

Helikobakter pilori'de Bakterioloji, Kim Ne Zaman, Nasıl Test Edilmeli?

Ali Tüzün İNCE, Mesut SEZİKLİ

Haydarpaşa Numune Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

İlk defa 1982-83 yıllarında Batı Avustralya'dan Dr Barry J. Marshall ve Dr J. Robin Warren gastritli ve gastrik ülserli hastalarda *Helikobakter pilori* (*Hp*)'nin varlığını göstererek, neyin gastrit ve mide ülseri yaptığı konusunda tüm ders kitaplarını yeniden yazdırmışlar böylece Tıp ve Fizyoloji alanında 2005 yılında Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir (1).

Hp, dünya sağlık örgütüncü 1. derece kanserojen olarak ilan edilmesinden sonra gerekli olduğunda şiddetle eradikasyonu önerilen, hala tanı ve tedavisi konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış bir konu haline gelmiştir. Bakteri midenin her yerinde kolonize olabilmekle birlikte özellikle antrumda yerleşir. Mide dışında, gastrik metaplazali özofagus ve duodenumda, ağızda, diş plağında ve feçeste saptanabilmektedir (2). Üreaz, katalaz ve oksidaz (+)'dir. Tüm mikroorganizmalar arasında bilinen en güçlü üreaz aktiviteye sahiptir. Nikel içeren bir enzim olan üreaz, plazmadan serbest olarak mide suyuna geçip üreyi parçalayarak ortam pH'nı alkaliye çevirir. Kolonizasyon için üreaz şarttır, üreaz (-) ise kolonize olamaz (3). Üreaz ile açığa çıkan nitrojen ürünlerinin bakteriyel protein sentezi için esansiyel kaynak olduğu gösterilmiştir. Aerobik ve anaerobik solunumu vardır. Karbon, fosfat ve yağları enerji kaynağı olarak kullanır. Nitratları indirgeyemez, hippürat ve indoxyl asetatu hidrolize edemez. Lösin arilamidaz, alkalin fosfat ve GGT aktivitesi vardır. Glukozu, pentoz fosfat/Entner-Doudroff yolu ve glikolizde kullanır. Rec A gen ürünü oksidatif ataktan sonra olan DNA tahribatını düzeltir ki bu bakterinin önemli bir savunma mekanizmasıdır. Uygun

besinlerin yokluğu, bazı antibiyotikler, bizmut ve PPI varlığı durumlarında kokkoid forma dönerek dış ortamlara dayanıklı hale gelir, ama bunlar kültüre edilemeyen formlardır, klorlu suda 4 gün, sütte 7 gün, feçeste daha uzun süre yaşar (4). (Tablo 1).

Ayrıca, kan-grup antijen bağlayan adhesinlerden babA ve babB, bakteriyi mide epiteline bağlar ve proinflamatuvar sitokin üretimi (İL-8 vs) ve epitel apoptozunda artışa neden olur (5). *Hp* için mide reseptörü olduğu önerilen birkaç yapı bulunmuştur; örneğin; CD74 molekülü; Class II MHC molekülüyle yakından ilişkilidir. Bu nedenle, mide epitel hücreleri infeksiyon için tek hedef değildir, antijen sunan hücreler olarak da görev yaparlar (6). Vac A geni (vacuolating cytotoxin), epitelin vakolleşmesi ve ölümünden sorumludur. Tüm *Hp*'lerde bu gen olmasına rağmen, sadece suşların yarısında VacA üretimi vardır. VacA geninin mozaik bir yapısı vardır. Sitotoksin üretimi, genin orta bölge (m1, m2) ve signal sekanslarının (s1a, s1b, s1c, s2) allelik tiplerinin birleşmesiyle ilişkilidir. s1 (+) suşlar fonksiyonel VacA toksiniyken, s2 (+) suşlar ya çok az sitotoksik aktivite taşır ya da hiç taşımazlar (7). VacA toksini ile CagA gen birlikteliği her zaman olmasa da, VacA s1m1 genotipi ve VacA sitotoksin aktivitesi sıklıkla cagA gen varlığıyla koreledir. CagA geni (cytotoxin-associated gene A), Cag pathogenity island (Cag PAI), gastrik inflamatuvar cevap ve bakteri kolonizasyonda gerekli 31 gen içeren bir belirettir. Batıdaki *Hp*'lerin %60-70'inde vardır, CagA (+) suşlar mukozada aşırı proinflamatuvar sitokin üretimi (İL-8) ve tiro-

Tablo I. *Hp* özellikleri

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

zin fosforilasyonu yapar. Peptik ülser hastalığı, gastrik atrofi ve kanser gelişimine neden olabilir (8). IceA geni (induced by contact with epithelium), (IceA1 ve IceA2) restriksiyon endonükleaza benzer genetik yapısı vardır. Bu genin rolü geniş olarak çalışılmamıştır. IceA1 daha çok peptik ülser hastalığında belirgindir (9).

Patogenez şöyle özetlenebilir: üreaz, asidik ortamda üreyi NH₃'a çevirerek çevresinde nötral ortam oluşturur. Flagellalarıyla mide epitel hücresinin apikal kısmına ulaşır ve adhesinlerle yapışır. Host hücrelerine CagA proteini, VacA ve *Hp*-nötrofil aktive edici proteini (*Hp*-NAP) tip IV sekresyon sistemiyle sekrete eder. VacA, tight junctionlarda değişiklikler yaparak büyük vakouller oluşturur. *Hp*-NAP, epiteli geçerek nötrofil ve monositleri yardıma çağırır, bunlar damar dışına çıkarak reaktif oksijen türevleriyle doku tahribatı yapar. CagA proteini iskelette değişim, podosit oluşumu ve nükleusa signal ile proinflamatuvar sitokinlerin salınımına böylece inflamatuvar reaksiyonun artmasına ve lenfositlerin daha çok reaktif oksijen türevleri salınmasına neden olur. Hem VacA hem de reaktif oksijen türevlerinin kombine toksik aktivitesi koruyucu mukus tabakasının zayıflamasına ve asit tarafından tahribatına neden olur.

***Hp*'de Genetik**

1997'de *Hp*-26695'nin çıkarılan genomik dizininde 1.667.867 baz çifti olan tek sirküler kromozom vardır. *Hp* suşlarının %50'si plasmid taşır, bunlar antibiyotik direnci için değildir. *Hp*'de antibiyotik direnci kromozom içindedir. Birçok bakterinin DNA'sı o bakteri için karakteristiktir ama *Hp*'de suşlar arasındaki çok fazla genetik değişkenlik nedeniyle karakteristik değildir. Tiplemede çeşitli teknikler kullanılmaktadır; konvensiyonel jel elektroforez ve restriction enzyme digestion, random amplified polymorphic DNA (RAPD)(10), restriction fragment-length polymorphism PCR (RFLP), tekrarlayıcı DNA dizinlerinin amplifikasyonu; REP-PCR gibi. En duyarlı metod RAPD olmasına rağmen işlem yapabilmek için tüm kromozomal DNA gerekliliği yöntemin kısıtlayıcı özelliğidir.

Helikobakter genusu (Tablo 2), 18 bilinen tür (7'si gastrik 11'i ise intestinal *Hp*) ile 10 potansiyel novel türden oluşur (11). *H. heilmannii*'de *Hp*'ye göre artkın oranda MALT lenfoma görülmektedir. Yapılan bir çalışmada ise *H. heilmannii*, 3/1300 hastada görülmüştür (12). Mide kökenli olmayan helicobacter türleri ve suçlandığı hastalıklardan bazıları şunlardır; ishal: *H. canis*, hepatit: *H. canis*, *H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. pullorum*, hepatik adenoma ve HCC: *H. hepaticus*, abor-

Tablo 2. Helikobakter Türleri (2)

Helicobacter Türleri	Ana Konak	Köken
<i>H. pylori</i>	İnsan	Mide
<i>H. Mustelae</i>	Gelincik	Mide
<i>H. Nemestrinae</i>	Makak maymunu	Mide
<i>H. felis</i>	Kedi, köpek	Mide
<i>H. acinonychis</i>	Çita	Mide
<i>H. bizzozeronii</i>	Köpek	Mide
<i>H. salomonis</i>	Köpek	Mide
<i>H. heilmannii</i>	İnsan, kedi, köpek, domuz	Mide
<i>H. cinaedi</i>	İnsan, hamster	Barsak
<i>H. fennelliae</i>	İnsan, hamster	Barsak
<i>H. muridarum</i>	Fare	Barsak
<i>H. canis</i>	Domuz	Barsak
<i>H. pullorum</i>	Kümes hayvanları	Barsak
<i>H. pametensis</i>	Perdeli ayaklı deniz kuşları	Barsak
<i>H. hepaticus</i>	Fare	Barsak
<i>H. bilis</i>	Fare	Barsak
<i>H. cholecystus</i>	Hamster	Barsak
<i>H. trogontum</i>	Fare	Barsak
<i>H. rodentium</i>	Fare	Barsak

tus: *F. rappini*, İBD: *H. hepaticus* ve *H. bilis* (immünoşüpresse farelerde), kolanjiofibrozis ve pankreatit: *H. cholecystus*, proktit ve proktokolit: *H. cinadei*, *H. fennelliae* (HIV'lı homoseksüel erkekde), *H. bilis*, *H. pullorum*, *F. rappini*: kronik kolesistili hastaların safra yollarında bulunmuştur (safra kese kanseri oluşumunda etki?).

Reenfeksiyon ~ Reaktivasyon

Başarılı bir kürü takiben reenfeksiyon nadirdir, sıklıkla orijinal *Hp* suşunun yeniden ortaya çıkmasıyla oluşur (reaktivasyon/yetersiz eradikasyon?/ kokoid form?). Erişkinlerde yılda %2 oranında ortaya çıkar (13), bu oran erişkinlerin infeksiyona yakalanma oranıyla aynıdır. Yüksek prevalanslı düşük sosyo-ekonomik bölgelerdeki eradikasyon sonu reenfeksiyon oranı düşük prevalanslı bölgelerdekiyle aynıdır (reaktivasyon)(14).

Kimi, Ne Zaman, Hangi Metodla Test Edelim?

Tanı testlerini invaziv ve non-invaziv (endoskopi gerektiren ve gerektirmeyen) yöntemler olarak ayırabileceğimiz gibi, direk [mikroskopi, kültür, PCR, histoloji, hızlı üreaz test (HÜT)] ve indirek yöntemler [üre nefes test (ÜNT), gaitada

HpSA, antikor testleri] olarak da ayırabiliriz (Tablo 3) Aslında bu iki farklı sınıflama iç içe geçmiştir.

Test seçimi; maliyete, bulunabilirliğe, klinik durum, prevalans ve tedaviye göre değişir. Herşeyden önce *Hp* için test edilmesi gereken hastaları iki gruba ayırabiliriz; mevcut klinik şikayetleri ile *Hp* eradikasyonu gereken veya *Hp* taranıp eradike edilmesi gereken hastalar. Test seçiminde bu da önemlidir. Her ne kadar ÜNT spesifisite ve sensivite açısından en ideal test gibi dursa da, günlük pratikte endoskopi ile incelenen bölgenin makroskopik ve mikroskopik patoloji açısından değerlendirilmesi daha akılcı bir davranış olacaktır. Polip, tümör vb. patolojileri non-invaziv yöntemlerle tesbit etmek imkansızdır.

ACG'nin Önerileri (2007)

Tedavi planlıyorsa; peptik ülser (komplikasyonlar ve aktif-pasif), gastrik MALT lenfoma düşünülüyorsa, 55 yaş altı ve alarm bulguları (kanama, anemi, erken doyunluk hissi, izah edilemeyen kilo kaybı, kötüleşen disfaji, odinofaji, tekrarlayıcı kusmalar, ailede Gİ kanser hikâyesi, önceki özofagastrik malignite) olmayan araştırılmamış dispepsili hastalarda test ve tedavi et stratejisi uygulanmaktadır (15).

Vaka Bazında Yaklaşım

1-Komplikasyonsuz duodenal ülser; NSAİD kullanmıyor ve tanı kesinse, testsiz tedavi yapılabilir ama son yıllarda *Hp* (-) ülser sıklığının arttığı da unutulmamalıdır. Yine de *Hp* (+) kabul edip tedavi yaklaşımında bulunmak gereklidir (16). **2-**Komplikasyonsuz gastrik ülser; kanseri dışlamak için biyopsi gerektiğinden histoloji en uygun testdir. **3-** Komplike olmuş duodenal ülser ve gastrik ülser; kanamalı hastada mümkünse biyopsi, ÜNT'nin prediktif değeri düşük, histoloji (-) ise 2.

kez tekrar (HÜT tercih edilebilir), yine (-)'se 3. diğer test (17). **4-** Perfore ülser; post-op dönemde eğer ilki (-) ise en az 2 test. **5-**Peptik ülser öyküsü olanlar da; noninvazif test tercih edilebilir. **6-**Asemptomatik hastalar ve aile; ülserli yakınının test edilme gereği kanıtlanmamıştır. Ailede mide Ca ve Japonya, Çin, Rus ve Kore gibi yüksek mide Ca prevalanslı toplum fertlerinde önerilmektedir (18). Tarama histolojiyle, kontrol tercihan ÜNT veya histolojiyle yapılmalıdır. **7-**Uzmuş PPI tedavisi gerekenler (15) ve fonksiyonel dispepsi (19) hastalarda; test ve tedavi gereği tartışmalıdır. **8-**NSAİD kulla-

Tablo 3. Helikobakter pilori Tanı ve Tedavi Takibinde Kullanılan Testlerin Özellikleri

Metod	Örnek	Sens (%)	Spes (%)	PPD	NPD	Yorum
Hızlı serolojik	Serum	95	85	91	98	Ucuz, hızlı; 10 dk'da sonuç, mükemmel spesifite, seçilmiş hastalarda mükemmel sensitivite. Tedavi sonu spesifite hızla ↓
Serolojik testler (ELISA)	Serum	95	95	96.8	100	Anb titrasyonunu gösterir, tedavi sonrası her zaman anb ↓ olmaz (12-18 ay), devam eden enfeksiyonda gösterebilir, ucuz, toplum taraması için uygun. Eradikasyon kontrolünde kullanılmaz.
	Mide sıvısı	95	100			
	Dışkı	95	95			
Üre Nefes Testi (C ¹³ , C ¹⁴)	Nefes	95-98	95-98	100	100	C ¹³ 'te radyasyon yok, pahalı, hamile ve çocuklarda tercih edilmeli, her yerde yok, C ¹⁴ ucuz, basit, radyasyon fazla. <i>Hp</i> enf. 'nu nu saptar, prevalansından bağımsız mükemmel PPV ve NPV, tanı ve kontrol için ideal.
Biyopsi Üreaz Testi (CLOtest)	Mide	90-95	98	100	87.5	20 dk'da sonuç, biyopsi alma gerektirir.
Histoloji (Giemsa, Hematoksilin-Eosin)	Mide mukozası	98	98	99.2	94.5	Basit, kesin, tekrarlanabilir + patolojik tanı olanağı, alt yapı ve eğitimli personel gerekliliği, mükemmel sensitivite, spesifite.
Kültür (Biyopsi)	Mide mukozası	90-95	100	100	97.7	Sınırlı sensitivite, pahalı, uygulama zor. Antibiyotik duyarlılık için gerekli.
Kültür (dışkı)	Dışkı	30-50	100	100	96	Antibiyotik testleri için, araştırma amaçlı.
PCR	Dışkı, mide suyu - biyopsisi, dış taşları	95	95	100	97.7	Araştırma amaçlıdır, yalancı pozitiflikler gözönüne alınmalı, mükemmel sensitivite ve spesifitesi var, antibiyotik direncini (mutasyonu) saptamada yardımcıdır. Sınırlı merkezlerde var, halen ortak yöntem arayışı var.
HpSA (<i>H. pilori</i> Stool Antigen)	Dışkı	97	99	100	96	Dışkıda <i>H. pilori</i> antijenini saptayan ELISA testidir. Prevalansından bağımsız mükemmel PPV ve NPV, tanı ve kontrol için ideal. Monoklonal test tedavi önce ve sonrası daha iyi, poliklonal testler tedavi sonrası ÜNT'ye göre daha az değerli, kanamadan etkilenir, örnek verme sıkıntısı.

PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, Sens: sensitivite, Spes: spesifite, Anb: antikor.

nıcıları test edilmeli mi? Maastricht-III konsensus raporunda eradikasyonun, kronik NSAID kullanıcılarında ülseri önlemede yetersiz olduğu belirtilmiş. Daha önce NSAID kullanmamış, yeni başlayanlarda *Hp* eradikasyonu ülser oluşumu ve kanamalarını engelleyebilir. Bilinen ülser ve kanama öyküsü olan kronik NSAID kullanıcılarında ülser nüksü ve kanamanın önlenmesinde PPI, eradikasyondan daha üstün bulunmuş. Kanaması olan kronik aspirin kullanıcılarında *Hp* pozitifse eradike edilmelidir (20).

Eradikasyon Tedavisinden Sonra *Hp* Araştırması

ACG'nin tavsiyelerine göre; **1-** *Hp*-ilişkili ülser, **2-** *Hp*-ilişkili MALT Lenfoma, **3-** Test-and-treat tedavisine rağmen devam eden dispeptik şikâyetler, **4-** Erken gastrik Ca nedeniyle rezeksiyon geçiren hastalar.

Test Yaparken Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Biyopsi sayısı; 2 antrum, 1 korpus, 1 insisura angularis olmak üzere minimum 4 olmalıdır (PCR, kültür, hızlı üreaz test ve histoloji dâhil). Seroloji hariç, tüm testler için son 1-2 hafta içinde PPI ve son 3-4 hafta içinde bizmut veya antibiyotik almamış olmalıdır. False(-)liği arttırır (21). ÜNT'de (+) sonuç değerlidir, (-) sonuç başka bir testle de desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
2. Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity of *Helicobacter pylori*: A Perspective. *Infect Immun* 1993;61:1610-1.
3. Ferro RL, Lee A. The importance of urease in acid production for the gastric-colonizing bacteria *Helicobacter pylori* and *Helicobacter pylori* cultured felis sp. *Microbial Ecol Health Dis* 1991; 4: 121-34.
4. Fan XG, Chua A, Li TG, Zeng QS. Survival of *Helicobacter pylori* in milk and tap water. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1096-8.
5. Xia HH, Tally NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 16-26.
6. Beswick EJ, Bland DA, et al. *Helicobacter pylori* binds to CD74 on gastric epithelial cells and stimulates interleukin-8 production. *Infect Immun* 2005; 73: 2736-43.
7. Atherton JC, Cao P, et al. Mosaicism in vacuolating toxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270: 17771-7.
8. Blaser MJ, Berg DE. *H. pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 767-73.
9. Peek RM, Jr, Thompson SA, et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 531-44.
10. Marshall DG, Chua A, Keeling PWN et al. Molecular analysis of *Helicobacter pylori* populations in antral biopsies from individual patients using randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) fingerprinting. *FEMS Immunol Med Mikrobiol* 1995; 10: 317-23.
11. On SL, Lee A, O'Rourke JL, et al. Genus *Helicobacter*. In Goodwin, Armstrong, Chilvers, et al (eds): *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, vol 2, 2000.
12. Stolthe M, Kroher G, Meininger A, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter heilmanni* gastritis matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 28-33.
13. Archimandritis, A, Balatsos, V, Delis V, et al. "Reappearance" of *Helicobacter pylori* after eradication: Implications on duodenal ulcer recurrence: A prospective 6 year study. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 345-7.
14. Mitchell HM, Hu P, Chi Y, et al. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology* 1998; 114: 256.
15. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808.
16. Greenberg PD, Koch J, Cello JP. Clinical utility and cost effectiveness of *Helicobacter pylori* testing for patients with duodenal and gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 228.

PCR

Oldukça spesifik ve biyopsi temelli tanı tekniklerden daha sensitiftir. Histoloji (-) kronik gastritli %20 gastrik biyopside *Hp* varlığını göstermiştir (22). PCR aynı zamanda antimikrobiyal rezistansla olan mutasyonları da saptar. Suşların çokluğu, pahalı olması ve her yerde olmaması dezavantajlarıdır.

Bazı Hastalıklarda Noninvasif Testlerin Değeri;

Kronik böbrek yetersizliği olanlarda noninvasif testler genelde faydasızdır, sadece ÜNT biraz değerlidir, serolojinin değeri yoktur, dışkı antijen testi (FAT) ise çok değişken sonuçlar verir (41). 53 Karaciğer sirozlu hastada yapılan bir çalışmada C¹³ üre nefes testinin en değerli test olduğu, hızlı üreaz test ve serolojinin faydasız olduğu bildirilmiştir (23). Dışkı antijen testinin sirozlularda faydasız olduğu gözlenmiştir (24). HCC'li hastalarda *Hp* seroprevalansının kontrollere göre yüksek olduğu gözlenmiştir (25). Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda *Hp* tedavisinde kullanılan klaritromisin, warfarin eşliğinde digoksin toksikasyonuna neden olabilir.

Not: Bu derleme, Türk Gastroenteroloji Derneği İstanbul Şubesi, 2009 yılı Nisan ayı "*Helikobakter pilori*'ye Güncel Bakış" adlı bilimsel toplantısında sunulmuştur.

17. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 848-63.
18. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, et al. Modeling cost-effectiveness of *Helicobacter* screening to prevent gastric cancer: A mandate for clinical trials. Lancet 1996; 348: 150.
19. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 2005; 129: 1756.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European *Helicobacter* Study Group of Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56; 772-81.
21. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Urea-se tests. Gastroenterol Clin N Am 2000; 29: 871-8.
22. Zsikla V, Hailemariam S, Baumann M et al. Increased rate of *Helicobacter pylori* infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis. Am J Surg Pathol 2006; 30: 242-8.
23. Sanchez-Mete I, Zullo A, Hassan C et al. *Helicobacter pylori* diagnosis in patients with liver cirrhosis. Dig Liver Dis. 2003; 35: 566-70.
24. Calvet X, Quesada M, Roselló M, et al: Stool antigen for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in cirrhosis: comparative usefulness of three different methods. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 727-31.
25. Leone N, Pellicano R, Brunello F et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. Cancer Detect Prev 2003; 27: 494-7.



YUNANİSTAN VE ROMA

Niobid ressamı tarafından yapılan Kaliks krateri (MÖ 455-450), Orvieto'da bulunmuş, Apollon ve Artemis'i insanoğluna hastalık getiren oklar atarken gösteriyor. Bu da hastalığın tanrıların bir cezası olduğuna dair çok yaygın eski bir fikrin önemli bir göstergesi. Louvre, Paris