

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HELİKOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONU
TEDAVİSİNDE ARDIŞIK TEDAVİ İLE ÜÇLÜ TEDAVİNİN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzm. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Tez Yöneticisi: Prof.Dr. Aydan KANSU

**Ankara
2010**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“ Çocukluk Çağı Helikobacter Pylori İnfeksiyonu Tedavisinde Ardışık Tedavi ile Üçlü Tedavinin Etkinliğinin Karşılaştırılması ” başlıklı
Dr. Gonca Handan Üstündağ’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05 /04 / 2010

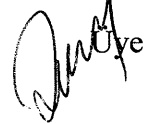

Prof. Dr. Aydan KANSU TANCA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı


Prof. Dr. Fatoş YALÇINKAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Zarife KULOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı
Üye


İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Helicobacter Pylori.....	3
2.2. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunun Epidemiyoloji	4
2.3. H. Pylori Enfeksiyonunun Bulaş Yolları	5
2.4. H.pylori Enfeksiyonunun Patogenezi	9
2.5.H. Pylori Enfeksiyonunun Patolojik Özellikleri	13
2.6. Çocuklarda Helicobacter Pylori Enfeksiyonu.....	15
2.7. Tanı Yöntemleri	18
2.8. Tedavi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Olgular	41
3.2. Üre Nefes Testi	43
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	60
ÖZET.....	63
ABSTRACT.....	65
KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Cag A	: Sitotoksin ilişkili gen
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GIS	: Gastrointestinal sistem
H.pylori	: Helicobacter pylori
HpSA	: Helicobacter pylori dışkı antijeni
LPS	: Lipopolisakkarit
LTC4	: Lökotrien C4
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PPI	: Proton pompa inhibitörleri
ÜNT	: Üre nefes testi
Vac A	: Vakuolize edici sitotoksin

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 4.1. Grupların eradikasyon oranlarını gösteren grafik	49

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Helicobakter pylori'nin salgıladığı maddeler ve doku üzerine etkileri	4
Tablo 2.2. Helicobacter pylori enfeksiyonunda kullanılan tanı yöntemleri.....	19
Tablo 2.3. Helicobacter pylori enfeksiyonu olan çocuklarda tedavi endikasyonları	29
Tablo 2.4. Helicobacter pylori'nin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	30
Tablo 2.5. Çocuklarda H.pylori enfeksiyonunda önerilen ilk basamak tedavi yöntemleri	33
Tablo 2.6. Ardışık tedavi.....	38
Tablo 3.1. Standart üçlü tedavi yöntemi	42
Tablo 3.2. Ardışık tedavi yöntemi	42
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.....	45
Tablo 4.2.Çalışmaya alınan hastaların başvuru yakınmaları	46
Tablo 4.3. Standart üçlü tedavi ve Ardışık tedavi alan hastaların endoskopik bulgularının karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.4. Standart üçlü tedavi ve Ardışık tedavi gruplarında olan hastaların histopatolojik bulgularının karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.5.Tedavi sırasında görülen yan etkilerin gruplara göre dağılımı	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) tüm dünyada en sık gastrointestinal enfeksiyon nedeni olan, gram negatif spiral bir bakteridir (1). İlk kez 1983'de Warren ve Marshall tarafından kronik gastritli hastaların mukozasından izole edilen ve sadece insan mide mukozasına kolonize olabilen bir bakteridir. Yapılan bir çok araştırma, *H.pylori*'nin hem erişkinde hem de çocuklarda kronik gastrit, peptik ülser ve mide kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da 1.derece kanserojen olarak tanımlanmıştır (3).

H. pylori enfeksiyonunun çocukluk çağında alındığı, bu çağdaki sosyoekonomik ve hijyen koşullarına bağlı olarak sıklığının gelişmekte olan ülkelerde yüksek olduğu ve yaşla arttığı bilinmektedir (4). Gelişmiş Batı ülkelerinde 5 yaşın altında *H.pylori* enfeksiyonu daha az görülürken, 50 yaş üzeri toplumun yaklaşık %50'sinin seropozitif olduğu bildirilmektedir (5).Gelişmekte olan ülkelere bildirilen sonuçlar Avrupa ülkelerinden oldukça farklı olup, çocukların %48 ile %55'nin henüz yaşamın ilk 2 yılında enfekte oldukları ve yaşla beraber riskin arttığı, erişkin yaşlarda ise oranın %90'nın üzerine çıktığı bildirilmektedir. (6,7) Ülkemizde de 6ay-5 yaş arası çocuklarda *H. pylori* seroprevalansı %73.3 olarak saptanmış (8) ve Türk çocuklarının 10 yaşından önce *H.pylori* ile enfekte oldukları bildirilmiştir.(9)Sağlıklı erişkinlerde yapılan seroprevalans çalışmalarında %85.8 *H.pylori* pozitifliği bildirilmiştir (10).

H.pylori'nin tanımlanması ile gastrointestinal hastalıklar ile ilgili bir çok gelişme olduysa da, bakterinin tam olarak bulaş yolu, virülans faktörleri ve kimlerin nasıl tedavi edileceği konusunda hala kesin veriler bulunmamaktadır. Özellikle bu konudaki tüm gelişmelere rağmen, bakterinin gastrointestinal sistemden eradikasyonunda henüz istenilen sonuca varılamamıştır.Bakterinin mukus tabakasının altında yüzey epiteline yapışması ve bu bölgeye antibiyotiklerin kolayca ulaşamaması tek bir antibakteriyel ajanla tedavinin imkansız olduğunu göstermiştir. Bu konuda pek çok araştırma olmasına karşın tüm dünyada kabul edilen etkin ve

güvenli standart bir tedavi protokolü yoktur. Çocukluk çağında H. pylori eradikasyonunda son 10 yıldır en sık kullanılan tedavi şekli 2 antibiyotik ve proton pompa inhibitöründen (PPI) oluşan standart üçlü tedavidir. Bu tedavinin etkinliği genel olarak %76 (%57-90) olarak raporlanmaktadır (11). Günümüzde H.pylori enfeksiyonunun antibiyotik direncinin artması, tedavi süresinin uzun olması ve ilaç yan etkileri sonucunda tedaviye uyumun azalması ve artan maliyet nedenleriyle, H. pylori eradikasyonu için daha kısa süreli tedaviler ön plana çıkmıştır. Bunlardan en çok umut vaat edeni ardışık tedavi yöntemidir (12,13). Bu tedavi şeklinde PPI ile beraber 5 gün uygulanan amoksisilin midedeki H.pylori yoğunluğu azaltarak, ikinci 5 gün verilen 3'lü kombinasyon (PPI+klaritromisin+ imidazol grubu bir antibiyotik) tedavisinin etkinliğini arttırdığı ileri sürülmüştür. H.pylori tedavisinde hedef en az %80 olguda eradikasyon sağlamaktır (14). Çocuklarda son yıllarda yapılan bir çalışmada ardışık tedavi ile H.pylori eradikasyon oranı %97.3, standart üçlü tedavi ile %75.7 olarak bulunmuştur (12).

Helicobacter pylori'nin endemik olarak görüldüğü ülkemizde halen standart tedavi yaklaşımı 3'lü kombinasyon tedavisinin 1-2 hafta süreyle uygulanması şeklindedir. Ülkemizde çocukluk yaş grubunda, yukarıda bahsedilen ardışık tedavi uygulaması ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Maastricht III uzlaşma raporunda da Ardışık tedavi protokollerinin özellikle H.pylorinin sık görüldüğü coğrafik bölgelerde denenmesi gerektiği önerilmiştir (15).

Çalışmamızda çocukluk çağı Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisinde ardışık tedavi ile standart üçlü tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Helicobacter Pylori

İlk kez 1983 yılında kültürde başarıyla üretilmesinden sonra H. pylori'nin, birçok gastroduodenal hastalığın özellikle gastrit ve duodenal ülserin etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir (16). Günümüzde H. pylori enfeksiyonu ile gastrik kanser ve gastrik lenfoma arasında ilişki olduğu ve H. pylori'nin gastrik kanser için bir risk faktörü oluşturduğu kabul edilmektedir (17-19).

Helicobacter pylori, Campylobacter cinsine çok benzediğinden önceleri bu genusa ait oldukları düşünülmüştür. Ancak birçok genotipik ve fenotipik özellikleri farklı olduğundan 'Helikobakter' olarak adlandırılmıştır. H. pylori ışık mikroskopu altında spiral şeklinde 0.5x3 mikronmetre boyutlarında gram negatif, mikroaerofilik, çok sayıda flagellası olan, hareketli bir mikroorganizmadır. H.pylori'yi doku örneklerinde sadece Gram boyama tekniği ile ayırt etmek güç olduğundan, Warthin-Starry gümüş boyama, akridin-oranj veya Giemsa boyama teknikleri kullanılarak bakteri izole edilmeye çalışılmaktadır. Bakteri 5-7 gün gibi uzun bir inkübasyon dönemine sahip olup, demir kaynağının bulunduğu kanlı agarda 35- 37°C'de, düşük oksijen konsantrasyonunda ürer. H.pylori'yi diğer Campylobacter'lerden ayıran önemli özellikleri, flagellaları sayesinde hareketli olması, farklı bir protein ve yağ asit kompozisyonuna ve en önemlisi üreaz enzimine sahip olmasıdır. Üreaz enzimi ile bakteri üreyi amonyak ve bikarbonata dönüştürerek kendisini gastrik asitten koruyacak alkali bir ortam sağlar. H. pylori üreaz enzimi dışında başka enzimlere de sahiptir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Helikobakter pylori'nin salgıladığı maddeler ve doku üzerine etkileri

Enzim ve sitotoksinler	Etkileri
Üreaz	Midede yaşamayı sağlar, amonyum oluşturur.
Katalaz	Nötrofil fagositozundan korunma
Süperoksit dismutaz	Nötrofil fagositozundan korunma
Fosfolipaz	Epitelyum hücre zarı ve mukus tabakasının yıkımı
Proteaz	Mukus çözünürlülüğünün artışı
Vakuolize edici sitotoksinler	Epitelyum hücrelerinin yıkımı
Kemoatraktan proteinler	Reaktif oksijen bileşikleri ve interlökin salgılayan hücrelerin atraksiyonu
Sitotoksin ilişkili gen A	Sitotoksin yapımı ve dokuda inflamasyon

2.2. Helicobakter Pylori Enfeksiyonunun Epidemiyoloji

H. pylori enfeksiyonu gelişmiş ve gelişmekte olan tüm dünya ülkeleri için bir sorun olmaya devam etmektedir. Hastalığın seroprevalansı ülkeler ve aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklılık göstermektedir. Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda H. pylori'nin erken çocukluk dönemlerinde, çoğu kez de 5 yaşından önce edinildiği ve enfeksiyonun yaşam süresince devam ettiği bildirilmektedir (20). Libya'da 1-9 yaş arası asemptomatik çocuklarda H.pylori seroprevalansı %50 iken, Güney Amerikada yaşayan Hintli çocukların %80'ininde 3 yaşına gelmeden H.pylori serokonversiyonu geliştirdiği saptanmıştır (21,22). H. pylori prevalansı tüm dünya ülkelerinde yaş ile artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde H. pylori enfeksiyonunun prevalansı çocukluk döneminde %5-10 arasında değişirken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %80-90'lara çıkmaktadır (23). Fransa ve Amerika'da 10 yaşın altındaki çocuklarda %4 olarak bildirilmekte ve yaşla beraber prevalansın arttığı, 20-30 yaşlarında %12-24, 60 yaş civarında ise toplumun %50'sinin seropozitif olduğu bildirilmektedir (24,25). Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde serolojik yöntemle yapılan taramalarda H. pylori sıklığının İrlanda'da 6 yaşın altında

%21.4, 6-8 yaş grubunda %29.6, Belçika'da 6-10 yaş arasında %8, Finlandiya'da 3-18 yaş arasında %10.2 olduğu bildirilmiştir (25,26).

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; Gürakan ve ark., H.pylori sıklığını dispeptik yakınmaları olan çocuklarda %52.5, kontrollerde ise % 41.7 olarak bildirmişlerdir (27). Ertem ve ark., İstanbul'da yaşayan 3-12 yaş arası 327 çocukta üre nefes testi ile H.pylori enfeksiyon oranını %49.5 olarak bulmuştur (28). Yine İstanbul'da çeşitli nedenlerle endoskopi yapılan 464 çocukta histoloji ve hızlı üreaz testi ile saptanan enfeksiyon oranı %27.8'dir (29). Sökücü ve ark., 180 çocuğu kapsayan çalışmasında endoskopik bulguları normal olan çocukların %20'si H.pylori ile enfekte iken, duodenal ülseri olanların %71.4'ünde bakteri varlığı saptanmıştır (30). Selimoğlu ve ark.ları Doğu Anadolu bölgesinde yaşayan çocuklarda yaptıkları seroepidemiolojik çalışmada seroprevalansı %44 bulmuşlardır (31). Doğanç ve ark.ları ise 6 ay ile 5 yaş arası çocuklarda seroprevalansı %73 olarak bildirmişlerdir(8).

Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocukların maruz kaldıkları çevresel faktörler (düşük sosyoekonomik durum, yetersiz eğitim, kirli içme su kaynaklarının kullanımı, kötü hijyen koşulları, aile içi enfeksiyon vb.) H.pylori enfeksiyonu için risk faktörleridir (32).

Gelişmekte olan ülkelerde H.pylori enfeksiyonunun daha sık görülmesi ile ilgili diğer bir hipotez de; özellikle erken çocukluk döneminde sıklıkla görülen malnütrisyonun ve buna bağlı hipoklorhidrinin enterik enfeksiyonlarla birlikte H.pylori enfeksiyonu için de risk faktörü oluşturmasıdır (33).

2.3. H. Pylori Enfeksiyonunun Bulaş Yolları

Helicobacter pylori için bilinen tek kaynak insan midesidir. Enfeksiyon için fekal-oral, oral-oral geçiş yolları bildirilmekle beraber, yaşamın erken dönemlerinde insandan insana olan geçiş en önemli bulaş yolu olarak görülmektedir(12).

Sosyoekonomik durum, enfekte içme suyu ve aile içi kalabalığın enfeksiyonun yayılımında önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (34,35).

H. pylori seroprevalansının bakım evlerinde, gastroenterologlar ve endoskopi hemşireleri arasında yüksek olması enfeksiyon geçişinin insandan insana olduğunu düşündürmektedir. Gastroenteroloji ünitelerinde çalışan personel ve endoskopistler arasında yapılan çalışmalarda H. pylori sıklığının %53 ile %69 arasında değiştiği ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (36,37). Goh ve ark. 135 endoskopi personeline seroloji ve 13C üre nefes testi ile H. pylori prevalansını araştırmışlar ve kontrol grubu ile çalışma grubu arasında anlamlı fark saptamışlardır (%11.3 kontrol, %32.9 çalışma grubu) (36). Endoskopi hemşireleri ve diş hekimlerinde H. pylori sıklığının kan-donör kontrollerinden farklı olmadığı saptanmıştır (38). Bakterinin tükürük, diş plakları ve oral mukozada PCR ile izole edilmesi de oral yoldan bulaşı desteklemektedir (39).

Ev içi bulaşı incelemek üzere enfekte asemptomatik veya semptomatik erişkinlerin eşlerinde ve çocuklarında yapılan araştırmalarda kontrol gruplarına oranla riskin yaklaşık 7 –10 kat arttığı saptanmıştır (40). Anne-babanın, özellikle annenin H.pylori ile enfekte olması enfeksiyonun çocuğa geçmesinde önemli bir faktördür. Ayrıca enfekte anne ya da babanın eşinde de H. pylori prevalansının yüksek bulunması bulaşta genetik faktörlerden çok çevresel faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir.

Bir başka çalışmada ise enfekte hastalar ile onların çocuklarında DNA parmak izi tekniği ile yapılan araştırmada H. pylori pozitif olup, duodenal ülseri olan erişkinlerin eşlerinin %50'sinde aynı tip H. pylori suşu saptanmıştır (41). Drumm ve ark. H. pylori gastritinin sık görülmediği Toronto'da endoskopik olarak H. pylori gastriti saptanan 34 çocuğun aile bireylerini serolojik olarak çalıştıklarında H. pylori sıklığını %73.5 (annelerde %83, babalarda ise %63), kontrol grubunda ise % 24 olarak saptamışlardır (40). Aynı araştırmacılar, hasta çocukların kardeşlerinde %82 H. pylori seropozitifliği gösterirken, Toronto kontrol grubunda bu oran % 13.5 olarak bildirilmiş. Bu çalışmada H. pylori'nin aile içi yoğunlaşmasının enfeksiyonun insandan insana olan bulaş yolunu desteklediğini savunmuşlardır (40).

Enfeksiyonun yaygın olduğu ülkelerde annedeki H. pylori enfeksiyonunun bebek için bir risk faktörü oluşturduğu hipotezinden yola çıkarak Tayvan'da yapılan bir çalışmada H. pylori seropozitif anneden doğan tüm bebeklerin doğumda H. pylori IgG pozitif olduğu ancak ilk 3-6 ay içinde anneden geçen antikorların kaybolduğu, bebeklerin %7.5'inin ilk 14 ay içinde H. pylori enfeksiyonu edindikleri saptanmıştır (42). Buna karşın H. pylori prevalansının daha düşük olduğu Belçika'da yapılan başka bir çalışmada H. pylori seropozitif ve üre nefes testi pozitif olan anneden doğan bebeklerin hepsinin doğumda seropozitif olduğu ancak 12. ve 15. aylarda H. pylori'nin seronegatif hale geldiği ve 15. ay sonunda sadece bir bebeğin üre nefes testi ile H. pylori pozitif olduğu gözlenmiştir (43). Bu çalışmada, annedeki enfeksiyonun bebek için bir risk oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Temelde farklı iki ülkede yapılan benzer bu iki çalışmada, sosyoekonomik durum, bebek besleme alışkanlıkları gibi faktörlerin sonuçları etkilediği ve genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörlerin de H. pylori enfeksiyonunun yayılımında önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Enfeksiyonun fekal-oral yoldan bulaşını destekleyen veriler sınırlı olmakla beraber 1992 yılında ilk kez dışkı kültüründe H. pylori izole edilmiştir (44). Ancak bakterinin aklorohidri / hipoklorohidri olmayan erişkinlerde izole edilememesi ve küçük çocuklarda daha kolay izole edilebilmesi aklorohidrinin ve hızlı intestinal geçişin buna olanak verdiğini destekler niteliktedir. Ayrıca aynı popülasyona ait serumlarda H. pylori ile hepatitis A virus antikor prevalansının benzerlik göstermesi fekal-oral geçişi destekliyorsa da bu konuda henüz yeterli veri bulunmamaktadır (23).

Çocuklarda H. pylori enfeksiyonunun çok yaygın olarak görüldüğü ve 5 yaşına ulaştıklarında %90'nın enfekte olduğu Gambia'da yapılan bir çalışmada, H. pylori'nin gaitada izole edilmesi bazı kişilerde bakterinin kolonda da yaşayabildiğini ve prevalansın yüksek olduğu Batı Afrika ülkelerinde geçiş yollarından birinin de fekal-oral yol olabileceğini düşündürmektedir (33). H. pylori replikatif formda 4°C suda yaklaşık 10 günden uzun süre yaşayabilmektedir. Bakterinin bu özelliğinin gösterilmesi ile kirli su kaynaklarının kullanımının enfeksiyonun yayılımında bir faktör olabileceği görüşünü gündeme getirmiştir.

Ancak yapılan çalışmalarda kirli su kullanımının yanısıra düşük sosyoekonomik durum, kötü hijyenik koşulların varlığı ya da kalabalık aile gibi faktörlerin de beraber bulunması verilerin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Birçok araştırmacı su kaynaklarında H. pylori izole etmeye çalışmışlardır. Lima, Peru'da su kaynaklarının H. pylori enfeksiyonu için bir risk oluşturabileceği görüşünden yola çıkarak 13C üre nefes testi ile yapılan epidemiyolojik çalışmada, içme su kaynağının evin dışında olduğu ve ev içi temizlik koşullarının yeterli olmadığı evlerde yaşayan çocuklarda H. pylori prevalansının 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (35). İçme su kaynağı evin içinde olup, farklı ekonomik sınıflara dahil olan ailelerin çocuklarında H. pylori prevalansı açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışmada su kaynaklarındaki kontaminasyonun özellikle ev içinde depolama sırasında meydana gelebileceği ve H. pylori'nin bulaş yollarından birinin de bu kontamine olmuş su ve bu sular ile yıkanan çiğ sebzeler olabileceği ileri sürülmüştür.

Çocukluk çağında H. pylori enfeksiyonunun bulaş yollarından birinin de ev içinde yaşayan hayvanların olabileceği düşünülmüşse de yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklememiştir (45).

Evde hayvan beslemenin H. pylori karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalardaki temel tartışma, evde hayvan besleme ile sosyoekonomik statünün yüksek olması arasındaki ilişki üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Sosyoekonomik durumun homojen olduğu toplumlarda yapılan çalışmalarda, evde hayvan besleme ile H. pylori prevalansı arasında ilişki gösterilememiştir (45).

Bulaşta rol oynayabileceği düşünülen diğer bir vektör ise sineklerdir. Sineklerin dış yüzeylerinden 12 saate kadar, dışkılarından ise 30 saate kadar H. pylori izole edilebilmiştir (46). Sineklerin birçok enterik enfeksiyonun taşınmasında vektör olduğu bilinmektedir. Toplum sağlığının iyi denetlenemediği toplumlarda, sineklerin iyi izole edilmemiş insan dışkısından aldıkları H. pylori'yi çocuklarda mukozalara

konarak ya da gıdaları kontamine ederek bir enfeksiyon zinciri oluşturması önemli bir bulaş yolu teşkil edebilmektedir.

Bulaşta çevresel bir çok faktörün yanısıra konakçıya ait bazı faktörlerin de H. pylori enfeksiyonunun edinilmesi ve inflamasyonun gelişmesinde rol oynayabileceği ileri sürölmektedir (23). Beslenme durumunun kötü olması ile H. pylori prevalansındaki artış arasında ilişki olduğu gösterilmişse de bunun enfeksiyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Gambia'da yapılan bir çalışmada anne sütünde bulunan sekretuvar IgA'nın yaşamın ilk aylarında mide bariyer bütönlüğünü koruyarak bebeği H. pylori'ye karşı koruduğu ileri sürölmüştür (47). Vitamin C'nin H. pylori'ye karşı koruduğu düşüncesi vitamin C'nin in vitro koşullarda H. pylori'nin çoğalmasını ve üreaz aktivitesini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Ruiz ve ark., H. pylori tedavisi verildiği halde enfeksiyonun eradike edilemediği hastalarda, hem plazma hem de mide sıvısında bazal vitamin C konsantrasyonunun düşük olduğunu göstermiştir (48).

2.4. H.pylori Enfeksiyonunun Patogenezi

Helikobakter pylori, mide epitelyum hücrelerinin yüzeyindeki sınıf 2 major histokompatibilite kompleksi (MHC-II) moleküllerine bağlanır. H.pylori'nin virulansını belirleyen; bakterinin gastrointestinal mukozada kolonize olmasını sağlayan ve burada varlığını sürdürmesine yardımcı olan faktörlerdir (49).

Bunlar;

- Kolonizasyon faktörleri,
- Bakterinin ve enfeksiyonun devamlılığını sağlayan faktörler,
- P eptik hastalığı indükleyen faktörlerdir.

2.4.1. Kolonizasyon Faktörleri:

Hayvan modellerinde *H. pylori*'nin hareketli bir mikroorganizma olmasının ve üreaz enzim üretmesinin kolonizasyonu sağlayan iki temel özellik olduğu gösterilmiştir (50). Bakterinin spiral şekilli ve hareketli olması mide mukusunda kolonize olabilmelerini sağlamaktadır.

Ayrıca mikroaeroflik özelliği, mikroorganizmanın yarı geçirgen mukus içinde kolonizasyonunu kolaylaştıran diğer bir faktördür. *H. pylori*'ye ait üreaz enzimi, mide mukozasındaki düşük üre konsantrasyonlarında bile, bakterinin amonyak üreterek, lokal bir mide asit nötralizasyonu yapmasına olanak sağlamaktadır.

Hayvan deneylerinde, üreaz enzim aktivitesinin bakterinin midedeki ilk kolonizasyonu için çok önemli olduğu ve üreaz negatif suşların genobiyotik domuz ve fare mide mukozasını kolonize edemedikleri gösterilmiştir (49). Yine hayvanlara üreaz inhibitörleri verildiğinde midede *H. pylori* kolonizasyonunun oluşmadığı ancak enfeksiyon oluştuktan sonra üreaz inhibitörlerinin etkili olmadığı gözlenmiştir (50). *H. pylori*'ye ait birçok adhezin tanımlanmıştır ancak bunların in vivo koşullarda etkisi tam olarak bilinmemektedir Bazı adhezinlerin kolonizasyonun oluşumunda bazılarının ise enfeksiyonun devamlılığını sağlamada rol oynadığı sanılmaktadır (48). Bakterilerin büyük çoğunluğunun mide mukus tabakası içine yerleşmekle beraber bir kısmının da mide epitel hücrelerine yapıştığı düşünülmektedir. *H.pylori*, mide epitelyum hücrelerine bakteri yüzeyindeki çeşitli yapılarla bağlanır. Bunlardan en önemlilerinden biri Bab A (Blood group antigen-binding adhezin), 78 kilodaltonluk dış membran proteini. Bu protein normalde insan midesinde bulunan Lewis B kan grubu antijeni ile benzerlik göstermektedir. Bu benzerliğin *H. pylori*'nin konakçı tarafından ayırt edilmesine engel olduğu ve bu nedenle şiddetli immunolojik yanıt oluşmadığı düşünülmektedir. (51)

2.4.2. Enfeksiyonun Kronikleşmesini Sağlayan Faktörler:

Lipopolisakkarit (LPS) ya da endotoksinler bağışıklık sistemini uyaran ve immünmodülatör etki yapan gram negatif bakterilerin dış membran bileşenleridir. H. pylori lipopolisakkaritinin ve endotoksininin kimyasal analizi yapıldığında, düşük immünolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (52).

Bunun sonucunda düşük bir inflamatuvar cevap gelişir ve mikroorganizma mide mukozasında daha uzun süre yaşayarak enfeksiyonun kronikleşmesine yardımcı olur. Ayrıca H. pylori'ye ait LPS'in fagositler tarafından enzimatik yıkımı sonucu açığa çıkan daha düşük immünojenik özelliklere sahip yan ürünler, immünolojik uyarının devamlılığını sağlayarak peptik hastalığın patogenezinde katkıda bulunur (53).

H. pylori'nin hücresele immün yanıtı ve periferik kanda mononükleer hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Fagositik hücrelerin H. pylori'yi öldürme fonksiyonlarının azaldığı bunun nedeninin de bakteri tarafından üretilen amonyakın fagozom membranında meydana getirdiği hasara bağlı olduğu düşünülmektedir (54). Fagozom içinde oksidatif olaylar sonucu açığa çıkan serbest oksijen radikalleri fagositize edilen bakterinin öldürülmesinde önemli rol oynar. H. pylori'nin buna karşı bazı antioksidan enzimler (katalaz, süperoksit dismutaz vb.) ile direnç geliştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca bakterinin uygun olmayan ortamlarda basil formundan enfektif özellik taşımayan kokoid forma dönüşmesi bakterinin geçici adaptasyonunu göstermektedir. Bazı hastalarda tedavi sonrası enfeksiyonun tekrarlamasının ya da reenfeksiyonun bu mekanizma ile açıklanabileceği düşünülmektedir (53).

2.4.3. Peptik Hastalığı Tetikleyen Faktörler:

Mide mukozasındaki mukus tabakası bakteriyel kolonizasyon dahil olmak üzere tüm endojen ve eksojen etkenlere karşı birincil bariyer oluşturur. H. pylori enfeksiyonunda müsin sentezi etkilenmemekle beraber bakterinin ürettiği bazı

proteolitik enzimler (müsinaz, lipaz, fosfolipaz) müsinin ve mukus üreten hücrelerin protein ve lipid yapılarını parçalayarak mukus tabakasına zarar verir (49). Mide mukus bariyerinin bozulması hidrojen iyonlarının geri diffüzyonuna ve mide epitel hücre hasarına neden olur ve dolaylı olarak *H. pylori*'nin kolaylıkla penetrasyonuna olanak sağlar. *H. pylori*'nin tavşanlarda pepsinojen sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (55). Mide asidi ve pepsin varlığında bu salınan pepsinojen de pepsine dönüşerek mide mukus tabakası için tehdit oluşturmaktadır.

H. pylori suşlarının yarısından fazlasının doku kültürlerinde hücrelerde vakuolizasyona neden olarak sitotoksik etki yaptığı gösterilmiştir (56). Vakuolizasyona neden olan protein (*vac A*) ve sitotoksin bağlı protein (*cag A*) genlerini taşıyan *H. pylori* suşlarının daha ağır klinik bulgulara neden olduğu ileri sürülmektedir (57). *H. pylori*'nin bütün suşları bir ekzotoksin olan 95 kilodaltonluk vakuolleştirici sitotoksin A (*Vac A*) salgılar ancak bu suşların sadece %50'si saptanabilir düzeyde aktif toksin üretir. Bu toksin mide epitelyum hücre membranından geçer ve heksamerik, anyon selektif, voltaja bağımlı bir kanal oluşturur. Bu kanallardan bakterinin ihtiyacı olan bikarbonat ve organik anyonlar geçebilir. *Vac A* ayrıca mitokondri membranını hedef alır, sitokrom C oksidaz salınımına ve apoptoza neden olur. *Vac SL/ML* genini taşıyan suşlar en fazla toksin üreten, en yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olan ve peptik ülser oluşumu ile ilişkisi olan suşlardır. Batı ülkelerinde bazı *Vac A* geni varyantlarının daha ağır mide hastalıklarına neden olduğu saptanmışsa da, benzer birliktelik Asya ülkelerinde saptanamamıştır (58).

Birçok *H. pylori* suşu, 29 gen içeren ve bakterinin virülans faktörlerinden olan *cag* patojenite adasına (*cag-PAI*) sahiptir. Bu bölge, sitotoksin ilişkili gen A (*Cag A*) proteini yapımından sorumludur. *Cag A*, konakçı hücreye girip SHP-2 tirozin fosfotaza bağlanır ve hücrede sitokin yapımına ve dokuda inflamasyona neden olur. *Cag* patojenite adasına sahip olan *H. pylori* suşlarında, *Cag*-negatif olan suşlara göre interlökin-8 cevabı daha şiddetlidir. İnterlökin-8 çok güçlü bir nötrofil aktive edici kemokindir. *Cag A* pozitif suşlarla enfekte olan kişilerde ülser, gastrik atrofi ve mide kanseri negatif olanlara göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (59). Ancak peptik ülserli çocuklarda, ülser olmayanlara göre *Cag A* antijeni daha yüksek oranlarda

saptansa da, H.pylori ile enfekte asemptomatik çocuklarda da artmış olarak bulunup, spesifik gastrointestinal hastalık gelişimi ile ilgili olmadığı üzerinde durulmuştur (60).

2.5.H. Pylori Enfeksiyonunun Patolojik Özellikleri

H. pylori mide mukozasında özellikle antral bölgeye yerleşmekle beraber, gastrik metaplazinin olduğu özofagus, duodenum veya Meckel divertikülünde de gösterilmiştir. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda mukozal yüzeyde bulunan bakteri inflamasyona neden olur. Gerek hayvan deneylerinde gerekse gönüllü insan çalışmalarında, H. pylori'nin midede inflamasyona neden olduğu ve bakterinin eradikasyonu ile gastritin hem çocuk hem de erişkinlerde iyileştiği gösterilmiştir (61). Ancak bazı hayvan deneylerinde ve gönüllü erişkinlerde yapılan endoskopik incelemelerde H. pylori'nin inflame gastrik mukozaya yerleştiği ve mukozanın normal olduğu durumlarda bakterinin mukozada bulunmasına rağmen gastrite neden olmadığını gösteren çalışmalar bildirilmektedir (62).

Erişkinlerde H. pylori kronik aktif gastrite (tip B gastrit) neden olur. Enfeksiyon özellikle antral mukozada nötrofil infiltrasyonunun da eşlik ettiği kronik gastrik inflamasyon ile karakterizedir. Çocuklarda ise erişkinlerden farklı olarak lenfosit infiltrasyonu daha ön plandadır (63). Yine erişkinlerden farklı olarak H. pylori gastriti olan çocuklarda antral mukozada nodüler görünüm olguların %30 ile %100 arasında değişen oranlarda bildirilirken, erişkinlerde bu oranın %16 civarında olduğu gösterilmiştir (63,64). Çocuklardaki antral nodüleritenin histopatolojik olarak gastrik mukozada artmış lenfoid foliküllerine bağlı olduğu gözlenmiştir. Erişkin hastalarda H. pylori'nin gastrik ve duodenal ülser etkeni olduğu ileri sürülmektedir. Duodenal ülseri olan hastalarda H. pylori prevalansı %90- 100'lere ulaşmasına rağmen, bu H. pylori'nin duodenal ülser etkeni olmasından çok, antral gastrit ile duodenal ülser arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Duodenal ülseri olan hastalarda H. pylori üreaz enzimi ile üreyi amonyağa dönüştürerek antrumdaki mukus tabakası üzerinde pH'yı artırır. Bunun sonucu normal olarak

beklenen gastrin salınımı inhibe olamaz ve plazma gastrin düzeyi artar. Artmış gastrin direkt olarak asit salınımını arttırdığı gibi, indirekt olarak da gastrik parietal hücreler üzerindeki trofik etkisi göstererek gastrik sekreter hücre kümesini artırır (65). Sonuç olarak H. pylori gastritinde artan gastrik asit sekresyonunun duodenal pH'yı düşürerek duodenal ülser oluşumuna zemin hazırladığı ileri sürülmektedir. Ancak bu açıklama duodenal ülseri olup, gastrik asit salınımının artmadığı gösterilen hastalarda yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle H. pylori - duodenal ülser ilişkisinde hala açıklanması gereken bazı sorular bulunmaktadır.

Çocukluk yaş grubunda peptik ülser erişkinlerden farklı olarak daha nadirdir ve mide ülserlerinin çoğu birincil olmaktan çok ikincildir. Bu nedenle çocuklarda görülen mide ülserleri genellikle sistemik hastalık, yanık, kafa travması gibi büyük bir stres ya da ilaç kullanımına (NSAİD, steroid, korozif madde vb.) ikincildir. Mide ülserleri olan çocukların %20'den azında gastrit ve H. pylori enfeksiyonu gösterilebilmiştir. Duodenal ülseri olan çocuklarda, erişkinlerde olduğu gibi, mide mukozasının H. pylori ile kolonize olması oldukça sık görülen bir birlikteliktir. Bu çocuklarda antibiyotik ve H2 reseptör antagonist tedavisi ile H.pylori eradikasyonu sağlandığında duodenal ülserin de iyileştiği ancak eradikasyon sağlanamayan çocuklarda duodenal ülserin tekrarladığı bildirilmektedir (66).

Çocuklarda yapılan çalışmalar H. pylori'nin mide mukozasını kolonize eden fırsatçı bir bakteri olmaktan çok birincil antral gastritin etkeni olduğu kabul edilmektedir (49). Ancak son yıllarda kişi H.pylori ile enfekte olsa dahi, gerek endoskopik gerek histopatolojik normal bulguların olduğu farklı seriler bildirilmektedir (67,68). Buna neden olarak H. pylori'nin mideyi diffüz olarak etkilemekten çok yama tarzında etkilemesi, çocukların farklı nedenlerle sık antibiyotik kullanmaları, H. pylori enfeksiyonunun erken döneminde yakalanmış olması ya da çocuklarda H. pylori enfeksiyonuna yanıtın erişkinlerden farklı olarak daha hafif bir mukozal hasara neden olması gibi faktörler ileri sürülmektedir (68).

2.6. Çocuklarda Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

Helicobacter pylori enfeksiyonunun hem erişkin hem de çocuklarda aktif kronik gastrit ve primer peptik ülser nedeni olduğu net olarak gösterilmiş olmakla beraber çocukluk yaş grubunda H. pylori gastriti genellikle erişkinlerde olduğu gibi tipik klinik yakınmalara neden olmamakta ve çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Asemptomatik çocuklarda yapılan H. pylori prevalans çalışmalarında prevalansın yaşla beraber arttığı, ancak daha önemli faktörün çalışmanın yapıldığı ülkelerin gelişmişlik düzeyleri olduğu görülmektedir (69).

H. pylori enfeksiyonunun çocukluk yaş grubundaki klinik seyri ile ilgili veriler spesifik semptomlardan oluşmamaktadır. Helicobacter pylori'nin keşfinden sonra kronik tekrarlayıcı karın ağrısı etyopatogenezinde bu mikroorganizmanın rolünü araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kronik tekrarlayıcı karın ağrısı, çocuklarda sık rastlanan bir sorun olup okul çağındaki çocukların ortalama % 10-15'inde görülmektedir (70-72). Karın ağrısı çok sayıda nedene bağlı olarak ortaya çıkan bir bulgudur. Tekrarlayan karın ağrılarında H.pylori'nin rolünü araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. H. pylori prevalansının düşük olduğu Amerika ve Almanya gibi ülkelerde H. pylori ile tekrarlayan karın ağrısı arasında ilişki gösterilememiştir (73-75). Kronik karın ağrısı nedeni ile endoskopi yapılan 80 çocuğun dahil olduğu bir çalışmada, H. pylori prevalansı %54 olarak saptanmış ve çalışmacılar İsraili çocuklarda H. pylori'nin karın ağrısına neden olduğunu ve eradikasyon ile semptomların azaldığını ileri sürmüşlerdir (73).

Almanya'da ve İsveç'te tekrarlayan karın ağrısı olan 945 ve 695 çocukta yapılan çalışmalarda H.pylori varlığının tekrarlayan karın ağrılarına neden olmadığı bildirilmiştir (76,77). Kansu ve ark.'larının tekrarlayan karın ağrısı olan 95 çocukta yaptığı çalışmada; H.pylori pozitifliği %67.4, kontrol grubunda ise %53.6 olarak bulunmuş ve aradaki farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir (78). Tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda H.pylori ile ilgili 45 seriyi toplayan bir metaanalizde de iki hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (79). Maastrich III uzlaşma raporunda da; tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda H.pyloriyi test ve tedavi etmenin gereksiz olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda karın ağrısının nedenini bulmaya

çalışmanın H.pyloriyi araştırmaktan daha önemli olduğu vurgulanmıştır. Çocuklarda özellikle üst gastrointestinal sistemle ilgili yakınmaları varsa diğer nedenler dışlandıktan sonra H.pylorinin araştırılması önerilmiştir (15).

Primer duodenal ülser ise kronik ya da yineleyen semptomlara yol açar. Endoskopide ülser tanısı konan çocukların %90'ında karın ağrısı vardır, bunların da yarısında ağrı tek bulgudur. Çocuklarda ayrıca epizodik epigastrik ağrıya sıklıkla kusma eşlik eder. Ağrı çoğu kez uykudan uyandıracak şekilde şiddetlidir. Ağrının bu özelliği, peptik ülserle ilişkili karın ağrısını,tekrarlayan karın ağrısından ayırt ettirir.Erişkinlerden farklı olarak peptik ülserli çocukların ancak yarısında ağrının yemekle ilişkisi tanımlanır.Daha seyrek görülen hemetemez veya melena gibi gastrointestinal kanama bulgularının varlığı,uzun süre varolan karın ağrısına eşlik ediyorsa peptik ülserin güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmelidir. H.pylori enfeksiyonunun çocuklarda gastrit ve/veya duodenal ülser şeklindeki klinik seyirinden başka ishal, malnütrisyon, büyüme gelişme geriliği, boy kısalığı, gastroözofageal reflü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1) Erişkinlerde H. pylori prevalansının %90-95'lere ulaştığı Afrika ülkelerinde yapılan çalışmalarda, düşük sosyo-ekonomik durum ve kötü hijyen koşullarına bağlı olarak, çocukların henüz süt çocuğu dönemindeyken enfekte hale geldikleri bildirilmektedir (80,81). Erken dönemde kazanılan H. pylori enfeksiyonu, açlık mide pH'sını arttırarak konakçının en önemli savunma mekanizmalarından biri olan gastrik asit bariyeri bozarak, intestinal kontaminasyona zemin hazırlamaktadır. İntestinal bakteriyel floranın bozulmasının ve tekrarlayan gastroenteritlerin gelişmekte olan ülkelerde yaşayan bebeklerde kronik ishal ve malnutrisyonun patogenezinde rol oynadığını düşünülmektedir (81).

H. pylori enfeksiyonunun diğer kronik enfeksiyonlarda olduğu gibi büyümeyi olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Bununla ilgili yapılan az sayıda çalışmada H. pylori enfekte olan ve olmayan çocukların boyları arasında fark olduğu saptanmışsa da çalışmalardan biri gelişmekte olan ülkelere birinde yapıldığı için boy kısalığında H. pylori'den çok iyi beslenmemenin bir neden olabileceği ileri sürülmüştür (82,83). Avrupa'dan bildirilen bir çalışmada kısa boy nedeniyle araştırılan çocukların %50'den fazlasının H. pylori ile enfekte oldukları saptanmışsa

da bu çalışmada kontrol grubu dahil edilmediği için H. pylori kısa boy ilişkisinin yorumu sağlıklı olarak yapılamamıştır (84). İtalya’da yapılan bir çalışmada ise, 9 yaşından büyük çocuklarda H. pylori enfeksiyonunun düşük sosyoekonomik durum, ev içi kalabalık ve büyüme geriliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (82).

1990’lı yılların başında mide mukozasının H. pylori ile kolonizasyonunun ilerideki yıllarda mide kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85). Mide kanseri prevalansının yüksek olduğu Kolombiya, Peru ve Meksika’da mide kanserli erişkinlerin hemen hepsinin H. pylori ile enfekte olduğu gösterilmiştir (17,18). Bu coğrafi bölgelerde H. pylori enfeksiyonu yaşamın erken dönemlerinde edinilmektedir ve erken çocukluk döneminde edinilen enfeksiyonun ileri yaşlarda mide adenokarsinomu gelişimiyle yakından ilişkili olabileceği savunulmaktadır. 1960’lı yılların ortalarında elde edilen kan donörlerinin serumlarında yapılan seroloji araştırmasında mide kanseri riskinin H. pylori- seropozitif olanlarda kontrol grubuna oranla 6 kat arttığı gösterilmiştir (86). Ancak H. pylori enfeksiyonunun çocuklukta yaygın olduğu halde daha sonra mide kanseri gelişmediği ve insidansının düşük olduğu bölgeler de bildirilmiştir (87).

Çocuklarda H. pylori ile ilişkili lenfoproliferatif hastalık ve mukozal lenfoid dokuya ait lenfoma gelişimi bildiren olgu sunuları bulunmaktadır (88,89).

Günümüze kadar H.pylori ile birçok gastrointestinal sistem dışı hastalık arasında ilişki kurulmaya çalışılmışsa da, özellikle tedaviye dirençli demir eksikliği anemisinde H.pylori tedavisi ile düzelen seriler bildirilmiştir. Özellikle erişkin çalışmalarında H.pylori’nin demir metabolizmasını etkilediği ve ferritin düzeylerinin belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir (90). H.pylori’nin kendi yaşamı için demir kullandığı, demiri sekestre ettiği ve hipoklorhidriye neden olarak demir absorpsiyonunu etkilediği öne sürülmüştür. Capurso ve ark., H.pylori ile enfekte demir eksikliği olan olguların %51’inde pangastrit saptamışlar ve pangastritin mide içi ph’yı değiştirerek demir emilimini azalttığını ileri sürmüşlerdir. Pangastrit daha çok erişkinlerde bildirilmiştir ve çocuklarda pangastrit oranları ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu konuda adölesan çocuklarda yapılan bir çalışmada da H.pylori ile enfekte olan çocuklarda demir eksikliği anemisinin 2.9 kat arttığı bildirilmiştir (90).

Son yıllarda H.pylori'nin, kronik idyopatik trombositopenik purpura (ITP) ile ilişkisi olabileceğine dair özellikle erişkinlerde fazla sayıda olgular bildirilmektedir (91). Yapılan bir çalışmada, kronik ITP'li erişkin hastalarda H.pylori tedavi edildikten sonra, olguların yarısından fazlasında trombosit sayılarının belirgin arttığı bildirilmiştir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada ise; 9 kronik ITP'li çocuğun 5'inde trombosit sayısı artış göstermiştir (92).

Takahashi ve arkları H.pylori proteinleri ile (özellikle Cag A) antiplatelet antikollarının moleküler benzerliğinin H.pylori ilişkili kronik ITP'den sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (93).

2.7. Tanı Yöntemleri

Helicobacter pylori enfeksiyonu sıklığının gelişmekte olan ülkelerde yüksek oluşu ve noninvaziv tanısal testlerin sürekli gündemde olması, bir çok hastanın H.pylori varlığı yönünden araştırılması ile sonuçlanmaktadır. H.pylori saptanan kişilerin yaşamlarının herhangi bir döneminde peptik hastalık gibi bir komplikasyon ile karşılaşma olasılığı %10 olup,%1'den azında da mide kanseri gelişmesi beklenmektedir. Oysa H.pylori ile enfekte kişilerin önemli bir bölümü yaşamı boyunca enfeksiyona bağlı herhangi bir sağlık sorunu yaşamadığından, tek başına H.pylori enfeksiyonu varlığını saptamanın klinik olarak önemi olmadığı bildirilmektedir (5).Çocukluk çağında H.pylori enfeksiyonunun klinik anlamı henüz tam olarak belirlenmemiştir; erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda klinik hastalık gelişme olasılığının daha da düşük olacağı bildirilmektedir.Bu nedenle çocuklarda H.pylori enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülen bir semptom varlığında araştırılması gereken, H.pylori enfeksiyonu varsa bunun semptomlardan sorumlu olup olmadığı ve tedavi edilip edilmeyeceğidir.Avrupa Pediatrik H.pylori Çalışma Grubunun 2000 yılında yayınlanan ortak karar bildirgesinde'dispeptik semptomları olan çocuklarda noninvaziv testlerle H.pylori enfeksiyonunun taranmasını gerektirecek hiçbir özgün klinik bulgu olmadığı,organik hastalığı düşündürülen üst gastrointestinal sistem semptomları olan çocuklarda noninvaziv testlerle laktoz malabsorbsiyonu, çölyak hastalığı,kabızlık,karaciğer ve safra yolları

hastalıkları gibi diğer etyolojik nedenler dışlandıktan sonra H.pylori enfeksiyonu ve peptik lezyonları değerlendirmek amacıyla endoskopik inceleme ve invaziv testlere başvurulması önerilmiştir (94). Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Topluluğunun bu konuda aynı yıl yayınladığı kanıta dayalı önerilerde H.pylori enfeksiyonunun, kesin olarak gösterilmiş duodenal ya da mide ülseri bulunan çocuklarda araştırılmasının endike olduğu,ülser varlığı ortaya konmamışsa tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda H.pylori varlığını araştırmanın klinik açıdan yararı olmadığı belirtilmiştir (14).

H. pylori enfeksiyonunun tanısında bir çok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin bir kısmı invazif ya da direkt tanı yöntemleri olup, endoskopik girişim sırasında alınan biyopsi örneklerinde bakterinin gösterilmesi amaçlanır. Invazif olmayan tanı yöntemleri ise endoskopi yapılmadan bakterinin varlığının araştırıldığı indirekt tanı yöntemleridir.

Tablo 2.2. H.pylori enfeksiyonunda günümüzde kullanılan tanı yöntemleri

İNVAZİF TESTLER	İNVAZİF OLMAYAN TESTLER
• Histoloji	• Üre nefes test,
• Kültür	• Seroloji
• Polimeraz zincir reaksiyonu	• Dışkı antijen testi
• Hızlı üreaz testi (CLO test)	

H. pylori enfeksiyonunun tanısı için bu kadar çok sayıda yöntemin bulunması aynı zamanda bu yöntemlerin hiçbirinin aslında tam olarak yeterli olmadığını düşündürmektedir. Tanıda kullanılan farklı yöntemlerin yorumlanmasında kullanılan tekniğin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılmasında bazı kriterler göz önüne alınmaktadır.

Bunlar testin:

- Duyarlılığı ve özgüllüğü,
- Tekniğin yaygın olarak ulaşılabilirliği,

- Sonuçların elde edilebilme hızı,
- Retrospektif analizler için kullanılabilirliği,
- Patojenik özelliklerin saptanmasında geçerliliği,
- Tekrarlanabilirliği,
- Maliyetidir.

Tanı yönteminin hem özgün hem de duyarlı olması, testin tüm hastalarda pozitif sonuç ve tüm hasta olmayan kişilerde negatif sonuç verebilmesini gerektirmektedir. Bu anlamda hastalıkların tanısında referans bir yöntem yani “*altın standart*’a ihtiyaç vardır. Ancak *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında henüz bu kritere uyan tek bir yöntem bulunmadığından, çözüm olarak en az iki ve daha fazla yöntem ile hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir (1,4).

Peptik hastalığın tanısında fleksibl gastroduodenoskop ile gastrointestinal mukozanın incelenmesi standart bir yöntemdir. Deneyimli gastroenterologlar tarafından uygulandığında endoskopi mukozal hastalıkların değerlendirilmesine olanak sağlar. Mide mukozasının normal görünümünün yanısıra eritem, hiperemi, antral nodülerite ve ülsera kadar varan farklı lezyonları endoskopi ile tanımlamak olasıdır.

Çocuklarda mide mukozasının endoskopik görünümü ile birincil gastrit arasındaki korelasyon zayıf olmakla beraber, antral mukozadaki nodüler görünüm çocuklardaki *H. pylori* gastriti için oldukça sık rapor edilmektedir. Antral nodülerite *H. pylori* gastrit ve duodenal ülseri olan çocukların yanısıra duodenal ülseri olmayan çocuklarda da bildirilmektedir (14). Antral nodüler görünüm erişkinlerde daha az sıklıkla bildirilmektedir.

H. pylori gastriti olan çocukların yaklaşık 1/3’ünde endoskopik olarak normal görünüm saptanabilmektedir (67). Çocuklarda endoskopik görünüm ile histopatolojik bulgular çoklukla paralellik göstermediği için, endoskopik inceleme sırasında midenin farklı anatomik lokalizasyonlarından (antrum, korpus) en az ikişer mukozal

örneğin alınması yama tarzında olabilen H. pylori kolonizasyonunda örnekleme hatalarını da önlemiş olacaktır.

2.7.1. Histoloji:

Endoskopi sırasında alınan mukozal biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi oldukça duyarlı bir yöntem olmakla beraber yöntemin duyarlılığı, dokuların yeterli olmasına, histopatolojik inceleme için gerekli fiksasyon ve boyama işlemlerinin usulüne uygun olarak yapılmasına ve patoloğun deneyimine bağlıdır. Bu yöntemin biyopsi örneklerinin tekrar incelenebilmesine olanak tanınması, farklı boyama yöntemlerinin uygulanabilmesi, örneklerin ve sağladığı verilerin saklanabilir olması yöntemin avantajlarıdır (95). Bakteri için özgül bir boyama yöntemi bulunmamasıyla birlikte, biyopsilerde standart olarak kullanılan hemotoxylin ve eosin boyama yöntemi ile çoğu zaman gösterilebilmektedir. Whartin-Starry gümüş boyası ve modifiye Giemsa boyası tercih edilen diğer boyama teknikleridir. Whartin-Starry gümüş boyası pahalı ve oldukça teknik donanım gerektiren bir yöntem olmasına rağmen duyarlı olduğu için tercih edilmektedir.

Geçmişte gastritin histolojik sınıflandırılmasında akut, kronik, kronik aktif gibi karışıklığa neden olan bazı terimler kullanılmıştır. Günümüzde özellikle erişkinlerde, son zamanlarda çocuklarda da gastritin histolojik sınıflandırılmasında sıklıkla Sydney sınıflaması sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde topografik, morfolojik ve etyolojik bilgi verilmesi amaçlanmış ve inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi, H.pylori yoğunluğu gibi parametreler semikantitatif olarak değerlendirilmiştir (90).

2.7.1.1. Sydney Sınıflandırması

Inflamasyon ve aktivite: Çocuklarda ve erişkinlerde normal mide mukozasındaki mononükleer hücrelerin sayısı hakkında net bir bilgi olmadığından 'kronik gastrik inflamasyonun' tanımı oldukça güçtür. Genel olarak

kabul görmüş kronik inflamasyon tanımı; her bir büyütmede 2-5 lenfosit, plazma hücresi ve/veya makrofaj görülmesidir. H.pylori ile enfekte çocuklarda mukozal biyopsi örneklerinde plazma ve lenfositler benzer oranda bulunmaktadır. İnflamatuar hücreler genellikle yüzeysel yerleşir, olguların çok azında tüm mukozada inflamasyon görülür.

Sydney klasifikasyonunun parametrelerinden olan 'aktivite'; mide biyopsisindeki 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 kaybı olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda çok nadirdir. Midenin glandüler bezlerinde harabiyet olduğunda rejenerasyon kabiliyetini kaybederler, fibroblastlar aktive olur ve ekstraselüler matriks depolanması görülür. Mide bezlerinin yerini fibrosis alır. Lamina propriyadaki lenfoid foliküller inflamatuvar infiltrat mide mukozasının yapısını değiştirebilir ve mide bezleri tortuöz görülebilir. Bu görüntü özellikle antrumda olur.

İntestinal metaplazi: İntestinal metaplazi erişkinlerde kronik gastrite sıklıkla eşlik eder ve hastalık süresi uzadıkça görülme sıklığı artar. Çoğunlukla atrofiye eşlik etse de, atrofi olmadan da saptanabilir. Çocuklarda erişkinlere göre daha nadir görülür.

H.pylori yoğunluğu: Mide antrumunun H.pylori ile kolonizasyonunu hafif/orta/ağır olarak derecelendirilir. Çocuklarda erişkinlere oranla bakteri sayısı oldukça azdır.Mide mukozasında H.pylori bulunan olgularda germinal merkezleri olan lenfoid foliküllere sıklıkla rastlanır.

Bakteri Kültür: Endoskopik olarak alınan antral mukoza örneklerinden mikroorganizmanın üretilmesi teorik olarak en duyarlı yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak biyopsi materyalinin elde edilmesi, transport besi yeri ve hatta işlemin yapıldığı laboratuvar koşullarında meydana gelen pek çok faktör bakterinin üremesine engel olabilmektedir. H. pylori mikroaerofilik nemli ortamda, 37°C'de ve

orofaringeal mukozadan bulaşan mikroorganizmaların üremesine engel olacak antibiyotiklerin (nalidiksik asit, vankomisin ve amfoterisin B) eklendiği kanlı agarda üreyebilmektedir. Gözle görülebilir kolonilerin oluşabilmesi için 5-7 gün gereklidir ve bakteri en iyi laboratuvarlarda bile %75-90 oranında izole edilebilmektedir. Bakterinin gastrik mukozada daha az yoğun olarak bulunduğu özellikle çocukluk yaş grubundaki hastalarda daha uzun süre gerekebilir. Koloniler oluşuktan sonra üreaz, katalaz ve oksidaz enzimlerinin varlığı açısından testler yapılarak mikroorganizma ayırt edilebilmektedir. Kültür yöntemi zaman gerektiren, teknik olarak güç ve pahalı bir yöntemdir. Ancak önemli avantajlarından biri; bakterinin elde edilmesi ile antibiyotik hassasiyetinin çalışılmasına olanak sağlamasıdır. Böylelikle, özellikle dirençli suşların geliştiği günümüzde uygun antibiyotik kombinasyonlarının belirlenmesi mümkün olabilmektedir.

Bakterinin üremesine engel oluşturan nedenler, bakterinin mide mukozasında yaygın olarak bulunmadığı olgularda biyopsi örneğinin yeterli sayıda bakteri içermemesi, biyopsi forsepsinin glüteraldehit ile kontamine olması ya da yakın zamanda H2 reseptör antagonistleri, antibiyotik veya bizmut içeren ilaçların kullanımındır (95).

Hızlı üreaz test: H. pylori çok fazla miktarda üreaz enzimi üreten bir bakteri olup, bakterinin bu özelliğinden yararlanılarak geliştirilen hızlı üreaz testi endoskopi ünitesinde uygulanabilen ve biyopsi materyalinde bakteri varlığı hakkında bilgi veren, tekrarlanabilir ve ucuz bir testtir. İnvazif testler arasında en basit ve ucuz testlerden biri olup, sağladığı en önemli avantaj ise birkaç saat hatta dakika içinde sonuç verebilmesidir. Testin ilk bir saat içinde pozitif sonuç vermesi H. pylori için özgün olmakla beraber, testin 24 saat içinde pozitifleşmesi üreaz üreten diğer bakterilerin kontaminasyonuna sekonder olabileceğinden testin özgüllüğünü azaltmaktadır. En yaygın kullanılan CLO test'te ürenin üreaz enzimi ile hidrolizi sonucu açığa çıkan amonyağın meydana getirdiği pH değişikliğinin belirlenmesinde fenol kırmızısı indikatör olarak kullanılmaktadır. Test kitinde üre agar jelin içinde fenol kırmızısından başka bakteriyostatik bir ajan kullanımı yanlış pozitif cevapları önlemeyi hedeflemektedir. Testin pozitif sonuç verebilmesi için kullanılan biyopsi materyalindeki bakteri sayısı önemli olduğundan, dokudaki bakteri sayısının az

olduğu durumlarda yanlış negatif sonuç alınabilmektedir. Özellikle çocuklarda alınan biyopsi materyalinin küçük olmasına bağlı olarak düşük sayıda bakterinin bulunması renk değişikliğini geciktirebilmektedir. Bu nedenle çeşitli yayınlarda bir; yerine iki antral biopsi örneğinin kullanılmasının testin duyarlılığını arttıracakđı savunulmaktadır. Hızlı üreaz testinin duyarlılığı %70-90 arasında değişmektedir ve tedavi edilmemiş hastalarda %95'lere varan özgülük bildirilmektedir (14).

Polimeraz zincir reaksiyonu: Bu yeni bir teknik olup, oldukça hassas ve güvenilir olduğu düşünölmektedir. Teorik olarak suda bulunan H. pylori'ye ait bir DNA kopyası bile bu yöntem ile saptanabilirken, biyolojik materyallerde yapılan incelemede amplifikasyonun yeterli olmaması veya dokuda inhibitörlerin varlığı testin güvenilirliğini azaltmaktadır. Çalışmalarda PCR yönteminin kültür ile benzer hassasiyete sahip olduğu gösterilmekte, hatta bu yöntemin tedavi sonrası eradikasyonun belirlenmesinde kültüre oranla daha hassas olduğu savunulmaktadır. Yöntemin duyarlılığını arttırmak amacı ile amplifiye edilen ilk sekanstaki primerlerin kullanılması ile ikinci bir PCR uygulanır. Bu iki işlemden pozitif sonuç elde edilirse dokunun H. pylori pozitif olduğu rapor edilmelidir. Özellikle mide biyopsi materyali dışında (dışkı, tükürük vb.) yapılan incelemelerde testin özgülüğü kritik olduğu için bu daha büyük önem taşımaktadır (96).

Bu tanı yönteminin en büyük dezavantajı ise; canlı olmayan bakterilerin bulunduğu hastalarda da pozitif sonuç vermesidir. Biyopsi forsepslerinin iyi temizlenmediği durumlarda da önceki hastaya ait DNA'yı gösterebilmektedir. Yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve pahalı olması nedeniyle PCR halen araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

Üre nefes testi: H. pylori'ye spesifik bir özellik olan yüksek miktarda üreaz aktivitesinin temel alındığı, invazif olmayan bir tanı yöntemidir. Test için karbon izotopları (¹³C-stabil, radyoaktif olmayan izotop veya ¹⁴C- radyoaktif izotop) ile işaretlenen üre, mide boşalmasını geciktirecek özellik taşıyan bir sıvı içinde ağız yolundan hastaya verilir. Mide boşalmasını geciktirmenin amacı işaretli ürenin daha uzun süre mide mukozasında kalmasını ve işaretli ürenin midenin antral bölgesinin yanısıra ve korpusa da yayılmasını sağlamaktır. Enfekte kişilerde üre mide

mukozaında bulunan bakteri tarafından hidrolize edilerek, amonyak ve işaretli karbon taşıyan bikarbonata dönüşür. Bikarbonat önce kana karışır ve daha sonra işaretli CO₂ olarak akciğerlerden solunum yolu ile atılır. Hastadan belirli aralıklarla nefes örnekleri toplanarak işaretli karbon içeriği ölçülebilir.

Üre nefes testi için stabil izotopların yanısıra radyoaktif izotoplar da kullanılmaktadır. Radyoaktif izotoplar ucuz, radyasyon dozu düşük olup, nükleer tıp bölümü (sintilasyon beta-sayıcısı) bulunan her merkezde uygulanması mümkündür. Ancak testin tekrarlanması, kullanılan substratın radyoaktif olması halinde önemli bir dezavantaj oluşturduğundan, günümüzde tercih edilmemektedir. Stabil izotoplar ise radyoaktif özellik taşımayan, güvenilir, her yaş grubundan insanda (süt çocukları ve gebe kadınlar dahil) güvenle, defalarca uygulanabilen işaretleyici maddelerdir. Ancak stabil izotopların pahalı olması, ve sayım için özel ve pahalı bir aletin (mass spektrometre) gerekli olması testin yaygın kullanımına engel teşkil etmektedir. Üre genellikle bir sıvı içinde eritilerek verilmektedir. Ürenin eritildiği sıvının mide boşalmasını geciktirerek daha uzun süre substratın midede patojen ajanla temasını, yani ürenin hidrolizini sağlamak için pH'sı 3 altında olan sitrik asit (elma veya portakal suyu) kullanılmaktadır. Hastanın üre içeren test içeceğini içtikten sonra 30 veya 40. dakikalarda nefesteki üreyi ölçmenin yeterli olabileceği kabul edilmektedir (2,14).

Testin güvenilirliği bazı faktörlerden etkilenmektedir. Mide cerrahisi, aklorhidriye ikincil üreaz üreten diğer bakterilerin (*H. felis* vb.) varlığı, uzun süre proton pompa inhibitörleri, antibiyotik ve H₂ reseptör blokörlerinin kullanımı, yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Testin doğruluğunu etkileyen diğer faktörler ise; mide boşalımının hızlı olması nedeniyle işaretli ürenin midede yeterince kalamadığı ya da nefes örneklerinin önerilen zaman aralıklarından daha geç ya da erken alındığı durumlardır. Ayrıca okul öncesi çocuklarda ağız içinde üreaz üreten mikroorganizmalardan dolayı testin yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği ve duyarlılığının düşük olacağı bildirilmiştir. (97). Üre nefes testi *H. pylori* enfeksiyonu ya da *H. pylori* eradikasyonunun takip edildiği olgularda ideal test olarak kabul edilmektedir. Ancak test *H. pylori* enfekte ve peptik hastalığı olan çocukları, nonülser dispepsi veya tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklardan ayırt

edememektedir. Bu nedenle üre nefes testinin üst gastrointestinal sistem yakınmaları olan çocuklarda endoskopinin yerini alması olası değildir. Endoskopik olarak H. pylori enfeksiyonu tanısı almış çocukların tedaviye cevaplarının izleminde ve re-enfeksiyonun değerlendirilmesinde üre nefes testi tercih edilebilir.

Seroloji: Serum örneklerinde veya tam kanda H.pylori'ye karşı oluşan spesifik Ig G cinsi antikorların saptanması esasına dayanır. H. pylori enfeksiyonu hem lokal hem de sistemik olarak bağışıklık sistemini uyardığı için, oluşan antikor yanıtının serum veya diğer vücut salgılarında ölçülmesi H. pylori enfeksiyonunun tanısında ve izleminde kullanımına olanak sağlamıştır. Serolojik testler invaziv olmayan indirekt tanı yöntemleridir. H. pylori enfeksiyonu mukozaya özgü bir enfeksiyon olmakla beraber sistemik immün yanıtı neden olduğundan, H.pylori enfeksiyonlarında serolojik olarak bakteriyel aglütinasyon, kompleman fiksasyonu, ELISA veya Western blotting yöntemleri ile IgG tipinde antikorları tespit etmek mümkündür.

Bunlar içinde ELISA, aglütinasyon ve kompleman fiksasyon yöntemlerine oranla daha güvenilir bir yöntemdir. Test kantitatif olmayıp sadece pozitif veya negatif sonuç verir. En önemli dezavantajı ise testin yanlış pozitif sonuç verme olasılığının yüksek olmasıdır. H. pylori antijenik yapısı itibari ile diğer bakteriler ile karıştırılması olası değildir, yalnız *Campyobacter jejuni*'ye ait filagella antijeni ile çapraz reaksiyon oluşturarak yanlış pozitif sonuç verebilir. Bu nedenle daha saf H. pylori antijenleri içeren 2. jenerasyon ELISA testleri geliştirilmiştir (2) Serolojik testlerin güvenilirliği kullanılan H. pylori antijen tipinin yanısıra tespit edilmek istenen antikor tipi ve pozitif sonuç için belirlenen cutoff değeri ile de yakından ilişkilidir. H. pylori enfeksiyonunun tanısı için anti-H. pylori IgM veya anti-H. pylori IgA kullanılması tartışmalı olup, çocuklarda her ikisinin de anlamlı olmadığı, sadece anti-H. pylori IgG'nin çalışılmasının gerektiği vurgulanmaktadır. Erişkinlerde kullanılan serolojik cutoff değerleri çocuklar için geçerli olan değerlerden yüksektir. Çocuklarda H. pylori enfeksiyonuna immün yanıt haftaları bazen ayları alabildiğinden enfeksiyonun erken evrelerinde test sonucu yanlış negatif olabilir. Bazı çocuklarda H. pylori'nin oluşturduğu mukozal enfeksiyonun antijenik uyarısı zayıf olduğundan sistemik bir immün yanıt oluşmamaktadır. Bu nedenle çocuklarda serolojik testler için belirlenecek cutoff değeri çok önemlidir. Ayrıca bu

değer testin kullanıldığı toplum için geçerlilik kazanmış olması sonuçların yorumu açısından önemlidir. Sonuç olarak toplumda enfekte çocuk sayısı erişkinlere oranla daha az olduğu için serolojik testlerin pozitif olması çocuk popülasyonda daha büyük önem taşımaktadır. Erişkinlerde serolojik testler kolonizasyon ile gerçek enfeksiyonun ayırımında yardımcı olamadığından semptomatik hastalara endoskopi önerilmektedir. Ancak çocuklarda hastalığa / semptomlara neden olmaksızın H. pylori kolonizasyonu zaten tartışmalı olduğundan serolojik testler tek başına bir anlam taşımamaktadır. Serolojik testler erişkinlerde yapılacak epidemiyolojik araştırmalarda tarama ve seroprevalans belirleme amacı ile kullanılabilir ideal testler olmakla beraber, özellikle çocuk yaş grubunda tek başına tanı koymada veya tedaviye yanıtın izlenmesinde hiçbir zaman yeterli değildir. Eradikasyon sonrasında anti-H. pylori antikor titresinde düşüş olduğu gösterilmişse de bunun için 3-6 ay gibi uzun süre titre takibi önerilmektedir. Ancak eradikasyon öncesi düşük antikor titresine sahip hastalarda seroloji takibinin enfeksiyon gidişatı hakkında güvenilir bilgi vermediği savunulmaktadır (15).

H.pylori dışkı antijen testi (HpSA): Poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılarak, enzyme immunoassay (EI) yöntemiyle dışkıda H. pylori antijeninin saptanması temeline dayanır. Çocuklarda H. pylori enfeksiyonunun tanısında ve tedavi sonrası eradikasyon sağlanıp sağlanmadığını göstermek için kullanılabilir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü kullanılan yöntemlere göre değişmektedir. Monoklonal antikor kullanılarak yapılan test, poliklonal antikor kullanılarak yapılan testten daha duyarlı (%96'ya karşılık %91) ve özgüldür (%97'ye karşılık %93). Ancak tedavi sonrasında kullanıldığında duyarlılık (%86) ve özgüllük (%92) oranlarının azaldığı bildirilmiştir (98). Dışkıda H. pylori antijeni tedaviden iki hafta sonra negatifleşmektedir. Antibiyotik kullanımı, PPI ya da bizmut preparatları, H.pylori'yi baskılayabileceğinden, yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir.

Bu yöntem ile tanı, özellikle pediatrik hastalar gibi üre solunum testinin uygulanmasının zor olduğu durumlarda ve antikor sonuçlarının daha az güvenilir olduğu olgularda, daha faydalıdır. Doğrudan dışkı antijen testi maddi açıdan da oldukça ekonomiktir. Yöntem taze dışkı örneklerindeki H. pylori antijenlerinin poliklonal veya monoklonal antikor emdirilmiş çukurcularda taranması esasına

dayanır ve bu amaçla çeşitli firmalarca üretilen ticari kitler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda dışkı antijen taranmasının hızlı, kolay uygulanabilir, non invaziv *H. pylori* tarama testi olduğu ifade edilmektedir. Calvet ve arkadaşları kart testle dışkıda *H. pylori* antijeni aramışlar ve elde ettikleri sonuca göre bu testin duyarlılığının % 89-91, özgüllüğünün ise 86-93 arasında olduğu bildirmişlerdir (99). Ayrıca aynı yaş gurubunda hem ilk tanı hem tedavi sonrası takip için çalışılmıştır. Seksen beş çocukta yapılan bir çalışmada HpSA enzim immünoassay testinin sensitivitesi % 100, spesifitesi % 70, pozitif prediktif değeri % 54 ve negatif prediktif değeri % 100 olarak bulunmuştur. Bu hastalar üçlü eradikasyon tedavisine alındıktan sonra, antijen konsantrasyonunun tedavinin birinci ve ikinci günlerinde arttığı, üçüncü günde azaldığı, dördüncü ve beşinci günlerde ise negatifleştiği gözlenmiştir. Tedavi tamamlandıktan altı hafta sonra, 22 hasta ¹³C-ÜNT ile değerlendirilmiş ve ¹³C-ÜNT ile kıyaslandığında HpSA'nin tanısal sensitivite ve spesifitesi % 100 bulunmuştur. Bu çalışmada HpSA'nin tedavi öncesinde olduğu gibi, *H. pylori* eradike edildikten sonra da tanı ve takipte kullanılabilir bir test olduğu sonucuna varılmıştır(100). Dışkı antijen testi (HpSA) ile yapılan ilk çalışmalarda üre nefes testi tanısal test olarak kullanıldığında, yaş ortalaması 50.3± 3.6 ay olan %38'i *H.pylori* ile enfekte asemptomatik Türk çocuklarında duyarlılığı %84.6,özgünlüğü ise %97.7 olarak saptanmıştır.(101)Dışkı antijen testi, *H.pylori* enfeksiyonunun tanı ve izleminde ¹³C-ÜNT gibi güvenilir bir tanı yöntemi olarak düşünülse de, Kuloğlu ve ark.ları 109 çocukta yaptığı çalışmada, Üre nefes testinin hem tanı hem de tedavi başarısını göstermede dışkı antijen testinden daha güvenilir olduğunu bildirmiştir (102).

2.8. Tedavi

Erişkinlerde *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisi ve tedavinin izlemi ile ilgili görüş birliğine rağmen, günümüzde çocuklardaki *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisi ilgili netlik kazanmış bir görüş birliği bulunmamaktadır.

H.pylori enfeksiyonu özellikle prevalansın yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde erken çocukluk döneminde edinildiği bilinmektedir. Enfeksiyonun erken kazanımının,ileri yaşlarda gelişen ciddi komplikasyonlar açısından önemli olduğu bilindiğinden, çocuklarda H. pylori enfeksiyonunun tedavisi için görüş birliğine varılması önem taşımaktadır.Tedavinin yanısıra ileride komplikasyon geliştirme riski yüksek olan grupların (çevresel faktörler, toplum için geçerli H. pylori suş özellikleri, konakçıya ait faktörler -enfeksiyonun edinilme yaşı, ailede mide kanseri öyküsü gibi-) tanımlanması da gereklidir. Tedavinin amaçlarından biri de semptomatik düzelmeye sağlamak olduğuna göre H. pylori enfeksiyonunun çocuklarda oluşturduğu belirtilerin tanımlanması ve buna eşlik eden endoskopik bulguların belirlenmesi gerekmektedir.

Helicobacter pylori enfeksiyonu olan çocuklarda tedavi endikasyonları mutlak ve olası olarak tanımlanabileceği belirtilmiştir (4).

Tablo 2.3. H.pylori enfeksiyonu olan çocuklarda tedavi endikasyonları

KESİN	OLASI	TEDAVİ ÖNERİLMİYENLER
<ul style="list-style-type: none"> Kanıtlanmış peptik ülser hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> 1.derece akrabasında mide kanseri öyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> Kanser açısından önlem olarak
<ul style="list-style-type: none"> Nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisi (Çölyak hastalığı dışlandıktan sonra) 	<ul style="list-style-type: none"> Tekrarlayan karın ağrısı 	<ul style="list-style-type: none"> Kısa boy Asemptomatik Enfekte aile bireyinin olması Bakımevlerinde yaşayanlar

Helicobacter pylori'nin üst gastrointestinal sistemin asit-peptik hastalıklarının çoğundan sorumlu olduğu ileri sürülse de günümüzde duodenal ve mide ülseri olan hastalara eradikasyon tedavisi uygulanması konusunda kesin görüş birliği bulunmaktadır (15). Eradikasyon tedavisi ile duodenal ve mide ülserlerinin tekrarlamasının ve komplikasyonlarının önlenildiği ve hastalığın tamamen tedavi

olabileceği kabul edilmektedir. H.pylori eradikasyon tedavisinin amacı; mikroorganizmanın duodenum ve mideden tamamen temizlenmesi ve tedaviden 4-8 hafta sonra yapılan testlerde mikroorganizmanın saptanamamasıdır.

Helikobacter 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. Ayrıca bakterinin kullanılan antibiyotiklere karşı çok hızlı direnç geliştirebilmesi tedaviyi zorlaştıran diğer bir faktördür.(103)

Çocuklarda H.pylori tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar ve en sık yan etkileri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Helikobacter pylori'nin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

	İlaç	Doz (mg/kg/gün)	Veriliş sıklığı	Sık görülen Yan etkiler
Proton Pompa inhibitörü	Omeprazol	1-3	1-2	Hipersensitivite
	Lansoprazol	1-3	1-2	Hipersensitivite
	Pantoprazol	0.5-1	1-2	Hipersensitivite
Antibiyotik	Amoksisilin	50	2-3	Hipersensitivite, GIS yan etkiler
	Klaritromisin	15	2	GIS yan etkileri, QT uzaması
	Metronidazol	30	3	Ağızda metalik tat, GIS yan etkileri, kemik iliği baskılaması
	Doksisilin	2	1	Bulantı, fotosensitivite, hepatik disfonksiyon
	Bizmut	8	3-4	Siyah dışkı, dilde renk değişimi, bulantı, kusma, salisilat tuzlarının toksisitesini artırır.
	Siprofloksasin	10-15	2	GIS ve hematolojik yan etkiler

*Sekiz yaşın üstündeki çocuklarda

2.8.1. H₂ reseptör antagonistleri:

H₂ reseptör antagonistleri (cimetidine, ranitidine, famotidine) peptik ülser tedavisinde standart olarak ilk tedavi seçeneği olup, kısa zamanda semptomatik iyileşme sağlar. H₂ reseptör antagonistleri selektif ve kompetitif olarak histaminin H₂ reseptörüne bağlanmasına engel olarak parietal hücrelerden asit salınımına engel olur. Hastaların %90'dan fazlasında sekiz hafta içinde ülserin iyileşmesi sağlanmaktadır ancak in vivo koşullarda H₂ reseptör antagonistlerinin H. pylori üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Ayrıca mukoza koruyucu ajanların da (prostoglandinler, sukralfat) midede H. pylori kolonizasyonu üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

2.8.2. Proton pompa inhibitörleri:

Proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol) midede parietal hücrelere ait proton pompasını geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek, etkili ve uzun süreli asit supresyonu sağlar.

İlaç ağızdan alındıktan sonra 2-4 saat içinde plazmada tepe konsantrasyona ulaşır ve kullanıma başlandıktan sonraki günler içinde ilacın biyoyararlanımı artar. İlaç mide asidinden etkilendiği için pH'nın 6'nın üzerinde olduğu ortamda etkili hale gelecek şekilde enterik kaplı formda üretilmektedir. ilaç kesildikten sonra mide asidinin normale dönmesi için bir sürenin geçmesi (3-7 gün) gerekmektedir. Proton pompa inhibitörlerinin H.pyloriyi etkileme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu grup ilacın invivo antibakteriyel aktivite özellikleri gösterilmiştir. Daha da önemlisi mide asit sekresyonunu inhibe ederek asite hasas antibiyotiklerin -özellikle klaritromisin- etkinliğini artırabilmektedir (4). Bu etkileri nedeniyle PPI'lerinin, enfeksiyonun tedavisinde kullanılacak antibiyotiğin süresini ve sayısını oldukça kısalttıkları bildirilmiştir (104). Ayrıca hastanın yakınmalarının PPI kullanımı ile daha kısa sürede geçmesi ilaçların kullanım oranlarında belirgin artışa neden olmuştur. Proton pompa inhibitörlerinin çok ciddi yan etkileri bildirilmemiştir.

Omeprazolün baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı gibi yan etkileri kendi kendini sınırlayabilen yan etkilerdir. Proton pompa inhibitörleri, polimorfik sitokrom p-450 sistemleri ile metabolizma olmaktadır. Warfarin, diazepam, fenitoinin ilaç etkileşimine neden olabileceği bildirilse de bugüne kadar hiç saptanmamıştır.

2.8.3. Bizmut:

Bizmut tuzları, peptik ülser hastalığında 100 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. Bizmut tuzlarının etki mekanizması tam olarak bilinmiyorsa da antibakteriyel özelliklere sahip oldukları, bakteri tarafından salınan enzimleri inhibe ederek ve bakterinin dış membranına hasar vererek etki gösterdikleri ileri sürülmektedir. Kolloidal bizmut mide mucusuna bağlanarak hasarlı mide mukozasında hidrojen diffüzyonuna engel olur ve lokal prostoglandin E2'yi artırırken, LTC4 ve pepsin konsantrasyonlarını azaltır.

Erişkinlerde bizmut genellikle iki antibiyotik ile kombine edilirken çocuklarda Kanada, İngiltere, İtalya'da yapılan çalışmalarda bildirilen bizmut ve bir antibiyotik kombinasyonunun %70-90 oranında bakteriyel klirens sağladığı yönündedir (90). Bizmut tuzlarının toksik etkileri bu preparatın çocuklardaki kullanımını kısıtlamaktadır. Özellikle uzun süre yüksek doz kullanımı ile ilgili ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği geliştiği erişkinlerde bildirilmişse de çocuklarda bu tür yan etkiler bildirilmemiştir.

2.8.4. Antibiyotikler

H.pylori eradikasyon tedavisinde en çok kullanılan antibiyotikler; amoksisilin, klaritromisin, metronidazoldür. Özellikle klaritromisin ve amoksisilin in vitro olarak H.pylori'ye karşı etkili olan antibiyotiklerdir. Tek başlarına kullanıldıklarında bile diğer antibiyotiklerden daha yüksek oranda eradikasyon sağladıkları gösterilmiştir. (90) Metronidazol de mide sıvısına aktif olarak sekrete edilen ve H.pylori'ye etkili bir ilaçtır. Etkisinin pH'dan bağımsız olması önemli bir özelliğidir. Bazı

antibiyotikler tek kullanıldığında eradikasyon oranı çok düşükken, kombinasyonun sağladığı etki ile başarının arttığı bildirilmiştir.

Günümüzde H.pylori tedavisinde; ilaçların hem mukozaya geçişindeki güçlükler hem de direnç sorunu nedeniyle tek bir antibiyotiğin yeterli olmadığı, birden çok sayıda ilacın birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavileri önerilmektedir.

Kombinasyon tedavisi ile hedef eradikasyon olasılığını arttırırken, antibiyotiğe direnç gelişme riskini de en aza indirmektir.

İkili veya üçlü tedavi kombinasyonları enfeksiyonun tedavisinde etkili olmakla birlikte, genellikle karışık ve yan etkileri fazla olan tedavilerdir ve bu nedenle istenilen eradikasyon oranlarına ulaşmak zor olmaktadır. H.pylori için ideal tedavi olarak basit, güvenilir, yan etkisi az, ekonomik ve %100 etkili olan bir tedavi yöntemi hedeflenmektedir. Tüm bu avantajları sağlayan ideal bir tedavi henüz geliştirilememiştir. Günümüzde çocuklarda H.pylori enfeksiyonu tedavisinde en sık uygulanan ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu tarafından da önerilen tedavi yöntemleri Tablo 2.5’de gösterilmiştir (105).

Tablo 2.5. Çocuklarda H.pylori enfeksiyonunda önerilen ilk basamak tedavi yöntemleri

Günde 2 kez, 10-14 gün
PPI(1-2 mg/kg/gün)+amoksisilin (50 mg/kg/gün)+metronidazol(20 mg/kg/gün)
PPI(1-2 mg/kg/gün)+metronidazol(20 mg/kg/gün)+klaritromisin(15 mg/kg/gün)
PPI(1-2 mg/kg/gün)+amoksisilin (50 mg/kg/gün)+klaritromisin(15 mg/kg/gün)

PPI: Proton pompa inhibitörü

Çocuklarda peptik ülser hastalığı erişkinlere göre daha ender olduğundan tedavi ile ilgili çalışmalar daha çok küçük gruplardan oluşmaktadır.

Çocuklarda H. pylori enfeksiyonu tedavisinde antibiyotiğe omeprazolün kombine edilmesine, daha yakın zamanlarda başlanmıştır. İki hafta süreyle omeprazol ile tek veya ikili antibiotik (amoksisilin + klaritromisin, amoksisilin + metranidazol veya klaritromisin + metranidazol ya da tek başına amoksisilin) tedavilerinde eradikasyon %70 ve %95 olarak bildirilmektedir (106). Çocuklarda H.pylori tedavisi ile ilgili çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar erişkinlere oranla oldukça az sayıdadır. Bir çalışmada 1 hafta süre ile amoksisilin+klaritromisin ile amoksisilin+klaritromisin+proton pompa inhibitörü alan iki grup hasta karşılaştırıldığında; 3'lü tedavi alan grupta tedavi başarı oranı %74, sadece antibiyotik alan grupta ise %9 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile 3'lü tedavinin 2'li tedaviden çok daha etkili olduğunu gösterse de çocuklarda eradikasyon tedavisindeki başarısı beklenenden düşük olduğu görülmüştür (90).

Yeni kullanıma giren ve diğer bir asit pompa inhibitörü olan lansaprazol in vitro olarak H.pylori üzerinde omeprazolden 4 kat daha etkili bulunmuştur. İn vivo olarak karşılaştırıldığında da lansaprazolün antral H.pylori klirensini omeprazole göre daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (107). Özçay ve ark.larının çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise; omeprazol ve lansoprazol karşılaştırılmış ve eradikasyon tedavisinde etkinlik yönünden fark olmadığını saptamışlardır (108). Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Topluluğu'nun çocukluk çağı H pylori enfeksiyonunun tanı ve tedavisine ilişkin bildirgesinde üçlü eradikasyon tedavisinde omeprazol ya da eşit asit supresör etki gösteren herhangi bir başka PPI kesin olarak önerilmektedir (105).

Günümüzde çoğu batı ülkesinde PPI+2'li antibiyotik tedavisi genellikle erişkinlerde 7 gün uygulanmaktadır. Tedavinin 14 güne uzatılmasının eradikasyon oranlarını arttırdığı bildirilmişse de bu konudaki erişkin çalışmaları değişik sonuçlar bildirmiştir. Maastrich ve Asya-Pasifik Birliğinin klavuzları 1 haftalık tedavi önerirken, Amerikan Gasroenteroloji Koleji tedavi süresini 14 gün olarak bildirmiştir (109) Son zamanlarda yayınlanan HYPER çalışmasında 7 gün ile 14 gün arasında fark olmadığı, eradikasyon oranlarının sırasıyla %79.9 ve %81.7 olarak bildirmiştir (110). Başka bir metaanalizde ise 7 gün tedavi ile eradikasyon oranları daha düşük bulunmuştur (111). Eradikasyon oranlarındaki bu farklılık daha çok bölgesel

dirençten kaynaklandığı düşünülmektedir. Eradikasyon tedavisinin başarısızlığında tedavi süresinden çok pek çok ülkede hızla artan antimikrobiyal direncin, özellikle klaritromisin direncinin etkili olduğu bilinmektedir.

Üçlü tedavi ile eradikasyon oranlarının erişkinlerde olduğundan farklı olmaması ve uyumun azalması, tedavi süresini kısaltarak bir haftalık tedavi rejiminin çocuklarda da denemesini gündeme getirmiştir. Tedavinin daha kısa süre ile uygulanmasına yönelik yapılan çalışmalarda 7 ile 14 gün tedavi şemaları arasında iki hafta lehine sonuçlar bildirilmektedir (109-111).

1994 yılında önerilen bizmut subsalisilat, tetrasiklin ve metranidazol'den oluşan üçlü tedavi ile %90'nın üzerinde eradikasyon bildirilirken, 1998'li yıllara gelindiğinde Amerika'da metranidazol direnci %54'e yükseldiğinden, genel olarak daha az yaygınlıkta kullanılan makrolid antibiyotiklerinin tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Bu gruptan H.pylori'ye en etkili makrolid klaritromisin bulunduğundan, hem erişkinlerde hem de çocuklarda tedavi kombinasyonlarında en sık kullanılan antibiyotiktir.

Eradikasyon oranını artırmak ve dirençli suşların gelişmesini önlemek amacıyla günümüzde de en sık kullanılan tedavi protokolü; ikili antibiyotik (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazo'lün ikili kombinasyonları) yanı sıra mide ph'sını artıran proton pompa inhibitörlerinin iki hafta süreyle birlikte kullanmaktır (105). Bu tedavi yönteminin eradikasyondaki başarısı ile ilgili literatürde çok değişik oranlar bildirilmekle beraber, bu kombinasyon tedavilerinin metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada eradikasyon oranı %80'e kadar ulaştığı bildirilmiştir (112). Çocuklarda aynı ilaçların kombinasyonu ile yapılan çalışmada ise oran %74 olarak saptanmıştır (113).

Farklı tedavi protokollerinin ortak özelliği tedavide tek etkin bir ilacın olmadığı ve antimikrobiyal tedavi ile gastrik asit supresyonunun beraber uygulanması gerektiğidir. H. pylori in vitro koşullarda bizmuta az hassas, birçok antibiyotiğe ise hassas olmakla beraber in vivo koşullarda aynı hassasiyetin muhtemelen geçerli olmamasına bağlı olarak bakterinin kalıcı eradikasyonunun hala oldukça zor olduğu bilinmektedir.

2.8.5. Tedavi başarısızlığı:

Tedavide en önemli unsurlardan biri uygulanan tedavi protokolüne hastanın uyum gösterebilmesi yani önerilen doz ve süre boyunca ilaç tedavisine devam etmesidir. Kullanılan ilaçların yan etkileri, uzun süreli ve kompleks tedavi rejimleri tedaviye uyumun azalmasına etki eden faktörlerdir. Özellikle çocuk yaş grubundaki hastalarda bu daha da önem kazanmaktadır. Tedaviye uyumun sağlanamaması sonucu gelişen ilaç direnci ve eradikasyonun sağlanamaması yani tedavi başarısızlığı göz önüne alındığında, etkili olan en az sayıda ve en kısa süreli ilaç kombinasyonu ile tedavinin başarıyı arttıracığı öngörülebilir.

Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisinin başarısız olmasında değişik faktörler etkili olmakla birlikte en önemlileri:

- Hastanın ilaca uyumsuzluğu
- İlaç dağılımının yetersiz oluşu
- Antimikrobiyal dirençdir.

Hastanın ilaca uyumsuzluğunun en önemli nedenleri; tedavi süresinin uzunluğu, çok sayıda ilaç olması ve ilacın tat ve koku özellikleridir.

Antibiyotik direnci ise son yıllarda tedavinin başarısızlığından en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Antibiyotik direnci primer olabileceği gibi, tedavi sırasında gelişen sekonder direnç de olabilmektedir. Sekonder direncin gelişmesi daha çok suboptimal tedavilerin kullanılması nedeniyle. Agar dilüsyon teknikleri, disk difüzyon teknikleri antibiyotik direncini ölçmede sıklıkla kullanılmaktadır.

Metronidazol direnci son yıllarda hem erişkin hem de çocuklarda önemli bir sorundur. Goodman ve ark., ilk defa metronidazol direncini *H.pylori*de gerçekleştiren rdx A gen mutasyonuna bağlı olduğunu göstermişler ve diğer redüktaz kodlayan genlerden frxA-frxB'nin metronidazol direncinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Avrupa'da metronidazol direnci %33'e kadar çıkabilirken, Amerika ve Avustralyada %20 ve %50 olarak bildirilmiştir (90). Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada ise metronidazol direnci %36.4 olarak bildirilmiştir (108).

Klaritromisin direnci de hızla artmaktadır. Klaritromisinin etki mekanizması ribozomlara bağlanarak protein sentezini bozmaktır. Direnç gelişiminin H.pylori genlerindeki 23s ribozomal RNA'daki nokta mutasyonlara bağlı olabileceği bildirilmiştir. Erişkinlerde klaritromisin direnci %10-15 gibi sabit oranlarda kalırken, çocuklarda hızla artmaktadır. Bu da klaritromisinin üst solunum yolu v.s. gibi hastalıklarda sık kullanılması ile açıklanmaktadır. Belçikalı çocuklarda 1995 öncesi klaritromisin direnci %6 iken, 5 yıl sonra %16'ya arttığı bildirilmiştir. Yine Japonya'da klaritromisin direnci %30 olarak bildirilmiş ve %92 oranında A21446 mutasyonu 23s RNA geninde gösterilmiştir (90). Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada da klaritromisin direnci % 18.2 olarak belirlenmiştir (108).

H.pylori tedavisinde kullanılan amoksisilin ve tetrasikline karşı nadir direnç geliştiği bildirilmiştir (90).

Günümüzde en sık uygulanan 1.basamak tedavi yöntemi olarak önerilen proton pompa inhibitörü ve ikili antibiyotik tedavisi, son 10 yıldır en sık kullanılan tedavi yöntemi iken özellikle antibiyotik direnci nedeniyle artık bu tedavinin klaritromisin direncinin %15-20, metronidazol direncinin %40'ın altında olduğu coğrafik bölgelerde kullanılması önerilmektedir (15).

Birinci basamak tedavi ile eradikasyon sağlanamayan olgularda mide mukoza örnekleri kullanılarak yapılan bakteriyel kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre ikinci basamak tedavinin düzenlenmesi ideal gibi gözükse de pratikte çoğu kez kültür yapılamamakta ve proton pompa inhibitörü ile birlikte üçlü antibiyotik tedavisi ya da ranitidin bizmut subsitrat ile birlikte ikili antibiyotik tedavisi verilmektedir. H.pylorinin çocuklarda tedavi protokollerinin pediatri ünitelerinde lokal antibiyotik dirençleri belirlenerek oluşturulması gerekliliği önem kazanmıştır.

2.8.6. Ardışık Tedavi:

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. H.pylori eradikasyonu için uygulanan bu tedavide aslında yeni ilaçlar bulunmamaktadır. Önceden beri H.pylori eradikasyonunda kullanılan ilaçların uygulanım şekli farklıdır. Ardışık tedavide önce 5 gün süre ile PPI ve amoksisilin (50mg/kg/gün, günde 2 kez), daha sonra 5 gün PPI, klaritromisin (15 mg/kg/gün, günde 2 kez), metronidazol (20mg/kg/gün) verilmektedir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Ardışık tedavi

5 gün	5 gün
Amoksisilin(50 mg/kg/gün)	Klaritromisin+Metronidazol (15+20 mg/kg/gün)
PPI(1mg/kg/gün)	PPI ((1 mg/kg/gün)

Standart üçlü tedavi ile yapılan daha önceki çalışmalardan bakteriyel yoğunluğu düşük olan hastalarda eradikasyonun daha başarılı olduğu bilinmektedir (105). Ardışık tedavide de ilk 5 günde verilen amoksisilin midedeki bakteriyel yükü azaltarak, daha sonraki verilen 3'lü tedavinin etkinliğinin artırılması amaçlanmıştır. Başka bir ifade ile; ardışık tedavinin ilk fazı amoksisilin ile sağlanan induksiyon fazıdır ve ikinci aşamada verilecek olan klaritromisin ve metronidazolün etkisini arttırmaya yöneliktir. Yapılan bir çalışmada amoksisilin verildiğinde %50 oranında eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir. İkinci 5 gün verilen klaritromisin ve metronidazol ise canlı kalan diğer bakterilere etki etmektedir (114).

Amoksisilin ardışık tedavide kullanılmasının başka bir avantajının sekonder klaritromisin direncini azalttığı yönündedir. Bakterilerin klaritromisine karşı boşaltıcı kanalları geliştirebildiği ve antibiyotiğin ribozoma bağlanmadan hücre duvarındaki bu kanallardan dışarı çıktığı bilinmektedir. Amoksisilin bakteri duvarını parçalayarak bu boşaltıcı kanalların oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Böylece ikinci 5 gün verilen klaritromisinin etkisinin artması sağlanmaktadır (115).

Özellikle İtalya’da standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranlarının giderek azalması ardışık tedavinin gündeme gelmesine neden olmuştur. İtalya’da yapılan pek çok çalışmada eradikasyon oranları %90 ve üzerinde bulunmuştur (13). Jafri ve arkadaşları 10 randomize kontrollü çalışmayı analiz ettiğinde daha önce tedavi almamış 2747 hastada eradikasyon oranlarını ardışık tedavide % 93.4, standart üçlü tedavinin başarısını ise %76.9 olarak bulmuştur. Her iki grupta ilaca uyum oranları arasında fark bulunmamıştır. (Ardışık tedavide %97.4, standart tedavide %96.8) (116). Panama’da 158 hasta ile yapılan randomize bir çalışmada ise ardışık tedavi ile 10 günlük standart üçlü tedavi eradikasyon oranları benzer bulunmuştur. (%85.5’a karşın %87.8, sırasıyla)(117). Kalach ve arkadaşlarının Fransa’da çocuklarda yaptıkları bir çalışmada da ardışık tedavi ile eradikasyon oranını %85, 1-haftalık standart üçlü tedavi ile %80 olarak bulunmuş ve aradaki farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir (118). Son zamanlarda Kore’de yapılan ve 10-günlük standart tedavi ile ardışık tedavi eradikasyon başarısını kıyaslayan çalışmada sırasıyla oranlar; %82 ve %81 olarak saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (117). Sonuç olarak; bazı ülkelerden yapılan çalışmalar İtalyan verilerini desteklerken, bazı çalışmalar günümüzde en sık kullanılan standart üçlü tedaviden eradikasyon oranı bakımından fark olmadığını belirtmektedir.

Son yıllardaki eradikasyon tedavisinin başarısızlığında, pek çok ülkede hızla artan antimikrobiyal direncin, özellikle klaritromisin direncinin etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada İngilterede klaritromisin direncinin 5 yılda iki katına çıktığı bildirilmiştir (117). Özellikle toplum kökenli pnömonilerde sıklıkla klaritromisinin tedavide önerilmesinin rolü olduğu düşünülmektedir. Klaritromisin direnci olan hastalarda ardışık tedavi alanların % 82.2’de, standart üçlü tedavi alanların ise %40.6’da eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (117). Fakat klaritromisin direncinin ardışık tedavideki önemi tam olarak tanımlanamamaktadır.

Metronidazol direnci de tedaviyi olumsuz etkileyen diğer bir faktördür. Metronidazol direncinin belirlenmesi ise klaritromisinden daha zordur. Jafri ve arkadaşlarının metaanalizinde metronidazol direnci olan 130 hastada ardışık tedavi ile eradikasyon oranı %95.8,standart üçlü tedavi ile %78 bulunmuştur (119).

Ardışık tedavinin standart üçlü tedavi ile karşılaştırıldığı çalışmalar daha çok erişkinlerde yapılmıştır. Çocukluk yaş grubunda bu konu ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. Francavilla ve ark.'ları, H.pylori enfeksiyonu olan 39 çocuğa ardışık tedavi, 28 çocuğa standart üçlü tedavi verdiklerinde; eradikasyon oranlarının sırasıyla %97.3 ve %75.7 olduğunu ve farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (12).

Ardışık tedavinin başka bir avantajının da; sürenin kısa olması ve klaritromisine dirençli olgularda da başarılı olması nedeniyle standart üçlü tedaviye göre maliyetinin daha az olabileceğidir. Vakıl ve arkadaşları, standart üçlü tedavi ile ardışık tedaviyi maliyet açısından kıyasladıklarında; 300 hasta grubunu randomize ederek 2 gruba ayırmış ve 10 gün standart üçlü tedavi alan hastaların toplam tedavi maliyetini 31.582 euro, ardışık tedavi toplam maliyetini ise 22.650 euro olarak bildirmişlerdir. Tedavi başına maliyeti standart üçlü tedavide 226 euro, ardışık tedavide 161 euro olarak saptamışlar ve aradaki maliyet farkının hem toplamda hem de tedavi başına istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p<0.05$) (120).

Ardışık tedavi İtalya'da H.pylori tedavisinde standart üçlü tedaviye alternatif olarak 1.basamak eradikasyonda kullanılan tedavi şekli olarak kabul edilirken (121). Amerikan Gastroenteroloji Koleji, ardışık tedavinin Amerika genelinde ilk basamak tedavisi olarak kullanılması için daha fazla sayıda ve değişik bölgelerde yapılmış çalışmaların sonuçlarına gereksinim duyduklarını belirtmişlerdir (117). Avrupa Maastrich III uzlaşısı raporunda da ardışık tedavinin ileri araştırmaları hak eden bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılmıştır. Araştırma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruluna başvurularak etik kurul onayı alınmıştır. Çocukların ebeveynleri önce çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onam formu verilerek ailelerin onayı alınmıştır. Çalışma grubu toplam 88 hastadan oluşmaktadır.

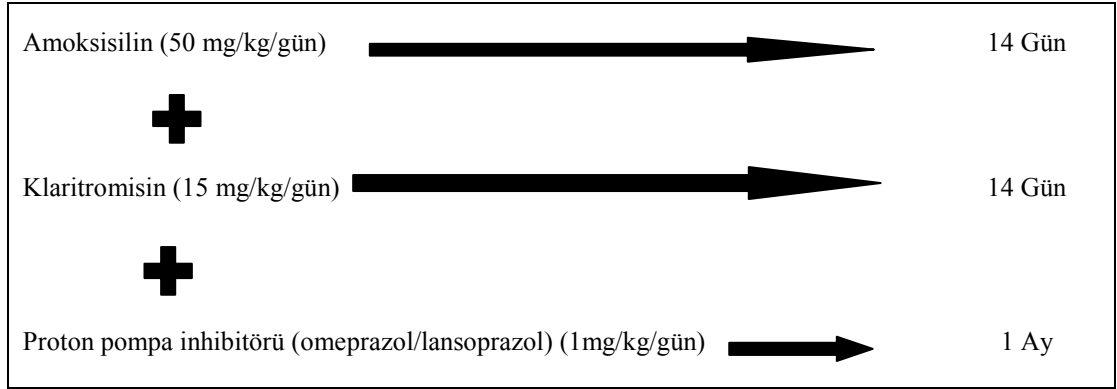
3.1. Olgular

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğine epigastrik karın ağrısı ve/veya dispeptik yakınmaları (bulantı, kusma, doyunluk hissi, midede yanma, karında gaz, aşırı geğirme vb) olup H. Pylori enfeksiyonu olabileceği düşünülen hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve üre nefes testi yapılmıştır. Histopatolojik incelemesi ve üre nefes testi pozitif bulunan olgular H.pylori enfeksiyonu olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya yaşları 6-16 yaş grubundaki çocuklar alınmıştır. Son 4 hafta içerisinde antibiyotik, proton pompa inhibitörü kullanan, antibiyotiklere karşı allerji öyküsü olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Dispeptik yakınmaları olan ve Üre nefes testi pozitif saptanan olgulara Xylocain sprey uygulanıp, boğazın lokal anestezisi sağlandı. Midazolam 0.1 mg/kg/doz damardan verilerek sedasyon sağlandıktan sonra 9 mm çapında fleksibl özofagogastroduodoskop (GİF-P30, Olympus) ile ösefagustan, korpus ve antrumdan (2'şer adet) ve duodenumdan biyopsi örnekleri alındı. Endoskopik olarak antral hiperemi, nodularite, ülser gibi bulgular kaydedildi. Biyopsi örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Sydney sınıflamasına göre değerlendirildi. Histolojik olarak da H.pylori saptanan hastalara, randomize olarak aşağıda tanımlanan iki ayrı tedavi protokolü uygulandı.

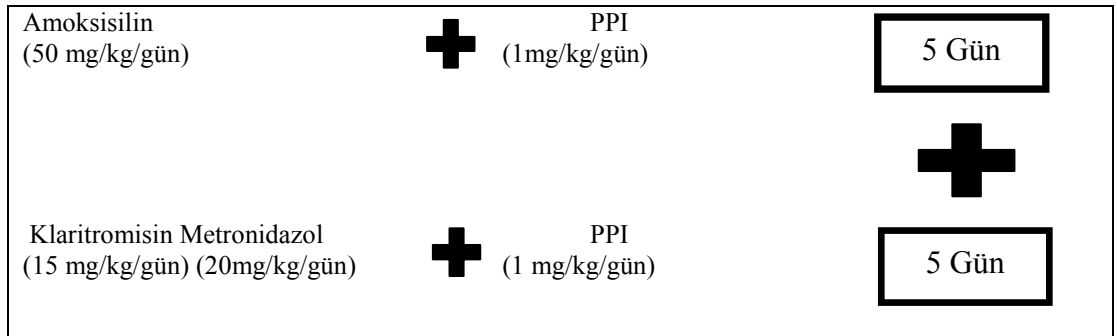
Birinci grubu oluşturan 45 hastaya Standart üçlü tedavi; Klaritromisin (15 mg/kg/gün, iki bölünmüş dozda, iki hafta) + amoksisilin (50 mg/kg/gün, iki bölünmüş dozda, iki hafta)+ proton pompa inhibitörü (omeprazol) (1 mg/kg/gün, tek doz, 1 ay) verilmiştir.

Tablo 3.1. Standart üçlü tedavi yöntemi



İkinci grubu oluşturan 43 hastaya ise 5 gün süreyle amoksisilin(50 mg/kg/gün, iki bölünmüş dozda) + omeprazol (1 mg/kg/gün, tek doz) ve ardından 5 gün süreyle daha klaritromisin (15 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün) + omeprazol (1mg/kg/gün) şeklinde düzenlenen Ardışık tedavi uygulandı.

Tablo 3.2. Ardışık tedavi yöntemi



Hastalara her iki protokol için gereken miktarda ilaç reçete edildi. İlaçların alım şeklini, süresini ve miktarını gösteren ayrıntılı bir çizelge hastalara verildi. Hastalar ilaçların olası yan etkileri konusunda bilgilendirildi. Tüm hastalara bu

çalışma için hazırlanmış ve hastanın kimlik, klinik ve endoskopik bilgilerini içeren bir form dolduruldu.

Her iki grubun tedavisinin bitiminden 4 ile 6 hafta sonra kontrole çağrıldı. Hastalar kontrolde klinik olarak değerlendirildi, yan etkiler ve semptomlar açısından soruşturuldu. Üre nefes testleri tekrar edildi ve negatif bulunan hastalarda, H.pylori eradikasyonunun sağlandığı kabul edildi.

3.2. Üre Nefes Testi

Bu test için hastalara bir mikroküri C¹⁴ işaretli üre kapsülü, en az 4 saatlik açlık sonrası 50 ml su ile birlikte içirildi. Bakteri üreyi parçalayarak açığa çıkardığı CO₂ gazının solunum yoluyla atılması için 10 dakika beklenerek hastalardan nefes örnekleri alındı. Bu amaçla hastalar, özel olarak hazırlanmış nefes kartını üfleyerek şişirdiler. Ekspirasyonun doğru olarak yapıldığının göstergesi olarak membranın üzerindeki turuncu rengin sarıya dönmesi kriter olarak alındı. Membranın sarıya dönmesi ile ekspirasyon sonlandırıldı.

Sonuçlar Heliprobe Type cihazı (Noster Sistem AB, Sweden) ile otomatik olarak hesaplandı ve DPM (Disintegration per Minute) cinsinden verildi. Enfekte olmayanlar için 0, sonucu şüpheli olan hastalar için 1 ve enfekte hastalar için 2 olmak üzere üç farklı şekilde ifade edildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS (versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında sayısal değişkenler bakımından

iki tedavi grubunun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 88 çocuk alındı ve 2 gruba ayrıldı. Standart üçlü tedavi verilen 1. grup toplam 45 çocuktan oluşmaktaydı. Olguların 22'si (% 48.9) kız, 23'ü (%51.1) erkekti. Ardışık tedavi alan 2.grupta 43 çocuk vardı. Bu gruptaki çocukların 23'ü (% 53.5) kız, 20'si(% 46.5) erkekti. Her iki grupta cinsiyet açısından da fark yoktu.(p=0.827) Çalışma grubumuzun yaş ortalamaları; 1. grubun 12.4±3.2 yıl,ikinci grup 11.3±3 yıld. Her iki grup arasında yaş ortalamaları arasında fark yoktu (p=0.114). Her iki grubun vücut ağırlığı ortalamaları sırasıyla; 41.4±15.8 ve 38.5±13.2, boy ortalamaları 143.7±21ve 144.8±18.8 idi.(p=0.344, p=0.802) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

		Standart üçlü tedavi n=45		Ardışık tedavi n=43		p
Yaş (yıl)(ort.±SD)		12.4±3.2		11.3±3		0.114
Ağırlık(kg)		41.4±15.8		38.5±13.2		0.344
Boy(cm)		143.7±21		144.8±18.8		0.802
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	23	51.1	20	46.5	0.812
	Kız	22	48.9	23	53.5	

İki farklı tedavi grubunun başvuru semptomları karşılaştırıldığında; En sık yakınma karın ağrısıydı.1.gruptaki hastaların ortalama 3 ay (2 ile 7 ay arası),ikinci gruptakilerin ortalama 2 aydır (2-3 ay arası)karın ağrısı vardı. Ağrı süreleri bakımından fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p<0.001) Hastaların karın ağrılarının özellikleri; Standart tedavi grubunda (grup 1) 20 (% 44.4) hastanın, ardışık tedavi grubunda (grup 2) 29 (% 67.4) hastanın hergün karın ağrısı vardı. Grup 1'de 28 hastada (%62.2), grup 2'de 36 hastada (%83.7) ağrı epigastrik bölgede lokalize idi. Ağrı, her iki grupta da en çok kramp tarzında olup, grup 1'de 14 (%31.1),Grup 2'de 19(% 44.2) hastada bildirildi. Ağrı şiddeti grup1'de

24 (%53.3), grup 2'de 39 (%90.7) olguda orta şiddette idi. Grup 1'de 24 (%53.3), hastada, grup 2'de 11 (%25.6) hastada ağrı yemeklerden önce oluyordu. Ağrının grup 1'de 29 (% 64.4), grup 2'de 39 (%90.7) hastada belirli yiyeceklerle ilişkisi yoktu. Ağrı grup 1'de 29 (% 64.4), grup 2'de 16 (%37.2) olguda genel aktiviteyi etkilemekteydi. Ağrı grup 1'de 19 (% 42.2), grup 2'de 4 (%9.3) hastayı uykudan uyandıracak özellikteydi. Grup 1'de hastaların 32'si (% 71.1), grup 2'deki hastaların 37'si (%86) ağrının kendiliğinden geçtiğini belirtti. Diğer hastalar ağrının grup 1'de 6'sı (%13) ilaçla, 5 hasta (% 11.1) yemek yemekle, grup 2'de ise 6 hasta (%14) ilaçla geçtiğini belirtti.

Hastaların karın ağrısı dışında başvuru yakınmaları ve her iki grup arasındaki ilişki tablo 4.2'de gösterilmiştir. Bu yakınmalardan özellikle bulantı, grup 1'de 26 (%70.3), grup 2'de 11 (%29.7) hastada bulunmaktaydı ve istatistiksel olarak da anlamlıydı.(p=0.02) Ağıza acı-ekşi su gelme yakınması da grup 1'de 20 (%44.4), grup 2'de 7 (%16.3) hastada bildirilmişti (p=0.008).

Gastrointestinal kanama ile başvuran standart tedavi grubunda olan sadece 1 kişiydi.

Tablo 4.2.Çalışmaya alınan hastaların başvuru yakınmaları

Semptom	Standart üçlü tedavi n=45		Ardışık tedavi n=43		P
	Sayı	%	Sayı	%	
Epigastrik karın ağrısı	28	62.2	36	83.7	0.043
Bulantı	26	70.3	11	29.7	0.02
Kusma	11	24.4	7	16.3	0.343
Şişkinlik, geğirme	13	28.9	15	34.9	0.708
Kilo kaybı	4	8.9	3	7	1
Retrosternal yanma	14	31.1	7	16.3	0.167
Yutma güçlüğü	5	11.1	1	2.2	0.226
Ağıza acı-ekşi su gelme	20	44.4	7	16.3	0.008

Standart tedavi alanların 20'sinde (%44), ardışık tedavi alanların ise 9'unda (%20.9) ailede anne ya da babanın birinde ülser/gastrit öyküsü pozitif. İki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0.034).

En sık saptanan fizik inceleme bulgusu epigastrik hassasiyet 1.gruptaki hastaların 6'sında (%13.3), 2.gruptaki hastaların 3'ünde (%7) pozitif (p=0.528).

Endoskopik bulgular değerlendirildiğinde, standart üçlü tedavi grubundaki 29 çocukta (%64.4), ardışık tedavi grubunda ise 37 çocukta (%86) ösefagusun endoskopik görünümü normaldi (p=0.036). Kardiya, fundus ve korpus'ta çok önemli endoskopik bulguya iki grupta da rastlanmadı. Antrum 1.grupta 8(% 7.8), 2.grupta 28 hastada (%65.1) endoskopik olarak normal görünümdeydi (p<0.001.). Antral nodularite 1.grupta 4 hastada (%8.9), 2.grupta 10 hastada (%23.3) pozitif. İki grup arasında istatistiksel fark anlamlıydı.(<0.001). Diğer endoskopik bulguların dağılımı tablo 4.3'de gösterilmiştir.(Tablo 4.3)..Duodenum endoskopisinde, 3 kişide ödem ve ülser, 2.grupta ise 2 kişide duodenumda ülser izlendi.

Tablo 4.3. Standart üçlü tedavi ve Ardışık tedavi alan hastaların endoskopik bulgularının karşılaştırılması

Endoskopik bulgular	Standart üçlü tedavi n=45		Ardışık tedavi n=43		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Antrum					
• Normal	8	17.8	28	65.1	<0.001
• Hiperemi	30	66.6	4	9.3	<0.001
• Nodularite	4	8.9	10	23.3	<0.001
• Ülser	3	6.7	1	2.3	0.489
Duodenum					
• Normal	40	88.9	41	95.3	1.000
• Ödem+ Ülser	3	6.6	2	4.7	1.000
• Diğer	2	4.4	-	-	-

Histolojik bulgular değerlendirildiğinde; 1.grupta 5 hastada atrofi, 2.grupta 2 olguda atrofi saptandı. İntestinal metaplazi sadece 1 hastada ilk grupta saptandı.

Tablo 4.4. Standart üçlü tedavi ve Ardışık tedavi gruplarında olan hastaların histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

Histolojik bulgular	Standart üçlü tedavi n=45		Ardışık tedavi n=43		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Antrum					
• Kronik non-atrofik gastrit	40	84.4	41	95.3	0.435
• Kronik atrofik gastrit	5	15.6	2	4.7	
Duodenum**					
• Normal	38	84.4	32	80	0.801
• Hafif duodenit	7	15.6	8	20	

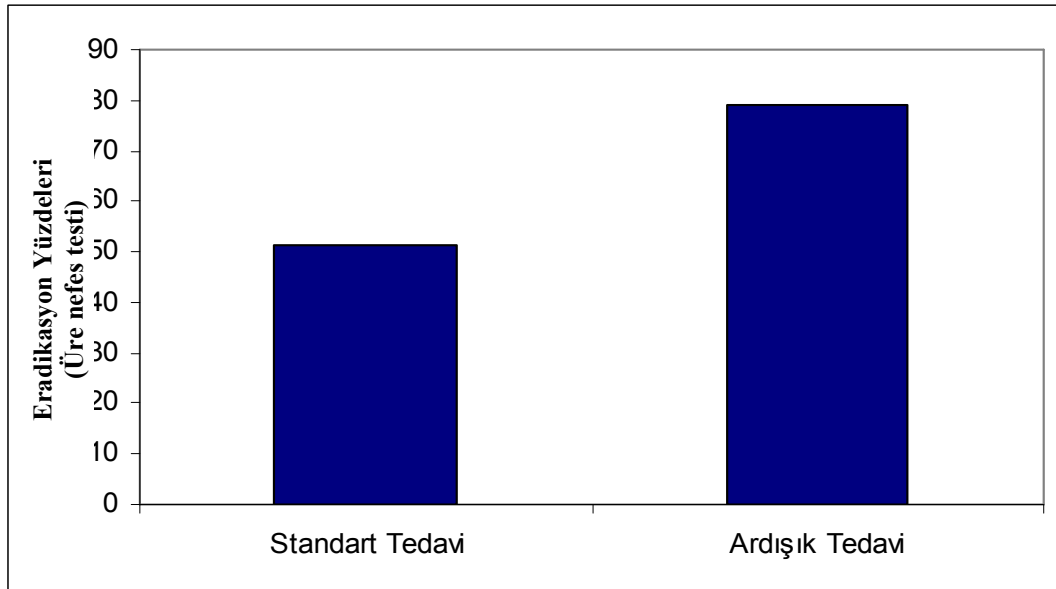
** 2.grupta 3 hastanın duodenum biyopsi sonuçlarına ulaşılamamıştır.

Bu çalışmaya alınan çocukların tamamı tedaviye iyi uyum gösterdi ve her iki grup da tedavi süresini ve tedavi bitiminden sonra dört-altı haftalık izlem süresini tamamladı. Tedavi süresince hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek ciddi bir yan etki ile karşılaşılmadı. Her iki grupta da ailelerin yarıya yakını, çocuklarının özellikle klaritromisin tadı nedeniyle zorlanarak içtiğinden söz ettiyse de tedavi süresinin sonuna dek ilacın eksiksiz olarak kullanıldığını belirtti. Standart tedavi verilen grupta yan etki olarak ishal hastaların %13.3'ünde görülürken, Ardışık tedavi alan grupta ishal yan etkisi bildirilmedi.(p=0.026) Bulantı, Standart üçlü tedavi alanların %57.8'inde,Ardışık tedavi alanların ise %25.6'sında bildirildi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.004). Kusma sıklığı bakımından her iki grup arasında fark yoktu. (p=0.493)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5.Tedavi sırasında görülen yan etkilerin gruplara göre dağılımı

Yan etki	Standart üçlü tedavi n=45		Ardışık tedavi n=43		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Bulantı	26	57.8	11	25.6	0.004
Kusma	11	24.4	7	16.3	0.493
İshal	6	13.3	0	0	0.026

Eradikasyon tedavisinin bitiminden 4 ile 6 hafta arası, tüm hastalara Üre nefes testi tekrar yapıldı. Standart üçlü tedavi alan grupta 45 hastanın 23'ünde (% 51.1), Ardışık tedavi alan 43 hastanın 34'ünde (%79.1) H.pylorinin eradike edildiği saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0.012) (% 95 CI:0.63-0.89) (Şekil 4.1). Eradikasyon sağlanan hastaların,Grup 1'de 11'inin (%24.4), grup 2'de 27'sinin (%62.8) karın ağrısı ve dispeptik yakınmalarının tamamen kaybolduğu görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002).



P değeri =0.012 (%95 CI: 0.63-0.89)

Şekil 4.1. Grupların eradikasyon oranlarını gösteren grafik

5. TARTIŞMA

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünyada en yaygın kronik enfeksiyon hastalıklarından biridir.1980'lerde *H.pylori*'nin tanınması ile gastroduodenal hastalıkların tanı ve tedavisinde köklü değişiklikler olmuştur. Bu bakteri ve neden olduğu hastalıklarla ilgili pek çok şey bilinse de; bulaş yolları,tanı yöntemleri, klinik bulguları, virülans faktörlerinin klinik önemi ve tedavi endikasyonları ve en etkili tedavi yöntemi hakkında araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir. Bakteri ilk tanımlandığı zamanlar kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının etkeni olarak değerlendirilirken, eradike edilmesi ile düşük evreli gastrik mukoza kaynaklı lenfoid doku lenfomalarında (MALT) tam tedavi sağlanması, daha sonra mide kanserlerinin önlenebildiğinin bilimsel olarak kanıtlanması, *H.pylori* enfeksiyonunun tedavisini çok daha önemli kılmıştır (1,3).

H.pylori enfeksiyonu olan çocuklarda çevresel ve ailesel risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, enfeksiyonun çocukluk çağında aile bireylerinden, özellikle de anneden kazanıldığı rapor edilmiştir (25). Roma ve arkadaşlarının çalışmasında peptik ülseri olan çocukların birinci derece akrabalarında % 48 oranında ülser öyküsü olduğu belirtilmiştir (122). Ülkemizde Doğu anadolu'da asemptomatik çocuklar ve ailelerini kapsayan bir seroprevalans çalışmasında, enfekte çocukların annelerinin %85, babalarının %76 oranında seropozitif olduğu saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara benzer şekilde 1.gruptaki hastalarımızın % 44'ünde, 2.gruptakilerin ise % 20.9'da anne ya da babadan birinde gastrit-peptik ülser öyküsü alındı.

H.pylori enfeksiyonunun özgün bir klinik semptomu olmasa da, olguların en sık yakınması karın ağrısıdır. *H.pylori* ile enfekte çocukların %63.3'ünde karın ağrısı olduğu rapor edilmiştir. Ağrının özellikle epigastrik bölgede sık olduğu bildirilmiştir (69,71). Bizim çalışmamızda da standart üçlü tedavi alan (grup1) hastaların %62.2'sinde, ardışık tedavi alan (grup 2) hastaların %83.7'sinde karın ağrısı epigastrik bölgede hissedilmekteydi. Çocukluk yaş grubunda *H. pylori* gastriti

genellikle erişkinlerde olduğu gibi tipik klinik yakınmalara neden olmamakta ve çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Bu yaş grubunda, erişkinlerden farklı olarak retrosternal yanma hissinin daha az, gece uykudan uyandıran ağrının daha sık olduğu bildirilmiştir(4). Bizim çalışmamızda da retrosternal yanma hissi grup1’de %31.1, grup 2’de ise %16.3 oranında pozitif. Uykudan uyandıran ağrı ise 1. grupta daha sık olup, hastaların %42.2’sinde, ikinci grupta ise %9.3’ünde pozitif. Erişkin olgularda, H.pylori enfeksiyonu duodenal ülser ve buna ikincil hematemez/melena yakınmalarına sıklıkla neden olurken, çocuklarda daha az oranlarda bildirilmektedir (7,69,71). Bizim hastalarımızda da, literatür ile uyumlu olarak; 1 olgu hematemez yakınması ile başvurmuştur.

Çocuklarda H.pylori enfeksiyonunda çoğu kez endoskopik görünüm normal olsa da, en sık görülen patolojik bulgunun antral nodularite olduğu bildirilmiştir.(90) Özçay ve arkadaşları yaptığı çalışmada %73 oranında antral nodularite saptamışlardır (108). Bizim çalışmamızda antral nodularite oranları daha düşük olup; 1.grupta %8.9, 2.grupta %10 olarak bulunmuştur. Çocuklarda H.pylori enfeksiyonunda, duodenum ve mide ülseri endoskopik olarak daha az sıklıkta saptanmaktadır. Bu bulgu, antrumdaki H.pylori yoğunluğunun erişkinlere oranla belirgin olarak az olması ile açıklanmaktadır(90).Bizim çalışma grubumuzda da 1.grupta 3’er kişide duodenum ve antrumda ülser, 2.grupta da 1 kişide midede ülser,2 kişide duodenal ülser saptanmıştır.

H.pylori enfeksiyonu tanısında birçok invaziv olmayan test yöntemleri geliştirildiyse de histopatolojik inceleme değerini korumaktadır. İnvaziv olmayan bir tanı yöntemi olan üre nefes testinin, çocuklarda H.pylori enfeksiyonu tanısında histolojik incelemeye yakın sonuçlar verdiği; duyarlılığının %100, özgüllüğünün %97.6 olduğu gösterilmiştir.(90,95) Tanıda bu kadar duyarlı olmasına, endoskopiye göre çok daha kolay uygulanabilmesine ve daha ucuz olmasına rağmen, H.pylori’nin yol açtığı ülser veya gastriti ayırt edememesi nedeniyle’ test et-tedavi ver’ şeklinde bir uygulama yoktur. Beş yaşın altındaki üfleme koopere olamayan çocuklarda uygulanımı zordur ve ağız içinde üreaz üreten mikroorganizmalardan dolayı testin yanlış pozitif cevap verebildiği bilinmektedir (90). Ayrıca üre nefes testi negatif olup gastrointestinal yakınmaları devam eden çocuklarda yine endoskopi endikasyonu

vardır(94). Bizim çalışmamızda da üre nefes testinin H.pylori enfeksiyonu tanısında histolojiyi %100 desteklediği ve güvenilir bir test olduğu görülmektedir.

Çocuklarda gastrik atrofi erişkinlerdeki kadar sık olmamakla beraber H.pylori enfeksiyonuna ikincil gelişebilmektedir. Çalışmamızda 1.grupta hastaların, % 84.4'ünde non-atrofik, %15.6'sında atrofik gastrit, %7'sinde duodenit saptanmıştır.2. grupta ise hastaların %95.3'ünde non-atrofik gastrit,% 4.7'sinde atrofik gastrit saptanmıştır. Son yıllarda H.pylori enfeksiyonu olan 345 Tunus'lu çocukta gastrik atrofi oranı %9.3 olarak bulunmuştur(123). Özçay ve ark.'ları, H.pylori enfeksiyonu tanısı alan 126 çocuğun hiç birinde gastrik atrofi ve intestinal metaplazi saptamamıştır(108).Endoskopisi normal olan hastaların standart tedavi grubunda %42.2, ardışık tedavi grubunun %38.4 mikroskopik olarak gastrit saptanmıştır. Bu veri, endoskopik olarak normal bulgular olsa dahi histolojik değerlendirmenin tanıdaki önemini göstermektedir. Çalışmamızda, H.pylori enfeksiyonu tanısı alan hastalardan sadece 1.grupta 1 hastada intestinal metaplazi saptanmıştır. Bu hastaya yıllık ösefagogastroduodenoskopi izlemi planlanmıştır.

Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisinde, eradikasyon oranını artırmak ve dirençli suşların gelişmesini önlemek amacıyla günümüzde de en sık kullanılan tedavi protokolü; Standart üçlü tedavi yöntemi; ikili antibiyotik (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol'ün ikili kombinasyonları) yanı sıra mide ph'sını artıran proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmaktadır(105).Bu tedavi yönteminin eradikasyondaki başarısı ile ilgili literatürde çok değişik oranlar bildirilmekle beraber, artık bu tedavinin, klaritromisin direncinin %15-20,metronidazol direncinin %40'ın altında olduğu coğrafik bölgelerde kullanılması önerilmektedir(15). 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 PPI ve amoksisilin (50mg/kg/gün, günde 2 kez),daha sonra 5 gün PPI, klaritromisin (15 mg/kg/gün, günde 2 kez) ve metronidazol (20mg/kg/gün) verilmektedir

Ülkemizde erişkinlerde yapılan H.pylori eradikasyon tedavilerinin başarısının özellikle 2000 yılından sonra belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir.1996 ile 2005 yılları arasında standart üçlü tedavi ile eradikasyon başarı oranları sırasıyla % 79.4, % 83.7, %81.8, %75.1, %61.3, %65.6, % 55.3 ve % 61.1 olarak belirtilmiştir (124). Çocuklarda son yıllarda standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranlarında giderek bir azalma olduğu bilinse de, bu kadar kesin yüzdeler bildirilmemiştir. Kuloglu ve ark.'larının, H.pylori ile enfekte 109 çocuk olguda standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranını % 70.5 olarak bulmuşlardır (102). Eradikasyon oranlarındaki bu hızlı düşüşte bir çok faktör rol oynamaktadır.

Tedavinin başarısız olduğu olguların 2/3'sinden klaritromisin direnci sorumluyken diğer bir faktör ilaca uyumsuzluktur. Bizim olgularımızda her iki grupta da özellikle klaritromisine bağlı olduğu düşünülen bulantı ve kusma yakınmaları olduysa da, olguların hepsi tedaviyi tamamlayabilmiştir. Her iki grup arasında tedaviye uyum konusunda farklılık saptanmamıştır. Zullo ve ark.'larının yaptığı analizde de ardışık tedavi ve standart üçlü tedavi grupları arasında tedaviye uyum konusunda farklılık saptanmamıştır (13). Ardışık tedavi alan 1085 hastadan 3'ü (%0.003), standart tedavi alan 1280 hastanın 9'unun (%0.007) yan etki nedeniyle tedaviyi yarıda bıraktıkları belirtilmiştir (13). Jafri ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde de, hem ardışık hem de standart üçlü tedavide benzer tedaviye uyum oranları bildirilmiştir. (Ardışık tedavide % 97.4, standart üçlü tedavide %96.8) (116). Ardışık tedavide daha çok sayıda ilaç kullanımının ve ilk 5 günden sonra yeni ilaçların tedaviye eklenmesi hastalarda uyumsuzluğa ve kafa karışıklığına neden olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle hastaya anlayabileceği bir tablo ile ilaçların sayısı ve alım şekli konusunda bilgi verilmelidir. Biz de hastalarımıza ilaçların doz ve alım şekillerini gösteren yazılı bilgilendirme formu vererek tedaviye uyumlarını sağladığımızı düşünmekteyiz.

Tedavi sırasında görülen yan etkiler açısından; çalışmamızda standart üçlü tedavide, olguların %24.4'ünde kusma, %57.8'inde bulantı, %13.3'ünde ishal, ardışık tedavi alanlarda ise %25.6 bulantı,%16.3 kusma gözlemlendi. Bu konuda yapılan bir metaanalizde de standart üçlü tedavi ve ardışık tedavide benzer yan etkiler bildirilmiştir. Her iki tedavinin de bildirilen en sık yan etkileri karın ağrısı, ishal ve

glossit olmuştur. Glossit hiçbir olgumuzda gözlenmedi. Bütün bu bilgiler standart üçlü tedavi ile ardışık tedavinin yan etki sıklığı ve tedaviye uyum oranları bakımından benzer olduğunu düşündürmektedir (117).

H pylori enfeksiyonu eradikasyon tedavisinin başarısızlığında pek çok ülkede hızla artan antimikrobiyal direncin, özellikle klaritromisin direncinin etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada İngiltere’de klaritromisin direncinin 5 yılda iki katına çıktığı bildirilmiştir (109). Özellikle toplum kökenli pnömonilerde sıklıkla klaritromisinin tedavide kullanılmasının ilaç direncinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle son 10 yıldır en sık kullanılan 1.basamak tedavi yöntemi olan proton pompa inhibitörü ve ikili antibiyotik tedavisi, klaritromisin direncinin %15-20, metronidazol direncinin %40’ın altında olduğu coğrafik bölgelerde kullanılması önerilmektedir. Ülkemizde H.pylori enfeksiyonu olan çocuklarda yapılan direnç çalışmaları çok sınırlı olmakla beraber, klaritromisin direnci %31, metronidazol direnci ise %36.4 olarak saptanmıştır (108). Oldukça yüksek bulunan direnç oranları, tedavi yaklaşımlarını tekrar gözden geçirmeye ve daha yüksek oranlarda eradikasyon sağlayan tedavi şekillerinin arayışına neden olmuştur. Özellikle son yıllarda İtalya’da uygulanan Ardışık tedavi ile eradikasyon oranlarının %90 ve üzerinde bulunması bu konuya ilginin yoğunlaşmasına neden olmuştur (12,13,120). Ardışık tedavinin standart üçlü tedavi ile karşılaştırıldığı çalışmalar daha çok erişkinlerde yapılmıştır. Çocukluk yaş grubunda bu konu ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde de daha önce çocukluk çağında H.pylori enfeksiyonunda ardışık tedavinin uygulanması ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bu konudaki ilk çalışma, Francavilla ve ark.’larının, H.pylori enfeksiyonu olan 39 çocuğa ardışık tedavi, 28 çocuğa standart üçlü tedavi verdiklerinde; eradikasyon oranlarının sırasıyla % 97.3 ve %75.7 olarak buldukları çalışmadır (12).

Bizim çalışmamızda da, H.pylori eradikasyonunda standart üçlü tedavi ile ardışık tedavinin eradikasyon oranları üre nefes testi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (% 51.6’ya karşın %79.1, p=0.02). Üre nefes testi, özellikle son yıllarda hem erişkin, hem de çocuklarda eradikasyon tedavisinin başarısını göstermek amacıyla sık başvurulan bir tanı yöntemi olmuştur.

Çocuklarda H.pylori enfeksiyonunun tedavisi, hastanın gastrointestinal bulgularını düzeltmesi yanı sıra, erişkin yaşlarda gastrit, ülser ve daha önemlisi kanser gelişimini de önlemesi bakımından önemlidir. H.pylori enfeksiyonunun eradikasyonunda üre nefes testi ile endoskopik biyopsiyi karşılaştıran çalışmalarda, iki yöntem birbirine eşdeğer bulunmuştur (94). Bu nedenle özellikle çocuk olgularda eradikasyonun değerlendirilmesinde üre nefes testinin, endoskopinin tekrarından daha uygun olduğu belirtilmiştir (105). Biz de eradikasyonun değerlendirilmesinde üre nefes testini kullandık. Standart üçlü tedavi alan hasta grubunda üre nefes testi negatifliği %51.1 iken, ardışık tedavide % 79.1 bulundu ($p=0.012$).

Ardışık tedavi ile ilgili çalışmaların birçoğu İtalya'da yapılmıştır. Jafri ve arkadaşları 10 randomize kontrollü çalışmayı analiz ettiğinde daha önce tedavi almamış 2747 hastada eradikasyon oranlarını ardışık tedavide % 93.4, standart üçlü tedavinin başarısını ise %76.9 olarak bulmuştur (116). Son zamanlarda yayınlanan Jafri ve ark.larının metaanalizinde de yer alan 10 çalışma, İtalya'dandır. İtalya'da H.pylori tedavisinde Ardışık tedavi 7 veya 10 günlük standart tedavi ile eşdeğer tutulmakta ve ilk basamak tedavi şekli olarak önerilmektedir (121). Son yıllarda değişik ülkelerden de ardışık tedavi eradikasyon oranları bildirilmektedir. Tayland'da yapılan bir çalışmada ardışık tedavi ile eradikasyon oranı %96 olarak bildirilmiştir (117). İspanya'da ise ardışık tedavi başarısı %84 olarak bulunmuştur (117). Panama'da 158 hasta ile yapılan randomize bir çalışmada ise ardışık tedavi ile 10 günlük standart üçlü tedavi eradikasyon oranları benzer bulunmuştur. (%85.5'a karşın %87.8, sırasıyla)(117). Kalach ve arkadaşlarının Fransa'da çocuklarda yaptıkları bir çalışmada da ardışık tedavi ile eradikasyon oranını %85,1-haftalık standart üçlü tedavi ile %80 olarak bulunmuş ve aradaki farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir (118). Son zamanlarda Kore'de yapılan ve 10-günlük standart tedavi ile ardışık tedavi eradikasyon başarısını kıyaslayan çalışmada sırasıyla oranlar; %82 ve %81 olarak saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (117). Sonuç olarak; bazı ülkelerden yapılan çalışmalar İtalyan verilerini desteklerken, bazı çalışmalar günümüzde en sık kullanılan standart üçlü tedaviden eradikasyon oranı bakımından fark olmadığını belirtmektedir. Bunun yanı sıra, İtalya dışında yapılan üç randomize kontrollü çalışmada ardışık tedavinin standart tedaviden daha avantajlı olduğuna dair bir veri elde edilememiştir (117). Tedavi başarısında en önemli faktör gibi görünen

antibiyotik direnci ülkeden ülkeye farklı olabileceğinden, ardışık tedavi dünya genelinde ilk basamak tedavisi olarak önerilmeden önce değişik coğrafik bölgelerde tedavi başarısı sınanmalıdır. Ayrıca, İtalya dışında da klaritromisin dirençli olgularda ardışık tedavinin başarısını gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ardışık tedavinin kısa süreli olmasının getireceği avantajlardan birisinin de tedavi maliyetinin azalması olarak düşünülmüştür. İtalya'da ardışık tedavinin 7 günlük standart üçlü tedaviden 30 euro daha fazla, fakat 10 günlük standart tedaviden 33 euro daha az olduğu belirtilmiştir (117). Tüm Avrupa ülkelerinde de iki tedavinin maliyeti karşılaştırıldığında benzer rakamlar bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde ise ardışık tedavinin standart tedaviden belirgin olarak daha ucuz olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak da, klaritromisinin daha kısa süre kullanılması ve diğer antibiyotiklerin de daha ucuz olması gösterilmiştir (117). Ayrıca ardışık tedavi ilk basamak tedavi olarak kullanıldığında, standart tedaviye oranla %15-20 daha etkin bulunmasının da ekonomik olarak çok avantajlı olabileceği vurgulanmıştır (117). Tedavinin maliyetini asıl artıran etken ilk basamak tedavisinin başarısızlığıdır. Böyle bir durumda daha az etkili fakat daha pahalı ilaç tedavileri vermek ve tedavi sonrası eradikasyonu değerlendirmek amacıyla bir kez daha üre nefes testi yapmak maliyeti oldukça arttırmaktadır (119). Vakil ve arkadaşları H.pylori enfeksiyonu eradikasyon tedavilerinden standart üçlü tedavi ile ardışık tedaviyi maliyet açısından kıyasladıklarında; 300 hasta grubunu randomize ederek 2 gruba ayırmış ve 10 gün standart üçlü tedavi alan hastaların toplam tedavi maliyetini 31.582 euro, ardışık tedavi toplam maliyetini ise 22.650 euro olarak bildirmişlerdir. Tedavi başına maliyeti standart üçlü tedavide 226 euro, ardışık tedavide 161 euro olarak saptamışlar ve aradaki maliyet farkının hem toplamda hem de tedavi başına istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır($p<0.05$) (120). Bu çalışma sonucunda;10-günlük ardışık tedavinin eradikasyonda başarısı ve maliyeti belirgin olarak standart tedaviden daha avantajlı bulunmuştur (120). Bir çok ülkede, ardışık tedavinin maliyet olarak yaklaşık %40'ını klaritromisin oluşturmaktadır. Bu maliyeti azaltmak için Hassan ve ark.'ları, erişkinlerde ardışık tedavide klaritromisin dozunu yarıya indirerek (500 mg'dan 250 mg'a) yaptıkları çalışmada eradikasyon oranları tam doz ve yarı doz kullanan hastalarda benzer bulmuşlardır (117). Fakat bu verilerin başka çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır. Bizim çalışmamızda da ardışık tedavinin,

standart üçlü tedaviden -ülkemiz koşullarında -yaklaşık 30 TL daha ekonomik olduğunu hesapladık.

Tüm tedavi yöntemlerinde eğer tedavi başarısız olursa alternatif ilaçlar mutlaka bulunmalıdır. Fakat ardışık tedavi sonrasında H.pylori eradikasyonunda başarı sağlanamazsa hangi ilaçların verileceği konusunda belirsizlik devam etmektedir. Üç antibiyotiğin 5 gün gibi kısa süre ile kullanılmasının, daha dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülebilir. Ardışık tedavi sonrası hasta zaten amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol gibi üç farklı antibiyotik kullandığından, eradikasyon başarısız olduğunda, alternatif antibiyotik sayısının oldukça az olduğu belirtilmektedir (117,118). Bu nedenle, H.pylori'nin 1.basamak tedavisinde klaritromisin ve metronidazolün birlikte bulunması önerilmemektedir. Bu iki antibiyotiği içeren tedaviyi alan ve H.pylorinin eradike edilemediği olgularda en az bir hatta iki antibiyotiğe karşı direnç gelişmiş olabileceği ve bu hastalara daha sonra uygulanacak tedavi yöntemlerinin oldukça kısıtlı olabileceği bildirilmektedir (117-120). Son zamanlarda, amoksisilin, klaritromisin, metronidazol ile tedavide başarılı olunamamış erişkin hastalarda levofloksasin ile oldukça başarılı sonuçların bildirilmesi bu konuda önemli bir gelişme olarak kabul görmüştür (117). Zullo ve arkadaşları ardışık tedavi ile eradikasyon sağlanmayan 35 hastayı kapsayan bir pilot çalışmada, hastalara 10-günlük levofloksasin, amoksisilin ve PPI tedavisi verdiklerinde eradikasyon oranını %86 olarak bildirmişlerdir (13). Ardışık tedavinin başarısız olduğu hastalarda başka bir alternatif tedavi şekli ise; bizmut içeren 4'lü (Bizmut, tetrasiklin, metronidazol ve PPI) tedavi yöntemidir. Ardışık tedavinin bizmut içeren tedavi şekli ile karşılaştırıldığı bir çalışmanın henüz literatürde bulunmadığı bildirilmektedir. Aynı makalelerde bizmut içeren tedavinin hem klaritromisin hem de metronidazol direnci olan hastalarda başarılı olduğu vurgulanmaktadır (117). Bizmut içeren tedavinin en önemli istenmeyen yönünün; tedavinin karışık olması ve çok sayıda ilaç kullanımı olduğu belirtilmektedir (119). Fakat son zamanlarda bizmut, metranidazol ve tetrasiklin içeren tek tabletin bazı ülkelerde kulanıma girmesinin önemli bir gelişme olduğu belirtilmektedir. Bazı ülkelerde Bizmut'un ticari olarak bulunamayışının bu tedavi şeklinin uygulanabilirliğini sınırladığı bildirilmiştir (117).

Bazı araştırmacılar, ardışık tedavinin standart tedavide olmayan metranidazolü içerdiğinden daha başarılı olabileceğini, standart tedavideki üç ilacın, ardışık tedavideki dört ilaçla karşılaştırmanın gereksiz olduğunu belirtmektedir (117). Bazı araştırmacılar da ardışık tedavide ilaçların ardışık olarak verilmesinin gerçekten bir etkisinin olup olmadığını, bu dört ilaç aynı zamanda verildiğinde (bizmut içermeyen dörtlü tedavi olarak tanımlanmıştır) yine aynı eradikasyon oranlarına erişilebileceğini sorgulamışlardır. Ardışık tedavideki dört ilacın birlikte verildiği çalışmada ortalama eradikasyon oranları %90 olarak rapor edilmiştir (117,118). Son metaanalizlerde de dört ilacın aynı zamanda verildiği 9 prospektif çalışma değerlendirildiğinde ortalama tedavi başarısı %93 olarak belirtilmiştir. Tedavinin 5.gününde ilaçları değiştirmenin hastanın tedaviye uyumunu azalatacağı için ilaçların ardışık veya aynı anda verilmesinin tedavi başarısına etkisi daha geniş çalışma gruplarında araştırılması önerilmektedir (117,119).

Ardışık tedavinin özellikle klaritromisine dirençli olgularda standart üçlü tedaviden başarılı olduğu bildirilmektedir(12,13,119).Okada ve arkadaşlarının bizmut içermeyen dörtlü tedavi verdiği hasta grubunda hassas olanlarda %95, klaritromisin direnci olanlarda %100 başarılı olduğunu belirtilmiştir (125). Aynı çalışmada hem klaritromisin hem de metronidazole dirençli olgularda bizmut içermeyen dörtlü tedavi ile 5 gün verdiklerinde %50, 7 gün verdiklerinde %75 başarı sağlamışlardır (112). Bu nedenle ardışık tedavideki dört ilacın aynı anda verilmesi ile oluşan ve bizmut içermeyen dörtlü tedavi olarak tanımlanan tedavinin, ardışık tedavi ile kıyaslandığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (116).

Günümüzde tedavi başarısızlığının getirdiği önemli bir sorun da H.pylorinin eradike edilemediği hastalarda kültür ve duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliğidir. Ancak, bu testlerin pratikte uygulanması oldukça zor ve pahalıdır. Bu nedenle değişik bölgelerde antimikrobiyal direncin bilinmesi tedavi protokollerinin oluşturulması açısından çok önemlidir. Direnç oranlarının bilinmesi 1. basamak tedavi tercihlerini değiştirebilmektedir.

Antibiyotik direncinin tedavi başarısızlığına etkisini ortadan kaldırmak için yapılacak en doğru yöntem; mikrobiyolojik kültür ve duyarlılık testlerinin daha

yaygın ve kolay uygulanabilir hale getirilmesidir. Ampirik antibiyotiği önermektense hassas olduğu antibiyotiği vermek daha akılcı görünmektedir.

Sonuç olarak; ardışık tedavi İtalya'da H.pylori tedavisinde standart üçlü tedaviye alternatif olarak 1.basamak eradikasyonda kullanılan tedavi şekli olarak kabul edilirken (84), Amerikan Gastroenteroloji Koleji, ardışık tedavinin Amerika genelinde ilk basamak tedavisi olarak kullanılması için daha fazla sayıda ve değişik bölgelerde yapılmış çalışmaların sonuçlarına gereksinim duyduklarını belirtmişlerdir (2). Avrupa Maastrich III uzlaşısı raporunda da ardışık tedavinin ileri araştırmaları hak eden bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir (1).

Bizim çalışmamızda ardışık tedavi, standart üçlü tedaviye göre daha üstün bulunmuştur. Hastalarda uyum sorunu olmamıştır ve ekonomik olarak da belirgin avantajlı bulunmasına rağmen 1.basamak tedavi yöntemi olarak önerilmesi için değişik merkezlerde yapılmış geniş serilere ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Helicobacter pylori enfeksiyonu olan toplam 88 çocuk hastada yapılan çalışmamızın sonucunda:

1. Standart tedavi verilen 1. grup toplam 45 çocuktan oluşmaktaydı. Olguların 22'si (% 48.9) kız, 23'ü (%51.1) erkekti.
2. Ardışık tedavi alan 2.grupta 43 çocuk vardı. Bu gruptaki çocukların 23'ü (% 53.5) kız, 20'si(%46.5) erkekti.
3. Her iki grupta cinsiyet açısından fark yoktu ($p=0.827$).
4. Çalışma grubumuzun yaş ortalamaları; 1. grubun 12.4 ± 3.2 , ikinci grubun 11.3 ± 3 yıldır. Her iki grup arasında yaş ortalamaları arasında fark yoktu.
5. Her iki grubun vücut ağırlığı ve boy ortalamaları arasında istatistiksel fark yoktu. ($p=0.344$, $p=0.802$).
6. İki farklı tedavi grubunun başvuru semptomları karşılaştırıldığında; En sık yakınma karın ağrısıydı.1.gruptaki hastaların ortalama 3 ay (2 ile 7 ay arası),ikinci gruptakilerin ortalama 2 aydır (2-3 ay arası)karın ağrısı vardı. Ağrı süreleri bakımından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).
7. Grup 1'de 28 hastada (%62.2), grup 2'de 36 hastada (%83.7) ağrı epigastrik bölgede lokalize idi. Ağrı, her iki grupta da en çok kramp tarzında olup, grup 1'de 14 (%31.1), Grup 2'de 19 (% 44.2) hastada bildirildi.
8. Başvuru yakınması olarak bulantı, grup 1'de 26 (% 70.3),grup 2'de 11 (%29.7) hastada bulunmaktaydı ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.02$). Ağıza acı-ekşi su gelme yakınması da grup 1'de 20 (%44.4), grup 2'de 7 (%16.3)hastada bildirilmişti ve anlamlıydı ($p=0.008$).

9. Gastrointestinal kanama ile başvuran standart tedavi grubunda olan sadece 1 kişiydi.
10. Standart tedavi alanların 20'sinde (%44), ardışık tedavi alanların ise 9'unda (% 20.9) ailede anne ya da babanın birinde ülser/gastrit öyküsü pozitif. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.034$).
11. En sık saptanan fizik inceleme bulgusu epigastrik hassasiyet 1.gruptaki hastaların 6'sında (% 13.3), 2.gruptaki hastaların 3'ünde (%7) pozitif. Fark anlamlı değildi ($p=0.528$).
12. Kardiya, fundus ve korpus'ta çok önemli endoskopik bulguya iki grupta da rastlanmadı.
13. Antrum 1.grupta 8 (% 7.8), 2.grupta 28 hastada (%65.1) endoskopik olarak normal görünümdeydi ($p<0.001$).
14. Antral nodularite 1.grupta 4 hastada(% 8.9), 2.grupta 10 hastada (%23.3) pozitif.
15. 1.grupta 3'er kişide duodenum ve antrumda ülser, 2.grupta da 2 kişide duodenal, 1 kişide mide ülseri saptandı.
16. Histolojik bulgular değerlendirildiğinde; 1.grupta 5 hastada atrofi,2.grupta 2 olguda atrofi saptandı. İntestinal metaplazi sadece ilk grup1 hastada saptandı
17. Bu çalışmaya alınan çocukların tamamı tedaviye iyi uyum gösterdi ve her iki grup da tedavi süresini ve tedavi bitiminden sonra 4-6 haftalık izlem süresini tamamladı.
18. Tedavi süresince hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek ciddi bir yan etki ile karşılaşılmadı.

19. Standart tedavi verilen grupta yan etki olarak ishal hastaların % 13.3'ünde görülürken, Ardışık tedavi alan grupta ishal yan etkisi bildirilmedi.(p=0.026)
20. Bulantı, Standart üçlü tedavi alanların % 57.8'inde, Ardışık tedavi alanların ise %25.6'sında bildirildi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.004). Kusma sıklığı bakımından her iki grup arasında fark yoktu. (p=0.493).
21. Standart üçlü tedavi alan grupta 45 hastanın 23'ünde (% 51.1), Ardışık tedavi alan 43 hastanın 34'ünde (%79.1) Üre nefes testi negatif olarak saptandı. İki grubun eradikasyon oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.012).
22. Eradikasyon sağlanan hastaların, 1.grupta 11'inin(% 24.4), 2.grupta 27'sinin (%62.8) karın ağrısı ve dispeptik yakınmalarının tamamen kaybolduğu görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0.002).

ÖZET

Çocukluk çağı Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisinde Ardışık tedavi ile Standart üçlü tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması.

Amaç Helicobacter pylori (H.pylori) enfeksiyonu tedavisinde son yıllarda en sık kullanılan standart üçlü tedavinin etkinliği tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de azalmaktadır. Özellikle İtalya’da erişkin ve çocuklarda H.pylori eradikasyonunda 10-günlük ardışık tedavinin %95 başarılı bulunduğu bildirilmektedir. Ardışık tedavinin Türk çocuklarında Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisindeki rolü ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışma ile H.pylori eradikasyonunda standart üçlü tedavi ile ardışık tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğine epigastrik karın ağrısı ve/veya dispeptik yakınmalar (bulantı, kusma, doyunluk hissi, midede yanma, karında gaz, aşırı geçirme vb) ile başvuran ve H. Pylori enfeksiyonu olabileceği düşünülen hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve üre nefes testi yapılmıştır. Histopatolojik incelemesi ve üre nefes testi pozitif bulunan olgular H.pylori enfeksiyonu olarak kabul edilmiştir. Son 4 hafta içerisinde antibiyotik, proton pompa inhibitörü kullanan, antibiyotiklere karşı allerji öyküsü olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Birinci grubu oluşturan 45 hastaya (erkek [% 51.] ortalama yaş \pm SD; 12.4 \pm 3.2 yıl) Standart üçlü tedavi; Klaritromisin(15 mg/kg/gün, iki hafta) + amoksisilin(50 mg/kg/gün, iki hafta)+ proton pompa inhibitörü (omeprazol) (1 mg/kg/gün, 1 ay) verilmiştir.

İkinci grubu oluşturan 43 hastaya (erkek [46.5%]; ortalama yaş \pm SD; 11.3 \pm 3.0 yıl ise 5 gün süreyle amoksisilin(50 mg/kg/gün) + omeprazol (1 mg/kg/gün) ve ardından 5 gün süreyle daha klaritromisin (15 mg/kg/gün) + metronidazol (20

mg/kg/gün) + omeprazol (1mg/kg/gün) şeklinde düzenlenen Ardışık tedavi uygulanmıştır.

Her iki grubun tedavisinin bitiminden 4 ile 6 hafta sonra Üre nefes testleri tekrar edildi ve negatif bulunan hastalarda, H.pylori eradikasyonunun sağlandığı kabul edildi.

Bulgular Standart üçlü tedavi alan grupta 45 hastanın 23'ünde (% 51.1), Ardışık tedavi alan 43 hastanın 34'ünde (%79.1) H.pylorinin eradike edildiği saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0.012)(% 95 CI:0.63-0.89).

Sonuç: Çocukluk çağı H.pylori enfeksiyonunun eradikasyonunda Ardışık tedavi, Standart üçlü tedaviye göre daha başarılı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, çocukluk çağı, ardışık tedavi, standart üçlü tedavi

ABSTRACT

The comparison of sequential treatment with standart triple therapy for Helicobacter pylori eradication in children.

Aim: The efficacy of standart triple tretment is decreasing worldwide including Turkey. Nevertheless, an eradication rate of 95 % with a novel 10 day sequential treatment in adults and children has been reported by the authors in Italy. The role of sequential therapy for Helicobacter pylori eradication in Turkish children is not reported previously. The aim of the study was to investigate the Helicobacter pylori eradication rate of the sequential treatment and compare it with that of the standart triple therapy regimen.

Methods: The children admitted with the symptoms of epigastric pain and/or dyspeptic symptoms (nausea, vomitting, early satiety, epigastric burning, overflow, belching) to Ankara Üniversity, Faculty of Medicine, Pediatric Gastroenterology department underwent endoscopy and C¹⁴ urea breath test. Patients were considered as having H.pylori infection if the results of two test were positive. The patients used proton pump inhibitors and/or antibiotics in the previous 4 weeks and has known allergy to antibiotics were excuded from the study.

The first group, consisted of 45 children (boys[51.1%] mean age \pm SD; 12.4 \pm 3.2) years received standart triple therapy; claritromysin (15 mg/kg/day, 2 weeks) + amoksisilin (50 mg/kg/day, two weeks)+ proton pump inhibitor(omeprazole) (1 mg/kg/day, 1 month) .The second group, consisted of 43 children (boys [46.5%]; mean age \pm SD; 11.3 \pm 3.0) received sequential treatment omeprazole(1 mg/kg/day) plus amoxicillin (50 mg/kg/day) for 5 days, clarithromycin (15 mg/kg/day) plus metronidazole (20 mg/kg/day) plus omeprazole for 5 days .

Eradication was assessed by C¹⁴ urea breath test 4- 6 weeks after therapy.

Results: Helicobacter pylori eradication was achieved in 23 of 45 children receiving standart triple therapy (51%) and in 34 of 45 children receiving sequential treatment (79.1%). $p=0.012$ (95 % CI:0.63-0.89).

Conclusions: Sequential therapy was associated with a higher eradication rate of Helicobacter pylori compared with standart triple therapy in children in our study.

Key words Helicobacter pylori, childhood, sequential therapy, standart triple therapy

KAYNAKLAR

1. Vandenplas Y. The role of Helicobacter pylori in paediatrics .Curr Opin Infect Dis. 2001; 14:315-21.
2. Czinn SJ.Helicobacter pylori infection: detection, investigation, and management_ J Pediatr 2005; 146:S21-6.
3. World Health Organization. Infection with Helicobacter pylori, Schistosoma,liver flukes and Helicobacter pylori, vol61.Lyon, France. International Agency for Research on Cancer;1994.p177-241.
4. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating Helicobacter pylori in children: when and how? Am J Med. 2004; 117:30S-35S.
5. Bujanover Y, Reif S, Yahav J. Helicobacter pylori and peptic disease in the pediatric patient. Pediatr Clin North Am 1996; 43: 213-234.
6. Blecker U, Lanciers S, Hauser B,Vandenplas Y. The prevalence of Helicobacter pylori positivity in a symptom free population, aged 1 to 40 years. J Clin Epidemiol 1994; 47: 1095-8.
7. Poddar U, Yachha SK.Helicobacter pylori in children: an Indian perspective. Indian Pediatr 2007;44(10):761-70.
8. Doğancı T, Kansu A, Doğancı L, Girgin N. 6ay-5 yaş arası çocuklarda H. pylori seroprevalansı. Turk J Gastroenterol 1998; 2: 138-145.
9. Us D, Haşelik G. Seroprevalance of Helicobacter pylori infection in an asymptomatic Turkish population. J Infec 1998; 37: 148-50.
10. Özden A,Dumlu ř,Dönderici Ö,Çetinkaya H, Soylu K,Özkan H. Helicobacter pylori seroepidemiology in Turkey. Gastroenteroloji 1992;3: 664-8.

11. Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication treatment schedules in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14 Suppl 3: 59-66.
12. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129(5):1414-9.
13. Zullo A, Rinaldi V, Winn S. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14:715-8.
14. Gold B, Colletti RB, Abbott M. *Helicobacter pylori* infection in children: Recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;3 1: 490-497.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007; 56: 772-81.
16. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;:1273-83.
17. Parsonnet J, Hansen 8, Rodriguez L. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma *N Engl J Med* 1994; 330:1267-71.
18. Forman D, Newell DG, Füllerton F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302:1302-6.
19. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen QP. *Helicobacter pylori* infection and risk for gastric cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-31.

20. Megraud F. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88.
21. Bakka AS, Salih BA. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic subjects in Libya. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;43(4):265-8.
22. Robinson LG, Black FL, Lee FK, Sousa AO, Owens M, Danielsson D, Nahmias AJ, Gold BD. *Helicobacter pylori* prevalence among indigenous peoples of South America. *J Infect Dis.* 2002 Oct 15;186(8):1131-7.
23. Goodman KJ, Correa P. The transmission of *Helicobacter pylori*: A critical review of the evidence. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 875-87.
24. Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-82.
25. Mc Callion WA, Murray LJ, Bailie AG. *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut* 1996; 36: 18-21.
26. Ashorn M, Maki M, Halstrom M. *Helicobacter pylori* infection in Finnish children and adolescents. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 876-9.
27. Gürakan F, Koçak N, Yüce A. *Helicobacter pylori* serology in childhood. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 329-34.
28. 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: 114-22.

29. Saner G, Elkabes B, Ocal C, Süoğlu ÖD, Sökücü S. Helicobacter pylori infection in Turkish children undergoing endoscopic investigation. 10th International Congress of Infectious Diseases, abstract book, 175, Singapore, 11-14 March 2002.
30. Sökücü S, Süoğlu OD, Türkkan 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: 102-8.
31. Selimoğlu MA, Ertekin V, İnandı T. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in children living in eastern Turkey. *Pediatr Int.* 2002; 44(6): 666-669.
32. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-7.
33. Cave DR. Epidemiology and transmission of Helicobacter pylori infection. How is Helicobacter pylori transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113: 9-14.
34. Malaty HM, Graham DY, Klein PD. Transmission of Helicobacter pylori infection. Studies in families of healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 927-32.
35. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet* 1991; 22: 1503-6.
36. Goh KL, Parasakthi N, Ong KK. Prevalence of Helicobacter pylori infection in endoscopy and non-endoscopy personnel: Results of field survey with serology and 14C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 268-70.
37. Un SK, Lambert JR, Schembri MA. Helicobacter pylori prevalence in endoscopy and medical staff. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 19-24.

38. Lizza E, Maletta M, Imeneo M, et al Evidence against an increased risk of *Helicobacter pylori* infection in dentists: a serological and salivary study. *Eur Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 773-6.
39. Cheng LH, Webberley M, Evans M. *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa. *Oral Radiol Endod* 1996; 81: 421-3.
40. Drumm B, Perez-Perez Gi, Biaser MJ. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Eng J Med* 1990; 322:359-63.
41. Georgopoulos 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: 634-8.
42. Gold BD, Khanna B, Huang LM. *Helicobacter pylori* acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity. *Pediatr Res* 1997; 41: 641-6.
43. Blecker U, Lanciers 5, Lebenthal E. *Helicobacter pylori* infection in infants born from sero-positive mothers. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 39-40.
44. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK. Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces. *Lancet* 1992; 340:1194-5.
45. Handt LK, Fox JG, Stalis IH. Characterization of feline *Helicobacter pylori* strains and associated gastritis in a colony of domestic cats. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2280-9.
46. Grubel P, Hoffman JS, Chong FK. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1300-3.
47. Thomas JE, Austin S, Dale A, McClean P, Harding M, Coward WA, Weaver LT. Protection by human milk IgA against *Helicobacter pylori* infection in infancy. *Lancet* 1993; 342:121.

48. Ruiz B, Rood JC, Fontham ETH. Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 33-9.
49. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 43-57.
50. Eaton K, Brooks CL, Morgan DR. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in-gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1991; 59: 2470-5.
51. Boren T, Faik P, Roth KR. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithellium radiated by blood group antigens. *Science* 1993; 262:1892-6.
52. Muotiala A, Helander M, Phyhala L. Low biological activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1992; 60; 4-6.
53. Nielsen H, Birkholz S, Andersen LP. Neutrophil activation by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *J Infect Dis* 1994; 170:135-9.
54. Knipp U, Birkholz S, Kaup W. Immune suppressive effects of *Helicobacter pylori* on human peripheral mononuclearcells. *Med Microbiol Immunol* 1993; 182: 63-76.
55. Cave TR, Cave DR. *Helicobacter pylori* stimulated pepsin secretion from isolated rabbit gastric glands. *Scand J Gastroenterol* 1991; Suppl 181:9-13.
56. Cover TL, Dooley CP, Biaser MJ. Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun* 1990; 58: 603-8.
57. Atherton JC. The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997; 40: 701- 3.

58. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997;41: 442-451.
59. Sande N, Nikulin M, Nilsson T. Increased risk of developing atrophic gastritis in patients infected with CagA positive *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 2001;9: 928-933.
60. Mitchell HM, Hazel SL, Bohane TD, Hu P, Chen M, Liyy. The prevalence of antibody to CagA in children is not a marker for specific disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28: 71-75.
61. Ross JS, Bui HX, Rosario A. *Helicobacter pylori*; its role in the pathogenesis of peptic ulcer disease in a new animal model. *Am J Pathol* 1992; 141:721-7.
62. Graham JR. *Helicobacter pylori* human pathogen or simply an opportunist? *Lancet* 1995; 345:1095-7.
63. Ouerioz DMM, Rocha GA, Mendes EN. Differences in distribution and severity of *Helicobacter pylori* gastritis in children and adults with duodenal ulcer disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 178-81.
64. Hassall E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 36: 417-23.
65. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:127-39.
66. Coelho LGV, Passos MCF, Chausson Y. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. An 18-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 362-6.

67. Blecker U, Hauser B, Lanciers S. The prevalence of *Helicobacter pylori*-positive serology in asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:252-6.
68. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Eng J Med* 1989; 321:1562-6.
69. Oderda G, Cadranel S. Pediatric *Helicobacter pylori*. *Current Opinion Gastroenterol* 1995; 11 (suppl):42-6.
70. Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 424-7.
71. Wever V, Andersen LP, Paerregaard A. Treatment of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Helicobacter* 2001; 6: 244-8.
72. Lynch T, Lynch P. *Helicobacter pylori* infection: not associated with recurrent abdominal pain in children. *Br. J Gen Pract* 2000; 50: 578.
73. Hardikar W, Feekery C, Oberklaid E. *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22:148-52.
74. Heldenberg D, Wagner Y, Heldenberg E. The role of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:906-9.
75. Chong SKF, Lou Q, Asnicar MA. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: Comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995; 96:211-5.
76. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: A population based study among preschool children in Southern Germany. *Pediatrics* 1998; 101:634-7.

77. Tindberg Y, Nyrén O, Blennow M, Granström M. Helicobacter pylori infection and abdominal symptoms among Swedish school children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jul;41(1):33-8.
78. 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
79. Macharthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA.* 1995;273(9):729-34.
80. Sullivan PB, Thomas JE, Wight DGD. Helicobacter pylori in Gambian children with chronic diarrhea and malnutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65:189-91.
81. Kehrt R, Becker M, Brosicke H. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Nicaraguan children with persistent diarrhea, diagnosed by the 13C-Urea breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25:84-8.
82. Perri E, Pastore M, Leandro G. Helicobacter pylori infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child* 1997; 77:46-9.
83. Patel P, Mendall MA, Khulusi S. Helicobacter pylori infection in childhood: risk factors and effect on growth. *BMJ* 1994; 309:119-23.
84. Raymond J, Bergert M, Benhamou H. A 2-year study of Helicobacter pylori in children. *J Clin Microbiol* 1994; 32:461-3.
85. The Eurogast Study Group: An international association between Helicobacter pylori and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341:1359-62.

86. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P. Helicobacter pylori and gastric carcinoma in a population of Japanese-Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325:1132-5.
87. Correa P. Is gastric carcinoma is an infectious disease? *N Engl J Med* 1991; 325:1133-6.
88. Ashorn P, Lahde PL, Ruuska T. Gastric lymphoma in an 11-year-old boy: a case report. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22:66-7.
89. Mitchell HM, Li YY., Hu PJ. Epidemiology of Helicobacter pylori in southern China: identification of early childhood as the critical period of acquisition. *J Infect Dis* 1992; 166:149-53.
90. Rowland M, Bourke B, Drumm B. Helicobacter pylori and peptic Ulcer Disease. In. *Pediatric Gastrointestinal Disease.* (Walker WA, Sherman PM, Goulet O, Shneider BL, Kleinmann RE, Sanderson IR eds) 4th Edition. BC Decker, Ontario 2004; p491-512.
91. Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura: an update review. *Helicobacter*. 2004;9:342-346.
92. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr*. 2003;92(10):1153-7.
93. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K. Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;124:91-96
94. 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 Feb;30:207-13.

95. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:105-15.
96. Zaatari FAK, Nguyen AM, Genta RM. Determination of *Helicobacter pylori* status by reverse transcription-polymerase chain reaction: Comparison with urea breath test. *Dig Dis Sci* 1995; 40:109-113.
97. Imrie C, Rowland M, Bourke B. Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for *Helicobacter pylori* in infants. *J Pediatr* 2001; 139:734-737.
98. Wewer V, Kalach N. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2003; 1:61-7.
99. Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Quesada M. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009 15;48:1385-91.
100. Yang HR, Seo JK. *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) tests in children before and after eradication therapy: comparison of rapid immunochromatographic assay and HpSA ELISA. *Dig Dis Sci*. 2008;53(8):2053-8.
101. Rottenbacher D, Schultze V, Jahnig P, Scharschmidt B, Brenner H. Evidence of a rapid decrease in prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a high risk group living in Germany. *Eur J Pediatr* 2004;163(6):339-40.
102. Kuloğlu Z, Kansu A, Kırsacıoğlu CT, Ustündağ G, Aysev D, Ensari A, Küçük NÖ, Girgin N. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and 14C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:351-6.
103. Hassal E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 417.

104. Weil J, Bell GD, Powell K, Morden A, Harrison G, Gant PW, Jones PH, Trowell JE. Omeprazole and Helicobacter pylori: temporary suppression rather than true eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:309-13
105. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31: 490-7.
106. Kato S, Takeyama J, Ebina K. Omeprazole based dual and triple therapy for Helicobacter pylori eradication in children. *Pediatrics* 1997; 100:E31-6.
107. Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs.* 1994 Sep;48: 404-30.
108. Özçay F, Koçak N, Temizel İN, 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;9:242-8.
109. Egan BJ, Katicic M, O'Connor HJ, O'Morain CA. Treatment of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2007 Oct;12 Suppl 1:31-7.
110. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and claritromycin treatment for Helicobacter pylori eradication: the HYPER Study. *Gut.* 2007;56(4):475-9.
111. 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 Mar 1;25:523-36.

112. Schmidt CH, Whiting G, Cory D. Omeprazole plus antibiotics in the eradication of *Helicobacter pylori* infection: a meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther* 1999;6: 25-36.
113. Gottrand F, Kalach N, Spyckerefle C. Omeprazole combined with amoxicillin and claritromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis. A prospective, randomized double-blind trial. *J Pediatr* 2001;139: 664-668.
114. Marshall B. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a worthwhile effort for your patients. *Ann Intern Med*. 2008 17;148:962-3.
115. Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol Rev* 1996;60:575-608.
116. 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 17;148:923-31.
117. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor JA, Mégraud F, O'Morain CA. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Opin Pharmacother* 2010 Mar 7.
118. Kalach N, Serhal L, Bergeret M, Spyckerelle C, Dupont C, Raymond J. Sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Pediatr* 2008 Feb;15:200-1.
119. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(1):41-53.

120. Vakil N,Zullo A,Ricci C.Economic analysis and outcomes of 10 day sequential therapy compared to 10 day triple therapy for H.pylori eradication. *Gastroenterology* 2008; 134(suppl 1):A-619.
121. Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, Sorrentino D, Gasbarrini G; Working Group of the Cervia II Meeting. Cervia II Working Group Report 2006": guidelines on diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Italy.*Dig Liver Dis.* 2007;39:782-9.
122. Roma E,Kafritsa Y,Panayiotou J,Liakou R,Constantopoulos A.Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? *Eur J Pediatr* 2001;160:497-500.
123. Boukthir S, Mrad SM, Kalach N,Sammoud A.Gastric atrophy and Helicobacter pylori infection in children.*Trop Gastroenterol* 2009;30:107-109.
124. Kadayıfçı A,Büyükhatipoğlu H,Savaş C,Şimşek I.Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy; an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years.*Clin Ther* 2006;28:1960-6.
125. Okada M,Nishimura H,Kawashima M. A new quadruple therapy for Helicobacter pylori: influence of resistant strains on treatment outcome. *Aliment Pharmacol Ther.*1999;13:769-774.