

# *Helicobacter pylori* İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi, Patogenezi ve Laboratuvar Tanısı

Ömer Kocabeyoğlu

## Tarihçe

*Helicobacter pylori* son sekiz yılda tanımlanmış, üst gastrointestinal sistemde patoloji oluşturan bir etkindir (1). Bu bakteri ilk defa 1982 yılında Batı Avustralya'da Marshall ve Warren tarafından mide biyopsi örneklerinden izole edilmiş ve *Campylobacter pyloridis* olarak adlandırılmıştır (2). Daha sonra, verilen bu ismin gramatik olarak doğru olmadığı anlaşılmış ve *C.pylori* olarak düzeltilmiştir (2,3,4). Yapılan biyokimyasal testler ve RNA hibridizasyon çalışmaları bu yeni bakterinin *Campylobacter* cinsinden farklı özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuş ve Yunanca helix (burgu) kelimesinden esinlenerek oluşturulan *Helicobacter* cinsinin bir türü olarak kabul edilmiş ve *H.pylori* olarak adlandırılmıştır (2,3,4). Daha sonra gelincik midesinden izole edilen ve *Campylobacter pylori* subsp. *mustalae* olarak adlandırılan bakteri de bu cinse alınmış ve *H.mustelae* olarak adlandırılmıştır (2). Ayrıca *Rhesus* cinsi maymunların ve domuzların midelerinden mikroaerofilik üreaz-pozitif bakteriler izole edilmiştir. Bunların da *Helicobacter* cinsine alınmaları muhtemel görülmektedir (6).

## Epidemiyoloji

*H.pylori* infeksiyonlarına dünyanın her yerinde rastlanmakta ve infeksiyon persistan bir özellik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde prevalans, 60 ve daha yukarı yaşlarda % 50 kadardır. İnsidans yaşa paralel olarak artmaktadır (1,7). Gelişmekte olan ülkelerde 10 yaşına kadar çocukların % 50'si, 30 yaşına kadar olanların % 70-90'ı seropozitif bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda erkek ve kadınlardaki infeksiyon oranları arasında, önemli bir farklılık saptanmamıştır (1). ABD'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar, insidansın azalmakta olduğunu ortaya koymuştur (8). Türkiye'de değişik araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda tip B gastritli ve peptik ülserli hastalardan alınan biyopsi örneklerinden % 34.4-93.4 arasında değişen oranlarda *H.pylori* izole edilmiştir (9-13).

Türkiye'de *H.pylori*, o zamanki adıyla *Campylobacter pyloridis* ya da *Campylobacter pylori* ile ilgili çalışmaların ilki Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde Altın ve arkadaşları tarafından 1986-1988 yıllarında yapılmış ve biyopsi örneklerinin % 34.4'ünden *H.pylori* izole edilmiştir (10). Daha sonra değişik merkezlerde *H.pylori* izolasyonuna yönelik benzeri çalışmalara devam edilmiştir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tunç ve arkadaşları (13) tarafından % 50, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Aktaş ve arkadaşları (9) tarafından % 40, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Köksal ve arkadaşları (12) tarafından % 93.4 oranında

*H.pylori* izolasyonu bildirilmiştir. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde Yenen ve arkadaşları tarafından yapılan ve Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kasım 1990 ayı bilimsel toplantısında sunulan bir bildiri ise, biyopsi örneklerinin % 72.7'sinden *H.pylori* izole edildiği bildirilmiştir. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Karabiber (11) tarafından yapılan çalışmada da % 51.3 oranında *H.pylori* izolasyonu bildirilmiş ve *H.pylori* izole edilenlerin tamamında ELISA testiyle IgG ve % 97.1'inde IgA antikorları pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda genel olarak % 40.3 olan seropozitiflik oranı 10-19 yaş grubunda % 27.2; 40-60 yaş grubunda ise % 50 olarak bildirilmiştir.

İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmalarda histolojik olarak gastrit saptanan 30 yaşın altındakilerin % 20'den azında *H.pylori* infeksiyonu saptanırken, 60 yaşa kadar olanlarda bu oran % 40-60 olarak bildirilmiştir (6). Erişkin popülasyonda yıllık infeksiyon insidansı yaklaşık % 1 kadardır (6,8). Gastrit ve hipoklorhidri hastalar üzerinde yapılan çalışmalar *H.pylori* infeksiyonlarının erişkin yaşlarda oluştuğunu ortaya koymuştur. Gastrointestinal sistem dışında herhangi bir vücut bölgesinden *H.pylori* izole edilmemiştir (6). Kemiriciler, maymun ve domuz gibi hayvanlarda bulunan *H.pylori*'ye benzer mikroorganizmaların, insanlarda hastalık oluşturduğuna ilişkin yeterli kanıt bulunamamıştır (6,14). İnfeksiyon kaynağı muhtemelen insandır. İnsandan insana bulaşma çok yakın temasa olmaktadır. *H.pylori* nehir sularında, sütte günlerce canlı kalabilmektedir, ancak bu maddelerle bulaşığına ilişkin yeterli kanıt elde edilmemiştir (6). Bulaşmanın fekal-oral yolla gerçekleştiği kabul edilmektedir (1).

## Patogenezi

Günümüzde *H.pylori*, insan kronik aktif gastritlerinin dominant etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (7,15). *H.pylori* kültürü içirilen gönüllülerde sınırlı dispeptik semptomlar ve gastrit ortaya çıkmaktadır. *H.pylori* ile kronik infeksiyonun uzun yıllar devam etmesi kronik atrofik gastrite neden olmaktadır (15). *H.pylori*'nin neden olduğu gastrooduodenal infeksiyonun oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. *H.pylori* mide epiteline yapışıp kolonize olmakta ve bakterinin kolonizasyonu dışında üreaz aktivitesi, mukus parçalayan enzimleri ve toksinleri, patojenitesinde etkili mekanizmaları oluşturmaktadır (6,16). Mide asiditesi pH 3 veya daha aşağı olduğunda bakterisid etki göstermekte ve bakteriler 14 dakika içerisinde tahrip edilmektedir. Mide asiditesini azaltan etkenler birçok bakteri infeksiyonuna karşı predispozisyon oluşturmaktadır (17). *H.pylori* pH 4'ün altında üreyememekte, ancak mide mukozasında mukus tabakasının altına yerleşerek mide asidinin etkisinden korunmaktadır. Bu bölgede pH 7'ye yakındır (7). *H.pylori* gastrit etkenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve ayrıca duodenal ülser, gastrik ülser ve nonülser dispepsi gibi hastalıklarla da birlikte bulunmaktadır (18). Nitekim, *H.pylori* saf kültürü içirilen gönüllü insanlar ve deney hayvanlarında gastrit oluşmuş ve gastritli dokudan *H.pylori* izole edilmiştir (19). Peptik ül-

ser ile *H.pylori* arasındaki ilişkinin kesin olmadığı, ancak ülser oluşum basamaklarından birinde bu bakterinin rol alabileceği düşünülmektedir (14). *H.pylori* mide mukus tabakası içerisinde bulunmakta, pedestalleri ile epitel hücrelerine yapışmakta ve duodenumda da yerleşme göstermektedir (6). *H.pylori*'nin patojenitesinde çeşitli faktörler etkilidir.

#### Üreaz Aktivitesi

Mide mukozasındaki asid ortamda bu bakterinin canlı kalabilmesi yüksek düzeyde üreaz enzimi yapılımasıyla ilişkilidir. *H.pylori* üreaz aktivitesine sahip olduğu bilinen bakteriler içerisinde, en yüksek düzeyde üreaz enzimi üreten bir bakteridir (20,21). *H.pylori* üreaz enziminin etkisiyle fazla miktarda üre parçalanır, amonyak açığa çıkar. Amonyak bir H<sup>+</sup> iyonları akseptörü olduğundan midede lokal pH artar (6,7,17,20). Yapılan birçok çalışmada amonyağın, mide epitelinde morfolojik ve fonksiyonel değişmelere neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca amonyak bakteriyel adezyonu arttırmakta ve komplemanı inaktive etmektedir (20).

#### Proteolitik Aktivite

*H.pylori* proteaz enzimi ile mide mukozasındaki mukusu parçalar. Böylece bakterinin kolonizasyonu kolaylaşır (20,22). *H.pylori* ayrıca mide parietal hücrelerinin asit salgısını inhibe eden ve protein yapısında olduğu düşünülen bir faktör salgılar (1).

#### Lipolitik Aktivite

Yapılan son çalışmalar mide mukoza epitelininin yüzey-aktif fosfolipidler sentezleme ve saklama özelliğine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Mide mukozasının bu özelliği *H.pylori* fosfolipaz enzimi tarafından bozulur (20).

#### Sitotoksik Aktivite

*H.pylori* suşlarının sitotoksik etkileri olduğu saptanmıştır (6,14,20). HeLa hücre kültürlerinde *H.pylori* sitotoksinlerinin etkisi ile intraselüler vakuolizasyon oluşturmaktadır (20).

#### Şekil, Flagella ve Hareket Aktivitesi

*H.pylori* mide mukozasının visköz ortamına özel olarak adapte olmuş bir bakteri olarak kabul edilmektedir. Spiral şekli ve flagellumları yardımıyla visköz ortamda kolayca hareket edebilmektedir (20). En önemli virülans faktörünün hareket yeteneği olduğu deneysel çalışmalarla ortaya konulmuştur (6,20).

#### Adezyon Faktörleri

*H.pylori* özgül ve özgül olmayan adezyon faktörleri içerir. Özgül olanlar adezin ve aglutininler olup bunlar yardımıyla bakteri mukoza hücreleri yüzeyine yapışmaktadır (20). *H.pylori* aglutininleri ile belirli türlere ait eritrositlere de yapışma özelliği göstermektedir. İnsan A ve O grubu eritrositleri hemaglutine etme özelliklerine göre 2 fenotipe ayrılmakta ve O grubu insan eritrositlerini hemaglutine eden suşlar öküz, koyun, keçi ve kobay eritrositlerini hemaglutine etme özelliklerine göre alt tiplere ayrılmaktadır (22).

#### Laboratuvar Tanısı

*H.pylori* infeksiyonlarının laboratuvar tanısında kullanılan yöntemleri invazif ve non-invazif yöntemler olmak üzere 2 grupta incelemek mümkündür (21).

#### Non-invazif Yöntemler

##### Serolojik Testler

*H.pylori* ile oluşan infeksiyonlar genelde kronik bir biçimde izlenmekte ve konakta bu bakteriye karşı özgül antikorlar oluşmaktadır. Oluşan bu antikorların non-invazif bir yöntem olan serolojik testlerle saptanması klinik tanıya önemli ölçüde yardımcı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada *H.pylori* kültürü içirilen gönüllülerde 18 gün sonra persistan bir infeksiyon geliştiği ve IgM antikorları oluştuğu, 60 gün sonra ise IgG ve IgA antikorlarının yüksek titreye ulaştığı saptanmıştır. Yüksek düzeyde serum antikorlarına rağmen *H.pylori* mide mukozasında varlığını sürdürmeye devam etmektedir (6). Özgül antikorların *H.pylori* infeksiyonuna karşı koruyucu bir rolü bulunmadığı ve sadece diyagnostik bir değere sahip olduğu bildirilmektedir (23).

*H.pylori* antikorlarının saptanmasında en çok kullanılan serolojik test, ELISA testidir (1,14,24). Bu testte tam bakteri, parçalanmış bakteri ve bakterilerin glisin asid ekstraları antijen olarak kullanılmaktadır. Ayrıca hücreye bağlı üreaz olduğu düşünülen, yüksek molekül ağırlıklı proteinler de antijen olarak kullanılmıştır (14,24). Serolojik testlerde kullanılan anti-jene bağlı olarak duyarlılık % 81-100 oranında değişmektedir (14). Üst gastrointestinal sistem hastalığı olan ve antral biyopsi örneklerinde şiddetli histopatolojik bulgu saptananlarda ELISA testi ile yüksek düzeyde IgG ve IgA antikor pozitifliği saptanmıştır. Buna karşılık IgM antikorlarının düşük olduğu ve histopatolojik bulgular, peptik lezyonlar ve kültür bulgularıyla uyumlu olmadığı gözlenmiştir (25). Histolojik gastritli hastalardan sağlanan serumlarla yapılan ELISA testinin özgüllüğü % 83, duyarlılığı ise % 95.6 olarak bildirilmiştir (26). *H.pylori* antikorlarının saptanmasında indirekt fluoresan antikor testi (IFAT) ve ko-aglutinasyon (KOA) testleri de kullanılmıştır (27). Bir diğer çalışmada ise histolojik olarak gastrit saptanan hastalarda, ELISA testi ile *H.pylori* IgG ve IgA antikorları araştırılmış ve testin % 93 oranında duyarlı ve özgül olduğu bildirilmiştir (28). *H.pylori*'nin üreaz enzimi de bir antijendir. Infekte insan ve maymunlarda anti-üreaz IgG antikorları oluşur. Bu antikorların saptanması, *H.pylori* infeksiyonunun mevcudiyetinin son derece özgül ve duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (18).

##### Üre Nefes Testi

İkinci bir non-invazif yöntemle de hastaya işaretli C<sup>13</sup> içeren üre içirilmekte ve bir süre sonra hastanın solunum ile çıkardığı CO<sub>2</sub>'teki işaretli C<sup>13</sup> özel aygıtlarla saptanmaktadır. Böylece midedeki üreaz aktivitesi indirekt olarak ölçülmektedir (14,29).

#### İnvazif Yöntemler

*H.pylori*, ilk defa üst gastrointestinal sistem yakımları olan hastalardan endoskopi ile alınan antral biyopsi örneklerinin incelenmesi ile ortaya konmuştur. Endoskopi ile alınan biyopsi örneklerinde şu işlemler yapılmaktadır:

##### Histopatolojik İnceleme

Biyopsi örneklerinden hazırlanan kesitlerin hematoksi-

len-eozin, Warthin-Starry ve Giemsa yöntemlerinden biriyle boyanması ile hazırlanan preparatların histopatolojik olarak incelenmesi sırasında *H.pylori* görülebilir (10).

#### Gram Yöntemi ile Boyama

Biyopsi örneğinden hazırlanan preparatların Gram yöntemi ile boyanması sonucu Gram-negatif bükük, bazen at nalı şeklinde bakterilerin görülmesi ile alınan pozitif sonuçların antral biyopsilerde % 65-85, antral + fundal biyopsi örneklerinin birlikte incelenmesi ile % 92-100 özgül sonuç verdiği bildirilmiştir (14).

#### Üreaz Testleri

*H.pylori*'nin çok kuvvetli üreaz aktivitesine sahip olması nedeniyle geliştirilmiş testlerdir. Christensen sıvı üre besiyeri ve Stuart üreaz test besiyeri bu amaçla kullanılmakta ve 24 saat içerisinde sonuç vermektedir (14,21). Ayrıca 1 ml % 10 üre içerisinde % 1 fenol kırmızısı ayırıcından 2 damla ilavesiyle hazırlanan besiyeri içerisinde biyopsi örneği konulup bir dakika inkübe edilerek uygulanan çabuk üreaz testinin duyarlılığı % 91 özgülüğü ise % 100 olarak bildirilmiştir (14). Biyopsi örneklerinde indirekt olarak *H.pylori* varlığını ortaya koymak amacıyla Christensen üre agar besiyeri de kullanılmıştır (30). Bunun yanında pH indikatörü ve üre intiva eden yeni jel üreaz testleri de geliştirilmiştir. Bunların % 97-100 özgülüğe ve % 90-100 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmektedir (14).

#### Kültür

*H.pylori* izolasyonu amacıyla genellikle materyal olarak endoskopi ile alınan biyopsi örnekleri kullanılmaktadır. Örneklerin transportunda steril % 20 glikoz solüsyonu ve steril % 8.5 NaCl solüsyonu kullanılabilir. Örnekteki bakteriler bu solüsyonlar içerisinde 5 saate kadar kayba uğramadan kalabilmektedir (14).

*H.pylori*'nin üretilmesinde % 5-10 koyun kanlı agar (14), % 5-10 at kanlı agar (14,31), çikolata agar (14,22,32), Skirrow besiyeri (14,30), Thayer-Martin besiyeri (14) en çok kullanılanlar arasındadır. Ayrıca bifazik *Brucella* besiyeri (22), beyin-kalp infüzyonu içeren çeşitli besiyerleri (22,32) ve Columbia agar bazı ile hazırlanan % 10 at kanlı çikolata agar aynı amaçla kullanılmıştır (34).

Araştırmacılar besiyerinde diğer mikroorganizmaların üremesini önlemek amacıyla çeşitli antibiyotikleri farklı kombinasyonlar halinde ve farklı konsantrasyonda kullanarak selektif besiyerleri hazırlamışlardır. Bunlar arasında en çok kullanılanlar, vankomisin (10,13,14,34,35,36,37), trimetoprim (10,13,14,34), sefsudolin (14,34), amfoterisin B (10,14,34,35,36) ve nalidiksik asid (13,35,36) olmuştur.

*H.pylori* aerop ve anaerop şartlarda üreyemekte ve üreme ortamının mikroaerofilik olması gerekmektedir (22,31). Üreme atmosferinde % 5 O<sub>2</sub>, % 10 CO<sub>2</sub> ve % 85 N<sub>2</sub> bulunması uygundur (10,14,37) % 10 CO<sub>2</sub> ile zenginleştirilmiş hava ortamında da üreyebilmektedir (31). *H.pylori* mikroaerofilik ortamda 30-42°C arasında üreyebilmektedir (31). Optimal üreme ısısı 37°C olup, üreme 3-7 günde gerçekleşmektedir (31,32,33) % 10 kanlı agar besiyerinde 0.5-1 mm çapında, S şeklinde, küçük yarı saydam kolonilerden hazırlanan preparatların Gram yöntemi ile boyanması sonucu çomak, U ve V şeklinde Gram-negatif bakterilerin görülmesi ve yapılan biyokimyasal incelemelerde, üreaz, oksidaz ve katalaz testlerinin pozitif olması *H.pylori* idantifikasyonu için yeterli kabul edilmektedir (14).

#### İmmünofluoresans

Muhtemelen hızlı ve çabuk sonuç veren bir yöntem ola-

rak fluoresein ile işaretli *H.pylori*'ye özgül monoklonal antikorlar kullanılarak biyopsi örneklerinden hazırlanan kesitlerde *H.pylori*'nin varlığı gösterilebilmektedir (14).

#### Sonuç

*H.pylori* infeksiyonlarının tanısında biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi yanında, Gram boyama ve çabuk üreaz testinin uygulanması en pratik bir yaklaşım olarak görülmektedir. *H.pylori* infeksiyonlarının kronik seyirli olmaları nedeniyle, ELISA testiyle *H.pylori* spesifik IgG antikor pozitif olanlarda invazif yöntemlerin uygulanmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir.

#### Kaynaklar

- Blaser MJ. Epidemiology of Helicobacter pylori infections. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Helicobacter Pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Berlin: Springer, 1990: 38-40.
- Goodwin CS. Taxonomy of Helicobacter pylori and related bacteria. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Helicobacter Pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Berlin: Springer, 1990: 3-8.
- Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of Helicobacter pylori (Campylobacter pylori). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 1-13.
- Lee A. Helicobacter pylori: Microbiological aspects. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Helicobacter Pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Berlin: Springer, 1990: 9-18.
- Megaud F. Taxonomy and biology of Helicobacter pylori-a comment. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Helicobacter Pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Berlin: Springer, 1990: 59-60.
- Balser MJ. Epidemiology and pathophysiology of Campylobacter pylori infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 99-106.
- Mc Kinlay AW, Upadhyay R, Russell RI. Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. *Postgrad Med* 1989; 86: 31-41.
- Marshall BJ. Campylobacter pylori Its link to gastritis and peptic ulcer disease. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 87-92.
- Aktaş O, Ayyıldız A, BAabacan M, Yılmaz A, Aydın NE. Üst gastrointestinal yakınmalı hastaların mide biyopsi ve mide suyu örneklerinde Campylobacter pylori aranması. *İnfeksi Derg* 1990; 4: 49-56.
- Altun M, Finci R, Alper A, Onaylı M, Gün H, Yılmaz I. Endoskopik antrum, bulbus, fundus biyopsilerinde "Campylobacter pyloridis": inflamasyon, duodenal ülser ile ilişkisi ve anti ülser tedavinin etkinliği. *Tıp Bilimleri Araştırma Derg* 1989; 7: 210-8.
- Karabiber N. Gastritisli ve peptik ülserli hastaların endoskopik biopsi örneklerinden Helicobacter (Campylobacter) pylori izolasyonu ve serolojik çalışmalar. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, 1991.
- Köksal F, Akan E, Sandıkçı M, Uluhan R, Sandıkçı S, Nikkhou H, Gülmen M. Üst gastrointestinal endoskopi uygulananlarda Helicobacter pylori insidansı. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1990; 20: 24-31.
- Tunç N, Helvacı S, Kılıçgurgay K, Memik F, Bozkurt E, Mısıklı R, Karaca AR. Gastrik ve peptik ülser ile Campylobacter pylori arasında ilişki. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1989; 19: 108-15.
- Buck GE. Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 1-12.
- Tytgat GNJ, Ruows EAJ. The role of Campylobacter pylori in gastroduodenal diseases, A "believer"'s point of view. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 118-21 B.
- Ratbone BJ, Wyatt JJ, Heatley RV. Possible pathogenic pathways of Campylobacter pylori in gastroduodenal disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 40-3.
- HuntRH. The protective role of gastric acid. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 34-9.
- Graham DY. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615-25.

19. Lambert JR, Mc Lean AJ. Pathogenicity of *Campylobacter pylori* in the upper gastrointestinal tract-implications for modern therapy. *Med J Aust* 1989; 151: 120-1.
20. Bode G, Malfertheiner P, Lehnardt G, Ditschuneit H. Virulence factors of *Helicobacter pylori*-ultrastructural features. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Helicobacter Pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Berlin: Springer, 1990: 63-73.
21. Megraud F. Comparison of different tests for *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (Suppl 142): 64-8.
22. Opferkuch W, Geis G, Leying H, Suerbaum S. Physiology of *Helicobacter pylori*. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Helicobacter Pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Berlin: Springer, 1990: 41-8.
23. Das SS, Karim QN, Easmon CSF. Opsonophagocytosis of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988; 27: 125-30.
24. Hirschl AM, Pletschete M, Hirschl MS, Berger J, Stanek G, Rotter ML. Comparison of different antigen preparations in a evaluation of the immune response to *Campylobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 570-5.
25. Wulfen HV, Grote HJ. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin A and G antibodies to *Campylobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 559-65.
26. Newell DG, Jormston BJ, Ali MH, Reed PI. An enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of *Campylobacter pylori*-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (Suppl 142): 53-7.
27. Danielsson D, Blomberg B, Jadnerot G, Kosunen TU. Heterogeneity of *Campylobacter pylori* as demonstrated by co-agglutination testing with rabbit antibodies. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (Suppl 142): 58-63.
28. Perez-Perez G, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser M J. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Intern Med* 1988; 109: 11-7.
29. Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Klein PD. A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1989; 96: 1004-8.
30. Coudron PE, Kirby DF. Comparison of rap urease tests, staining techniques and growth on different solid media for detection of *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1527-30.
31. Hazem SL, Markesich DC, Evans DJ, Evans DG, Graham DY. Influence of media supplements on growth and survival of *Campylobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 597,602.
32. Buck GE. Medium supplementation for growth of *Campylobacter pyloridis*. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 597-9.
33. Praser J, Owen RJ, Morgar DD, Costas M, Morgan D R. Assessment of DNA and protein molecular fingerprinting methods for strain identification of *Helicobacter pylori*. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H. *Helicobacter Pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Berlin: Springer, 1990: 23-8.
34. Mc Nulty CAM, Dent JC, Uff JS, Gear MWL, Wilkinson SP. Detection of *Campylobacter pylori* by the biopsy urease test; an assessment in 1445 patients. *Gut* 1989; 30: 1058-62.
35. Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1127-31.
36. Karim QN, Rao GG, Taylor M, Baron JH. Routine cleaning and the elimination of *Campylobacter pylori* from endoscopic biopsy forceps. *J Hosp Infect* 1989; 13: 87-90.
37. Shadowen RD, Sciortino CV. Improved growth of *Campylobacter pylori* in a biphasic system. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1744-7.