TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU ERADİKASYONUNDA 7 VE 14 GÜNLÜK TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Duran YILDIZ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Aydan KANSU

ANKARA
2010

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU ERADİKASYONUNDA 7 VE 14 GÜNLÜK TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Duran YILDIZ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Aydan KANSU

ANKARA
2010

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

" Çocukluk Çağı Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Eradikasyonunda 7 ve 14 Günlük Tedavilerin Karşılaştırılması "

başlıklı Dr. Duran Yıldız'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/10/2010

Prof. Dr. Aydan Kansu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

Doç.Dr.Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediatrik Enfeksiyon Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Zarife Kuloğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı

Üye

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tarihçe 3
2.2. Sınıflandırma 4
2.3. *H. pylori*'nin Mikrobiyolojik Özellikleri 4
2.4. Epidemiyoloji 7
2.5. Bulaşma yolları 9
2.5.1. Fekal-oral yol 9
2.5.2. Oral-oral yol 10
2.5.3. İatrojenik yol 11
2.6. Tanı yöntemleri 11
2.6.1. İnvaziv yöntemler 12
2.6.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler 19
2.7. Etyopatogenez ve virülans faktörleri 23
2.7.1. Bakteriye ait faktörler 23
2.7.2. Konağa ait faktörler 27
2.7.3. İmmün Sistemden Kaçış Mekanizmaları 27
2.8. *H. Pylori* ve İlişkili Hastalıklar 28
2.8.1. *H. Pylori* ve Çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı 29
2.8.2. Kronik Gastrit 30
2.8.3. Peptik Ülser Hastalığı 30
2.8.4. Mide kanseri 32

2.8.5. Mukoza ile İlişkili Lenfoid Doku Lenfoması (MALT lenfoma 33
2.8.6. *H. pylori'*nin gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla ilişkisi 33
2.9. Tedavi 36
2.9.1. Tedavide en sık kullanılan ilaçlar 37
2.9.2. Kimler tedavi edilmeli? 39
2.9.3. Birinci basamak tedavi 41
2.9.4. İkinci basamak tedavi 43
2.9.5. Ardışık tedavi 45
2.9.6. Diğer tedavi yaklaşımları 46
2.9.7. *H. pylori* tedavisindeki zorluklar, tedavi başarısızlığı ve tedavi direnci 47
3. GEREÇ VE YÖNTEM 49
3.1. Üre nefes testi 50
3.2. İstatistiksel analiz 51
4. BULGULAR 52
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR 67
ÖZET 71
ABSTRACT 73
KAYNAKLAR 75

KISALTMALAR

BabA : Blood group antigen-binding adhesin

^{12}C : 12. karbondan işaretli karbon izotopu

^{13}C : 13. karbondan işaretli karbon izotopu

^{14}C : 14. karbondan işaretli karbon izotopu

cagA : cytotoxin associated gene A

CagA : cytotoxin associated gene A protein

cag-PAI : cag patojenite adası gen bölgesi

DEA : Demir eksikliği anemisi

DNA : Deoksiribonükleik asit

EHSG : The European Helicobacter Study Group

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

FISH : Fluorescence in situ Hybridization

GÖRH : Gastroözefageal reflü hastalığı

HE : Hematoksilen-Eozin

H. pylori : *Helicobacter pylori*

H_2S : Hidrojen sülfid

IFN : İnterferon

IgA : İmmünoglobulin A

IgG : İmmünoglobulin G

IgM : İmmünoglobulin M

IL : İnterlökin

İTP : İdiopatik trompositopenik purpura

kDa : kilodalton

MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue

MHC : Major Histocompatibility Complex

μm : Mikrometre

NHL : Non hodgkin lenfoma

nm : Nanometre

NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

PCR : Polymerase Chain Reaction

pH : Power of hydrogen

PPİ : Proton pompa inhibitörü

RNA : Ribonükleik asit

rRNA : Ribozomal ribonükleik asit

TLR : Toll-like reseptör

TNF : Tümör nekroz faktörü

TSI : Triple sugar iron agar

ÜNT : Üre nefes testi

vacA : vacuolating cytotoxin gene A

VacA : Vacuolating cytotoxin gene A protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. *H. pylori*'nin elektron mikroskobundaki görünümü 5

Şekil 2.2. Kültürde üretilen *H. pylori*'nin gram boyama ile görünümü 5

Şekil 2.3. Üreaz aktivitesiyle üreden amonyak ve bikarbonat oluşumu 6

Şekil 2.4. *H. pylori* kolonilerinin kanlı agardaki görünümü 16

Şekil 2.5. Hızlı üreaz testinin mekanizması 17

Şekil 2.6. Üreaz pozitif (Pembe-Mor) ve üreaz negatif (Sarı) örneklerin görünümü 18

Şekil 2.7. Üre nefes testi 20

Şekil 2.8. *H. pylori* enfeksiyonunun etyopatogenezi 25

Şekil 4.1. Gruplardaki cinsiyet dağılımı 52

Şekil 4.2. Ağrı tiplerinin gruplara göre dağılımı 54

Şekil 4.3. Tedavi sonrası eradikasyon oranları (ÜNT: Üre nefes testi) 58

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. *H. pylori*'nin patojenite ve virülans faktörleri 26

Tablo 2.2. *H. pylori* eradikasyonunda birinci basamak tedavi seçenekleri 41

Tablo 2.3. *H. pylori* eradikasyonunda ikinci basamak tedavi seçenekleri 44

Tablo 3.1. Hasta grupları ve hastalara verilen tedavi şemaları 50

Tablo 4.1. Ağrı sıklığı yönünden hastaların dağılımı 53

Tablo 4.2. Yakınmalar yönünden gruplara göre olguların dağılımı 56

Tablo 4.3. Endoskopik antrum patolojileri ve her iki gruptaki hastaların dağılımı 57

Tablo 4.4. Gruplara göre tedavi sırasında yan etkiler yönünden hastaların dağılımı 57

Tablo 4.5. Gruplara göre tedavi sonrası yakınma yönünden hastaların dağılımı 58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

H. pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanılan enfeksiyonlardan birisidir (1). İlk olarak 1982'de Robin Warren ve Barry Marshall tarafından mide mukozasından izole edilerek tanımlanmıştır (2). Hastalığın prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklılık göstermekle birlikte, dünya nüfusunun yarısından fazlasının *H. pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (3-5). Bu nedenle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

H. pylori enfeksiyonu çoğunlukla çocukluk çağında kazanılır ve yaşla birlikte enfeksiyonun prevalansında artış görülür. Tedavi edilmediği takdirde enfeksiyon yaşam boyunca devam eder (6,7). Enfeksiyonun genel popülasyonda prevalansı; gelişmiş ülkelerde % 20-50, gelişmekte olan ülkelerde ise % 50-90 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde 20 yaş altındaki bireylerde enfeksiyon seroprevalansı % 20-30 iken, 50-60 yaşlarında yaklaşık % 50'dir. Gelişmekte olan ülkelerde ise 10 yaşından küçük çocuklarda enfeksiyon seroprevalansı % 50-60 iken, erişkinlerde oran % 90'a kadar çıkmaktadır. Dünya genelinde çocukların % 50'sinin 10 yaşından önce *H. pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (8,9).

H. pylori enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri; yaş, kalabalık yaşam, düşük eğitim ve gelir seviyeleri, kötü hijyen koşulları, kirli içme suyu kaynaklarının kullanımı, kırsal bölgede yaşam ve gelişmekte olan ülkelerde doğma gibi nedenlerdir (3,7,10,11). Bakterinin bilinen tek rezervuarı insandır. *H. pylori* enfeksiyonu esas olarak fekal-oral ve oral-oral yollarla bulaşmaktadır (3,4,7,12,13).

H. pylori tanısı için; üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsi temeline dayanan histoloji, hızlı üreaz testi, kültür ve moleküler inceleme gibi invaziv yöntemlerin yanında, üre nefes testi, dışkıda *H. pylori* antijen testi, serolojik testler gibi invaziv olmayan yöntemler kullanılmaktadır (14-17).

H. pylori enfeksiyonu bulunan tüm hastalarda kronik gastrik inflamasyon görülür. Bu hastaların çoğunluğunu oluşturan grup asemptomatikken, % 15'inde peptik ülser ve az bir kısmında ise malignite gelişir. *H. pylori*'nin neden olduğu bu klinik durumlar; bakteriye ve konağa ait faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkar (3,7,10,18,19).

H. pylori, gastrit, peptik ülser, nonülser dispepsi, gastrik karsinoma, MALT-lenfoma, hipertrofik gastropati, gastrik atrofi, intestinal metaplazi gibi gastroduodenal hastalıklarla ilişkilidir (7,10,16,20). *H. pylori* Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup 1 karsinojen olarak tanımlanmıştır (21). *H. pylori*'nin gastroduodenal hastalıklar dışında; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, idiopatik trompositopenik purpura (İTP) ve demir eksikliği anemisi (DEA) gibi çeşitli hemotolojik hastalıklarla, ürtiker, gelişme geriliği gibi pek çok hastalıkla ilişkisi olduğu bildirilmektedir (7,16,19,20,22,23).

H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde hedef % 80'in üstünde eradikasyon sağlamaktır (20,24). *H. pylori* eradikasyonunda Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu ve Maastrich III uzlaşı raporunun önerdiği ilk seçenek tedavi protokolü; Proton pompa inhibitörü (PPİ) + klaritromisin + amoksisilin ya da Metronidazol ile kombinasyonunu içeren üçlü tedavinin bir veya iki hafta süreyle verilmesi şeklindedir (5,20). Ancak *H. pylori* tedavisi için tüm dünyada kabul edilen standart bir tedavi protokolü yoktur. Tedavi süresinin uzatılmasıyla eradikasyon oranında sadece % 7-9 gibi oldukça az bir artışın olması, artan maliyet ve direnç gelişimi, hasta uyumunun azalması nedeniyle kısa süreli tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir (25,26).

Çalışmamızda; çocukluk çağı *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde, 2 haftalık proton pompa inhibitörüyle kombine edilen 7 günlük amoksisilin + klaritromisin tedavisiyle, 1 aylık proton pompa inhibitörüyle kombine edilen 14 günlük amoksisilin + klaritromisin tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

1979 yılında Robin Warren mide biyopsi örneklerinde mide mukozasına yerleşmiş kıvrık şekilli bakterileri gözlemlemiş ve Barry Marshall ile bu spiral şekilli bakteriler üzerinde çalışmaya başlamışlardır. Bakteri *Campylobacter*'e benzediği için mide biyopsi örneklerini selektif besiyerlerine ekip kültürleri mikroaerofilik koşullarda inkübe etmişlerdir. Başlarda kültürleri kısa süre inkübe ettikleri için başarılı olamamışlardır. Paskalya tatili nedeniyle bir kültürün 6 gün inkübe edilmesiyle *Helicobacter pylori* ilk kez 1982 yılında izole edilmiştir (2). Bakterinin *Campylobacter*'e benzemesi ve *Campylobacter* besiyeri kullanılarak üretilmesi nedeniyle Campylobacter-Like Organism olarak adlandırılmıştır. Marshall üretilen bir suşu ağız yoluyla alarak yaklaşık 14 gün sonra gastrit belirtilerinin gelişmesiyle bakterinin hastalık etkeni olduğunu kanıtlamıştır. Sonra da bizmut tuzları ve antibiyotiklerle kendini tedavi ederek bakterinin gastritteki rolünü göstermiş ve Koch postulalarını doğrulamıştır (8,9,16,27). Warren ve Marshall, izole ettikleri bakteriye *Campylobacter pyloridis* adını vermişler ve bakterinin duodenal ülser, mide ülseri ve kronik gastritle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (2). 1986'da Langenberg tarafından bakterinin üreaz ürettiği saptanmıştır. 1987'de Marshall ve Goodwin bakterinin adını *Campylobacter pylori* olarak değiştirmişlerdir (27). Bakterinin güçlü üreaz aktivitesinin ve çok sayıda kılıflı flagellasının olması, yağ asidi profilinin *Campylobacter*'lerden farklı olması nedeniyle farklı bir tür olduğu anlaşılmış (28) ve Goodwin ve arkadaşları tarafından bakterinin adı *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) olarak değiştirilmiştir (29).

Şubat 1994'te National Institutes of Health, *H. pylori*'nin peptik ülser hastalığının başlıca etkeni olduğunu ve enfekte olan bireylerin organizmanın eradikasyonu için tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir (30).

H. pylori enfeksiyonunun mide kanseri ile ilişkili olduğu 1990'lı yıllarda dikkati çekmiş ve Temmuz 1994'te International Agency for Research on Cancer

Group of the World Health Organization tarafından bakteri insanlarda Grup 1 (kesin) karsinojen olarak tanımlanmıştır (21).

Warren ve Marshall'ın *H. pylori*'yi izole etmesiyle birlikte peptik ülser hastalığının enfeksiyöz bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Warren ve Marshall, *H. pylori'*yi izole etmeleri nedeniyle 2005 yılında Nobel Tıp ödülünü almışlardır (23,24).

H. pylori'nin üst gastrointestinal sistem patolojilerden sorumlu tutulmasının yanı sıra demir eksikliği anemisi, idiopatik trombositopenik pupura, gelişme geriliği, ürtiker, migren, koroner kalp ve damar hastalıklarıyla da ilişkisi olduğu gösterilmiştir (7,16,19,20,22,23).

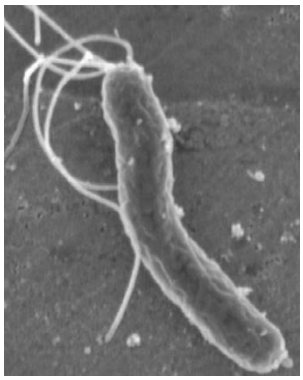
H. pylori enfeksiyonunun gastrik Non Hodgkin Lenfoma ve MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) lenfomayla de ilişkisi bulunmuştur (7,10,16,20).

2.2. SINIFLANDIRMA

Campylobacter, Arcobacter, Helicobacter, Wolinella ve *Flexispira* immün tiplendirme, DNA-rRNA hibridizasyon ve 16s rRNA zincir analizi gibi yöntemlerle rRNA süperailesi VI adı verilen filogenetik grup içinde sınıflanmışlardır. *Helicobacter* cinsi içerisinde 23 tür bulunmaktadır. İnsanlarda enfeksiyon etkeni olan en önemli türler *H. pylori* ve *H. heilmanii*'dir (9,16,31).

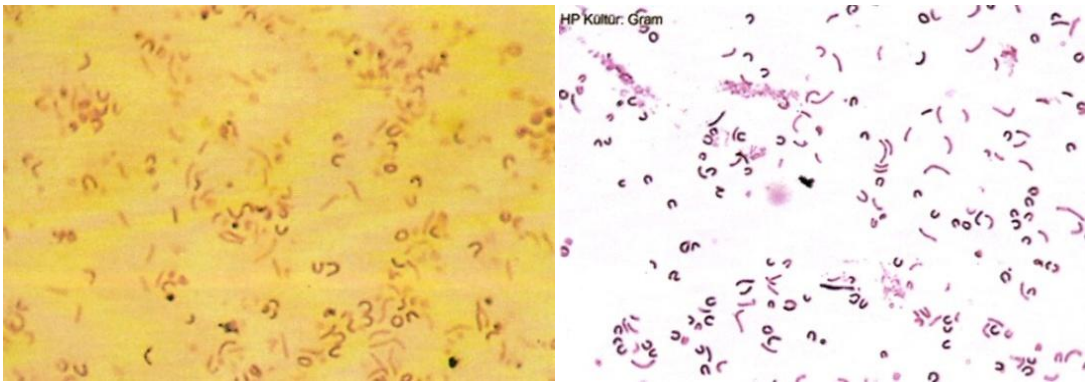
2.3. *H. PYLORİ*'NİN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

H. pylori, gram negatif, spor oluşturmayan, 0.5-4 μm boyutlarında, spiral şekilli ve hareketli bir bakteridir. Kılıfla çevrili 4-6 adet unipolar flagellaya sahiptir (7,16,32). *H. pylori*'nin elektron mikroskobundaki görünümü şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1. *H. pylori*'nin elektron mikroskobundaki görünümü

H. pylori doku kesitlerinde Warthin-Starry gümüş boyası, akridin oranj, gram, hematoksilen eozin ve giemsa boyaları ile boyanarak görüntülenebilir (14,16,19). Morfolojik olarak spiral veya kokoid formda olabilir. *H. pylori*, mide biyopsi örneklerinde spiral şekilde, besiyerlerinde üretildiğinde S veya U şeklinde basil olarak görülür. Kültürde üreyen *H. pylori*'nin gram boyama ile mikroskopta görünümü Şekil 2.2'de verilmiştir. Kültürlerde spiral formdan kokoid forma dönüşmektedir. İn-vitro ortamda, yüksek oksijen, uygunsuz ısı ve besin eksikliği gibi koşullarda spiral formdan kokoid forma dönüştüğü gösterilmiştir. Yapılan incelemelerde kokoid formların midede de bulunduğu gösterilmiştir (16,32,33).



Şekil 2.2. Kültürde üretilen *H. pylori*'nin gram boyama ile görünümü

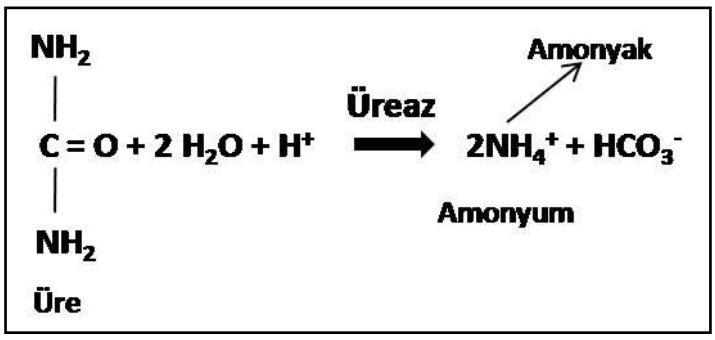
H. pylori; 35-37 °C'de, % 5-10 O_2, % 5-10 CO_2, % 80-90 N_2 içeren, hafif alkali (pH 6.9-8), nemli bir ortamda, 4-7 günde üreyen zorunlu mikroaerofil bir

bakteridir. 25 °C'nin altında ve 42 °C'nin üstünde, aerop ve anaerop ortamlarda üremez (9,10,32,34).

H. pylori üremek için, kanlı agar, çikolata agar, brucella agar, müller hinton, brain hart infüzyon agar, Colombia agar veya Skirrow's agar gibi zenginleştirilmiş besiyerlerine gereksinim duyar. *H. pylori*'nin arjinin, histidin, izolösin, lösin, metionin, fenilalanin, valin gibi aminoasitlerinin sentezinde gerekli olan enzimleri bulunmadığından kültür ortamında bu aminoasitlerin bulunması gereklidir (9,35,36).

Diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için besiyerlerine vankomisin, amfoterisin B, trimetoprim, kolistin, sefsulodin gibi antibiyotiklerin ve toksik maddelerin uzaklaştırılması için % 0.2 aktif kömür veya siklodekstrin eklenmesi önerilmektedir (16,32).

H. pylori, katalaz, oksidaz, DNase, lösinaminopeptidaz, glutamil aminopeptidaz ve yüksek miktarda üreaz, alkalen fosfataz enzim aktivitesine sahiptir. En önemli özelliği yüksek miktarda üreaz üretmesidir. Üreaz enzimi pH 4–10 arasında aktiftir. *H. pylori* üreaz enzimi ile üreyi, amonyak ve bikarbonata dönüştürerek, alkali ortama yol açarak kendisini mide asidinden korur. Üreaz enziminin etki mekanizması Şekil 2.3'te gösterilmiştir. Ayrıca *H. pylori*'nin mide mukus yapısını bozan proteaz ve fosfolipaz enzimleri de bulunmaktadır (16,19,32).



Şekil 2.3. Üreaz aktivitesiyle üreden amonyak ve bikarbonat oluşumu

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

H. pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan enfeksiyonlardan birisidir. Hastalığın prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklılık göstermekle birlikte, dünya nüfusunun yaklaşık yarısından fazlasının *H. pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. *H. pylori* prevalansı tüm dünyada yaşla birlikte artış göstermektedir. Bu nedenle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1,3-5).

H. pylori enfeksiyonunun genellikle çocukluk çağında kazanıldığı ve yaşam boyu devam ettiği bildirilmektedir (3,7,19,34,37). Enfeksiyonun erişkin dönemde kazanılma oranı gelişmiş ülkelerde % 0.3-0.7, gelişmekte olan ülkelerde ise % 6-14 civarındadır (38). Tedavi sonrası tekrar enfekte olma riski bulunmakla birlikte çocuklarda bu risk erişkinlerden daha fazladır (39). Halitim ve arkadaşları başarılı eradikasyon tedavisi verdikleri 45 çocuğu 1-9 yıl sonra tekrar değerlendirmişler ve 18'inin tekrar enfekte olduklarını görmüşlerdir. Tekrar enfekte olan çocukların % 24'ünün 10 yaşın üstünde olduğunu belirtmişler ve küçük yaşta olmanın tekrar enfekte olma açısından daha fazla risk yarattığı sonucuna varmışlardır (40).

Enfeksiyonun genel popülasyonda prevalansı; gelişmiş ülkelerde % 20-50, gelişmekte olan ülkelerde ise % 50-90 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde 20 yaş altındaki bireylerde enfeksiyon seroprevalansı % 20-30 iken, 50-60 yaşlarında yaklaşık % 50'dir. Gelişmekte olan ülkelerde ise 10 yaşından küçük çocuklarda enfeksiyon seroprevalansı % 50-60 iken, erişkinlerde oran % 90'a kadar çıkmaktadır. Dünya genelinde çocukların % 50'sinin 10 yaşından önce *H. pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (8,9).

Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; Ertem ve arkadaşları 3-12 yaşlarındaki 327 çocuğa üre nefes testi yapmışlar ve *H. pylori* prevalansını % 49.5 olarak bulmuşlardır (41). Saner ve arkadaşları endoskopi yapılan 464 çocukla yaptıkları çalışmada hızlı üreaz testi ve histoloji ile *H. pylori* prevalansını % 27.8 bulmuşlardır (42). Doğu Anadolu Bölgesi'nde yaşayan çocuklarda yapılan bir seroprevalans çalışmasında prevalans oranı % 64,4 bulunmuştur (43). 180 çocuğu kapsayan başka bir çalışmada, çeşitli nedenlerle yapılan endoskopide duodenal ülseri

olan hastalarda *H. pylori* pozitiflik oranını % 71.4, ülseri olmayanlarda ise % 20 olarak bildirmişlerdir (44). Doğancı ve arkadaşları ise 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda *H. pylori* seroprevalansını % 73 olarak bildirmişlerdir (45).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda dünya genelinde *H. pylori* enfeksiyonunda belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Çin'de 2003 yılında Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ELİSA ile taranan 1471 erişkin ve çocuk hastanın % 47'sinde *H. pylori* pozitif saptanmış ve yaşa göre standardize edildiğinde prevalans oranı % 49.3 olarak bildirilmiş ve 1993 yılı prevalansına göre % 13.2'lik bir azalma olduğu şeklinde raporlanmıştır (46). Benzer olarak Japonya'da Fujimoto ve arkadaşlarının yaptığı bir seroprevalans çalışmasında; 1993'de bildirilen % 68.4'lük prevalans oranın, 2002'de % 52.8'e gerilediği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada seropozitif annelerin çocuklarında pozitiflik % 21.6 iken, seronegatif annelerin çocuklarında oran % 3.2 olarak saptanmıştır (47). Rusya'da okul taramasında 1995'te % 44 olan seroprevalansın, 2005 yılında % 13'e gerilediği gösterilmiştir (48). Ülkemizde ise Özden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1990 yılında % 78,5 olan *H. pylori* seropozitifliğinin, 2000 yılında % 66,3'e gerilediği saptanmıştır (49). Enfeksiyon prevelansının azalmasının nedeni olarak sosyoekonomik koşulların iyileşmesi, antibiyotik kullanımının ve hijyene verilen önemin artmasının olabileceği düşünülmektedir (7,11).

Genel olarak erkek ve kadınların *H. pylori* ile aynı oranda enfekte oldukları ve cinsiyetin *H. pylori* enfeksiyonu açısından önemli bir risk faktörü olmadığı kabul edilmektedir. Zaterka ve arkadaşlarının Brezilya'dan yaptıkları çalışmada; dispeptik yakınmaları olmayan 993 kişi içinde kadınlarda prevalansın % 63.2, erkeklerde % 66.5 olduğu saptanmış ve cinsler arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bildirilmiştir (50).

H. pylori enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri; yaş, kalabalık yaşam, düşük eğitim ve gelir seviyeleri, kötü hijyen koşulları, kirli içme suyu kaynaklarının kullanımı, kırsal bölgede yaşam ve gelişmekte olan ülkelerde doğma gibi nedenlerdir (3,4,7,11-13). Yakın zamanda Kanada'dan Naja ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prevalansın; yaş, kardeş sayısının fazla oluşu ile arttığı, Kanada dışında doğmuş olma

ve siyah ırkla ilişkili olduğu bildirilmiş ve prevalans oranı % 23.1 olarak saptanmıştır (51). Yine yakın zamanda Lübnan'da 87 *H. pylori* pozitif çocuğun % 86'sının düşük gelir düzeyli aileden, % 14'ünün de yüksek gelir düzeyli aileden geldiği bildirilmiştir (52).

Gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* enfeksiyonunun daha sık görülmesiyle ilgili diğer bir hipotez de; erken çocukluk çağında sık görülen malnütrisyona bağlı gelişen hipoklorhidrinin enfeksiyona yatkınlık oluşturmasıdır (53).

2.5. BULAŞMA YOLLARI

H. pylori'nin bilinen tek rezervuarının insan olmasından dolayı enfeksiyonun insandan insana bulaştığı kabul edilmektedir. Bulaşta rol oynayabilecek başlıca 3 mekanizma bildirilmektedir. Bunlar; fekal-oral, oral-oral ve iatrojenik yollardır (3,4,7,12,13).

Yapılan çalışmalarda *H. pylori,* mide mukozası dışında gayta, içme suyu, tükrük, oral mukoza ve diş plaklarından izole edilmiştir (19).

2.5.1. Fekal-oral yol

Hijyen koşullarının düşük olduğu kalabalık yaşam ortamlarında bulunan enfekte kişiden direkt bulaş şeklinde veya dışkı ile kontamine olmuş besinler ve içme suyu yoluyla fekal-oral *H. pylori* bulaşı olabilmektedir (54). *H. pylori* suda canlılığını sürdürebilmektedir. Ancak spiral şeklini ve kültürde üreme özelliğini hızlı bir şekilde kaybeder ve kokoid forma geçer. Kokoid form ise suda uzun süre canlılığını sürdürür. Bu özelliği *H. pylori*'nin kirli su kaynakları ile bulaştığı düşüncesini desteklemektedir. Kirli su kaynaklarının kullanımının yanısıra düşük sosyoekonomik durum, kalabalık aile ortamı ve kötü hijyen şartları bulaş olasılığının artmasına neden olmaktadır (11,55). Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ev dışı su kaynaklarını kullanan ve kötü hijyen şartlarına sahip çocuklarda *H. pylori*

prevalansının 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (56).

Birçok araştırmada içme suyu ve çevre sularında *H. pylori* saptanmıştır. Ancak bu çalışmaların çoğu PCR (Polymerase Chain Reaction) gibi yöntemlerle yapılmış olduğundan saptanan *H. pylori*'nin canlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte dışkı kültüründe *H. pylori* varlığının saptanması, enfeksiyonun fekal-oral yolla bulaşabileceğini desteklemektedir (11,57). Şili'de yapılan bir çalışmada dışkı ile kontamine suyla yıkanmış sebze tüketenlerde *H. pylori* seroprevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (58).

H. pylori pozitif dışkıyla temas eden sineklerin, doğrudan mukozalara teması yoluyla veya yiyecekleri kontamine etmesiyle bulaşta rol oynadıkları düşünülmektedir (59).

2.5.2. Oral-oral yol

Yapılan az sayıda çalışmada *H. pylori* tükrükten ve dental plaktan izole edilmiştir (19). Allaker ve arkadaşlarının çocuklarda yaptıkları çalışmada, mide biyopsi örneklerinde *H. pylori* saptanan hastaların % 68'inin, saptanmayanların % 24'ünün diş plaklarında *H. pylori* DNA'sı saptanmıştır. Diş plağında *H. pylori* varlığının midede *H. pylori* varlığı ile ilişkili olduğu ve oral-oral yolun *H. pylori* bulaşında önemli bir mekanizma olabileceği sonucuna varılmıştır (60). Young ve arkadaşlarının mide sıvısı örnekleriyle yaptıkları araştırmada, hastaların % 38'inde *H. pylori* izole edilmiş ve kusma veya gastroözofageal reflü sonucu ağıza gelen mide sıvısı yoluyla *H. pylori*'nin kişiden kişiye bulaşabileceğini bildirmişlerdir (61).

Gold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *H. pylori* pozitif anneden doğan bebeklerin tümünde doğumda *H. pylori* IgG antikorlarının pozitif olduğu ve 3-6 ay içerisinde bu antikorların kaybolduğu saptanmıştır. Takip eden 14 ay içinde bebeklerin % 7.5'inin *H. pylori* ile tekrar enfekte oldukları saptanmıştır (62). Georgepoulos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; *H. pylori* pozitif duodenal ülseri olan hastaların eşlerinde aynı tip bakteriyi % 50 oranında taşıdıkları

saptanmıştır (63). Başka bir çalışmada ise endoskopik olarak *H. pylori* saptanan 34 çocuğun anne ve babaları serolojik olarak taranmış ve % 73.5'inde *H. pylori* pozitifken, kontrol grubunda oran % 24 olarak bulunmuştur. Bu hastaların kardeşlerinde ise pozitiflik oranı % 82 iken, kontrol grubundakilerin kardeşlerinde oran % 13.5 olarak bulunmuştur (64). Bu çalışmalar aile içinde *H. pylori* bulaşının fazla olduğunu desteklemektedir.

2.5.3. İatrojenik yol

İyi dezenfekte edilmemiş endoskoplar aracılığıyla, enfekte bir hastadan diğer bir hastaya veya hastaların mide salgılarıyla temas eden endoskopi ünitesinde çalışan personele *H. pylori* bulaşı olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada hastalarda kullanıldıktan sonra dezenfekte edilen endoskopi cihazında PCR ve kültür yöntemleriyle *H. pylori* varlığı saptanmıştır (65). Goh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 135 endoskopi personelinde *H. pylori* prevalansı üre nefes testi ve seroloji ile araştırılmış ve prevalans % 32.9, kontrol grubunda ise % 11.3 olarak bulunmuştur (66). Noone ve arkadaşları endoskopi hemşireleriyle başka bölümlerde çalışan hemşireler arasında *H. pylori* seroprevalansı karşılaştırmışlar. Endoskopi ünitesinde çalışan hemşirelerde *H. pylori* pozitifliği % 32.4, kontrol grubunda ise % 33 olarak bulunmuş ve endoskopi ünitesi çalışanlarının *H. pylori* enfeksiyonu açısından önemli bir risk grubu olmadığı bildirilmiştir (67). Yine aynı şekilde Luzza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diş hekimlerinde kontrol grubuna göre artmış riskin bulunmadığı sonucuna varılmıştır (68).

2.6. TANI YÖNTEMLERİ

H. pylori ile enfekte kişilerin çoğunluğu, yaşamları boyunca enfeksiyona bağlı herhangi bir semptom yaşamazlarken, az bir kısmı enfeksiyona bağlı komplikasyonlarla karşılaşmaktadırlar (3,10). Günümüzde tanı yöntemlerinin sıkça kullanılması nedeniyle, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çok fazla *H. pylori*

enfeksiyonu tanısı konulmaktadır. Çocuklar erişkinlerle karşılaştırıldığında, klinik hastalık gelişme olasılığının daha da düşük olduğu bildirilmektedir (16,69). Bu nedenle tek başına *H. pylori* enfeksiyonu varlığını saptamanın klinik olarak önemi olmadığı bildirilmektedir. Avrupa Pediatrik *H. pylori* Çalışma Grubu'nun 2000 yılında yayınlanan uzlaşı raporunda; organik hastalığı düşündüren üst gastrointestinal sistem semptomları olan çocuklarda öncelikle laktoz malabsorbsiyonu, çölyak hastalığı, kabızlık, karaciğer ve safra yolları hastalıklarının araştırılması gerektiği bildirilmektedir. Eğer bir etyolojik neden saptanamazsa invaziv testlerle *H. pylori* enfeksiyonunun ve gastrointestinal patolojilerin değerlendirilmesi önerilmektedir. (70)

H. pylori tanısında sensivite ve spesifitesi yüksek birçok test kullanılmaktadır. *H. pylori*'nin tanısında altın standart bir tanı yöntemi bildirilmemekle birlikte doğru tanının konulabilmesi için birkaç yöntemin birlikte kullanılması önerilmektedir. Bazı kaynaklarda endoskopi ve endoskopik biyopsi materyalinin histolojik incelemesinin birlikte kullanımının altın standart olduğu bildirilmektedir. Kullanılacak tanı yöntemlerine karar verilirken testin fiyatı, ulaşılabilirliği, spesifite ve sensitivitesi, hastanın yaşı ve klinik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Toplum taramaları için invaziv olmayan yöntemlerin seçilmesi önerilmektedir (7,14,16,19,71).

H. pylori enfeksiyonu tanısında kullanılan yöntemler ikiye ayrılabilir;

1. İnvaziv yöntemler
2. İnvaziv olmayan yöntemler

2.6.1. İnvaziv yöntemler

Endoskopi ve endoskopik biyopsi örneğinde *H. pylori* araştırılması temeline dayanan testlerdir. Endoskopik biyopsi örneği alınırken şu kurallara dikkat edilmelidir;

1. Hastalar herhangi bir nedenle antibiyotik kullanıyorlarsa, biyopsiden 5–7 gün önce antibiyotik alımı kesilmelidir.
2. Hasta müdahaleden önce, mide asit supresyonu yapan ilaç almamış olmalıdır.
3. İşlemde kullanılacak forseps ve diğer aletler temizlenmeli ve % 2 glutaraldehid çözeltisi ile dezenfekte edilmiş olmalı ve dezenfektan kalıntısı bırakılmamalıdır.
4. Lokal anestezik olarak Lidokain seçilmelidir.
5. Pilora 3–4 cm uzaklıktaki antrum bölgesinden en az iki biyopsi örneği alınmalıdır (72).

Endoskopi mukozal hastalıkların değerlendirilmesine olanak sağlar. Endoskopiyle mide mukozasındaki eritem, ödem, hiperemi, antral nodülerite ve ülsere lezyonlar görülebilmektedir. Ancak histoloji ile endoskopik görünüm arasındaki korelasyon genel olarak iyi değildir. Çocuklarda *H. pylori* gastritinde antral nodülariteyle sıklıkla karşılaşılmaktadır. Hatta antral nodülarite varlığının *H. pylori* enfeksiyonunun önemli göstergelerinden olduğu söylenmektedir. Antral nodüler görünüm erişkinlerde daha az sıklıkla bildirilmektedir (5,7,19,73,74).

H. pylori gastriti olan çocukların yaklaşık yarısında endoskopik olarak normal görünüm saptanabilmektedir. *H. pylori,* midenin belirli bölgelerinde yamalı şekilde kolonize olur. Eğer biyopsi örnekleri bakterinin kolonize olmadığı bölgelerden alınırsa yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle farklı anatomik bölgelerden alınan en az ikişer biyopsi örneğinin incelenmesi önerilmektedir. Enfekte hastaların % 14 kadarında antral enfeksiyon yoktur, ancak *H. pylori* midenin başka bir bölümündedir. Bu durum özellikle gastrik atrofi, intestinal metaplazi veya safra reflüsünde söz konusudur. Ayrıca proton pompa inhibitörlerinin midedeki *H. pylori* kolonizasyon paternini değiştirebildikleri saptanmıştır (7,16,19,32,34,38).

2.6.1.1. Histoloji

*H. pylori'*nin karakteristik morfolojiye sahip olması nedeniyle biyopsi örneklerinin boyama teknikleri kullanılarak ışık mikroskobunda incelenmesi ile enfeksiyonun tanısı konulabilir. *H. pylori* özellikle yoğun olarak antral bölgede, epitelyal hücrelerin yüzeyinde ve gastrik mukus tabakasının içinde kolonize olur (16,18,34).

Histopatolojik inceleme oldukça duyarlı bir yöntemdir. Patoloğun deneyimi, alınan biyopsi materyallerinin yeterliliği ve uygun boyama tekniğinin kullanımına bağlı olarak histolojik incelemenin duyarlılığı değişmekle birlikte % 93-98 duyarlılık ve % 95-98 özgüllüğe sahiptir (16,75).

H. pylori enfeksiyonunun neden olduğu mukozal hasarı gösteren tek metot histolojik incelemedir. Histolojik incelemeyle *H. pylori* varlığı, inflamasyonun şiddeti, atrofi, metaplazi ve neoplazi gibi durumların saptanabilmesi testin en önemli avantajıdır (15,17).

H. pylori için özgül bir boyama yöntemi yoktur. Standart olarak kullanılan Hematoksilen-Eosin ile çoğu zaman gösterilebilmektedir. Düşük seviyedeki enfeksiyon varlığında ve morfolojik özellikleri gösterilebilmek için destek boyalara ihtiyaç duyulur. *H. pylori*'nin tanısında modifiye Giemsa ve Warthin-Starry gümüş boyası gibi boyama teknikleri de kullanılabilmektedir. Whartin-Starry gümüş boyasının oldukça duyarlı olmasının yanında pahalı olması, zaman, iş gücü, teknik donanım gerektirmesi ve zamanla boyanın solması nedeniyle arşivlenememesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca histolojik tanıda Gram, Gimenez, Genta ve Toluidine mavisi gibi boyama teknikleri de kullanılmaktadır. Gram boyamanın duyarlılığı diğer boyama yöntemlerinden daha azdır. Bu boyama teknikleri görülen mikroorganizmanın *H. pylori* olduğunu kanıtlamamaktadır. Bu nedenle sensitivite ve spesifiteleri daha yüksek olan immünhistokimyasal boyamalar da tanıda kullanılabilmektedir (13,15-17,19,38,75).

2.6.1.1.1. Sydney Sınıflandırması

Günümüzde gastritin histolojik sınıflandırılmasında sıklıkla Sydney sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Bu sınıflamada İnflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi, *H. pylori* yoğunluğu gibi parametreler değerlendirilmektedir (15,17,76).

İnflamasyon: Her bir büyütmede 2-5 lenfosit, plazma hücresi ve/veya makrofaj görülmesi kronik inflamasyon olarak tanımlanır. *H. pylori* ile enfekte çocuklarda mukozal biyopsi örneklerinde plazma ve lenfositler benzer oranda bulunmaktadır. İnflamatuar hücreler genellikle yüzeyel yerleşir, olguların çok azında tüm mukozada inflamasyon görülür.

Aktivite: Mide biyopsi örneklerindeki nötrofil varlığını ifade etmektedir. *H. pylori* ile enfekte erişkinlerde nötrofil aktivasyonu mutlaka izlenir ve mukozal hasar ile sonuçlanır. Çocuklarda biyopsi örneklerinde nötrofil artışı daha nadir rastlanan bir histolojik yanıttır.

Atrofi: Mide mukozasındaki atrofi glandüler dokunun kaybıdır. Glandüler bezlerde harabiyet olduğu zaman, bezler rejenerasyon kabiliyetlerini kaybederler. Fibroblastlar aktive olur ve glandüler bezlerinin yerini fibrozis alır. Atrofi çocuklarda nadiren görülür.

İntestinal metaplazi: İntestinal metaplazi erişkinlerde kronik gastrite sıklıkla eşlik eder. Çoğunlukla atrofiye eşlik etse de, atrofi olmadan da saptanabilir. Çocuklarda erişkinlere göre daha enderdir.

***H. pylori* yoğunluğu:** Mide antrumunun *H. pylori* ile kolonizasyonu hafif/orta/ağır olarak derecelendirilir. Çocuklarda erişkinlere oranla bakteri sayısı daha azdır.

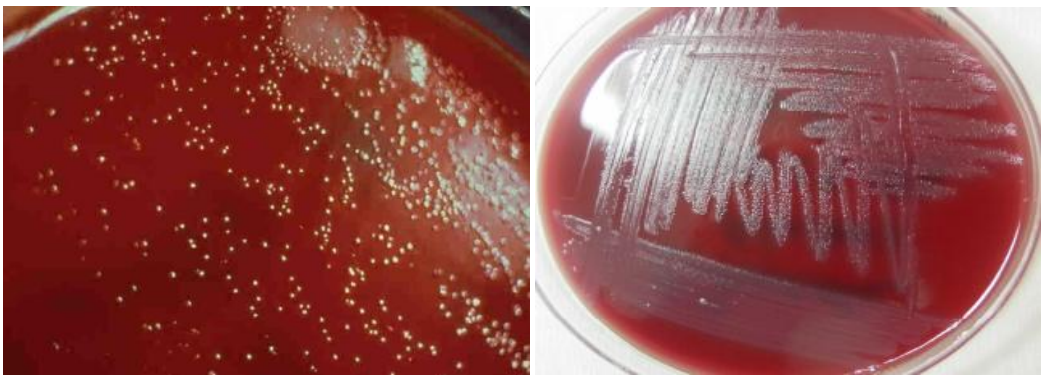
2.6.1.2. Kültür

H. pylori tanısında kültür altın standart test yöntemidir. Spesifitesi yaklaşık olarak % 100, sensitivitesi ise biyopsi materyalinin yeterliliğine, mikrobiyoloğun deneyimine, transport ve laboratuar koşullarına bağlı olarak % 77-95 arasında değişiklik gösterir (14,17,38,75).

H. pylori'nin dış ortam koşullarına ve oksijene oldukça duyarlı olması nedeniyle biyopsi materyalinin hızlı bir şekilde laboratuara ulaştırılması ve ekiminin yapılması gerekmektedir. Bunun için kullanılan ve ulaşımı en kolay taşıma ortamı serum fizyolojiktir. Materyal soğukta taşınmalı ve 4 saat içinde ekimi yapılmalıdır (17,75).

H. pylori en iyi 35-37 °C'de, % 5-10 O_2, % 5-10 CO_2, % 80-90 N_2 içeren, hafif alkali (pH 6.9-8) ve nemli bir ortamda, 4-7 günlük bir sürede üreme gösterir. Besiyeri olarak kanlı agar, çikolata agar, brucella agar, müller hinton, brain hart infüzyon agar, Colombia agar veya Skirrow's agar kullanılabilir (9,19,32,75).

Kültürde küçük, yarı saydam, hafif hemoliz zonunun görüldüğü koloniler oluşturur. Şekil 2.4'te kanlı agardaki *H. pylori* kolonileri görülmektedir. Gram boyama ile kıvrık U şekilli çomakların görülmesi, katalaz, oksidaz ve üreaz reaksiyonlarının pozitif olması üreyen suşun *H. pylori* olduğunu gösterir (32,75).



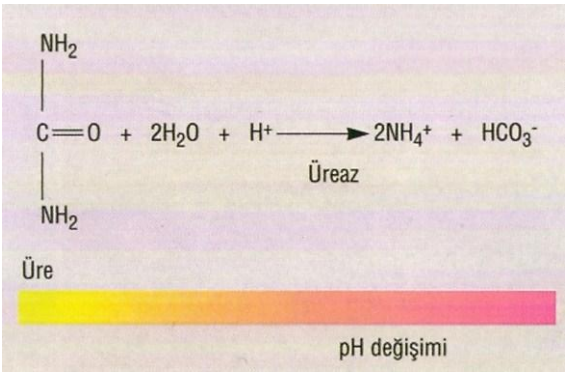
Şekil 2.4. *H. pylori* kolonilerinin kanlı agardaki görünümü

Dışkı kültüründe *H. pylori* üretilebilmektedir. Ancak bakterinin safra asitlerine duyarlı olması, dışkının zengin bir floraya sahip olması nedeniyle dışkıda *H. pylori*'yi üretmek oldukça zordur (75).

Üretilen suşta antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılabilmesi, tip tayini ve virulans özelliklerinin araştırılmasına olanak sağlaması gibi avantajlar yaratmakla birlikte, 7 gün gibi uzun süre gerektirmesi, pahalı olması, duyarlılığının daha düşük olması, deneyimli personel ve laboratuar koşulları gerektirmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (5,7,9,17,74).

2.6.1.3. Hızlı Üreaz Testi

Hızlı üreaz testi; *H. pylori*'nin üreaz enziminin kataliziyle ürenin parçalanarak amonyak ve bikarbonat'a dönüşmesi sonucunda ortamın pH'sının yükselmesi ve bu değişikliğin pH indikatörleri yardımıyla görünür hale gelmesi esasına dayanan bir testtir (16,34). Şekil 2.5'te hızlı üreaz testinin mekanizması, Şekil 2.6'da üreaz negatif ve pozitif örneklerin görünümü verilmiştir.



Şekil 2.5. Hızlı üreaz testinin mekanizması



Şekil 2.6. Üreaz pozitif (Pembe-Mor) ve üreaz negatif (Sarı) örneklerin görünümü

Hızlı üreaz testi endoskopi ünitesinde uygulanabilen, tekrarlanabilir ve ucuz bir testtir. Bir saatten daha kısa sürede sonuç verebilmesi nedeniyle hem hızlı tanı sağlayabilmekte, hem de tedaviye hemen başlanabilmesine olanak sağlamaktadır (17,74).

Biyopsi materyali alındıktan sonra *Proteus* veya oral kavitedeki üreaz enzimi üreten diğer bakterilerin biyopsi örneğini kontamine etmesi sonucu yalancı pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Testin ilk bir saat içinde pozitif sonuç vermesi *H. pylori* için özgün olmakla beraber, testin 24 saat içinde pozitifleşmesi yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Biyopsi materyalinde bakteri yoğunluğunun az olması, test öncesi antibiyotik ve proton pompa inhibitörü gibi ilaçların kullanımı yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (5,9,16,19,34,74).

Testinin sensitivitesi % 89-98, spesifitesi % 93-98 olarak bildirilmektedir. Hatta ilk 1 saat içerisinde pozitif sonuç alınması durumunda % 100'e yakın spesifitenin olduğu bildirilmektedir (75).

2.6.1.4. Moleküler Yöntemler

Moleküler yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri diğer yöntemlere göre oldukça yüksektir. En sık kullanılan moleküler yöntemler PCR ve FISH'tir. *H. pylori*'nin moleküler yöntemlerle tanısında genellikle mide biyopsi örneği kullanılmakla birlikte dışkı, tükürük, mide sıvısı, diş plakları da kullanılabilmektedir.

Eski parafinli doku bloklarında bile moleküler yöntemlerle bakterinin varlığı saptanabilmektedir. Moleküler yöntemlerle *H. pylori*'nin tespiti dışında tiplendirme, antibiyotik direnci, virülans faktörleri de araştırılabilmektedir. Moleküler yöntemler bakteri DNA'sının saptanmasına yönelik testler olduğundan canlı ve canlı olmayan bakterileri ayırt edememekte ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedirler. Bu nedenlerle moleküler yöntemlerin eradikasyon kontrolünde kullanılmamaları önerilmektedir. Yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olması ve pahalı olmaları nedeniyle moleküler yöntemler günümüzde araştırma amaçlı kullanılmaktadırlar (5,9,14,16,17,75).

2.6.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler

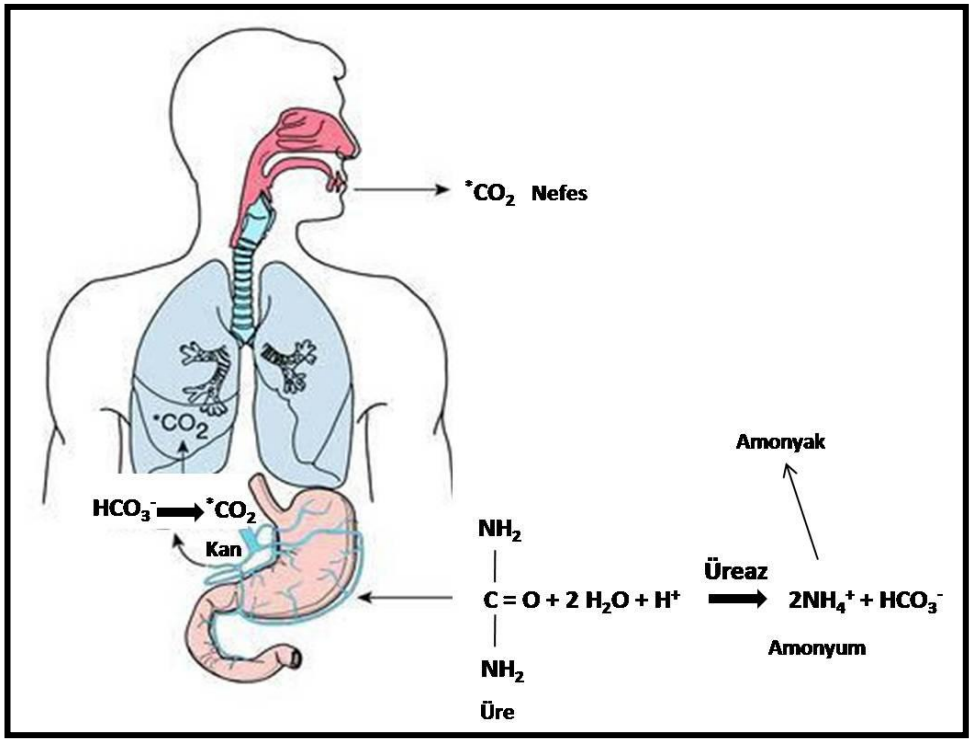
İnvaziv olmayan yöntemler, invaziv yöntemlerle kıyaslandığında; hem hasta için daha rahat, hem de daha ucuzdurlar. İnvaziv olmayan yöntemler arasında üre nefes testi, dışkıda *H. pylori* antijeni saptayan ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) testleri ve kanda *H. pylori*'ye karşı oluşan spesifik antikorları saptayan serolojik testler yer alır (14,16,17,75).

2.6.2.1. Üre Nefes Testi

Üre nefes testi *H. pylori*'nin üreaz aktivitesinin temel alındığı, non-invaziv, güvenli ve tekrarlanabilir bir tanı yöntemidir (17,38).

Test için; ^{13}C işaretli radyoaktif olmayan izotop veya ^{14}C işaretli radyoaktif izotop içeren üre preparatları kullanılır. İşaretlenmiş üre preparatı, mide boşalmasını geciktirecek özellik taşıyan bir sıvı içinde ağız yoluyla hastaya verilir. İşaretlenmiş üre preparatı, enfekte kişinin mide mukozasında bulunan *H. pylori*'nin yüksek miktardaki üreaz enziminin katalize ettiği reaksiyon ile Amonyak ve işaretli karbon atomu taşıyan HCO_3'e parçalanır. HCO_3 kana geçerek işaretli C atomu içeren CO_2'ye dönüşür. Daha sonra işaretli CO_2 akciğerlerden solunum yolu ile dışarı atılır. Üre nefes testinin şematik görünümü Şekil 2.7'de verilmiştir. İşaretlenmiş üreyi

almadan önce ve aldıktan sonra belirli aralıklarla hastadan nefes örnekleri toplanarak ekspiryum havasındaki $^{13}C/^{12}C$ veya $^{14}C/^{12}C$ içeren CO_2 oranlarının özel aletler yardımıyla ölçülmesi tanı konulur (5,38,75,77).



Şekil 2.7. Üre nefes testi

^{14}C işaretli ürenin radyoaktif olmasından dolayı özellikle çocuklarda ve hamilelerde kullanılması önerilmemektedir. Radyoaktif izotoplar ucuz, radyasyon dozu düşük olup, nükleer tıp bölümü bulunan her merkezde uygulanması mümkündür. Ancak testin tekrarlanması, kullanılan substratın radyoaktif olması halinde önemli bir dezavantaj oluşturduğundan, günümüzde tercih edilmemektedir (5,78).

^{13}C işaretli ürenin kullanıldığı stabil izotoplar ise radyoaktif özellik taşımayan, güvenilir, süt çocukları ve gebe kadınlar dahil her yaş grubundan insanda güvenle, defalarca uygulanabilen işaretleyici maddelerdir. Ancak stabil izotopların pahalı olması ve ölçüm için mass spektrometre gibi özel ve pahalı aletlere ihtiyaç duyulması testin yaygın kullanımına engel teşkil etmektedir (38,75,78).

Üre nefes testinin sensitivitesi % 97-100, spesifitesi ise % 95-100 arasında değişmektedir. Test öncesi antibiyotik ve Proton pompa inhibitörlerinin (PPİ) kullanımı, bakteri yoğunluğunun az olması, nefes örneklerinin uygun zamanlarda alınmaması, içilen ürenin mide mukozasıyla temas süresinin kısa olması yalancı negatif sonuçlara neden olmaktadır. Antibiyotik veya PPİ gibi ilaçların kullanıldığı durumlarda testten en az 4 hafta önce ilaç alımı kesilmelidir. Orofarengeal üreaz pozitif bakteriler yalancı pozitif sonuca neden olabilmektedir. Bunu engellemek için midede eriyen kapsül şeklindeki üre preparatlarının kullanılmasını önermektedirler (5,16,17,75).

Üre nefes testi aktif enfeksiyonu göstermesi nedeniyle enfeksiyonun tanısında ve tedavi sonrası eradikasyonun kontrolünde kullanılabilmektedir. Ancak *H. pylori*'nin neden olduğu peptik hastalığın durum ve şiddetini göstermediği için endoskopi kadar değerli değildir. Üre nefes testinin endoskopik olarak *H. pylori* enfeksiyonu tanısı almış hastalarda tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir (16,20,38).

2.6.2.2. Serolojik Yöntemler

H. pylori enfeksiyonu geçiren hastalarda immün yanıt oluşması sonucunda spesifik IgG ve IgA antikorları oluşur. Bu antikorlar enfeksiyona karşı koruyucu olmaktan çok tanısal değer taşımaktadır (9,14,16,77).

Antikorlar ELISA, hemaglütinasyon, kompleman fiksasyon, indirekt immunofloresan, lateks aglutinasyon ve western blotting testleri ile araştırılabilir. En yaygın kullanılan yöntem ELISA'dır. Daha duyarlı olması nedeniyle rutin tanıda serumda IgG antikoru araştıran testlerin kullanılması önerilmektedir (5,9,16,38,75).

Serolojik testler aktif enfeksiyonu değil kişinin hayatının herhangi bir bölümünde *H. pylori* ile enfekte olduğunu göstermektedir. Tedavi edilmiş hastalarda yıllar sonra düşük seviyede IgG yanıtı saptanabilir. Bu nedenle aktif enfeksiyon tanısında ve eradikasyon kontrolünde kullanılmaması önerilmektedir. Çocuklarda *H.*

pylori enfeksiyonuna immün yanıt haftaları bazen ayları alabildiğinden enfeksiyonun erken evrelerinde yanlış negatif sonuç alınabilmektedir. Serolojik testlerin ucuz ve non-invaziv olmaları aktif enfeksiyonu göstermemeleri nedeniyle daha çok epidemiyolojik çalışmalarda tarama amaçlı kullanılması önerilmektedir (5,14,19,20,38).

2.6.2.3. Dışkı Antijen Testleri

ELISA yöntemiyle dışkıda *H. pylori* antijeni saptamaya yönelik testlerdir. Dışkı antijen testleri aktif enfeksiyonu göstermektedir. Ticari olarak hazırlanmış poliklonal ve monoklonal antikor testleri bulunmaktadır. Poliklonal testlerin spesifitesi oldukça yüksek iken, sensitivitesi monoklonal testlere göre daha düşüktür. Monoklonal testlerde çapraz reaksiyon olasılığı poliklonal testlere oranla daha azdır. Monoklonal antikor kullanılarak yapılan testin sensitivitesi % 96, spesifitesi % 97 iken, poliklonal antikor kullanılarak yapılan testin sensitivitesi % 91 ve spesifitesi % 93'tür (16,19,75).

Dışkı antijen testlerinin eradikasyon kontrolü için kullanıldığında tedavi bitiminden 4 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Çünkü antibiyotik ve PPI kullanımı *H. pylori* 'yi baskılayarak yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Eradikasyon tedavisinden 1 hafta sonra yapılan testin pozitif çıkması başarısız tedaviyi gösterirken negatif sonuç eradikasyon başarısını göstermemektedir. Dışkıda antijen saptayan testler eradikasyon kontrolünde üre nefes testine alternatif olarak kullanılabilirler. Özellikle üre nefes testini uygulanmanın zor olduğu çocuk hastalarda oldukça kullanışlı ve güvenilir tanı yöntemleridir (14,16,17,19,75). Kuloğlu ve arkadaşlarının 109 hasta ile yaptıkları çalışmada; histolojik olarak *H. pylori* pozitif saptanan hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrasında üre nefes testi ile dışkı antijen testi yapılmış, çalışmanın sonucunda *H. pylori* tanısında ve tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde üre nefes testinin, dışkı antijen testinden daha güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (79).

2.7. ETYOPATOGENEZ VE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

H. pylori enfeksiyonu bulunan tüm hastalarda kronik gastrik inflamasyon görülmektedir. Bu hastaların çoğu asemptomatikken, % 10-15'inde peptik ülser ve az bir kısmında ise malignite gelişmektedir. *H. pylori*'nin neden olduğu bu klinik durumlar bakteriye ve konağa ait faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (3,7,10,18,19).

2.7.1. Bakteriye ait faktörler

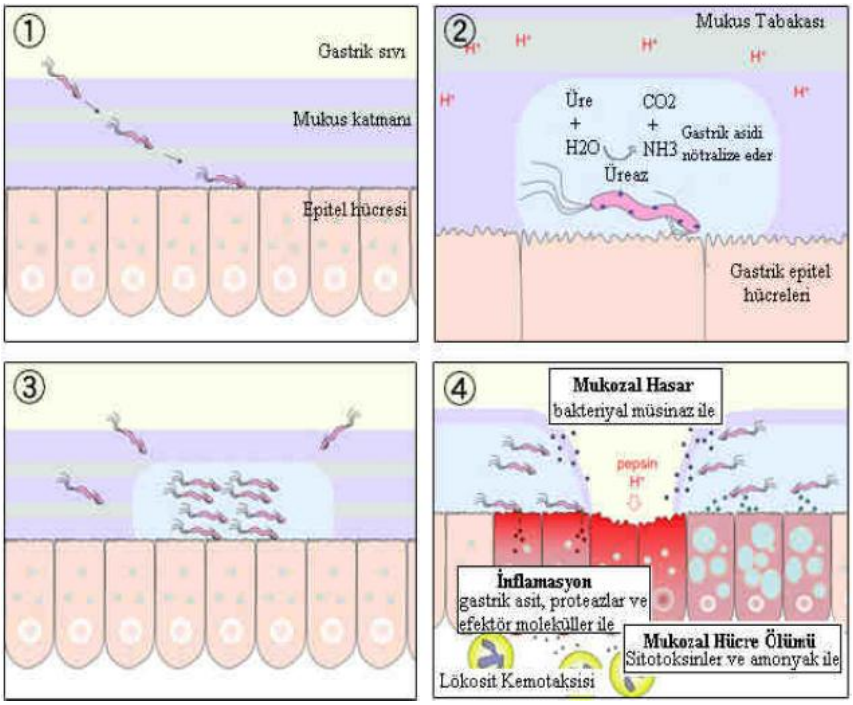
H. pylori; konak savunmasından kaçabilme, gastrik direnci azaltabilme ve mukozal hasarı indükleyebilme yeteneklerine sahiptir. Bakterinin patogenezinde rol oynayan virülans faktörleri; kolonizasyonu kolaylaştıran ve doku hasarını uyaran faktörlerdir. Kolonizasyon faktörleri; bakterinin kolonizasyonunu ve yaşamını devam ettirmesini sağlarken, virulans faktörleri; gastrik inflamasyona, gastrik bariyerin bozulmasına ve gastrik fizyolojinin değişmesine neden olur (34).

H. pylori konak tarafından alındığında ilk olarak flagellaları yardımıyla mide mukus tabakası içine girerek epitel hücrelerine bağlanmaktadır. *H. pylori*'nin kılıfla çevrili unipolar 4-6 adet flagellası bulunmaktadır. Flagellanın üzerini örten kılıfın görevi düşük pH'ya sahip gastrik asitten flagellayı korumaktır. Bakteri spiral yapısı ve flagellaları sayesinde gastrik mukus tabakası içinde rahatlıkla hareket edebilmektedir. Kolonize konakçıda *H. pylori*'nin çoğunluğu mukus tabakasında serbest yaşarken, % 20'si mide epitel hücrelerine bağlanarak ve az bir kısmıda epitel hücrelerinin içine girerek yaşamaktadır. Bu özelliği *H. pylori*'nin eradikasyonundaki güçlüğü açıklamaktadır. Ayrıca *H. pylori* müsinaz, lipaz ve fosfolipaz gibi enzimleriyle protein ve lipid yapı elemanları üzerine etki ederek mukus yapısını bozar. Mukus tabakasında meydana gelen hasar sonucunda gastrik lümende bulunan hidrojen iyonları mukozaya diffüze olarak inflamasyon, mukozal hasar ve ülsere neden olur (17,18,32,38,80).

H. pylori adezinleri sayesinde gastrik epitel hücrelerine bağlanarak peristaltik

hareketten etkilenmemekte ve midede yoğun bir şekilde kolonize olmaktadır (16). *H. pylori* mide gibi asidik bir ortamda yaşamasına rağmen aside duyarlı bir mikroorganizmadır. Yaşayabilmesi için pH'nın 6-8 arasında olması gerekir. Mukus tabakasında, epitel hücrelerinin içinde ve yüzeyinde kolonize olan bakteriler üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyak ve HCO_3'e dönüştürür. Oluşturduğu nötral ortam sayesinde bakteri mide asidinden korunmuş olur. *H. pylori*; dış ortamda üre kaynağı olmadan, ortam pH'sı 4'ün altına düştüğünde yaşayamaz. Üre varlığında ise ortam pH'sı 1'e düşse bile yaşayabilir. Amonyak mitokondriye ve epitel hücrelerine direkt toksik etkide bulunarak mukozal hasara neden olmaktadır. Ayrıca antrumda bulunan G hücrelerinden gastrin salınımını artırarak asit sekresyonunu artırmakta ve gastrit oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bunların dışında amonyak bakteriyel adezyonun artmasına, komplemanın inaktive olmasına, amonyuma dönüşerek polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin aktive olmasına neden olur. Polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin aktivasyonuyla mide epitel dokusunda lokal immun yanıt oluşarak mukozal hasar gelişir (8,16,18,19,80). Tsuda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; üreaz negatif mutant *H. pylori* suşlarının fare midesinde kolonize olamadığı gösterilmiş ve üreaz enziminin kolonizasyon için gerekli olduğu bildirilmiştir (81). Eaton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise domuzlara üreaz enzim inhibitörleri verildiğinde *H. pylori* kolonizasyonunun gelişmediği, enfeksiyon geliştikten sonra üreaz inhibitörlerinin verilmesinin ise enfeksiyonu engelleyemediği saptanmıştır (82).

H. pylori'nin gastrik epitele tutunmasının ardından epitelyum hücresinden çeşitli proinflamatuar sitokinler salgılanır. Bunlardan en önemlisi IL-8'dir. IL-8'in etkisiyle bölgeye nötrofil ve lenfosit migrasyonu başlar. Bakterinin lökositleri uyarması ile tümör nekroz faktörü (TNF) ve IFN-1, 6, 8 salgılanır. B lenfositler spesifik antikor üreten plazma hücreleri haline dönüşürek IgG ve IgA yapısında antikorlar üretir. Böylece spesifik hümoral ve hücresel immün yanıt gelişir. Gelişen immün yanıt ve inflamasyon alanındaki nötrofillerden salınan reaktif O_2 metabolitleri ve proteazlar gibi sitotoksik maddeler, epitel hasarına neden olur. Ayrıca sitotoksik T hücreleri doğrudan epitel hücrelerine zarar verir. Sonuçta epitel hücre erozyonu ve ülserasyon meydana gelir (16,18,19). *H. pylori*'nin etyopatogenezi Şekil 2.8'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. *H. pylori* enfeksiyonunun etyopatogenezi

Leunk ve arkadaşları *H. pylori*'nin, hücre kültürlerinde sitoplazmik vakuol oluşumuna neden olan bir ekzotoksin ürettiğini saptamışlardır (83). Peptik ülserli hastalardan bu toksini üreten suşların daha sık izole edildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu toksin epitel hücrelerinin stoplazmasında büyük vakuollerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu toksine vakuolizasyona neden olmasından dolayı Vacuolating cytotoxin A (VacA) denilmiştir. VacA sitotoksini, vacA (vacuolating cytotoxin gene-A) adı verilen gen tarafından sentezlenir. *H. pylori*'nin tüm suşları VacA sitotoksinini salgılar. Ancak bu suşların % 50'si saptanabilir düzeyde toksin üretir. VacA sitotoksini epitel hücre yüzeyinde porlar oluşturarak bakteri için gerekli maddelerin hücre dışına çıkmasını sağlamaktadır. VacA'nın immün yanıtı baskıladığı, makrofajlarda fagozom olgunlaşmasını ve T hücrelerine antijen sunumunu engellediği, T hücrelerinin proliferasyonunu bloke ettiği, mitokondri membranını hasarlayıp sitokrom C oksidaz'ın serbestleşmesine neden olarak apopotozisi indüklediği, epitel hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı ve hücre iskeletini etkileyerek direkt hücre hasarına neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (7,16,18,80,84).

H. pylori 'nin bir diğer virülans faktörü ise CagA (Cytotoxin associated gene A) proteinidir. CagA proteini konak hücrenin sinyal ileti sistemi ile etkileşime girerek proliferasyon, apopitozis ve sitokin yapımı gibi hücresel fonksiyonları etkiler. Ayrıca IL-8 salınımını indükleyerek, nötrofillerin aktive olmasına ve sonuçta inflamasyona neden olmaktadırlar. *H. pylori* suşlarının yaklaşık % 70'i cagA geni bulundurur. CagA pozitif suşlarla enfekte olan kişilerde ülser, gastrik atrofi ve mide kanserinin negatif olanlara göre daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (7,19,80,84). Kantarçeken ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dispeptik hastalarda ülser varlığında ve yokluğunda vacA ve cagA genlerini araştırmışlar. *H. pylori* pozitif hastaların % 61.7'sinde cagA, % 76.6'sında vacA pozitif bulunmuştur. cagA pozitifliğinin genellikle gastrik ülser ve duodenal ülser ile ilişkili olduğu, vacA geninin pozitifliğinin ise duodenal, gastrik ülser ve non-ülser dispepside önemli bir belirteç olmadığı bildirilmiştir (85). *H. pylori*'nin patojenite ve virülans faktörleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. *H. pylori*'nin patojenite ve virülans faktörleri

Patojenite-Virülans faktörleri	**Etki**
Flagella ve Spiral şekil	Mukus tabaka içinde hareketi sağlar
Katalaz ve Süperoksit dismutaz	Fagositer hücre içinde vakuollerde $H_2O_2^-$'den korunmayı sağlar
Üreaz	pH'yı alkaliye dönüştürerek asit ortamdan korunmayı sağlar
Lipopolisakkaritler	Gastrik epitel hücrelerinde kolonizasyona yardımcı olur
Fosfolipaz	Epitel hücre membranı ve mukus tabakasının yıkımını gerçekleştirir
Proteaz	Mukus tabakasının yıkımını gerçekleştirir
Vac A	Epitel hücresinde vakuol oluşturarak hasara neden olur
Cag A	Sitotoksin oluşumu ve doku inflamasyonuna neden olur
Isı şok proteinleri	Otoimmünitede rol alır
Bab A	Lewis b antijen adezini
Lewis X ve Y	Moleküler taklit

2.7.2. Konağa ait faktörler

H. pylori enfeksiyonu konakta inflamatuar yanıt gelişmesine neden olur. Bu inflamatuar yanıt, enfeksiyona karşı immunite sağlamaktan çok mide epitel hücre hasarına katkıda bulunur. Nötrofil yanıtı hem akut hem da kronik enfeksiyonda oldukça güçlüdür. T lenfositler ve plazma hücreleri de kronik inflamatuar infiltrat komponentlerini oluştururlar. *H. pylori* enfeksiyonuna karşı hem epitel hücrelerinden hem de immun düzenleyici hücrelerden çok sayıda proinflamatuar sitokin salınır. Bu sitokinler; tümör nekrotize edici faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1 alfa/ beta (IL-1α/β), interferon gama (IFN-γ), ve granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GMC-SF)'dür. Ayrıca nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonunda rol oynayan interlökin 8 (IL-8) ve büyümeyi regüle edici onkogen (GRO) α ve mononükleer hücrelerin toplanmasına aracılık eden regulation-upon activation normal T expressed and secreted (RANTES) gibi kemokinlerin varlığı da *H. pylori* ile enfekte mukozada gösterilmiştir (18,32,36,86).

H. pylori kolonizasyonu, kronik süperfisiyel gastrit oluşumuna neden olur. *H. pylori* ve ilişkili inflamasyon, sıklıkla midede gözlense de gastrik metaplazi veya heterotopinin olduğu herhangi bir yerde de gözlenebilir. Yıllar içerisinde aynı hastadan alınmış mide biyopsilerinin longitudinal analizlerinde, inflamasyonun sırasıyla; atrofi, intestinal metaplazi, displaziye ve hatta sonrasında karsinoma ilerleyebileceği ortaya konmuştur. *H. pylori* enfeksiyonuna sahip bireylerin büyük çoğunluğunda, enfeksiyonla ilişkilendirilen hastalıkların hiçbirisi gözlenmez. Enfekte bireylerin büyük kısmının asemptomatik seyretmesi diğerlerinde ise belirgin klinik bulguların gözlenmesinin nedeni tam olarak ortaya konulamamakla birlikte; bakteriyel suş farklılıkları, hastalığa konağın yatkınlığı, çevresel faktörlerin birlikte etkin oldukları düşünülmektedir (86).

2.7.3. İmmun Sistemden Kaçış Mekanizmaları

H. pylori, immün sistem tarafından tanınmayı azaltan ve immün sistem hücrelerinin aktivasyonunu engelleyen çeşitli mekanizmalara sahiptir. Katalaz ve

süperoksit dizmutaz enzimleri *H. pylori'*nin nötrofiller tarafından salınan serbest oksijen radikallerinden korunmasını sağlar. Ayrıca üreaz enzimi sayesinde ürenin yıkımıyla ortaya çıkan amonyak, fagozom membranında hasar oluşturarak fagositik hücrelerin bakteriyi öldürme fonksiyonunu azaltmaktadır (16,19). *H. pylori* thioredoxin enzimine sahiptir. Bu enzim *H. pylori* proteinlerin disülfit bağlarını keserek denatüre eden bu enzimi sayesinde mukus tabakası içindeki müsin ve immünglobulinleri parçalayarak immün sistemden korunur (87). *H. pylori*, VacA toksini aracılığıyla T hücrelerinin proliferasyon ve aktivasyonunu inhibe eder, antijen sunum işlemini engeller ve hücresel yanıttan kaçar. Hücre duvarının mide epitel hücrelerindeki Lewis antijenlerine benzerlik göstermesi *H. pylori*'nin immun sistemden kaçmasında rol oynayan bir diğer mekanizmadır. Yapılan çalışmalarda *H. pylori'*nin lipopolisakkarit ve endotoksin yapılarının düşük immünolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu da bakteriye karşı geliştirilen immün yanıtın yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Ayrıca bakteri, uygunsuz ortam koşullarında basil formundan kokoid forma geçerek ortama adaptasyon sağlamaktadır. *H. pylori* tüm bu özellikleri sayesinde mide mukozasında uzun süre yaşayarak enfeksiyonun kronikleşmesine neden olmaktadır (16,18,19,32).

2.8. *H. PYLORİ* VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

H. pylori ile enfekte kişilerin çoğu yaşam boyunca asemptomatik olarak yaşamlarını sürdürürler. Enfekte bireylerin yaklaşık % 20'sinde klinik hastalık gelişimine neden olur. *H. pylori,* gastrit, peptik ülser, nonülser dispepsi, gastrik adenokarsinom, MALT-lenfoma, hipertrofik gastropati, gastrik atrofi, intestinal metaplazi gibi gastroduodenal hastalıklarla ilişkilidir. İntestinal metaplazi ve gastrik atrofi; displazi ve neoplazinin prekürsörleridir. *H. pylori* ile ilişkili hastalıklar genellikle etkenin alımından dekadlar sonra ortaya çıkar. Öte yandan *H. pylori*'nin gastroduodenal hastalıklar dışında; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, idiopatik trompositopenik purpura (İTP) ve demir eksikliği anemisi (DEA) gibi çeşitli hemotolojik hastalıklarla, ürtiker, gelişme geriliği gibi pek çok hastalıkla olan ilişkisi yoğun olarak araştırılmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunun hem

erişkinler hem de çocuklarda kronik aktif gastrit ve primer peptik ülser nedeni olmakla birlikte, *H. pylori* çocuklarda çoğunlukla klinik yakınmalara neden olmamakta ve asemptomatik seyretmektedir (7,10,16,19,20,22,23).

2.8.1. *H. pylori* ve Çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı

Kronik tekrarlayan karın ağrısı, çocuklarda sık karşılaşılan durumlardan birisidir. Genellikle altta yatan organik patoloji yoktur. Kronik tekrarlayan karın ağrısı okul çağı çocuklarının % 15'inden fazlasında görülmektedir. Ağrı genellikle periumblikal bölgede, uykudan uyandırmayan özelliktedir ve yayılım göstermez. Etyolojisinde nöroendokrin gelişimin rol oynadığı düşünülmektedir (88-90).

H. pylori'nin bulunmasından sonra kronik tekrarlayan karın ağrısı etyolojisinde *H. pylori* enfeksiyonunun rolünü araştıran çeşitli çalışmalar yapılmış ve sıklığı geniş bir aralıkta bulunmuştur. Etyolojide *H. pylori* enfeksiyonunun rol oynadığını destekleyen çeşitli çalışmaların yanı sıra bunun tersi olarak rol oynamadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'dan 6 çalışmada 2715 çocuk özefagogastroduodenoskopi, seroloji ve üre nefes testleriyle değerlendirilmiş. Kronik tekrarlayan karın ağrısı olan çocukların % 5-17'sinde *H. pylori* pozitifken ağrısı olmayanların ise % 5-29'unda *H. pylori* pozitifliği saptanmıştır (91-96). Çalışmalar sonucunda tekrarlayan kronik karın ağrısı olan çocukların test edilmesinin gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır. Kronik tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle endoskopi yapılan çocuklarla ilgili 45 çalışmayı içeren bir metaanalizde ise; çocukların % 22'sinde (% 0-81) *H. pylori* pozitif saptanmış ve kronik tekrarlayan karın ağrısıyla *H. pylori* arasında anlamlı ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (97). Bir başka çalışmada ise kronik karın ağrısı nedeniyle endoskopi yapılan 80 çocukta *H. pylori* prevalansı % 54 olarak saptanmış ve eradikasyonla semptomların azaldığı görülmüş ve *H. pylori*'nin kronik karın ağrısına neden olduğu sonucuna varılmıştır (96). Almanya ve İsveç'te tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda *H. pylori*'nin etyolojik rolü araştırılmış ancak aralarında ilişki bulunamamıştır (94,98). Kliniğimizde yapılan çalışmada tekrarlayan karın ağrısı olan 95 çocukta *H. pylori* pozitifliği % 67.4, kontrol grubunda ise % 53.6

bulunmuş ve aradaki farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir (99). Maastrich III uzlaşı raporunda tekrarlayan karın ağrısı yakınması olan çocuklarda *H. pylori*'yi araştırmanın gereksiz olduğu, bu hastalarda etyolojik diğer nedenlerin araştırılmasının daha önemli olduğu belirtilmiş ve neden bulunamadığı takdirde *H. pylori*'nin araştırılması önerilmiştir (20).

2.8.2. Kronik Gastrit

Gastrit mide mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanır. *H. pylori* ile enfekte kişilerin hemen hepsinde histopatolojik olarak gastrit olduğu halde çoğu asemptomatiktir. *H. py*lori ile enfekte olan yetişkinlerin yaklaşık % 30'unda dispeptik semptomlar vardır (3,16,26). Çocukluk çağında ise *H. pylori* gastriti çoğunlukla asemptomatik olarak seyreder (73). *H. pylori* mukozada önce akut bir gastrit yapmakta, gastrit uzunca bir süreçte kronik gastrit ve gastrik atrofiye dönüşmektedir. *H. pylori* genellikle midenin antrumuna yerleşir ve yamalı tarzda dağılım gösterir. *H. pylori*'nin kişi tarafından alınmasını takiben kısa süreli bir akut nötrofilik gastrit oluşur. Kronik gastritte ise lenfosit ve plazmosit ağırlıklı infiltrasyon vardır. Geliştirilen immün yanıt bakteriyi ortadan kaldırmak için yeterli olmaz ve kişide ömür boyu devam eden bir aktif kronik gastrit gelişir. *H. pylori* gastritinin histopatolojisinde, gastrik epitelde dejenerasyon, glandüler doku atrofisi ve intestinal metaplazi ile birlikte plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan inflamatuar hücre infiltrasyonu görülür (16,32,34,38).

2.8.3. Peptik Ülser Hastalığı

H. pylori, peptik ülser etyopatogenezinde rol oynayan önemli bir faktördür. *H. pylori* gastrik mukus bariyerini parçalayarak ve direkt sitopatik etkiyle mukozal hasara yol açar. Ayrıca virülans faktörlerinin etkisiyle gastrik asit salınımını artırarak mukozal hasara yol açar (16,18,34).

Primer duodenal ülser kronik ya da tekrarlayan semptomlara yol açar. Endoskopik olarak ülser tanısı alan çocukların % 90'ında karın ağrısı vardır. Ağrıya sıklıkla kusma eşlik eder. Çoğu zaman uykudan uyandıracak şiddettedir. Yemeklerle ilişki çocuk hastaların yarısında görülür. Hastalarda seyrek olarak hematemez ve melana görülebilmektedir (3,34,100).

Çocukluk çağı duodenal ülserlerinin % 90'dan fazlası, gastrik ülserlerinin de % 80'dan fazlası *H. pylori* ile ilişkilidir (7,39,101,102). Asemptomatik olgularla yapılan 10 yıllık prospektif bir çalışmada; *H. pylori* negatif ve gastriti olmayan 133 kişiden birinde peptik ülser gelişirken (< %1), *H. pylori* gastritli 321 olgunun 34'ünde (% 11) peptik ülser geliştiği gözlenmiştir (103). *H. pylori*'nin eradikasyonunundan sonra peptik ülser rekürrensi belirgin olarak azalmaktadır. Bir metaanalizde 686 duodenal ülserli hastanın tedavi sonrası 1 yıllık süreçteki rekürrensleri değerlendirilmiş ve tedavi sonrası eradikasyon sağlanamayanlarda % 69-72, eradikasyon sağlananlarda % 4-9 oranlarında rekürrensle karşılaşıldığı görülmüştür. Mide ülserli 204 olguda ise tedavi sonrası rekürrens oranlarının eradikasyon sağlanamayanlarda % 49-69, eradikasyon sağlananlarda % 1-10 olduğu saptanmıştır (104).

Dünya nüfusunun yarısından fazlasının *H. pylori* ile enfekte olmasına rağmen hastaların az bir kısmında ülser gelişmektedir. *H. pylori* ile enfekte olan bireylerin, hayatları boyunca peptik ülser hastalığına yakalanma riski ortalama olarak % 15 olmakla birlikte bu oran coğrafik bölgeye göre değişiklik göstermektedir (38). *H. pylori* ile enfekte olan hastaların peptik ülser hastalığına yakalanma riski Amerika'da % 3'ken Japonya'da % 25'dir (34). Bu durumu açıklamak için yapılan çalışmalarda cagA ve vacA pozitif suşların daha virülan olduğu, bu suşların ülserli olgularda daha fazla oranda bulunduğu gösterilmiştir (16,18,80).

Antral predominant gastritte postprandial gastrin ve buna bağlı olarak asit sekresyonunu arttırmaktadır. Duodenuma ulaşan fazla miktardaki asit nedeniyle, antral gastritli bireylerde duodenal ülser ve gastrik metaplazi gelişme riski daha yüksektir (1,16,80).

2.8.4. Mide kanseri

H. pylori enfeksiyonu akut gastrit evresinden sonra kronik yüzeyel gastrit, kronik aktif gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi evrelerinden geçerek mide kanserine neden olabilmektedir (13,20,32,34).

H. pylori enfeksiyonu ve gastrik kanser arasındaki ilişki 1990'lı yılların başlarında yapılan yayınlar sonucunda gündeme gelmiştir. 1994 yılında *H. pylori* Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup 1 karsinojen olarak tanımlanmıştır (21).

Epidemiyolojik çalışmalarda *H. pylori* prevalansının yüksek olduğu toplumlarda mide kanseri prevalansının da yüksek olduğu gösterilmiştir. Batı ülkeleri gibi *H. pylori* enfeksiyonu sıklığının düşük olduğu bölgelerde *H. pylori* ile enfekte bireylerin % 0,1-1'inde distal mide kanseri görülmektedir. Japonya ve Çin gibi ülkelerde ise *H. pylori* enfeksiyonu sıklığı % 60-88 arasında değişmektedir ve bu ülkelerde mide kanseri prevalansı oldukça yüksektir (34). Mide kanseri prevalansının yüksek olduğu Kolombiya, Peru ve Meksika'da mide kanserli erişkinlerin hemen hepsinin *H. pylori* ile enfekte oldukları gösterilmiştir (105-107).

cagA genine sahip olan *H. pylori* suşları ile enfekte olan bireylerde mide kanseri gelişme riski, *cagA* genine sahip olmayan suşlarla enfekte olan bireylere oranla daha yüksektir. Yapılan bir metaanalizde mide kanseri riskinin *cagA* pozitif suşla enfekte olanlarda, *cagA* negatif suşla enfekte olanlardan 1.64 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (20,108).

H. pylori enfeksiyonunu erken yaşta kazanan bireylerin mide kanserine yakalanma riski enfeksiyonu geç yaşta kazananlara oranla daha yüksektir (109).

Enfekte olan bireylerin çok az bir kısmında mide kanserinin görülmesi, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu bazı bölgelerde mide kanseri insidansının düşük olması *H. pylori* ile kanser arasındaki ilişkide bakteriye ait faktörlerin yanı sıra çevreye ve konağa ait faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir (109).

2.8.5. Mukoza ile İlişkili Lenfoid Doku Lenfoması (MALT lenfoma)

Primer gastrik lenfomalar nadir görülen bir hastalık grubu olup mide malignitelerinin yaklaşık % 5'ini oluşturur. Gastrik MALT-lenfomalar, primer gastrik lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturur (110).

H. pylori enfeksiyonu, MALT lenfoma riskini belirgin bir şekilde artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda MALT lenfomalı hastaların yaklaşık % 90'ının histolojik olarak, % 98'inin serolojik olarak *H. pylori* ile enfekte olduğu saptanmıştır (110).

Bakteri nonneoplastik T lenfositlerini uyararak sitokinlerin salınımına, bu da B lenfositlerin proliferasyonuna yol açar. Daha sonra devreye girecek diğer etkenlerle benign MALT'da lenfomaya dönüşüm olur. Ancak tüm *H. pylori* enfeksiyonunda MALT-lenfoması gelişmediğinden, MALT'ın lenfomaya dönüşmesinde henüz bilinmeyen genetik veya çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (76,111).

Düşük gradeli gastrik MALT-Lenfomalı ve *H. pylori* pozitif hastaların % 62'sinde eradikasyon tedavisi sonrası 12 ay içinde tam remisyon sağlanmıştır. Bu nedenle Maastricht III uzlaşı raporunda *H. pylori* pozitif düşük gradeli evre 1 hastalarda ilk seçenek tedavinin *H. pylori* eradikasyonu olduğu kararına varılmıştır (20).

2.8.6. *H. pylori'*nin gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla ilişkisi

Gastrointestinal sistem dışında farklı hastalık gruplarının *H. pylori* ile ilişkisi araştırmacılar için ilgici çekici olmuştur. *H. pylori* enfeksiyonunun dirençli demir eksikliği anemisine neden olabileceği düşünülmektedir. Demir tedavisine rağmen düzelmeyen demir eksikliği anemisinin araştırıldığı çalışmalarda % 20-27'sinin otoimmün gastrit, % 4-6'sının çölyak hastalığı ve yaklaşık % 50'sinin *H. pylori* nedenli olduğu saptanmıştır. Erişkin hastalarda demir tedavisi verilmeden, sadece *H. pylori* eradikasyonu ile hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi ve ferritin düzeylerinde yükselme gösterilmiştir (112).

H. pylori enfeksiyonunda demir eksikliği anemisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Gastrointestinal sistemden kan kaybı, azalmış demir alımı, demir malabsorbsiyonu, demirin bakteri tarafından kullanımı muhtemel nedenler olabilir (112).

Bilindiği gibi demirin emilebilmesi için ferröz (Fe^{+2}) formda olması gereklidir. Diyetle alınan ferrik (Fe^{+3}) formdaki demirin emilebilmesi için mide asidi ve gastrik askorbik asit tarafından indirgenerek ferröz forma dönüşmesi gerekmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu sırasında bakterinin üreaz enzimi nedeniyle mide asiditesi azalmakta hipoklorhidri gelişmektedir. Yapılan araştırmalarda *H. pylori* pozitif hastalarda gastrik pH'nın arttığı ve askorbik asitin azaldığı saptanmıştır (113). Zhang ve arkadaşları dispeptik 115 hastanın mukoza ve gastrik sıvıdaki askorbik asit düzeylerini ölçmüşler ve *H. pylori* pozitif hastalarda bu değerleri belirgin düşük bulmuşlardır. Tedavi sonrası askorbik asit düzeylerinin normale geldiğini saptamışlardır (114). Ciacci ve arkadaşları 55 *H. pylori* pozitif hasta ve kontrol grubuna 1 mg/kg'dan Fe^{+2} vermişler. Fe^{+2} öncesinde ve 2 saat sonrasında kan örneği almışlar. *H. pylori* negatif hastalarda serum demir düzeylerinin daha iyi yükseldiğini saptamışlar ve *H. pylori*'nin demir absorbsiyonunu doğrudan etkilediği sonucuna varmışlardır (115). Ergenlerde yapılan başka bir çalışmada dirençli demir eksikliği anemisi olan 41 hastanın 13'ünde (%31.7) aneminin nedeninin *H. pylori* olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların % 38.5'inde gizli kanama saptanmış, diğer hastalarda ise nedenin absorbsiyondaki azalma olduğu sonucuna varılmıştır (116). *H. pylori* gastrik mukozal hasara neden olarak gizli veya aşikar kanamaya neden olarak demir eksikliğine neden olabilmektedir. Ayrıca *H. pylori* diğer bakteriler gibi yaşamını devam ettirebilmek için demire gereksinim duyar. Hasta ile yarışa girerek demir eksikliğine yol açabilmektedir. *H. pylori* eradikasyonu sonrası hastaların demir depolarının düzeldiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (113). Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği'nin (ESPGHAN) 2000 yılı uzlaşı raporunda demir eksikliği anemisi ve büyüme geriliği varlığı *H. pylori* eradikasyonu için endikasyon kabul edilmemekle birlikte, yakın zamanda yayınlanan Kanada Helikobakter Çalışma Grubu uzlaşı raporunda altta başka neden bulunamayan dirençli demir eksikliği anemisi vakalarında *H. pylori* enfeksiyonunun araştırılması

önerilmektedir (70,117). Ergenlik dönemindeki çocuklarda yapılan bir çalışmada; *H. pylori* pozitif olan grupta demir eksikliği anemisinin 2.9 kat arttığı bildirilmiştir (76).

Son yıllarda kronik idiopatik trombositopenik purpura (İTP) ile *H. pylori*'nin ilişkisi birçok erişkin çalışmasında gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, kronik İTP'li erişkin hastalarda *H. pylori* eradikasyon tedavisinden sonra olguların yarısından fazlasında tam veya kısmi trombosit cevabı gözlenmiştir (118). Çocuklarda da eradikasyon tedavisinden sonra trombosit cevabında artışı gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada kronik İTP'li 9 çocuğun 5'inde eradikasyon sonrasında trombosit sayısında artış sağlanmıştır (119). Mekanizma olarak; direkt bakteriyel etki veya sistemik etki sonucu ortaya çıkan inflamatuar mediyatörler, bakteri ve konak antijenleri arasındaki çapraz reaksiyon üzerinde durulmaktadır. Antiplatelet antikorlar ile CagA proteini arasındaki moleküler benzerlik *H. pylori* ilişkili kronik İTP'nin patogenezinde rol oynayabilir (118,120).

H. pylori'nin gastrointestinal sistem hastalıkları dışında dikkat çeken diğer bir konu da büyüme-gelişme geriliğidir. Bazı çalışmalar *H. pylori* ile gelişme geriliği arasındaki ilişkiyi desteklerken bazı çalışmalar ise aralarında ilişki olmadığını savunmaktadır (121-128). Erken yaşlarda kazanılmış enfeksiyonun akut dönemde büyümeyi etkilediği ancak kronik dönemde ve artan yaşla birlikte hastalarda büyüme-gelişmeyi etkilemediği bildirilmektedir. *H. pylori*'nin neden olduğu dispeptik semptomlar nedeniyle gelişen malnutrisyon ve uzun süreli sitokin salınımının büyüme-gelişme geriliğine neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca *H. pylori* enfeksiyonunun sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde daha sık olmasından yola çıkıldığında bu hastaların nutrisyon düzeylerinin düşük olması ve kronik enfeksiyonların fazla olması ile ilişkili olarak büyüme hızının yavaşlamış olabileceği düşünülmektedir (128). Dispeptik çocuklarda *H. pylori* ile malnutrisyon ve büyüme geriliği arasındaki ilişkinin ele alındığı bir çalışmada *H. pylori* negatif ve pozitif çocukların nutrisyonel düzeyleri arasında fark olmadığı ancak endoskopik olarak gastrit tanısı alan hastaların *H. pylori*'den bağımsız olarak günlük kalori alımlarının daha az olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda *H. pylori*'nin doğrudan malnutrisyona neden olmadığı, dispepsi nedeniyle kalori alımının azalmasına bağlı olarak malnutrisyonun geliştiği sonucuna varılmıştır (129). Başka bir çalışmada ise

H. pylori enfeksiyonundan bağımsız olarak tekrarlayan karın ağrısı olan çocukların vücut kitle indeksi standart sapma skorunun asemptomatik çocuklardan daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun yanında *H. pylori* pozitif tekrarlayan karın ağrısı olan hastalar ile *H. pylori* negatif ve asemptomatik olan hastalar arasında yaşa göre boy standart sapma skorlarının anlamlı düzeyde farklı olduğu bildirilmiştir (130). Choe ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada *H. pylori*'ye bağlı gelişen demir eksikliği anemisi nedeniyle büyüme geriliğinin gerçekleştiği sonucuna varmışlardır (116).

2.9. TEDAVİ

H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde hedef en az % 80 oranında eradikasyon sağlamaktır. Arzu edilen eradikasyon oranı ise % 90 ve üstü olmalıdır (3,20,34,77,131).

İdeal tedavi; ucuz, kullanımı kolay, ≥% 95 gibi yüksek eradikasyon oranına sahip ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavi olmalıdır. Tüm bu avantajları sağlayan ideal bir tedavi henüz geliştirilememiştir.

H. pylori'ye karşı etkili bir ilacın sahip olması istenilen özellikler şunlardır:

1. İn-vitro şartlarda *H. pylori*'ye karşı etkili olmalı
2. İn-vitro yavaş çoğalan kokoid formdaki *H. pylori*'ye karşı etkili olmalı
3. Edinilmiş (sekonder) dirence yol açmamalı
4. Minimal lokal ve sistemik yan etkiye sahip olmalı
5. İntragastrik aktiviteye sahip olmalı, hızlı çözülmeli ve midede yayılmalı
6. Mide mukozasına lokal olarak geçebilmeli
7. Mide lümeni ve mukus tabakası gibi farklı pH alanlarında, hem stabil hem de aktif olabilmeli
8. Sistemik dolaşımdan mide mukozasına ve mukusa geçebilmelidir (5,26,34,77).

2.9.1. Tedavide en sık kullanılan ilaçlar

Proton pompa inhibitörleri (PPİ)

Proton pompa inhibitörleri gastrik paryetal hücrelerdeki H^+/K^+-ATPaz enzimini geri dönüşümsüz olarak bloke ederek gastrik asit salınımını inhibe ederler. Omeprazol, lansaprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol kullanılan proton pompa inhibitörleridir. Bu ilaçların hepsi prodrug'dur. Aktive olabilmeleri için hafif asidik ortama ihtiyaçları vardır. Bunun yanında aside dayanıklı değildirler. Bu nedenle oral kullanımda enterik kaplı kapsül olarak hazırlanmışlardır. İyi absorbe eilirler ve oral alımdan 2-5 saat sonra pik serum düzeyine ulaşırlar. Karaciğerden sitokrom P-450 enzim sistemiyle metabolize olurlar ve metabolitleri idrarla atılır. Yarı ömürleri 2 saattir ancak asit supresyon etkisi 48-72 saat kadar devam eder. Yemeklerden hemen önce alınması önerilmektedir. Omeprazol ve pantoprazolün intravenöz kullanılan formları da bulunmaktadır. Proton pompa inhibitörlerinin peptik ülseri iyileştirmede birbirine üstünlükleri yoktur. PPİ'ler güvenli, iyi tolere edilebilen ve ciddi yan etkisi olmayan ilaçlardır. Diyare ve başağrısı en sık görülen yan etkilerdir. PPİ'ler mide pH'sını artırmaları nedeniyle digoksinin absorbsiyonunu artırmakta, sitokrom P450 enzim sistemiyle metabolize olan warfarin, fenitoin, diazepam gibi ilaçların klirensinde gecikmeye neden olmaktadırlar. PPİ'lerin uzun süre kullanılmasıyla orta derecede hipergastrinemi gelişir. İlaç kesiminden 4 hafta sonra ise gastrin normal düzeylere iner. Bunların dışında uzun süreli kullanımda hiperplastik gastrik polip gelişimine, mide asidinin koruyucu etkisinin ortadan kalkması sonucu enterik bakteri enfeksiyonu sıklığının artmasına, rebound asit sekresyonuna neden olduğu bildirilmiştir. PPİ'ler invivo ortamda *H. pylori*'yi baskılamakta ve bakterinin kokoid forma dünüşümünü indüklemektedir. PPİ'leri antibiyotiklerle kombine kullanıldıklarında mide mukus tabakasında ve mukozada antibiyotik konsantrasyonunu ve bazı antibiyotiklerin aktivitesini artırarak *H. pylori* eradikasyonunda etkili olmaktadırlar (5,34).

Amoksisilin

Amoksisilin semisentetik bir penisilindir. Hücre duvarı sentezini bloke ederek bakterisidal etki gösterir. Zayıf asidik yapısı nedeniyle aside dayanıklı bir

antibiyotiktir. Lokal olarak veya absorbe olduktan sonra sistemik dolaşıma geçerek mide mukusuna geçerek etki gösterir. Ortamın pH değeri arttıkça MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) değeri düşmektedir. Lipofilik yapısı nedeniyle mide epiteli ve mukusuna penetre olabilmektedir. Amoksisilin tek başına kullanıldığında % 10-15 hastada *H. Pylori* eradikasyonu sağlayabilmektedir. Bu nedenle kombine tedavilerde kullanılmaktadır. Ayrıca ucuz olması ve nadiren direnç gelişimine neden olmasından dolayı *H. pylori* eradikasyon tedavisinde çoğunlukla tercih edilmektedir (34).

Klaritromisin

Makrolid grubu antibiyotiktir. Bakteriyel ribozoma bağlanarak protein sentezini bozarak etki gösterir. Diğer antibiyotiklere göre aside daha dayanıklıdır. Oral alım sonrasında absorbsiyonu yüksek düzeydedir. Temel metaboliti olan 14 hidroksi klaritromisin *H. pylori*'ye karşı 2 kat daha etkilidir. Bulantı, kusma, ishal, ağızda acı tat bırakma ve QT uzaması gibi yan etkileri vardır. Tekli tedavi şeklinde kullanıldığında yaklaşık % 40 oranında *H. pylori* eradikasyonu sağlar. Ancak tek başına kullanıldığında sekonder direnç gelişimi sıkça görülür. Mutasyonlar bakterinin 23S RNA geninde nokta mutasyon şeklinde olmaktadır ve klaritromisin bakteriyel ribozoma bağlanamamaktadır. PPİ'ler ile kullanıldığında konsantrasyonu antral mukozada iki kat, mukus tabakasında on kat artmaktadır. Teofilin ve karbamazepin kan düzeylerinin yükselmesine neden olabilmektedir (34).

Metronidazol

Bir nitroimidazol derivesidir. Oral alım sonrası biyoyararlanımı % 100'dür. Hızla gastrik sıvıda yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Metronidazol asit-stabil zayıf baz özelliğindedir ve lipofilik olması nedeniyle de gastrik epitele ve mukusa kolaylıkla geçer. Etkisinin pH'dan bağımsız olması önemli bir özelliğidir. Anaerobik ve mikroaerofilik bakterilere seçici etkide bulunur. *H. pylori* metronidazole karşı hızlı şekilde direnç geliştirir. İn-vitro direnç varlığı in-vivo direnci göstermez. Ağızda metalik tat, gastrointestinal yan etkiler, kemik iliği supresyonu gibi yan etkileri vardır (34).

Bizmut tuzları

Bizmut tuzları 200 yıldan fazla süredir dispepsi, gastrit ve peptik ülser tedavisinde kullanılmaktadır. Bizmut tuzları *H. pylori*'ye karşı bakterisidal etki gösterir ve bakteriyi direkt olarak lizise uğratır. Lokal olarak mide mukus tabakasına ve mide epiteline diffüze olurlar. Bizmut tuzları *H. pylori*'nin üreaz, fosfolipaz, proteolitik aktivitelerini inhibe ederler. Ayrıca bakterinin mide epiteline yapışmasını bloke eder ve midenin pepsin aktivitesini azaltır. Tedavide tek başına kullanıldığında % 10-27 oranında *H. pylori* eradikasyonu sağlamaktadır. Ucuz olmaları, önemli yan etkilerinin olmaması ve direnç gelişmemesi nedeniyle tercih edilmektedirler (34).

2.9.2. Kimler tedavi edilmeli?

Çocuklarda *H. pylori* eradikasyon tedavisinin hangi durumlarda verileceği konusunda henüz bir görüş birliğine varılamamıştır. Bu nedenle tedavinin kimlere verileceği konusunda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde çocuklarda *H. pylori* tedavisinin verilmesi önerilen durumlar şunlardır;

1. Histopatolojik olarak saptanmış aktif *H. pylori* enfeksiyonu varlığıyla birlikte endoskopik olarak peptik ülserin gösterilmesi ya da kontrastlı radyografik incelemede ülser tanısı konulması ve invaziv olmayan testlerle aktif *H. pylori* enfeksiyonu varlığının bulunması durumunda
2. Daha önceden peptik ülser öyküsü olan hastalarda aktif *H. pylori* enfeksiyonu varlığında
3. Histopatolojik olarak MALT-Lenfoma ile birlikte aktif *H. pylori* enfeksiyonunun varlığı
4. İntestinal metaplazi ile atrofik gastritin gösterilmesi ve *H. pylori* enfeksiyonu birlikteliği
5. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisinin etyolojik nedeninin saptanamaması durumunda *H. pylori* eradikasyon tedavisinin verilmesi önerilmektedir.

6. Peptik ülser olmadan *H. pylori* ile ilişkili gastriti olan çocuklarda tedavinin verilip verilmemesi hala tartışma konusudur. Uzun dönemde ortaya çıkabilecek peptik ülser, adenokarsinom ve lenfoma gelişimini önlemek için aile ile konuşularak tedaviye karar verilmesi önerilmektedir.
7. Organik patolojiyi düşündüren üst gastrointestinal sistem şikayetleri olan çocuklarda diğer nedenler dışlandıktan sonra endoskopik olarak *H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulmuşsa tedavi verilmesi önerilmektedir.
8. Tekrarlayan karın ağrısı, nonülser dispepsi, açıklanamayan boy kısalıkları ile birlikte *H. pylori* tanısı konulan çocuklarda tedavi önerilmemektedir. Aile bireylerinde mide kanseri veya peptik ülser öyküsü bulunan asemptomatik çocuklarda da eradikasyon tedavisi önerilmemektedir (5,7,20,69).

H. pylori'yi tek başına eradike edebilecek antibiyotik yoktur. *H. pylori* tedavisinde ilaçların hem mide mukozasına geçişindeki güçlükler hem de direnç sorunu nedeniyle tek bir antibiyotiğin yeterli olmadığı, birden çok sayıda ilacın birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Kombine tedavi vermenin amacı; eradikasyon oranını artırmak ve antibiyotiğe direnç gelişimini azaltmaktır (5). Monoterapi ile eradikasyon oranı % 0-40 arasındayken, dual tedaviyle % 20-80 arasında değişmektedir. Tedavide sadece antibiyotiklerin kullanımıyla *H. pylori* eradikasyonunda istenilen oranda başarı sağlanamadığından antibiyotikler, asit sekresyonunu inhibe eden ajanlarla birlikte kullanılmış ve tedavinin etkinliğinin arttığı görülmüştür (3,34,131). Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde antibiyotiklerle PPİ'nin kombine edilmesine yakın zamanlarda başlanmıştır. Çocuklarda *H. pylori* tedavisi ile ilgili çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar erişkinlere oranla oldukça az sayıdadır. Gottrand ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; 7 gün süre ile Amoksisilin+Klaritromisin ile Amoksisilin+Klaritromisin+PPİ alan iki grup hasta karşılaştırılmış ve üçlü tedavi alan grupta başarı oranı % 74.2, sadece antibiyotik alan grupta ise % 9.4 olarak bulunmuştur (132). Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu (NASPGHAN) *H. pylori* eradikasyon tedavisinde PPİ kullanılmasını kesin olarak önermektedir (5). Khurana ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde; Amoksisilin ve PPİ verilerek yapılan dual tedavide oldukça düşük eradikasyon

oranları bildirilmiştir (İspanya'da % 21, Meksika'da % 48, Almanya'da % 52, Japonya'da % 70) (131).

Dünya çapında çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda çeşitli tedavi rejimleri kullanılmış ancak henüz en iyi yöntemin ne olduğu konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Bu konuda The Pediatric European Register for Treatment of Helicobacter pylori (PERTH) grubu 27 farklı tedavi rejimi tanımlamıştır (133).

2.9.3. Birinci basamak tedavi

Birinci basamak tedavide, etkinliği kanıtlanmış tedavi protokollerinin kullanılması gerekmektedir. Çünkü birinci basamak tedavide başarısızlık gözlenirse sonradan verilecek tedavilerde başarı oranı daha da düşük olacaktır. Uygun ve etkili olmayan tedavi rejimleri *H. pylori*'nin direnç kazanmasına, sonuçta toplumda dirençli *H. pylori* suşlarının yayılmasına yol açar (26).

Dünya çapında *H. pylori* eradikasyonu için birçok tedavi rejimi geliştirilmiştir. Çocuklarda *H. pylori*'nin eradikasyonunda en sık kullanılan, Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu (NASPGHAN) (5), Kanada Helicobacter Çalışma Grubu (117), Avrupa Pediatrik Helicobacter pylori çalışma grubu (70) ve Maastricht III uzlaşı raporunca (20) önerilen birinci basamak tedavi seçenekleri Tablo 2.2'deki gibidir.

Tablo 2.2. *H. pylori* eradikasyonunda birinci basamak tedavi seçenekleri

Birinci Basamak Tedavi	İlaçlar	Doz
Seçenek 1	Amoksisilin Klaritromisin PPİ	50 mg/kg/gün (2 doz) 15 mg/kg/gün (2 doz) 1-2 mg/kg/gün (1 ya da 2 doz)
Seçenek 2	Amoksisilin Metronidazol PPİ	50 mg/kg/gün (2 doz) 20 mg/kg/gün (2 doz) 1-2 mg/kg/gün (1 ya da 2 doz)
Seçenek 3	Klaritromisin Metronidazol PPİ	15 mg/kg/gün (2 doz) 20 mg/kg/gün (2 doz) 1-2 mg/kg/gün (1 ya da 2 doz)

Bunlardan en çok kabul göreni Klaritromisin + Amoksisilin + PPİ'dan oluşan üçlü tedavi rejimidir. Bu tedavi ile % 50'den düşük % 95'den fazla başarı oranları bildirilmiştir. Bu kadar farklı başarı oranlarıyla karşılaşılması coğrafik bölge, tedavi süresinin uzunluğu, antibiyotik dozu, bakteriyel direnç gelişimi gibi birçok faktörle ilişkilidir (131,134).

Khurana ve arkadaşlarının metaanalizinde Klaritromisin + Amoksisilin + PPİ kombinasyonunun tedavide en sık tercih edilen yöntem olduğu bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde bu tedavi yöntemiyle % 67, Avrupa'da ise % 80 eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (131). Aynı tedavi rejimiyle Faber ve arkadaşları % 63, Gottrand ve arkadaşları % 74 eradikasyon başarısı sağlamışlardır (132,135). Kato ve arkadaşları birinci basamak tedavide kullandıkları Klaritromisin + Amoksisilin + PPİ ile % 77, Metronidazol + Amoksisilin + PPİ ile % 87 eradikasyon sağlamışlardır (136). Kuzey Avrupa, Orta Doğu ve Asya'da 2 haftalık üçlü tedavi ile % 84, Latin Amerika ve Birleşik Devletler'de ise % 75'in altında eradikasyon sağlanabilmiştir (137). Bir metaanalizde 1-2 haftalık üçlü tedaviyle eradikasyon % 65 - % 90 arası bulunmuştur (69). Ülkemizin değişik bölgelerinde aynı kombinasyon tedavisi 2 hafta kullanılarak yapılan çalışmalarda eradikasyon oranları oldukça düşük bulunmuştur. Eren ve arkadaşları % 59, Usta ve arkadaşları % 60.5, Özçay ve arkadaşları % 75.7 eradikasyon başarısı sağlamışlardır (74,138,139). Ülkemizdeki tedavi başarısızlığındaki ana neden antibiyotik direncidir. Eren ve arkadaşları başarı oranının düşüklüğünü bölgedeki % 18.2'lik Klaritromisin direncine bağlamışlardır (138).

Tedavinin süresi ile ilgili dünya genelinde henüz bir görüş birliğine varılamamıştır. Tedavinin 14 güne uzatılmasının eradikasyon oranlarını arttırdığı ya da değiştirmediği konusunda yayınlar vardır. Bazı araştırıcılar 7 günlük bir süreyi uygun görürken diğerleri en uygun sürenin 14 gün olduğunu kabul etmektedir. Genellikle; Kanada ve Amerika'da 14 günlük, Avrupa ve Asya'da ise 7 günlük tedavi uygulanmaktadır (5,69,134). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda Amoksisilin + Klaritromisin + PPİ'den oluşan üçlü tedavinin 14 gün verilmesinin 7 gün verilmesine göre daha iyi eradikasyon sağladığı, çocuklarda ise eradikasyon oranları arasında fark olmadığı bildirilmektedir (20,131,133). Maastricht III, Asya-Pasifik Birliği

kılavuzları ve Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğu (ESPGHAN) 1 haftalık tedavi önerirken, Amerikan Gasroenteroloji Koleji, Kanada Helicobacter Çalışma Grubu tedavi süresini 14 gün, Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu (NASPGHAN) ise 7 ya da 14 gün olarak bildirmiştir (5,7,20,69,140). Khurana ve arkadaşlarının metaanalizinde ikili antibiyotikle kombine edilmiş PPİ'nin 2 hafta süreyle kullanımının en etkili seçenek olduğu bildirilmektedir (131). PERTH ve HYPER çalışmalarında 1 ve 2 haftalık tedaviler arasında fark olmadığı bildirilmiştir (133,141). HYPER çalışmasında 1 haftalık tedavi ile % 79.9, 2 haftalık tedavi ile % 81.7 eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (141). 13 çalışmayı içeren bir metaanalizde 1 ve 2 haftalık üçlü tedaviler arasında % 7-9 eradikasyon farkı olduğu saptanmıştır (25). Oderda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 7 ve 14 günlük tedaviler arasında fark saptayamamışlardır (142). Usta ve arkadaşlarının çalışmasında 1 haftalık tedavi ile % 55.8, 2 haftalık tedavi ile % 60.5 eradikasyon sağlanabilmiştir (139). 14 günlük tedavi ile tedavi başarısındaki artışın yeterli olmadığı, bu tedavinin maliyeti artırdığı iddia edilmekte ve bu nedenle sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu ülkelerde 7 günlük tedavinin daha uygun olduğu belirtilmektedir (20,34).

2.9.4. İkinci Basamak Tedavi

Birinci basamak tedavinin başarısızlıkla sonuçlanması durumunda Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu (NASPGHAN) (5), Avrupa Pediatrik Helicobacter pylori Grubu (70) ve Kanada Helicobacter Çalışma Grubu (117) tarafından çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda ikinci basamakta önerilen tedavi seçenekleri Tablo 2.3'deki gibidir.

Tablo 2.3. *H. pylori* eradikasyonunda ikinci basamak tedavi seçenekleri

İkinci Basamak Tedavi	İlaçlar	Doz
Seçenek 1 10-14 gün	Bizmut subsalisilat Metronidazol PPİ Amoksisilin veya Tetrasiklin veya Klaritromisin	4x1 tablet 20 mg/kg/gün (2 doz) 1-2 mg/kg/gün (1 ya da 2 doz) 50 mg/kg/gün (2 doz) 50 mg/kg/gün (2 doz) 15 mg/kg/gün (2 doz)
Seçenek 2 14 gün	Ranitidin Bizmut sitrat Klaritromisin Metronidazol	4x1 tablet 15 mg/kg/gün (2 doz) 20 mg/kg/gün (2 doz)

İkinci basamak tedavide en sık tercih edilen kombinasyon PPİ + Bizmut + Tetrasiklin + Metronidazol'dür. Çocuklarda bizmut bazlı eradikasyon tedavilerinin etkinliğini gösteren geniş çaplı çalışmalar yoktur. Yapılan çalışmalarda bizmut bazlı tedavilerin standart üçlü tedaviden daha başarılı olduğu bildirilmektedir (133,139,143). Çocuklarda bizmut bazlı dörtlü tedavi ile % 85'in üzerinde başarı oranları bildirilmektedir (144,145). Delghani ve arkadaşları standart üçlü tedavi ile Bizmut subsitrat + Metranidazol + Amoksisilin + PPİ kombinasyonunun etkinliğini karşılaştırmışlar ve eradikasyon oranlarını sırasıyla % 82.1, % 91.9 olarak saptanmışlardır (143). Ülkemizde Doğan ve arkadaşlarının (73) Ranitidin Bizmut sitrat + Klaritromisin + Metronidazol kullanarak yaptıkları bir çalışmada % 85.7 eradikasyon başarısı sağlanmışlarken, Bizmut subsitrat + Metronidazol + Tetrasiklin + PPİ kombinasyonu ile Eren ve arkadaşları (138) % 60, Usta ve arkadaşları (139) % 66.7 eradikasyon başarısı sağlamışlardır. Tetrasiklin 12 yaş altı çocuklarda dental enemal hasarına neden olabilir. Bu nedenle daha küçük yaşlarda kullanılmaması önerilmektedir. Antibiyotik direncinin yüksek olduğu bölgelerde birinci basamak tedavinin başarısız olduğu durumlarda Bizmut bazlı tedavilerin kurtarma tedavisi olarak kullanılabileceği de bildirilmektedir. Bizmut bazlı dörtlü tedavinin etkinliği yüksek olmasına rağmen ilaç sayısının fazla olması nedeniyle uyum sorunu yaşanabileceği bildirilmektedir (137).

2.9.5. Ardışık Tedavi

Ardışık tedavi eradikasyonda yeni bir kavramdır. Özellikle son yıllarda Batı ülkelerinde *H. pylori* eradikasyon oranları çok düşük olduğundan daha etkili ilk tedavi seçeneklerinin arayışı hız kazanmıştır. Standart üçlü tedaviye alternatif olarak son zamanlarda en sık ardışık tedavinin adı geçmektedir. Ardışık tedavide önce 5 gün süre ile PPİ ve Amoksisilin, daha sonra 5 gün PPİ, Klaritromisin, Metronidazol verilmektedir (146).

Ardışık tedavide de ilk 5 günde verilen Amoksisilinin midedeki bakteriyel yükü azalttığı, ikinci aşamada verilecek olan Klaritromisin ve Metronidazolün etkisini arttırdığı düşünülmektedir. Amoksisilinin ardışık tedavide kullanılmasının bir başka avantajı da sekonder Klaritromisin direncini azaltabileceği yönündeki düşüncedir. Amoksisilin bakteri duvarını parçalayarak bakterinin klaritromisine direnç geliştirmesini önlemektedir (147).

Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda ardışık tedavinin etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çocuklarda ardışık tedavi ile ilgili yapılmış fazla çalışma yoktur. Standart üçlü tedavi ile ardışık tedavinin karşılaştırıldığı çocuk hastalarla yapılan bir çalışmada; ardışık tedavi ile % 97.3 eradikasyon sağlanmışken, standart üçlü tedavi ile % 75.7'lik bir eradikasyon oranı bildirilmiştir (148). Kalach ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise ardışık tedavi alan çocuk hastaların % 85'inde, bir haftalık üçlü tedavi alanların ise % 80'inde eradikasyon sağlanmış ve her iki tedavi arasında etkinlik açısından fark olmadığı bildirilmiştir (149). İki haftalık üçlü tedavi ile ardışık tedavinin karşılaştırıldığı bir tez çalışmasında ise sırasıyla % 51.1 ve % 79.1'lik eradikasyon başarısı sağlanmış ve ardışık tedavinin üçlü tedavisinden daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (150). Çocuk hastalarda yeterli sayıda çalışmanın olmaması nedeniyle Khurana ve arkadaşları ile Oderda ve arkadaşları tarafından ardışık tedavi yaklaşımı önerilmemekte ve yeni çalışmalara gereksinim duyulduğu belirtilmektedir (131,142).

2.9.6. Diğer tedavi yaklaşımları

Antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi ve tüm hastalarda tam kür sağlanamaması nedeniyle *H. pylori* enfeksiyonu için yeni tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Metronidazol + Amoksisilin + Klaritromisin + PPİ ile yapılan 7 günlük dörtlü tedavi ile çocuklarda % 94, erişkinlerde ise 5 günlük tedaviyle yaklaşık % 90 başarı sağlamıştır (151,152). Buradan yola çıkılarak 5 günlük kısa süreli tedavinin çocuklarda uyum açısından avantaj yaratabileceği düşünülmektedir (137).

Rifabutin, rifamisin ve levofloksasin ile kombine edilmiş tedavi henüz çocuklarda yeterince araştırılmamıştır. Bu ilaçların antibiyotik duyarlılık testi sonrası kullanılması önerilmektedir (145). Erişkinlerde levofloksasin içeren protokol ile yapılan bir çalışmada % 66 eradikasyon sağlanmasına karşın çocuklarda yapılan bir çalışmada birinci ve ikinci basamak tedaviden fayda görmeyen 10 hastaya 10 gün süreyle Levofloksasin + Metronidazol + PPİ verilmiş ve hastaların tümünde kür sağlanmıştır (138,153). Bu çalışmadaki eradikasyon oranının yüksekliği, çocuklarda kinolon grubu antibiyotiklerin eklem ve kıkırdak üzerine toksik etkilileri nedeniyle klinikte kullanımının sınırlı olmasına bağlanmıştır (138). Çocuklardaki etkinliğinin anlaşılması için daha fazla hasta içeren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda probiyotiklerin de tedavide önemi olduğu bildirilmektedir. Erişkinlerde probiyotiklerle kombine edilmiş üçlü tedavi ile başarı oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda probiyotiklerin antibiyotik yan etkilerini belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (154,155). Çocuklarda probiyotik kullanımıyla ilgili çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Vergara ve arkadaşları yaptıkları metaanaliz çalışmasında PPİ + Metronidazol + Klaritromisin + Amoksisilin veya Furazolidon veya Probiyotik ile oluşturulmuş dörtlü tedavi ile % 80-94 başarı sağlandığını bildirmişlerdir (156).

2.9.7. *H. pylori* tedavisindeki zorluklar, tedavi başarısızlığı ve tedavi direnci

H. pylori, mide mukozası gibi oldukça özelleşmiş bir dokuda kolonize olduğundan dolayı *H. pylori*'nin tedavisi diğer mikroorganizmaların tedavisine oranla her zaman daha güç olmuştur. Bakterinin mukus tabakasının altında mide mukozasına yapışarak yerleşmesi, bu bölgeye mukozal kan akımından antibiyotiklerin geçişini sınırlamaktadır. Birçok antimikrobiyal ajan mide mukozasında oldukça zayıf salınım göstermekte ve mide asiditesi ile inaktive olmaktadır. Bu nedenle, *H. pylori*'ye karşı invitro antibakteriyel aktivite, invivo etkinliği tam olarak yansıtmamaktadır (9,34).

Ayrıca bakterinin kullanılan antibiyotiklere karşı çok hızlı direnç geliştirebilmesi tedaviyi zorlaştıran diğer bir faktördür. İdeal olarak eradikasyon tedavisinde kullanılacak antibiyotikler o toplumda izole edilen *H. pylori*'nin antibiyotik direnç oranı göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Klaritromisin direncinin % 15-20'den yüksek olduğu toplumlarda tedavinin etkinliği düşmektedir. Toplumda klaritromisin direnci % 20'nin altında ise üçlü tedavide klaritromisin kullanılabilir. Metronidazol direncinin klinik sonuçları daha az etkilediği bildirilmiştir. Metranidazole invitro direnç sonuçları invivo direnci yansıtmayabilir. Bu nedenle metranidazol direnç testi rutin olarak önerilmemektedir. Metronidazol direncinin % 40'dan az olduğu toplumlarda metronidazol içeren birinci basamak tedavileri kullanılabilmektedir. Metronidazol direncinin daha fazla olduğu bölgelerde, tedavide metronidazol yerine amoksisilinin kullanılması önerilmektedir (20,34).

Direnç oranları bölgelere göre çok farklılık göstermektedir. Erişkinlerde klaritromisin direnci % 10-15 gibi sabit oranlarda kalırken, çocuklarda hızla artmaktadır. ABD'de *H. pylori* suşlarının % 12'si klaritromisin'e dirençlidir. Bu Almanya'da % 9.8, Japonya'da % 30, İtalyada % 26.7'dir (26,34,157). Yapılan bir çalışmada İngiltere'de klaritromisin direncinin 5 yılda iki katına çıktığı bildirilmiştir (158). Direnç Türkiye'de % 25-40 seviyesindedir. Türk çocuklarında yapılan iki ayrı çalışmada klaritromisin direnci % 18.2, % 31 olarak bildirilmiştir (19,74). Gelişmiş

batı ülkelerinde metranidazol'e karşı *H. pylori*'deki mevcut rezistans % 10-50 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise *H. pylori* suşlarında metranidazole rezistans % 80-90'lara ulaşmaktadır (26). Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada metronidazol direnci % 36.4 olarak bildirilmiştir (74). *H. pylori*'nin amoksisilin ve tetrasiklin'e karşı nadir de olsa direnç geliştirdiği bilinmektedir (157).

Birinci basamak tedaviyle eradikasyon sağlanamayan olgularda ideal olarak mide mukoza örnekleri kullanılarak yapılan bakteriyel kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre ikinci basamak tedavi düzenlenmelidir. Ancak pratikte çoğu kez kültür yapılamamaktadır (77).

H. pylori enfeksiyonu tedavisinin başarısız olmasında diğer bir önemli neden de hastanın ilaca uyumsuzluğudur. Bunun en önemli nedenleri; tedavi süresinin uzunluğu, çok sayıda ilaç olması ve ilacın tat ve koku özellikleridir (131,137).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'na epigastrik karın ağrısı, doygunluk hissi, şişkinlik, ağza acı su gelme, midede yanma, aşırı geğirme, retrosternal yanma, bulantı, kusma gibi dispeptik yakınmalar ile başvuran ve endoskopik biyopsi sonrasında histolojik olarak *H. pylori* enfeksiyonu tanısı alan, 6-18 yaş arasındaki 60 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınarak yapılmıştır. Histolojik olarak *H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulan hastaların aileleri çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Çalışmaya katılmak isteyen gönüllü ailelerin onayları bilgilendirilmiş onam formları okutulup imzalatılarak alınmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1. 6-18 yaş arasında olmak
2. Epigastrik karın ağrısı, doygunluk hissi, şişkinlik, ağza acı su gelme, midede yanma, aşırı geğirme, retrosternal yanma, bulantı, kusma gibi dispeptik yakınmalar nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılıp histoloji ile *H. pylori* enfeksiyonu tanısı almak.

Çalışmaya alınmama kriterleri;

1. Daha önce *H. pylori* eradikasyon tedavisi almış olmak
2. Son 4 hafta içerisinde herhangi bir sebeple antibiyotik ve/veya proton pompa inhibitörü kullanmış olmak
3. Antibiyotik alerjisinin olduğunun bilinmesi
4. Mide ile ilgili cerrahi operasyon geçirmiş olmak

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi endikasyonu konulan hastalara Xylocain sprey ile boğazın lokal anestezisi sağlandıktan sonra midazolam 0.1 mg/kg dozundan intravenöz yolla verilerek sedasyon sağlandı. 9 mm çaplı flexible özefagogastroduodenoskop (Olympus GIF-P30) ile korpus ve antrumdan ikişer adet

biyopsi örnekleri alındı. Endoskopik olarak saptanan hiperemi, nodülarite, ülser gibi bulgular kaydedildi. Alınan biyopsi örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Sydney sınıflamasına göre değerlendirildi. Histolojik olarak *H. pylori* enfeksiyonu tanısı alan hastalar randomize olarak 30'arlı hasta grupları şeklinde 2 gruba ayrıldı.

Birinci grubu oluşturan hastalara 2 haftalık üçlü standart eradikasyon tedavisi (Grup-1), ikinci grubu oluşturan hastalara da 1 haftalık üçlü eradikasyon tedavisi (Grup-2) verildi. Grup-2'den 1 hastanın kontrole gelmemesi nedeniyle bu hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Tedavilerin ayrıntısı Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Hasta grupları ve hastalara verilen tedavi şemaları

Hasta grupları	**Amoksisilin** (50 mg/kg/gün) 2 doz	**Klaritromisin** (15 mg/kg/gün) 2 doz	**Omeprazol** (1 mg/kg/gün) Tek doz
Grup-1 (n=30)	14 gün	14 gün	1 ay
Grup-2 (n=29)	7 gün	7 gün	14 gün

Hastaların kimlik ve klinik bilgileri, aile öyküsü, endoskopi bulguları, histolojik bulgular ve verilen tedavi ile ilgili notlar daha önceden hazırlanan hasta formlarına ayrı ayrı kaydedildi.

Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra hastalar kontrole çağırılarak tedaviye uyum, tedavi öncesine göre şikayetlerindeki değişiklikler sorgulandı ve kendi formuna kaydedildi. Eradikasyon başarısını değerlendirmek üzere her hastaya üre nefes testi yapıldı.

3.1. ÜRE NEFES TESTİ

Hastalara 1 mikroküri ^{14}C işaretli üre kapsülü aç karnına 50 ml su ile içirildi. 10 dakika sonra hastalardan özel bir kuru kartuş sistemi (Heliprobe Breath Card,

Noster System AB, Sweden) ile nefes örnekleri alındı. Ekspirasyonun doğru yapıldığını anlamak için nefes toplama kartuş sistemi membranının turuncu renkten sarı renge dönmesi kriter olarak alındı. Nefes örnekleri Heliprobe Type cihazı (Noster System AB, Sweden) ile değerlendirildi. Heliprob 0-Normal (Enfekte değil), Heliprob 1-Sınırda (Şüpheli), Heliprob 2-Patolojik (Enfekte) olacak şekilde üç farklı sonuç elde edildi. Üre nefes testi sonucu 'Heliprob 0-Normal' çıkan hastalarda *H. pylori* eradikasyonunun sağlandığı sonucuna varıldı.

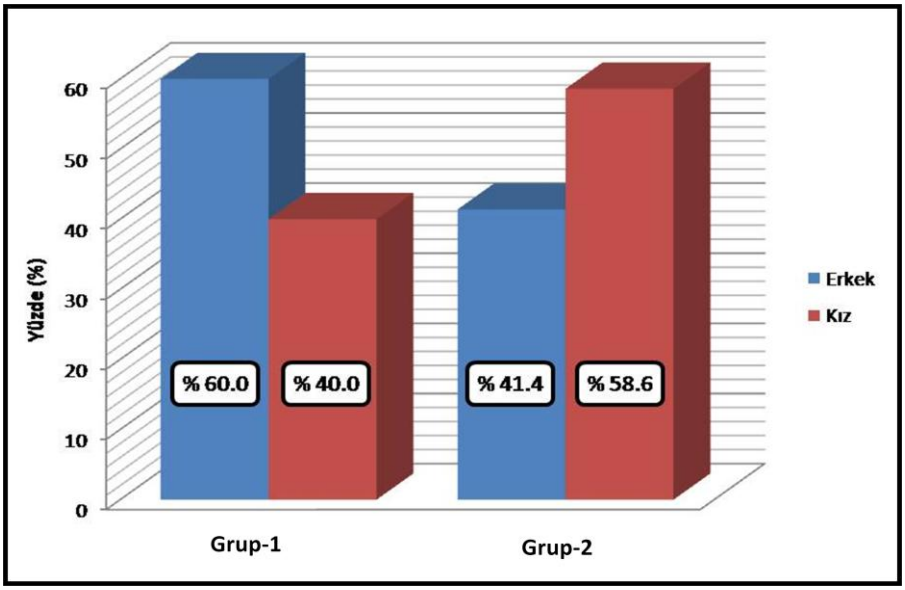
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi ''SPSS for Windows 11.5'' paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenlerse olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelendi. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 hasta alındı. Hastalar randomize olarak 30'arlı gruplar şeklinde 2'ye ayrıldı. İki haftalık standart tedavi verilen hastalar grup-1'e, 1 haftalık tedavi verilen hastalar grup-2'ye dahil edildi. Bir haftalık üçlü tedavi verilen grup-2'den 1 hastanın kontrole gelmemesi nedeniyle hasta çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta; 1 haftalık tedavi verilen grup-2 29 kişiden, 2 haftalık standart tedavi verilen grup-1 30 kişiden oluşturuldu. Grup-2'deki 2 kız hasta kardeşti.

Grup-1'deki hastaların 18'i (% 60) erkek, 12'si (% 40) kızdı. Grup-2'deki hastaların ise 12'si (% 41.4) erkek, 17'si (%58.6) kızdı. Gruplar arasında kız ve erkeklerin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,153). Gruplardaki cinsiyet dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Gruplardaki cinsiyet dağılımı

Grup-1'deki hastaların yaş ortalamaları 12.3±3.1 yıl, grup-2'deki hastaların ise 11.9±2.9 yıldı. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,648). Hastaların vücut ağırlıklarının ortalamaları karşılaştırıldığında; grup-1 38.8±13.1 kg, grup-2 41.6±15.0 kg, boy ortalamaları ise; grup-1 145.2±16.7 cm, grup-2 145.4±14.3 cm olarak bulundu. Gruplar arasında

vücut ağırlığı ve boy uzunluğu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,450 ve p=0,955).

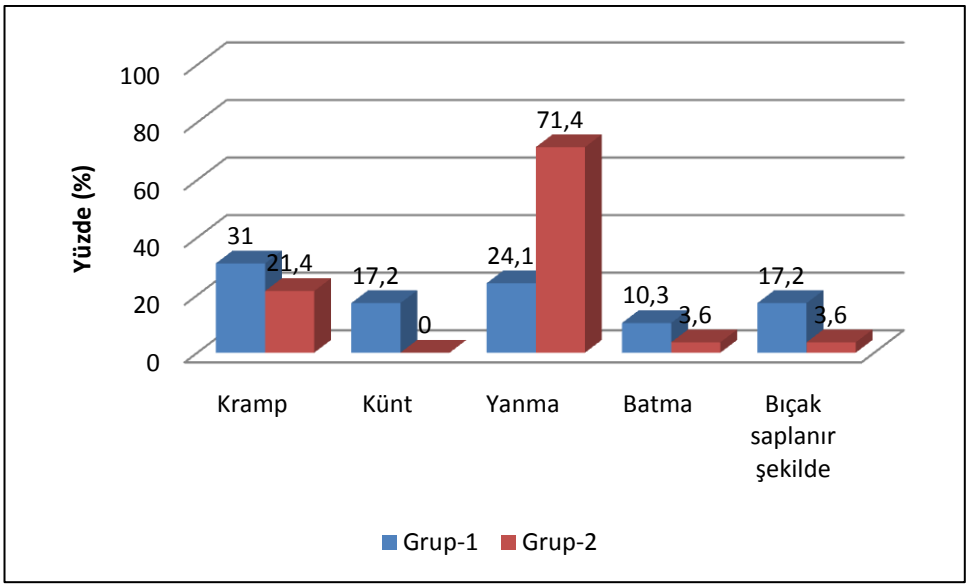
Grupları oluşturan hastaların en sık başvuru yakınmaları karın ağrısıydı. Grup-2'den 1 hastanın ağrı yakınması yoktu. Bu hasta B_{12} vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısıyla Pediatrik Hematoloji'de izlenmekteydi. B_{12} vitamin eksikliğinin etyolojik nedenlerinden atrofik gastrit araştırılmak üzere konsülte edilmişti. Bunun dışındaki diğer tüm hastalarda ağrı yakınması mevcuttu. Hastaların 31'inde (% 52.5) her gün olan karın ağrısı vardı. Grup-1'deki hastaların 14'ünde (% 46.7), grup-2'deki hastaların 17'sinde (% 58.6) ağrı her gün olmaktaydı. Gruplar arasında ağrı sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,221). Gruplara göre ağrı sıklığının dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Ağrı sıklığı yönünden hastaların dağılımı

	Grup-1 (İki Haftalık Tedavi)	**Grup-2 (Bir Haftalık Tedavi)**	**p**
Ağrı Sıklığı			0,221
Ağrı Yok	-	1 (%3,4)	
2-3 Ayda Bir	-	1 (%3,4)	
Ayda Bir	2 (%6,7)	-	
İki Haftada Bir	2 (%6,7)	-	
Haftada Bir	5 (%16,7)	2 (%6,9)	
Haftada İki	3 (%10,0)	3 (%10,3)	
Haftada Üç	4 (%13,3)	3 (%10,3)	
Haftada Dört-Beş	-	2 (%6,9)	
Hergün	14 (%46,7)	17 (%58,6)	

Hastaların ağrılarının ne kadar süredir olduğuna bakıldığında; grup-1'de ortalama 21.4±21.5 ay, grup-2'de 11.7±14.8 aydır karın ağrısı devam etmekteydi. Median olarak ise; grup-1'de 12 (3-72) ay, grup-2'de 6 (0-60) aydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.010). Hastaların karın ağrıları başladığında grup-1'de 3 (1-7) saat, grup-2'de 1 (0.5-24) saat sürüyordu (Grup-1 3.5±1.9 saat, grup-2 1.7±4.4 saat). Gruplar arasında ağrı süresi yönünden istatistiksel olarak

anlamlı farklılık olup grup-1'de ağrı süresi daha uzundu (p<0,001). Ağrının lokalizasyonlarına bakıldığında; grup-1'deki hastaların 16'sında (% 53.3) epigastrik bölgede, 11'inde (% 36.7) göbek çevresinde ve grup-2'deki hastaların 23'ünde (% 82.1) epigastrik bölgede, 5'inde (% 17.9) göbek çevresinde ağrı hissedilmekteydi. Gruplar arasında ağrının lokalizasyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,054). Her iki grupta da ağrı en sık epigastrik bölgeye lokalizeydi. Ağrı tipine göre gruplar karşılaştırıldığında; grup-1'den 7 hastanın (% 24.1), grup-2'den 20 hastanın (% 71.4) ağrısı yanma şeklindeyken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup grup-2'de yanma şeklinde olan ağrı tipi daha yoğun görülmekteydi (p<0,001). Diğer hastaların ağrı tipi yönünden dağılımına bakıldığında; grup-1'i oluşturan hastalardan 9'unun (%31.0) kramp şeklinde, 3'ünün (% 10.3) batma tarzında, 5'inin (% 17.2) bıçak saplanır tarzda ağrısı bulunurken, grup-2'yi oluşturan hastalardan 6'sının (% 21.4) kramp şeklinde, 1'inin (% 3.6) batma tarzında, 1'inin (% 3.6) bıçak saplanır tarzda ağrısı bulunmaktaydı. Grup-1'den 5 hastanın (% 17.2) künt vasıfta karın ağrısı varken, grup-2'deki hastaların hiçbirinde künt vasıflı karın ağrısı yoktu. Ancak istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı (p=0.052). Yanma tarzı ve künt vasıfta ağrısı olan hastalar dışındaki hastalara bakıldığında her iki grup arasında da istatistiksel anlamda fark yoktu (Sırasıyla; p=0.410, p=0.611, p=0.194). Ağrı tiplerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Ağrı tiplerinin gruplara göre dağılımı

Ağrının şiddetine göre gruplar karşılaştırıldığında; Grup-1'deki 16 hastanın (% 53.3) ağrısı orta şiddetli, 12 hastanın (% 40.0) ağrısı çok şiddetliyken, Grup-2'deki 15 hastanın (% 53.6) ağrısı orta şiddetli, 12 hastanın (% 42.9) ağrısı çok şiddetliydi. Gruplar arasında ağrı şiddeti yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,859). Hastaların 35'inde (% 60.3); grup-1'de 20 hastanın (% 66.7), grup-2'de 15 hastanın (% 53.6) ağrısı günlük yaşamı etkileyecek düzeydeydi. Gruplar arasında genel aktivitenin bozulması yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,308). Toplamda 20 hastanın (% 35.1); grup-1'den 10 (% 34.5), grup-2'den 10 (% 35.7) hastanın uykudan uyandıran ağrısı mevcuttu. Gruplar arasında bu yönden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.922). Hastaların 43'ünün (% 74.1); grup-1'den 24 (% 80.0), grup-2'den 19 (% 67.9) hastanın ağrısı kendiliğinden geçmekteyken, grup-1'den 3 (% 10.0), grup-2'den 5 (% 17.9) hastanın ağrısı ilaçla, grup-1'den 2 (% 6.7), grup-2'den 3 (% 10.7) hastanın ağrısı yemek yemekle, her iki gruptan 1'er hastanın da dışkılamakla ağrısı geçmekteydi. Gruplar arasında bu parametreler arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Sırasıyla; p=0.291, p=0.464, p=0.665, p=1.000). Tüm hastaların 24'ünde (% 41.4); grup-1'de 16 hastada (% 53.3), grup-2'de 8 hastada (% 28.6) ağrının yemek yemekle ilişkisi yoktu (p=0.041). Grup-1'den 9 hastada (% 30.0), grup-2'den 7 hastada (% 25.0) ağrı yemeklerden önce olurken, grup-1'den 5 hastada (% 16.7), grup-2'den 13 hastada (% 46.4) ağrı yemeklerden sonra olmaktaydı. Grup-1'den 8 hastada (% 26.7), grup-2'den 2 hastada (% 7.1) ağrının belli bir yiyecek çeşidiyle ilişkisi vardı (p=0.051).

Hastalarda karın ağrısına en fazla eşlik eden yakınmalarından bulantı 33 hastada (% 55.9), ağza acı/ekşi su gelme 27 hastada (% 45.8), retrosternal yanma 21 hastada (% 35.6) mevcuttu. Hastaların karın ağrısı dışındaki diğer yakınmaları, bu yakınmaların gruplardaki dağılımı ve istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Hastaların 48'inde (% 81.4) fizik muayenede anormal bulgu yoktu. Grup-1'de 3 (% 10.0), grup-2'de 6 hastanın (% 20.7) epigastrik hassasiyeti vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.299).

Tablo 4.2. Yakınmalar yönünden gruplara göre olguların dağılımı

Yakınmalar	Grup-1 (n=30) (İki haftalık tedavi)	Grup-2 (n=29) (Bir haftalık tedavi)	Toplam n=59	p
Bulantı	15 (% 50,0)	18 (% 62,1)	33 (% 55,9)	0,351
Kusma	6 (% 20,0)	5 (% 17,2)	11 (% 18,6)	0,786
Retrosternal Yanma	8 (% 26,7)	13 (% 44,8)	21 (% 35,6)	0,145
Ağza Acı Ekşi Su Gelmesi	12 (% 40,0)	15 (% 51,7)	27 (% 45,8)	0,366
Erken doyma, şişkinlik	7 (% 23,3)	7 (% 24,1)	14 (% 23,7)	1,000
Yutma Güçlüğü	4 (% 13,3)	-	4 (% 6,8)	0,112
Kilo Kaybı	4 (% 13,3)	1 (% 3,4)	5 (% 8,5)	0,353
Hematemez	-	1 (% 3,4)	1 (% 1,7)	0,492
Melana	-	1 (% 3,4)	1 (% 1,7)	0,492
Kabızlık	8 (% 26,7)	5 (% 17,2)	13 (% 20,0)	0,383
İshal	4 (% 13,3)	3 (% 10,3)	7 (% 11,9)	1,000

Grup-1'deki hastaların 15'inde (% 50), grup-2'dekilerin ise 7'sinde (% 25) ailede peptik ülser ya da gastrit öyküsü vardı. Gruplar arasında ailede ülser öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,050). Grup-2'deki 2 kız kardeşin hem anne hem de babasında peptik ülser öyküsü mevcuttu. Buna karşılık grup-1'deki hastaların 5'inin (% 16.7) ailelerinde *H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulmuş olduğu öğrenildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.053).

Hastaların endoskopik bulgularına bakıldığında; kardiya ve fundus bölgelerinde grup-2'den 1 hastadaki ödem dışında diğer hastalarda patolojiye rastlanılmadı. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. (p=1.000, p=1.000). Grup-1'deki hastalarda korpusta patoloji izlenmedi. Grup-2'deki hastaların 6'sında (% 20.7) korpusta patoloji görüldü. Bunların 2'sinde (% 6.9) yalnız hiperemi, 2'sinde (% 6.9) hiperemi ve ödem, 1'inde (% 3.4) yalnız ödem ve 1'inde (% 3.4) hiperemi, ödem ve yılan derisi görünümü bir arada izlendi. Gruplar arasında korpus patolojileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.023). Endoskopide tüm hastaların 38'inde (% 65.5), grup-1'deki hastaların 22'sinde (% 75.9), grup-

2'deki hastaların ise 16'sında (% 55.2) antrum patolojisi vardı. Her 2 grup arasında antrumda patoloji varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.097). Antrum patolojileri ve her iki gruptaki hastaların dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Endoskopik antrum patolojileri ve her iki gruptaki hastaların dağılımı

Endoskopik Antrum Bulgusu	**Grup-1 (İki Haftalık Tedavi)**	**Grup-2 (Bir Haftalık Tedavi)**	**p**
Normal	7 (% 24,1)	13 (% 44,8)	0,097
Hiperemi	21 (% 72,4)	13 (% 44,8)	**0,033**
Nodülarite	3 (% 10,3)	9 (% 31,0)	0,052
Hiperemi + Nodülarite	3 (% 10,3)	7 (% 24,1)	-

Hastaların histolojik bulguları ise şöyleydi; grup-1'den 26 hastada (% 86.7) kronik non-atrofik gastrit, 4 hastada (% 13.3) kronik atrofik gastrit varken grup-2'den 26 hastada (% 89.7) kronik non-atrofik gastrit, 3 hastada (% 10.3) kronik atrofik gastrit vardı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=1.000). Grup-1'deki 1 hastada (% 3.4) intestinal metaplazi, 4 hastada (% 13.8) foveolar hiperplazi vardı. Grup-2'de hiçbir hastada intestinal metaplazi yokken 2 hastada (% 6.9) foveolar hiperplazi vardı (p=1.000, p=0.670).

Çalışmaya alınan hastaların tamamı tedaviye iyi uyum gösterdi ve tedavilerini eksiksiz olarak tamamladılar. Tedavi sırasında bazı hastalarda bulantı, kusma, ishal ve ağızda acı tat gibi tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek düzeyde yan etkiler görüldü. Bu yan etkilerin gruplara göre dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplara göre tedavi sırasında yan etkiler yönünden hastaların dağılımı

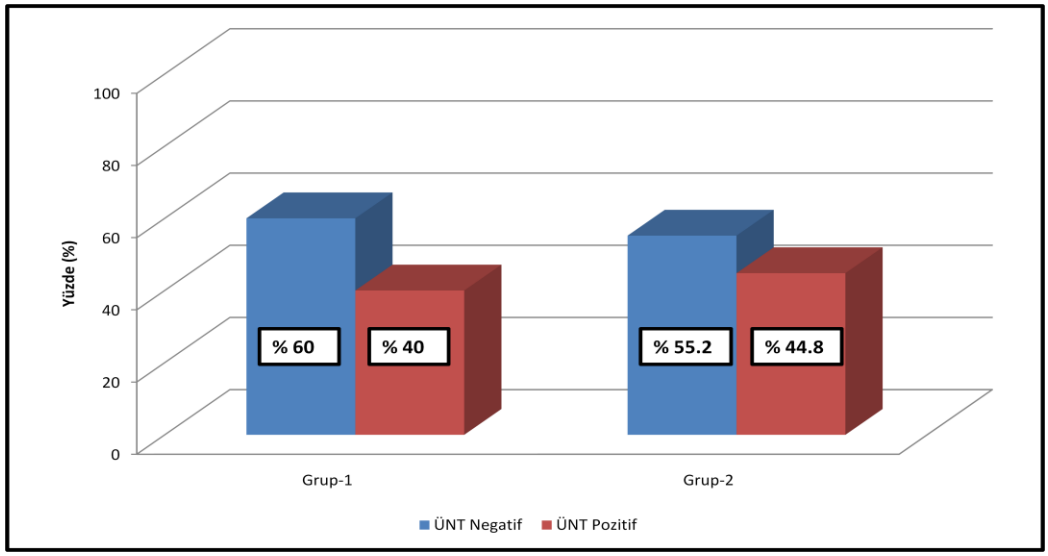
Yan Etki	**Grup-1 (İki haftalık tedavi)**	**Grup-2 (Bir haftalık tedavi)**	**p**
Bulantı	11 (% 36,7)	7 (% 24,1)	0,296
Kusma	4 (% 13,3)	1 (% 3,4)	0,353
İshal	4 (% 13,3)	2 (% 6,9)	0,671
Ağızda acı tat	13 (% 43,3)	12 (% 41,4)	0,879

Tedavi sonrası grup-1'deki hastalardan 21'inin (% 70), grup-2'deki hastalardan 17'sinin (% 58.6), yakınmalarının kaybolduğu görüldü. Tedavi sonrası hastaların yakınmaları yönünden dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplara göre tedavi sonrası yakınma yönünden hastaların dağılımı

Tedavi Sonrası Yakınma	Grup-1 (İki haftalık tedavi)	Grup-2 (Bir haftalık tedavi)	p
Yakınma yok	21 (% 70,0)	17 (% 58,6)	0,361
Belirgin azalma var	5 (% 16,7)	3 (% 10,3)	0,706
Çok az azalma var	2 (% 6,7)	4 (% 13,8)	0,424
Değişiklik yok	2 (% 6,7)	4 (% 13,8)	0,424
Artma	0 (% 0,0)	1 (% 3,4)	0,492

Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra hastalar kontrole çağırılarak eradikasyon değerlendirmesi için üre nefes testi yapıldı. Üre nefes testi sonuçları şüpheli ve patolojik olanlar pozitif, normal olanlar negatif olacak şekilde değerlendirildi. Gruplara bakıldığında; grup-1'den 18 hastanın (% 60.0), grup-2'den 16 hastanın (% 55.2) üre nefes testleri normal (Heliprob 0-Enfekte değil) olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.708). Üre nefes testi sonuçları Şekil 4.3'te özetlenmiştir.



Şekil 4.3. Tedavi sonrası eradikasyon oranları (ÜNT: Üre nefes testi)

5. TARTIŞMA

H. pylori enfeksiyonu ülkeler arasında hatta aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklı sıklıkta görülmekle birlikte dünya nüfusunun yarısından fazlasında görülen oldukça sık bir enfeksiyondur (1,3-5). Kalabalık yaşam, kötü hijyen koşulları ve düşük sosyoekonomik durum, enfeksiyon oranını arttırmaktadır (3,4,7,12,13). Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk çağında edinilmekle birlikte yaş ilerledikçe enfeksiyon oranı giderek artmaktadır (3,7,19,34,37). *H. pylori* ile enfekte kişilerin çoğu asemptomatik olarak yaşamlarını sürdürürlerken yaklaşık % 20'sinde klinik hastalık gelişimi görülür. *H. pylori;* gastrit, peptik ülser, nonülser dispepsi, hipertrofik gastropati, gastrik atrofi, intestinal metaplazi, MALT-lenfoma ve mortalitesi yüksek gastrik karsinoma gibi gastroduodenal hastalıklarla ilişkilidir. *H. pylori* enfeksiyonunun insanlarda yüksek morbidite ve mortalite hızına sahip olması nedeniyle *H. pylori* eradikasyon tedavi yöntemlerinin etkinliğinin önemi artmaktadır (7,10,16,19,20,22,23).

H. pylori enfeksiyonu erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir (50). 30'u erkek, 29'u kızlardan oluşan çalışmamız literatür bilgisiyle uyumluydu.

H. pylori enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyona özgül klinik bir semptom yoktur. Hastaların çoğunluğu asemptomatik seyir göstermektedir (159). Semptomatik hastalarda ise karın ağrısı, dispeptik semptomlar, retrosternal yanma, bulantı, kusma, ishal, gastrointestinal kanama, ağız kokusu gibi özgül olmayan belirtiler görülebilmektedir (19,159,160). Yapılan çalışmalarda *H. pylori* pozitif çocuklarda en sık görülen gastrointestinal yakınmanın kronik karın ağrısı olduğu saptanmıştır. Raymond ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *H. pylori* pozitif çocukların % 63.3'ünde karın ağrısının olduğu bildirilmiştir (161). Ülkemizde Doğan ve arkadaşlarının 3-20 yaş arası *H. pylori* pozitif 239 hasta üzerinden yaptıkları retrospektif çalışmada olguların % 82.4'ünde karın ağrısı yakınmasının olduğu bildirilmiştir (73). Çalışmamızdaki grup-2'den B_{12} vitamin eksikliği etyolojisi araştırılırken *H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulan hasta dışındaki diğer 58 hastanın karın ağrısı yakınması mevcuttu. Karın ağrısının çocuklarda özellikle

epigastrik bölgede olduğu bildirilmektedir. Özçay ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların % 89.2'sinde karın ağrısının olduğu ve bu hastaların % 60,4'ünün ağrısının epigastik bölgeye lokalize olduğu bildirilmiştir (74). Bizim çalışmamızda da grup-1'deki hastaların 16'sında (% 53.3), grup-2'deki hastaların 23'ünde (% 82.1) epigastrik bölgede ağrı tariflenmekteydi. Gece uykudan uyandıran ağrı erişkinlere göre çocuklarda daha sık görülmektedir (19,160). Murphy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların % 61'inin gece uykudan uyandıran ağrı tariflediği bildirilmiştir (162). Çalışmamızda grup-1'den 10 (% 34.5), grup-2'den 10 (% 35.7) hastanın uykudan uyandıran ağrısı mevcuttu. Çocuk hastalarda sık görülen diğer yakınmalar bulantı ve kusmadır. Yapılan bir çalışmada hastaların % 20.5'inde tekrarlayan kusma olduğu bildirilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da hastaların % 55.9'unda bulantı ve %18.6'sında kusma yakınmaları vardı. Erişkin hastalarda sıkça görülen ancak çocuk hastalarda daha az sıklıkta bildirilen retrosternal yanma bizim çalışmamızda; grup-1'deki hastaların % 26.7'sinde, grup-2'deki hastaların % 44.8'inde görülmekteydi. Özçay ve arkadaşları hastaların % 10.8'inde retrosternal yanma, şişkinlik ve aşırı geğirme yakınmalarının bulunduğunu bildirmişlerdir (74). Yine erişkinlerde sık görülen peptik ülsere bağlı hematemez ve melananın çocuklarda görülmesi daha nadirdir (19,160). Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında bunun aksine hastaların % 23'ünde hematemez veya melana yakınması olduğu raporlanmıştır. Çalışmamızda grup-2'den yalnız 1 hastada hematemez ve melana yakınması mevcuttu.

H. pylori enfeksiyonunun alınması çoğunlukla erken çocukluk döneminde olmaktadır. Aile içi yayılım bulaşta en önemli yoldur. Enfekte kardeş, anne ve babaların varlığının *H. pylori* edinimi için önemli kaynaklar olduğu bildirilmektedir (37,163,164). Enfekte anneden bulaşın daha fazla riske neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (37,165). Farrell ve arkadaşlarının 52 ailenin 126 çocuğuyla yaptığı çalışmada; çocukların histoloji ve üreaz testi ile % 61'inde *H. pylori* enfeksiyonunun olduğu, bu hastaların annelerinin % 69'unun babalarının % 77'sinin enfekte olduğunu göstermişlerdir (166). Muhsen ve arkadaşları ise 197 çocuğun % 50'sinde *H. pylori* pozitifliği saptamışlar ve bu çocukların annelerinin % 82'sinin, kardeşlerinin % 59'unun *H. pylori* ile enfekte olduklarını göstermişlerdir (167). Selimoğlu ve arkadaşlarının yaptığı seroprevalans çalışmasında ise *H. pylori* ile

enfekte asemptomatik çocukların aileleri araştırılmış, annelerinin % 85, babalarının % 76 oranında seropozitif olduğu görülmüştür (43). Özçay ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 53.9'unun ailesinde dispeptik yakınmalar, gastrit veya peptik ülser öyküsü olduğu bildirilmiştir (74). Başka bir çalışmada ise % 62 oranında ailede duodenal ülser öyküsü bildirilmiştir (162). Bizim çalışmamızda ise tüm hastaların 22'sinde (% 37.2), grup-1'deki hastaların 15'inde (% 50), grup-2'deki hastaların ise 7'sinde (% 25) ailede peptik ülser ya da gastrit öyküsü vardı. Grup-1'deki hastaların 5'inin (% 16.7) ailelerinde *H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulmuştu. Grup-2'den 2 kız hasta kardeşti. Bu hastaların hem anne hem de babasında peptik ülser öyküsü mevcuttu.

Üst gastrointestinal sistem şikayeti olan hastalarda organik patolojilerin saptanması için özefagogastroduodenoskopi ve biyopsi tanı için altın standarttır. *H. pylori* enfeksiyonu pozitif çocukların yaklaşık % 50'sinde endoskopi normal olarak saptanabilir (7). Özçay ve arkadaşlarının çalışmasında % 27.5 hastada, Sabbi ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 19 hastada endoskopi normal olarak saptanmıştır (74,168). Bizim çalışmamızda hastaların % 33.8'inde (Grup-1'den 7, grup-2'den 13 olmak üzere toplam 20 hasta) endoskopi tamamen normaldi. Bunun dışında hiperemi, ödem, erozyon, ülser ve daha önemlisi antral nodülarite görülebilir. Antral nodülarite ilk olarak çocuklarda dikkati çekmiştir. Erişkinlerde daha az sıklıkta rastlanılmaktadır. Çocukluk çağı *H. pylori* enfeksiyonunda sıklıkla görülmekle birlikte varlığı *H. pylori* gastritini düşündürmektedir (7,19). Doğan ve arkadaşlarının çalışmalarında olguların % 73.6'sında, Özçay ve arkadaşlarının çalışmalarında % 64.7'sinde, Sabbi ve arkadaşlarının çalışmalarında % 52'sinde antral nodülarite saptanmıştır (73,74,168). Özçay ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 1.96'sında duodenal ülser, Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların % 1.2'sinde duodenal ülser, % 13'ünde gastrik ülser saptanmıştır (73,74). Mide ülseri oranının yüksek çıkması hasta grubunun kronik hastalığının olmasına ve non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımlarına bağlanmıştır (73). Bizim çalışmamızda ise antral nodülarite oranı daha düşük olup 12 (% 20.3) hastada saptanmıştır. Grup-1'deki hastaların 3'ünde (% 5) bulbusta ülser saptanmıştır.

H. pylori çocuklarda kronik aktif gastrite neden olur. Bunların dışında peptik ülser, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik kanser ile arasında güçlü bir ilişki vardır (10,16,23). Çocuk hastalarda en sık görülen gastrit tipleri diffüz antral gastrit ve ülsersiz pangastrittir. İnflamasyon midenin diğer bölümlerine göre antrumda daha belirgindir (7,13). Boukthir ve arkadaşlarının *H. pylori* pozitif olan 345 çocukta yaptığı araştırmada hastaların % 9.3'ünde gastrik atrofi saptamışlardır (169). Kato ve arkadaşlarının çalışmasında *H. pylori* pozitif hastaların % 10.7'sinde gastrik atrofi görülmüştür (170). Ricuarte ve arkadaşlarının çalışmasında ise *H. pylori* pozitif hastaların % 16'sında atrofi saptandığı bildirilmiştir (171). Bunların aksine Özçay ve arkadaşları ise 126 hastanın hiçbirinde gastrik atrofiye rastlamamışlardır (74). Çalışmamızda grup-1'den 26 hastada (% 86.7) kronik non-atrofik gastrit, 4 hastada (% 13.3) kronik atrofik gastrit varken grup-2'den 26 hastada (% 89.7) kronik non-atrofik gastrit, 3 hastada (% 10.3) kronik atrofik gastrit vardı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak toplam hastaların % 11.8'inde gastrik atrofi mevcuttu. Ayrıca 1 hastamızda (% 1.6) intestinal metaplazi, 6 hastamızda (% 10.1) foveolar hiperplazi vardı.

Dünya genelinde *H. pylori* eradikasyonu için birçok tedavi rejimi geliştirilmiştir. Çocuklarda *H. pylori*'nin eradikasyonunda en sık kullanılan, Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu (NASPGHAN) (5), Kanada Helicobacter Çalışma Grubu (69), Avrupa Pediatrik Helicobacter pylori çalışma grubu (70) ve Maastricht III uzlaşı raporunca (20) önerilen birinci basamak tedavi PPİ + klaritromisin + amoksisilin ya da metronidazol ile kombinasyonunu içeren üçlü tedavidir.

Bunlardan en çok kabul göreni Klaritromisin + Amoksisilin + PPİ'dan oluşan üçlü tedavi rejimidir. Bu tedavi ile % 50'den düşük % 95'den fazla başarı oranları bildirilmiştir (172,173). Bu kadar farklı başarı oranlarıyla karşılaşılması coğrafik bölge, tedavi süresinin uzunluğu, antibiyotik dozu, bakteriyel direnç gelişimi gibi birçok faktörle ilişkilidir (131). Gelişmekte olan ülkelerde bu tedavi yöntemiyle % 67, Avrupa'da ise % 80 eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (131,156). Aynı tedavi rejimiyle Faber ve arkadaşları % 63, Gottrand ve arkadaşları % 74, Kato ve arkadaşları % 77 eradikasyon başarısı sağlamışlardır (132,135,136). Kuzey Avrupa,

Orta Doğu ve Asya'da 2 haftalık üçlü tedavi ile % 84, Latin Amerika ve Birleşik Devletler'de ise % 75'in altında eradikasyon sağlanabilmiştir (131,174,175). Bir metaanalizde 1-2 haftalık üçlü tedaviyle eradikasyon % 65 - % 90 arası bulunmuştur (69). Ülkemizin değişik bölgelerinde aynı kombinasyon tedavisi 2 hafta kullanılarak yapılan çalışmalarda eradikasyon oranları oldukça düşük bulunmuştur. Eren ve arkadaşları % 59, Usta ve arkadaşları % 60.5, Özçay ve arkadaşları % 75.7 eradikasyon başarısı sağlamışlardır (74,138,139). Tedavinin süresi önemli bir faktördür. Çünkü süre; tedavi maliyetini, eradikasyon oranını, yan etki oranını ve hasta uyumunu etkilemektedir. Bunun yanında tedavi süresine karar verilirken ülkenin sosyoekonomik durumu, *H. pylori* prevalansı ve antibiyotik direci göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavinin süresi ile ilgili dünya genelinde henüz bir görüş birliğine varılamamıştır. Genellikle; Kanada ve Amerika'da 14 günlük, Avrupa ve Asya'da ise 7 günlük tedavi uygulanmaktadır (5,69,134). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda Amoksisilin + Klaritromisin + PPİ'den oluşan üçlü tedavinin 14 gün verilmesinin 7 gün verilmesine göre daha iyi eradikasyon sağladığı, çocuklarda ise eradikasyon oranları arasında fark olmadığı bildirilmektedir (20,131). Hırvatistandan yapılan çalışmada 1 haftalık tedavi ile % 74, 2 haftalık tedavi ile % 93 oranında eradikasyon sağlanmışken, İtalya'dan yapılan 2 çalışmada ise 1 haftalık tedavi ile sırasıyla % 57 ve % 80, 2 haftalık tedavi ile sırasıyla % 70 ve % 82'lik eradikasyon bildirilmiştir. (141,176,177). Maastricht III, Asya-Pasifik Birliği kılavuzları ve Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğu (ESPGHAN) 1 haftalık tedavi önerirken, Amerikan Gasroenteroloji Koleji, Kanada Helicobacter Çalışma Grubu tedavi süresini 14 gün, Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu (NASPGHAN) ise 7 ya da 14 gün olarak bildirmiştir (5,7,20,69,140). PERTH ve HYPER çalışmalarında 1 ve 2 haftalık tedaviler arasında fark olmadığı bildirilmiştir (133,141). HYPER çalışmasında 1 haftalık tedavi ile % 79.9, 2 haftalık tedavi ile % 81.7 eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (141). 13 çalışmayı içeren bir metaanalizde 1 ve 2 haftalık üçlü tedaviler arasında % 7-9 eradikasyon farkı olduğu saptanmıştır (25). Oderda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 7 ve 14 günlük tedaviler arasında fark saptayamamışlardır (Sırasıyla % 75, % 77) (142). Usta ve arkadaşlarının çalışmasında 1 haftalık tedavi ile % 55.8, 2 haftalık tedavi ile % 60.5 eradikasyon sağlanabilmiştir (139). 14 günlük tedavi ile

tedavi başarısındaki artışın yeterli olmadığı, bu tedavinin maliyeti artırdığı iddia edilmekte ve bu nedenle sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu ülkelerde 7 günlük tedavinin daha uygun olduğu belirtilmektedir (20,34).

Çalışmamızda 2 haftalık üçlü tedavi verdiğimiz grup-1'deki hastaların % 60.0'ında, 1 haftalık üçlü tedavi verdiğimiz grup-2'deki hastaların % 55.2'sinde eradikasyon başarısı sağladık. Bir ve iki haftalık tedavilerin eradikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık (p=0.708) (25,133,142).

Eradikasyon oranlarındaki farklılığın daha çok bölgesel dirençten kaynaklandığı düşünülmektedir. Eradikasyon tedavisinin başarısızlığında tedavi süresinden çok, hızla artan antimikrobiyal direncin, özellikle klaritromisin direncinin etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle eradikasyon tedavisinde kullanılacak antibiyotikler o toplumda izole edilen *H. pylori*'nin antibiyotik direnç oranı göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Klaritromisin direncinin % 15-20'den yüksek olduğu toplumlarda tedavinin etkinliği düşmektedir. Toplumda klaritromisin direnci % 20'nin altında ise üçlü tedavide klaritromisin kullanılabilir. Metronidazol direncinin % 40'dan az olduğu toplumlarda metronidazol içeren birinci basamak tedavileri kullanılabilmektedir. Metronidazol direncinin daha fazla olduğu bölgelerde, tedavide metronidazol yerine amoksisilinin kullanılması önerilmektedir (20,34). Direnç oranları bölgelere göre çok farklılık göstermektedir. ABD'de *H. pylori* suşlarının % 12'si klaritromisin'e dirençlidir. Bu oran Almanya'da % 9.8, Japonya'da % 30, İtalyada % 26.7'dir (26,34,157). Yapılan bir çalışmada İngiltere'de klaritromisin direncinin 5 yılda iki katına çıktığı bildirilmiştir (158). Direnç Türkiye'de % 25-40 seviyesindedir. Türk çocuklarında yapılan iki ayrı çalışmada klaritromisin direnci % 18.2 ve % 31 olarak bildirilmiştir (19,74). Gelişmiş batı ülkelerinde metranidazol'e karşı *H. pylori*'deki mevcut direnç % 10-50 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise *H. pylori* suşlarında metranidazole direnç % 80-90'lara ulaşmaktadır (26). Avrupa'da metronidazol direnci % 33'e kadar çıkabilirken, Amerika'da % 20, Avustralya'da % 50 olarak bildirilmiştir (69,131,157). Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada metronidazol direnci % 36.4 olarak bildirilmiştir (74). *H. pylori*'nin amoksisilin ve tetrasiklin'e karşı nadir de olsa direnç geliştirdiği bilinmektedir (157).

Çalışmamızda her iki grup arasında tedavi başarısı olarak anlamlı fark olmaması nedeniyle çalışmamız, maliyet, yan etki, hasta uyumu ve direnç gelişimi göz önünde bulundurulduğunda kısa süreli tedavi vermenin daha akılcı olduğunu destekler niteliktedir. Ancak *H. pylori* eradikasyon tedavisinde başarıdan söz edebilmek için verilen tedavinin % 80 ve üzerinde eradikasyon başarısı sağlaması beklenmektedir (20). Bu yönüyle çalışmamıza baktığımızda 1 haftalık tedaviyle % 55.2, 2 haftalık tedaviyle de % 60 gibi düşük oranlarda eradikasyon sağlayabildik. Bu eradikasyon için kabul edilebilir değerin çok altındadır. Ülkemizde erişkinlerde *H. pylori* eradikasyon tedavilerinin başarısının özellikle 2000 yılından sonra azaldığı bildirilmektedir. 1996 ile 2005 yılları arasında standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranları sırasıyla şöyledir; % 79.4, % 83.7, % 81.8, % 81.8, % 75.1, % 61.3, % 65.6, % 55.3, % 61.1 (178). Öztaş ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı bir çalışmada da 1 haftalık üçlü tedavi ile % 53.3, 2 haftalık üçlü tedavi ile % 70.8 eradikasyon başarısı sağlanabilmiştir (86). Eradikasyon oranlarımızın düşük olması literatürde bildirildiği gibi antibiyotik dirençlerinden kaynaklanıyor olabilir. Daha önceden değinildiği gibi Türkiye'de klaritromisin direnci % 25-40, metronidazol direnci % 36.4 gibi yüksek oranlardadır (19,74).

Eradikasyon tedavisinin başarısı için önemli bir faktör de hastanın tedaviye uyumudur. Jafri ve arkadaşları ile Khurana ve arkadaşlarının metaanalizlerinde hastaların neredeyse tamamının üçlü tedaviye uyumda sorun yaşamadığı ve tedavi sırasında ciddi yan etki gelişmediği bildirilmiştir. En sık karşılaşılan yakınmaların bulantı, kusma ve ishal olduğu belirtilmiştir (131,146). Süoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da bulantı, kusma ve döküntü dışında önemli yan etkiye rastlanmamıştır (179). Bizim çalışmamızda ciddi olmayan yan etkilerle karşılaşılmasına rağmen hastaların tamamı tedaviye uyum sağladı. Hastalarımızda en sık görülen yan etkiler sırasıyla bulantı, kusma ve ishaldi. Grup-1'de 11 (% 36.7) grup-2'de ise 7 (% 24.1) hastada bulantı gözlendi. Grup-1'de kusma ve ishal yan etkileri sırasıyla 4 (% 13.3) ve 4 (% 13.3) hastada görülürken, Grup-2'de ise sırasıyla 1 (% 3.4) ve 2 (% 6.9) hastada görüldü.

Tedavi sonrası grup-1'den 21 (% 70) hastanın, grup-2'den 17 (% 58.6) hastanın yakınmalarının tamamen geçtiği görüldü. Özçay ve arkadaşlarının

çalışmasında hastaların % 75.7'sinin yakınmalarının tamamen geçtiği bildirilmiştir (74).

Üre nefes testi *H. pylori*'nin üreaz aktivitesinin temel alındığı, non-invaziv, güvenli ve tekrarlanabilir bir tanı yöntemidir. Üre nefes testinin sensitivitesi % 97-100, spesifitesi ise % 95-100 arasında değişmektedir. Üre nefes testinin endoskopik olarak *H. pylori* enfeksiyonu tanısı almış hastalarda tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir (5,16,17,20,38,75). Çalışmamızda biz de literatürde önerildiği gibi tedavi sonrası eradikasyonu değerlendirmek için üre nefes testini kullandık. Grup-1'den 18 hastanın (% 60.0), grup-2'den 16 hastanın (% 55.2) üre nefes testleri normal (Heliprob 0-Enfekte değil) olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak Ülkemizde standart üçlü tedaviyle eradikasyon oranları istenilen düzeylerin altındadır. Bunun sebebi ülkemizdeki yüksek antibiyotik direnci gibi görünmektedir. Ancak henüz yapılan direnç çalışmaları az sayıdadır. Bu nedenle Ülkemizde *H. pylori*'nin antibiyotik direnç durumunun daha fazla çalışmayla gösterilmesi ve sonuçlara göre başarı oranı yetersiz gibi gözüken standart üçlü tedavinin yerine yeni tedavi modalitelerinin oluşturulması gerektiği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

Çocukluk çağı *H. pylori* enfeksiyonu eradikasyonunda Amoksisilin, Klaritromisin ve Omeprazol içeren 7 ve 14 günlük üçlü tedavilerin etkinliklerini karşılaştırdığımız çalışmamıza histolojik olarak *H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulan yaşları 6-18 arasında değişen 59 hasta dahil edilmiş ve çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir;

1. İki haftalık standart tedavi verilen grup-1 30 kişiden, bir haftalık tedavi verilen grup-2 29 kişiden oluşmaktaydı.
2. Grup-1'i oluşturan hastaların 18'i (% 60) erkek, 12'si(% 40) kızdı. Grup-2'deki hastaların ise 12'si (% 41.4) erkek, 17'si (%58.6) kızdı. Gruplar arasında kız ve erkeklerin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,153).
3. Grup-1'de hastaların yaş ortalamaları 12.3±3.1 yıl, grup-2'de ise 11.9±2.9 yıldı (p=0,648).
4. Grup-1'deki hastaların vücut ağırlığı ortalaması 38.8±13.1 kg, grup-2'deki hastaların ise 41.6±15.0 kg olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,450).
5. Boy ortalamaları yönünden gruplar karşılaştırıldığında; grup-1'in boy ortalaması 145.2±16.7 cm, grup-2'nin boy ortalaması 145.4±14.3 cm olarak bulundu. Gruplar arasında boy ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,955).
6. Hastaların en sık yakınması karın ağrısıydı. Grup-1'deki tüm hastaların ağrı yakınması varken, grup-2'deki 1 hastanın ağrı yakınması yoktu. Bu hasta B_{12} vitamin eksikliği etyolojisi araştırılırken *H. pylori* enfeksiyonu tanısı almıştı.
7. Grup-1'deki hastaların ortalama 21.4±21.5 aydır, grup-2'deki hastaların ortalama 11.7±14.8 aydır karın ağrısı vardı. Gruplar arasında ağrı süreleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.010).

8. Karın ağrısı grup-1'deki hastaların 14'ünde (% 46.7), grup-2'deki hastaların 17'sinde (% 58.6) her gün olmaktaydı. Gruplar arasında ağrı sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,221).
9. Hastaların karın ağrıları grup-1'de 3 (1-7) saat, grup-2'de 1 (0.5-24) saat sürüyordu. Gruplar arasında ağrı süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup 1. grupta ağrı süresi daha uzundu (p<0,001).
10. Ağrının lokalizasyonları karşılaştırıldığında; grup-1'deki hastaların 16'sında (% 53.3) epigastrik bölgede, 11'inde (% 36.7) göbek çevresinde ve grup-2'deki hastaların 23'ünde (% 82.1) epigastrik bölgede, 5'inde (% 17.9) göbek çevresinde ağrı hissedilmekteydi. Gruplar arasında ağrı yeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,054). Her iki grupta da ağrı en sık epigastrik bölgeye lokalizeydi.
11. İki haftalık standart tedavi alan grup-1'den 7 hastanın (% 24.1), bir haftalık tedavi alan grup-2'den 20 hastanın (% 71.4) ağrısı yanma şeklindeyken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup grup-2'de bu ağrı tipi daha yoğun görülmekteydi (p<0,001).
12. Hastaların 35'inde (% 60.3); grup-1de 20 hastanın (% 66.7), grup-2'de 15 hastanın (% 53.6) ağrısı günlük yaşamı etkileyecek düzeydeydi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,308).
13. Grup-1'de 16 hastanın (% 53.3) ağrısı orta şiddetli, 12 hastanın (% 40.0) çok şiddetliyken, grup-2'de ise 15 hastanın (% 53.6) ağrısı orta şiddetli, 12 hastanın (% 42.9) çok şiddetliydi (p=0,859).
14. Toplamda 20 hastanın (% 35.1); grup-1'den 10 (% 34.5), grup-2'den 10 (% 35.7) hastanın uykudan uyandıran ağrısı mevcuttu. Gruplar arasında bu yönden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.922).
15. Bulantı toplamda 33 hastada (% 55.9); grup-1'den 15 (% 50), grup-2'den 18 (% 62.1) hastada mevcuttu (p=0,351).
16. Grup-1'den 6 (% 20), grup-2'den 5 (% 17.2) hastada kusma yakınması vardı (p=0.786).

17. Ağza acı/ekşi su gelme yakınması toplam 27 hastada (% 45.8) vardı (Grup-1'den 12 (% 40), grup-2'den 15 (% 51.7) hasta) (p=0,366)

18. Birinci gruptan 8 (% 26.7), 2. gruptan 13 (% 44.8) hastada retrosternal yanma yakınması vardı (p=0,145).

19. Hastaların 14'ünde (% 24.1) doygunluk hissi vardı. Bu hastalardan 7'si (% 24.1) grup-1'den, 7'si (% 24.1) grup-2'dendi (p=1,00).

20. Grup-1'den yalnızca bir hastada gastrointestinal sistem kanaması vardı.

21. Grup-1'deki hastaların 15'inde (% 50), grup-2'dekilerin ise 7'sinde (% 25) ailede peptik ülser ya da gastrit öyküsü vardı (p=0,050).

22. Hastaların 48'inde (% 81.4) fizik muayenede anormal bulgu yoktu. Grup-1'de 3 (% 10.0), grup-2'de 6 hastanın (% 20.7) epigastrik hassasiyeti vardı (p=0.299).

23. Hastaların kardiya ve fundus bölgelerinin endoskopisinde grup-2'den 1 hastadaki ödem dışında diğer hastalarda patolojiye rastlanılmadı.

24. Grup-1'deki hastalarda korpusta patoloji izlenmedi. Grup-2'deki hastaların 6'sında (% 20.7) korpusta patoloji görüldü. Bunların 2'sinde (% 6.9) yalnız hiperemi, 2'sinde (% 6.9) hiperemi ve ödem, 1'inde (% 3.4) yalnız ödem ve 1'inde (% 3.4) hiperemi, ödem ve yılan derisi görünümü bir arada izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.023).

25. Endoskopide tüm hastaların 38'inde (% 65.5), grup-1'deki hastaların 22'sinde (% 75.9), grup-2'deki hastaların ise 16'sında (% 55.2) antrum patolojisi vardı (p=0.097). Hiperemi grup-1'deki hastaların % 72.4'ünde, grup-2'deki hastaların % 44.8'inde, nodülarite grup-1'deki hastaların % 10.3'ünde, grup-2'deki hastaların % 31'inde, hiperemi ve nodülarite grup-1'deki hastaların % 10.3'ünde, grup-2'deki hastaların % 24.1'inde saptandı.

26. Histolojik olarak grup-1'den 26 hastada (% 86.7) kronik non-atrofik gastrit, 4 hastada (% 13.3) kronik atrofik gastrit varken grup-2'den 26 hastada (% 89.7) kronik non-atrofik gastrit, 3 hastada (% 10.3) kronik atrofik gastrit vardı (p=1.00).

27. Grup-1'den 1 hastada (% 3.4) intestinal metaplazi, 4 hastada (% 13.8) foveolar hiperplazi vardı. Grup-2'den hiçbir hastada intestinal metaplazi yokken 2 hastada (% 6.9) foveolar hiperplazi vardı (p=1.000, p=0.670).

28. Çalışma kapsamındaki hastalar tedaviye uyum gösterdiler ve tedaviyi eksiksiz tamamladılar.

29. Tedavi sırasında hastalarımızda en sık görülen yan etkiler sırasıyla bulantı, kusma, ishal ve ağızda acı tat idi. Grup-1'de 11 (% 36.7) hastada, grup-2'de 7 (% 24.1) hastada bulantı gözlendi (p=0.296).

30. Tedavi sırasında grup-1'den 4 (% 13.3), grup-2'den ise 1 (% 3.4) hastada kusma görülürken, ishal grup-1'den 4 (% 13.3), grup-2'den 2 (% 6.9) hastada görüldü (Sırasıyla p=0.353, p=0.671).

31. Grup-1'den 12 hastanın (% 41.4), grup-2'den 13 hastanın (% 43.3) tedavi sırasında ağızda acı tat yakınması oldu (p=0.879).

32. Tedavi sonrası grup-1'den 17 (% 58.6), grup-2'den 21 (% 70) hastanın yakınmaları tamamen kaybolurken, grup-1'den 4 (% 13.8), grup-2'den 2 (% 6.7) hastanın yakınmalarında değişiklik olmadığı görüldü (p=0.361, p=0.424).

33. İki haftalık standart üçlü tedavi alan grup-1'deki hastaların % 60.0'ında, 1 haftalık üçlü tedavi alan grup-2'deki hastaların % 55.2'sinde *H. pylori* eradike edildi. Her iki grup arasında eradikasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.708).

ÖZET

Çocukluk Çağı Helicobacter pylori Enfeksiyonu Eradikasyonunda 7 ve 14 Günlük Tedavilerin Karşılaştırılması

Amaç: Dünya genelinde çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda çeşitli tedavi rejimleri kullanılmış ancak henüz en iyi yöntemin ne olduğu konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Çocuklarda birinci basamak tedavide en sık kullanılan Amoksisilin, Klaritromisin ve PPİ (Proton pompa inhibitörü) kombinasyonunun ne sürede verileceği konusunda da ortak bir karar oluşturulamamıştır. Çalışmamızda çocukluk çağı *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde, Amoksisilin, Klaritromisin ve Omeprazolden oluşan 1 ve 2 haftalık üçlü tedavilerin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'na epigastrik karın ağrısı, doygunluk hissi, şişkinlik, ağza acı su gelme, midede yanma, aşırı geğirme, retrosternal yanma, bulantı, kusma gibi dispeptik yakınmalar ile başvuran ve endoskopik biyopsi sonrasında histolojik olarak *H. pylori* enfeksiyonu tanısı alan, 6-18 yaş arasındaki 59 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Grup-1'i oluşturan 30 hastaya (18 erkek/12 kız, yaş ortalamaları: 12.3±3.1 yıl) 2 hafta süreyle Amoksisilin (50 mg/kg/g), Klaritromisin (15 mg/kg/g) ve 1 ay süreyle Omeprazol (1 mg/kg/g) verilirken, grup-2'yi oluşturan 29 hastaya (12 erkek/17 kız, yaş ortalamaları; 11.9±2.9 yıl) ise aynı dozlarda 1 hafta süreyle Amoksisilin, Klaritromisin ve 14 gün süreyle Omeprazol tedavileri verildi. Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra üre nefes testi yapılarak hastaların eradikasyon durumları değerlendirildi ve üre nefes testi negatif bulunan hastalarda *H. pylori* eradikasyonunun sağlandığı kabul edildi.

Bulgular: İki haftalık standart üçlü tedavi alan hastaların % 60.0'ında, 1 haftalık üçlü tedavi alan hastaların % 55.2'sinde *H. pylori*'nin eradike edildiği görüldü. Her iki grup arasında eradikasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.708).

Sonuç: *H. pylori* eradikasyonunda 1 ve 2 haftalık üçlü tedaviler arasında etkinlik açısından fark saptanmadı. Ancak her iki tedavi yöntemi de tedavide istenilen eradikasyon oranlarını sağlayamadığından çocukluk çağı *H. pylori* eradikasyonunda her iki tedavi yöntemi de yetersizdir.

Anahtar Sözcükler: *Helicobacter pylori*, çocukluk çağı, 7 günlük üçlü tedavi, 14 günlük standart üçlü tedavi, eradikasyon

ABSTRACT

Comparison of 7-Day Treatment with 14-Day Treatment for Helicobacter pylori Eradication in Childhood

Objective: Several treatment modalities have been used throughout the world for the eradication of *H. pylori* in children; however, no consensus has been reached yet about the best method. Common opinion has not been established for the period of administration of Amoxicillin, Clarithromycin and PPI (proton pump inhibitor) combination used most frequently in the first line treatment of children. In our study, the aim was to compare the efficacies of the triple treatment containing Amoxicillin, Clarithromycin and Omeprazole for periods 1 and 2 weeks.

Materials and Methods: Fifty-nine patients between 6 and 18 years of age who where admitted to the Pediatric Gastroenterology Department of Ankara University School of Medicine with dyspeptic complaints including epigastric pain, sense of fullness, flatulence, reflux, burning sensation in the stomach, over belching, retrosternal burning sensation, nausea or vomiting and histologically diagnosed with *H. pylori* after endoscopic biopsy were included. The thirty patients constituting the Group-1 (18 boys and 12 girls, average age: 12.3±3.1 years) were administered Amoxicillin (50 mg/kg/g) and Clarithromycin (15 mg/kg/g) for 2 weeks and Omeprazole (1 mg/kg/g) for 1 month, while the 29 patients constituting the Group-2 (12 boys and 17 girls, average age: 11.9±2.9 years) were administered Amoxicillin and Clarithromycin for 1 week and Omeprazole for 14 days, all in the same dosages. Urea breath test was performed at weeks 4 to 6 following the completion of the treatment to evaluate eradication; *H. pylori* eradication was considered to be ensured in case of negative urea breath test.

Findings: It was found that *H. pylori* was eradicated in 60.0% of the patients receiving 2-week standard triple therapy and in 55.2% of the patients receiving 1-week triple therapy. No statistically significant differences were seen between the two groups as regards the eradication rates (p=0.708).

Conclusion: As regards the eradication of *H. pylori*, no differences were found in the efficacies of 1- and 2-week triple therapies. However, since the expected eradication rates could not be achieved with neither of the treatment modalities, both of these treatment modalities are insufficient for the eradication of childhood *H. pylori* infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, childhood, 7-day triple treatment, 14-day standard triple treatment, eradication

KAYNAKLAR

1. Blaser MJ, Atherton JC. Helicobacter pylori persistence; biology and disease. J Clin Invest 2004; 113: 321-333.
2. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1: 1273-1275.
3. Özden A. Helicobacter Pylori 2006 ‘’WGO-OMGE Practice Guideline’’ ve ‘’Maastricht III Florence Consensus Report 2005’’. Güncel Gastroenteroloji 2006; 10: 287-291.
4. Rowland M, Daly L, Vaughan M, Higgins A, Bourke B, Drumm B. Age-specific incidence of Helicobacter pylori. Gastroenterology 2006; 130: 65-72.
5. Gold BD, Coletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, Macarthur C, Snyder J, Sherman PM. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 490-497.
6. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, Yamaoka Y, Berenson GS. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: a follow-up study from infancy to adulthood. Lancet 2002; 359: 931-935.
7. Sabbi T, De Angelis P, Dall’Oglio L. Helicobacter pylori infection in children: management and pharmacotherapy. Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 577-585.
8. Stabile EB, Smith BR, Weeks DL. Helicobacter pylori infection and surgical disease-Part 1. Curr Probl Surg 2005; 42: 756-789.
9. Owen RJ. Helicobacter. In: Borriella SP, Murray PR, Funke G, eds. Topley Wilson’s Microbiology and Microbial Infections, Bacteriology. 10th ed. Volume 2, London: ASM Press, 2005: 1563-1590.
10. Bartnik W. Clinical aspects of Helicobacter pylori infection. Pol Arch Med Wewn 2008; 118: 426-430.
11. Bruce MG, Maaroos HI. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2008; 13: 1-6.

12. Elitsur Y, Yahav J. Helicobacter pylori Infection in Pediatrics. Helicobacter 2005; 10: 47-53.
13. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Madrazo A, Oderda G, Seo JK, Sullivan P, Toyoda S, Weaver L, Wu TC. Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 128-133.
14. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. Helicobacter pylori diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. Eur J Pediatr 2010; 169: 15-25.
15. Cirak MY, Akyon Y, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori. Helicobacter 2007; 12: 4-9.
16. Wallis-Crespo MC, Crespo A. Helicobacter pylori infection in pediatric population: epidemiology, pathophysiology and therapy. Fetal Pediatr Pathol 2004; 23: 11-28.
17. Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner. Helicobacter pylori: diagnosis and treatment. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25: 549-556.
18. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 2008; 134: 306-323.
19. Usta Y, Özen H. Helicobacter pylori enfeksiyonu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 136-145.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ, The European Helicobacter Study Group (EHSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56; 722-781.
21. International Agency for Research on Cancer World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon, IARC 1994; 61: 177-240.
22. Bohr URM, Annibale B, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection-other Helicobacters. Helicobacter 2007; 12: 45-53.

23. Veres G, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection in pediatrics. Helicobacter 2007; 12: 38-44.
24. Egan BJ, O'Connor HJ, O'Morain CA. What is new in the management of Helicobacter pylori? Ir J Med Sci 2008; 177: 185-188.
25. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 603-609.
26. Uygun A. Helikobakter pilori enfeksiyonunda birinci basamak tedavi. Güncel Gastroenteroloji 2007; 11: 1-8.
27. Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR, Goodwin CS, Blincow ED. Rapid urease test in the management of Camphylobacter pyloridis-associated gastritis. Am J Gastroenterol 1987; 82: 200-210.
28. Lambert MA, Patton CM, Barrett TJ, Moss CW. Differentiation of Campylobacter and Campylobacter-like organisms by cellular fatty acid composition. J Clin Microbiol 1987; 25: 706-713.
29. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. Int J Syst Bacteriol 1989; 39: 397-405.
30. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus development panel on Helicobacter pylori in particular disease. JAMA 1994; 272: 65-66.
31. Washington CW, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GV, Schreckenberger PC. Curved Gram negative bacilli and oxidase-positive fermenters: Campylobacteriaceae and Vibrionaceae. In: Koneman EW, eds. Color Atlas and Textbook of Diagnostic, 6th edition. USA: Lippincott's Williams &Wilkins, 2006: 393-408.
32. Dunn BE, Cohen H, Blaser M. Helicobacter pylori. J Clin Microbiol Rev 1997; 10: 720-741.
33. Chan WY, Hui PK, Leung KM, Chow J, Kwok F, Ng Cs. Coccoid forms of helicobacter pylori in the human stomach. Am J Clin Pathol 1994; 102: 503-507.

34. Özden A. Mikrop ve mide hastalıkları. Birinci Basım. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı Fersa Matbaacılık, 2004.
35. Marais A, Mendz GL, Hazell SL, Mégraud F. Metabolism and genetics of Helicobacter pylori: the genome era. Microbiol Mol Biol Rev 1999; 63: 642-674.
36. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175-1186.
37. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of Helicobacter Pylori infection in Early Childhood: Independent Contributions of Infected Mothers, Fathers and Siblings. Am J Gastroenterol 2009; 104: 182-189.
38. Logan RPH, Walker MM. ABC of upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. BMJ 2001; 323: 920-922.
39. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2007; 12: 1-3
40. Halitim F, Vincent P, Michaud L, Kalach N, Guimber D, Boman F, Turck D, Gottrand F. High rate of Helicobacter pylori reinfection in children and adolescents. Helicobacter 2006; 11: 168–72.
41. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoğlu E. Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. Turk J Pediatr 2003; 45: 114-122.
42. Saner G, Elkabes B, Ocal C, Suoglu OD, Sökücü S. Helicobacter pylori infection in Turkish children undergoing endoscopical investigation. 10 th International Congress of Infectious Disease, abstract book, 175, Singapore, 11-14 March 2002.
43. Selimoglu MA, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in children living in eastern Turkey. Pediatr Int 2002; 44: 666-669.
44. Sokucu S, Suoglu OD, Turkkan E, Elkabes B, Ozden T, Saner G. Helicobacter pylori infection in Turkish children with gastrointestinal symptoms and evaluation of serology. Turk J Pediatr 2002; 44: 102-108.
45. Doğancı T, Kansu A, Doğancı L, Girgin N. 6 ay-5 yaş arası çocuklarda H. pylori seroprevalansı. Turk J Gastroenterol 1998; 2: 138-145.

46. Chen J, Bu XL, Wang QY, Hu PJ, Chen MH. Decreasing seroprevalence of Helicobacter pylori infection during 1993–2003 in Guangzhou, southern China. Helicobacter 2007; 12: 164–9.
47. Fujimoto Y, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Sawayama Y, Hayashi J. Intrafamilial transmission of Helicobacter pylori among the population of endemic areas in Japan. Helicobacter 2007; 12: 170-176.
48. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, Blashenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB, Graham DY, Malaty HM. Dramatic changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 428-432.
49. Özden A, Bozdayı G, Özkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori infection over the last 10 years in Turkey. Turk J Gastroenterol 2004; 15: 156-158.
50. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to Helicobacter pylori prevalence in an adult population in Brazil. Helicobacter 2007; 12: 82-88.
51. Naja F, Kreiger N, Sullivan T. Helicobacter pylori infection in Ontario: prevalence and risk factors. Can J Gastroenterol 2007; 21: 501-506.
52. Naous A, Al-Tannir M, Naja Z, Ziade F, El-Rajab M. Fecoprevalence and determinants of Helicobacter pylori infection among asymptomatic children in Lebanon. J Med Liban 2007; 55: 138-144.
53. Cave DR. How is Helicobacter pylori transmitted? Gasrtoenterology 1997; 113: 9-14.
54. Vaira D, Holton J, Rıccı C, Menegatti M, Gatta L, Berardi S, Tampieri A, Miglioli M. Review article: the transmission of Helicobacter pylori from stomach to stomach. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 33-42.
55. Queralt N, Bartolome R, Araujo R. Detection of Helicobacter pylori in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. J Appl Microbiol 2005; 98: 889-895.
56. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risc factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. Lancet 1991; 22: 1503-1506.

57. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of Helicobacter pylori from human faeces. Lancet 1992; 340: 1194-1195.
58. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V Russell RG, Wasserman SS, Morris JG Jr. Seroprevalance of Helicobacter pylori in Chile: Vegetables may serve as one route of transmission. J Infect Dis 1993; 168: 222-226.
59. Grubel P, Hoffman JS, Chong FK. Vector potential of houseflies (Musca domestica) for Helicobacter pylori. J Clin Microbiol 1997; 35: 1300-1303.
60. Allaker RP, Young KA, Hardie JM, Domizio P, Meadows NJ. Prevalance of Helicobacter pylori at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. J Med Microbiol 2002; 51: 312-317.
61. Young KA, Akyon Y, Rampton DS, Barton SG, Allaker RP, Hardie JM, Feldman RA. Quantitative culture of Helicobacter pylori from gastric juice: the potential for transmission. J Med Microbiol 2000, 49: 343-347.
62. Gold BD, Khanna B, Huang LM. Helicobacter pylori acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity. Pediatr Res 1997; 41: 641-646.
63. Georgepoulos SD, Mentis AF, Spiliadis CA. Helicobacter pylori infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene patterns. Gut 1996; 39: 634-638.
64. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of Helicobacter pylori infection. N Eng J Med 1990; 322: 359-363.
65. Katoh M, Saito D, Noda T, Yoshida S, Oguro Y, Yazaki Y, Sugimura T, Terada M. Helicobacter pylori may be transmitted through gastrofiberscope even after manual hyamine washing. Jpn J Cancer Res 1993; 84: 117-119.
66. Goh KL, Parasakthi N, Ong KK. Prevalence of Helicobacter pylori infection in endoscopy and non-endoscopy personnel: results of field survey with serology and 14 C-urea breath test. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 268-270.
67. Noone PA, Waclawski ER, Watt AD. Are endoscopy nurses at risk of infection with Helicobacter pylori from their work? Occup Med 2006; 56: 122-128.
68. Luzza E, Maletta M, Imeneo M, Fabiano E, Doldo P, Biancone L, Pallone F. Evidence against an increased risc of Helicobacter pylori infection in dentists: a serological and salivary study. Eur Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 773-776.

69. Jones NL, Sherman P, Fallone CA, Flook N, Smaill F, Van Zanten SV, Hunt R, Thomson A, Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents-An evidence-based evalution. Can J Gastroenterol 2005; 19: 399-408.
70. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. European Pediatric Task Force On Helicobacter pylori. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 207-213.
71. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2005; 10: 5-13.
72. Erdem B. Campylobacter ve Helicobacter. In: Ustaçelebi Ş, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 1999: 531–40.
73. Doğan Y, Barış S, Erkan T, Önal Z, Usta M, Çokuğraş FÇ, Kutlu T. Çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonu: Yakınma, endoskopik bulgu, tanı yöntemleri ve tedavi sonrası eradikasyon oranlarının değerlendirilmesi. Türk Ped Arş 2007; 42: 98-102.
74. Özçay F, Koçak N, Saltik Temizel IN, Demir H, Özen H, Yüce A, Gürakan F. Helicobacter pylori Infection in Turkish Children: Comparison of Diagnostic Tests, Evaluation of Eradication Rate, and Changes in Symptoms after Eradication. Helicobacter 2004; 9: 242-248.
75. Yılmaz YA. Helicobacter pylori: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 182-186.
76. Rowland M, Bourke B, Drumm B. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. In: Walker WA, Sherman PM, Goulet O, Shneider BL, Kleinmann RE, Sanderson IR eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. 4 th ed. Ontario: BC Decker, 2004: 491-512.
77. Czinn SJ. Helicobacter pylori infection: detection, investigation, and manegement. J Pediatr 2005; 146: S21-S26.
78. Hamlet AK, Erlandsson KI, Olbe L, Svennerholm AM, Backman VE, Pettersson AB; A simple, rapid, and highly reliable capsule-based 14C urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 1058-1063.

79. Kuloğlu Z, Kansu A, Kirsaçlioğlu CT, Ustündağ G, Aysev D, Ensari A, Küçük NO, Girgin N. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and (14)C-urea breath test for the diagnosis and eradication of Helicobacter pylori infection in children. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 62: 351-356.
80. Maeda S, Mentis AF. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter 2007; 12: 10-14.
81. Tsuda M, Karita M, Morshed MG, Okita K, Nakazawa T. A urease-negative mutant of Helicobacter pylori constructed by allelic exchange mutagenesis lack the ability to colonize the nude mouse stomach. Infect Immun 1994; 62: 3586-3589.
82. Eaton K, Brooks CL, Morgan DR. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by Helicobacter pylori in-gynotobiotic piglets. Infect Immun 1991; 59: 2470-2475.
83. Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of Campylobacter pylori. J Med Microbiol 1988; 26: 93-99.
84. Lamarque D, M Peek R Jr. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2003; 8: 21-30.
85. Kantarceken B, Aladag M, Koksal F, Harputluoglu M, Karincaoglu M. Association of CagA and VacA presence with ulcer and non-ulcer dyspepsia in a Turkish population. World J Gastroenterol 2003; 9: 1580-1583.
86. Öztaş E, Bektaş M, İdilman R, Özden A. Helikobakter pylori (+) fonksiyonel dispepside 7 ve 14 günlük pantoprazol temelli üçlü kombinasyon tedavisinin eradikasyona ve eradikasyonun semptomlara olan etkinliğinin değerlendirilmesi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2008; 7: 160-167.
87. Kadanalı A, Özkurt Z. Helicobacter Pylori İnfeksiyonu: Epidemiyoloji, Patogenez ve İlişkili Hastalıkları. Klimik dergisi 2004; 17: 146-150.
88. Boyle JT. Recurrent abdominal pain: an update. Ped Rev 1997; 18: 310-320.
89. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut 1999; 45: 60-8.

90. American Academy of Pediatrics North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Chronic Abdominal Pain in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 249-261.
91. van der Meer SB, Forget PP, Loffeld RJ, Stobberingh E, Kuijten RH, Arends JW. The prevalence of Helicobacter pylori serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. Eur J Pediatr 1992; 151: 799-801.
92. McCallion WA, Bailie AG, Ardill JE. Helicobacter pylori, hypergastrinemia, and recurrent abdominal pain in children. J Pediatr Surg 1995; 30: 427-429.
93. Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, Zimmerman SE, Croffie JM, Lee CH, Fitzgerald JF. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. Pediatrics 1995; 96: 211-215.
94. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. Helicobacter pylori and abdominal symptoms: A population based study among preschool children in Southern Germany. Pediatrics 1998; 101: 634-637.
95. O'Donahoe JM, Sullivan PB, Scott R, Rogers T, Brueton MJ, Barltrop D. Recurrent abdominal pain and Helicobacter pylori in a community-based sample of London children. Acta Paediatr 1996; 85: 961-964.
96. Hardikar W, Feekery C, Oberklaid E. Helicobacter pylori and recurrent abdominal pain in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 22: 148-152.
97. Macharthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. JAMA 1995; 273: 729-734.
98. Tindberg Y, Neyren O, Blennow M, Granström M. Helicobacter pylori infection and abdominal symptoms among Swedish school children. J Pediart Gastroenterol Nutr 2005; 41: 33-38.
99. Kansu A, Kalaycı AG, Ulukol B, Doğancı T, Girgin N. Importance of Helicobacter pylori in the etiology of chronic abdominal pain. Turk J Gastroenterol 1999; 10: 24-26.
100. Vandenplas Y. The role of Helicobacter pylori in paediatrics. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 315-321.
101. Peterson WL, Fendrick MA, Cave RD, Peura DA, Garbedian-Ruffalo SM, Laine L. Helicobacter pylori-Releated disease: Guidelines for Testing and

Treatment. Arch Intern Med 2000; 160: 1285-1291.

102. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalance of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 59-69.
103. Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppala K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. Scand J Gastroenterol 1990; 25: 966-973.
104. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD003840.
105. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330: 1267-1271.
106. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ 1991; 302: 1302-1305.
107. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. NEJM 1991; 325: 1132-1136.
108. Huan JQ, Zheng GF, Sumanack K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterol 2003; 125: 1636-1644.
109. Rothenbacher D, Brenner H. Burden of Helicobacter pylori and Helicobacter pylori-related diseases in developed countries: Recent developments and future implications. Microbes Infect 2003; 5: 693-703.
110. Cavanna L, Pagani R, Seghini P, Zangrandi A, Paties C. High grade B-cell gastric lymphoma with complete pathologic remission after eradication of Helicobacter pylori infection: report of a case and review of the literature. World J Surg Oncol. 2008; 6: 1-7.
111. Ferreri AJ, Ernberg I, Copie-Bergman C. Infectious agents and lymphoma development: molecular and clinical aspects. J Intern Med 2009; 265: 421-438.
112. Hershko C, Ronson A. Iron Deficiency, Helicobacter Infection and Gastritis. Acta Haematol 2009; 122: 97-102.

113. Muhsen K, Cohen D. Helicobacter pylori Infection and Iron Stores: A Systematic Review and Meta-analysis. Helicobacter 2008; 13: 323-340.
114. Zhang ZW, Patchett SE, Perrett D, Katelaris PH, Domizio P, Farthing MJ. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. Gut 1998; 43: 322-326.
115. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Iovino P, Palumbo A, Tortora R, Amoruso D, Mazzacca G. Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals. Dig Liver Dis 2004; 36: 455-460.
116. Choe YH, Kim SK, Hong YC. Helicobacter pylori infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. Arch Dis Child 2000; 82: 136–140.
117. Bourke B, Ceponis P, Chiba N, Czinn S, Ferraro R, Fischbach L, Gold B, Hyunh H, Jacobson K, Jones NL, Koletzko S, Lebel S, Moayyedi P, Ridell R, Sherman P, van Zanten S, Beck I, Best L, Boland M, Bursey F, Chaun H, Cooper G, Craig B, Creuzenet C, Critch J, Govender K, Hassall E, Kaplan A, Keelan M, Noad G, Robertson M, Smith L, Stein M, Taylor D, Walters T, Persaud R, Whitaker S, Woodland R: Canadian Helicobacter Study Group. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents-an evidence-based evaluation. Can J Gastroenterol 2005; 19: 399-408.
118. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009; 113: 1231-1240.
119. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of Helicobacter pylori eradication on plateled recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Paediart 2003; 92: 1153-1157.
120. Kodama M, Kitadai Y, Ito M, Kai H, Masuda H, Tanaka S, Yoshihara M, Fujimura K, Chayama K. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after Helicobacter pylori eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Helicobacter 2007; 12: 36-42.
121. Bravo E, Mera R, Reina J, Pradilla A, Alzate A, Fontham E, Correa P. Impact

of Helicobacter pylori infection on growth of children: a prospective cohort study. J Pediatr Gastr Nutr 2003; 37: 614-619.

122. Mera RM, Correa P, Fontham EE, Reina JC, Pradilla A, Alzate A, Bravo LE. Effects of a new Helicobacter pylori infection on height and weight in Colombian children. Ann Epidemiol 2006; 16: 347-351.
123. Thomas JE, Dale A, Bunn JE, Harding M, Coward WA, Cole TJ, Weaver LT. Early Helicobacter pylori colonisation: the association with growth faltering in The Gambia. Arch Dis Child 2004; 89: 1149-1154.
124. Dale A, Thomas JE, Darboe MK, Darboe MK, Coward WA, Harding M, Weaver LT. Helicobacter pylori infection, gastric acid secretion and infant growth. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 26: 393-397.
125. Richter T, List S, Muller DM, Deutscher J, Uhlig HH, Krumbiegel P, Herbarth O, Gutsmuths FJ, Kiess W. Five- to 7-year-old children with Helicobacter pylori infection are smaller than Helicobacter-negative children: a cross-sectional populationbased study of 3,315 children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 472-475.
126. Chimonas MA, Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, Dunaway E, Gessner BD. Asymptomatic Helicobacter pylori infection and iron deficiency are not associated with decreased growth among Alaska Native children aged 7–11 years. Helicobacter 2006; 11: 159-167.
127. Ozcay F, Demir H, Ozen H, Gürakan F, Saltik IN, Yüce A, Koçak N. Normal growth in young children with Helicobacter pylori infection. J Pediatr Gastr Nutr 2002; 35: 102.
128. Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R, Ghoos Y, Peeters M, Annese V, Quitadamo M, Latiano A, Rutgeerts P, Andriulli A. Helicobacter pylori infection and growth delay in older children. Arch Dis Child 1997; 77: 46-49.
129. Soylu OB, Ozturk Y. Helicobacter pylori infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children. Eur J Pediatr 2008; 167: 557-562.
130. Gulcan M, Ozen A, Karatepe HO, Gulcu D, Vitrinel A. Impact of H. Pylori on Growth: Is the Infection or Mucosal Disease Related to Growth Impairment? Dig Dis Sci 2010; DOI 10.1007/s10620-009-1091-y.

131. Khurana R, Fischbach L, Chiba N, VAN Zanten SV, Sherman PM, George BA, Goodman KJ, Gold BD. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication treatment efficacy in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 523-536.
132. Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C, Guimber D, Mougenot JF, Tounian P, Lenaerts C, Roquelaure B, Lachaux A, Morali A, Dupont C, Maurage C, Husson MO, Barthélemy P. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of Helicobacter pylori in children with gastritis: a prospective randomized double-blind trial. J Pediatr 2001; 139: 664-668.
133. Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P, Urruzuno P, Romano C, Gottrand F, Gómez MJ, Ravelli A, Gandullia P, Roma E, Cadranel S, De Giacomo C, Canani RB, Rutigliano V, Pehlivanoglu E, Kalach N, Roggero P, Celinska-Cedro D, Drumm B, Casswall T, Ashorn M, Arvanitakis SN; European Pediatric Task Force on Helicobacter pylori. Results from the pediatric European register for treatment of Helicobacter pylori (PERTH). Helicobacter 2007; 12: 150-156.
134. Riquelme A, Soza A, Pedreros C, Bustamante A, Valenzuela F, Otarola F, Abbott E, Arellano M, Medina B, Pattillo A, Greig D, Arrese M, Rollan A. Optimal length of triple therapy for Helicobacter pylori eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. World J Gastroenterol 2007; 13: 2967-2972.
135. Faber J, Bar-Meir M, Rudensky B, Schlesinger Y, Rachman E, Benenson S, Sirota G, Stankiewic H, Halle D, Wilschanski M. Treatment regimens for Helicobacter pylori infection in children: is in vitro susceptibility testing helpful? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 571-574.
136. Kato S, Konno M, Maisawa S, Tajiri H, Yoshimura N, Shimizu T, Toyoda S, Nakayama Y, Iinuma K. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multi-center study. J Gastroenterol 2004; 39: 838-843.
137. Khurana R, Fischbach L, Chiba N, Veldhuyzen van Zanten S. An update on anti-Helicobacter pylori treatment in children. Can J Gastroenterol 2005; 19: 441-445.

138. Eren M, Dinleyici EÇ, Hekim S. Third-line Rescue Therapy with Levofloxacin Based Protocol for H. pylori Eradication in Children. J Pediatr Inf 2009; 3: 98-103.
139. Usta Y, Saltik-Temizel IN, Demir H, Uslu N, Ozen H, Gurakan F, Yuce A. Comparison of short- and long-term treatment protocols and the results of second-line quadruple therapy in children with Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol 2008; 43: 429-433.
140. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 1-12.
141. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for Helicobacter pylori eradication: the HYPER Study. Gut 2007; 56: 475-479.
142. Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of Helicobacter pylori eradication treatment schedules in children. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 59-66.
143. Dehghani SM, Erjaee A, Imanieh MH, Haghighat M. Efficacy of the standard quadruple therapy versus triple therapies containing proton pump inhibitor plus amoxicillin and clarithromycin or amoxicillin-clavulanic acid and metronidazole for Helicobacter pylori eradication in children. Dig Dis Sci 2009; 54: 1720-1724.
144. Bahremand S, Nematollahi LR, Fourutan H, Tirgari F, Nouripour S, Mir E, Aghakhani S. Evaluation of triple and quadruple Helicobacter pylori eradication therapies in Iranian children: a randomized clinical trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 511-514.
145. Rajindrajith S, Devanarayana NM, de Silva HJ. Helicobacter pylori infection in children. Saudi J Gastroenterol 2009; 15: 86-94.
146. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment. Ann Intern Med 2008; 148: 923-931.

147. Marshall B. Sequential therapy for Helicobacter pylori: a worthwhile effort for your patients. Ann Intern Med 2008; 148: 962-963.
148. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magistà AM, Boscarelli G, Piscitelli D, Amoruso A, Di Leo A, Miniello VL, Francavilla A, Cavallo L, Ierardi E. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial. Gastroenterol 2005; 129: 1414-1419.
149. Kalach N, Serhal L, Bergeret M, Spyckerelle C, Dupont C, Raymond J. Sequential therapy regimen for Helicobacter pylori infection in children. Arch Pediatr 2008; 15: 200-201.
150. Üstündağ GH. (2010). Çocukluk çağı Helicobacter pylori infeksiyonu tedavisinde ardışık tedavi ile üçlü tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Yan dal uzmanlık tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. A. Kansu)
151. Chan KL, Zhou H, Ng DK, Tam PK. A prospective study of a one-week nonbismuth quadruple therapy for childhood Helicobacter pylori infection. J Pediatr Surg 2001; 36: 1008-1011.
152. Nagahara A, Miwa H, Ogawa K, Kurosawa A, Ohkura R, Iida N, Sato N. Addition of metronidazole to rabeprazole-amoxicillin-clarithromycin regimen for Helicobacter pylori infection provides an excellent cure rate with five-day therapy. Helicobacter 2000; 5: 88-93.
153. Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernández M, Pérez-Aisa A, Fernández-Bermejo M, Tomas A, Barrio J, Bory F, Almela P, Sánchez-Pobre P, Cosme A, Ortiz V, Niño P, Khorrami S, Benito LM, Carneros JA, Lamas E, Modolell I, Franco A, Ortuño J, Rodrigo L, García-Durán F, O'Callaghan E, Ponce J, Valer MP, Calvet X; H. pylori Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Second-line rescue therapy with levofloxacin after H. pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. Am J Gastroenterol 2008; 103: 71-76.

154. Kim MN, Kim N, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Kim JS, Jung HC, Song IS. The effects of probiotics on PPI-triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2008;13: 261-268.
155. Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, Magistá AM, de Canio A, Maurogiovanni G, Ierardi E, Cavallo L, Francavilla R. Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomized placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1461-1468.
156. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 647-654.
157. Megraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing, Gut 2004; 53: 1374-1384.
158. Egan BJ, Katicic M, O'Connor HJ, O'Morain CA. Treatment of Helicobacter pylori. Helicobacter 2007; 12: 31-37.
159. Sherman PM, Appropriate strategies for testing and treating helicobacter pylori in children: when and how? Am J Med 2004; 117: 30S-35S.
160. De Giacomo C, Valdambrini V, Lizzoli F, Gissi A, Palestra M, Tinelli C, Zagan M, Bazzoli F. A population-based survey on gastrointestinal tract symptoms and Helicobacter pylori infection in children and adolescents. Helicobacter 2002; 7: 356-363.
161. Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of Helicobacter pylori in children. J Clin Microbiol 1994; 32: 461-463.
162. Murphy MS, Eastham EJ, Jimenez M, Nelson R, Jackson RH. Duodenal ulceration: review of 110 cases. Arch Dis Child 1987; 62: 554-558.
163. Rothenbacher D, Inceoglu J, Bode G, Brenner H. Acquisition of Helicobacter pylori infection in a high risk population occurs within the first 2 years of life. J Pediatr 2000; 136: 744-748.
164. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, Yamaoka Y, Berenson GS. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: a follow-up study from infancy to adulthood. Lancet 2002; 359: 931-935.

165. Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D. The mother as source of Helicobacter pylori infection. Epidemiology 2006; 17: 332-334.
166. Farrell S, Doherty GM, Milliken I, Shield MD, McCallion WA. Risk factors for Helicobacter pylori infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 149-152.
167. Muhsen KH, Athamna A, Athamna M, Spungin-Bialik A, Cohen D. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori infection among healthy 3- to 5-year-old Israeli Arab children. Epidemiol Infect 2006; 134: 990-996.
168. Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, Dall'Oglio L, di Abriola GF, Castro M. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in pediatric patients. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 238-41.
169. Boukthir S, Mrad SM, Kalach N, Sammoud A. Gastric atrophy and Helicobacter pylori infection in children. Trop Gastroenterol 2009; 30: 107-109.
170. Kato S, Nakajima S, Nishino Y, Ozawa K, Minoura T, Konno M, Maisawa S, Toyoda S, Yoshimura N, Vaid A, Genta RM. Association between gastric atrophy and Helicobacter pylori infection in Japanese children: a retrospective multicenter study. Dig Dis Sci 2006; 51: 99-104.
171. Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, Kim JG, Graham DY, El-Zimaity HM. Atrophic gastritis in young children and adolescents. J Clin Pathol 2005; 58: 1189-1193.
172. Altintas E, Sezgin O, Ulu O, Aydin O, Camdeviren H. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating Helicobacter pylori. World J Gastroenterol 2004; 10: 1656-1658.
173. Della Monica P, Lavagna A, Masoero G, Lombardo L, Crocella L, Pera A. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication treatments in a primary care setting in Italy. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1269-1275.
174. Kawakami E, Ogata SK, Portorreal AC, Magni AM, Pardo ML, Patrício FR. Triple therapy with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole for Helicobacter pylori eradication in children and adolescents. Arq Gastroenterol 2001; 38: 203-6.

175. Kalach N, Raymond J, Benhamou PH, Bergeret M, Dupont C. Short-term treatment with amoxycillin, clarithromycin and lansoprazole during Helicobacter pylori infection in children. Clin Microbiol Infect 1999; 5: 235-236.
176. Katicic M, Ticak M, Prskalo M, Naumovski-Mihalic S, Filipec-Kanizaj T, Skurla B, Sabaric B, Colic-Cvrlje V, Papa B. Eradication of Helicobacter pylori infection with two triple therapy regimes of 7, 10, and 14 days: four year experience. Helicobacter 2006; 2: A11.05:p386.
177. Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P, Nardi F, Bella A, Rivera M, Rossi P, Gurnari M, Caracciolo F, Zippi M, Pica R. 2-week triple therapy for Helicobacter pylori infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. Helicobacter 2006; 11: 562-568.
178. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. Clin Ther 2006; 28: 1960-1966.
179. Süoğlu ÖD, Elkabes B, Sökücü S, Öcal C, Çevikbaş U, Saner G. Çocukluk çağında Helicobacter pylori'ye yönelik üçlü eradikasyon tedavisinde proton pompası inhibitörü ile H2 reseptör blokörünün karşılaştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 15-19.