

# Mide ve Enterohepatik Hastalıklarla İlişkisi Olan *Helicobacter pylori*'den Farklı *Helicobacter* Türleri

Peren H. BAĞLAN<sup>1</sup>, Ali ÖZDEN<sup>2</sup>

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hepatoloji Enstitüsü<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara

## GİRİŞ

Araştırmacılar yıllarca insan midesinin steril ya da küçük sayıda bakterilerle kolonize olduğunu düşündüler. Ancak 1982 yılında, gastrointestinal mikrobiyal ekoloji ve hastalıklar açısından önemli bir dönüm noktası yaşandı. Marshall ve Warren (1) spiral bakterileri, insan gastrik antral mukozadan alınan 100 biyopsi örneğinden 58'inde tanımladılar. Bunların 11'inde de gram negatif mikroaerofilik bakteri kültürü elde ettiler. Bu organizmalara önce *Campylobacter pyloridis*, sonra da *Campylobacter pylori* (Cp) adı verildi. Son olarak da, 16S rRNA dizi analizi *Campylobacter pylori* ve asıl *Campylobacter* türleri arasındaki farkı gösterdi (2) ve *Helicobacter pylori* (Hp) olarak adlandırıldı (3). Daha sonra ise Hp'nin gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinoma ve gastrik non-Hodgkin's Lenfoma'ya neden olduğu gösterildi (1, 4, 5).

İnsanlardaki gastrik spiral bakteri gözlenmeden önce, hayvanlarda benzer organizmalar görülmüştü (6-8).

Hp kültürünün yapılmasının ardından Hp'nin klinik önemi daha iyi anlaşıldı. Bunu takiben insanların, hayvanların gastrointestinal ve hepatobilier yollar ile ilişkili bakteriler araştırmacıların merak konusu ol-

muştur. Bu organizmalar insanlardaki ve hayvanlardaki patolojik rolleri ilgi konusu olmaya devam etmektedir. Yeni tanımlanan bazı *Helicobacter* türlerinin de insanları infekte ettiği ortaya konmuştur.

## GASTRİK *HELICOBACTER* TÜRLERİ

Bugüne kadar, insanlarda ve diğer hayvanların midesinden 8 tane *Helicobacter* türü kültürü yapılmıştır (Tablo 1). Kemirgen barsağında nadiren kolonize olan *H. muridarum*, midede de gözlenmiştir.

### *Helicobacter Mustelae*

İlk kez *Mustela putorius*'da (yaban gelinciliği) gözlenmiştir. Bu canlının midesi, insan midesine anatomik ve fizyolojik olarak benzerdir (9) ve bu mikroorganizmanın gastrit ve gastrik ülserle neden olduğu bilinmektedir (10). Yaban gelinciliğinin midesindeki bu bakteri, morfolojik ve biyokimyasal olarak Cp'e çok benziyordu. Bu nedenle de önce *Campylobacter pylori*, sonra da *Campylobacter pylori* subsp. *mustelae* adı verilmiştir (11). Daha sonra 16S rRNA geni dizi analizi, bu organizmanın yeni bir tür olduğunu gösterdi ve önce *Campylobacter mustelae* (141-12), sonra da *Helicobacter mustelae* (3) adı verildi.

**Tablo 1.** Midede yaşayan *Helicobacter* türlerinin sınıflandırılması. **a.** Candidatus *Helicobacter suis* ile identik olması muhtemel. *H. heilmannii* tip 1'in 16S rRNA'sı insanlarda, domuzlarda, insan dışı primatlarda da tanımlanmıştır, konakçı sayısının daha da geniş olduğu düşünülmektedir. Diğer konakçılarda da *H. heilmannii* morfolojisine benzeyen diğer organizmalar bulunmaktadır ancak bunlar *H. bizzozeroni* ya da henüz tanımlanmamış diğer *Helicobacter* türlerini temsil etmektedir. **b.** yayınlanmamış bilgi (113)

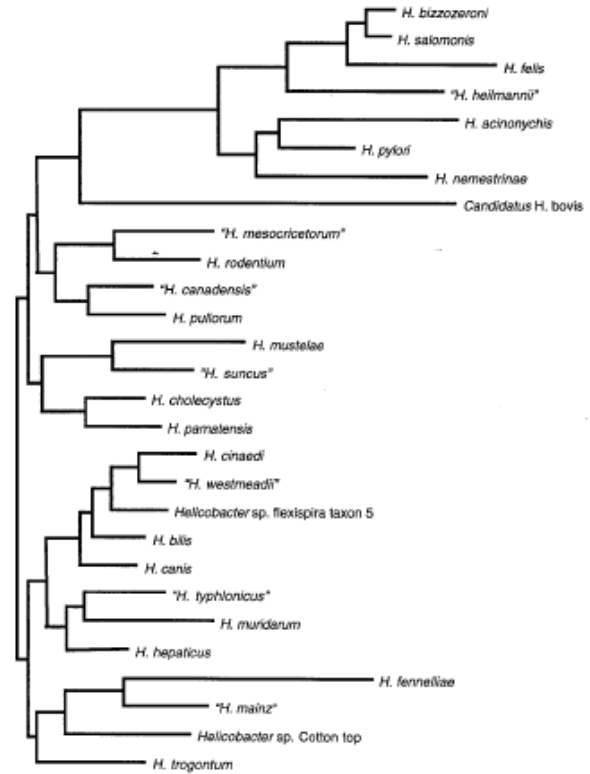
Takson	Doğal Konakçı	Referans
<i>H. acinonychis</i>	Çita	64
<i>H. bizzozeroni</i>	Köpek	105
Candidatus <i>Helicobacter bovis</i>	Siğir	68
<i>H. felis</i>	Kedi, köpek	21
" <i>H. heilmannii</i> " <sup>a</sup>	İnsan, insan olmayan primatlar	34
Candidatus <i>Helicobacter suis</i>	Domuz	59
<i>H. mustelae</i>	Yaban gelinciği	3
<i>H. nemestrinae</i> <sup>b</sup>	Makak maymunu	65
<i>H. pylori</i>	İnsan, maymun	3
<i>H. salomonis</i>	Köpek	106
" <i>H. suncus</i> "	Kır faresi	66

*Hp* ile karşılaştırıldığında, *H. mustelae*, küçük, bazen hafif kıvrımlı, çoklu kılıflı flagellalar lateral olarak 2 uçta yerleşmiştir. Üreyi hidrolize eder (tüm *Helicobacter* türlerinde vardır), nalidiksik aside duyarlıdır (ayrıt edici özelliktir), yağ asidi kompozisyonu (12) ve protein profili (13) *Hp*'den farklıdır. 16S rRNA'larına dayanan filogenetik ağaca göre ise, *H. mustelae*, kolon ve hepatobilier sistemi enfekte eden *Hp* ve *H. cholecystus*'a diğer gastrik *Helicobacter* türlerine olduğundan daha yakındır (Şekil 1). Genom boyutu yaklaşık 1.7 Mb'dır ve *Hp* genomuna yakındır (14, 15). *H. mustelae* izolatları arasında anlamlı bir korunum vardır (14, 16). Bu da *Hp* izolatları arasında görülen heterojeniteden farklıdır. *Hp* izolatları, aynı bireyden ya da yakın ilişkili bireylerden izole edilmediği sürece genetik olarak farklıdır (17, 18). Transmisyonun ise fekal-oral yolla olduğu düşünülmektedir (19).

### *Helicobacter felis*

Kedi ve köpeklerin mide mukoza örneklerinin histopatolojik tetkiklerde spiral bakteriler gözlenmiştir. İlk olarak 1988'de Lee ve ark. , kedi midesinden izole etmişlerdir (20). Benzer bir organizmaya köpeklerde de rastlanmıştır ve *H. felis* olarak adlandırılmıştır (21).

*H. felis*, biyokimyasal olarak diğer gastrik *Helicobacter* türlerine benzemektedir (Tablo 2). Helikal bir morfolojiye sahiptir, *Hp* gibi spiral ya da kıvrımlı yapıda değildir. *H. felis*, çiftler halinde bulunan, organizmayı çevreleyen karakteristik periplazmik ipliklere sahiptir. Bu özelliği ile morfolojik olarak çok benzeyen ancak kültür yapılamayan



**Şekil 1.** 16S rRNA sekansına dayanarak hazırlanan, geçerli 19 *Helicobacter* türünün ve 9 geçici türün filogenetik ağacı

*H. heilmannii*'den ayrılır. Ancak bu iplikçikler tüm suşlarda bulunmaz ve alt kültürlerde kaybolur. Çeşitli kedi ve köpeklerden izole edilen *H. felis*'in 16S rRNA'sının dizi analizi yapıldığında %1'den az bir farklılık gösterdiği görülmüştür (22) ve bu özelliği

**Tablo 2.** Kültürü yapılmış *Helicobacter* türlerinin özellikleri. S, duyarlı; R, dirençli; I, orta, ND, tanımlanmamış, V, çeşitli (113)

Sınıflandırma	Katalaz Üretimi	Nitrat Redüksiyonu	Alkalen Fosfat Hidrolizi	Üreaz Üretimi	İndoksil Asetat Hidrolizi	$\gamma$ Glutamil Transferaz Üretimi	42°C'de Üreyebilme	%1'lik Glisinde Üreyebilme	Nalidiksik Aside Duyarlılık	Sefalotine Duyarlılık	Periplazmik İplikleri	Flagella Sayısı	Flagella Dağılımı	G+C İçeriği
<b>Gastrik</b>														
<i>H. mustelae</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	S	R	-	4-8	Peritrik	36
<i>H. pylori</i>	+	-	+	+	-	+	-	-	R	S	-	4-8	Bipolar	39
<i>H. bizzoeronii</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	R	S	-	10-20	Bipolar	ND
<i>H. felis</i>	+	+	+	+	-	+	+	-	R	S	+	14-20	Bipolar	42
<i>H. acininychis</i>	+	-	+	+	-	+	-	-	R	S	-	2-5	Bipolar	30
<i>H. nemestrinae</i>	+	-	+	+	-	ND	+	-	R	S	-	4-8	Bipolar	24
<i>H. salomonis</i>	+	+	+	+	+	ND	-	ND	R	S	-	10-23	Bipolar	ND
<i>H. suncus</i>	+	+	+	+	-	-	ND	ND	R	R	-	2	Bipolar	ND
<b>Enterohepatik</b>														
<i>H. rodentium</i>	+	+	-	-	-	-	+	+	R	R	-	2	Bipolar	ND
<i>H. pullorum</i>	+	+	-	-	-	ND	+	ND	R	S	-	1	Monopolar	34-35
<i>H. canadensis</i>	+	V	-	-	+	-	+	+	R	R	-	1-2	Bipolar	ND
<i>H. fennelliae</i>	+	-	+	-	+	-	-	+	S	S	-	2	Bipolar	35
<i>H. trogonum</i>	+	+	-	+	ND	+	+	ND	R	R	+	5-7	Bipolar	ND
<i>H. muridarum</i>	+	-	+	+	+	+	-	-	R	R	+	10-14	Bipolar	34
<i>H. hepaticus</i>	+	+	ND	+	+	ND	-	+	R	R	-	2	Bipolar	ND
<i>H. canis</i>	-	-	+	-	+	ND	+	ND	S	I	-	2	Bipolar	48
<i>H. bilis</i>	+	+	ND	+	-	ND	+	+	R	R	+	3-14	Bipolar	ND
<i>H. cinaedi</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	S	I	-	1-2	Bipolar	37-38
<i>Helicobacter</i> sp.														
<i>flexispira</i>	+	-	-	+	ND	+	+	-	R	R	+	10-20	Bipolar	34
<i>H. cholecystus</i>	+	+	+	-	-	-	+	+	I	R	-	1-3	Monopolar	ND
<i>H. typhlonicus</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	ND	ND	-	2	Bipolar	ND
<i>H. mesocricetorum</i>	+	+	+	-	ND	-	+	-	S	R	-	1	Bipolar	ND
<i>H. pametensis</i>	+	+	+	-	-	-	+	+	S	S	-	2	Bipolar	38
<i>H. westmeadii</i>	+	+	+	+	ND	ND	-	ND	S	R	-	1	Monopolar	ND
<i>Helicobacter</i> sp.														
<i>cotton top</i>	+	+	+	+	-	+	+	+	S	R	-	2	Bipolar	31
<i>H. mainz</i>	+	-	-	-	-	ND	-	ND	R	S	ND	ND	ND	ND

ile midedeki diğer *Helicobacter* türlerine en yakın türdür.

### ***Helicobacter bizzoeronii* ve *Helicobacter salomonis***

Büyük, gastrik spiral bakterilerdir. Bizzoeronii (7) ve Saloman (8) tarafından ilk kültürü yapılmıştır. Bu iki organizma da köpeklerden izole edilmiştir. Diğerlerinden farklı olarak kültürde brucella broth yerine brain heart infision agar kullanılmış ve 12 gün nemli ortamda inkübasyonu yapılmıştır. *H. bizzoeronii*, 5-10  $\mu$ m uzunlukta ve 0.3  $\mu$ m genişlikte bipolar kılıflı flagellalıdır. *H. salomonis* daha küçük (5-7 tane 0,8-1,2  $\mu$ m) ve daha sıkı sarmalıdır. 16S rRNA ve 23S rDNA dizi analizi sonucunda *H. bizzoeronii* ile *H. salomonis*'in genetik olarak birbirine yakın olduğu gözlenmiştir (23, 24).

### ***Helicobacter heilmannii***

1987 yılında 3 hastanın mide biyopsi örneklerinde yeni bir gram negatif spiral bakteri bulunmuştur (25). Büyük boyutu, daha sıkı sarmalı, morfolojisi

ve mikroaerobik kültürde ürememesinden dolayı *Hp*'den kolayca ayırt edilebilir (26). Bu bakteri önceleri diğer memelilerdeki bakterilere benzetilmiş, ancak daha sonra organizma, insanlarda etkisini gösteren bir bakteri olarak, yeni bir cins ve tür adı almıştır (*Gastrospirillum hominis*) (27). Bu yeni tür hızla diğer çalışmalarda küçük sayıdaki hastalarda gözlenmiştir (28, 29).

### **Taksanomi ve Terminoloji**

Bu büyük gastrik spiral bakterinin invitro ortamdaki kültürü hala başlanmamıştır. Fakat infekte olmuş insan ve insan olmayan primatlardan alınan mide homojenatlarından fare ve ratlara inoküle edildiğinde invivo ortamda başlan sağlanmıştır (30, 31). İki hastadan infekte edilmiş fare mide dokusu daha sonra DNA hedefi olarak kullanılmış ve bakteri 16S rRNA genleri çoğaltılmıştır (16S rRNA dizi analizi, kültürü yapılamayan bakterilerin tanımlanması için ortak bir teknolojidir) (32). Sonuçlar, çapraz-reaktifiteli antikora dayanan erken

spekülasyonu doğrulanmış, (33) *Gastrospirillum hominis* olarak tanımlanan büyük, gastrik spiral organizmanın bir *Helicobacter* türü olduğu ve *H. felis*'e çok benzediği görülmüştür (34). Bu bakteri daha sonra *H. heilmannii* olarak adlandırıldı (34).

Ancak ilginç olarak 2 farklı hastadan alınan *H. heilmannii* 16S rRNA analizler incelendiğinde %3.5'lik bir farklılık gözlenmişti ve bu sonuç organizmaların aynı türler olduğunu düşündürmüştür. İlk kültürü yapılan *H. heilmannii*'nin 16S rRNA'sının dizi analizi, *H. felis*, *H. bizzozeronii* ve *H. salomonis* ile %98.2- %98,4 oranında identik olduğu açıklanmıştır. Bu organizmanın kültürü yapıldığına göre, türlerin kimliklerini doğrulamak amacı ile DNA-DNA hibridizasyon yapılsa da *H. heilmannii* 1 ile aynı olmayacağı düşünülmektedir. Sağlıklı bir kedinin midesinden elde edilen bakteriden çoğaltılan 16S rRNA'dan 1 tane tüme yakın, 9 tane tüm genom gösterilmiştir (35). Bu sekanslar çok benzer fakat türler birbiri ile identik değildir. Üreaz ya da diğer genlerin dizi analizinin yapılması 16S rRNA'nın ötesinde açıklamalar getirebilmektedir.

Peki öyleyse, kültürünü yapamadığımız, üreaz pozitif ve *Gastrospirillum*'un morfolojisine benzeyen gastrik bakteriye ne isim vermeliyiz? *Gastrospirillum* da, *hominis* de uygun değil çünkü bu bakteri net olarak *Helicobacter* cinsine bağlı ve insanlar tipik olarak doğal konakçı değildir. Yeni bir öneri olarak şöyle bir teklif sunulmuştur; kültürü yapılmayan ve hakkında sınırlı bilgi bulunan, 16S rRNA dizi analizi gibi, türler yeni bir taksaya dahil edilmelidir. Alışlagelmiş olan binominal tür isimlendirilmeleri yeni bir kategori ile yer değiştirmelidir, *Candidatus* (L., a candidate) ve devamını da açıklayıcı sıfat ya da lakap olmalıdır (36, 37). Bu düşünceyi takiben *H. heilmannii* ile %99.5 oranında 16S rRNA'ların benzerliği olan organizma "*Candidatus Helicobacter suis*" olarak adlandırılmıştır (38, 39).

### Mikrobiyolojisi

*H. heilmannii*'nin morfolojisi *H. felis*'e oldukça benzerdir fakat periplazmik iplikçikleri yoktur. Organizma, 4-10 µm uzunlukta, 0.5-0.8 µm çapında ve 4-8 spirale sahiptir. Genelde tipik olarak 6-10 tane kümeli bipolar flagellalıdır. *H. heilmannii* iyi görüntülenmiştir. İlginç olarak son yıllardaki bir çalışma *Hp*'nin kanlı agar yerinde brucella broth'da %1'lik siklodekstrinde kültürü yapıldığında morfolojisinin *H. heilmannii*'ye benzediği görülmüştür (40). Ancak *Hp* ile *H. heilmannii*'nin 16S rDNA dizi analizleri birbirine benzememesi bu gözlemin invi-

voda kalacağını göstermektedir. Bu konu ile ilgili kesin bir şeyler söyleyebilmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Yapılan bir çok çalışma, dokuda üreaz aranırken eğer sonuç negatif gibi görünürse ya da negatif gibi görünüp sonradan pozitifleşirse, bu organizmanın üreazının diğer *Helicobacter* türlerinin üreazından oldukça farklı olduğunu gösterirken DNA dizi analizi ve *Hp* sekansına göre dejenerer primerlerle yapılan PCR, *H. heilmannii*'nin, %82-92 oranında *H. felis* üreazına benzemekte olduğunu göstermiştir. Üre nefes testi hayvanlarda *H. heilmannii*'yi saptamak için kullanılmıştır (41, 42) ve bunun sonucunda pozitif üre nefes testi olan insanların küçük bir yüzdesinde de *Hp* değil *H. heilmannii* saptanmıştır.

Ultra yapısı ve tipik *Helicobacter* üreazı dışında, bu kültürü yapılamamış organizma hakkında çok az şey bilinmektedir.

### Konakçı Oranı ve Epidemiyolojisi

*H. heilmannii*-benzeri organizma ile infeksiyon %0.5'den daha az gözlenmiştir (43-46). Ancak Çin ve Tayland'da %6 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır (47, 48). Bu gözlemler diğer gelişmekte olan ülkelerde yapılacak olan çalışmalarca desteklenmelidir. Tam tersi olarak insanlarda düşük oranlarda görülmesine karşın infeksiyon, köpeklerde (49, 50), kedilerde (51-53), domuzlarda (54) ve insan dışı primatlarda (55, 56) oldukça yaygındır. Çalışmalar *H. heilmannii* benzeri organizmanın ratlarda infekte edici olduğunu göstermektedir (57). *H. heilmannii*, diğer *Helicobacter* türlerine göre daha fazla hayvan türünde gözlenmektedir. Ancak bugüne kadar *H. heilmannii* infeksiyonu 16S rDNA analizi ile insanlarda (58), domuzlarda (59) ve insan dışı primatlarda gösterilmiştir.

*H. heilmannii*'nin hayvanlarda yaygın olarak görülmesi, insanlardaki *H. heilmannii* varlığının hayvansal kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Evinde köpek besleyen bir çocuğun midesindeki *H. heilmannii*'nin köpeğin midesindeki *H. heilmannii*'ye benzediği görülmüştür (60). Benzer şekilde bir çalışmada da, kedisi ve sahibinin aynı *H. heilmannii* suşu ile infekte olduğu, üreaz B genlerinin dizi analizi sonucu gösterilmiştir (61). Ancak bu gözlemler transmisyonun hayvansal kaynaklı olduğunu ispatlayamamıştır çünkü *H. heilmannii*-benzeri bakteriler, kedi ve köpeklerde oldukça yaygındır ve üre geni yüksek korunumlu bir genidir. Eğer görüldüğü insanlardaki *H. heilmannii* infeksiyonu hayvansal kaynaklı ise organizmanın

insanın mide ortamına adaptasyonu ve evcil hayvanlarla teması olmayan insanlarda çok nadir görülmesi gerekir. Alternatif olarak *Hp* insanlara daha iyi adapte olmuş olabilir ve *H. heilmannii* ile enfeksiyona karşı korumuş olabilir. Ancak ikili enfeksiyonlar da nadir olarak görülmektedir.

### ***Helicobacter acinonychis***

Hayvanat bahçelerinde yaşayan çitalar için kronik gastrit oldukça yaygın ve önemli bir klinik problemi teşkil etmektedir (62). Çitaların mide biyopsileri incelendiğinde 2 tip *Helicobacter* türüne rastlanmıştır (63);

1. *H. acinonychis*

2. *H. heilmannii*

*H. acinonychis*, morfolojik ve biyokimyasal olarak *Hp*'ye çok benzer fakat daha küçüktür, G+C kompozisyonu *Hp*'de %39 iken *H. acinonychis*'de %30'dur. Kültür yapılmış organizmadan 16S rRNA gen analizi yapıldığında *Hp*'ye %97.4 benzerlik oranı görülmüştür (64).

### ***Helicobacter nemestrinae***

Macaca nemestrina'dan izole edilmiştir. *Hp*'den farklı olarak 42°C'de üremektedir ve yağ asidi profili de farklılık göstermektedir (65). 16S rDNA çalışmaları ve DNA-DNA hibridizasyon çalışmaları *Hp*'ye oldukça benzer olduğunu göstermiştir. G+C kompozisyonu farklı olarak, diğer bilinen *Helicobacter* türlerinden düşüktür (%24).

### ***Helicobacter suncus***

*Suncus murinus*'un midesinden izole edilmiştir. Gram negatif, üreaz pozitif bakteridir (66).

### ***Candidatus Helicobacter bovis***

Bir sığır cinsinde *Helicobacter* benzeri üreaz pozitif bakteriler saptanmıştır (67). Kültürü yapılamamıştır ancak 16S rDNA analizi ile yeni bir tür olduğunu gösterilmiş ve *Candidatus Helicobacter bovis* adı verilmiştir (68). Bu türün sığır midesinde ülser ile ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir (69).

## **ENTEROHEPATİK HELICOBACTER TÜRLERİ**

Gastrik, spiral şekilli bakterilere ek olarak diğer bir *Helicobacter* grubu da, insanların, diğer memelilerin ve kuşların barsak ve/veya karaciğerinde yaşayan *Helicobacter* türleridir (Tablo 3). Bu enterohepatik *Helicobacter* türleri (EHS) normalde gastrik mukozada kolonize olmamasına rağmen, ultra ya-

**Tablo 3.** Enterohepatik helicobacter sınıflandırması

Sınıflandırma	Doğal Konakçı	Referans
<i>H. bilis</i>	Fare, köpek, insan	97
<i>H. canis</i>	Köpek, insan	80
<i>H. cinaedi</i>	İnsan, hamster	76
<i>H. cholecystus</i>	Hamster	85
<i>H. fennelliae</i>	İnsan	76
<i>H. hepaticus</i>	Fare	71
<i>H. muridarum</i>	Fare, rat	107
<i>H. pamntenis</i>	Kuş, domuz	21
<i>H. pullorum</i>	Tavuk, insan	83
" <i>H. canadensis</i> "	İnsan	84
<i>H. rodentium</i>	Fare	86
<i>H. trogontum</i>	Rat	102
" <i>H. typhlonicus</i> "	Fare	108
" <i>H. mesocricetorum</i> "	Hamster	88
" <i>Helicobacter sp. flexispira</i> " taxon 5	Koyun, köpek, insan, fare	109
" <i>H. mainz</i> "	İnsan	110
" <i>H. westmeadii</i> "	İnsan	111
<i>Helicobacter sp. cottontop</i>	Maymun	112

pılan ve fizyolojik özellikleri gastrik *Helicobacter* türlerine benzerdir. EHS'lerin gastroenterit, hepatit ve diğer bazı hastalıklara hayvanlarda ve insanlarda neden olduğu bilinmektedir.

### ***Helicobacter hepaticus***

İlk defa Fox ve ark., kronik aktif hepatitli farelerin karaciğer ve kolonik mukozasından izole etmişlerdir (70). Mikroaerobik ortamda, 3-7 günlük inkübasyonda organizmanın ürettiği gözlenmiştir. Organizma, basit spiral, kılıflı flagellalı, üreaz katalaz ve oksidaz pozitif, 37°C'de üreyen bir organizmadır. Ayrıca 16S rRNA analizi ile *H. hepaticus*'un aynı tür olduğu ve en çok *H. muridarum*'a benzediği gösterilmiştir (71).

*H. hepaticus*, en iyi karakterize edilen EHS türüdür. Farelerde kronik aktif hepatite (72, 73), hepatoselüler kansere (73) ve inflamatuvar barsak hastalığına (74) neden olduğu iyi bilinmektedir. *H. hepaticus* ile enfeksiyon, laboratuvar farelerinde yüksek oranda görülür (75) fakat diğer canlılardan henüz izole edilememiştir. *H. hepaticus* ile enfekte farelerde hastalık belirtisizdir bu yüzden birçok araştırmacı, farelerin bu bakteri ile enfeksiyonundan habersizdir.

### ***Helicobacter cinaedi* ve *Helicobacter fennelliae***

*H. cinaedi* ve *H. fennelliae*, basit, spiral şekilli ve morfolojik olarak *H. hepaticus*'a benzer fakat üreaz negatiftir. İlk defa homoseksüel erkeklerden izole edilmiştir (76).

*H. cinaedi*, köpeklerde, kedilerde ve hamsterlarda, DNA-DNA hibridizasyonu ile gösterilmiştir (77). Akut diareye neden olduğu bilinmesine karşın, AIDS'li ve diğer hastalarda gastroenteritsiz bakteremi ile de ilişkilendirilmiştir (78, 79).

### ***Helicobacter canis***

*H. hepaticus*'a morfolojik olarak çok benzerdir fakat fark olarak 42°C'de ve 37°C'de ürer ve üreaz negatiftir. DNA-DNA hibridizasyonu ve 16S rRNA analizi, *H. canis*'in diğer türlerden farklı bir tür olduğunu göstermiştir (80). *H. canis*, 5 yaşındaki gastroenteritli bir hastanın feçesinden (81) ve 2 aylık hepatitli bir köpek yavrusunun karaciğerinden izole edilmiştir (82).

### ***Helicobacter pametensis*, *Helicobacter pullorum* ve *Helicobacter canadensis***

*H. pametensis* ve *H. pullorum* kuş ve memelileri infekte etmektedir. *H. pullorum* izolatları, hepatitli tavukların karaciğerinden, intestinal içeriklerinden ve gastroenteritli hastalardan izole edilmiştir (83). *H. pametensis* ve *H. pullorum* üreaz negatiftir ve hem 42°C'de hem de 37°C'de üreyebilmektedir. *H. pametensis* kılıflı flagellaya sahipken, *H. pullorum* flagellası kılıfsızdır (83).

Diareli Kanada'lı hastalardan izole edilen *H. pullorum*'un, daha sonra 16S rRNA dizi analizi yapılması ile yeni bir tür olduğu gözlenmiş ve *H. canadensis* adı verilmiştir (84).

### ***Helicobacter cholecytus***

İlk defa kolangiofibrozisli ve pankreatitisli hamsterların safra keselerinden izole edilmiştir (85). Diğer spiral şekilli *Helicobacter* türlerinden morfolojik olarak farklıdır. Yuvarlak şekilli ve tek polar kılıflı flagellaya sahiptir fakat periplazmik iplikçikleri yoktur. Üreaz negatiftir ve 42°C'de üreyebilmektedir.

### ***Helicobacter rodentium***

Üreaz negatif, spiral şekilli, 42 ve 37°C'de üreyebilen bir organizmadır (86). *H. pullorum* gibi, kılıfsız flagellalıdır. İlk defa, subklinik olarak infekte edilmiş laboratuvar faresinden izole edilmiştir (87). Bakterinin, gerçek patojenik potansiyeli immünokompetent ve immün sistemi yetersiz farelerde tam açıklanamamıştır.

### ***Helicobacter mesocricetorum***

Asemptomatik hamsterların fekal pelletlerinden izole edilen üreaz negatif bir organizmadır (88). Gastrointestinal yollar bu bakteri ile infekte olan hamsterlarda patojenik değişiklik gözlenmemiştir. Bakterinin insanlara hayvansal yollarla geçtiği düşünülmektedir.

### ***Helicobacter typhlonicus***

Fox ve ark., inflamatuvar barsak sendromu ve IL-10 yetersizliği olan, *H. hepaticus* ile infekte olmamış farelerin feçesinden izole edilmiştir (89). Bu farede hepatik gronulomatozis ve kolonjitis olmasına rağmen karaciğerde bu bakteriye rastlanmamıştır.

### ***Helicobacter muridarum***

İlk defa 1983 yılında Phillips ve Lee tarafından ratlardan ve farelerden izole edilmiştir (90). İzolatlar 0,5-0,6 µm çapında ve 3,5-5 µm uzunluğunda, periplazmik iplikleri ve kılıflı flagellalı, 2-3 spiral dönüşlüdür (91, 92). Bu bakteri, kemiricilerin intestinal mukozasına yerleşmiştir. Hücre dejenerasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca farelerin midesinde de kolonize olduğu ve inflamatuvar lezyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (93).

### ***Helicobacter flexispira* ("*Felixispira rappini*")**

Koyunlarda, diareli ya da diaretsiz insanlardan, köpeklerden ve sağlıklı laboratuvar farelerinden izole edilmiştir (94, 95). İlk defa koyundan izole edilmiştir. Bir hafta kanlı agarda, %80 N<sub>2</sub>, %10 CO<sub>2</sub>, %10 H<sub>2</sub> ve 37°C'de inkübasyon sonucu üreme gözlenmiştir (96).

### ***Helicobacter bilis***

İnsanlarda, farelerde, ratlarda, gerbilde, kedilerde gösterilmiştir (97-99). İnkübasyon sıcaklığı 42°C ve 37°C olabilir. Üreaz, katalaz, oksidaz pozitif ve safra varlığında (%20'lik) ürer. Diare ile ilişkilendirilmektedir ve *H. rodentium* ile birlikte dual infeksiyon yapabilmektedir (100). İnsanlarda, kronik kolisititli hastalarda PCR ile çoğaltılan 16S rRNA geni fragmentleri analizinde, *H. bilis*'in safra kesesini infekte ettiği gözlenmiştir (101). *H. bilis* ile insanlardaki çeşitli hastalıklar (kronik kolisitit, safra kesesi kanseri) arasındaki ilişkiyi ölçmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### ***Helicobacter trogonum***

İlk kez ratların kolon mukozasından izole edilmiştir (102). İnkübasyon sıcaklığı 37 ya da 42°C olabilir. Üreaz, katalaz, oksidaz pozitif (102). Ratların karaciğerinde kolonize olup olmadıkları ve ratların

*Helicobacter*-ilişkili hepatite duyarlı olup olmadıkları belirsizdir (103).

## SONUÇ

Şu ana kadar toplam 20 tane isimlendirilmiş *Helicobacter* türü vardır. Yeni türler geçici olarak isimlendirilmiş fakat henüz geçerli olan ismini almamıştır. *Helicobacter* cinsi, hızlı adımlarla büyümeye, genişlemeye devam etmekte ve her geçen gün listeye yeni türler eklenmektedir. *Helicobacter* türlerinin neden olduğu hastalıkların etyopatogenezini anlamak için iyi bir sınıflandırma gereklidir. Yeni *Helicobacter* türlerinin tanımlanması için minimal standartlar hala gelişme halindedir (104). Taksonun geçerliliğini değerlendirmek için gerekli karakterizasyonlar yapılmalıdır. Kültürü yapılan *Helicobacter* türleri için, 16S rDNA sekansı, DNA-DNA hibridizasyon, protein profilinin çıkarılması, sellüler yağ asidi proteininin çıkarılması ve biyokimyasal karakterizasyonlar yapılmalıdır (113). Ancak kültürü yapılmamış *Helicobacter* türleri için yalnızca 16S rDNA sekansı karşılaştırılması yapılabilmekte ve sekanslar türler arasında birbirine çok benzer olduğundan bazen yanlış sonuçlara varılabilmektedir (113).

*Helicobacter* türleri için uygun ekolojik ortam henüz tam olarak bilinmemektedir. Aynı zamanda, *Helicobacter* infeksiyonu ile ilişkili hastalıklar ve

sendromlar da tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte *Helicobacter* cinslerinin insandan insana ve hayvandan insana bulaş yolları henüz kesinlik kazanmamıştır. Hayvanlardan insana geçişin fekal-oral yolla ve et ürünlerinden olduğu düşünülmektedir (114). Gastrik *Helicobacter* türlerinin hayvanlarda oldukça yüksek prevalanslarda görülmesine karşın (115-117), insanlarda bu oranın oldukça düşük olduğu görülmektedir (118, 119). Bu sonuç da, hayvanların, insanlar için güçlü rezervuarlar olduğunu desteklemektedir. Özellikle kediler ve köpeklerden HHLO (*Helicobacter heilmannii* benzeri organizma) infeksiyonlarının insanlara geçişi hipotezi çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (114, 120, 121). Bu non-pylori *Helicobacter* türlerinin insanlarda ve hayvanlarda tek tek rastlanmasının yanında bu türlerin aynı anda tek bir bireyde bulunabileceği yani "mixed infeksiyon" da gözlenmiştir (114). Groote ve ark., *Candidatus Helicobacter suis* ve evcil karnivor *Helicobacter* türlerinin *Helicobacter pylori* ile birlikte mixed infeksiyon yapabildiğini göstermişlerdir. Ancak bu mixed infeksiyonların geçici mi ya da kalıcı mı kolonizasyon yaptığı açık değildir.

Yalnızca yeni ve geliştirilmiş moleküler teşhis yöntemleri, kültürün ve izolasyon yöntemlerinin optimize edilmesi, *Helicobacter* cinsi hakkında daha geniş bilgi edinmemizi sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1311-5.
2. Romaniuk PJ, Zoltowska B, Trust TJ, et al. *Campylobacter pylori*, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter* sp. *J Bacteriol* 1987; 169: 2137-41.
3. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 397-405.
4. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-79.
5. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
6. Rappin, G. 1881. Contribution a l'étude bactériennes de la bouche a l'état normal et dans la fièvre typhoïde. A. Parent, Paris, France.
7. Bizzozero G. Sulle ghiandole tubulari del tube gastroenterico e sui rapporti del loro coll'epitelio de rivestimento della mucosa. *Atti R Accad Sci Torino* 1892; 28: 233-51.
8. Salomon, H. Über das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. *Zentbl Bakteriologie* 1896; 19: 433-42.
9. Fox JG. 1998. Anatomy of the ferret, p. 19-69. In J. G. Fox (ed.), *Biology and diseases of the ferret*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md.
10. Hammond, J., Jr., F. C. Chesterman. 1972. The ferret, p. 354-363. In UFAW (ed.), *The Universities Federation for Animal Welfare handbook on the care and management of laboratory animals*. Churchill Livingstone, London, United Kingdom.
11. Fox JG, Cabot EB, Taylor NS, et al. Gastric colonization by *Campylobacter pylori* subsp. *mustelae* in ferrets. *Infect Immun* 1988; 56: 2994-6.
12. Suerbaum S, Geis G, Josenhans C, et al. Biochemical studies of *Helicobacter mustelae* fatty acid composition and flagella. *Infect Immun* 1992; 60: 1695-8.

13. Morgan DR, Fox JG, Leunk RD. Comparison of isolates of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae*. J Clin Microbiol 1991; 9: 395-7.
14. Taylor DE, Chang N, Taylor NS, et al. Genome conservation in *Helicobacter mustelae* as determined by pulsed-field gel electrophoresis. FEMS Microbiol Lett 1994; 118: 31-36.
15. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 1997; 388: 539-47.
16. Morgan DD, Owen RJ. Use of DNA restriction endonuclease digest and ribosomal RNA gene probe patterns to fingerprint *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* isolated from human and animal hosts. Mol Cell Probes 1990; 4: 321-34.
17. Akopyants N, Bukanov NO, Westblom TU, et al. DNA diversity among clinical isolates of *Helicobacter pylori* detected by PCR-based RAPD fingerprinting. Nucleic Acids Res 1992; 20: 5137-42.
18. Go MF, Kapur V, Graham DY, et al. Population genetic analysis of *Helicobacter pylori* by multilocus enzyme electrophoresis: extensive allelic diversity and recombinational population structure. J Bacteriol 1996; 178: 3934-8.
19. Fox JG, BJ Paster, Dewhirst FE, et al. *Helicobacter mustelae* isolation from feces of ferrets: evidence to support fecal-oral transmission of gastric *Helicobacter*. Infect Immun 1992; 60: 606-11.
20. Lee A, Hazell SL, Rourke JO, et al. Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach Infect Immun 1988; 56: 2843-50.
21. Paster, BJ, Lee A, Fox JG, et al. Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov., *Helicobacter mustelae*, and related bacteria. Int J Syst Bacteriol 1991; 41: 31-8.
22. Eaton K, Dewhirst F, Paster B, et al. Prevalence and varieties of *Helicobacter* species in dogs from random sources and pet dogs: animal and public health implications. J Clin Microbiol 1996; 34: 3165-70.
23. Jalava K, Hielm S, Hirvi U, Hänninen ML. Evaluation of a molecular identification scheme based on 23S rRNA gene polymorphisms for differentiating canine and feline gastric *Helicobacter* spp. Lett Appl Microbiol 1999; 28: 269-74.
24. Fox GE, JD Wisotzkey, PJ Jurtshuk. How close is close: 16S rRNA sequence identity may not be sufficient to guarantee species identity. Int J Syst Bacteriol 1992; 42: 166-70.
25. Krienitz W. Auftreten von spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. Dtsch Med Wochenschr 1906; 28: 872-89.
26. Dent JC, McNulty CAM, Uff JC, et al. Spiral organisms in the gastric antrum. Lancet 1987; ii: 96.
27. McNulty CA, JC Dent, A Curry, et al. New spiral bacterium in gastric mucosa. J Clin Pathol 1989; 42: 585-91.
28. Akin OY, Tsou VM, Werner AL. Gastrospirillum hominis associated chronic active gastritis. Pediatr Pathol Lab Med 1995; 15: 429-35.
29. Borody TJ, Brandl S, Andrews P, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric ulcer. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1403-6.
30. Dick E, Lee A, Watson G, et al. Use of the mouse for the isolation and investigation of stomach-associated, spiral-helical bacteria from man and other animals. J Med Microbiol 1989; 29: 55-62.
31. Melchers K, Wiegert T, Buhmann A, et al. The *Helicobacter felis* ftsH gene encoding an ATP-dependent metalloprotease can replace the Escherichia coli homologue for growth and phage lambda lysogenization. Arch Microbiol 1998; 169: 393-6.
32. Schmidt TM, Relman DA. Phylogenetic identification of uncultured pathogens using ribosomal RNA sequences. Methods Enzymol 1994; 235: 205-22.
33. Lee A, Dent J, Hazell S, et al. Origin of spiral organisms in human gastric antrum. Lancet 1988 i: 300-1.
34. Solnick, JV, O'Rourke J, Lee A, et al. An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans. J Infect Dis 1993; 168: 379-85.
35. Norris CR, Marks SL, Eaton KA, et al. Healthy cats are commonly colonized with "*Helicobacter heilmannii*" that is associated with minimal gastritis. J Clin Microbiol 1999; 37: 189-94.
36. Murray RG, Stackebrandt E. Taxonomic note: implementation of the provisional status Candidatus for incompletely described procaryotes. Int J Syst Bacteriol 1995; 45: 186-7.
37. Murray RGE, Schleifer KH. Taxonomic notes: a proposal for recording the properties of putative taxa of prokaryotes. Int J Syst Bacteriol 1994; 44: 174-6.
38. Debongnie JG, Donnay M, Mairesse J. Gastrospirillum hominis ("*Helicobacter heilmannii*"): a cause of gastritis, sometimes transient, better diagnosed by touch cytology? Am J Gastroenterol 1995; 90: 411-6.
39. Queiroz DM, Rocha GA, Mendes EN, et al. Association between *Helicobacter* and gastric ulcer disease of the pars esophagea in swine. Gastroenterology 1996; 111: 19-27.
40. Fawcett PT, Gibney KM, Vinette KM. *Helicobacter pylori* can be induced to assume the morphology of *Helicobacter heilmannii*. J Clin Microbiol 1999; 37: 1045-8.
41. Neiger R, Seiler G, Schmassmann A. Use of a urea breath test to evaluate short-term treatments for cats naturally infected with *Helicobacter heilmannii*. Am J Vet Res 1999; 60: 880-3.
42. Solnick JV, DR Canfield, S Yang, et al. The rhesus monkey (*Macaca mulatta*) model of *Helicobacter pylori*: noninvasive detection and derivation of specific pathogen free monkeys. Lab Anim Sci 1999; 49: 197-201.



43. Flejou J-F, Diomande I, Molas G, et al. Gastrite chronique associee chez l'homme a la presence de germes spirales non-*Helicobacter pylori* ("Gastrospirillum hominis"). *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 806-10.
44. Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut* 1991; 32: 137-40.
45. McNulty CA, Dent JC, Curry A, et al. New spiral bacterium in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1989; 42: 585-91.
46. Morris A, Ali MR, Thomsen L, et al. Tightly spiral shaped bacteria in the human stomach: another cause of active chronic gastritis? *Gut* 1990; 31: 139-43.
47. Yali Z, Yamada N, Wen M, et al. Gastrospirillum hominis and *Helicobacter pylori* infection in Thai individuals: comparison of histopathological changes of gastric mucosa. *Pathol Int* 1998; 48: 507-11.
48. Yang H, Goliger JA, Song M, et al. High prevalence of *Helicobacter heilmannii* infection in China *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1493.
49. Eaton K, Dewhirst F, Paster B, et al. Prevalence and varieties of *Helicobacter species* in dogs from random sources and pet dogs: animal and public health implications. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 3165-70.
50. Yamasaki K, Suematsu H, Takahashi T. Comparison of gastric lesions in dogs and cats with and without gastric spiral organisms. *J Am Vet Assoc* 1998; 212: 529-33.
51. Neiger R, Dieterich C, Burnens A, et al. Detection and prevalence of *Helicobacter* infection in pet cats. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 634-7.
52. Norris CR, Marks SL, Eaton KA, et al. Healthy cats are commonly colonized with "*Helicobacter heilmannii*" that is associated with minimal gastritis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 189-94.
53. Yamasaki K, Suematsu H, Takahashi T. Comparison of gastric lesions in dogs and cats with and without gastric spiral organisms. *J Am Vet Assoc* 1998; 212: 529-33.
54. Queiroz DM, Rocha GA, Mendes EN, et al. Association between *Helicobacter* and gastric ulcer disease of the pars esophagea in swine. *Gastroenterology* 1996; 111: 19-27.
55. Dubois A, Fiala N, Heman-Ackah LM, et al. Natural gastric infection with *Helicobacter pylori* in monkeys: a model for spiral bacteria infection in humans. *Gastroenterology* 1994; 106: 1405-17.
56. Dubois A, Tarnawski A, Newel DG, et al. Gastric injury and invasion of parietal cells by spiral bacteria in Rhesus monkeys. *Gastroenterology* 1991; 100: 884-9.
57. Giusti AM, Crippa L, Bellini O, et al. Gastric spiral bacteria in wild rats from Italy. *J Wildl Dis* 1998; 34: 168-72.
58. Solnick JV, O'Rourke J, Lee A, et al. An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans. *J Infect Dis* 1993; 168: 379-85.
59. De Groote D, Van Doorn L-J, Ducatelle R, et al. 'Candidatus *Helicobacter suis*', a gastric *Helicobacter* from pigs, and its phylogenetic relatedness to other gastrospirilla. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49: 1769-77.
60. Thomson MA, Storey P, Greer R, et al. Caninehuman transmission of *Gastrospirillum hominis*. *Lancet* 1994; 343: 1605-7.
61. Dieterich C, Wiesel P, Neiger R, et al. Presence of multiple "*Helicobacter heilmannii*" strains in an individual suffering from ulcers and in his two cats. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1366-70.
62. Munson, L. Diseases of captive cheetahs (*Acinonyx jubatus*): results of the Cheetah Research Council pathology survey, 1989-1992. *Zoo Biol* 1993; 12: 105-24.
63. Eaton KA, Radin MJ, Kramer L, et al. Gastric spiral bacilli in captive cheetahs. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 38-42.
64. Eaton K, Dewhirst F, Radin M. *Helicobacter acinonyx* sp. nov., isolated from cheetahs with gastritis. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43: 99-106.
65. Bronsdon M, Goodwin C, Sly L, et al. *Helicobacter nemestrinae* sp. nov., a spiral bacterium found in the stomach of a pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*). *Int J Syst Bacteriol* 1991; 41: 148-53.
66. Goto K, Ohashi H, Ebukuro S, et al. Isolation and characterization of *Helicobacter* species from the stomach of the house musk shrew (*Suncus murinus*) with chronic gastritis. *Curr Microbiol* 1998; 37: 44-51.
67. Braun U, Anliker H, Corboz L, et al. Untersuchungen über das vorkommen von spiralförmigen bakterien im labmagen des rindes. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1997; 139: 507-16.
68. De Groote D, van Doorn LJ, Ducatelle R, et al. Phylogenetic characterization of 'Candidatus *Helicobacter bovis*', a new gastric *helicobacter* in cattle. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49: 1707-15.
69. Guard C. 1996. Abomasal ulcers, p. 874-877. In B. P. Smith (ed.), *Large animal internal medicine: diseases of horses, cattle, sheep, and goats*, 2nd ed. C. V. Mosby Co., St. Louis, Mo. 1031-5.
70. Fox JG, Dewhirst FE, Tully JG, et al. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1238-45.
71. Battles JK, Williamson JC, Pike KM, et al. Diagnostic assay for *Helicobacter hepaticus* based on nucleotide sequence of its 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1344-7.
72. Fox JG, Li X, Yan L, et al. Chronic proliferative hepatitis in A/JCr mice associated with persistent *Helicobacter hepaticus* infection: a model of *helicobacter*-induced carcinogenesis. *Infect Immun* 1996; 64: 1548-58.

- 
73. Ward JM, Anver MR, Haines DC, et al. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus*. *Am J Pathol* 1994; 145: 959-68.
  74. Cahill RJ, Foltz CJ, Fox JG, et al. Inflammatory bowel disease: an immunity-mediated condition triggered by bacterial infection with *Helicobacter hepaticus*. *Infect Immun* 1997; 65: 3126-31.
  75. Shames B, Fox JG, Dewhirst F, et al. Identification of widespread *Helicobacter hepaticus* infection in feces in commercial mouse colonies by culture and PCR assay. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2968-72.
  76. Totten PA, Fennell CL, Tenover FC, et al. *Campylobacter cinaedi* (sp. nov.) and *Campylobacter fennelliae* (sp. nov.): two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. *J Infect Dis*. 1985; 151: 131-9.
  77. Kiehlbauch JA, Brenner DJ, Cameron DN, et al. Genotypic and phenotypic characterization of *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* strains isolated from humans and animals. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2940-7.
  78. Cimolai N, Gill MJ, Jones A, et al. "Campylobacter cinaedi" bacteremia: case report and laboratory findings. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 942-3.
  79. Mammen MP, Jr Aronson NE, Edenfield WJ, et al. Recurrent *Helicobacter cinaedi* bacteremia in a patient infected with human immunodeficiency virus: case report. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1055.
  80. Stanley J, Linton D, Burnens AP, et al. *Helicobacter canis* sp. nov., a new species from dogs: an integrated study of phenotype and genotype. *J Gen Microbiol* 1993; 139: 2495-504.
  81. Burnens AP, Stanley J, Schaad UB, et al. Novel *Campylobacter*-like organism resembling *Helicobacter fennelliae* isolated from a boy with gastroenteritis and from dogs. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1916-17.
  82. Fox JG, Drolet R, Higgins R, et al. *Helicobacter canis* isolated from a dog liver with multifocal necrotizing hepatitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2479-82.
  83. Stanley J, Linton D, Burnens AP, et al. *Helicobacter pullorum* sp. nov.-genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiology* 140: 3441-3449. of two AIDS patients. *J Clin Microbiol* 1994; 35: 1144-50.
  84. Fox JG, Chien CC, Dewhirst FE, et al. *Helicobacter canadensis* sp. nov. isolated from humans with diarrhea as an example of an emerging pathogen. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2546-9.
  85. Franklin CL, Beckwith CS, Livingston RS, et al. Isolation of a novel *Helicobacter* species, *Helicobacter cholecystus* sp. nov., from the gallbladders of Syrian hamsters with cholangiofibrosis and centrilobular pancreatitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2952-8.
  86. Shen Z, Fox JG, Dewhirst FE, Paster BJ, et al. *Helicobacter rodentium* sp. nov., a urease-negative *Helicobacter* species isolated from laboratory mice. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 627-34.
  87. Shomer NH, CA Dangler, et al. *Helicobacter bilis/Helicobacter rodentium* co-infection associated with diarrhea in a colony of scid mice. *Lab Anim Sci* 1998; 48: 455-9.
  88. Simmons JH, Riley LK, Besch-Williford CL, et al. *Helicobacter mesocricetorum* sp. nov., a novel *Helicobacter* isolated from the feces of syrian hamsters. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1811-7.
  89. Fox JG, Gorelick PL, Kullberg MC, et al. A novel urease-negative *Helicobacter* species associated with colitis and typhlitis in IL-10-deficient mice. *Infect Immun* 1999; 67: 1757-62.
  90. Phillips MW, Lee A. Isolation and characterization of a spiral bacterium from the crypts of rodent gastrointestinal tracts. *Appl Environ Microbiol* 1983; 45: 675-83.
  91. Davis CP, Mulcahy D, Takeuchi A, et al. Location and description of spiral-shaped microorganisms in the normal rat cecum. *Infect Immun* 1972; 6: 184-92.
  92. Erlandsen SL, Chase DG. Paneth cell function: phagocytosis and intracellular digestion of intestinal microorganisms. II. Spiral microorganism. *J Ultrastruct Res* 1972; 41: 319-33.
  93. Queiroz DM, Contigli C, Coimbra RS, et al. Spiral bacterium associated with gastric, ileal and caecal mucosa of mice. *Lab Anim* 1992; 26: 288-94.
  94. Crawshaw TR, Fuller HE. *Flexispira rappini* suspected in ovine abortion. *Vet Rec* 1994; 134: 507.
  95. Schauer DB, Ghori N, Falkow S. Isolation and characterization of "*Flexispira rappini*" from laboratory mice. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2709-14.
  96. Romero S, Archer JR, Hamacher ME, et al. Case report of an unclassified microaerophilic bacterium associated with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 142-3.
  97. Fox JG, Yan L-L, Dewhirst FE, Pet al. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 445-54.
  98. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 755-63.
  99. Eaton K, Dewhirst F, Paster B, et al. Prevalence and varieties of *Helicobacter* species in dogs from random sources and pet dogs: animal and public health implications. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 3165-70.
  100. Shomer NH, CA Dangler, RP Marini, et al. *Helicobacter bilis/Helicobacter rodentium* co-infection associated with diarrhea in a colony of scid mice. *La. Anim Sci* 1998; 48: 455-9.

- 
101. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 755-63.
102. Mendes EN, Queiroz DM, Dewhirst FE, Paster BJ, Moura SB, Fox JG. *Helicobacter trogontum* sp. nov., isolated from the rat intestine. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46: 916-21.
103. Moura SB, Mendes EN, Queiroz DM, Camargos ER, Evangelina M, Fonseca F, Rocha GA, Nicoli JR. Ultrastructure of *Helicobacter trogontum* in culture and in the gastrointestinal tract of gnotobiotic mice. *J Med Microbiol* 1998; 47: 513-20.
104. Dick-Hegedus E, Lee A. Use of a mouse model to examine anti-*Helicobacter pylori* agents. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 909-15.
105. Hänninen M-L, Happonen I, Saari S, et al. Culture and characteristics of *Helicobacter bizzozeronii*, a new canine gastric *Helicobacter* sp. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46: 160-6.
106. Jalava K, Kaartinen M, Utriainen M, Happonen I, Hänninen M-L. *Helicobacter salomonis* sp. nov., a canine gastric *Helicobacter* sp. related to *Helicobacter felis* and *Helicobacter bizzozeronii*. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 975-82.
107. Lee A, Phillips MW, O'Rourke JL, et al. *Helicobacter muridarum* sp. nov., a microaerophilic helical bacterium with a novel ultrastructure isolated from the intestinal mucosa of rodents. *Int J Syst Bacteriol* 1992; 42: 27-36.
108. Franklin, CL, Riley LK, Livingston RS, et al. Enteric lesions in SCID mice infected with "*Helicobacter typhlonicus*," a novel urease-negative *Helicobacter* species. *Lab Anim Sci* 1999; 49: 496-505.
109. Dewhirst FE, JG Fox, EN Mendes, et al. "Flexispira rappini" strains represent at least ten *Helicobacter* taxa. *Int J Syst Evol Microbiol*, in press.
110. Husmann M, Gries C, Jehnichen P, Woelfel T, Gerken G, Ludwig W, Bhakdi S. *Helicobacter* sp. strain Mainz isolated from an AIDS patient with septic arthritis: case report and nonradioactive analysis of 16S rRNA sequence. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 3037-9.
111. Trivett-Moore NL, Rawlinson WD, Yuen M, et al. *Helicobacter westmeadii* sp. nov., a new species isolated from blood cultures of two AIDS patients. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1144-50.
112. Saunders KE, Shen Z, Dewhirst FE, et al. Novel intestinal *Helicobacter* species isolated from cottontop tamarins (*Saguinus oedipus*) with chronic colitis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 146-51.
113. Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* Species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Reviews* 2001; 14: 59-97.
114. Groote D, van Doorn L-J, Van den Bulck K, et al. Detection of non-pylori *Helicobacter* species in '*Helicobacter heilmannii*'-infected humans. *Helicobacter* 2005; 10: 389-406.
115. De Groote D, Haesebrouck F, van Doorn LJ, et al. Evaluation of a group-specific 16S ribosomal DNA-based PCR for detection of *Helicobacter bizzozeronii*, *Helicobacter felis* and *Helicobacter salmonis* in fresh and paraffin-embedded gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1197-9.
116. Jalava K, On SL, Vandamme PA, et al. Isolation and identification of *Helicobacter* species from canine and feline gastric mucosa. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 3998-4006.
117. Melnichouk SI, Friendship RM, Dewey CE, et al. *Helicobacter*-like organisms in the stomach of pigs with and without gastric ulceration. *Swine Health Prod* 1999; 7: 201-5.
118. Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological and ultrastructural findings. *Gut* 1991; 32: 137-40.
119. Debongnie JC. Gastrospirillum hominis prevalence. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1618.
120. Meing A, Kroher G, Stolte M. Animal reservoirs in the transmission of *Helicobacter heilmannii*, Results of a questionnaire-based study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 795-8.
121. Stolte M, Wellens E, Bethke B, et al. *Helicobacter heilmannii* (formerly *Gastrospirillum hominis*) gastritis: an infection transmitted by animals? *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1061-4.
122. Thomsan MA, Storey P, Greer R, et al. Canine-human transmission of *Gastrospirillum hominis*. *Lancet* 1994; 344: 1097-8.