

***Helicobacter pylori* eradikasyonu sonrasında nüks oranları**

Recurrence rates after *Helicobacter pylori* eradication

Dr. Selim GÜREL¹, Dr. Fatih BEŞİŞİK¹, Dr. Kadir DEMİR¹, Dr. Zeynel MUNGAN¹,
Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU¹, Dr. Güngör BOZTAŞ¹, Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU¹,
Dr. Oktay YEĞİNSU², Dr. Atilla ÖKTEN²

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı², İstanbul

ÖZET: *H.pylori* infeksiyonu dünyada en sık rastlanılan enfeksiyon hastalığıdır. Bakterinin eradikasyonunu takiben enfeksiyonun kısa sürede tekrarlaması, günümüzde en önemli problemlerden biridir. Kendi toplumumuzda eradikasyondan sonra nüks sıklığını araştırmak amacıyla, *H.pylori* infeksiyonu saptanmış 52 hasta çalışmaya alındı. Eradikasyon için bir haftalık üçlü tedavi (Omeprazole 40 mg/gün, Klaritromisin 1 gr/gün, Metronidazol 1, 5 gr/gün) uygulandı. Hastaların 48'in de bu üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanmış olup, başarı oranı (48/52) % 92.3 olarak bulundu. Bu hastalar daha sonra nüks oranlarını araştırmak amacıyla üçüncü, altıncı ve onikinci aylarda kontrollere çağrıldı.

Eradikasyondan sonra özellikle erken dönemde enfeksiyonun yüksek oranda nüks ettiği gözlemlendi. Nüks oranları 3. ayda: % 6.97, 6. ayda: % 27.5 ve 12. ayda: % 11.11 olarak bulundu.

*Gelişmiş ülkelerde bu kadar yüksek oranlarda reinfeksiyonun olmayışı, çevresel koşullar ve hijyen şartlarının iyi olması ile izah edilebilir. Halbuki ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, gerek *H.pylori* infeksiyonunun yüksek prevalans ile karşımıza çıkması, gerekse de nüks oranlarının yüksek olması sanitasyon şartlarının henüz yeteri kadar iyileştirilememesi ile ilgili olabilir.*

Anahatar sözcükler: *H.pylori* eradikasyonu, nüks oranları

SUMMARY: *H.pylori* infection is the most common infectious disease in the world. Nowadays, recurrence of *H. pylori* infection is the most important problem after eradication therapy. The aim of in this study, was to find out the recurrence rate of *H.pylori* infection following eradication therapy in our country. Fifty two patients with have *H.pylori* infection entered the study. Eradication, treatment consisted of a one-week triple treatment regime (omeprazole 20 mg/bid, clarithromycin 500 mg/bid and MTN 500 mg/tid). Eradication was achieved in 48 patients and the success rate of eradication was 92.3%. Endoscopy was performed on all patients at a three, six and 12 month follow up appointment to evaluate recurrence rates.

*Early recurrence rates of *H.pylori* infection were higher than late recurrence rates: 6.97% at three months, 27.5% at six months and 11.11% at twelve months.*

*Reinfection rates are very low in developed countries due to environmental factors and sanitary conditions. However, the increased prevalence and high recurrence rate of *H.pylori* infection in our a developing country like ours can be related to inadequate sanitary and hygienic conditions*

Key words: Eradication of *H.pylori* infection, recurrence rates

H.pylori infeksiyonu, dünyada en sık rastlanılan enfeksiyon hastalığıdır. *H.pylori*, batı ülkelerinde 40 yaşın altında olanlarda % 20, 60 yaşın üzerinde ise % 50 civarında prevalans ile karşımıza çıkarken, ülkemizde bu oran 40 yaşa varmadan % 70-80'lere yaklaşmaktadır. Bu yüzden ülkemizde *H.pylori* infeksiyonu önemli sağlık problemlerinden biridir. Prevalansın düşük olduğu batı ülkelerinde muhtemelen ileri yaşlardaki artmış sıklık, ülkelerinin ekonomik ve hijyen koşullarının iyi olmadığı yıllarda, çocukluk döneminde edinilen enfeksiyonun erişkin yaşlara persiste etmesi ile ilgilidir. Nitekim, bu ülkelerde

çocukluk ve genç erişkin döneminde olan kişilerde *H.pylori* sıklığı % 20'lerin altındadır, buna karşılık ülkemiz için bu rakam % 70-% 80'ler civarındadır.

Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda, eradikasyon sonrası reinfeksiyon son derece nadir olup % 1'ler dolayındadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise oldukça yüksek oranlarda görülen nüks önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde de çok sık olarak karşılaştığımız bu enfeksiyonun tedavisinden sonra ne oranda nüks ettiğini araştırmak için bu çalışmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Dispeptik yakınmalarla 1994-1996 yıllarında İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji kliniğine başvuran 52 hasta (24 erkek, 28 bayan ortalama yaş: 38.9 (12.4 yıl) çalışmaya alındı. Hastalara endoskopik tetkik yapılmadan önce, dispeptik yakınmalarının tipi, peptik ülser hikayesi olup olmadığı, alışkanlıkları sorgulandı. Daha sonra hastaların hepsine endoskopik tetkik yapılarak, üreaz testinin pozitifliği ve yapılan antral biopsi örneklerinin histolojik incelemelerinde gram negatif spiral bakterilerin görülmesi ile *H. pylori* infeksiyonu saptandı. Alınan biyopsi örnekleri formalin içinde fikse edilerek haematoksilen ve eosin boyası ile boyanarak aynı patoloğ tarafından değerlendirildi. Değerlendirmeyi yapan patoloğun, ilk ve takipler esnasındaki klinik ve endoskopik incelemelerin sonuçlarından önceden bir bilgisi olmamasına dikkat edildi.

H. pylori infeksiyonu saptanan hastalara bir hafta süre ile 2x 20 mg omeprazol, 2x 500 mg klaritromisin ve 3x 500 mg metronidazol tedavisi p.o. uygulandı. Peptik ülseri olan hastalarda omeprazol tedavisi dört haftaya tamamlandı (Son 3 hafta 20 mg / gün olmak üzere). Tedavi tamamlandıktan en az dört hafta sonra (Omeprazol tedavisi 4 hafta verilen hastalarda ise bu tedavinin bitiminden dört hafta sonra) hastaların hepsine kontrol endoskopileri yapıldı. Endoskopik kontrollarda pılordan itibaren ilk 5 cm'deki antrum bölgesinden alınan bir biyopsi örneğinde üreaz aktivitesi araştırıldı. Ayrıca antrumdan ve korpustan alınan ikişer adet biyopsi örneğinde histolojik inceleme ile *H. pylori* arandı. Atrum ve/veya korpus biyopsilerinde üreaz testi pozitifliği ve/veya histolojik incelemede *H. pylori* görülmesi durumunda hastalarda eradikasyon tedavisinin başarısız kaldığı kabul edildi. Alınan mide biyopsi örneklerinin tamamında, hem üreaz testinin negatif kalması hemde histolojik incelemelerde *H. pylori* görülmemesi durumunda bu hastalarda *H. pylori*'nin eradike olduğu kabul edildi. Eradikasyon tedavisinin başarısız olduğu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların hepsi tedavi sonunda dispeptik yakınmalarının devam edip etmemesi, ilaçlara bağlı yan etkiler ve tedaviye uyum yönünden sorgulandı.

H. pylori eradike hastalarda daha sonra 3., 6. ve 12. aylarda kontrol endoskopileri yapılarak yine aynı yöntemler ile *H. pylori* arandı. Her endoskopik kontrolden önce endoskoplar su ile

yıkılarak, % 2'lik glutaraldehid ile sterilize edildi. Üçüncü, altıncı ve onikinci aylardaki endoskopik kontrollerde antrum ve/veya korpus biyopsilerinde üreaz testinin pozitifliği ve/veya histolojik incelemelerde karakteristik görünümdeki *H. pylori* bakterilerinin görülmesi, nüks olarak değerlendirildi. Nüks saptanan veya saptanmayan hastaların hepsi, yaşları, doğum yerleri, medeni ve sosyoekonomik durumları, oturdukları semt, yaşadıkları evin büyüklüğü, evde kaç kişi yaşadıkları, birlikte yaşadıkları kişilerin yaşları, kullandıkları içme suyu ve sigara alışkanlığı açısından sorgulandı.

Üçüncü ve altıncı aylarda nüks olarak değerlendirilen hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı.

BULGULAR ve SONUÇLAR

Hastalara ait demografik ve diğer özellikler Tablo-3'de verilmiştir. Yapılan bir haftalık eradikasyon tedavisinden sonra 48 hastada eradikasyon sağlanabildi. Verilen tedavi ile böylece 52 hastanın 48'inde eradikasyon sağlanmış olup başarı oranı $48 / 52 = \% 92$, 3 olarak bulundu. Dört hastada ise tedavi başarısız kaldığı için bu hastalar çalışmadan çıkarıldı.

H. pylori eradikasyonu gösterilen 48 hastadan 5 tanesi üçüncü ay kontrollerine gelmeyerek toplam 43 hastaya üçüncü ayda endoskopik kontrol yapılabilirdi. Kontrolü yapılan 43 hastanın 3'ünde *H. pylori* infeksiyonunun nüks ettiği saptandı. Böylece üçüncü ay sonunda yapılan kontroller sonucunda nüks oranı $(3 / 43) \% 6$, 97 olarak bulundu. Üçüncü ayda nüks saptanan hastaların hepsinde kronik gastrit olup hiçbirinde peptik ulkus mevcut değildi. Nüks olduğu saptanan 3 hastada çalışma kapsamından çıkarıldı.

Geriye kalan 40 hastanın hepsine tedavi bitiminden altı ay sonra endoskopik kontrol yapılabilirdi. Onbir hastada altıncı ayda infeksiyonun nüks ettiği görüldü. Altıncı ay sonunda nüks oranları $(11 / 40) \% 27$, 5 olarak bulundu.

Birinci yıl sonunda 2 hasta kontrollerine gelmedi. Geriye kalan 27 hastada yapılan kontroller sonucunda, 3 hastada infeksiyonun tekrarladığı saptandı. Nüks oranı $(3 / 27) \% 11$, 11 idi. Bir yıllık takipte kümülatif nüks oranı ise $\% 41$, 46 olarak bulundu.

Nüks eden hastalara ait özelliklerin araştırılmasında; nüks eden 17 hastanın yaş ortalaması $37, 9 \pm 16$, 6 idi. Nüks etmeyenlerin yaş

Tablo 1. Hastaların demografik ve diğer özellikleri

	<i>Tüm hastalar</i>	<i>3. ayda nüks edenler</i>	<i>6. ayda nüks edenler</i>	<i>1. yılda nüks edenler</i>
Yaş ortalaması	38.9 ± 12.4	20.3 ± 0.5	42.4 ± 17.9	39.0 ± 5.0
Cinsiyet	25 K, 27 E	2 K, 1E	4 K, 7 E	2 K, 1 E
Peptik ülser öyküsü olanlar	26	-	3	1
Sigara kullananlar	19	1	1	2
Endoskopik tanı				
Gastrit	28	3	8	2
Duodenal ülser + gastrit	24	-	3	1

ortalaması ise 38, 7±10, 3 idi. Arada anlamlı bir fark yok idi.

Sigara alışkanlığı; nüks eden hastalarda daha fazla olup (14 / 17), nüks etmeyenlerde ise (7 / 24) daha az idi. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Nüks eden ve etmeyen hastalar arasında endoskopik tanı açısından bir farklılık tespit edemedik. *H.pylori*'ye bağlı gastriti olanlar ile p.ülser + gastriti olan hastalar arasında nüks açısından anlamlı bir fark yok idi. Hastalara ait demografik ve diğer özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların medeni durumunu araştırdığımızda; nüks edenlerde evli olanlar daha fazla olup (11/17) nüks etmeyenlerde evli olanlar daha az idi (8/24). Böylece hastaların evli olup olmaması ile nüks arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik ($p<0,05$).

Çevresel faktörlerin araştırılmasında ise;

Evde oturanların sayısı nüks edenlerde daha çok (4, 2 (1, 6) olmakla beraber, nüks etmeyenler (3, 7 (1, 1) ile aralarında anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Evdeki oda sayısı nüks eden hastalarda 2, 8±1, 2, nüks etmeyenlerde ise 2, 9 ±0, 6 olup birbirine çok yakın olarak bulundu.

Aynı odayı paylaşanların sayısı nüks edenlerde (2, 29 (0, 7) etmeyenlere göre daha fazla idi. Ama aradaki fark anlamlı değil idi.

Kullanılan içme suyu özelliği açısından nüks edenler ile etmeyenler arasında anlamlı bir fark olmayıp benzer özelliklerde içme suyu kullanılmakta idi.

Sosyoekonomik durum ise nüks eden hasta grubunda daha kötü olmakla beraber (iyi: 2, orta: 12, kötü: 3) nüks etmeyenler ile (iyi: 5, orta: 19, kötü:-) aralarında anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Nüks edenler ile etmeyenlere ait araştırılan özellikler ve çevresel faktörlere ait sonuçlar Tablo-2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, *H.pylori* eradikasyonunda uyguladığımız bir haftalık Omeprazol + Klaritromisin + Metronidazol ile yapılacak kombine tedavi ile kısa sürede, kolay uygulanabilir ve ekonomik bir tedavi amaçlandı. Eradikasyonun gösterilmesinde; *H.pylori* çalışma grubunda (9. Dünya Gastroenteroloji kongresindeki) bildirilen rapora uygun olacak şekilde, tedavi bitiminden 4 hafta sonra, üreaz ve histolojik inceleme gibi duyarlı yöntemler ile *H.pylori* araştırıldı. Tedavi sonunda elde ettiğimiz yüksek eradikasyon oranları da (% 92, 3), bu tedavinin ülkemiz şartlarında uygun bir tedavi yaklaşımı olduğunu düşündürmektedir. Eğer metronidazol direncinden kuşkulanırsa, yerine diğer bir antibiyotik (amoksisilin, tetrasiklin gibi.) ile kombinasyon yapılabilir.

H.pylori infeksiyonunun tedavisinde asıl sorun, eradikasyon rejiminden ziyade infeksiyonun kısa sürede tekrarlamasıdır. Gelişmiş ülkelerde bir yıl içinde *H.pylori* nüksü % 0, 4-10 arasında iken, gelişmekte olan ülkelere % 30'ların üzerindedir.4, 5

Ülkemizde yapılan çalışmalarda nüks oranları, 6 ayda % 27 ve 1-3 yıllık takipte % 3.4 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir.6, 7 Bizim sonuçlarımıza

Tablo 2. Nüks eden ve etmeyen hastalara ait özellikler ve çevresel faktörler

	Nüks var (n=17)	Nüks yok (n=24)
Yaş ortalaması	37.9 ± 16.6	38.7 ± 10.3
Sigara kullanımı	14 (+), 3 (-)	7 (+), 17 (-)
Evde oturanların sayısı	4.2 ± 1.6	3.7 ± 1.1
Evdeki oda sayısı	2.8 ± 1.2	2.9 ± 0.6
Aynı odayı paylaşanlar say.	2.29 ± 0.7	2.0 ± 0.5
İçme suyu özelliği		
Şehir suyu	3	3
Kaynak suyu	14	21
Medeni durum		
Evli olanlar	11	8
Olmayanlar	6	16
Sosyo-ekonomik durum		
İyi	2	5
Orta	12	19
Kötü	3	-

göre de; İstanbul bölgesinde *H.pylori* infeksiyonu tedavi edildikten sonra 3. ayda % 6, 97, 6. Ayda % 27, 5 ve 12. Ayda % 11, 11 gibi yüksek oranlarda nüks etmiştir.

Gelişmiş ülkelerde ileri yaşlarda ki yüksek *H.pylori* infeksiyonu oranları daha sonra çevresel koşulların düzelmesi ile genç erişkinlerde önemli ölçüde azalmıştır. Buradan da anlaşılabileceği gibi, gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasındaki nüks oranlarının farklı olması, gelişmekte olan ülkelerdeki hastaların içinde yaşadıkları çevresel faktörlerin devam etmesi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda, nüks oranlarının yüksek olmasından çevresel koşulların sorumlu olabileceği düşünülerek, çalışmaya alınan hastalarda bu faktörler araştırıldı. Bunlardan hastaların doğdukları yer ile oturdukları semt açısından nüks edenler ile etmeyenler arasında bir fark bulamadık. Çalışmanın yapıldığı İstanbul bölgesine çok değişik yerleşim birimlerinden göçler olduğundan, İstanbul bölgesine ait bir genelleme yapmak mümkün olmadı. Bunun için hastaların yaşadıkları yerlerin bölgelere ayrılarak, her bir bölgeden çok sayıda hasta üzerinde araştırma yapmak daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kalabalık ailelerde *H.pylori* infeksiyonuna daha sık rastlanmaktadır.⁸ Bizim çalışmamızda da nüks eden hastalar grubunda, aynı evde yaşayanların sayısını (4, 2 + 1, 6) nüks etmeyenlere göre

(3, 7 + 1, 1) daha yüksek bulduk. Ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Buna rağmen literatürde, aile içi bulaşma son zamanlarda üzerinde oldukça durulan konulardan biridir. Aynı evde yaşayanlarda, aynı tabaktan yemek yiyenlerde, kalabalık ailelerde ve odalarını birden fazla kişi ile paylaşanlarda *H.pylori* prevalansı daha yüksektir.⁽⁸⁾ Bu yüksek prevalansın nedeni kişiden-kışıye bulaşma ile olabileceği gibi, aynı çevresel faktörleri paylaşmanın da katkısı olabilir.

Su kaynaklarından bulaşmaya yönelik araştırmalarda, sulara *H.pylori* DNA'sı gösterilmişse de (9), bakterinin dış şartlara dayanıksız olması nedeniyle içme suları ile bulaşma konusu henüz tam bir açıklığa kavuşmamıştır. İçilen suyun özelliklerine yönelik yaptığımız sorgulamada, nüks edenler ile etmeyenler arasında kullandıkları içme suyu açısından bir farklılık bulamadık.

Düşük sosyo-ekonomik seviyenin *H.pylori* infeksiyonunu artırdığı bilinmektedir.⁽⁸⁾ Sosyo-ekonomik seviye ile nüks arasında da ilişki olabileceği göz önüne alınarak, hastalarımız da yaptığımız araştırmada; sosyo-ekonomik düzeyi iyi olanlarda *H.pylori* infeksiyonunun daha az nüks ettiği görüldü. Hastaların sosyo-ekonomik düzeylerinin iyileştirilmesi ile infeksiyon için uygun olan çevresel faktörler ortadan kaldırıldığında, yüksek olan nüks oranlarını azaltabilmek mümkün olabilir.

Nüksün sıklıkla ilk 6-12 ay içinde olmasının bir diğer nedeni, bir haftalık tedavi rejimi ile bakterinin eradikasyondan ziyade süprese edilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda, ilk 12 ay içinde *H.pylori* infeksiyonunun yüksek reinfeksiyon oranlarından infeksiyonun persiste etmesinin sorumlu olabileceği bildirilmiştir.^{10, 11} Bu yüzden *H.pylori* eradikasyonunun tespit edilmesinde, tedavi bitiminden 4 hafta gibi kısa bir süre sonra değil de daha uzun bir süre sonunda eradikasyonun kontrol edilmesi uygun olabilir.

Meydana gelen nüksün, yeniden kazanılmış bir infeksiyon mu yoksa aynı suşlamı olduğu konusu ancak kromozomal çalışmalarla gösterilebilir. Yeni bir suşla reinfeksiyon olup olmadığı; PCR metodu ile "polymorphic DNA fingerprinting" tekniği kullanılarak gösterilebilir.¹²

Kışiden-kışıye bulaşmanın eşler arasında önemli bir bulaşma yolu olduğu, bugün için kabul

edilmektedir. İnfekte kişilerin eşlerinde *H.pylori* prevalansı daha yüksektir.13 Bizim çalışmamızda da kişinin evli olup olmaması ile nüks arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptadık ($p < 0,05$).

H.pylori infeksiyonunun tedavisi için verilen eradikasyon tedavileri, batılı ülkelerde hastalığın eliminasyonunda yeni infeksiyonların daha nadir olması nedeni ile yeterli olabilir. Ancak gelişmemiş ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelere asıl sorun, infeksiyona zemin hazırlayan çevresel faktörlerin devam etmesidir. Bu yüzden eradikasyon sonrasında ülkemizde yüksek rein-

feksiyon oranları kaçınılmaz olmaktadır. Reinfeksiyon oranlarını düşürmek için; özellikle alt yapı sorunlarını halletmiş olmak, kırsal alanlardan büyük yerleşim yerlerine göçleri önlemek, kalabalık yaşamı azaltarak infeksiyonun yayılımı ve kontrol altına alınmasında büyük yararlar sağlayacaktır. Alınacak bu tedbirler ile en azından etkin aşılar geliştirilene kadar *H.pylori* infeksiyonunu azaltmak mümkün olabilir. *H.pylori*'ye karşı geliştirilmekte olan aşılardan önümüzdeki yıllarda büyük aşamalar kaydetmesi beklenmektedir. Aynı zamanda da dünyada en sık rastlanılan infeksiyona karşı etkili bir çözüm bulunabilecektir.

KAYNAKLAR

1. EUROGAST factors for *H.pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993; 34: 1672-1676.
2. Beşışık F, Erdem L, Sezer R. Sağlıklı asemptomatik popülasyonda *H.pylori* seroprevalansı. İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu Dergisi. 1994.
3. Hua J, Birac C, Xia C, et al. Differentiation of recrudescence and reinfection during relapse of *H.pylori* infection. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1295.
4. Borody TJ, Andrews P, Mancuso N, et al. *H.pylori* reinfection rate in patients with cured duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1994; 89: 529-32.
5. Sung JJY, Chung SCS, Ling TKW, et al. One-year follow-up duodenal ulcers after 1-wk triple therapy for *H.pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: 199-202.
6. Gürel S, Beşışık F, Mungan Z, et al. *H.pylori* eradikasyonundan sonra erken dönemdeki nüks oranları. T J Gastroenterol 1995; 6 (suppl): S 90.
7. Aydın A, Ersöz G, Özütmez Ö, Tunçyürek M, Çavuşoğlu. Reinfection rate of *Helicobacter pylori* infection in Türkiye, a developing country. Gut 1996; 39 (suppl 3): A61: P370.
8. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Childhood living conditions and *H.pylori* seropositivity in adult life. Lancet 1992; 339: 896-7.
9. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, et al. Water source as risk factor for *H.pylori* infection in Peruvian children. Lancet 1991; 337: (8756): 1503-6.
10. Patchett S, Beattie S, Leen E, et al. *H.pylori* and duodenal ulcer recurrence. Am J Gastroenterol 1992; 87: 24-7.
11. Bell GD, Powell KU, Burridge SM, et al. Reinfection or recrudescence after apparently successful eradication of *H.pylori* infection: Implications for treatment of patients with duodenal ulcer disease. Q J Med 1993; 86: 375-82.
12. Xia HX, Windle HJ, Marshall DG, et al. Recrudescence of *H.pylori* after apparently successful eradication. Novel application of randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting. Gut 1995; 37: 30-4.
13. Özden A, Dumlu Ş, Özkan H, et al. Transmission of *H.pylori*. Gastroenteroloji 1994; 5: 411-13.