

## HELİKOBAKTER PYLORI VE PERİODONTAL HASTALIKLAR

### HELİKOBAKTER PYLORI AND PERIODONTAL DISEASES: REVIEW

\*Murat İnanç Cengiz

Yrd. Doç. Dr. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.

#### Özet

Helikobakter Pylori (H.Pylori), gastritis, peptik ülser ve gastrik kanserler için risk faktörü olabilecek bir patojen olarak düşünülmektedir. Gastrik H.Pylori enfeksiyonlarında sistemik üçlü medikal tedaviye (Antibiyotikler, antibakteriyeller ve proton pompa inhibitörleri) cevapsızlıkta, ağız boşluğunun H.Pylori için ortam olduğu düşünülmektedir. H.Pylori ile ilgili gastrik hastalıkların mutlak tedavilerinde, ağız boşluğu H.Pylori eradikasyonu yapılmalıdır. H.Pylori enfeksiyon tedavisinde sistemik tedavinin etkisini artırmak, enfeksiyonun tekrarlama riskini azaltmak için periodontal tedavinin, sistemik medikal tedavi ile kombine edilmesinin gerekliliği bildirilmiştir. Bu çalışmada amaç, H.Pylori enfeksiyonlarında periodontal hastalıkların önemli bir faktör olabileceği düşüncesini vurgulamaktır. Bundan başka Periodontal hastalıkların da rutin medikal işlemlerin bir parçası olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Helikobakter Pylori, Ağız boşluğu, Mide, Periodontal tedavi.

#### Abstract

Helicobacter pylori (H.Pylori) is considered to be a pathogen responsible for gastritis peptic ulcers, and a risk factor for gastric cancers. The oral cavity has been proposed as a reservoir for H.Pylori that could be responsible for the refractoriness of gastric infection to medical triple therapy (antibiotics, antimicrobials, and proton pump inhibitors). Eradication of H.Pylori from the oral cavity should be made an important part of comprehensive management of H.Pylori-associated gastric diseases. It has been reported that periodontal treatment in combination with systemic therapy could be a promising approach to increasing the therapy's efficacy and decreasing the risk of infection recurrence. The aim of this study is to emphasize that periodontal disease may be considered as an important factor for H.Pylori infections. Furthermore, it suggests that periodontal evaluation should be performed as part of a rutin medical assessment process.

**Key Words:** Helicobacter Pylori, Oral Cavity, Stomach, Periodontal therapy.

#### Giriş

Helikobakter pylori (H.Pylori), dünya nüfusunun en az %50'sinin mide mukozasını enfekte ederek gastrik ülserler, gastrik adenokarsinom, B hücre lenfomaları ve otoimmün gastrit gibi gastrointestinal patolojilere yol açabilen önemli bir bakteriyel patojendir (1-4). Mide mukozasında H.Pylori ile ilişkili olarak ortaya çıkan histopatolojik değişimlerin prognozu; antijen ve toksinlerdeki polimorfizm gibi bakteriye özgü faktörler, ailedeki nüfus, beslenme alışkanlıkları ve hijyenik şartlar gibi çevresel faktörler ile yaş, cinsiyet ve proinflatuar sitokin genlerindeki

allel polimorfizm gibi konağa ait faktörlerin birlikte etkileşiminin belirlediği ileri sürülmektedir.

Üst gastrointestinal sistemle ilgili pek çok patolojiden sorumlu tutulması yanında son yıllarda demir eksikliği anemisi, migren koroner kalp hastalığı gibi hastalıklarla da ilişkili olduğu konusunda çalışmalar yoğunluk kazanmaktadır.

#### Tarihçe

H.Pylori'nin tarihçesi, biyolojinin ilk canlı organizmaları kadar eski oldukları ve insanlığın evrimsel olarak ayrıma uğradığı yıllardan çok daha önceki dönemlerde (tahminen 100 milyon yıl) ilk primatlarda ve büyük memelilerin gastrointestinal sistemlerine major flora bakterisi olarak yerleştikleri tahmin edilmektedir (5, 6). Hipotez aşamasında kalan çok fazla çalışmadan sonra Barry Marshall ve R. Warren mide biyopsi örneklerinde bakterileri tanımlamış, bu bakteriler ile gastrointestinal patoloji arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır(7, 8). Daha sonra, Marshall ve arkadaşları (1985) ile Morris ve Nicholson (1987), kültür ortamında ürettikleri H.Pylori suşlarını sıvı gıdalar ile yutarak, koch olayını gerçekleştirmişlerdir (9, 10). Bu çalışmalar Marshall ve Warren 2005

#### \*İletişim Adresi

Dr. Murat İnanç CENGİZ  
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi  
Dişhekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı,  
67600  
Kozlu-ZONGULDAK.

Tel: 0-372-2613428  
Faks: 0-372-2613403  
e-mail: dtinanc@myynet.com

yılında “Nobel Tıp” ödülü kazandırmıştır (9–11). Bu çalışmaları takiben yapılan çok sayıdaki çalışmalara ve elde edilen bulgulara dayanılarak Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (International Agency for Cancer Research) 1994 yılında H.Pylori'nin kanserojen olduğunu ilan ederek, ilk kez bir bakteriyi Tıp I karsinojen olarak sınıflandırmıştır. (12–15). Aynı yıl national Institute of Health (NIH), H.Pylori'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğunu bildirmiş ve hastalığın tedavisi için antibakteriyel tedavi rejimleri önermiştir (16).

### **Enfeksiyon Bulaşması**

H.Pylorinin dünya genelinde çok sayıda insanda kolonize olması bakterinin oldukça güçlü bir yayılma stratejisi geliştirdiği izlenimini uyandırmaktadır. İnsanlarda bulaş; fekal-oral, ağız içi sekresyonların bulaşı ile yani, oral-oral, ev hayvanlarından, insan-hayvan-insan, kontamine gıda ve su yolu ile gerçekleşir. Epidemiyolojik çalışmalar, enfeksiyonların sıklıkla aile içinde, kişiden kişiye yakın temas şeklinde olduğunu göstermiştir. Ailede fert sayısı ve kötü hijyen bulaş riskini artırır. H.Pylori enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında, anneden çocuğa veya kardeşten kardeşe geçiş şeklinde olmakta bulaşdan sonraki kolonizasyon da ömür boyu devam etmektedir (17–19). Bazı yayınlarda H.Pylori kolonizasyonunun hayatın ilk aylarında başladığı, 10 yaşındaki çocukların yaklaşık %90'ında kolonizasyon tesbit edildiği bildirilmiştir (20).

H.Pylori insanlarda gaitadan, diş plaklarından ve tükürükten izole edilmiştir (21). Ağız içerisinde diş plaklarında kolonize suşlar plaktan sekresyonlara oradan da otoinokülasyonla gastrik mukoza'ya ulaşabilmektedir. Diğer taraftan da gastrik kolonizasyon, gastroözefageal reflü ile bakterinin tekrar ağız boşluğuna ulaşmasına yol açmaktadır. Eldivensiz çalışan endoskopistler ve diş hekimlerinde yüksek enfeksiyon oranı, sekresyonların potansiyel bulaş yolu olduğunu kanıtlamaktadır (22). Gaita ile kontamine olmuş sebze, meyve ve deniz kabukları gibi gıdalar, su ve lağım suları gibi çevresel örnekler H.Pylori için potansiyel kaynak olabilir. Ancak bakterinin canlı formları bu tür örneklerde gösterilememiş, moleküler yöntemlerle DNA'sı tesbit edilebilmiştir (22).

### **Epidemiyoloji**

H.Pylori, enfeksiyon sıklığı gelişmiş ülkelerde %20–30, gelişmekte olan ülkelerde %85-95'dir. Gelişmiş ülkelerde prevalans çocuklarda düşüktür ve yaşla artar. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk, enfeksiyonun en çok alındığı devreyi oluşturur. Düşük sosyoekonomik durum, kötü su kaynaklarının kullanımı, kalabalık ailelerde yaşam prevalansı yüksektir (23).

H.Pylori'nin doğal kaynağı bilinmemektedir. Enfeksiyonun kaynağı insandır. İnsanların yanısıra köpek, kedi, koyun, sığır ile birçok küçük kemirici ve kuşların gastrointestinal sistemlerinde yerleşebilirler. Bununla birlikte H.Pylori'nin tükürük, diş plağı, aterom plakları ve safrada görüldüğü bildirilmiştir (20–22).

Ülkemizde 21 yaş üstü yetişkinlerde H. Prevelansı %80, 16–17 yaş arası çocuklarda %64 bulunmuştur (23).H.Pylori in-vitro şartlarda son derece duyarlı olan bir organizmadır. Kuruluk, güneş ışığı, düşük nem oranı gibi çevresel şartlarda kısa sürede inaktive olurlar. Mikroorganizmanın canlılığını çevresel su örneklerinde, kültürde üretilmeyen kokoid formda sürdürdüğü bildirilmiştir (24).

### **Patogenez**

H.Pylori'nin mide asidinden etkilenmeden geçebilmesi üreaz aktivitesi sonucudur. Bakteri üreyi hidrolize ederken amonyak ve karbondioksit oluşturur. Amonyak su ile birleşip amonyuma dönüşürken, H iyonlarını alarak çevresini alkalileştirir ve bakteriyi mide asidinin zararlı etkisinden korur (25). H.Pylori'nin spiral şekli ve flajilleri ise, müküs tabakasını geçmesinde yardımcı olurlar. Bakteri, oluşturduğu proteinlerden adezinler ile mide yüzey epiteline yapışır, proteaz ile koruyucu müküsü parçalayarak, epitel yüzeyinde hasar yapar. Bakteri müküs ile epitel hücrelerinin arasında kolonize olur, mide mukozasına invaze olmadan inflamasyon yapar. H.Pylori enfeksiyonları; konağın özellikleri, beslenme alışkanlıkları, genetik özellikleri, gastrik mukozadaki koruyuculuğun azalması, enfekte eden suşun sayısı ve varsayılan virulans faktörleri, yerleşim alanı, re-enfeksiyon veya re-aktivasyon sayısı ile tedavi başarısızlıkları gibi değişkenlere bağlı olarak, subklinik bir enfeksiyondan gastrik kansere kadar değişen bir gastrointestinal patolojilere sebep olurlar.

### Tanı Yöntemleri

İnvaziv ve invaziv olmayan testler olarak iki gruba ayrılarak incelenir.

- Invasiv testler, endoskopik inceleme sırasında alınan biyopsilerle yapılır. Bunlar; Histoloji, kültür, hızlı üreaz testleri, smear, Moleküler biyoloji teknikleri (polimeraz zincir reaksiyonları-PCR, DNA izolasyonu, sitoloji)
- Invaziv olmayan testler, Seroloji, üre-nefes testleri, dışkıda H.Pylori antijenlerinin araştırılması.

### H.Pylori ve Ağız Boşluğu

Ağız, gastrointestinal sistemin giriş kapısıdır. Ağız boşluğunda bulunan mikrop kolonizasyonları ve enfeksiyonları çeşitli gastrointestinal hastalıklara sebep olabilir. Periodontal hastalıklarda, derin periodontal cepler (>5mm) ve diş plakları içerisinde milyonlarca mikroorganizmayı barındırırlar. Yine, diş plaklarının diş yüzeylerinde oluşturdukları biofilm ile sistemik antibiyotiklerin etkisine engel olarak, bakteriler için iyi bir ortam hazırlarlar. Kraiden S, (6) dental plaklardan H.Pylori izole etmiş ve midedeki H.Pylori tedavi sonrası tekrarlayan enfeksiyonlara (re-enfeksiyon) ağız boşluğunda bulunan H.Pylori'nin sebep olabileceği ileri sürülmüştür (26-28). Bundan başka, oral hijyen durumu, H.Pylori'nin kolonizasyonu ve enfeksiyon olayını veya enfeksiyonun tekrarlamasında, ağız boşluğunun doğrudan veya dolaylı olarak rol oynayabileceği bildirilmiştir (29). Bazı araştırmacılar (27,30) ağız boşluğunda H.Pylori'nin kronik kolonizasyonu ile mide mukozası H.Pylori enfeksiyonları arasında kuvvetli bir ilişkinin var olduğunu, H.Pylori'nin bu geçişinde dental plakların önemli rol oynadıkları belirtilmiş, diğer araştırmacılar (31–37) böyle bir ilişki bulmamışlardır.

Mide'de tekrarlayan H.Pylori enfeksiyonları ile dental plak kontrolü arasında ki ilişkiyi gösterir çok az çalışma vardır (38, 39).

Ağız hijyeni bozuk olan her şahısta, ağız boşluğunda H.Pylori saptanabileceği gösterilmiştir (40). Çalışmalar ağız boşluğunun H.Pylori için iyi bir ortam oluşturduğunu, ağız boşluğunda yerleşen bakterinin sistemik antibiyotik tedavisi ile yok edilememesinden dolayı, mide de tekrarlayan H.Pylori enfeksiyonlarında ağız boşluğunun iyi bir kaynak oluşturduğu gösterilmiştir (6–10,12,16–

22,24,28,31,37,41–45). Özellikle periodontal hastalıkları olanlar, yüksek oran ve düzeylerde bakteriyel patojenlere açıktırlar (25). Fakat çok az sayıda çalışma, H.Pylori varlığı ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir (8,10,14,24,26).

Oral kavite, çeşitli bakteri türleri için değişik biyolojik ortamlar içerir(46). Oral kavitenin farinkse bakan iç tarafları daha az oksijen alarak çok fazla sayıda bakteriyi barındırabilir (45). Yine dilin dorsal ve lateral bölümlerinde tükrük daha fazla bakteri bulundurulabilir. Dişlerin supra ve subgingival alanları birbirlerine benzerlik gösterir fakat oral yumuşak doku yüzeyleri ve tükrük farklılık gösterir (45). Dental plağın mikrobiyal kompozisyonu dişten-dişe, hatta aynı dişte yüzeyden yüzeye farklılıklar gösterdiği gibi aynı diş yüzeyi, subgingival plak, periodontitisin değişik evrelerinin oluşumunda değişik ekolojik mikroçevreye sahiptir (47). Bu yüzden ki, araştırmacılara göre ağız boşluğundaki H.Pylori iyileşme oranları kültür tekniği ile %10 'dan %100'e, PCR tekniği ile de %0'dan %90'a varan farklılıklar gösterir (48).Yine çalışma sonuçlarının değişik çıkmasında; değişik populasyonlar ağız sağlığının durumu, alınan örneklerde teknik yetersizlikler, bakteri sayısının azlığı, değişik bölgelerin değişik sıklıkla bakteri barındırabilmesi ve ağız boşluğundan alınan örneklerde canlı (cocoid) yada kültürlenemeyen bakteri formlarının olması yine ağız boşluğunda bulunan diğer bakterilerin H.Pylori üremesine engel olması gibi nedenlerden de olabilir (39). Çalışmaların çoğunda ağız boşluğunun H.Pylori için iyi bir kaynak olabileceği, midenin re-enfeksiyonlarında dental plakların önemli etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (39).

Ağız boşluğu H.Pylori için bir rezervuar (birikme yeri) ise, bunun geçici veya sürekliliği tartışmalıdır. Ağız boşluğunda bakteri ister sürekli isterse geçici olsun soru şu "Oral H.Pylori, gastrik H.Pylori için bir rezervuar olabilir mi?"

H.Pylori sadece mide de olmayıp ağız boşluğunda da bulunabileceği gösterildikten sonra, ağız boşluğundaki bakterinin varlığı ile mide enfeksiyonu arasındaki ilişki, ağız boşluğunda ki H.Pylori'nin devamlı veya geçici olarak bulunuşu ve ağız-mide-mide-ağız (gastro-ezofageal reflü) ile bulaşların olabileceği sorulmaya başlandı. Ağız boşluğu ister devamlı, isterse geçici olsun H.Pylori ve enfeksiyonları

için iyi bir ortamdır. Ağız boşluğunda ki H.Pylori enfeksiyon sıklığı ile mide de ki H.Pylori enfeksiyon sıklığı arasında ilişki bulunmuştur (49). Fakat, hem ağız hem de mide H.Pylori enfeksiyonunda aynı tür H.Pylori olup, olmadığı sorusuna yanıt için kalitatif veya kantitatif mikrobiyolojik ve genetik analizlere gereksinim olabileceği belirtilmiştir (49). H.Pylori genomunun önemli farklılıklar gösterebileceği, bu nedenle birbiriyle ilgisi olmayan hastaların izolatları bu yöntemlerle ayrıştırılabilir olabileceği Taylor ve arkadaşları (50) tarafından gösterilmiştir. Sonuç olarak, bir iki ya da daha fazla bölgede ki ya da hasta da ki birbiri ile yakinen ilişkisi olan ya da benzeş türlerin tanımı, bu bölgelerden ya da enfeksiyon kaynağından bir geçişin olabileceğini gösterebilir. Daha da spesifik olarak ağız ve mide de ki benzer H.Pylori türlerinin tanınması, ağız boşluğunun mide de ki H.Pylori için bir kaynak olabileceğini destekler. H.Pylori için moleküler çeşitleme metodu RFLP analizini gerektirmektedir. (49).

Oral ve gastrik H.Pylori genetik kodlanması ilk kez Shames ve arkadaşları (51) tarafından RFLP analizi kullanılarak yapılmış, aynı kişide oral ve gastrik H.Pylori çeşidinin benzeş veya çok ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Ferguson ve arkadaşları (52), mide H.Pylori'si olan 9 hastanın birinde tükrükte H.Pylori'yi izole ederek bu türün mide'den izole edilen H.Pylori türü ile aynı olduğunu gösterdi.

Özet olarak, hem ağız boşluğunda, hemde mide de aynı tip H.Pylori varlığını ve enfeksiyonlarını göstermek için fazla vaka serilerine ve güçlü verilere ihtiyaç vardır (49).

### **Oral H.Pylori nasıl bulaşır?**

Eğer oral kavitenin H.Pylori için depo teşkil ettiğini kabul edersek, o zaman bulaşmanın ağızdan-ağıza mı yoksa Feçes-oral mı olduğu konusunda yorumlar yapabiliriz.

Enfekte olmuş tükrükle bireyler arasında ağızdan-ağıza H.Pylori bulaşması çok olasıdır. Afrika'da annelerin bebeklerine verdikleri mamayı önce kendi ağızlarına alıp, sonra bebeklerine vererek, anneden-çocuğa H.Pylori geçişi saptanmıştır (53). Avusturalya'da Çin'li göçmenlerin çubuk kullanarak yemek yemeleri H.Pylori enfeksiyonunun yayılmasının bir nedeni çubukların paylaşılması ve tükrük olabileceği bildirilmiştir (54).

Fekal-oral yolla bakteri bulaşması mümkün müdür? Gambiya'da ki çocukların (55), ve İngiltere'de yetişkinlerin (56) ve ABD'de ki yetişkinlerin (57) dışkılarında H.Pylori tesbit etmişlerdir. Fekal-oral geçiş, H.Pylori ile kontamine olmuş, su kaynakları ile olabileceği bildirilmiştir (58).

Taşıyıcı olarak sineklerinde rol oynamaları yıllardır bilinen bir gerçektir. Eğer fekal-oral geçiş olmuşsa bunda ev sineklerinin ve insan dışkısının gübre olarak kullanıldığı topraklarda yetiştirilen sebzelerin çiğ tüketilmesi ile de enfeksiyon riski oluşturulur (49). Guatemala'da ki yerel halkın el parmak tırnaklarında PCR tekniği ile H.Pylori varlığı tesbit edilmiş ve daha da önemlisi bulaşta dil ve tırnak arasında, parmak ağız ilişkisi yanında pozitif bir ilişki saptanmıştır (59).

### **TARTIŞMA**

Ağız boşluğu, mide H.Pylori ve enfeksiyonları için sadece bir kaynak olmayıp, gastro-oral yolla (reflü) olan tekrarlayıcı enfeksiyonlar için de bakterinin barınma yeridir. Mide H.Pylori enfeksiyonlarının tedavisi sonrası tekrarlayıcı enfeksiyonları sıklığıdır. H.Pylori'nin ağız boşluğunda yeniden kolonizasyon oluşturmada periodontal hastalıkların özellikle, dental plakların rolü büyüktür. Çalışmalar, ağız boşluğunun H.Pylori ve enfeksiyonları için ister devamlı ister geçici bir kaynak oluştursun sonunda, H.Pylori enfeksiyonlarında ağız hijyeninin önemi büyüktür. Dental plaklar ve periodontal paketlerin mide H.Pylori enfeksiyonlarının oluşumunda ve enfeksiyonun tekrarlamasında önemi büyüktür. Bu çalışmalarla bize, iyi bir H.Pylori endikasyonu için medikal tedavi ile oral tedavinin kombine edilmesinin gerekliliği belirtilmektedir (27,39,49,60-62).

Bugün hala %100 başarılı olabilen bir tedavi rejimi henüz oluşturulamamıştır. Başlangıçtan itibaren bir başka büyük karmaşa da tedavi konusunda sürüp gitmektedir. Invitro çalışmalarda bakterinin pek çok antibiyotiğe hassas olmasına karşın invivo sonuçlar farklı olmuştur. Bakterinin müküs tabakasının altında kolonize olması antibiyotiklere doğrudan etkisini azaltmaktadır ve bakteri antibiyotiklere kolayca direnç oluşturmaktadır. Günümüzde sahip olduğumuz ilaçlarla yapılan tedavilerde farklı ülkelerde farklı eradikasyon sonuçları alınmaktadır. Ülkemizde hem Clarithromycin'e



(%20–35) hem de Metranizdazole'e (%85) direnç olduğu bildirilmiştir (23). Sonuçlar değişik olmakla birlikte günümüzde, etkili üçlü (antibiyotik, antibakteriyel ve proton pompa inhibitörleri-PPI) tedavi ile gastrik H.Pylori eradikasyonu %72–90 olarak, bildirildiği durumlarda bile, oral H.Pylori görülme sıklığı % 33–47,6 olarak bildirilmiştir (60). Yine tedavi sonrası H.Pylori enfeksiyonlarının tekrarlama riski oldukça yüksek olup, %0–41,5 olarak bildirilmiştir (63). Bu da bize; Oral mukozasının H.Pylori için iyi bir mikro çevre oluşturduğu, dental plakların oluşturduğu biofilm ile bakteri'nin korunduğu ve antimikrobiyel ajanlara direnç oluşturduğunu göstermektedir. Gerçekten de, yapılan çalışmalarda kombine tedavi (periodontal tedavi + üçlü medikal tedavi) ile H.Pylori eradikasyonu %77,3–84,3 bulunurken, sadece medikal tedavi ile bu oran %19,64–47,6 bulunmuştur (39,60,62).

Değişik ülkelerden bildirilen değişik raporlar olmasına karşın, bildirilen ortak mesaj; ağız boşluğunun H.Pylori için iyi bir ortam oluşturduğu tek başına medikal tedavinin H.Pylori eradikasyonu için yeterli olamayacağı mutlaka etkili ve kontrollü bir şekilde periodontal tedavi ile kombine edilmesi gerekmektedir.. Hatta kombine tedavide bile gastrik H.Pylori sıklığı %19,64 bulunmuş; bu durumdan; bakteri ile bulaşmış diyet, kullanılan kontamine aletler ve H.Pylori'nin tükrükte kalmış olabileceği ileri sürülmüştür (39).

## SONUÇ

Ağız boşluğu, H.Pylori için iyi bir ortam ve enfeksiyonun oluşumunda ve tekrarlamasında önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Günümüzde bile, tam başarılı olabilen bir tedavi rejimi oluşturulamamıştır. Modern üçlü medikal tedaviye rağmen, gastrik H.Pylori eradikasyonu tam olmayıp, oral H.Pylori enfeksiyonları devam etmekte ve gastrik H.Pylori enfeksiyonları tekrarlamaktadır. Üçlü medikal tedavilere periodontal tedavilerin eklenmesi ile H.Pylori ve enfeksiyonlarının görülme ve tekrarlama sıklığının azaldığı, H.Pylori eradikasyonunun tam olabileceği bildirilmiş ve medikal tedaviden önce iyi bir periodontal tedavinin yapılması, tedavi protokollerine periodontal tedavinin mutlaka eklenmesi önerilmelidir.

## Kaynaklar

1. Dixon MF. Helicobacter pylori and peptic ulceration. Histopathological aspects. J Gastroenterol Hepatol 1991;6:125–130.
2. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. Hum Pathol 1993;24:577–583.
3. Graham DY. Helicobacter pylori: Its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. J GastroenterolHepatol 1991;6:105–113.
4. Tytgat GN, Noach LA, Rauws EA. Helicobacter pylori infection and duodenal ulcer disease. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:127–139.
5. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175–1176.
6. Krajden S. *et al.* Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for Campylobacter pylori. J Clin Microbiol 1989;27:1397–1398.
7. Warren JR, BJ Marshall. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, 1983; i:1273–1275.
8. Marshall BJ. History of the discovery of Campylobacter pylori, 1989; p.7-24. In M.J. Blaser, Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease, Igaku Shoin Publishers.
9. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB and Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. Med J Aust 1985; 142:436–439.
10. Morris A, Nicholson G. Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 1987;82:192–199.
11. Blaser MJ. Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. J.Infect. Dis. 1990;161:626–633.
12. Forman D. *et al.* Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. Br. Med. J.1991;302:1302–1305.
13. Nomura, A. *et al.* Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N. Engl. J. Med. 1991;325:1132–1136.
14. Parsonnet J. *et al* Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N.Engl. J.Med. 1991;325:1127–1131.
15. Talley NJ. *et al.* Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection. J. Natl. Cancer Inst. 1991;83:1734–1739.
16. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA, 1994;272:65–69.
17. Weyermann M. *et al.* The mother as source of Helicobacter pylori infection. Epidemiology 2006;17:332–334.
18. Kivi M. *et al.* Helicobacter pylori status in family members as risk factors for infection in children. Epidemiol Infect 2005;133:645–652.
19. McCallion WA. *et al.* Helicobacter pylori infection in children: relation with current household living conditions. Gut 1996;39:18–21.
20. Bardhan PK. Epidemiological features of Helicobacter pylori infection in developing countries. Clin Infect Dis 1997;25:973–978.
21. Q Song, T Lange, A Spahr, G Adler, Bode G. Characteristic distribution pattern of Helicobacter pylori in dental plaque and saliva detected with nested PCR. J. Med. Microbiol. Vol. 49,2000;349–353.
22. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev 2000; 22:283–297.
23. Özden A. Helicobacter pylori 2006 "WGO-OMGE Practice Guideline" ve Maastricht III florence Consensus Report 2005". Güncel Gastroenteroloji 2006;10 (4):287–291.

24. Adams BL, TC Bates, Oliver JD. Survival of *Helicobacter pylori* in a Natural Freshwater Environment. *Applied and Environmental Microbiology*, December 2003; p. 7462–7466, Vol. 69, No.12.
25. Smoot DT; Resau JH, Naab T, Desbordes BC, Gilliam T. Adherence of *Helicobacter Pylori* to cultured human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 1993;61:350–355.
26. Madinier IM, Fosse TM, Monteil RA. Oral carriage of *Helicobacter Pylori*: a review. *J periodontol* 1997;68(1):2-6.
27. Miyabayashi H, Furihata K, Shimizu T, Ueno I, Akamatsu T. Influence of oral *Helicobacter pylori* on the success of eradication therapy against gastric *Helicobacter* 2005;5:30–37.
28. Shames B, Krajden S, Fuksa M, Babida C, Penner JL. Evidence for the occurrence of the same strain of *Campylobacter pylori* in the stomach and dental plaque. *J Clin Microbiol* 1989;27:2849–2850.
29. Anand PS, Nandakumar K, Shenoy KT. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection? *J Periodontol* 2006;77:692–698.
30. Avcu N. *et al.* The relationship between gastric-oral *Helicobacter pylori* and oral hygiene in patients with wiyamin B12-deficiency anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:166–169.
31. Nguyen AM, el-Zaatari FA, Graham DY. *Helicobacter pylori* in the oral cavity. A critical review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:705–709.
32. Nguyen AM, Engstrand L, Genta RM, Graham DY, el-Zaatari FA. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:783–787.
33. Asikainen S, Chen C, Slots J. Absence of *Helicobacter pylori* in subgingival samples determined by polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol* 1994;9:318–320.
34. Martinez-Gomis J, Diouf A, Lakhssassi N, Sixou M. Absence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity of 10 non-dyspeptic subjects demonstrated by real-time polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol* 2006;21:407–410.
35. Okuda K, Kimizuka R, Katakura A, Nakagawa T, Ishihara K. Ecological and Immunopathological implications of oral bacteria in *Helicobacter pylori*-infected disease. *J Periodontol* 2003;74:123–128.
36. Oliver BJ. *et al.* Absence of *Helicobacter pylori* within the oral cavities of members of a healthy South African community. *J Clin Microbiol* 2006;44:635–636.
37. Song Q, Haller B, Ulrich D, Wichelhaus A, Adler G, Bode G. Quantification of *Helicobacter pylori* in dental plaque samples by competitive polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 2000;53:218–222.
38. Jia CL, Jiang GS, Yang XX, Dou HQ, Li CR. Effects on *Helicobacter pylori* reinfection in gastric mucosa by two oral plaque control methods. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2009;27:172–174.
39. Jia Cl, Jiang GS, Li CH, Li CR. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in Gastric Mucosa. *J Periodontol* 2009;80:1606–1609.
40. Loster BW. *et al.* The relationship between the presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric in the stomach. *J Physiol Pharmacol* 2006;57:91–100.
41. Gebara EC. *et al.* Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol* 2006;33:329–333.
42. Ferguson DA. *et al.* Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *J Clin Microbiol* 1993;31:2802–2804.
43. Mapstone NP. *et al.* Identification of *Helicobacter pylori* DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. *J Clin Pathol* 1993;46:540–543.
44. Oshowo A. *et al.* *Helicobacter pylori*: The mouth, stomach and gut axis. *Ann Periodontol* 1998;3:276–280.
45. Song Q, Lange T, Spahr A, Adler G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. *J Med Microbiol* 2000;49:349–353.
46. Mager DL, Haffajee AD, Socransky SS. Effects of periodontitis and smoking on the microbiota of oral mucous membranes and saliva in systemically healthy subjects. *J Clin Periodontol* 2003;30:1031–1037.
47. Rose LF, Mealey BL, Genco RJ, Cohen DW. *Periodontics: Medicine, Surgery, and Implants*. St. Louis: Elsevier Mosby; 2004;215.
48. Madinier IM, Fosse TM, Mateil RA. Oral Carriage of *Helicobacter Pylori*: A Review. *J Periodontol* 1997;68:2-6.
49. Dowsett SA, Kovolik MJ. Oral *Helicobacter Pylori*: Can we stomach it? *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14 (3):226–233.
50. Taylor DE, Eaton M, Chang N, Salama SM. Construction of *Helicobacter pylori* genome map and demonstration of diversity at the genome level. *J Bacterial* 1992;174:6800–6806.
51. Shames B, Krajden S, Fuksa M, Babida C, Panner JL. Evidence for the occurrence of the same strain of *campylobacter pylori* in the stomach and dental plaque. *J Clin Microbiol* 1989;27:2849–2850.
52. Ferguson DA. *et al* Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *J Clin Microbiol* 1993;31:2802–2804.
53. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl):85–91.
54. Chow TK, Lambert JR, Wahlqvist ML, Hsu-Hage BH. *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants: evidence for oral-oral transmission via chopsticks. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:562-569.
55. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992;340:1194–1195.
56. Kelly SM, Pitcher MCL, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 1994;107:1671–1674.
57. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty BS. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *J Am Med Assoc* 1999;282:2240–2245.
58. Hulten K *et al.* *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996;110:1031–1035.
59. Dowsett SA. *et al.* *Helicobacter pylori* infection in indigenous families of Central America: serostatus and oral and fingernail carriage. *J Clin Microbiol* 1999;37:2456–2460.
60. Zaric S. *et al.* Periodontal therapy improves Gastric *Helicobacter Pylori* eradication. *J Dent Res* 2009;88(10):946–950.
61. Burgers R. *et al* *Helicobacter pylori* in oral cavity and stomach. *Eur J Oral Sci* 2008;116:297–304.
62. Anand PS, Nandakumar K, Shenoy KT. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection? *J Periodontol* 2006;77:692–698.
63. Niv Y. H. *Pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 2008;14:1477–1478.