, s:1005-9. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Eds.), Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
5. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM. Jawetz M (1995) Melnick&Adelberg's Medical Microbiology, pp:242-321. eds, Appleton&Lange, Connecticut.
6. Graham DY (2000) Therapy of *Helicobacter pylori*: Current status and issues. *Gastroenterology*, **118**: 52-5.

7. Breuer T, Graham DY (1999) Costs of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: When does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol*, **94**: 725-9.
8. Göral V (2000) *Helicobacter pylori*'de tanı yöntemleri. *Aktuel Tıp Derg.*, **5**: 7-10.
9. Taviloğlu K, Türkoğlu S, Küçüker MA, Akyüz A, Buğra D, Büyükuncu Y, Ang Ö (1994) *Helicobacter pylori* tanısında serolojik yöntemin Histolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, **24**: 179-183.
10. Miehlke S, Graham DY (1997) Antimicrobial therapy of peptic ulcer. *Int J Antimicrob Agents*, **8**: 171-4.
11. Kung NN, Sung JJ, Yuen NW (1999) One-week ranitidine bismuth citrate versus colloidal bismuth subcitrate-based anti-*Helicobacter* triple therapy: A prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, **94**: 721-5.
12. Bazzoli F (1999) My approach to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **11** (suppl 1): 37-40.
13. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G (1999) *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*, **284**: 1328-30.
14. Nichols RL and Smith JW (1973) Intra-gastric microbial colonization in common disease states of the stomach and duodenum. *Ann Surg*, **182**:557-561.
15. O'Connor HJ (1999) Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*, **13**: 117-120.
16. Anand BS, Graham DY (1999) Ulcer and gastritis. *Endoscopy*, **31**:215, 218.
17. Blaser MJ (1997) Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: Should all be eliminated? *Lancet*, **349**:1020.

18. Blaser MJ (1999) Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J Infect Dis*, **179**:1523-5.
19. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A (1997) *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*, **113**: 15-19.
20. Graham DY (1994) Benefits from elimination of *Helicobacter pylori* infection include major reduction in the incidence of peptic ulcer disease, gastric cancer, and primary gastric lymphoma. *Prev Med*, **23**: 712-6.
21. Graham DY (1997) *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: A model. *Gastroenterology*, **113**: 1983-6.
22. Labenz J, Malfertheiner P (1997) *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: Causal agent, independent or protective factor? *Gut*, **41**: 277-300.
23. Houben MHG, Koops HWS, Rauws EAJ (1999) Efficacy of PPI-triple therapy in *H. pylori* (HP) positive patients with peptic ulcer versus patients with functional dyspepsia [abstract]. *Gastroenterology*, **116**: 190-5.
24. Al-Assi MT, Miki K, Walsh JH (1999) Noninvasive evaluation of *Helicobacter pylori* therapy: Role of fasting or postprandial gastrin, pepsinogen I, pepsinogen II, or serum IgG antibodies. *Am J Gastroenterol*, **94**: 2367-2371.
25. Brown LM (2000) *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*, **22**:283-297.
26. Cellini L, Allocati N, Piattelli A, et al (1995) Microbiological evidence of *Helicobacter pylori* from dental plaque in dyspeptic patients. *New Microbiol*, **18(2)**:187-192.
27. Young KA, Akyon Y, Rampton DS, Barton SG, Allaker RP, Hardie JM, Feldman RA (2000) Quantitative culture of *Helicobacter pylori* from gastric juice: the potential for transmission. *J Med Microbiol*. **49(4)**: 343-7.

28. Hu W, Cao C, Meng H, et al (2002) Detection and analysis of *Helicobacter pylori* in oral cavity and stomach from chronic gastritis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **82**:1037-1041.
29. Madinier IM, Fosse TM, Monteil RA (1997) Oral carriage of *Helicobacter pylori*: a review. *J Periodontol* **68**:2-6.
30. Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, et al, (1993), Identification of *Helicobacter pylori* DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. *J Clin Pathol*, **46 (6)**:540-543.
31. Meurman JH (1997) Dental infections and general health. *Quintessence Int.*, **28(12)**: 807-811.
32. Cheng LH, Webberley M, Evans M, Hanson N, Brown R (1996) *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **81(4)**: 421-3.
33. Polonczyk PJ, Konturek SJ, Karczewska E, et al (1996) Oral cavity as permanent reservoir of *Helicobacter pylori* and potential source of reinfection. *J Physiol Pharmacol*, **47**:121-129.
34. Sahin FI, Tinaz AC, Simşek IS, et al (2001) Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsy samples of Turkish patients by PCR-RFLP. *Acta Gastroenterol Belg*, **64**:150-152.
35. Fidan, I., Türet, S.(1999) *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunda Patogenez ve Tanı, *Enfeksiyon Derg*, **13(3)**:455-460.
36. Ustaçelebi, Ş. (1999) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara.
37. Metz DC (2000) Stool testing for *Helicobacter pylori* infection: yet another noninvasive alternative. *Am J Gastroenterol* **95(2)**: 546-8.
38. He Q, Wang JP, Osato M, Lachman LB.(2002) Real-time quantitative PCR for detection of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* **40**: 3720.

40. Kobayashi D, Eishi Y, Ohkusa T, Ishige, Suzuki T, Minami J, Yamada T, Takizawa T, Koike M.(2002) Gastric mucosal density of *Helicobacter pylori* estimated by real-time PCR compared with results of urea breath test and histological grading. *Med Microbiol* **51(4)**:305-11.
41. Ruzsovcics A, Molnar B, Unger Z, Tulassay Z, Pronai L (2001) Determination of *Helicobacter pylori* Cag-A, Vac-A genotypes with real-time PCR melting curve analysis. *J Physiol* **95**:369.
42. Chisholm SA, Owen RJ, Teare EL, Saverymuttu S (2001) PCR-Based Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection and Real-Time Determination of Clarithromycin Resistance Directly from Human Gastric Biopsy Samples. *J Clin Microbiol* **39(4)**:1217-20.
43. Tuncer Ö (1994) Periodontoloji(propedötik), İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul.
44. Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y et al (2003) High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis Patients. *J Periodontol*, **74(1)**; 129-134.
45. Bernander S, Dalen J, Gastrin B, Hedenborg L, Lamke LO, Ohrn R (1993) Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaques in *Helicobacter pylori* positive dyspeptic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **12(4)**:282-5.
46. Asikainen S, Chen C, Slots J (1994) Absence of *Helicobacter pylori* in subgingival samples determined by polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol* **9(5)**: 318-20.
47. Ishihara K, Miura T, Kimizuka R, Ebihara Y, Mizuno Y, Okuda K (1997) Oral bacteria inhibit *Helicobacter pylori* growth. *FEMS Microbiol Lett*, **152(2)**: 355-61.
48. Yalınay Çırak M., Külah C., Çırak E., Türet S.(2000) Detection Of *Helicobacter pylori* In Dental Plaque And Saliva Samples With Nested Polymerase Chain Reaction. 1.Molekuler Mikrobiyoloji Kongresi Kapadokya.

49. Santamaria MJ, Varea Calderon V, Munoz Almagro MC. (1999) Dental plaque in *Helicobacter pylori* infection, *An Esp Pediatr* **50(3)**: 244-6.
50. Nguyen AM, Engstrand L, Genta RM, Graham DY, el-Zaatari FA.(1993) Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* **31(4)**: 783-7.
51. Butt AK, Khan AA, Khan AA, Izhar M, Alam A, Shah SW, Shafqat F. (2002) Correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients. *J Pak Med Assoc.*; **52(5)**:196-200.
52. Wahlfors J, Meurman JH, Toskala J, Korhonen A, Alakuijala P, Janatuinen E, Karkkkainen UM, Nuutinen P, Janne J.(1995) Development of a rapid PCR method for identification of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsy specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*; **14(9)**:780-6.
53. Yang HT. (1993) Nested-polymerase chain reaction in detection of *Helicobacter pylori* in human dental plaque *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*; **73(12)**:750-2, 774.
54. Kamat AH, Mehta PR, Natu AA, Phadke AY, Vora IM, Desai PD, Koppikar GV. (1999) Dental plaque: an unlikely reservoir of *Helicobacter pylori*. *Indian J Gastroenterol.*; **18(1)**:43.
55. Young KA, Allaker RP, Hardie JM. (2001) Morphological analysis of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and dental plaque by scanning electron microscopy. *Oral Microbiol Immunol.* ;**16(3)**:178-81.
56. Simsek IS, Menevse S, Sahin FI. (2000) PCR and RFLP analysis for identification and typing of *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric biopsy specimens. *Tohoku J Exp Med.* ;**190(3)**:213-22.
57. Cammarota G, Tursi A, Montalto M, Papa A, Veneto G, Bernardi S, Boari A, Colizzi V, Fedeli G, Gasbarrini G. (1996) Role of dental plaque in the transmission of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol.*; **22(3)**:174-7.

58. Hardo PG, Tugnait A, Hassan F, Lynch DA, West AP, Mapstone NP, Quirke P, Chalmers DM, Kowolik MJ, Axon AT. (1995) *Helicobacter pylori* infection and dental care. *Gut.*, **37(1)**:44-6.
59. Hu W, Cao C, Meng H, Zhang J, Ma D, Zhang L. (2002). Detection and analysis of *Helicobacter pylori* in oral cavity and stomach from chronic gastritis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*; **82(15)**:1037-41.
60. Oshowo A, Gillam D, Botha A, Tunio M, Holton J, Boulos P, Hobsley M. (1998). *Helicobacter pylori*: the mouth, stomach, and gut axis. *Ann Periodontol.*; **3(1)**:276-80.
61. Amendola R, Roldan CD, Morgade L, Solagna A, Lineado A, Musi AO, Valero J, Zerbo O, Kogan Z, Iroh FE, Schenone L, Corti R. (1998). Is dental plaque a normal *Helicobacter pylori* reservoir. *Acta Gastroenterol Latinoam.*; **28(2)**:199-201.
62. ME, Tombazzi C, Goncalvez R, Lecuna V. (2002). Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population. *J Med Microbiol.*; **51(9)**:764-70.
63. Gurbuz AK, Ozel AM, Yazgan Y, Celik M, Yildirim S. (2003). Oral colonization of *Helicobacter pylori*: risk factors and response to eradication therapy. *South Med J* ;;**96(3)**:244-7.
64. Von Recklinghausen G, Weischer T, Ansorg R, Mohr C. (1994). No cultural detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque. *Zentralbl Bakteriol.*; **281(1)**:102-6.
65. Bickley J, Owen RJ, Fraser AG, Pounder RE. (1993). Evaluation of the polymerase chain reaction for detecting the urease C gene of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy samples and dental plaque. *J Med Microbiol.*; **39(5)**:338-44.
66. Luman W, Alkout AM, Blackwell CC, Weir DM, Plamer KR. (1996). *Helicobacter pylori* in the mouth--negative isolation from dental plaque and saliva. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*; **8(1)**:11-4.

67. Ozdemir A, Mas MR, Sahin S, Saglamkaya U, Ateskan U. (2001). Detection of *Helicobacter pylori* colonization in dental plaques and tongue scrapings of patients with chronic gastritis. *Quintessence Int.*; **32(2)**:131-4.
68. Santamaria MJ, Varea Calderon V, Munoz Almagro MC. (1999). Dental plaque in *Helicobacter pylori* infection. *An Esp Pediatr.*; **50(3)**:244-6.
69. Kim N, Lim SH, Lee KH, You JY, Kim JM, Lee NR, Jung HC, Song IS, Kim CY. (2000). *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva Korean J Intern Med.; **15(3)**:187-94.
70. Song Q, Haller B, Ulrich D, Wichelhaus A, Adler G, Bode G. (2000) Quantitation of *Helicobacter pylori* in dental plaque samples by competitive polymerase chain reaction J Clin Pathol. **53(3)**:218-22.
71. Kilmartin CM. (2002) Dental implications of *Helicobacter pylori*. *J Can Dent Assoc.* **68(8)**:489-93.
72. Riggio MP, Lennon A. (1999) Identification by PCR of *Helicobacter pylori* in subgingival plaque of adult periodontitis patients. *J Med Microbiol.* **48(3)**:317-22.
73. Allaker RP, Young KA, Hardie JM, Domizio P, Meadows NJ. (2002) Prevalence of *Helicobacter pylori* at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. *J Med Microbiol.* **51(4)**:312-7.
74. Suk FM, Chen SH, Ho YS, Pan S, Lou HY, Chang CC, Hsieh CR, Cheng YS, Lien GS (2002). It is difficult to eradicate *Helicobacter pylori* from dental plaque by triple therapy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* **65(10)**:468-73.
75. Song Q, Haller B, Schmid RM, Adler G, Bode G.(1999). *Helicobacter pylori* in dental plaque: a comparison of different PCR primer sets. *Dig Dis Sci.* **44(3)**:479-84.

76. Song Q, Lange T, Spahr A, Adler G, Bode G. (2000). Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. *J Med Microbiol.*;49(4):349-53.
77. Mattana CM, Vega AE, Flores G, de Domeniconi AG, de Centorbi ON. (1998). Isolation of *Helicobacter pylori* from dental plaque. *Rev Argent Microbiol.*30(2):93-5.
78. Ogunbodede EO, Lawal OO, Lamikanra A, Okeke IN, Rotimi O, Rasheed AA. (2002). *Helicobacter pylori* in the dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic Nigerian patients. *Trop Gastroenterol.*;23(3):127-33.
79. Goosen C, Theron J, Ntsala M, Maree FF, Olckers A, Botha SJ, Lastovica AJ, van der Merwe SW. (2002). Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque. *J Clin Microbiol.*40(1):205-9.
80. Patthy A, Rakoczi G, Vegh A. (2002). Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection from dental plaque. *Fogorv Sz.*95(1):33-4.

EKLER

1.Anket formu

Form no:

DİSPEPTİK HASTALARDA ve KONTROL GRUBUNDA *H.PYLORI* TARAMA FORMU

(Haziran-Agustos'2002)

Ad soyadı :

Yaş :

Cinsiyet :

Eğitim durumu : () okur yazar değil () İlkokul () ortaöğrenim () yüksek öğrenim

Gelir düzeyi : () kötü () orta () iyi () çok iyi

Ülser tedavisi alıp almadığı :

Dispeptik yakınmaları varlığı : () var () yok

Kronik hastalık varlığı :

DM Hipertansiyon Böbrek yetmezliği

ORAL FLORA

Diş Fırçalama sıklığı : günde iki kere bir kere birkaç günde bir çok nadir
 hiç

En son alınan diş fırçası ne zamandan beri kullanılıyor: 6 aydan az 6-12 ay 1 yıldan +

Diş Fırçasınız nasıl : Küçük orta büyük sert yumuşak

En son diş hekimine ne zaman gittiği : son bir yıl son iki yıl son beş yıl hiç

Sigara kullanımı : Hayır Evet

Bulgular:

Peridontal doku : Artmış enflamasyon Gingivitis apse

Dental plak : dental plak calculus

Sillnes ve Loe indeksi: 0 1 2 3

Calculus indeksi : 0 1 2 3

Oral hijyen : diş çürüğü diş eksikliği protez dolgu

Ağızda amalgam dolgu olup olmadığı : Hayır Evet

Teşekkürler..