



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA EDİNİLMİŞ *HELICOBACTER PYLORI*
ENFEKSİYONUNDA REENFEKSİYON ORANI VE REENFEKSİYONU
ETKİLEYEN EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER

Dr. Mine Esin ERUYAR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ayşen UNCUOĞLU

2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
TABLO DİZİNİ.....	4
GRAFİK DİZİNİ.....	5
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER.....	7
GEREÇ VE YÖNTEM	42
BULGULAR	48
TARTIŞMA	61
SONUÇ.....	76
ÖZET.....	77
İNGİLİZCE ÖZET	78
KAYNAKLAR.....	79

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresinde desteğini, engin bilgisini ve Őevkatini hiçbir zaman esirgemeyen Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı BaŐkanı Prof.Dr. Nazan SARPER hocam baŐta olmak üzere,

Tez danıŐmanım aynı zamanda danıŐman hocam, tez aşamasında ve asistanlık eğitimim süresindeki yardımlarından dolayı ve sonsuz hoŐgörüsünü, güler yüzünü bizden esirgemediği için Doç.Dr. Ayşen UNCUOğLU hocama,

Hepsi birbirinden değerli ve saygıdeğer, Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma eğitim sürecindeki desteklerinden dolayı,

Birlikte çalıŐtıđımız uzman arkadaşlarım ve asistan arkadaşlarıma, her zaman uyum içinde çalıŐtıđımız bölümümüzün hemŐirelerine ve yardımcı personeline de ayrı ayrı teşekkür ederim.

Bana sevgiyi, saygıyı, vicdanı aŐılayan tüm hayatım ve eğitim hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyen canım annem ve babama teşekkür ederim.

Tıp fakültesinin ilk yıllarından bu yana hep yanımda olan, hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık hayatımda da desteğini esirgemeyen her daim varlığıyla bana güven ve gurur veren sevgili eŐim Dr. Ahmet Tuğrul ERUYAR'a ve bu zorlu süreçteki fedakarlıklarından dolayı sevgili oğullarım Latif Tuna ve Deniz Ali'ye teşekkür ederim.

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Helikobakterlerin sınıflaması

Tablo 2. Helikobakter türlerinin konak ve doku tropizmi

Tablo 3. H. pylori ile enfekte bireylerde immün yanıt ve klinik tablonun karşılaştırılması

Tablo 4. H. pylori tanısında kullanılan testler

Tablo 5. H. pylori tanısında kullanılan testlerin özellikleri

Tablo 6. Maastricht III uzlaşısı raporunda önerilen birinci basamak tedavi protokolü

Tablo 7. Eradikasyon sağlanamayan olgularda ikinci basamak tedavi protokolü

Tablo 8. Örnek olgu soru anketi

Tablo 9. Olguların başvuru yakınmaları

Tablo 10. Olguların başvuru sırasındaki persentil değerleri

Tablo 11. Olguların başvuru sırasında yapılmış endoskopi bulguları

Tablo 12. Olguların ilk tedavi sonrasındaki eradikasyon dağılımı

Tablo 13. Olguların ikinci değerlendirmedeki yakınma dağılımı

Tablo 14. Olguların ikinci değerlendirmedeki yurttaki kalma durumu

Tablo 15. İkinci değerlendirmede yurttaki kalma durumu ile dışkıda ag testi sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 16. Su kaynağı ile dışkı ag testi karşılaştırılması

Tablo 17. Hane halkı yoğunluğu dışkı ag testi karşılaştırılması

Tablo 18. Kardeş sayısı ile dışkı ag testi karşılaştırılması

Tablo 19. Aile bireylerinden e az birinde yakınma, tanı veya dışkıda ag testi pozitifliği ile dışkı ag testi karşılaştırılması

Tablo 20. Gelir dağılımı ile dışkı ag testi karşılaştırılması

Tablo 21. Dışkı ag testi ile üre nefes testi karşılaştırılması

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Olguların cinsiyet dağılımı.

Grafik 2. Olguların yaş dağılımı.

Grafik 3. Olguların ilk başvurudaki histopatolojik değerlendirme grafiği.

Grafik 4. Olguların ilk tedavi protokol dağılım grafiği

Grafik 5. Eradike olmayan olguların ikinci eradikasyon tedavisi dağılımı.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobakter pylori (H. Pylori), konakçısının insan olduğu, gram negatif, spiral şekilli ve mikroaerofilik bir bakteri olup, tüm dünyada en sık rastlanan enfeksiyon etkenlerinden biridir. Bu patojenin çocuklarda ve erişkinlerde kronik gastritis, peptik ve duodenal ülser, gastrik adenokarsinom ile “mucosa associated lymphoid tissue” (MALT) lenfoma hastalıklarının sebebi olduğu bilinmektedir (1). Genellikle çocukluk döneminde kazanılan ve tedavi edilmedikçe persiste kalma eğiliminde olan *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansının, yaş artışı, enfekte aile bireyleri, sosyoekonomik durum, yaşam koşulları (kalabalık ortam, kötü hijyen) gibi çevresel faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Bu konu ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmaların birçoğunda özellikle gelişmiş ülkelerde prevalans oranlarının azaldığı, bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde ise yaşam standardı yükseldikçe, prevalans oranlarında azalma gözlemlendiği kaydedilmiştir (3).

Bununla birlikte son 20 yılda *H. pylori* enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmesine rağmen, dünya nüfusunun yaklaşık yarısının enfekte olduğu tahmin edilmektedir (4). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere kıyasla enfeksiyonla karşılaşma yaşı daha erken olduğu dikkate alındığında çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonun etkin biçimde tedavi edilmesini daha da önemli kılmaktadır. Ayrıca tedavi sonrası oluşan reenfeksiyonun da prevalans oranlarını etkilediği gözlenmiştir. Bu durum enfeksiyonla mücadelede; etkin tedavi sonrasında başarılı eradikasyon sağlanması ve tedavi edilen olguların eradikasyon durumlarının tespitini önemli kılmaktadır. Özellikle çocukluk çağında edinilen enfeksiyonun etkin tedavisi ve reenfeksiyonun önlenmesi; olguların ileri yaşlarda karşılaşılacağı olası hastalıklardan korunma ve toplum sağlığı ile ulusal sağlık harcamaları yönünden büyük önem taşımaktadır.

Bu nedenle çalışmamızda, Kocaeli ili ve çevresinde çocuklarda *H. Pylori* reenfeksiyonu oranı, reenfeksiyon sebeplerinin epidemiyolojik olarak literatür eşliğinde değerlendirilmesi ve monoklonal dışkı antijen testi ile üre nefes testinin eradikasyon sonrası değerlendirme sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe:

H. pylori insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenlerinden birisi olup diğer gastrointestinal helikobakterler ile birlikte biyolojinin ilk canlı organizmaları kadar eski oldukları tahmin edilmektedir (5,6,7). Ancak modern tıbbın bu bakterinin biyolojik özelliklerini keşfetmesi, bazı hastalıklarla ilişkisini saptaması ve invitro koşullarda üretmesi 20 yy. ın sonlarında mümkün olmuştur. İlk olarak 1979 yılında Avustralya'lı patolog Robin Warren doku yüzeyindeki mukusta spiral şekilli bakterilerin sık bulunduğunu gözlemlemiş, aynı klinikte genç bir iç hastalıkları asistanı olan Barry Marshall ile birlikte 1982 yılında bu mikroorganizmayı invitro şartlarda üretmiştir. Marshall ve Warren 14 Nisan 1983' te, yüzyılın en önemli keşiflerinden biri olarak kabul edilen *H. pylori*' yi kültürde izole etmişler ve ilk bulgular Marshall tarafından 1984 yılında yayınlayarak bilim dünyasına tanıtılmıştır (8).

İlk izole edildiği zaman yapısal olarak “Campylobacter jejuni”ye benzemesi sebebiyle “Campylobacter like organism” olarak adlandırılmış, ancak 1989 yılında Goodwin adlı araştırmacı bu mikroorganizmaların Campylobacter cinsinden farklı bir cins olduğunu tanımlamıştır. Bu tarihten itibaren in vivo helikal görüntüsü ile sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edilmesinden dolayı “Helicobacter” olarak tanımlanan yeni bir cins içinde yer verilmiş ve “Helicobacter pylori” olarak isimlendirilmiştir (9). Pediatrik “flexible” üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile gastrik ve duodenal biyopsi işleminin sıklıkla uygulanabilir olması, *H. pylori* ile ilgili çalışmaların ve araştırmaların artışına neden olmuş, bu çalışmalarda, kronik süperfisyel gastritis, kronik aktif gastritis, peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT Lenfoma) gibi hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Bunun üzerine Şubat 1994'te Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenlenen “National Institute of Health” (NIH) konferansı uzlaşma raporunda *H. pylori*'nin peptik ülser hastalığının ana nedeni olduğu, peptik ülseri olan *H. pylori* ile enfekte bireylere mutlaka eradikasyon tedavisi verilmesi gerektiği bildirilmiştir (10, 11). Aynı yıl Dünya Sağlık Örgütü Kanser Çalışma Grubu tarafından insanlarda karsinogen olduğu ilan edilmiş ve tip 1 karsinogen olarak sınıflandırılmıştır (12).

2.2. Sınıflandırma:

Helicobakter türleri insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinde yaygın olarak görülen mikroorganizmalardır. Helicobacteracea ailesi içerisinde yer alan mikroorganizmaların, "Helicobacter" olarak tanımlanan bir cinsi bulunmaktadır (Tablo.1). Helicobakter cinsi içerisinde, 5'i ileri analizleri devam eden ve isimlendirme aşamasında olan olmak üzere tanımlanmış en az 46 tür yer almaktadır. Ayrıca 16S rDNA çalışmaları ile tiplendirilmeyi bekleyen en az 100 tür de cins içerisinde dahil edilmeyi beklemektedir.

Tablo 1. Helicobakterlerin sınıflaması

Alem (domain)	"Bacteria"
Şube (division)	"Proteobacteria"
Sınıf (class)	"Epsilon proteobacteria"
Takım (order)	"Campylobacterales"
Aile (family)	"Helicobacteraceae"
Cins (genus)	"Helicobacter"

Helicobakter cinsi içerisinde yer alan türlerin çoğu konak ve doku tropizmi gösterir. Türler arasındaki tropizm ve 16SrRNA dizi farklılıkları dikkate alınarak Helicobakter cinsi içerisindeki mikroorganizmalar; gastrik türler ve enterohepatik türler olarak iki büyük gruba ayrılırlar (Tablo 2) (13).

Tablo 2. Helikobakter türlerinin konak ve doku tropizm tablosu.

TÜR	KONAK	DOKU
H. acinonychis	Çıta	GIS
H. bizzoeronii	Köpek	GIS
H. felis	Kedi, köpek	GIS
H. mustelae	Ferret	GIS
H. nemestrinaea	Pigtailed maymunu	GIS
H. pylori	İnsan, rhesus maymunu	MİDE
H. salomonis	Köpek	GIS
H. aurati	Hamster	GIS
H. bilis	Fare, köpek ve insan	GIS
H. canadensis	İnsan	GIS
H. canis	Köpek, insan	GIS
H. cholecystus	Hamster	GIS
H. cinaedi	İnsan, hamster ve rhesus maymunu	GIS
H. fennelliae	İnsan, Kedi	GIS
H. ganmani	Fare	GIS
H. hepaticus	Fare	Karaciğer
H. mesocricetorum	Hamster	GIS
H. muridarum	Fare, sıçan	GIS
H. pametensis	Kuş, domuz	GIS
H. pullorum	Tavuk, insan	GIS, karaciğer, safra kanalı
H. rodentium	Laburatuvar Faresi	GIS
H. trogontum	Sıçan	GIS
H. typhlonius	Fare	GIS

2.3. Bulaşma yolları:

H. pylori'nin konakçısı insandır ve insan midesinden başka önemli bir rezervuarı yoktur. Enfeksiyonun en önemli bulaş yolu yaşamın erken dönemlerinde insandan insana geçiş olarak görülmektedir (14). Örneğin gastroenteroloji ünitelerinde çalışan personel ve endoskopistler arasında yapılan çalışmalarda *H. pylori* sıklığının %53 ile %69 arasında değiştiği ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğunun gösterilmiş olması, *H. pylori* bulaş yolunun insandan insana olduğunu destekler niteliktedir. (15,16). İnsanlarda bulaş; fekal-oral, oral-oral, insan-hayvan-insan, kontamine gıda ve su yolu ile gerçekleşir. *H. pylori* enfeksiyonlarında düşük sosyo-ekonomik şartlar, kalabalık aile ortamı, çevre hijyeninin yetersizliği, anne ve babanın bu bakteri ile enfekte olması gibi ailesel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir (17,18). Aile içi bulaş üzerine yapılan çalışmalarda enfekte asemptomatik ve semptomatik erişkinlerin eş ve çocuklarında, kontrol gruplarına oranla riskin yaklaşık 7- 10 kat arttığı saptanmıştır (19). Anne ve babanın özellikle de annenin *H. pylori* ile enfekte olması enfeksiyonun çocuğa geçmesinde önemli bir faktördür. Enfeksiyonun yaygın olduğu ülkelerden biri olan Tayvanda 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 yaklaşık %8 nin ilk 14 ay içinde *H. Pylori* enfeksiyonu edindikleri saptanmıştır (20). *H. Pylori* prevalansının daha düşük olduğu Belçika'da yapılan benzer bir çalışmada *H. pylori* seropozitif ve üre nefes testi pozitif olan annelerden doğan bebeklerin hepsinin doğumda seropozitif olduğu ancak 12-15. ay sonunda bebeklerin tamamına yakınında *H. pylori*' nin seronegatif hale geldiği gösterilmiştir (21). Bu durum aile içi bulaşın yanı sıra sosyoekonomik koşulların ve beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörlerin de insandan insana bulaş da önemli rol oynadıklarını göstermektedir.

H. pylori'nin oral mukoza, diş plakası ve tükürükte gösterilmesi oral-oral yolla bulaşını desteklemektedir (22). Diş plakalarında kolonize olan suşlar, plaktan sekresyonlara oradan da otoinokülasyonla gastrik mukozaya göç edebilmektedir. Diğer taraftan da gastrik kolonizasyon, gastroözefagal reflü ile bakterinin tekrar ağıza ulaşmasına yol açmaktadır. Böylece aile içerisindeki oral-oral bulaş devam etmektedir. Çinli ve Batı Afrikalı çocuklarda gözlenen artmış enfeksiyon oranı bu

annelerin çocuklarıyla ortak kaptan yemek yemelerine yani ora-oral bulaşa bağlanmıştır.

H. pylori ilk kez 1992 yılında dışkı kültüründe izole edilmiştir (23). Ancak bakterinin aklorhidri/hipoklorhidri olmayan erişkinlerde izole edilememesi ve küçük çocuklarda daha kolay izole edilebilmesi, aklorhidrinin ve hızlı intestinal geçişin buna izin verdiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte çocuklarda yüksek enfeksiyon oranına sahip ülkelerden biri olan Gambia’da yapılan bir çalışmada bakterinin gaitada izole edilmesi fekal-oral yolla bulaşı destekler niteliktedir (24). Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde Hepatit-A seropozitifliğinin *H. pylori*’ye benzer olması fekal-oral bulaş lehine yorumlanmıştır (25).

H. pylori’nin replikatif formunun 4°C suda yaklaşık 10 günden uzun süre yaşadığını gösterilmesi ile kirli su kaynaklarının kullanımının enfeksiyonun yayılımında yer alabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle gaita ile kontamine olmuş sebze, meyve, deniz kabukluları gibi gıda ve su kaynakları *H. pylori* bulaşı içi potansiyel kaynak olabilir. Ancak bakterinin canlı formlarının bu tür örneklerde gösterilememiş olması ve sadece moleküler yöntemlerle DNA’sı tespit edilmesi nedeniyle kesin bulaş yolu olduğu konusunda şüphe uyandırmaktadır (26).

Sineklerin birçok enterik enfeksiyon bulaşmasında vektör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonun bulaşmasında da rol oynadığını düşündüren çalışmalar mevcuttur (27).

Sonuç olarak *H. pylori* enfeksiyonu sıklıkla çocukluk döneminde kazanılır. Çocukluk döneminde birden fazla suş midede kolonize olabilir, ancak suşların çoğu spontaneradike olurken, mide mukozasına ve konağın immün sistemine direnç gösterebilen genotipler konakta kalıcı kolonizasyon oluşturabilir (28). Kişi ve çevre hijyeni bozuk toplumlarda hayatın her döneminde yeniden enfeksiyon riski, miks enfeksiyon ihtimalini arttırmaktadır (28).

2.4. Epidemiyoloji:

20 yy. ın sonlarından itibaren tanı ve tedavi açısından önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, *H. pylori* enfeksiyonu tüm dünya nüfusu için önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Altmış iki ülkeden alınan verilerin incelemesi sonucunda dünya nüfusunun yaklaşık olarak yarısından fazlasının *H.*

pylori ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bölgesel prevalans tahminleri kaynak alındığında dünya genelinde yaklaşık 4,4 milyar insanın enfekte olduğu bilinmektedir (4). Seroprevelans tüm dünya ülkelerinde yaş ile birlikte artış göstermekte iken, gelişmişlik düzeyinin artması ile prevalans oranlarında azalma dikkati çekmektedir.

2011 ile 2016 yılları arasında, sağlıklı çocuklar üzerinde gerçekleştirilmiş orjinal pediatrik çalışmalardan yapılan karşılaştırmalı incelemeler ve meta analiz sonucunda; çocuklarda toplam seroprevalans oranı %33 olarak hesaplanmıştır (%95 güvenli aralık:27-38) (29). Yine aynı çalışmada, bilgilerine ulaşılabilen 7 kohort çalışmasının yeniden değerlendirilmesinde; yüksek sosyoekonomik ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda enfeksiyon oranının %20-40 arasında olduğu, düşük veya orta sosyoekonomik ülkelerde ise bu oranın %30 ile %50 arasında olduğu tespit edilmiştir. Bu da enfeksiyon prevalansında doğum yerinin rol oynadığını göstermektedir (29).

Bununla birlikte benzer yaşam koşullarına sahip ülkeler arasında da prevalans oranlarında büyük farklılıklar olabileceği gözlenmiştir. Bu duruma örnek olarak Avrupa'da *H. pylori* prevalansının yüksek olduğu İspanya ve Portekiz gösterilebilir. Ancak son on yılda hijyen koşullarında iyileşme ve ekonomik gelişimin diğer Avrupa ülkeleri ile kıyaslanabilir düzeye gelmiş olduğu bu ülkelerde enfeksiyon prevalansında da ciddi azalma görülmüştür. Ülkeden ülkeye benzer varyasyonlar Asya'da da görülebilir. Bu durum, yalnızca gelişim düzeyine bakılarak tam olarak açıklanamamaktadır (30).

Gelişmiş ülkelerde *H. pylori* enfeksiyon prevalansı çocuklarda ve erişkinlerde azalmaktadır. İzlanda da yapılan bir çalışmada, yaşları 7 ile 17 arasında olan 205 çocukta enfeksiyon prevalansı %3,4 olarak bildirilmiştir. Buna ek olarak her iki ebeveyni düşük prevalans oranına sahip ülkelerde doğmuş olan çocuklarda prevalans %2,6 iken, en azından bir ebeveyni yüksek prevalans oranına sahip ülkede doğmuş olan çocuklarda oran %17 olarak saptanmıştır (3). Polonya'da 2000-2013 yılları arasında semptomatik ve tedavi edilmemiş 8661 çocukta kültür ile saptanmış *H. pylori* enfeksiyon oranı %16,1 olarak bulunmuştur. En yüksek prevalans oranı 2000 yılına ait iken (%23,1), en düşük oran ise 2013 yılına aittir (%8,9) (31).

Asya ve Ortadoğu'daki bazı ülkelerde de prevalansın azaldığı görülmektedir. Örneğin Japonya'da yapılan çalışmalarda *H. pylori* prevalans oranlarında ciddi düşüş görülmüştür. Bu ülkede yapılan iki farklı çalışmada yüksek gastrik kanser insidansının olduğu bölgede, yaşları 12-15 arasında değişen çocuklarda *H. pylori* prevalansı sırasıyla %4,8 ve %3,1 olarak bildirilmiştir (3). Benzer düşüşler İran ve Çin'de yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (3). Tam tersine Vietnam da ise 278 aileden 1094 kişide yapılan incelemelerde erişkinlerde %51,4, çocuklarda %41,6 oranları ile prevalansın stabil kaldığı gösterilmiştir (32).

Bununla birlikte göçmenler ve mülteciler arasında *H. pylori* prevalansının tanımlandığı 28 çalışmanın sistematik incelemesinde (ikisi hariç tamamında); buldukları ülkenin prevalansından daha yüksek oranlara sahip oldukları fakat doğdukları ülkelerin oranları ile benzer veya daha düşük oldukları tespit edilmiştir. Göçmen toplulukların ikinci veya daha ileri jenerasyonlarında ise ilk jenerasyona göre prevalans oranları daha düşüktür (3).

Ülkemizde ise; Doğancı ve ark. ları 1998 de yaptıkları çalışmada, 6 ay ile 5 yaş arası çocuklarda seroprevalansı %73 olarak bildirmişlerdir (33). Gürakan ve ark., *H. pylori* sıklığını, dispeptik yakınmaları olan çocuklarda %52,5, kontrollerde ise %41,7 olarak bildirmişlerdir (34). Ertem ve ark., İstanbul'da yaşayan 3-12 yaş arası 327 çocukta üre nefes testi ile *H. pylori* enfeksiyon oranını %49,5 olarak bulmuştur (35). Sökücü ve ark., 180 çocuğu kapsayan çalışmasında endoskopik bulguları normal olan çocukların %20'si *H. pylori* ile infekte iken, duodenal ülseri olanların %71,4'ünde bakteri varlığı saptanmıştır (36). Selimoğlu ve ark. ları Doğu Anadolu bölgesinde yaşayan çocuklarda yaptıkları seroepidemiolojik çalışmada seroprevalansı %44 bulmuşlardır (37). Türkiye'de 7-14 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmalarda seroprevalans 1990 yılında %78,5, 2000 yılında %66,3 olarak bulunmuştur. Seroprevalansdaki bu düşüş çevresel koşulların düzelmesi ve sosyoekonomik düzeydeki artışa bağlanabilir (38).

2.5. Mikrobiyolojik özellikler:

H. pylori, 2,5-5,0x0,5-1,0 µm boyutlarında, küt ve yuvarlak uçlu, sporsuz, spiral veya helikalşekile sahip gram negatif basillerdir. Gastrik mukus ve epitel yüzeyi gibi genç kültürlerde nispeten daha uzun ve kıvrımlı görünüm baskınken, besiyerinde üretilmiş kolonilerden hazırlanan preparatlarda spiral formlar daha nadir olup,

sıklıkla kısa kıvrımlı tekli basiller şeklinde görülürler. Dışkıdan hazırlanan yayma preparatlarla, antibiyotik kullanımı sonrası veya oksidatif strese maruz kalmış gastrik doku örneklerinden hazırlanan kültürlerde ise düzensiz çubuklar veya yuvarlak, kokoid şekillerde görülürler. “Dormand form” olarak tanımlanan kokoid bakterilerin in-vivo şartlarda tekrar spiral şekle dönüp reaktivasyonlardan sorumlu olabileceğine dair güçlü kanaat oluşmuştur (5). *H. pylori*'nin gastrik mukozada birçok farklı formda görülebilmesi, bakterinin mikroçevrenin şartlarına bağlı olarak dinamik ve değişen durumlara adapte olabilen bir biyolojiye sahip olduğu düşündürmektedir.

Orijinal formdaki bütün *Helicobacter* türleri sahip oldukları en az 1-6 adet unipolar flajellaları sayesinde oldukça hareketlidir (5). *H. pylori*'de, flagella kılıflıdır ve uç kısımlarında topaç benzeri şişkinlik ve disklere sahiptir. Bu yapının vida hareketine benzer harekete sahip olması bakterinin gastrik mukus gibi viskoz ortamlarda yaşamlarını sürdürebilmeleri için gereklidir. Elektron mikroskopisi ile flagellar kılıfın hücre duvarının dış membranı ile devam ettiği gösterilmiştir.

H. pylori'nin özgün morfolojisi, ışık mikroskobu ile doku örneklerinde başarılı bir şekilde ayırt edilebilmektedir. Hematoksilen-Eozin, Modifiye Giemsa, Warthin-Starry gümüş boyası, Akridin oranj (floresan boya), Cresil-fast Moru, Toluidin blue gibi çeşitli histokimyasal boyalarla dokuda başarılı bir şekilde boyanabilmektedir.

İdeal olarak 37°C, %98 nemli ve %5–15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda 4–7 günde yavaş ürer. Kültürde üremesi için mikroaerofilik ortama ihtiyaç vardır. İn vitro koşullarda üretilebilmeleri için %5 oksijen, %75 nitrojen, %10 hidrojen ve %5-10 karbondioksit içeren nemli bir atmosfer (%98) gereklidir. Bekletilmiş at, koyun veya insan kanı ilaveli (%5'lik) Beyin kalp infüzyonagar (BHIA), Brucellaagar, Columbia agar ve skirrowagar gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde de üretildiği gösterilmiştir (39). Mezofilik bir bakteri olan *H. pylori* 30°C ile 37°C ısıda 7-10 günlük inkübasyon süresinden sonra üreyebilirken, 25°C derecede üreyemez. İnkübasyon süresinin 7 günden az tutulmaması ve transport şartlarına dikkat edilmesi halinde optimal üreme sonuçları elde edilebilir. İnkübasyon sonunda 0,5-2 mm çapında renksiz veya gri renkli, saydam görünümlü koloniler oluşmaktadır.

H. pylori midenin asit ortamında mukozaya kolonize olarak üremesine rağmen asidofilik bir bakteri değildir. Optimal üreme pH'ları 6,9-7,6 olup, bakteri oldukça geniş pH (5-8) aralığında üreyebilir. *H. pylori* uzamış inkübasyon süresi, düşük pH

derecesi ve oksijen ile temas gibi çevresel faktörlere son derece duyarlıdır. Safralı ortamlardan olumsuz etkilenir. Metabolizmaları için gerekli enerjiyi aminoasitlerden, üreden ve CO₂'den sağlarlar. Klasik besiyerlerinde dört pasajdan sonra canlılığını kaybederler (39).

H. pylori beş ana dış membran proteini ailesine sahiptir. Bilinen en büyük aile adezyon proteinleridir. Adezinler (babA, sabA, alpAB ve oipA), dupA (duodenal ulcer promoting gene), cagE (cytotoxin-associated gene product E), nötrofil aktive eden protein ve bazı bakteriyel membran proteinleri hastalık gelişiminde önemli olan diğer virülans faktörleridir (40). Diğer dört aile ise porinler, demir taşıyıcıları, flagellum-ilişkili protein ve fonksiyonu bilinmeyen proteinlerdir.

H. pylori; somatik antijenik özelliğe sahip lipopolisakkarit (LPS) ve ince bir peptidoglikan tabakadan oluşan yarı geçirgen dış duvar ile fosfolipidlerden zengin sitoplazmik membrandan oluşan bir hücre zarına sahiptir. *H. pylori* suşlarında karbon zincir sayısı diğer gram negatif bakterilere göre azalmış (5'e düşmüş) zincirlerdeki karbon atom sayısı ise artmıştır. Bu hali ile somatik antijen, aynı yapıya sahip *E. coli* ve *Salmonella* somatik antijenlerine göre yaklaşık olarak 1000 kat daha düşük immunojenidir. Bu özellik bakterinin gastrik mukozada uzun süreli kolonizasyonuna ve gastrik mikroçevreye uyum için gerekli organizasyonları yerine getirmesine fırsat verir (5,41). *H. pylori*'nin "S" tipi suşlarında, diğer gram negatif bakterilerde görülen Lipid A, merkez oligosakkarit ve dallanmış polisakkaritlerden oluşan ve hücreye somatik O antijenik özelliği kazandıran LPS yapısında bulunur. Lipid A'nın yapısal özelliği diğer gram negatif bakterilerden önemli farklılıklar gösterir. Özellikle kronik kolonizasyonlarda Lipid A'nın yapısında sürekli mutasyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Birçok bakteriden farklı olarak *H. pylori* suşlarında Lipid A'nın yapısında 3-hidroksidekanoik asit yer almaz, buna karşılık alışılmışın dışında biyolojik yönden daha düşük aktiviteye sahip fosforillenmiş veya açillenmiş yağ asitleri görülür ki bunlar genel anlamda LPS'nin düşük biyolojik aktivitesinden de sorumludur (42). *H. pylori*'nin Lipid A komponenti enterobakterilerle kıyaslandığında çok düşük oranda mitojenik, pirojenik ve letal toksisite gösterir. *H. pylori*'nin lipopolisakaritlerinin dikkat çekici bir başka özelliği de Lewisx veya Lewisy doku antijenleri ve Tip 1 kan grup antijenleri Lea, H-1 (Led) ile homolog özellik gösteren fukoillenmiş ve fukoillenmemiş N-asetillaktozamin rezidülerine sahip olmalarıdır. Aslında bu homoloji konak hücre immun cevabından kaçış ve

gastrik mukozada uzun süreli kalışın önemli bir diğer sebebidir. Muhtemelen bakteri hayatın ilk dönemlerinde kolonize olduğu konağın Lewis antijenlerini taklit ederek, persistensi sağlamaktadır (43). Lewisx – Lewisy dönüşümünde tekrarlayan dizilerdeki muhtemel kaymaların etkili olduğu düşünülmektedir (44).

H. pylori oldukça güçlü bir şekilde üreaz, katalaz ve alkalin fosfataz aktivitesine sahiptir. *H. pylori*'nin oksidaz reaksiyonu pozitifdir. En belirgin biyokimyasal özelliği güçlü üreaz üretmesidir. *H. pylori* üreazı 61-kD ve 28-Kd subünitlerinden oluşan bir heksadimerdir, Üreazın regülasyonu çok kompleks bir olaydır ve en az 8 genin yer aldığı gösterilmiştir. Bu enzimden bakterinin hızlı tanısında yararlanılır. Üreaz enzimi pH:4-10 arasında aktiftir. Bu enzim, gastrik mukozal hasarın bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Üreaz gastrik mukoza üzerindeki üreyi, amonyak ve bikarbonata parçalar. Açığa çıkan amonyak gastrik mukozalepitel hücrelerine toksik olması yanında mukozal yüzeyde pH'yı artırır ve mukus sekresyonu gibi gastrikepitel fonksiyonlarını da bozar (40). İnsan mide mukusunu bozan proteaz enzimi ve fosfolipaz enzimleri de vardır. Hippürat hidrolizi ve nitrat reaksiyonu negatifdir. *H. pylori* karbonhidratları metabolize etmez, ama krepsiklusunu üzerinden organik asitleri ve aminoasitleri kullanmaktadır. Sefalotine duyarlıdır (39).

H. pylori'nin 26695 suşu toplam 1.667.867 baz çiftine ve %39 G+C oranına sahip tek bir sirküler yapıda kromozoma sahiptir. Toplam gen sayısı 1590 olup her biri ortalama 1049 baz çifti taşımaktadır. Bu kodlanan genler arasında 16S, 23S ve 5S ribosomal RNA (rRNA) genleri, DNA replikasyonunda görev alan *gyrA*, homolog DNA rekombinasyonundan sorumlu *recA* ve *ftsH* genleri gibi hücre canlılığı için önemli olanlar belirlenmiştir. Genlerin 300'den fazlası membran yapısı ile ilişkilidir. Ayrıca beta-galaktozidaz hariç, glukoz metabolizması ile ilişkili genler, enerji sentezinde rol alan oksidaz, sitokrom oksidaz ve katalaz gibi oksidasyon redüksiyon genleri, çok sayıda taşıyıcı sistem, iki bileşenli regülatör sistem ve *ureA*, *ureB*, *ureE*, *ureF*, *ureG*, *ureH* ve *ureI* gibi üreaz enzimini kodlayan fonksiyonel gen bölgeleri tanımlanmıştır. Bakteride virulansla ilişkili olduğu düşünülen birçok gen bölgesi tespit edilmiştir. Bunlar arasında dış membran proteinleri (*oipA*) ve lipopolisakkarit moleküllerini kodlayan genler, vakuolizasyon sitotoksin geni (*vacA*), sitotoksin ilişkili gen (*cagA*), adhesin geni (*hpaA*), flagellin genleri (*flaA* ve *flaB*), üreaz gen kümesi yapısal alt birimleri kodlayan *ureA* ve *ureB* geni ile üreaz aktivitesi için gerekli olan *ureE*, *ureF*, *ureG*, *ureH* ve *ureI* genleri sayılabilir (41). İki bağımsız *H.*

pylori suşunun genetik yapıları karşılaştırıldığında, farklılık ancak %7 kadardır. Suşa özgül genlerin yaklaşık yarısı aşırı değişken bölgede (hypervariablearea) toplanmıştır (40). *H. pylori* ile enfekte aynı aileden elde edilen suşların aynı moleküler yapıda olduğu gösterilmiştir (40).

2.6. Patogenez:

H. pylori enfeksiyonunun klinik seyrinde; bakterinin virulans faktörleri, konağa ait faktörler ve çevresel faktörlerin birlikteliği rol oynamaktadır (3).

2.6.1. Virulans faktörleri

H. pylori'nin gastrik inflamasyon ve ülser hastalığı oluşturmasında katkıda bulunan birçok virulans faktörü vardır. Bunlar;

- Kolonizasyon faktörleri
- Konak savunmasından korunma faktörleri
- Doku hasarı oluşturan faktörler

olmak üzere 3 ana başlıkta incelenir.

2.6.1.1. Kolonizasyon faktörleri:

2.6.1.1.1. Flagella: *H. Pylori*'nin en önemli virulans faktörlerinden biri hareket yeteneğidir. *H. pylori* spiral morfoloji ve flagellumları yardımıyla vizkoz ortamda kolayca hareket edebilmektedir. Flagellalar kolonizasyonun en önemli aracıdır. Flagellaların hareketi pH bağımlıdır, pH:4.1'in altında hareket durur. Üre ve sodyum bikarbonat hareketi uyararak pozitif kemotaksis özelliği gösterir. Flagellalar flaA, flaB ve flaE proteinleri tarafından oluşturulur. Hareketten flaA proteini sorumlu iken flaE proteini uçlardaki karakteristik terminal soğanı oluşturur. Flagellası olmayan *H. pylori* mutantları, hayvan modellerindeki çalışmalarda non-virulan bulunmuştur (39).

2.6.1.1.2. Üreaz: *H. pylori*'nin midenin asidik ortamında yaşaması için gerekli olan bu enzim, üreyi amonyak ve bikarbonata çevirerek asit pH'dan korunmasına yardım etmekte ve bakteriyi çevreleyerek alkali bir katman oluşturmaktadır (45). Mide mukozasındaki düşük üre konsantrasyonlarında bile bakterinin amonyak üreterek lokal bir mide asit nötralizasyonu yapmasına olanak sağlar. Üreaz enziminin eksprese edilebilmesi için kofaktör olarak nikel ihtiyacı duyulur. Ürenin parçalanması esnasında açığa çıkan CO₂ ve amonyağın bakteriyi koruduğu gibi aynı

zamanda mide epitelinde hasar yaptığı gösterilmiştir (46). Bu nedenle *H. pylori* karbondioksit ve bikarbonattan zengin ortamlara çabuk adapte olmakta ve invitro çoğalabilmesi için de yüksek karbondioksitli ortam gerekmektedir (46). Üreaz, kronik *H. pylori* enfeksiyonunun bir özelliği olan lamina propriada gözlenen inflamasyona da katkıda bulunmaktadır.

2.6.1.1.3. Adezinler: *H. pylori* mide epitel hücrelerine tutunabilmek için en az 5 farklı adhezin kullanmaktadır. Bunlardan BabA (blood group antigen-bindin gadhezin), SabA (Sialik asit bağlayan adezin), flagella membranında taşıdığı HpaAproteni, HpQ, OlpA ve dış membranında yer alan HspA daha ilk belirlenen adhezinlerdir (47). Bazı adhezinlerin kolonizasyonun oluşumunda bazılarının ise enfeksiyonun devamlılığını sağlamada rol oynadığı sanılmaktadır (48). En iyi tanımlanmış *H. pylori* adhezini, seçici olarak gastrik hücre membranı üzerinde yer alan kan grubu antijenleri Lewisb'ye bağlanan, membran bağlı protein BabA'dır. BabA'nın terminalinde bulunan fukozillenmiş yapılar, gastrointestinal sistem mukozasında ve kırmızı kan hücrelerinde bulunan kan grup antijenlerini taklit etmektedir (49). Kan grubu O olan kişilerin peptik ülser ve adenokarsinomaya olan yatkınlığı kan grup O spesifik antijen bağlayan BabA adhezinlerle açıklanabilir.

2.6.1.2. Konak savunmasından korunma faktörleri:

2.6.1.2.1. Hücre zarı: *H. pylori* suşlarında hücre zarının yapısında yer alan LPS lerin karbon zincir sayısı diğer gram negatif bakterilere göre azalmış (5'e düşmüş) zincirlerdeki karbon atom sayısı ise artmıştır. Bu hali ile somatik antijen, aynı yapıya sahip *E. coli* ve *Salmonella* somatik antijenlerine göre yaklaşık olarak 1000 kat daha düşük immunojenidir. Bu özellik bakterinin gastrik mukozada uzun süreli kolonizasyonuna ve gastrik mikroçevreye uyum için gerekli organizasyonları yerine getirmesine fırsat verir (41). Ayrıca LPS in yapıtaşlarından biri olan Lipid A'nın yapısında sürekli mutasyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Birçok bakteriden farklı olarak *H. pylori* suşlarında Lipid A'nın yapısında 3-hidroksidekanoik asit yer almaz, buna karşılık alışılmışın dışında biyolojik yönden daha düşük aktiviteye sahip fosforillenmiş veya açillenmiş yağ asitleri görülür ki bunlar genel anlamda LPS'nin düşük biyolojik aktivitesinden de sorumludur (42). *H. pylori*'nin Lipid A komponenti enterobakterilerle kıyaslandığında çok düşük oranda mitojenik, pirojenik ve letaltoksisite gösterir. *H. pylori*'nin lipopolisakaritlerinin dikkat çekici bir başka

özelliği de Lewisx veya Lewisy doku antijenleri ve Tip 1 kan grup antijenleri Lea, H-1 (Led) ile homolog özellik gösteren fukoillenmiş ve fukoillenmemiş N-asetillaktozamin rezidülerine sahip olmalarıdır. Aslında bu homoloji konak hücre immün cevabından kaçış ve gastrik mukozada uzun süreli kalışın önemli bir diğer sebebidir. Muhtemelen bakteri hayatın ilk dönemlerinde kolonize olduğu konağın Lewis antijenlerini taklit ederek, persiste olmasını sağlamaktadır (43).

2.6.1.2.2. Katalaz ve Süperoksit Dismutaz: *H. pylori*'nin kendini savunma amacı ile geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi süperoksitdismutaz (SOD) ve katalaz üretmesidir. Bu enzimler gastrik mukozada canlı kalabilmesini kolaylaştırmasının yanısıra antioksidan defans mekanizmasında rol oynarlar. Her iki enzimnötrofillerinsekrete ettiği reaktif oksijen radikalleri olan hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerine karşı korumaktadır (50).

2.6.1.2.3. Thioredoksin (CD59): *H. pylori* suşları proteinlerin disülfid bağlarını keserek denatüre edebilen Thioredoxin (CD59) enzimine sahiptir. Bu enzim ile mukus tabakasındaki münleri ve konak tarafından sekrete edilen nonspesifik ve spesifik IgA, IgG ve IgM gibi immunoglobulinleri denatüre ederek vücut savunmasından korunabilmektedirler. *H. pylori* thioredoxin (Trx) 1'in arginaz şeparonu olduğu ve bakteriyi oksidatif ve nitrosatif strese karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir (51).

2.6.1.3. Doku hasarı oluşturan faktörler:

H. pylori'nin konak dokuda oluşturduğu hasar ve derecesi ile ilişkili olarak çok sayıda virulans faktörü suçlanır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bu faktörlerden hiçbirisinin tek başına bir klinik tablonun oluşumunu izah için yeterli olmadığı görülmüştür (39). Mikroorganizma *cagA*, *vacA*, *iceA*, *babA* ve *oipA* gibi virulans çok değişik ve hayati roller oynayan gen bölgelerine sahiptir.

2.6.1.3.1. CagA Patojenite Adası (*cagPI*) ve CagA Geni: *H. pylori* suşlarının yaklaşık %70'inde virulans ile güçlü ilişkisi olan CagAsitotoksin kodlayan ve 29 genden oluşan *cagA* gen bölgesi bulunmaktadır. Bu bölge sitotoksin ilişkili Gen A (Cag A) proteininin yapımından sorumludur. Cag A proteini 128 kDa büyüklüğünde yüksek derecede immünojenik olan ve inflamatuvar cevabı uyaran bir toksijenik proteindir. Bu protein, CagA PI gen bölgesinde yer alan genlerce kodlanan ve bir ATPase olan CagE proteininin oluşturduğu Tip-IV sekresyon (T4SS) aparatı

vasıtasıyla gastrikepitel hücresine girer ve SHP-2 tirozinfosfotaza bağlanır. Hücre sitozolüne transfer edilen CagA burada hücrede temel sitoskelatal işlemleri, hücresel proliferasyon ile diferansiyasyonu kontrol eden ve karsinogenezde anahtar rol oynayan Src kinazlar tarafından fosforile edilir. Bu da hücrede sitokin yapımına, dokuda ise inflamasyona neden olur. Kronik süreçte ise epitel hücrelerinin metaplastik ve onkojenik özellikler kazanmasına sebep olduğu gösterilmiştir (5). CagA (+) olan *H. pylori* suşlarında, çok güçlü bir nötrofil aktive edici kemokin olan interlökin-8 cevabı, Cag A (-) olan suşlara göre daha şiddetlidir. Bu nedenle Cag A pozitif suşlarla enfekte olan kişilerde ülser, gastrikatrofi ve mide kanserinin negatif olanlara göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (52). CagA (+) olan suşlar Tip1, CagA (-) olan suşlar Tip 2 suş olarak adlandırılmaktadır. Fischer ve arkadaşlarının, sadece cagPI içeren *H. pylori* suşlarının mide epitel hücrelerinde hücre iskelet değişiklikleri ve NF-κB bağımlı inflamasyonu yapabildiği gösterilmiştir (5).

2.6.1.3.2. Vakuolleştirici sitotoksin A (Vac-A): Yaklaşık olarak 140 kDa ağırlığında 1,287-amino-asitden oluşan protoksin olarak üretilen ve “vakuolizasyon toksini-VacA” olarak tanımlanan bu protein kromozomda 3864 bp uzunluğunda bir açık okuma bölgesi-ORF- olan vacA geni tarafından kodlanmaktadır. *H. pylori* suşlarının yarısından fazlasının doku kültürlerinde, hücrelerde vakuolizasyona neden olarak sitotoksik etki yaptığı gösterilmiştir (53). *H. pylori* suşlarının tamamında Vac-A geni bulunmasına rağmen suşların yaklaşık olarak %50’sinde aktif Vac-A toksini üretilmektedir. Toksin üreten suşlarla toksin üretmeyen suşlar arasında önemli farklılıklar bulunduğu gösterilmiştir (5). VacA geni mozaik yapıda olup, heterojenite gösteren 2 gen parçasından oluşur. Genin 5’-amino ucuna yerleşmiş “S” bölgesi sinyal peptidini kodlar ve s1 ve s2 tipleri bulunmaktadır. VacA geninin s1 tipini barındıran suşlar aktif toksini sekrete ederler ve hem gastrik ülser hem gastrik kanserle daha yüksek oranda ilişkili bulunmuşlardır. s1 tipi, prognozu etkilediği düşünülen, farklı sitotoksik aktivite gösteren s1a, s1b ve s1c allelik tiplerine sahiptir (5). VacA’nın sitotoksik etki göstermesi için bakteriden sekrete edilmesi ve konak hücre sitozolüne aktif formda penetrasyonu gerekmektedir (54). Sekresyon cagPI’da kodlanan Tip-IV sekresyon sistemi (T4SS) ile gerçekleşir. Sekresyon sırasında toksinlerin yaklaşık %50’si bakteri hücre yüzeyi ile ilişkide kalmaya devam eder, kalanı ise ortama serbest bırakılır. Bakteri yüzeyi ile ilişkili olan VacA molekülleri fonksiyonel olarak aktiftir ve konak hücre membranına bağlanan bakteriden T4SS ile

direkt olarak konak hücre sitozolüne gönderilir (5). VacA'nın *H. pylori* kolonizasyonu ve infeksiyonun sonucunu değiştirebilecek çeşitli toksijenik özellikleri vardır. VacA'nın en iyi çalışılan etkisi endozomal maturasyon üzerine olan etkisidir ve bu epitelyal hücrelerin vakuolizasyonuna yol açmaktadır. VacA'nın endozomal vezikülere eklendiği, klor kanalı aktivitesi ile porlar oluşturduğu, endozom içerisindeki anyonların kompozisyonunu değiştirdiği ve arkasından ozmotik şişmeye yol açtığı düşünülmektedir. Özet olarak Vac-A ökaryotik hücrelerde vakuolizasyona, endozomal / lizozomal fonksiyonların bozulmasına, apoptoze, IL2 sekresyonunun ve T hücre proliferasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır (40). Vac-A'nın durumu ve *H. pylori* ilişkili hastalıklar arasında coğrafik farklılıklar olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca mide kanseri olan hastaların doku örnekleri üzerinden yapılan retrospektif bazı çalışmalarda CagA (+) /VacA s1(+) genotipe sahip *H. pylori* suşların diğer suşlara göre gastrik kanser gelişiminde daha fazla rol oynadığı gösterilmiştir (55).

2.6.1.3.3. IceA Geni (Inducible by Contact with Epithelium Gene): IceA, gastrik epitel hücre ile temas sonrası uyarılan bir restriksiyon metilasyon genidir. Genin IceA1 (hpyI-R) ve IceA2 olarak tanımlanan iki allellik tipi bulunmaktadır. *H. pylori* suşlarında IceA2 giderek IceA1'in yerini almaya başlamıştır. Ancak bu allellerin virulansa katkıları ve klinik önemleri tartışılmaktadır. Amerika ve Hollanda gibi batı toplumlarından izole edilen suşlarda IceA1 varlığı peptik ülser ve gastrik karsinomalar için önemli bir risk faktörü olarak görülürken, Japonya, Çin, Kore; Kolombiya ve Teksas'da yapılan çalışmalarda böyle bir ilişki kurulamamıştır. Koehler ve arkadaşları IceA1 allelinin ülser ve gastrik karsinomalı ve MALT lenfomalı hastalardan izole edilen suşlarda, gastritli hastalardan izole edilen suşlara göre 3,6 kat, vacA s1 alleli ile birlikte ise 5,6 kat daha yüksek prevalansta görüldüğünü bildirmişlerdir. IceA geninin diğer genotipi olan ve görülme sıklığı giderek artan IceA2 geni daha çok gastritli veya non-ülser dispepsili hastalardan izole edilen suşlarda görülmektedir.

2.6.1.3.4. OipA (Outer Inflammatory Protein) Geni: *H. pylori* hücre duvarında yer alan oipA (HP0638) geninin kodladığı OipA proteininin, cagPAI gibi IL-8 ekspresyonunda rol oynar. OipA'nın inaktivasyonu ile IL-8 üretiminin %40 oranında azaldığı gösterilmiştir. OipA geni ile birlikte cagPI'da eksprese edilen CagE'nin

inhibisyonu halinde IL-8 üretiminin tamamen durduğu gözlenmiştir. OpiA pozitif suşların düodenal ülserle ilişkili oldukları ileri sürülmüştür (5,56).

2.6.2. Konağa Ait Faktörler:

Son yıllarda kişilerin sahip olduğu genotipik özellikler, örneğin polimorfizmler (IL-1 β , IL-RN ve TNF- α), diyet alışkanlıkları ve sigara kullanım gibi çok çeşitli hastaya ait faktörlerin, enfeksiyonun seyri ve patogenezdaki rolleri aydınlatılmaya başlanmıştır.

Tanımlanan ilk sitokin olan IL-1, monositler, makrofajlar, trombositler ve hasarlanmış endotel gibi birçok hücreden salınmakta olup hem akut ve hem de kronik inflamasyonu indükler. Proinflamatuvar sitokinlerin prototipi olan bu sitokin prototipik alarm sitokini olarak da adlandırılmaktadır. IL-1 'in IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. IL-1 α sıklıkla dolaşımda bulunmaz ve hücre lizisi esnasında hücrelerden salınan inflamatuvar bir protein olarak görev yapmaktadır. IL-1 β ise ekstrasellüler ortama salınmakta ve hedef hücrede gen ekspresyon düzeyini artırarak veya azaltarak diğer sitokinlerin ve proteinlerin sentezini etkilemektedir. Bu fonksiyonlar hücre yüzeyinde bulunan IL-1 Reseptörü (IL-1R)'ne bağlanılarak gerçekleştirilmektedir. IL-1R reseptörlerin iki tipi tanımlanmıştır (IL-1RI ve IL-1RII). Endotel, mide ve diğer birçok dokuda IL-1RI saptanırken, IL-1RII B ve T lenfositlerde bulunmaktadır. Ayrıca bir denge mekanizması olarak IL-1'in bu güçlü inflamatuvar etkisini antagonize eden ve yapısal olarak benzer bir molekül olan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) de IL-1 β ile kompetisyona girerek aynı reseptörler bağlanır ve IL-1 β nin güçlü etkilerini azaltır. IL-1RA'yı kodlayan gen, IL-1RN olarak adlandırılmaktadır ve IL-1 β 'yi kodlayan gen ise IL-1B geni olarak adlandırılmaktadır. Çeşitli çalışmalarla IL-1RA plazma düzeylerinin immünolojik, infeksiyöz ya da travmatik durumlarda belirgin olarak arttığı belirlenmiştir ve IL-1Ra, akut faz proteini olarak kabul edilmiştir (5,57).

Kromozom 2q'ya yerleşmiş olan IL-1B geni içinde promotor bölge üzerinde -511, -31. bazlarda ve 5. ekson içinde +3953. pozisyonlarda tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) tanımlanmıştır (58).

Normalde gastrik asit sekresyonunu inhibe eden IL-1 β 'in geninde -31 ve -511. bazlarda görülen polimorfizm sonucunda oluşan alleller, IL1B üretimini downregüle eder ve böylece gastrik asit sekresyonunun indüklenir. Bu duruma yol açan IL-1B

allellerinin duodenal ülserler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59). Bu durumun tam tersi durumlarında ise kronik atrofik gastrit ve gastrik kanser gelişimi söz konusudur (60,61).

Bununla birlikte IL-1RNde de çok çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Farklı intron ve eksonlarda birçok tek baz çifti (SNP) mutasyonu ile şekillenen bu polimorfizmler sonucunda en sık IL-1RN1 ve IL-1RN2 allelleri görülmektedir. IL-1RA ve IL-1 seviyeleri inflamasyon varlığında normal şartlara kıyasla yüksek seyretmektedir. IL-1RN polimorfizmindeki IL-1RN2 allelinin, monositlerde IL-1RA sentezini arttırdığı düşünülmektedir (5). IL-1RN1 homozigot bireylerle karşılaştırıldığında, IL-1RN2 homozigot bireylerde endotelden salınan IL1RA düzeylerinin 2-3 kat daha az olduğu bulunmuştur (5). IL-1RN2 genotipi; ülseratif kolit, lupus eritematosus, Crohn hastalığı, ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Machado ve arkadaşları proinflamatuvar IL-1 genotipleri ve *H. pylori*'ye ait bakteriyel virulans faktörlerinin (cagA pozitif, vacAs1 ve vacAm1 pozitif) gastrik patoloji gelişimi üzerine kombine etkilerini rapor etmişlerdir (5). Yapılan çalışmalarda her bir bakteriyel/konak genotipi kombinasyonu için risk değerlendirmesi yapıldığında, gastrik karsinoma bulunma olasılığının hem bakteriyel hem de konağa bağlı yüksek risk genotiplerinde en yüksek seviyede olduğunu göstermişlerdir. (5). Bu durum konak ve bakteri ilişkisinin gastrik kanser patogenezindeki önemini göstermektedir.

TNF- α , *H. pylori* infeksiyonuna cevap olarak gastrik mukoza tarafından üretilen diğer bir güçlü proinflamatuvar sitokindir. IL-1 β gibi, gastrik asit üzerine inhibitör etkisi bulunan bu sitokin (TNF-A-308 G>A polimorfizmi) genetik polimorfizminin gastrik kanserdeki rolü çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır (5).

IL-10 ise IL-1 β , TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinleri “downregüle” eden anti-inflamatuvar bir sitokindir. IL-10'nun görece olarak eksikliği (IL-10 ATA haplotipindeki homozigotluk sonucu) *H. pylori*'ye karşı gelişen inflamatuvar yanıtla birlikte, gastrik mukozada Th-1 hiperinflamatuvar yanıtı neden olup daha büyük hasara yol açmaktadır.

CXC ailesine ait olan, nötrofil ve lenfositler için potent bir kemoatraktan özeliğine sahip IL-8, *H. pylori*'nin indüklediği hastalıkların patogenezinde çok önemli bir role sahiptir. Bu kemokin, ayrıca hücre proliferasyonu, migrasyonu ve tümör

anjyogenezisinde kritik öneme sahiptir. IL- 8'i oluşturan genin -251 pozisyonunda (IL-8251 T>A) iyi bir şekilde tespit edilmiş promoterpilimorfik bölgesi bulunmaktadır. Bu pilimorfizm sonucu oluşan allelin taşıyıcılarında *H. pylori* ile infektogastrik mukozada IL-8 üretiminde artma olduğu tespit edilmiştir (62).

Tüm bu pilimorfizmlerin gastrik kanser ile olan ilişkilerinde *H. pylori* varlığının ön şart olması, inflamasyonun karsinogenez gelişimine yol açtığı gerçeğini göstermektedir.

Bununla birlikte *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı komplikasyonların klinik tablosu çocuklarda daha belirsiz seyretmektedir. Çocuklardaki inflamasyonun; azalmış pilimorfonükleer ve mononükleer infiltrasyon ve gastroduodenal ülser görülme insidansında düşüş dikkate alındığında erişkinlerde görüldenden daha farklı olduğu düşünülmektedir (3). *H. pylori* ile enfekte çocuklarda azalmış inflamatuvar cevabın immünobiyolojik temelini anlamada, içinde çocuklardaki *H. pylori*'nin neoplastik potansiyelini baskılayan konak yanıtı da dahil olmak üzere tüm mekanizmaları tanımlamak çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda enfekte çocuklar ve erişkinlerden izole edilen bakterilerin benzer virulans faktörlerine sahip olmalarına rağmen, çocuklardaki inflamatuvar yanıtın erişkinlere oranla daha sakin geçmesinin sebebi olarak verilen immün yanıtta farklılıktan kaynaklandığı gösterilmiştir (63,64). Enfekte gastrik mukoza örnekleri üzerinde yapılan immünolojik incelemelerde; çocuklarda Treg lenfosit yanıtının, *H. pylori*'nin indüklediği Th1 ve Th17 lenfosit yanıtına göre daha yoğun olduğu saptanmıştır (65) (Tablo 2). Bilindiği üzere Treg lenfositlerin görevi immünolojik toleransın idamesinde, immün sistemin anahtar regülatörü olarak tanımlanmaktadır. *H. pylori* ile ilişkili hastalıkların temelinde yer alan gastritis ile korele olduğu gösterilmiş olan Th1 ve Th17 lenfositler ve ilişkili sitokinler ise erişkinlerin mukozal örneklerinde yoğunluk göstermektedir (65) (Tablo 3). Bu durum, çocukların *H. pylori* ile ilk karşılaşması sonrasında, Treg lenfositlerin *H. pylori*'nin indüklediği Th1 ve Th17 bağımlı immün yanıtı baskılaması nedeniyle, inflamatuvar yanıtın azalmasına, bakterinin gastrik mukozada persiste olmasına ve sonucunda kronik gastritisin oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (66). Progresyon döneminin uzunluğuna bağlı olarak, immün sistemin bir süre sonra *H. pylori*'yi patojen olarak kabul ettiği ve Th1 bağımlı immün yanıtın yeniden aktive olduğu tahmin edilmektedir. Bu durumun da erişkinlerde görülen inflamatuvar yanıtın şiddetini açıkladığı düşünülmektedir (67).

Tablo 3. *H. Pylori* ile enfekte bireylerde immün yanıt ve klinik tablonun karşılaştırılması (65).

	Çocuk	Erişkin
Th1	↓	↑
Th17	↓	↑
Treg	↑	↓
IL10	↑	↓
Gastrikinflamasyon	↓	↑
Nötrofilik infiltrasyon	↓	↑
Peptik ülser	↓	↑
Virulans faktörleri	Benzer	Benzer

2.6.3. Çevresel faktörler:

H. pylori enfeksiyonu ve buna bağlı gastrointestinal hastalıkların gelişiminde sigara, alkol, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik ve coğrafik farklılıklar önemli rollere sahiptir. 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 sekretuar IgA’nın yaşamın ilk aylarında mide bariyer bütünlüğünü koruyarak bebeği *H. pylori*’ye karşı koruduğu ileri sürülmüştür (68). 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 olgularda hem plazma hem de mide sıvısında bazal vitamin C konsantrasyonunun düşük olduğunu göstermiştir (48).

2.7. *H. pylori* ile ilişkili hastalıklar:

H. pylori ilişkili hastalıkları gastrointestinal sistem hastalıkları ve gastrointestinal sistem dışı hastalıklar olarak ikiye ayırmak mümkündür.

2.7.1. *H. Pylori* ilişkili gastrointestinal sistem hastalıkları;

H. pylori insanlarda gastrik kolonizasyonu sonrasında, asemptomatik taşıyıcı, ülserin eşlik etmediği dispepsi, kronik gastrit, atrofik gastrit, peptik (duodenal ülser,

mide ülseri) ülser, MALT lenfoma ve gastrik karsinomları da kapsayan geniş bir klinik skaladan sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca gastroözofagial reflü ve üst gastrointestinal sistem karsinomları ile ilişkisi gösterilmiştir (69).

2.7.1.1. Kronik gastrit: Bir takım etyolojik faktörlerin etkisiyle gastrik mukozada meydana gelen inflamatuvar yanıt ve buna bağlı olarak gelişen mukozal hasar olarak tanımlanmaktadır. Kronik gastritin bilinen en önemli etyolojik faktörü *H. pylori*' dir. 1980 lerde *H. pylori*' nin keşfedilmesiyle gastrite yaklaşımda multidisipliner bir ilgi artışı oluşmuş, bu durum da gastrit tanısında terminolojik farklılıklara ve farklı klinik, patolojik, mikrobiyolojik yaklaşımlara sebep olmuştur. 1990 yılında Sidney'de düzenlenen Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde; gastritler için Sidney Klasifikasyonu sistemi kabul edilmiş ve bu sınıflama ile gastrit tanısında multidisipliner ortak yaklaşım geliştirilmiş ve etyopatogenezde en önemli rol *H. pylori*' nin olmuştur.

H. pylori ile kronik gastrit gelişimi arasında çocuklarda ve erişkinlerde kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (70,71). Hem erişkinlerde hem de çocuklarda mukozal yüzeyde bulunan bakterinin inflamasyona neden olduğu ve bakterinin eradikasyonu ile kronik gastritin hem çocuk hem de erişkinlerde iyileştiği gösterilmiştir (72,73). Morfolojik olarak *H. pylori* erişkinlerde özellikle antral mukozada nötrofilik infiltrasyonun eşlik ettiği kronik gastrik inflamasyon ile karakterizedir. Çocuklarda ise erişkinlerden daha farklı olarak inflamasyonun şiddeti ve aktivitesi daha hafif seyirli olmakta ve çoğunlukla lenfosit ağırlıklı inflamasyon görülmektedir. 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 (74,75). Çocuklardaki antral nodüleritenin histopatolojik olarak gastrik mukozada artmış lenfoid foliküllerine bağlı olduğu gözlenmiştir. Enfekte bireylerin hepsinde kronik gastrit gelişmesine rağmen hastaların çoğunda özellikle çocuklarda klinik bulgu olmaz ve asemptomatik seyir izlenir. Çocuklarda yapılan çalışmalar *H. pylori*'nin mide mukozasını kolonize eden fırsatçı bir bakteri olmaktan çok birincil antral gastritin etkeni olduğu kabul edilmektedir (76). Ancak son yıllarda kişi *H. pylori* ile enfekte olsa dahi gerek endoskopik gerek histopatolojik normal bulguların olduğu farklı seriler bildirilmektedir (77). 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 (77).

2.7.1.2. Peptik ülser (duodenal ve gastrik ülser): Peptik ülserler gastrointestinal sistemin asidik-peptik sekresyonuna maruz kalan herhangi bir bölgesinde oluşan hasarlanma sonucunda meydana gelen, mukoza, muskularis mukoza submukoza ve daha derine kadar uzanabilen yarıklanmalar olarak tanımlanabilir. Genellikle tek lezyon olarak görülen peptik ülserlerin yaklaşık %98 i duodenum ilk kısmı ile midede yer alır. Patogenezinde yer alan en güçlü faktör *H. pylori*' dir (78). Duodenal ülserlerin %95'i ve gastrik ülserlerin %70'i *H. pylori* enfeksiyonu ilişkilidir (78). Duodenal ülser; *H. pylori* enfeksiyonu dışında aspirin, NSAİ (non-steroid antienflamatuar) kullanımı veya Zollinger-Ellison Sendromu nedeniyle de oluşur (76). *H. pylori* sahip olduğu virulans faktörleri ile gastrointestinal mukozanın savunma mekanizmasında meydana getirdiği hasar neticesinde, mukozanın direkt olarak gastrik asit ve pepsine karşı maruz kalmasına neden olur. Ayrıca *H. pylori* gastrik asit salgısını artırarak duodenumda bikarbonat salınımını azalmasına ve duodenal pH ın düşmesine neden olur. Duodenumda oluşan bu durum özellikle birinci kısımda daha sık olmak üzere gastrik metaplaziye neden olur. Bu tip metaplastik odakların *H. pylori*' nin duodenuma kolonizasyonunu sağladığı ve duodenal ülserlerin öncü lezyonları oldukları düşünülmektedir (79,80).

H. pylori ile enfekte bir kişide yaşam boyu peptik ülser gelişme riski ABD'de %3, Japonya'da %25 olarak bildirilmiştir (79). 3-10 yıl boyunca süren bir diğer progressif vaka kontrollü çalışmalarda, *H. pylori* ile enfekte kişilerde duodenal veya gastrik ülser gelişme riski 4 ila 13 kat artmaktadır (5). Duodenal ülseri olan hastaların %95'inden fazlasında *H. pylori* gastriti mevcutken *H. pylori* negatif hastalarda duodenal ülser son derece nadirdir. Yüksek asit yüküne sahip hastalarda diffüz antral gastrit ve duodenal ülser gelişme sıklığı artmıştır. Düşük asit yüküne sahip hastalarda ise korpus gastriti ve multifokal atrofi ve bunların yatkinlik oluşturduğu gastrik ülser gelişmesi daha sık olmaktadır. *H. pylori*, gastrik ülserli hastaların %70'inden fazlasında gastrik mukozada pozitif bulunmuştur. İstatistiksel risk verilerine rağmen *H. pylori* ile peptik ülser arasındaki ilişkiye ait en güçlü delil eradikasyon tedavisi sonrası tekrar enfeksiyon oranlarındaki anlamlı düşüştür. Başarılı eradikasyon sonrası Duodenal ülserde rekürens oranı %3-21 iken halen *H. pylori* pozitifliğinin devam

ettiği grupta bu oran %55-86'dır (81). Gastrik ülser rekürrensi incelendiğinde, *H. pylori* halen pozitif olan grupta %46-71 olarak saptanırken *H. pylori*'nin başarı ile eradike edildiği grupta bu oran \leq %10 olarak saptanmıştır (82).

Çocukluk yaş grubunda ise peptik ülser erişkinlerden farklı olarak daha nadirdir ve gastrik ülserlerinin çoğu birincil olmaktan çok ikincildir. Bu nedenle çocuklarda görülen gastrik ülserler genellikle sistemik hastalık, yanık, kafa travması gibi büyük bir stres ya da ilaç kullanımına (NSAİD, steroid, korozif madde vb.) ikincildir. Gastrik ülserli 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 iyileştiği ancak eradikasyon sağlanamayan çocuklarda duodenal ülserin tekrarladığı bildirilmektedir (83).

2.7.1.3. Mide karsinomu: *H. pylori* 1994 yılında DSÖ tarafından grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Gastrik karsinom gelişiminde aşamalar sırasıyla gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinom şeklindedir (84). *H. pylori* bu aşamaların gelişmesinde tetikleyici rol almakla birlikte tek başına gastrik karsinoma sebep olmaz. Ancak genetik yatkınlık, beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı, asit salınımı gibi birçok etyolojik faktörün biraraya gelmesi ile gastrik karsinom riski artar.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gastrik karsinomlu hastaların yaklaşık %50 sinde *H. pylori* pozitifliği saptanmıştır (85). Gelişmiş ülkelerde gastrik kanserin %60-80'inde uzun dönemde *H. pylori*'ye maruziyet vardır. İlginç olarak son 10 yılda Batı toplumlarında *H. pylori* prevalansının düşmesi ile orantılı gastrik kanser vakalarında azalma mevcuttur. Ancak Güney Amerika ve Güneydoğu Asya gibi *H. pylori* insidansının yüksek olduğu bölgelerde ise yüksek oranlarda gastrik karsinom prevalansı gözlenmektedir. Bu bölgelerde sıklıkla erken yaşlarda kazanılan enfeksiyonun, gastrik karsinom riskini arttırdığı düşünülmektedir (86). Ancak *H. pylori* pozitifliğinin yanı sıra, CagA (+) /VacA s1(+) şuslar ve konakta özellikle IL-1, TNF- α ve IL-10 polimorfizmleri gastrik karsinom riskini önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır (55). Japonya'da yapılan prospektif bir çalışmada gastrik atrofi bulunan ve *H. pylori* saptanan hastalarda gastrik kanser gelişme riski altı kat artmış

bulunmuştur (87). *H. pylori* saptanan ancak gastrik atrofi bulunmayan olgularda gastrik kanser riskinin artmadığı görülmüştür. Bu nedenle gastrik atrofi gelişmesi mide kanseri gelişmesinde kritik basamaktır. *H. pylori* tedavisi ile gastrik kanser gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir (88). Eradikasyon tedavisinin gastrik atrofi gelişmeden önceki basamakta yapılması önemlidir (88).

2.7.1.4. Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma): *H. pylori* midede gelişen MALT lenfoma ile ilişkilidir. Normal mide mukozasında organize lenfoid doku bulunmaz. *H. pylori* enfeksiyonuna yanıt olarak organize lenf dokusu oluşumu ortaya çıkar. Bu, lenfoma başlangıcı için tetikleyicidir (89). Dolayısıyla *H. pylori* enfeksiyonu gastrik MALT lenfoma riskini anlamlı derecede artırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar MALT lenfomalı hastaların %98'inin *H. pylori* ile enfekte olduğunu göstermiştir (90). Diğer taraftan düşük grade MALT lenfomalı hastalarda başarılı bir *H. pylori* eradikasyon programı ile hastaların %82'sinde tümörde gerileme sağlamaktadır (91). Gastrik MALT lenfomanın erken evresinde eradikasyon tümörde gerileme sağlar (10,92,93). Ancak t (11;18) (q 21; q21) translokasyonu olan MALT lenfoma olgularında *H. pylori* eradikasyon tedavisine yanıt yoktur, evreden bağımsız konvansiyonel kanser kemoterapisi gerekir (10).

2.7.1.5. Gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH): Günümüzde çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu ve/veya eradikasyonu ile GÖRH arasında ikna edici klinik veri bulunmamaktadır. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada *H. pylori* enfeksiyon oranları ve GÖRH prevalansı ve/veya *H. pylori* eradikasyonu ile özofajit aggregasyonu arasında zıt ilişki olduğu gösterilmiştir (86). Bununla birlikte literatürde *H. pylori* eradikasyonu ile reflü semptomları arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çok sayıda çalışma da mevcuttur (86). 2004 yılında yayınlanan ve çocuklarda GÖRH semptomları üzerinde *H. pylori* eradikasyonu etkilerini değerlendiren ilk prospektif çalışmada; GÖRH semptomları ve epigastrik ağrının, *H. pylori* durumu ve eradikasyonu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (86).

2.7.1.6. Dispepsi: Özellikle çocukluk yaş grubunda *H. pylori* enfeksiyonu ile klinik bulgular arasında en çok kronik tekrarlayıcı karın ağrısı sorgulanmıştır. Kronik tekrarlayıcı karın ağrısı, çocuklarda sık rastlanan bir sorun olup okul çağındaki çocukların ortalama %10-15'inde görülmektedir (94,95). 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 dūřuk olduğu Amerika ve Almanya gibi ūlkelerde *H. pylori* ile tekrarlayan karın ağrısı arasında ilişki gōsterilememiřtir (96,97). Kronik karın ağrısı nedeni ile endoskopi yapılan 80 çocuğun dahil olduğu bir çalışmada, *H. pylori* prevalansı %54 olarak saptanmış ve alışmacılar İsraili ocuklarda *H. pylori*'nin karın ağrısına neden olduğunu ve eradikasyon ile semptomların azaldığını ileri sūrmüşlerdir (97).

Almanya'da ve İsveç'te tekrarlayan karın ağrısı olan 945 ve 695 çocukta yapılan çalışmalarda *H. pylori* varlığının tekrarlayan karın ağrılarına neden olmadığı bildirilmiştir (98,99). 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 (100). Tekrarlayan karın ağrısı olan ocuklarda *H. pylori* ile ilgili 45 seriyi toplayan bir metaanalizde de iki hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (101). Maastrich III uzlaşı raporunda da; tekrarlayan karın ağrısı olan ocuklarda *H. pylori*'yi test ve tedavi etmenin gereksiz olduğu bildirilmiş ve bu hastalarda karın ağrısının nedenini bulmaya çalışmanın *H. pylori*'yi araştırmaktan daha önemli olduğu vurgulanmıştır (102). Çocuklarda özellikle ūst gastrointestinal sistemle ilgili yakınmaları varsa diğer nedenler dışlandıktan sonra *H. pylori*'nin araştırılması önerilmiştir (102). Eriřkin aė içinse *H. pylori* prevalansının yūksek olduğu toplumlarda (\geq %20) dispepsi mevcudiyetinde test ve tedavi stratejisinin uygun olduğu raporlanmıştır (103). Bu strateji için uygulanabilir olan noninvaziv testler içinde en uygun olanların ūre nefes testi ve dışkıda monoklonal antikor testi olduğu tavsiye edilmiştir (103). Ancak test ve tedavi stratejisi Avrupa ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Dernekleri'nin ortak yayınladıkları kılavuzda çocuklar için uygun bulunmamıştır (104). Ayrıca *H. pylori* enfeksiyonun başlangıç tanısının, noninvaziv testler (C^{13} ūre nefes testi, dışkıda antijen testi) veya diğer noninvaziv metodlara dayanarak verilmemesi gerektiği bildirilmiştir (105).

2.7.2. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklar:

H. pylori enfeksiyonu midede sınırlı bir enfeksiyon olsa da sistemik immūn yanıtı arttırmaktadır. Bu da gastrointestinal sistem dıřında da hastalık geliřimine katkıda bulunabileceėini dūřündürmektedir. Son yıllarda *H. pylori* ile kardiyovaskūler

sistem, solunum yolları, merkezi sinir sistemi, deri yumuşak doku ve otoimmün hastalıklar arasında ilişki olduğunu ima eden çok sayıda çalışmaya ait sonuç yayınlanmıştır (5). Bu bağlamda; iskemik kalp hastalarında yüksek oranlarda *H. pylori* enfeksiyon prevalansı bildirilmiş, Behçet, Sjögren sendromu gibi bazı otoimmün hastalıklarla *H. pylori* arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, karaciğer ve safra yolu hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ürtiker, akne rozacea gibi deri hastalıkları, idiopatik trombositopenik purpura (ITP), demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemi gibi hematolojik hastalıklarla ve romatoid hastalıklar arasında da muhtemel bir ilişkinin varlığından söz edilmiştir. (5). Demir eksikliği anemisi için öne sürülen mekanizmalar; kronik eroziv gastrite bağlı kanama, mide korpusunda oluşan hipoklorhidri veya aklorhidriye bağlı demir emiliminin azalması ve demirin bakteri tarafından kullanımıdır (10). Asemptomatik *H. pylori* gastriti ve demir eksikliği anemisi olan olgularda, *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrası demir eksikliği anemisinin düzeldiği ve intestinal demir emiliminin arttığı gösterilmiştir (10). *H. pylori*'nin üre B proteini ile trombositlerdeki glikoproteinIIIa arasında çapraz reaksiyonun ITP ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (10). *H. pylori* enfeksiyonu ve ITP'li olgularda, *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrası trombosit sayısının olumlu etkilendiği bulunmuştur (10). Maastricht IV uzlaşma raporunda açıklanamayan demir eksikliği anemisi, ITP ve B12 eksikliği ile başvuran olgularda *H. pylori* enfeksiyonunun araştırılması, bulunur ise eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (103). *H. pylori* enfeksiyonunun diğer kronik enfeksiyonlarda olduğu gibi büyümeyi olumsuz yönde etkileyebileceği düşündürülen çalışmalar olsa da enfeksiyonla büyüme geriliği arasında direkt bir ilişki olduğuna dair kanıt yoktur (86). Bununla ilgili yapılan az sayıda çalışmada *H. pylori* enfekte olan ve olmayan çocukların boyları arasında fark olduğu saptanmışsa da çalışmalardan biri gelişmekte olan ülkelerden birinde yapıldığı için boy kısalığında *H. pylori*'den çok, iyi beslenmemenin bir neden olabileceği ileri sürülmüştür (105). 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 (105).

2.8. Tanı:

H. pylori tanısı koyduracak özgül belirti ve bulgu yoktur. *H. pylori* ile ilişkili gastroduodenal hastalıkların tanısı, klinik ve laboratuvar bulgulara dayanmaktadır.

Tanıda çok sayıda invaziv ve non- invaziv yöntemler kullanılmaktadır (Tablo 4). Bu yüzden tanı amacıyla birden fazla testin birlikte uygulanması oldukça yaygındır.

H. pylori'nin tespitinde altın standart kültür veya histopatolojik incelemedir. Her ikisi de araştırmacının deneyiminden etkilenirler. Kullanılacak olan testin seçimi, yöntemin uygulanabilirliği, testin duyarlılığı ve özgüllüğü, ulaşım imkanları, maliyeti (Tablo 5) ve hasta tarafından tolere edilebilirliği ve hastanın klinik yakınmaları ve fizik bulgular dikkate alınarak yapılır.

Tablo 4. *H. pylori* tanısında kullanılan testler

İnvaziv testler	Non-İnvaziv testler
<i>Üst GİS Endoskopisi</i>	<i>Üre nefes testi</i>
<i>Histopatolojik inceleme</i>	<i>Serolojik testler</i>
<i>Kültür</i>	<i>Dışkıda antijen testi</i>
<i>Hızlı üreaz testi</i>	

2.8.1. Non-İnvaziv Testler:

2.8.1.1. Üre-nefes testi: *H. pylori* güçlü üreaz aktivitesine sahiptir. Test bu temele dayanır. Oral yolla alınan radyoaktif işaretli ürenin *H. pylori* 'nin yaptığı üreaz enzimi ile parçalanması sonucu açığa çıkan CO₂ 'in eksprium havasında saptanması esasına dayanır. C¹³ ve C¹⁴ ile işaretli üre kullanılır. Hastaya oral yoldan verilen işaretlenmiş üre, mide mukozasında *H. pylori* ile karşılaşır ve üreaz enzimi üreyi amonyak ve işaretli CO₂'ye parçalar. Birkaç dakika içinde işaretli CO₂ nefeste belirir. Hasta CO₂ toplayıcı bir sisteme yaklaşık 20 dk kadar nefes verir. Kütle spektroskopisi veya sintilasyon yöntemiyle ölçüm yapılarak *H. pylori* varlığı saptanır (10). Üre solunum testleri, her yerde uygulama olanağı olmayan ancak noninvaziv, kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren testlerdir. Birçok çalışmada duyarlılık ve özgüllüğünün %90-95 olduğu gösterilmiştir (10). *H. pylori* tanısında kullanılan altın standart invazif olmayan testtir. Asit baskılayıcı ilaç kullananlarda ve gastrik cerrahi geçirenlerde tanıda daha az değerlidir (10).

2.8.1.2. Dışkı kültürü; Dışkı safra asitlerinin yüksek oranda bulunduğu bir ortam olması, aynı zamanda anaerop ve fakültatif anaerop bakterilerden oluşan zengin bir floraya sahip olması nedeniyle, safraya duyarlılığı yüksek olan ve mikroaerofilik bir bakteri olan *H. pylori*'nin dışkıdan izole edilmesi oldukça güçtür (106).

2.8.1.3. Dışkı antijen testleri: Son zamanlarda geliştirilmiş dışkı antijen testleri, *H. pylori* spesifik antijenlerin dışkıda tespitine dayalı immünolojik testlerdir. Dışkı örneklerinde *H. pylori* spesifik antijenleri tespit eden ELISA temelli test kitleri non-invazif olması, özel ekipman gerektirmemesi, duyarlılık ile özgüllüğünün yüksek olması (duyarlılık %94, özgüllük %92), kolay uygulanabilir ve ucuz olması nedeniyle büyük ilgi görmüştür. İlk üretilen kitlerde poliklonal antikorların kullanılması sonucu yalancı pozitif reaksiyonların yüksek oranda görülmesi nedeniyle son yıllarda monoklonal antikor içeren kitler piyasaya sürülmüştür. Klinisyenin hasta başında uygulayabileceği monoklonal antikor içeren immunokromatografik kart testler de geliştirilmiştir. Bu hasta başı hızlı testlerin, standart laboratuvar ELISA testleri kadar doğruluk oranları olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (107). Ancak farklı ticari kitler arasında karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllükleri arasında farkların bulunması nedeniyle standart laboratuvar ELISA testlerinin daha doğru sonuç verdiği düşünülmektedir (108). Enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu bölgelerde dışkıda antijen testleri ile oldukça verimli sonuçlar alınmasına rağmen bu testler ile karşılaşılan problemlerden birisi prevalansın düşük olduğu bölgelerde performanslarının düşük olmasıdır. Buna rağmen pediatrik hasta gruplarında tedavi sonrası takipte kullanımı seroloji ve invazif yöntemlerden daha uygundur. Avrupa ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Dernekleri ortak yayınladıkları kılavuzda çocuklarda tedavi sonrası eradikasyonun güvenilir bir testle mutlaka değerlendirilmesini önermiş ve 2 basamaklı monoklonal dışkı antijeni testinin geçerliliğinin C13 üre nefes testi ile kıyaslanabilir olduğunu belirtmiştir (104). Monoklonal dışkı antijen testi ile üre nefes testinin tanı ve eradikasyon sonrası değerlendirme sonuçlarını karşılaştıran birçok çalışmada monoklonal dışkı antijen testinin özgüllük ve duyarlılık oranlarının üre nefes testi sonuçları ile benzer oldukları saptanmıştır (109,110,111). Ayrıca Maastricht IV uzlaşısı raporunda; test ve tedavi stratejisi başlığı altında *H. pylori* enfeksiyonlarının tedavi öncesi tanısında ve eradikasyon tedavisinin etkinliğinin izleminde üre nefes testi ile birlikte veya

alternatifi olarak önerilmektedir (103). Pediatrik hasta grubunda *H. pylori* enfeksiyonu tedavi edildikten sonra takipte C¹³ üre nefes testi ve 2 step monoklonal antijen testi önerilmektedir (104).

2.8.1.4.Serolojik testler: *H. pylori* enfeksiyonu sistemik ve lokal antikor yanıtına neden olur. Sistemik bağışık yanıtta; özgül IgM antikorlarındaki kısa süreli yükselmeyi, tüm enfeksiyon sırasında kalıcı olan IgG ve IgA artışı izler. Serum, tükürük ve idrardaki IgG ve IgA antikorlarını saptamaya yönelik tanısal testler geliştirilmiştir (112). Tedavi edilmeyen vakalarda antikor seviyeleri uzun süre, bazen de hayat boyu yüksek kalır. *H. pylori* eradikasyonu sonrası IgG ve IgA seviyeleri düşmeye başlar, yaklaşık altı ayda tedavi öncesi değerlerinin yarısı gözlenir. Düşük seviyelerde IgG yanıtı eradikasyondan sonra bile aylarca tespit edilebilir. Serolojik tetkiklerin dezavantajı, aktif enfeksiyon ile önceki *H. pylori* maruziyetinin ayıramamasıdır. Tedavi gören ve eradike olan bireylerin kanında antikor düzeyi uzun süre devam edebilmektedir. Serolojik yöntemler çok sayıda kişinin tarandığı epidemiyolojik çalışmalarda tavsiye edilmektedir (113). “Western blot”, immün blotlama, bakterinin çeşitli antijenlerine karşı oluşan sıvısal bağışık yanıtı saptamada kullanılan oldukça duyarlı ve özgül bir yöntemdir (106). Serolojik olarak hasta başı testleri, bir damla kan veya serum ile uygulanabilen ya da idrarda IgG saptayan testler geliştirilmiştir ancak bunların duyarlılıkları ve özgüllükleri düşüktür ve sıklıkla geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (106,114).

2.8.2.İnvaziv Testler:

2.8.2.1.Üst gastrointestinal sistem endoskopisi: Bebeklerde dahi uygulanabilen, gastrit ve ülserle ait bulguları doğrudan görmemizi sağlayan bir işlemdir. İşlem ile direkt tanı konulmaz fakat alınan doku örneklerinde yapılacak incelemelerle hem *H. pylori* olup olmadığı saptanabilir, hem de kültür, tiplendirme, antibiyotik direnci gibi işlemler yapılabilir. Üst gastrointestinal endoskopi sırasında duodenal ülser, gastrik ülser, gastrik erozyonlar, eritamatöz gastrit ve antralnodularite görülebileceği gibi normal bulgular da saptanabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 102 çocuk hastanın %28’inde endoskopi bulgularının normal olduğu bildirilmiştir (10). Antral nodularitenin çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu tanısında özgüllüğü (%98,5) ve pozitif öngörü değeri (%91,7) oldukça yüksektir. Oluşum mekanizması gastrik lenfoid hiperplazi ile ilişkilendirilmektedir (10).

2.8.2.2. Histopatolojik inceleme: Birçok araştırmacı histopatolojik incelemenin *H. pylori* tanısında altın standart olduğunu kabul etmektedir (39). Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinin Hemotoksilen-Eozin, Giemsa, Whartin- Starry gümüş ve kristal viole gibi boyama yöntemleri ile boyanıp ışık mikroskobunda *H. pylori*'nin görülmesine dayanır. Gümüş ile boyamak en iyi tekniktir ancak pahalı olduğu için rutin olarak kullanılmaz. Duyarlılığı %93-98, özgülüğü %95-98 olarak bulunmuştur. Histolojik inceleme ile sadece bakteri gösterilmeyip gastrit olup olmadığı ve varsa sınıflandırılması ve derecelendirilmesi de yapılabilir. *H. pylori* tanısında histopatolojik inceleme ile gastrodudenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikler Sydney sistemi ile tespit edilebilmektedir (115,116).

2.8.2.3. Hızlı üreaz testi: *H. pylori*'nin üreaz üretmesi, dolaylı yolla gösterilmesine olanak sağlar. Üst gastrointestinal sistem biyopsisi sırasında antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinin içerisinde fenol kırmızısı ve üre içeren özel ortama konulduğunda, ürenin parçalanması ve pH değişikliği sonucu 30 dk içinde renk değişikliği olup sarıdan kırmızıya ya da maviye dönme esasına dayanır. Bakteri yoğunluğunun az olduğu durumlarda 24 saat sonra bu değişiklikler ortaya çıkabilir. Testin duyarlılığı gastrik bakteri yüküne bağlıdır. Üreaz testi hızlı ve özgüldür, ancak duyarlılığı tedavi sonrası düşüktür (40). Çocuklarda bakteri yoğunluğu az olabileceğinden duyarlılığı erişkine göre daha azdır ve geç reaksiyon gösterebilir. Test oda ısısında (22°C) iki saat inkübe edilmelidir. Testin duyarlılığı %88-98, özgülüğü %93-100 arasında değişmektedir (40). Midedeki asit üretimini baskılayan ilaç kullanan hastalarda yalancı negatif sonuçlar görülebilir. Yalnızca hızlı üreaz testi pozitifliği *H. pylori* eradikasyon tedavisi başlamak için yeterli kabul edilebilir (10, 102).

2.8.2.4. Kültür: Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan gastrik biyopsi örneklerinden kültür yapılabilir. Kültürde *H. pylori* üretilmesi tanıda altın standart yöntem olup aynı zamanda antibiyotik duyarlılık testlerine olanak verir. Biyopsiden elde edilen örnekler mide florasının ortamda çoğalmasını engellemek amacıyla eklenen antibiyotikli kültür ortamları yerleştirilir ve *H. pylori* üretilir. Seçici ve seçici olmayan (skirrow ve çikolata agarbesiyerleri) besiyerlerinde mikroaerofilik ortamda 3-10 günde üreyebilmektedir. Bunun için ortam nemli olmalı ve %5 oranında oksijen bulunmalıdır. *H. pylori* zor ürer ve çevre koşullarından

olumsuz etkilenir. *H. pylori* oksijene duyarlı bir bakteri olduğu için örneklerin taşıma ve ekim aşamaları oldukça hızlı olmalıdır. Testin özgüllüğü %100, duyarlılığı %77-95 'dir. Hastaların öncesinde antibiyotik tedavisi almış olması yanlış negatifliğe yol açabilir. Bulaş riski, taşınma koşullarının üremeyi etkilemesi, sonuçların merkezden merkeze farklılık göstermesi, testin sonuçlanmasının zaman alması ve yüksek maliyet testin sınırlayıcı yönlerindedir (10, 102,117). Dışkı örneğinin de kültürü yapılır. Dışkı florası arasında *H. pylori* izole etme şansı oldukça düşüktür. Özgüllük %100, duyarlılık %30-50'dir (39).

2.8.3.Moleküler tanı yöntemleri:

Fenotipik tanı yöntemlerinin zaman alıcı olması, değişen oranlarda duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle son yıllarda moleküler tekniklere eğilim artmıştır. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan gastrik biyopsi örneklerinde, dışkıda ve tükürükte moleküler yöntemlerle *H. pylori* DNA 'sının varlığı araştırılabilir. Moleküler tanı yöntemleri, değişik klinik örneklerde *H. pylori* varlığının belirlenmesine ek olarak virulans faktörlerinin tayini, konakta ortaya çıkan farklı kliniklerin genetik temeli ve doku polimorfizmi, antibiyotik direncine neden olan mutasyonların belirlenmesi, kültürde üretilmeyen kokoid formların tanımlanması gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilirler. Potansiyel olarak en yüksek duyarlılığa sahip test; *H. pylori* spesifik DNA'nın PCR ile belirlenmesidir (118,119). Floresan in situhibridizasyon (FISH) yöntemi ve real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) en sık kullanılan nükleik asit temelli moleküler metodlardır. Bu yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup çeşitli çalışmalarda %88-97 arasında bulunmuştur. Kontaminasyondan etkilenmezler ve hızlı sonuç verirler. Antibiyotik tedavisi sonrası gastrik mukozadaki bakteri sayısı kültürde üremeyecek kadar az olduğu durumlarda moleküler tanı yöntemleri önem kazanır. Moleküler yöntemler ile reenfeksiyon, relaps ve miks enfeksiyon ayırımı yapılabilir. Moleküler bir yöntemle gösterilen bakterinin canlı olup olmadığı saptanamaz. Bu yöntemlere kültüre göre daha maliyetlidir ve deneyimli personele ihtiyaç duyulur (102, 120).

Tablo 5.H. *H. pylori* tanısında kullanılan testlerin özellikleri (121,122)

Test	Duyarlılık %	Özgüllük %	Maliyet	İnvaziv işlem	Özellik
<i>Histoloji</i>	90-95	95-99	+++	+	Altın standart
<i>Kültür</i>	75-90	100	++	+	Laboratuvarın deneyimi önemli
<i>Hızlı üreaz testi</i>	85-95	90-95	+	+	Hızlı sonuç verir. Yamalı dağılımdan etkilenebilir. Antibiyotik ve proton pompa inhibitörlerinden etkilenir. Kanama sırasında uygun değildir.
<i>Moleküler tanı yöntemleri (biyopsi ile beraber)</i>	95	100	+++	+	İleri laboratuvar şartları gereklidir.
<i>C¹³ üre nefes testi</i>	95	98-100	++	-	Çocuklarda ve hamilelerde kullanılabilir. Tedavinin takibinde yararlıdır. Antibiyotik ve antiasit tedavilerinden etkilenir.
<i>C¹⁴ üre nefes testi</i>	95	90-100	++	-	C ¹³ e göre daha ucuz ancak daha yüksek radyasyon. Antibiyotik ve antiasit tedavilerinden etkilenir.
<i>Seroloji</i>	80-90	85-95	+	-	Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Tedavi takibinde önerilmez.
<i>Dışkıda antijen testi</i>	94	97	++	-	Tedavi öncesi ve sonrası aktif enfeksiyonu tespit etmeye uygundur.

2.9. Tedavi:

Günümüz *H. pylori* eradikasyonunda tek bir antibiyotik kullanımının yeterli olmadığı ve birden fazla ilacın kullanılması gerektiği kesin olarak kabul görmektedir. *H. pylori* eradikasyonunda tüm dünyada kabul gören tedavi rejimi; proton pompa inhibitörü (PPI) ile birlikte, ikili antibiyotik (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol'den ikisi) içeren klasik rejimden oluşmaktadır. Bu rejim birinci basamak tedavi olarak adlandırılmakta ve 14 gün süre ile uygulanmaktadır (Tablo 6). Maastricht III uzlaşma raporunda önerilen bu rejimin ≥ 80 üzerinde eradikasyon sağladığı bildirilmişse de son yıllarda özellikle klaritromisine karşı gelişen direnç,

çocuklarda tedaviye uyumsuzluk, bakteri suşlarının farklılıkları gibi nedenlerle çocuklar ve erişkinlerde eradikasyon oranının %60-70 lere düştüğü gözlenmiştir. (117,123,124). Ülkemizde erişkinlerde yapılan ve on yıllık süreyi kapsayan bir çalışmada (1996-2005) proton pompa inhibitörü, klaritromisin ve amoksisilin içeren tedavi rejiminin başarı oranının %80'den %60'a düştüğü bulunmuştur (124). Bu nedenle 2012 de yayınlanan Maastricht IV uzlaşısı raporunda, klaritromisin direnç oranının düşük (\leq %15-20) olduğu bölgelerde birinci basamak tedavi olarak öncelikle klaritromisin içeren rejimler veya alternatifi olarak bizmut içeren dördütlü tedavi önerilmektedir. Ancak klaritromisin karşı gelişen direnç oranının yüksek (\geq %15-20) olduğu bölgelerde öncelikle bizmut içeren dördütlü tedavi protokolü önerilmektedir. Eğer bu tedaviye ulaşılamıyorsa ardışık tedavi veya bizmut içermeyen dördütlü tedavi protokolü tavsiye edilmektedir (103).

Tablo 6. Maastricht III uzlaşısı raporunda önerilen birinci basamak tedavi protokolü.

Lansoprazol 2 mg/kg/gün 2 doza bölünerek 4 hafta	
+	
Amoksisilin 50 mg/kg/gün 2 doza bölünerek 2 hafta	} ikisi
Klaritromisin 15 mg/kg/gün 2 doza bölünerek 2 hafta	
Metronidazol 30 mg/kg/gün 3 doza bölünerek 2 hafta	

Tedaviye direnç sorununu aşmak için ardışık tedavi ilk basamakta kullanılacak etkili bir alternatif tedavi şekli olabilir. Bu rejimde proton pompa inhibitörü (dört hafta) ile beraber önce 5-7 gün amoksisilin kullanılmakta, sonra amoksisilin kesilerek 5-7 gün klaritromisin, tetrasiklin ve metronidazol grubu antibiyotiklerden ikisi verilmektedir (103) (Tablo 7). Bu şekilde antibiyotik direnç oranlarının düşürülmesi hedeflenmektedir (103,104). Erişkinlerde ardışık tedavinin standart tedaviden daha etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (10). Ülkemizden yapılan bir çalışmada erişkinlerde 14 günlük ardışık tedavinin standart tedaviye göre daha yüksek oranda eradikasyon sağladığı bulunmuştur (125). Benzer şekilde Francavilla ve ark. ortanca yaşları 11 olan 78 çocuk hastada ardışık tedavinin %97,3 oranında, standart tedavinin ise %75,7 oranında eradikasyon sağladığını göstermişlerdir (126). Araştırmacılar bu çalışmada ardışık tedavi rejiminde proton pompa inhibitörü ile

beraber beş gün amoksisilin, daha sonra beş gün klaritromisin ve tinidazol kullanmışlardır. Birinci basamak tedavi sonrası eradikasyonun sağlanamadığı durumlarda ikinci basamak tedaviye geçilir. Burada hem erişkin hem de çocuklarda bizmut temelli dörtlü tedaviler önerilmektedir (102). İkinci basamak tedavide fenotipik ve genotipik testlerle duyarlılığı kanıtlanmadığı sürece klaritromisin kullanılması önerilmemektedir (102). Metronidazole direnç olmadığı durumlarda amoksisilin, metronidazol, bizmut ve proton pompa inhibitöründen oluşan dörtlü tedavinin eradikasyon oranı %89 olarak bildirilmektedir (102,127). Amoksisilin yerine tetrasiklin kullanıldığı durumlarda erişkinlerde %91 oranında başarı sağlanmıştır, ancak bu tedavi rejimi için çocuklarda yeterli veri yoktur (102,127).

Tablo 7. Eradikasyon sağlanamayan olgularda ikinci basamak tedavi protokolü

Lansoprazol	2 mg/kg/gün	2 doza bölünerek 4 hafta	
Bizmut subsitrat	480 mg/gün	4 doza bölünerek 4 hafta	
	+		
Metronidazol	30/mg/kg/gün	3 doza bölünerek 2 hafta	} ikisi
Tetrasiklin	15mg/kg/gün	4 doza bölünerek 2 hafta	
Amoksisilin	50 mg/kg/gün	2 doza bölünerek 2 hafta	

Avrupa ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Dernekleri'nin ortak yayınladıkları kılavuzda, pediatrik hasta grubunda bizmut substrat dozu <10 yaş için günde dört defa 262 mg, >10 yaş için günde dört defa 524 mg önerilmektedir (104). Birinci basamak tedavi ile yapılan daha önceki çalışmalardan bakteriyel yoğunluğu düşük olan hastalarda eradikasyonun daha başarılı olduğu bilinmektedir (128). 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 indüksiyon 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 (129). Amoksisilinin 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. Amoksisilinin bakteri duvarını parçalayarak bu boşaltıcı kanalların oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Böylece ikinci 5 gün verilen klaritromisinin etkisinin artması sağlanmaktadır (130).

Tedavi süresi olarak birçok ülkede 7 günlük tedavi uygulanmaktadır. Ancak yapılan dört ayrı meta analizde, eradikasyon oranlarında 10 günlük tedavinin %4, 14 günlük tedavinin ise %5-6 artış sağladığı gösterilmiştir (103). Aynı çalışmalarda kısa süreli tedavi ile uzun süreli tedaviler arasında yan etkiler açısından belirgin bir fark saptanmamıştır.

Son zamanlarda eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklere bağlı gelişen yan etkilerin (diare, bulantı ve kusma) fiziksel ve/veya sosyal hayatı olumsuz etkilediği dolayısıyla tedavi başarısızlığı ve uyumda azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle pediatrik hastalarda alternatif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ihtiyacı oluşmuştur. Bazı pediatrik çalışmalarda standart birinci basamak eradikasyon tedavisine eklenen probiyotiklerin, belirtilen yan etkilerde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (3,131,132). Tüm bu çalışmalarda yan etkilerin azaldığı ve tedavi etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların her birinde farklı probiyotiklerin farklı dozlarda kullanılması, bu sonuçların hala tartışmalı olduğunu düşündürmektedir (2,133).

2.10. Tedavi sonrası eradikasyon kontrolü:

Tedavi sonrası eradikasyon kontrolü için eğer hastanın kliniğinde tekrar üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapma endikasyonu yok ise, noninvaziv testler içinden üre nefes testi veya monoklonal dışkı antijen testi uygulanarak eradikasyon değerlendirilmelidir (103,104). Bu testleri yapmadan önce PPI tedavisinin en az iki hafta, antibiyotik tedavisinin ise en az 4 hafta önceden kesilmesi önerilmektedir (104).

2.11. H. pylori Eradikasyonunda Antibiyotik direnci:

H. pylori eradikasyon tedavisi öncesi mevcut olan antibiyotik direncine primer antibiyotik direnci adı verilir. Primer antibiyotik direnci tedavi başarısızlığı için ana risk faktörlerinden birisidir. Tüm dünyada tedavi başarısızlığına yol açan en önemli faktörlerin hastaların tedaviye uyumsuzluğu ile birlikte antibiyotiklere karşı oluşan primer direnç olduğu bildirilmektedir (124). Bazı çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde eradikasyon başarısızlığının tek nedeni olarak klaritromisin direnci gösterilmektedir (134,135). Klaritromisin direncinin %15-20'den, metronidazol direncinin %40'dan fazla olduğu toplumlarda bu antibiyotikler ilk basamak *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde önerilmemektedir (102). Dünyanın çeşitli yerlerinden yapılan yayınlarda, özellikle gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde metronidazol direncinin %95'lere, amoksisilin direncinin %30'lara ulaştığı bildirilmektedir (136). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da ortalama %10'larda saptanan klaritromisin direnci, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde %50'lere ulaşmaktadır (136,137). Ülkemizde, İzmir'de yapılan bir çalışmada erişkinlerde 1996 yılında %5,4 olan klaritromisin direncinin 2006 yılında %48,2'ye yükseldiği gösterilmiştir (10). *H. pylori* için yirmi yıl öncesinde çok düşük olan klaritromisin direnç oranlarının günümüzde tüm dünyada giderek artış göstermesi solunum yolları enfeksiyonlarında sık ve yaygın olarak kullanılmasına bağlanmaktadır.

Antibiyotik direncini belirlemede kullanılan iki ana metod mevcuttur. Bunlardan ilki kültür-biyopsi temelli testler (Agar dilüsyon, sıvı besiyerinde seyreltme yöntemleri, Kesme noktası testi, disk difüzyon, E-test) diğeri ise moleküler biyopsi temelli testler (Floresan in-situhibridizasyon, "Real-time" PCR, Polimeraz zincir reaksiyonu sınırlayıcı parça uzunluk polimorfizmi, yanlış eşleşme polimeraz zincir reaksiyonu, İmmun inceleme) dir. ESPGHAN ve NASGPHAN' ın birlikte yayınladıkları kılavuzda antibiyotik direnci olan çocuklarda bu testlerin yapılması, testlerin doğruluk oranlarının artması için özel transport tekniklerinin geliştirilmesi önerilmektedir. Ayrıca farklı direnç paternleri gösterebilen *H. pylori* suşları ile kolonize olmuş çocuklarda antibiyotik direncini saptama duyarlılığını arttırmak için kültür ve moleküler temelli testlerde kullanılmak üzere en az iki farklı bölgeden gastrik biyopsi alınması önerilmektedir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; Kocaeli ili ve çevresinde çocuklarda *H. pylori* reenfeksiyonu oranı, reenfeksiyon sebeplerinin epidemiyolojik olarak literatür eşliğinde değerlendirilmesi ve monoklonal dışkı antijen testi ile üre nefes testinin eradikasyon sonrası değerlendirme sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla planlanmış ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Araştırma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak onay alınmıştır. Olgular ve ebeveynleri önce çalışma hakkında etik kurul tarafından hazırlanan 'Araştırmalar için aydınlatılmış onam formu' verilerek bilgilendirilmişlerdir. Çalışma grubumuz toplam 42 olgudan oluşmaktadır. Çalışmamızda istatistiksel yöntemlerinden Kikare (Chi-Square) testi ve özgüllük, duyarlılık testlerinden faydalandık.

Etik kurul onay numarası: Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2017/204

3.1.Olgular

2008 Ocak -2010 Ağustos tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne karın ağrısı, epigastrik ağrı, ağza acı su gelme, kusma, büyüme geriliği, nokturnal epigastrik ağrı, karında gaz vb. yakınmalarla başvuran toplam 300 hastanın arşivden dosyaları alınarak incelenmiştir. Diğer organik nedenler ekarte edildikten sonra tanıda *H. pylori* enfeksiyonu düşünülerek üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan ve *H. pylori* tanısı alan 150 hastanın dosyalarından iletişim bilgilerine ulaşıldı. Olgulardan 60 tanesi çalışmaya katılmayı kabul etmedi, 48 olgunun ise adresleri ve telefon numaraları güncel olmadığı için ulaşılamadı, geriye kalan 42 olgu ise onam formu ile aydınlatılarak çalışmaya katılmayı kabul etti. Çalışmaya alınan olgular 2008-2010 yıllarında 7-18 yaş aralığında idi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların dosyaları ayrıntılı olarak incelendi. Olgulardan üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve endoskopi sırasında alınan mide biyopsilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile *H. pylori* tanısı almış, tanıdan önce eradikasyon tedavisi almamış, ek bir sistemik hastalığı olmayan, eradikasyon tedavisinden yaklaşık 8-10 hafta sonra C¹⁴ üre nefes testi ile eradike edildiği tespit edilenler çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız 2008-2010 yılları arasında yapıldığı için o yıllarda birimizde C¹⁴ ile işaretlenmiş üre nefes testi kullanılmaktaydı. İletişim sağlanan ve onam alınan şimdiki yaşları 17-28 yaş aralığında olan olgulardan hastanemize ulaşabilecek olanlar davet edildi, ulaşabilecek imkanları olmayanlar ise evlerinde ziyaret edildi. Olgulara ilk başvuru ve eradikasyondan sonra geçen yaklaşık 10 yıllık zaman dilimi içindeki tekrarlayan semptomları, sosyoekonomik durumları, yaşam tarzlarındaki değişiklikler, ailenin diğer bireylerinin varsa semptomları; *H.pylori* tanısı ve eradikasyonu alıp almadıkları vb. sorular yüz yüze sorulurken, ayrıca dosyalarından başvuru anındaki boy, kilo, başvuru şikayetleri, endoskopik tanıları, eradikasyon tedavileri ve eradikasyondan sonra tekrar endoskopi gerekliliği olup olmadığını sorgulayan bir dizi soru hazırlandı (Tablo 8).

Adı soyadı	
Cinsiyeti	
Başvuru tarihi	
Başvuru yaşı	
Başvuru semptomları (karın ağrısı:1, epigastrik ağrı:2, ağıza acı su gelme:3, kusma:4, büyüme geriliği:5, nokturnalepigastrik ağrı:6)	
Başvuru ağırlık persentili	
Başvuru boy persentili	
Başvuru vücut kitle indeksi (VKİ) persentili	
Endoskopik bulgular (antral nodülarite:1, mide ülseri:2, duodenal ülser:3, gastrit:4, özoajit:5)	
Histopatolojik bulgular	
İlk eradikasyon tedavisi tarihi	
İlk eradikasyon ilaçları	
Üre nefes testi tarihi	
Üre nefes testi sonucu (negatif:1, pozitif:2)	
Eradike olmayanlarda semptomlar	
Eradike olmayanlarda ikinci eradikasyon tedavisi tarihi	
Eradike olmayanlarda ikinci eradikasyon ilaçları	
Eradike olmayanlarda tekrar endoskopi tarihi	
İkinci değerlendirme tarihi	
Eradikasyondan sonra geçen süre	

Eradikasyondan sonra geçen süre içindeki semptomlar (karın ağrısı:1, epigastrik ağrı:2, ağıza acı su gelme:3, kusma:4, büyüme geriliği:5, nokturnalepigastrik ağrı:6)	
İkinci değerlendirmede yakınmalar (karın ağrısı:1, epigastrik ağrı:2, ağıza acı su gelme:3, kusma:4, büyüme geriliği:5, nokturnalepigastrik ağrı:6)	
İkinci değerlendirmede ağırlık	
İkinci değerlendirmede boy	
İkinci değerlendirmede VKİ	
İlk başvuruda evde yaşayan kişi sayısı	
İkinci değerlendirmede evde yaşayan kişi sayısı	
İlk başvuruda evde yaşayan kardeş sayısı	
İkinci değerlendirmede evde yaşayan kardeş sayısı	
İlk başvuruda ev dışında yaşayan kardeş sayısı	
İkinci değerlendirmede ev dışında yaşayan kardeş sayısı	
İlk başvuruda evde yaşayan kardeş yaşları	
İlk başvuruda evdeki oda sayısı	
İkinci değerlendirmede evdeki oda sayısı	
Kalabalık indeksi (kişi sayısı/oda sayısı)	
Yatak paylaşma öyküsü (yok:0, var:1)	
Kardeşlerde semptom varlığı	
Kardeşlerde tanı (tanı aracı, yılı, eradikasyon tedavisi)	
Ebeveynlerde semptom varlığı	

Ebeveynlerde tanı (tanı aracı, yılı, eradikasyon tedavisi)	
Baba iş durumu	
Anne iş durumu	
Ailenin ortalama gelir düzeyi (tl/ay)	
Sosyoekonomik durum (5000 tl \geq kötü, 5000tl \leq iyi)	
İlk başvuruda yurttan kalma durumu ve süresi	
İkinci değerlendirmede yurttan kalma durumu ve süresi	
İlk başvuruda su kaynağı (şebeke suyu:1, hazır su:2)	
İkinci değerlendirmede su kaynağı (şebeke suyu:1, hazır su:2)	
İlk başvuruda evde hayvan varlığı (yok:0, var:1)	
İkinci değerlendirmede evde hayvan varlığı (yok:0, var:1)	
İkinci değerlendirmede monoklonal dışkı antijen testi sonucu (negatif:0, pozitif:1)	
İkinci değerlendirmede üre nefes testi sonucu (test yapılmadı:0, negatif:1, pozitif:2)	
İkinci değerlendirmede diğer aile bireylerinde dışkıda H. Pylori saptananlar (negatif:0, pozitif:1)	

Tablo 8. Örnek olgu soru anketi

Çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara *H. pylori* enfeksiyonunun çeşitli faktörlerden etkilenecek tekrar edebileceği ve eradikasyon sonrası reenfeksiyon tespiti için monoklonal dışkı antijen testi ve C¹⁴ üre nefes testi olmak üzere iki test yapılacağı aktarıldı. Olguların tamamı monoklonal dışkı antijen testi yaptırmayı kabul ederken, sadece 20 olgu C¹⁴ üre nefes testi yaptırmayı kabul etti. Olgularla ilk iletişime geçildiğinde yapılacak testlerin proton pompa inhibitörü ve antibiyotik kullanımından etkilenebileceği aktararak en az 4 hafta öncesinden kullanan varsa ilaçların kesilmesi gerekliliği anlatıldı. Hastanemize ulaşan olguların dışkı antijen testi hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılırken, evlerinde ziyaret edilen hastalardan dışkı örnekleri alınarak dışkı antijen testi protokolüne uygun biçimde transferleri sağlandı. C¹⁴üre nefes testi ise hastanemiz Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı tarafından yapıldı.

4. BULGULAR

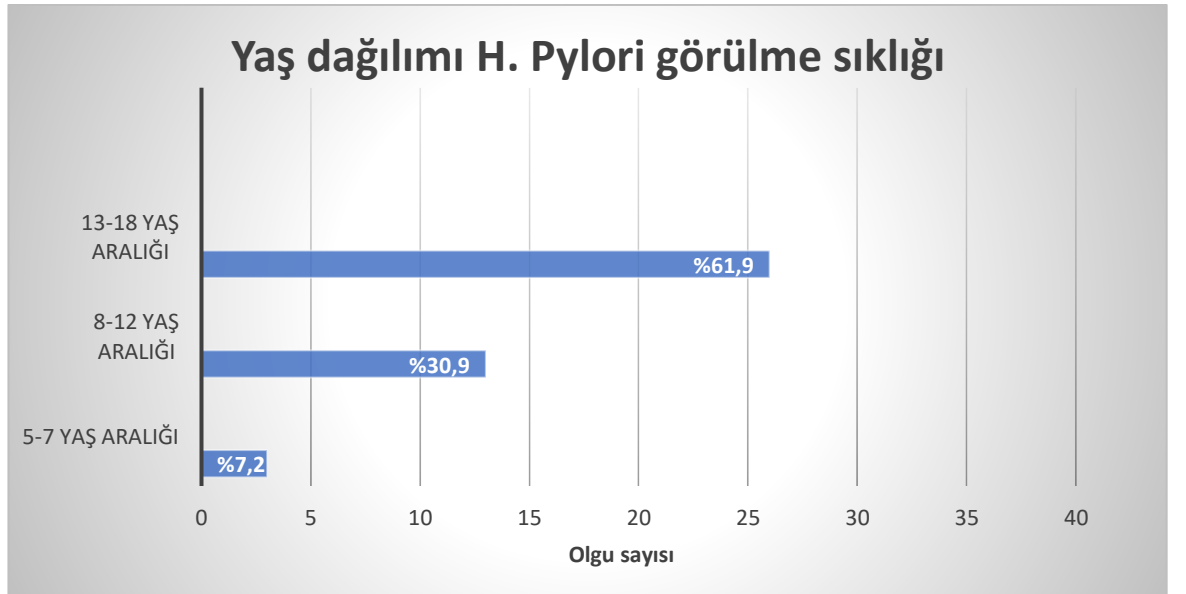
Olgulardan elde edilen veriler tablo 8 de yer alan değişkenlerin sırasına göre aşağıda verilen tablo ve grafiklerle değerlendirilmiştir. Buna göre; çalışmamıza dahil edilen 42 olgunun 25'i kız (%59,5), 17'si (%40,5) erkekti (Grafik 1).

Grafik 1. Olguların cinsiyet dağılımı



Olguların ilk başvuru sırasındaki yaş aralığı 5-18 arasında idi. Olguların yaş dağılımı, ilk başvuru tarihleri sırasında geçerli olan ilkokula başlama yaşı ve orta öğretime başlama yaşı baz alınarak okul öncesi dönem:5-7 yaş, ilkokul dönemi:8-12 yaş ve ortaöğretim dönemi:13-18 yaş olarak üç kategoriye ayrıldı. Yaş aralıklarına göre *H. pylori* görülme sıklığı değerlendirildiğinde; yaş artışı ile birlikte *H. pylori* prevelansında kayda değer artış gözlendi (Grafik 2).

Grafik 2. Olguları yaş dağılımı.



Çalışmamıza katılan 42 olguda %26,2 ile karın ağrısı tek başına en sık başvuru yakınması idi. Ancak olguların %74 'ünde epigastrik ağrı diğer yakınmalarla birlikte en sık eşlik eden bulgu olarak tespit edildi.

Tablo 9. Olguların başvuru yakınmaları.

Başvuru yakınmaları		Sıklık	%	Toplam %
1:Karın ağrısı 2:Epigastrik ağrı 3:Ağıza acı su gelme 4:Kusma 5:Büyüme geriliği 6:Nokturnal epigastrik ağrı	1	11	26	26
	1,2,3	10	23,8	49,8
	1,2,3,4	1	2,4	52,2
	1,2,3,6	1	2,4	54,6
	1,2,4	2	4,8	59,4
	1,2,5	1	2,4	61,8
	1,2,6	1	2,4	64,2
	1,3,4	1	2,4	66,6
	1,5,6	1	2,4	69
	2	10	23,8	92,8
	2,6	1	2,4	95,2
	2,4,5,6	1	2,4	97,6
	4,1,2,6	1	2,4	100,0
	Total	42	100,0	

Başvuru anında olgularımızın %23,8'inin ağırlık, %28,6'sının ise boy percentili 3-10 arasında idi (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların başvuru sırasındaki persentil değerleri.

Başvuru ağırlık/boy persentilleri	Sıklık	%
3-10 per	10/12	23,8/28,6
10-25 per	8/0	19,0/0
25-50 per	7/12	16,7/28,6
50-75 per	8/10	19/23,8
75-90 per	9/8	21,4/19
Total	42/42	100/100

Olguların tanı anında yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopi bulgularında %66,7 ile antral nodularite en sık saptanırken, %11,9 mide ülseri, %11,9 gastritis, %7,1 antral nodularite, gastritis ve özofajitis birlikteliği, %2,4 ünde ise duodenal ülser saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Olguların başvuru sırasında yapılmış endoskopi bulguları.

Endoskopik Bulgular	Sıklık	%
1	28	66,7
1:antral nodularite	1,4,5	7,1
2:mide ülseri	2	11,9
3:duodenal ülser	3	2,4
4:gastritis	4	11,9
5:özofajitis	5	11,9
Total	42	100,0

Bu olgulardan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde Sydney klasifikasyonuna göre *H. pylori* yoğunluğu, olguların %45,2 sinde orta, %42,9 unda hafif, sadece 5 olguda şiddetli tespit edilmiştir (Grafik 3).

Grafik 3. Olguların ilk başvuruındaki histopatolojik değerlendirme grafiği



Olgulara tanıdan sonra Maastricht III uzlaşısı raporunda önerilen birinci basamak tedavi protokolü verildi. 40 olguya amoksisilin+klaritromisin+proton pompa inhibitörü, 2 olguya klaritromisin+metronidazol+proton pompa inhibitörü tedavisi verildi (Grafik 4).

Grafik 4. Olguların ilk tedavi protokolü dağılım grafiği



Tedavi bitiminden yaklaşık 8-10 hafta sonra olgulara eradike olup olmadıklarının tespiti için C14 üre nefes testi yapıldı. 30 olgu (%71,4) eradike olurken 12 olgunun (%28,6) eradike olmadığı tespit edildi (Tablo 12).

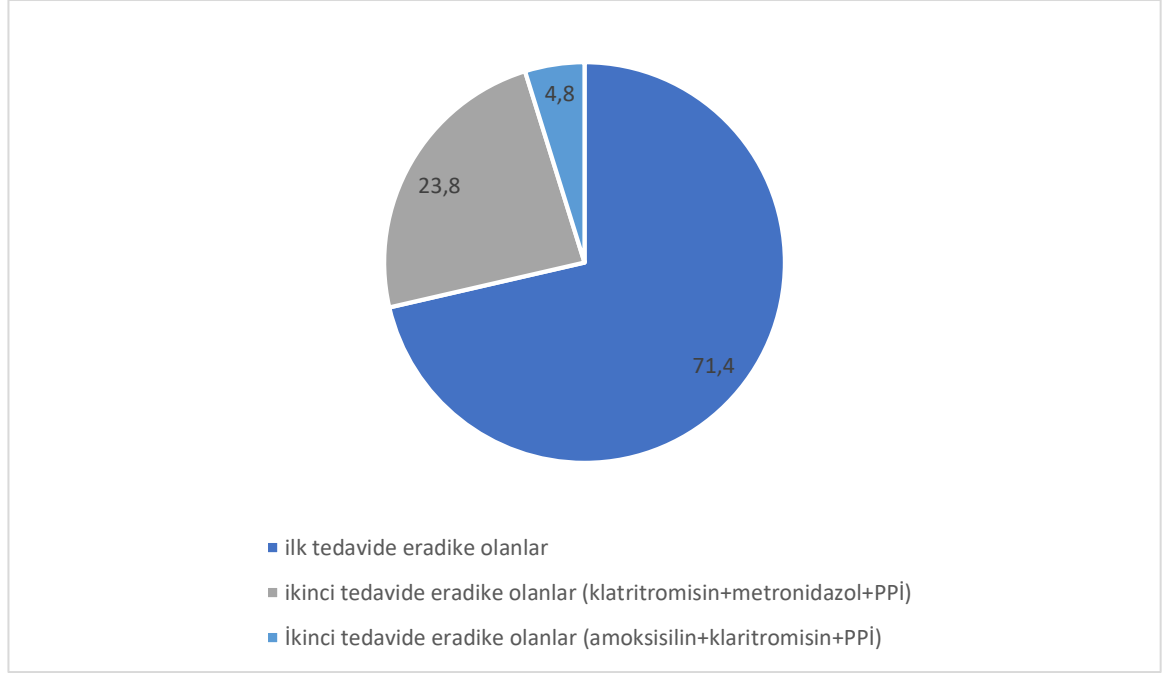
Tablo 12. Olguların ilk tedavi sonrasındaki eradikasyon dağılımı

İlk Başvuru sonrası üre nefes testi		Sıklık	%
1: eradike olanlar	1	30	71,4
	2	12	28,6
2: eradike olmayanlar	Total	42	100,0

Eradikasyon başarısızlığını primer antibiyotik direnci ve hastaların tedaviye uyumsuzluğu olduğu düşünülerek, eradike olmayan 10 olguya klaritromisin+metronidazol+proton pompa inhibitörü tedavisi, 2 olguya amoksisilin+klaritromisin+proton pompa inhibitörü verildi. Tedaviden yaklaşık 10

hafta sonra hastalara tekrar C¹⁴ üre nefes testi yapıldı ve eradike oldukları tespit edildi (Grafik 5).

Grafik 5. Eradike olmayan olguların ikinci eradikasyon tedavisi dağılımı



Çalışmamıza dahil olan 42 olgu ve aile bireylerinden en az biri ile yapılan görüşmeler sonucunda; 15 olgunun (%35,7) aktif şikayetinin olmadığı, 13 olguda (%31) tek başına epigastrik ağrı, 3 olguda farklı yakınmalarla birlikte epigastrik ağrı (%7,2), 1 olguda nokturnal epigastrik ağrı (%2,4) ve 8 olguda ise (%19) karın ağrısı şikayetleri olduğu tespit edildi. Eradikasyondan sonra geçen yaklaşık 8-10 yıllık süre içerisinde; sadece 2 olguda şikayetlerin devam etmesi üzerine başka merkezlerde tekrar üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmıştır. Endoskopik biyopsi sonucu “Eroziv gastritis” ve “Gastroduodenitis” olarak raporlanan bu olgularda tekrar *H. pylori* pozitif tespit edilmesi üzerine tekrar eradikasyon tedavisi uygulanmıştır. Ancak eradikasyon sonrası herhangi bir yöntemle eradike oldukları kanıtlanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların ikinci değerlendirmedeki yakınma dağılımları.

İkinci değerlendirilmede yakınmalar		Sıklık	%	Kümülatif %
0:Yok	0	15	35,7	35,7
1:Karın ağrısı	1	8	19,0	54,8
2:Epigastrik ağrı	1,2,3	1	2,4	57,1
3:Ağıza acı su gelme	1,2,6	1	2,4	59,5
4:Kusma	1,2	1	2,4	61,9
5:Büyüme geriliği	2	13	31,0	92,9
6:Nokturnal epigastrik ağrı	3	2	4,8	97,6
	6	1	2,4	100,0
	Total	42	100,0	

Bu çalışmaya dahil edilen olguların reenfekte olup olmadıklarını göstermek amacıyla *H. pylori* eradikasyon takibinde kullanılan noninvaziv testlerden dışkı antijen testi ve C¹⁴ üre nefes testinin birlikte uygulanması planlandı. Ancak 22 olgu C¹⁴ üre nefes testini yaptırmayı kabul etmedi. Bununla birlikte olguların tamamı ve aile bireylerinden bazıları laboratuvar bazlı monoklonal dışkı antijen testi yapılmasını kabul etti. Bu durumda *H. pylori* enfeksiyonu tanı ve tedavisine güncel yaklaşımların rapor edildiği Maastricht III ve Maastricht IV uzlaşısı bildirilerinde yer alan “Üre nefes testinin yapılamadığı durumlarda, tanı ve tedavi sonrası olgu takibinde laboratuvar bazlı monoklonal antijen testlerinin kullanımı önerilir” tavsiyesi dikkate alınarak ikinci değerlendirmede sorgulanan olası reenfeksiyon parametreleri dışkıda antijen testi sonuçları ile karşılaştırılarak değerlendirildi (102,103). Bizim çalışmamıza katılan 42 olgunun tamamına yaptığımız dışkıda antijen testinde 23 olguyu pozitif tespit ettik. Üre nefes testi yapılan 20 olgunun da, 12 ‘si pozitif olarak tespit edildi. Hastalarımızı ortalama 8 yıl 6 ay takip ettiğimiz göz önüne alındığında reenfeksiyon hızını hasta yılı başına %6,4 olarak tespit ettik.

İlk başvuru anında 7-18 yaş aralığında olan olgu grubumuzdan ikinci değerlendirmeye kadar 14 olgu (%33,4) üniversite eğitimi için yaşadıkları evden ayrılarak yurttan ve/veya başka bir evde ikamet etmişlerdir (Tablo 14).

Tablo 14. Olguların ikinci değerlendirmeki yurttta kalma durumu.

İkinci değerlendirmede yurttta kalma durumu		Sıklık	%	Kümülatif %
Yurttta kalmayan:0 Yurttta kalan:1	0	28	66,6	66,6
	1	14	33,4	100,0
	Total	42	100,0	

Olgularımızdan yurttta kalan ve/veya kendi evleri dışında ikamet eden 14 olgudan 8'nin (%57,1) dışkıda antijen testi pozitif saptandı. Kendi evlerinde ikamet eden olgularda da %57,1 oranında dışkıda antijen testi pozitifliği mevcuttu. Bu çalışmada yurttta kalma durumu ile *H. pylori* reenfeksiyonu arasında anlamlı sonuç elde edilemedi (Tablo 15).

Tablo 15. İkinci değerlendirmede yurttta kalma durumu ile Dışkıda antijen testi sonuçlarının karşılaştırılması

İkinci değerlendirmede yurttta kalma durumu ile Dışkıda antijen testi sonuçlarının karşılaştırılması			Dışkı antijen testi		Toplam
			0(-)	1(+)	
İkinci değerlendirmede yurttta kalma durumu	Kalmayan	Sayı	12	16	28
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	Kalan	Sayı	6	8	14
		%	42,9%	57,1%	100,0%
Toplam		Sayı	18	24	42
		%	42,9%	57,1%	100,0%

p:1,00

Yapılan birçok çalışmada bulaş ve reenfeksiyon açısından önemli role sahip olduğu gösterilmiş “kullanılan su kaynağı” bizim çalışmamızda şebeke suyu ve hazır şişelenmiş kaynak suyu olmak üzere iki farklı parametre ile değerlendirildi. Her iki

parametre ile dışkıda antijen testi sonuçları karşılaştırıldığında aynı oranlara sahip oldukları görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Su kaynağı ile Dışkı antijen testi karşılaştırması

Su kaynağı ile Dışkı antijen testi karşılaştırması			Dışkı antijen testi		Toplam
			+	-	
Su kaynağı	Şebeke suyu	Sayı	12	9	21
		% Su kullanımı	57,1%	42,9%	100,0%
	Hazır şişelenmiş kaynak suyu	Sayı	12	9	21
		% Su kullanımı	57,1%	42,9%	100,0%
Toplam		Sayı	24	18	42
		% Su kullanımı	57,1%	42,9%	100,0%

p:1,00

Hane halkı yoğunluğu olguların ikamet ettikleri hanelerin oda sayıları (mutfak, banyo ve tuvalet hariç, salon dahil) kişi başına düşen oda sayısına bakılarak hesaplandı. Çıkan sonuçlar daha önce yapılan benzer epidemiyolojik çalışmalar baz alınarak ≤ 1 , 1.1 ile 1.9 arası ve ≥ 2 olmak üzere üç kategoriye ayrıldı ve sonuçlar dışkı antijen testi sonuçları ile karşılaştırıldı (34,140). Kendine ait odası olanların dışkıda *H. pylori* antijen pozitifliği %45,5 iken, bu oran 1.1- 1.9 arası olanlarda %64,7, ≥ 2 olan olgularda ise %100 idi. Hane içinde aynı odayı paylaşan kişi sayısı arttıkça reenfeksiyon sıklığının da anlamlı artışı dikkati çekti (Tablo 17).

Tablo 17. Hane halkı yoğunluğu Dışkı antijen testi karşılaştırması

Hane halkı yoğunluğu Dışkı antijen testi karşılaştırması			Dışkı antijen testi		Toplam
			+	-	
Hane halkı yoğunluğu	≤1	Sayı	10	12	22
		% Hane yoğunluğu	45,5%	54,5%	100,0%
	1.1 ile 1.9 arası	Sayı	11	6	17
		% Hane yoğunluğu	64,7%	35,3%	100,0%
	≥2	Sayı	2	0	3
		% Hane yoğunluğu	100,0%	0,0%	100,0%
Toplam		Sayı	24	18	42
		% Hane yoğunluğu	57,1%	42,9%	100,0%

p:0.187

Çalışmaya dahil edilen olguların ikinci değerlendirme sırasında aynı evi paylaştıkları kardeş sayıları incelendi. Elde edilen veriler eşliğinde, literatürde yer alan benzer epidemiyolojik çalışmalardan da esinlenilerek olgular 3 ayrı kategoriye ayrıldı. Buna göre kardeşi olmayanlarda dışkıda ag testi pozitifliği %30 iken, üç ve üzeri kardeşi olan olgularda bu oran %73,3 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar; kardeş sayısı ve hane halkı yoğunluğundaki artışın *H. pylori* reenfeksiyonu ile korele olabileceğini akla getirmektedir (Tablo 18).

Tablo 18. Kardeş sayısı ile Dışkı antijen testi karşılaştırması

Kardeş sayısı ile Dışkı ag testi karşılaştırması			Dışkı antijen testi		Toplam
			+	-	
Kardeş sayısı	0	Sayı	4	9	13
		% Kardeş sayısı	30,8%	69,2%	100,0%
	1 veya 2	Sayı	8	6	14
		% Kardeş sayısı	57,1%	42,9%	100,0%
	3 ve üstü	Sayı	11	4	15
		% Kardeş sayısı	73,3%	26,7%	100,0%
Toplam		Sayı	23	19	42
		% Kardeş sayısı	54,8%	45,2%	100,0%

p:0.081

İkinci değerlendirmede olgularla aynı evde yaşayan aile bireylerinden herhangi birinde var olan “gastrointestinal sistem ile ilgili yakınma varlığı”, “*H. pylori* ve/veya ilişkili olabilecek hastalıklardan en az birinden tanı almış olması” ile “aile bireylerinden dışkıda antijen testi pozitifliği” olan olgularla, yukarıda tanımlanan durumların olmadığı olguların dışkıda antijen testi sonuçları karşılaştırıldı. Buna göre aile bireylerinden en az birinde yakınma, tanı ve dışkıda antijen pozitifliği olan olgularda; dışkıda antijen testi pozitifliği %64 iken, bu tanıma uymayan olgularda dışkıda antijen testi pozitifliği %52,9 olarak hesaplandı. Yapılan karşılaştırmada iki grup arasında %11 oranında bir fark izlenmekle birlikte çalışmaya dahil olan olguların az olmasına bağlı olarak sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Aile bireylerinden en az birinde yakınma, tanı veya dışkıda antijen testi pozitifliği ile dışkı antijen testi karşılaştırması

Aile bireylerinden en az birinde yakınma, tanı veya dışkıda ag testi pozitifliği dışkı antijen testi karşılaştırması			Dışkı antijen testi		Toplam
			+	-	
Aile bireylerinden en az birinde yakınma, tanı veya dışkıda antijen testi pozitifliği	+	Sayı	16	9	25
		%	64,0%	36,0%	100,0%
	-	Sayı	9	8	17
		%	52,9%	47,1%	100,0%
Toplam		Sayı	25	17	42
		% Aile bireylerinden en az birinde yakınma, tanı veya dışkıda antijen testi pozitifliği	59,5%	40,5%	100,0%

p:0.692

Sosyoekonomik durum ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla olguların sosyoekonomik durumunu gösteren veriler toplandı. Çalışmanın verilerinin toplandığı ay/yıl baz alınarak, Türkiye İstatistik Kurumu'nun da desteklediği, ülkemizin üç büyük işçi konfederasyonunun 2017 Eylül ayı açlık (1500-2000 TL arası) ve yoksulluk sınırı (4500- 5000 TL arası) ortalamaları hesaplandı (141). Bu ortalama rakamların üst sınırı referans değer alınarak limitler bu rakamlara göre belirlendi ve toplanan veriler buna göre 3 kategoriye ayrıldı. Oluşturulan 3 kategorinin dışkıda antijen testi sonuçları karşılaştırıldığına, gelir düzeyi en düşük olan grup (%66,7) ile en yüksek olan grup (%70) arasında *H. pylori* pozitifliği oranları birbirine benzer çıktı (Tablo 20).

Tablo 20. Gelir dağılımı ile dışkı antijen testi karşılaştırması

Gelir dağılımı ile dışkı antijen testi karşılaştırması			Dışkı antijen testi		Toplam
			+	-	
Gelir dağılımı	2000 TL ve altı	Sayı	8	4	12
		% Gelir dağılımı	66,7%	33,3%	100,0%
	2000-5000 TL	Sayı	9	11	20
		% Gelir dağılımı	45,0%	55,0%	100,0%
	5000 TL ve üstü	Sayı	7	3	10
		% Gelir dağılımı	70,0%	30,0%	100,0%
Toplam		Sayı	24	18	42
		% Gelir dağılımı	57,1%	42,9%	100,0%

p:0.344

Biz de çalışmamızda yaptığımız non-invaziv testlerden dışkıda monoklonal antijen testini altın standart yöntem olan üre nefes testi ile karşılaştırmak istedik. Olgu sayımız çok az olduğu için anlamlı sonuçlar elde edemedik. Çalışmamıza göre H. pylori dışkıda monoklonal antijen testinin duyarlılığı %75, özgüllüğü %75, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik değerlerini ise %25 olarak bulduk. Yine çalışmamıza göre testin pozitif prediktif değeri %81 iken, negatif prediktif değeri %66 idi (Tablo 21).

Tablo 21. Dışkı antijen testi ile Üre nefes testi karşılaştırması

Dışkı antijen testi ile Üre nefes testi karşılaştırması			Üre nefes testi		Toplam
			+	-	
Dışkı antijen testi	+	Sayı	9	2	11
		% Dışkı antijen testi	81,8%	18,2%	100,0%
	-	Sayı	3	6	9
		% Dışkı antijen testi	33,3%	66,7%	100,0%
Toplam		Sayı	12	8	20
		% Dışkı ag testi	60,0%	40,0%	100,0%

5. TARTIŞMA

H. pylori dünyada en sık görülen enfeksiyonlar arasında olup, genellikle çocukluk çağında edinilmektedir (26, 27). Bilindiği üzere *H. pylori* enfeksiyonu gastroduodenal hastalıkların (kronik gastritis, peptik ülser) yanısıra Dünya Sağlık Örgütü tarafından gastrik adenokarsinom ve MALT lenfoma oluşumunda grup 1 karsinojen kategorisinde sınıflandırılmıştır (138,139,140). Altmış iki ülkeden alınan verilerin incelemesi sonucunda dünya nüfusunun yaklaşık olarak yarısından fazlasının *H. Pylori* ile enfekte olduğu ayrıca bölgesel prevalans tahminleri kaynak alındığında ise dünya genelinde yaklaşık 4,4 milyar insanın enfekte olduğu bilinmektedir (4). Seroprevalans tüm dünya ülkelerinde yaş ile birlikte artış göstermekte iken, gelişmişlik düzeyinin artması ile prevalans oranlarında azalma dikkati çekmektedir. Bu durum sosyoekonomik düzey, çevre temizliği, ev hijyeni, hane halkı yoğunluğu (kalabalık ortamda yaşama), etnik köken ve ırklar arası kültürel farklılıklar gibi çevresel faktörler yanısıra genetik yatkınlık (özellikle sitokin reseptör gen polimorfizmleri) gibi birçok durumla ilişkilendirilmiştir (65,142).

Hastalığın geçiş yolları insandan insana, fekal-oral, oral-oral ile kontamine gıda ve su ile temas olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon dışkı, salya ve/veya kusmuk yoluyla kolaylıkla bulaşabilir (139). Bebeklik döneminde *H. pylori* enfeksiyonunda enfekte anneden geçiş çok önemli rol almaktadır.

Genellikle çocukluk çağında kazanılan bu enfeksiyonun, özellikle çocukluk döneminde kolay ve ulaşılabilir tanı yöntemleri kullanılarak tanınması ve etkin tedavi protokolleri ile eradike edilmesinin; enfeksiyonun bulaşmasında, ileri yaşlarda karşılaşılabilecek gastrik adenokarsinom ve MALT lenfoma gibi hastalıklardan korunmada veya insidanslarının azalmasında ciddi fayda sağlayacağı öngörülmektedir (140). Dolayısıyla eradike olan çocukların reenfeksiyon açısından takiplerinin yapılması ve elde edilen sonuçların değerlendirilmesi *H. pylori* enfeksiyonu ile mücadelede önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle literatürde *H. pylori* prevalansı, reenfeksiyon oranları ve sebep olan faktörlerle ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların çoğunda gelişmiş ülkelerde başarılı eradikasyondan sonra reenfeksiyon oranlarında belirgin düşüş mevcut iken gelişmekte olan ülkelerde ise reenfeksiyon oranlarının daha yüksek olduğu

gözlenmiştir (143). Bu sonuçlar özellikle gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyona sebep olan etmenlerin ortadan kaldırılmasına yönelik alınacak kolay ve uygulanabilir önlemlerin *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının azalmasında önemli rol alabileceğini düşündürmektedir.

Biz de bu çalışmayı planlarken; Kocaeli ili ve çevresinde yaklaşık 8-10 yıl önce *H. pylori* tanısı almış ve başarılı şekilde eradike edilmiş olgularda reenfeksiyon oranlarını ve reenfeksiyona sebep olabilecek faktörlerin neler olabileceğini karşılaştırmalı analizlerle araştırmayı amaçladık. Ayrıca olguların ilk tanı aldıkları zamanki demografik ve fiziksel verileri ile karşılaştıkları çevresel etmenlerin enfeksiyon prevalansındaki rolünü dökümente etmeyi planladık. Elde ettiğimiz sonuçları literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırdık.

Buna göre; çalışmamızda olguların ilk başvuru sırasındaki yaş aralığı 5-18 arasında idi. Yaş aralıklarına göre *H. pylori* görülme sıklığı değerlendirildiğinde; yaş artışı ile birlikte *H. pylori* prevalansında kayda değer artış gözlemlendi (Grafik 2). Ertem D. ve ark. 2003 yılında yayınladıkları çalışmada, *H. pylori* prevalansı 4 yaş altı çocuklarda %18,2, 4-6 yaş arasında %41, 6-8 yaş aralığında %48, 6 ve 8-10 yaş aralığında %50 ve 10-12 yaş aralığında ise %63 olarak hesaplamışlar ve buna göre yaş artışı ile *H. pylori* prevalansı artışının doğru orantılı olduğu ve en yüksek prevalans oranlarının 10 yaş üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (35). Bizim çalışmamızda da yaş aralıkları daha geniş tutulmakla birlikte benzer oranlar elde edildi. Doppl ve ark. nın Türk çocuklarıyla yaptığı çalışmada 5 yaşından küçük çocuklarda *H. pylori* seroprevalansı %28,4 iken bu oran 5-10 yaş arasında %44'e yükselmektedir. Çocukluk çağında gözlenen aradaki bu belirgin farkın gelişmekte olan ülkelerdeki çevresel *H. pylori* enfeksiyon havuzuna maruziyetden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (144). Benzer şekilde bu çalışmada gözlenen yaş artışı ile *H. pylori* pozitifliği artışının; çocukların okula başlama gibi farklı çevresel etmenlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* enfeksiyonu genellikle 5 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (145). Rothenbacher ve ark. Almanyada yaşayan Türk çocuklarıyla yaptığı çalışmada enfeksiyonun esas olarak yaşamın birinci ve ikinci yılında kazanıldığını göstermiştir (146). Bir başka çalışmada ise 1066 sağlıklı yenidoğanda dışkıda *H. pylori* antijeni bakılarak yapılan bir çalışmada çocukluk çağında kazanılan

enfeksiyonda en önemli risk faktörü olarak annedeki *H. pylori* enfeksiyonu gösterilmiştir (139). Ayrıca, *H. pylori* enfeksiyonu hamilelik sırasında bebeğe geçebildiği gibi doğum sonrasında da anne sütü ile horizontal geçiş de mümkündür. Tüm bu ve benzeri sonuçlar dikkate alındığında hastalarımızın enfeksiyonu 5 yaşından önce edinmiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak çalışmamıza katılan olguların en küçüğü başvuru anında 5 yaşında olduğundan 5 yaş öncesini değerlendiremedik.

Çalışmamıza katılan 42 olguda %26,2 ile karın ağrısı tek başına en sık başvuru yakınması görülmüş, olguların %74 'ünde epigastrik ağrı diğer yakınmalarla birlikte en sık eşlik eden bulgu idi.

Çocukluk çağında da yetişkin dönemde olduğu gibi duodenal ülser hastalığına *H. pylori* enfeksiyonu sebep olmaktadır. Ancak çocukluk çağında *H. pylori* enfeksiyonu ve gastroduodenal şikayetler arasındaki ilişki çok net değildir. *H. pylori* enfeksiyonu çocuklarda en sık tekrarlayan karın ağrısı ile prezente olurken, tekrarlayan karın ağrılarının sadece %10 'unda organik etyoloji rol oynar (147). Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonundaki gastrointestinal semptomlar ve özellikle tekrarlayan karın ağrısı ile ilgili yapılmış çok sayıda kontrollü çalışma vardır. Karın ağrısı ile rapor edilmiş *H. pylori* prevalans oranları %0-%80 aralığında değişmektedir (148). Bazı çalışmalar tekrarlayan karın ağrısı ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında kuvvetli bir bağlantı olduğunu gösterirken (149,150,151) bazı çalışmalarda tam aksini göstermektedir (152,153). Bu farklılıkların, çalışmaların yapıldığı toplumların *H. Pylori* prevalanslarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Glassman ve ark. (154) ve Mahony ve ark.'nın (155) karın ağrısı ve kusma şikayetleri olan bir grup çocuğu endoskopi altında değerlendirdikleri bir çalışmada bu semptomların gastrik mukozada *H. pylori* kolonizasyonu olan grupla; olmayan gruptaki çocuklarda belirgin farklılık göstermediğini tespit ettiler. Reifen ve ark.'nın 110 çocukta endoskopi altında yaptıkları bir başka çalışmada *H. pylori* pozitifliği ve spesifik klinik semptomlar arasında bağlantı bulunamamıştır (156). Bir başka çalışmada Fiodorek ve ark.'ı karın ağrısıyla başvuran 20 çocukta, *H. pylori* kolonizasyonu için seroloji ile birlikte C¹³ üre nefes testi yaptıklarında sadece 2 çocukta *H. pylori* kolonizasyonu tespit ettiler (152). Benzer bir çalışma da Macartur ve ark. (157) tarafından yapıldı. Karın ağrısıyla başvuran 100 çocuk ve hiçbir

semptomu olmayan sağlıklı 100 çocuk ile karşılaştırmalı olarak serum IgG antikorları bakılarak ve C¹³ üre nefes testi yapılan çalışmada karın ağrısı ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında ilişki bulunamamıştır.

Bu çalışmaların yanısıra *H. pylori* ve karın ağrısı arasında kuvvetli ilişki olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. Chong ve ark.'nın tekrarlayan karın ağrısı ile *H. pylori* arasındaki ilişkiyi sorgulamak için, serumda *H. pylori* IgG antikör varlığı baktıkları çalışmalarında; karın ağrısı ile başvuran 218 çocuk ile, karın ağrısı olmayan kontrol grubundaki 238 çocuk karşılaştırılmış ayrıca karın ağrısı ile başvuran 218 çocuktan 111'ine eş zamanlı endoskopik biyopsi yapılmış ve karın ağrısıyla gelenlerin %17,4'ünde *H. pylori* serolojisi pozitif iken, karın ağrısı olmayanların %10,5 'inde pozitif saptanmıştır. Endoskopi yapılan 111 çocuktan 14 çocukta (%12,6) *H. pylori* pozitif bulunmuştur. Bu çalışmayla *H. pylori* gastritinin karın ağrısına neden olacağı kanaatine varılmıştır (149).

Çalışmamızda başvuru şikayetleri arasında karın ağrısıyla birlikte epigastrik ağrı da yer almakta idi. Gormally ve ark. ları karın ağrısı, epigastrik ağrı, kusma, nokturnal epigastrik ağrı ile başvuran 19 olgu ile endoskopi altında yaptıkları çalışmada duodenal ülserli 7 olgu ve duodenal ülseri olmayan 12 olguda semptomların prevalansı biribirine çok yakinken sadece nokturnal epigastrik ağrı ülserli grupta anlamlı derecede fazla bulunmuştur (158). Bizim çalışmamızda nokturnal epigastrik ağrı ile başvuran, yaşları 9 ile 18 yaş aralığında olan 6 olgudan sadece 1 tanesinde duodenal ülser tespit ettik. Ayrıca 1 duodenal ülserli, 5 mide ülserli, toplam 6 ülserli olgumuzun sadece bir tanesinde nokturnal epigastrik ağrı eşlik ediyordu. Çalışmamızda sadece karın ağrısı yakınması ile başvuran 11 olgunun en küçüğünün 5 yaşında en büyüğünün 10 yaşında olmasını göz önüne aldığımızda yaş ortalamasının küçüklüğü nedeni ile ağrıyı tam olarak lokalize edememiş olabileceklerini düşündük.

Ayrıca epigastrik ağrı yakınmasının *H. pylori* saptadığımız olgular arasında %74 ile önde gelmesinin nedeninin doğal poliklinik ortamımızda çalışırken endoskopi endikasyonları konusunda seçici davranmamızın bir sonucu olabileceği ve her tekrarlayan karın ağrısına endoskopi yapmadığımız için olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenlerle bizim olgularımız, tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda *H. Pylori* sıklığı ile ilgili bir çıkarıma el vermemektedir.

Olgularımızın ilk başvuru anında tespit ettiğimiz büyüme gelişme geriliğini de değerlendirmeye çalıştık. Başvuru anındaki ağırlık/boy persentillerine bakıldığında %23,8'inin ağırlık persentili 3-10 persentil, %28,6'sının boy persentili 3-10 persentil aralığında idi (Tablo 10).

H. pylori enfeksiyonunun büyüme gelişme üzerine etkisi üzerine yapılan ve büyüme etkilediğine dair yapılan birçok çalışma mevcuttur (35,159,160). *H. pylori* enfeksiyonunun büyüme geciktirici etkisi tam bilinmemekle beraber, en olası ihtimalin dispeptik yakınmaların gıda alımında azalmaya ve uzun dönemde malnütrisyona neden olduğu yönündedir. Bir başka varsayımda enfeksiyonun uzun süre var olması midede düşük dereceli kronik inflamasyona neden olmakta ve bu da büyüme geciktirecek sitokinlerin salınmasına neden olduğu yönündedir (35). Patel ve ark. nın yaptıkları çalışmada enfeksiyonun, prepubertal dönemde büyüme geriliği tespit edilen kız çocuklarında daha yüksek oranda bulunduğu göstermişlerdir (159). Patel ve ark. nın yaptığı başka bir çalışmada *H. pylori* ile enfekte olan ve olmayan çocukların 7 ile 11 yaşları arasındaki boy uzamasını değerlendirilmiş ve enfekte olan çocuklarda dört yıllık takipteki boy uzamasının, enfekte olmayan çocuklardan anlamlı oranda geri kaldığı gösterilmiştir (159). *H. pylori* enfeksiyonunun görülme sıklığını etkileyen kalabalık aile ortamı, düşük sosyoekonomik durum ve kötü hijyen koşulları da aynı zamanda çocuklarda büyüme geriliğine de yol açabilecek faktörlerdendir (161,162,163). Ayrıca *H. pylori* enfeksiyonunun kendisi de erken çocukluk çağında alındığında diğer kronik enfeksiyonlarda olduğu gibi büyüme etkilemektedir (159). Diğer yandan Oderda ve ark. (160) ve Malaty ve ark. (164) yaptıkları çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonunun çocuklarda boy kısalığı ve büyüme geriliği için risk faktörü olmadığını savunmuşlardır. Ertem ve ark. (35) yaptıkları çalışmada *H. pylori* enfeksiyon varlığında çocuklarda boy ve kilonun herikisinin de birden olumsuz yönde etkilendiği yönünde fikir birliğine varmışlardır. Aynı çalışmada bağımlı risk faktörü olarak lojistik regresyon analiz ile değerlendirildiğinde, persentil değerlerinin *H. pylori* enfeksiyonu için tek başına önemli bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (35). Büyüme gelişme geriliğinin, kalabalık aile ortamı, düşük sosyoekonomik durum ve kötü hijyen koşulları gibi etmenlerle ilişkili olması nedeniyle, *H. pylori*' nin tek başına büyüme gelişme geriliğine neden olduğunu söylemek çok zordur.

Olgularımızın tanı anında yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopi bulgularında %66,7 ile antral nodularite en sık saptanırken, %11,9 mide ülseri, %11,9 gastritis, %7,1 antral nodularite, gastritis ve özofajitis birlikteliği, %2,4 ünde ise duodenal ülser saptanmıştır (Tablo 11).

Duodenal ülser ve gastrik ülser hastalığı arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Avrupa’da 2550 semptomatik çocuğu kapsayan kohort çalışmasında üst gastrointestinal endoskopisinde ancak %2 oranında peptik ülser gösterilmiş; *H. pylori* daha çok duodenal ülser ve antral-predominant gastritis ile ilişkili bulunmuştur (165). *H. pylori* peptik ülserli çocuklarda %54 oranında saptanmış ve çocuklarda duodenal ülser sıklığı gastrik ülserden belirgin olarak fazla bulunmuştur (165). Çocuklarda antral noduler gastritisin en önemli nedeni *H. pylori* enfeksiyonu olarak gösterilmektedir (166). Doğan ve ark. ları 1997-2005 yılları arasında çeşitli sindirim sistemi yakınmaları ile başvuran 239 olgu üzerinde yaptıkları geriye dönük çalışmada endoskopik incelemede olguların 176’sında (%73,6) antral nodularite, 24 ‘ünde (%10) antral hiperemi, 31’inde (%13) mide ülseri, 31’inde (%13) bulbus veya duodenum mukozasında hiperemi ve 3 olguda (%1,2) duodenal ülser tespit ettiler (167). Bir başka endoskopi altında yapılan çalışmada *H.pylori* ile enfekte 50 çocuktan 22’sinde (%44) midenin antrumunda gastrit tespit etmişler, aynı çalışmada antral nodularitenin *H.pylori* enfeksiyonu için %98,5 gibi yüksek oranda özgüllüğe ve %92,7 pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (168) .Bizim çalışmamızda da olgulara başvuru anında yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde diğer çalışmalara benzer olarak antral nodularite %66,7 ile en sık bulgu olup, literatürdeki verilerle korele olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil olan 42 olgu ve aile bireylerinden en az biri ile çalışmamızı yapmak üzere ikinci görüşmemizde; olgulara eradikasyondan sonra geçen yaklaşık 8-10 yıllık süre içerisinde aktif şikayetlerinin olup olmadığını sorgulandı. Onbeş olgunun (%35,7) aktif şikayetinin olmadığı, 13 olguda (%31) epigastrik ağrı ve 8 olguda ise (%19) karın ağrısı şikayetleri olduğu tespit edildi. Bilindiği üzere yetişkinlerde üç hafta ve üzerinde süren dispeptik yakınmalara normal üst gastrointestinal endoskopi bulguları ve normal laboratuvar sonuçlarının eşlik ettiği “ülser ile birlikte olmayan fonksiyonel dispepsi” olarak adlandırılan klinik bir tablo tanımlanmıştır (169). Çok sayıda gastrointestinal semptomun yer aldığı geniş bir skaladan oluşmaktadır. Bu semptomlar içinde kronik epigastrik ağrı veya karın ağrısı

en sık tanımlanan semptomlar içinde yer almaktadır. Patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte, dismotilite ve üst gastrointestinal hipersensivitesi suçlanmıştır (170). Yapılan bazı çalışmalarda ise fonksiyonel dispepsinin postenfeksiyöz durumlarla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (169,171,172). *H. pylori* ise en çok suçlanan ve sorgulanan bakteriyel enfeksiyon nedeni olarak göze çarpmaktadır. Hatta geniş katılımlı çalışmalarda, fonksiyonel dispepsi yakınması olan bireylerde, sağlıklı bireylere oranla daha yüksek *H. pylori* pozitifliği gözlenmiştir (168). Bu nedenle *H. pylori* eradikasyon tedavisinin fonksiyonel dispepsi tanısı alan olguların şikayetlerinde belirgin azalma gösterdiğine dair birçok çalışma mevcuttur (171,172). Çalışmamızda olguların ikinci değerlendirmede bildirdiği dispeptik yakınmalar içerisinde en sık görülenlerin epigastrik ağrı ve karın ağrısı olması bu yakınmaların *H. pylori* ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak ikinci değerlendirme sırasında dispeptik yakınma bildiren ve artık genç birer erişkin olan çalışma olgularımızın sözkonusu yakınmalarının ülserin eşlik ettiği ya da etmediği dispeptik hastalıktan hangisine ait olduğunun belirlenmesi, çalışma kapsamımız dışında olduğu için olgularımız üzerinden bu sorunun yanıtını vermek mümkün olmayacaktır.

İlk başvuru anında 7-18 yaş aralığında olan olgu grubumuzdan ikinci değerlendirmeye kadar 14 olgu (%33,4) üniversite eğitimi için yaşadıkları evden ayrılarak yurttan ve/veya başka bir evde ikamet etmişlerdir (Tablo 14). Olgularımızdan 14 olgu en az 1 ay en fazla 4 yıl aralığında olmak üzere buldukları aile ortamından ayrılarak yurt ve/veya farklı evde ikamet etmişlerdir. *H. pylori* reenfeksiyonu için kalabalık ortam ve hane halkının yoğunluğunun gerek hijyen, gerekse farklı helikobakter suşları ile karşılaşma açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Olgularımızdan yurttan kalan ve/veya kendi evleri dışında ikamet eden 14 olgudan 8'nin (%57,1) dışkıda antijen testi pozitif saptandı. Kendi evlerinde ikamet eden olgularda da %57,1 oranında dışkı antijen testi pozitifliği mevcuttu. Bu çalışmada yurttan kalma durumu ile *H. pylori* reenfeksiyonu arasında anlamlı sonuç elde edilemedi. Bu durum yurttan kalan olgu sayımızın azlığı ile ilişkili olabilir.

İlk kez 1991'de Klein ve ark.'nın Peru'da içme suyunun *H. pylori* enfeksiyonu yönünden çocuklar için risk faktörü olabileceğini bildirdikten sonra literatürde bu

yayını destekleyen çalışmalar yapılmıştır (174). Robert J. ve ark.'nın Şili'de lojistik regresyon modeli ile yaptıkları çalışmada, pişirilmeden sadece yıkanarak tüketilen sebzelerle, *H. pylori* seropozitifliği arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiş ve aynı çalışmada tıpkı *Salmonella* enfeksiyonunda olduğu gibi pişirilmeden tüketilen sebzelerin *H. pylori* enfeksiyon riskini arttırdığı tespit edilmiştir (175). Ertem D.ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise şebeke suyu ile hazır şişelenmiş su kullanan olguların *H. pylori* prevalansı şebeke suyu kullananlarda oldukça yüksek bulunmuştur (35).

Yapılan birçok çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu risk faktörleri arasında sayılan kullanılan su kaynağını biz de çalışmamızda şebeke suyu ve hazır şişelenmiş kaynak suyu olmak üzere iki farklı parametrede değerlendik. Her iki parametre ile olgularımızın dışkı antijen testi sonuçları karşılaştırıldığında şebeke suyu ile hazır şişelenmiş su kullanlar arasında *H. pylori* prevalansında anlamlı fark bulamadık. Bu çalışmaların çoğunda değerlendirilen su kaynağı; kuyu suyu ve şebeke suyu olup, bu durum aslında kırsal yaşam ile kent yaşamının *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkisini göstermek amacını taşımaktadır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların literatürdeki bulgularla uyumsuz olmasına, çalışmamızda değerlendirilen su kaynaklarının (şebeke suyu, hazır şişelenmiş su) yaşam standartlarını belirlemek için uygun parametreler olmaması yol açmış olabilir.

H. pylori enfeksiyonu risk faktörleri arsında bulunan hane halkı yoğunluğu ve *H. pylori* seroprevalansı ile ilgi birçok çalışma mevcuttur (34,176,177). Ertem ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hane halkı yoğunluğu ve *H. pylori* prevalansı ilişkilendirilmiştir ve enfekte çocukların büyük çoğunluğunun odalarını iki veya daha fazla kişi ile paylaştıkları bildirilmiştir (35). Ayrıca çalışma grubundaki olgularda artan kardeş sayısı ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında çok ciddi bağlantı olduğunu göstermişlerdir (35). İkidenden fazla kardeşi olanla hiç kardeşi olmayan olgular kıyaslandığında *H. pylori* enfeksiyon riski kardeşi olanda iki kat daha fazla tespit edilmiştir (35). Bunun yanı sıra Doğancı ve ark. nın yaptıkları çalışmada evde birey başına düşen oda sayısının azalması ailenin kalabalık olduğunu ve bu nedenle hijyen şartlarının bozulduğunu düşündüren bir bulgu olmasına rağmen, çalışmalarında bu parametre anlamlı istatistiksel farklılık yaratmamıştır (33). Bu durumun ailelerin kiler gibi yaşanmayan ev parçalarını oda olarak sayabilecekleri ve böylece kişi başına düşen oda sayısının gerçek yaşam koşullarını yansıtmamış

olabileceği düşünölmüştür (33). Aynı çalışmada anne ve babalardaki yüksek *H. pylori* seropozitifliğinin sosyoekonomik düzey, yaşam koşulları gibi parametreleri geri plana ittiği gösterilmiştir (33). Bizim çalışmamızda ise olgularla anketimizi yüz yüze yaptığımızdan ve bir kısmının yaşadıkları hane tarafımızca ziyaret edildiğinden, hane halkı yoğunluğunu hesaplarken oda sayısı konusunda yanlış veri girişini engelledik.

Çalışmamızda hane halkı yoğunluğu ile ilgili çıkan sonuçlar daha önce yapılan benzer epidemiyolojik çalışmalar baz alınarak ≤ 1 , 1.1 ile 1.9 arası ve ≥ 2 olmak üzere üç kategoriye ayrıldı ve sonuçlar dışkı antijen testi sonuçları ile karşılaştırıldı. Kendine ait odası olanların dışkıda *H. pylori* antijen pozitifliği %45,5 iken, bu oran 1.1- 1.9 arası olanlarda %64,7, ≥ 2 olan olgularda ise %100 idi. Çalışmamızda ayrıca literatürle uyumlu olarak hane içinde aynı odayı paylaşan kişi sayısı ve hane içinde birlikte yaşayan kardeş sayısı arttıkça reenfeksiyon sıklığının da anlamlı artışı dikkati çekti.

H. pylori enfeksiyonunun kaynağı ve geçiş rotası hala tartışma konusudur (139). *H. pylori* antikollarının tespiti geçmiş enfeksiyonu gösterir, ancak enfeksiyon o kadar yaygındır ki bu bilgi sınırlı klinik değere sahiptir (139). Herhangi bir mekanizmayla *H. pylori*'nin enfekte bir mideden enfekte olmayan mideye geçişi bulaşta en kuvvetli yol olarak düşünölmektedir. Birçok kanıt kişiden kişiye geçişin fekal-oral, oral-oral veya gastro-oral yoldan olduğunu göstermektedir (139,178). Çalışmalarda aile bireylerinin özellikle enfekte annenin geçişte büyük rolü oynadığı düşünölmektedir (139,179).

Querioz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada evde 3'den fazla çocuk bulunmasının enfeksiyon riskini önemli derecede arttırdığı tespit edilmiş olup, aynı çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu ve evde enfekte kardeş varlığı arasında ciddi bağlantı olduğu bildirilmiştir (180).

Drumm ve ark. 'nın üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile *H. pylori* tanısı almış 34 çocuğun ailesini sorgulayarak yaptıkları çalışmada aile bireylerinde enfeksiyon prevalansını %75 olarak tespit etmişlerdir (35). Bu çalışma aile bireylerinde enfeksiyon oranının yüksek olması, çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonda önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonun en önemli kaynağı enfekte kardeş, anne ve baba olarak öngörülmektedir (181). Weyermann ve ark.'nın yaptıkları son dört çalışmada, enfekte olmuş annelerin yanı sıra enfekte olmuş kardeşlerin çocukluk çağı *H. pylori* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir (182,183,184,185).

Yine aynı çalışmada çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonda baba ve kardeşten daha çok annenin kilit rol oynadığını bildirmişlerdir (181). Bu çalışmanın aksine yakın zamanda yapılan başka çalışmalarda geçişte annenin rolü kadar enfekte kardeşin de rolü olduğunu savunmaktadır (182,185). Bu çalışmalarda aile bireylerinin *H. pylori* prevalansının çok yüksek olduğu toplumlarda yapıldığı dikkati çekmektedir. Aradaki farkın *H. pylori* prevalansının yüksek ve/veya düşük olduğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca aile bireylerinin yatak paylaşımı gibi, farklı kültürlere sahip olmaları da aradaki farklı sonuçları açıklayabilir (185).

Bizim çalışmamızda aile bireylerinden en az birinde yakınma, tanı ve dışkıda antijen pozitifliği olan olgularda dışkı antijen testi pozitifliği %64 iken, bu tanıma uymayan olgularda dışkı antijen testi pozitifliği %52,9 olarak hesaplandı. Yapılan karşılaştırmada iki grup arasında %11 oranında bir fark izlenmekle birlikte çalışmaya dahil olan olguların sayılarının az olmasına bağlı olarak sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 19).

H. pylori enfeksiyon prevalansı dünyanın farklı yerlerinde farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde enfeksiyon oranı düşükken Doğu Avrupa ülkeleri ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran anlamlı bir şekilde artmaktadır (35,186). Yapılan birçok çalışmada gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerdeki *H. pylori* prevalans farkının, çocukluk çağında farklı kültürel çevreye sahip olma ve sosyoekonomik düzey farklılıklarına bağlanmıştır (34,187,188).

Ayrıca birçok epidemiyolojik çalışmada çocuklarda *H. pylori* enfeksiyon prevalansı ile ailelerin sosyoekonomik statüleri arasında ters orantı tespit edilmiştir (142,189). Örneğin Amerika Birleşmiş Devletleri'nde yapılan bir çalışmada *H. pylori* enfeksiyon prevalansı; ailenin sosyoekonomik statüsü, ailenin aylık geliri ve ebeveynlerin eğitim durumu baz alındığında, düşük sosyoekonomik statü ve *H. pylori* enfeksiyon prevalansı arasında anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (189). Sadece 1995 yılı öncesi Rusya'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda

sosyoekonomik statü ile *H. pylori* prevalansı arasında korelasyon zayıf bulunmuştur. Bununda sebebi olarak ebeveyn eğitim seviyesini, hane içi hijyen ve çevre temizliğinin temsili ölçüsü olarak kabul etmeleri gösterilmiştir. Ayrıca o dönem Doğu Bloğu ülkelerinde bir sosyoekonomik sınıfın olması ve bu ülkelerdeki eğitim seviyesinin yüksek olmasına rağmen yaşam standartlarının düşük olması, bu dönemde yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda sosyoekonomik statü ile *H. pylori* prevalansı arasında düşük korelasyonu açıklamaktadır (142). Bir dekat sonrası (rejim değişikliği sonrası) yapılmış çalışmalarda ise *H. pylori* prevalans oranlarında anlamlı düşüş gözlenmiş bu da rejim değişikliği sonrası yaşam standartlarının daha üst seviyelere ulaşmasına bağlanmıştır (142).

Bu çalışmada ise sosyoekonomik ve sosyokültürel statü ile *H. pylori* ilişkisi sadece aylık gelir parametresi baz alınarak karşılaştırıldı (Tablo 20). Buna göre üç farklı gelir grubu arasında *H. pylori* pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu uyumsuzlukta, bulunduğumuz bölgenin sanayii bölgesi olmasından dolayı yüksek oranlarda göç sirkülasyonu gözlenmesi, ayrıca farklı etnik kökenlere ve farklı bölgesel kültürlere sahip toplulukların bir arada yaşaması gibi faktörlerin rol alabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda belirlediğimiz hane başına düşen aylık gelir miktarının her üç kategorisinin de gelişmiş ülkelerdeki hane başı aylık gelir miktarı ile kıyaslandığında düşük kalması dikkate alındığında, elde ettiğimiz sonuçların, literatür ile uyumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

42 olgudan oluşan çalışma grubumuzda tüm hastalara laboratuvar bazlı monoklonal dışkı antijen testi uygularken sadece 20 olguya C¹⁴ üre nefes testi yapıldı. Dışkıda antijen testi yapılan 42 olgudan 23 olgunun sonuçları pozitif olarak tespit edildi. Reenfeksiyon oranı %54,7 olarak hesaplandı. Olgularımızı ortalama 8 yıl 6 ay (7 yıl 6 ay-9 yıl 7 ay) takip ettiğimiz düşünüldüğünde reenfeksiyon hızını da hasta yılı başına %6,4 olarak tespit ettik. Literatürde gelişmiş ülkelerde yapılmış takip süreleri 2 -5 yıl aralığında olan 10 çalışmada elde edilen ortalama reenfeksiyon hızı yılda %2,45 iken, gelişmekte olan ülkelerde yapılmış, takip aralığı 1- 5 yıl olan 7 çalışmada ise elde edilen reenfeksiyon hızı yılda %13 olarak bildirilmiştir (143). Gelişmekte olan ülkelerde yapılmış olan bu çalışmalarda eradikasyon sonrası reenfeksiyon oranları 1. yıl ile 2. yıl arasında benzer iken takip eden yıllarda oranlarda belirgin artış gözlenmiştir (143). Benzer şekilde Halitim ve ark. larının Fransa'da yaptıkları 45 çocuk olgudan oluşan çalışmada ise eradikasyon dan itibaren

9 yıllık takip periyodu sonrasında reenfeksiyon hızı yılda %5,4-6 olarak bulunmuştur (140). Feydt -Schmidt ve arkadaşlarının Almanyada yaşayan yaşları 1.8-18 yaş aralığında olan *H. pylori* eradikasyon tedavisi almış 102 olgudan oluşan çalışmalarında,11 olgu 6 yaşın altında, 58 olgu 6-12 yaş aralığında, 32 olguda 12 yaşından büyüktü. Olgulardan 31 tanesi Almanya 'da doğup büyümüşken, 71 olgu Türkiye, Yugoslavya, Afganistan, Arnavutluk gibi farklı ülkelerden köken almış yaklaşık olarak %40'ı Almanya dışında doğan bir gruptan oluşmaktaydı. Olgular ortalama olarak 11,3 ay ile 60 ay sonra C¹³üre nefes testi aralıklı takibi yapılmış,102 olgudan 2'si Türk biri Alman takiplerde reenfekte oldukları tespit edilmiş.13 yaşındaki Türk kız çocuğu 6 ay sonra yapılan 2. Üre nefes testinde tekrar pozitif tespit edilirken diğer 2 olgu 6 ay sonraki üre nefes testinde negatif tespit edilmişler. 6 ay sonraki kontrollerinde diğer 2 olguda üre nefes testi pozitif tespit edilmiş. Olguların eradikasyon tedavisinden sonra yakınmaları gerilemiş. Bu çalışmada yakın zamanda bakılan üre nefes testinin reenfeksiyonu değil reaktivasyonu tespit ettiğini, reenfeksiyon hızlarının yılda %2,3 olduğunu rapor etmişler. Almanya'da yaşayan çocuklarda reenfeksiyon riskinin az olduğu ve reenfeksiyonun çocuklarda yaş, cinsiyet, kökenden bağımsız olduğunu ve düşük reenfeksiyon oranlarından dolayı asemptomatik aile bireylerini taramaya ve tedavi etmeye ihtiyaç olmadığını belirtmişlerdir (190). Kore'de Kim ve ark. ortalama 37 aylık takip süresinde yaptıkları reenfeksiyon oranının değerlendirdiği çalışmada yıllık reenfeksiyon oranını %3,5 olarak tespit edilmiş (191). Latin Amerikada 7 ülkeyi kapsayan 1000'in üzerine sayıda olguyla yapılan bir başka çalışmada; başarılı bir şekilde eradike oldukları üre nefes testi ile kanıtlanmış olguların takiplerinde 1 yıl sonra *H. pylori* reenfeksiyon oranı %11,5 olarak bulunmuş (192). Öte yandan Fas da yapılan bir başka çalışmada ilk 6 ay ve 1 yıl sonraki reenfeksiyon oranı çok daha düşük olarak %0,42 oranında rapor edilmiş (193).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz yıllık reenfeksiyon hızının hem gelişmekte olan ülkelerin reenfeksiyon hızı ile hem de uzun takip süresi olan çalışmalarla uyumlu olduğu gözlemlendi.

Pediyatrik yaş grubunda monoklonal dışkı antijen testlerinin geçerliliği birçok farklı çalışmada araştırılmıştır. Özdemir ve ark. nın yaptıkları çalışmada invaziv olmayan metodlar arasında *H. pylori* dışkı antijen testi ve standart test kabul edilen üre nefes testi kıyaslandı (194). Monoklonal dışkıda antijen testinin duyarlılığı %82,0,

özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %72 bulundu. İtalya’da Perri ve ark. nın yaptıkları başka bir çalışmada *H. pylori* dışkıda antijen testi ve üre nefes testi, invaziv metodlar olan kültür ve histopatoloji ile kıyaslanmış ve üre nefes testinin duyarlılığı %91,8, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değer (PPD) %100, negatif prediktif değer (NPD) %97,4 bulunurken dışkı antijen testinin değerleri sırasıyla %100, %97,4, %91,8, %100 bulunmuştur (195). Bosso ve ark. nın İtalya’da yaptıkları başka bir çalışmada histopatoloji ve dışkıda antijen testi ile üre nefes testi sonuçları kıyaslanmış %100 duyarlılık ve %97 özgüllük oranları tespit edilmiştir (196). Li ve ark. ları dışkıda antijen testinin doğruluğunu tespit etmek için bu test ile kültür, üreaz ve histolojik yöntemleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, endoskopi tabanlı olan yöntemlerle dışkıda antijen testi kıyaslandığında dışkıda antijen testinin duyarlılığını %92,6, özgüllüğü %88,5, PPD’i %89,3, NPD’i %92 oranlarında bulmuşlardır. (197). Bir başka çalışmada Gülcan ve ark. dışkıda antijen testinin duyarlılığını %98, özgüllüğünü %100, PPD’i %100, NPD’i %96,5 bulmuşlardır (197).

Çalışmamıza katılan tüm olgulara ve aile bireylerinden birkaçına laboratuvar bazlı onaylanmış monoklonal dışkıda antijen testi olan “Helikobakter pylori one step testi” kullanıldı. Test hızlı kalitatif immünokromatografik esaslı “immunassay” yöntemi ile dışkıda *H. pylori* proteinlerini tespit etmektedir. Test metodunda *H. pylori* tayini için anti-human IgG işaretli konjugat ve monoklonal antikorlar kullanılmaktadır.

Çalışmamıza göre *H. pylori* dışkıda monoklonal antijen testinin duyarlılığı %75, özgüllüğü %75, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik değerlerini ise %25 olarak bulduk. Yine çalışmamıza göre testin PPD %81 iken, NPD %66 idi. Ancak çalışmamıza katılan 42 olgunun 22 si üre nefes testi yaptırmayı kabul etmediğinden, üre nefes testi ve dışkıda monoklonal antijen testi karşılaştırması sadece 20 olgu üzerinden yapıldı. Bu nedenle değerlendirilen olgu sayısını azlığının, elde ettiğimiz sonuçları olumsuz yönde etkilediğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

H. pylori enfeksiyonunun yaş aralıklarına göre görülme sıklığı değerlendirildiğinde; yaş artışı ile birlikte *H. pylori* prevalansında kayda değer artış gözlemlendi.

Çalışmamıza katılan 42 olguda %26,2 ile karın ağrısı tek başına en sık başvuru yakınması idi. Ancak olguların %74 'ünde epigastrik ağrı diğer yakınmalarla birlikte en sık eşlik eden bulgu olarak tespit edildi.

Olguların başvuru anındaki ağırlık/boy persentillerine bakıldığında %23,8'inin ağırlık persentili 3-10 persentil, %28,6'sının boy persentili 3-10 persentil aralığında idi.

Olgularımızın tanı anında yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopi bulgularında %66,7 ile antral nodularite en sık saptanan bulgu olup, literatürdeki verilerle uyumlu olduğu izlendi.

Olgularımızdan yurttan kalan ve/veya kendi evleri dışında ikamet eden 14 olgudan 8'nin (%57,1) dışkıda antijen testi pozitif saptandı. Kendi evlerinde ikamet eden olgularda da %57,1 oranında dışkı antijen testi pozitifliği mevcuttu. Bu çalışmada yurttan kalma durumu ile *H. pylori* reenfeksiyonu arasında anlamlı sonuç elde edilemedi. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştığımızda gerek hijyen açısından, gerekse *H. pylori* başka suşları ile karşılaşma açısından risk faktörü olan toplu yerlerde (yurt, öğrenci evi) yaşamının yüksek reenfeksiyon riski açısından değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda anlamlı sonuç vermemesinin sebebinin yurttan kalan olgu sayımızın azlığından ya da yurt koşullarının çok iyi olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yapılan birçok çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu risk faktörleri arasında sayılan kullanılan su kaynağını biz de çalışmamızda şebeke suyu ve hazır şişelenmiş kaynak suyu olmak üzere iki farklı parametreye değerlendirdik. Her iki parametre ile olgularımızın dışkı antijen testi sonuçları karşılaştırıldığında şebeke suyu ile hazır şişelenmiş su kullanımları arasında *H. pylori* prevalansında anlamlı fark bulamadık.

Çalışmamızda hane halkı yoğunluğu ile ilgili çıkan sonuçlar daha önce yapılan benzer epidemiyolojik çalışmalar baz alınarak ≤ 1 , 1.1 ile 1.9 arası ve ≥ 2 olmak üzere

üç kategoriye ayrıldı ve sonuçlar dışkı antijen testi sonuçları ile karşılaştırıldı. Kendine ait odası olanların dışkıda *H. pylori* antijen pozitifliği %45,5 iken, bu oran 1.1- 1.9 arası olanlarda %64,7, ≥ 2 olan olgularda ise %100 idi. Hane içinde aynı odayı paylaşan kişi sayısı arttıkça reenfeksiyon sıklığını da anlamlı artış dikkati çekti. Çalışmamızda ayrıca literatürle uyumlu olarak artan kardeş sayısı ile birlikte *H. pylori* prevanlansının anlamlı derecede arttığını tespit ettik.

Çalışmamızda aile bireylerinden en az birinde yakınma, tanı ve dışkıda antijen pozitifliği olan olgularda dışkı antijen testi pozitifliği %64 iken, bu tanıma uymayan olgularda dışkı antijen testi pozitifliği %52,9 olarak hesaplandı. Yapılan karşılaştırmada iki grup arasında %11 oranında bir fark izlenmekle birlikte çalışmaya dahil olan olguların sayılarının az olmasına bağlı olarak sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Bu çalışmada sosyoekonomik ve sosyokültürel statü ile *H. pylori* ilişkisi sadece aylık gelir parametresi baz alınarak karşılaştırıldı. Buna göre üç farklı gelir grubu arasında *H. pylori* pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda belirlediğimiz hane başına düşen aylık gelir miktarının her üç kategorisinin de gelişmiş ülkelerdeki hane başı aylık gelir miktarı ile kıyaslandığında düşük kalması dikkate alındığında, elde ettiğimiz sonuçların, literatür ile uyumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza göre *H. pylori* dışkıda monoklonal antijen testinin duyarlılığı %75, özgüllüğü %75, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik değerlerini ise %25 olarak bulduk. Yine çalışmamıza göre testin PPD %81 iken, NPD %66 idi. Çalışmamızda gerek olgu sayımızın azlığı ve gerekse her iki noninvaziv testi uyguladığımız olgu sayısının azlığı nedeniyle dışkıda antijen testinin üre nefes testine göre geçerliliğini tam olarak yorumlayamadık. Tanısal değerinin yüksek olmasından dolayı öncelikli olan üre nefes testidir. Ancak duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan dışkıda antijen testinin düşük maliyeti, kolay uygulanabilirliği nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* tanısı almış hasta gruplarında tedavi sonrası reenfeksiyon takibinde güvenle kullanılabileceğini düşündük.

H. pylori dışkıda antijen testini baz aldığımızda çalışmamızda reenfeksiyon oranını %54,7 olarak tespit ettik. Olgularımızı ortalama 8 yıl 6 ay yıl takip ettiğimiz göz

önüne alındığında da reenfeksiyon hızı hasta yılı başına %6,4 olup gelişmekte olan ülkelerdeki reenfeksiyon hızı ile uyumlu bulundu.

Reenfeksiyonun engellenmesi için kişisel hijyen kurallarına uyulması, ev hijyeni ve çevre temizliğine dikkat edilmesinin yanında, özellikle çocukluk çağında tanı almış olguların tedavi uyumunun ve tedavi sonrası eradikasyon başarısının takibinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Amaç: Kocaeli ili ve çevresinde çocuklarda *H. pylori* reenfeksiyonu oranı, reenfeksiyon sebeplerinin epidemiyolojik olarak literatür eşliğinde değerlendirilmesi ve monoklonal dışkı antijen testi ile üre nefes testinin eradikasyon sonrası değerlendirme sonuçlarını karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: 2008 Ocak-2010 Ağustos tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji polikliniği'ne dispeptik yakınmalarla başvuran, 42 olguya ilk başvuru ve eradikasyondan sonra geçen ortalama 8,5 yıllık zaman dilimi içindeki tekrarlayan semptomları, sosyoekonomik durumları, yaşam tarzlarındaki değişiklikler, ailenin diğer bireylerinin varsa semptomları; *H.pylori* tanısı ve eradikasyonu alıp almadıkları vb. sorular yüz yüze soruldu. Ayrıca dosyalarından başvuru anındaki boy, kilo, başvuru şikayetleri, endoskopik tanıları, eradikasyon tedavileri ve eradikasyon sonrası takip sonuçlarını içeren bilgiler kaydedilerek her olguya ait veri toplandı.

Bulgular: *H. pylori* enfeksiyonunun yaş aralıklarına göre görülme sıklığı değerlendirildiğinde; yaş artışı ile birlikte *H. pylori* prevalansında da artış gözlemlendi. Olguların %74 'ünde epigastrik ağrı diğer yakınmalarla birlikte en sık eşlik eden bulgu olarak tespit edildi. Olgularımızın tanı anında yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopi bulgularında %66,7 ile antral nodularite en sık rastlanan bulgu idi. Hane halkı yoğunluğuna bakıldığında kendine ait odası olanların dışkıda *H. pylori* antijen pozitifliği %45,5 iken, bu oran 1.1- 1.9 arası olanlarda %64,7, ≥ 2 olan olgularda ise %100 idi. *H. pylori* dışkıda antijen testini baz aldığımızda çalışmamızda reenfeksiyon oranını %54,7 olarak tespit ettik. Olgularımızı ortalama 8 yıl 6 ay yıl takip ettiğimiz göz önüne alındığında da reenfeksiyon hızı hasta yılı başına %6,4 olarak hesaplandı.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen sonuçlar içinde hane halkı yoğunluğu ile *H. pylori* reenfeksiyonu oranı arasında korelasyon saptadık. Dolayısıyla reenfeksiyonun engellenmesi için kişisel hijyen kurallarına uyulması, ev hijyeni ve çevre temizliğine dikkat edilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: *H. pylori* reenfeksiyon, çocuk, monoklonal dışkı antijen testi, üre nefes testi

8. SUMMARY

Objective: This study was performed to evaluate the rate of *H. pylori* re-infection in children in and around Kocaeli province, to evaluate the causes of reinfection in epidemiological literature and to compare the results of monoclonal stool antigen test and urea breath test after eradication.

Materials and Methods: The repetitive symptoms, socioeconomic status of the patients who presented with dyspeptic complaints to the Pediatric Gastroenterology Clinic of the Pediatric Health and Diseases Department of Kocaeli University between January 2008 and August 2010, were evaluated. Changes in lifestyles, symptoms of other family members; *H. pylori* diagnosis and eradication whether or not received. Interviews were held face to face. In addition, information about the height, weight, admission complaints, endoscopic diagnoses, eradication treatments and follow-up results after eradication were recorded.

Results: The frequency of *H. pylori* infection was evaluated according to age ranges; *H. pylori* prevalence increased with age. Epigastric pain was the most common accompanying symptom in 74% of the cases. Antral nodularity was the most common finding in the upper gastrointestinal system endoscopy findings at the time of diagnosis. When the density of the households was examined, the rate of *H. pylori* antigen positivity was found to be 45.5% in the stools, 64.7% in the 1.1 to 1.9, and 100% in the cases with ≥ 2 . Based on the *H. pylori* monoclonal stool antigen test, we found the rate of reinfection to be 54.7%. Considering that our patients were followed for an average of 8 years and 6 months, reinfection rate was calculated as 6.4% per year.

Conclusion: In our study, it is clearly understood that there is a correlation between household density and *H. pylori* re-infection rate. Therefore, it is important to comply with personal hygiene rules and to pay attention to home hygiene and environmental sanitation.

Keywords: *H. pylori* re-infection, children, monoclonal stool antigen test, urea breath test

8. KAYNAKLAR

- 1 Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:63–96.
- 2 Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med.* 2004;117:30S-35S
- 3 Kallirroi K, Nicolas K, Matjaž, Homan M, Bontems P. *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients: update on diagnosis and eradication strategies. *Pediatr Drugs.* 2018; 20: 337-351.
- 4 Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153:420–429.
- 5 Yula E. Bölgemizden izole edilen *Helicobacter pylori* suşlarının moleküler epidemiyolojik özelliklerinin tesbiti. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. 2009.
- 6 Wirth T, Wang X, Linz B, Novick RP, Lum JK, Blaser M, et al. Distinguishing human ethnic groups by means of sequences from *Helicobacter pylori*: lessons from Ladakh. *Proc Natl Acad Sci. USA,* 2004; 101: 4746–4751.
- 7 Falush D, Wirth T, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science,* 2003; 299, 1582-5.
- 8 Marshall BJ and Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984:1311–1315.
- 9 Goodwin CS. How *Helicobacter pylori* acquired its name, and how it overcomes gastric defence mechanisms. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9(1):1-3.
- 10 Erdur CB. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu eradikasyonunda klasik ve ardışık tedavi etkinliğinin karşılaştırılması ve primer klaritromisin direncinin araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD. Çocuk Gastroenterolojisi. 2011.
- 11 Summary of the NIH consensus. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Md Med J* 1994; 43:923-924.
- 12 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 1994; 61:1–241.
- 13 Tee W, Hinds S, Montgomery J and Dyll-Smith ML. A Probable New *Helicobacter* Species Isolated from a Patient with Bacteremia. *Journal Of Clinical Microbiology,* 2000; 38(10):3846– 3848.
- 14 Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP. Improve defficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129(5):1414-9.
- 15 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.

- 16 Un SK, Lambert JR, Schembri MA. Helicobacter pylori prevalence in endoscopy and medical staff. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9:19-24.
- 17 Goodman K.J., Transmission of Helicobacter pylori among sibling, *Lancet* 2000; 355:358–362.
- 18 Gomes B C. and Martinis E C P. The significance of Helicobacter pylori in water, food and environmental samples *Food Control*, Volume 2004; 15:397-403.
- 19 Drumm B, Perez-Perez Gi, Biaser MJ. Intra familial clustering of Helicobacter pylori infection. *N Eng J Med* 1990; 322:359-63.
- 20 Gold BD, Khanna B, Huang LM. Helicobacter pylori acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity. *Pediatr Res* 1997; 41: 641-6.
- 21 Blecker U, Lanciers 5, Lebenthal E. Helicobacter pylori infection in infants born from sero-positive mothers. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 39-40.
- 22 Cheng LH, Webberley M, Evans M. Helicobacter pylori in dental plaque and gastric mucosa. *Oral Radiol Endod* 1996; 81: 421-3.
- 23 Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK. Isolation of Helicobacter pylori from human feces. *Lancet* 1992; 340:1194-5.
- 24 Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL. Factors influencing the epidemiology of Helicobacter pylori infection in children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-82.
- 25 Goodman KJ, Correa P. The transmission of Helicobacter pylori: A critical review of the evidence. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 875-87.
- 26 Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22:283–297.
- 27 Grubel P, Hoffman JS, Chong FK. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for Helicobacter pylori. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1300-3.
- 28 Kalach N, Gergeret M, Benhamou P H et al. High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in Helicobacter pylori strains in children. *J Clin Microbiol* 2001; 39:394–7.
- 29 Ceylan A, Kırımı E, Tuncer O, Türkdoğan K, Arıyüca S, Ceylan N. Prevalence of Helicobacter pylori in Children and Their Family Members in a District in Turkey *J Health Popul Nutr* 2007 Dec;25(4):422-427.
- 30 Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868–76.
- 31 Biernat MM, Iwanczak B, Binkowska A, Grabinska J, Gosciniak G. The prevalence of Helicobacter pylori infection in symptomatic children: a 13-year observational study in the Lower Silesian region. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(2):303–8.
- 32 Nguyen TVH, Nguyen VB, Binh Phan TT, Hoang Ha TT. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in tay children in Vietnam. *Ann Clin Lab Res.* 2016;04(04):1–22.

- 33 Doğancı T, Kansu A, Doğancı L, Girgin N. Helicobacter seroprevalance in children, aged 6 months to 5 years old, in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 1998;2:138-145.
- 34 Gürakan F, Koçak N, Yüce A. Helicobacter pylori serology in childhood. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 329-34.
- 35 Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breastfeeding. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 114-22.
- 36 Sökücü S, Süoğlu OD, Türkkkan 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.
- 37 Selimoglu MA, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in children living in eastern Turkey. *Pediatr Int.* 2002;44(6):666-669.
- 38 Suzuki M, Miura S, Suematsu M, Fukumura D, Kurose I, Suzuki H, et al. Helicobacter pylori-associated ammonia production enhances neutrophil dependent gastric mucosal cell injury. *Am J Physiol* 1992;263: G719–25.
- 39 Balcılar E. Helicobakter pylori için tedavi uygulanmış hastalarda gaitada bakılan hp antijeninin güvenilirliği. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü. Uzmanlık tezi 2009.
- 40 Usta Y, Özen H. Helicobacter pylori enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 136-145.
- 41 Peter Borriello, Patrick R Murray and Guido Funke. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10th Edition, Bacteriology, Volume 2, ASM Press, 2006; p1563-1590.
- 42 Moran AP, Lindner EJ, Walsh. Structural characterization of the lipid A component of Helicobacter pylori rough- and smooth-form lipopolysaccharides. *J Bacteriol.* 1997;179(20):6453-63.
- 43 Appelmelk BJ, et al. Potential role of molecular mimicry between Helicobacter pylori lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect. Immun.* 1996; 64:2031-2040.
- 44 Noach LA, Rolf TM, Tytgat G N. Electron microscopic study of association between Helicobacter pylori and gastric and duodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994; 47:699–704.
- 45 Eaton KA, Krakowka. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori. *Infection and Immunity*, September 1994; p. 3604-3607, Vol. 62, No. 9. 0019-9567.
- 46 Petra V, Marco Z, Nadia H, Christian P Human immuneresponse towards recombinant Helicobacter pylori urease and cellular fractions *Vaccine*, 2005; 26 :235-245
- 47 Suerbaum S, Thiberge JM, Kansau I, et al. Helicobacter pylori HspA-Hsp B heat-shock gene cluster: nucleotide sequence, expression, putative function and immunogenicity. *Mol Microbiol* 1994; 14:959-974.

- 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 S Fujimoto, O OlaniyiOjo, A Arnqvist, JY Wu, S Odenbreit, R Haas, DY Graham, Y Yamaoka. *Helicobacter pylori* BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, Vol. 5, No. 1. 2007; pp. 49-58.
- 50 Andrew G Harris, Francis E Hinds, Anthony G Beckhouse, Tassia Kolesnikow and Stuart L Hazell. Resistance to hydrogenperoxide in *Helicobacter pylori*: role of catalase (KatA) and Fur, and functional analysis of a novel gene product designated 'KatA-associated protein', KapA (HP0874). *Microbiology* 2002; 148, 3813–3825.
- 51 David J McGee, et al. *Helicobacter pylori* Thioredoxin Is an Arginase Chaperone and Guardian against Oxidative and Nitrosative Stresses. *J. Biol. Chem.*, Vol. 281, Issue 6, 2006; 3290-3296.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, Miller G, Tompkins DS, Primrose JN, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993; 34:1339–43.
- 56 Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS and Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production *Gastroenterology*, 2002; 123:414-424.,118,119.
- 57 Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 Receptor Antagonist (IL-1Ra) Is an Acute-Phase Protein. *J. Clin. Invest.* 1997 Jun 15; 99(12):2930-40.
- 58 FS diGiovine, E Takhsh, AIF Blakemore, and GW Duff. Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 β gene (IL1 β). *Hum Mol Genet.* 1992;1(6):450.
- 59 Meenakshi Chakravorty, Arunima Ghosh, Abhijit Choudhury, Amal Santra, Jobaranjan Hembrum and Susanta Roychoudhury. Interaction Between IL1B Gene Promoter Polymorphisms in Determining Susceptibility to *Helicobacter pylori* Associated Duodenal Ulcer Human Mutation, 2006; 27(5),411-419.
- 60 Zeng ZR, PJ Hu, S Hu, RP Pang, MH Chen, M Ng, JJY Sung. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut* 2003; 52:1684–1689

- 61 Ruzzo A, F. Graziano, F Pizzagalli, D Santini, V Battistelli, S Panunzi, et al. Interleukin 1B gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in Helicobacter pylori negative gastric cancer of intestinal and diffuse histotype *Annals of Oncology* 2005; 16: 887–892.
- 62 Smith MG, Hold GL, Rabkin CS, et al. The IL-8-251 promoter polymorphism is associated with high IL-8 production, severe inflammation and increased risk of pre-malignant changes in H. pylori positive subjects. *Gastroenterology* 2004; 124(Suppl 2): A23.
- 63 Harris PR, Smythies LE, Smith PD, Perez-Perez GI. Role of childhood infection in these sequelae of H. pylori disease. *Gut Microbes*. 2013;4(6):426–38.
- 64 Bontems P, Aksoy E, Burette A, et al. NF- κ B activation and severity of gastritis in Helicobacter pylori-infected children and adults. *Helicobacter*. 2014;19(3):157–67.
- 65 Alireza Razavi, Nader Bagheri, Fatemeh Azadegan-Dehkordi, Mahsa Shirzad, Ghorbanali Rahimian, Mahmoud Rafieian-Kopaei, et al. Comparative Immune Response in Children and Adults with H. pylori Infection. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Immunology Research* Volume 2015, Article ID 315957.
- 66 C. Serrano, S. W. Wright, D. Bimczok et al., “Downregulated Th17 responses are associated with reduced gastritis in Helicobacter pylori-infected children,” *Mucosal Immunology*, vol.6, no.5, pp.950–959, 2013.
- 67 F. Luzzi, T. Parrello, G. Monteleone et al. “Up-regulation of IL17 is associated with bioactive IL-8 expression in helicobacter pylori-infected human gastric mucosa, *J Immun*, vol.165, no.9, 2000 pp. 5332–5337, 2000.
- 68 Thomas JE, Austin S, Dale A, McClean P, Harding M, Coward WA, et al. Protection by human milk IgA against Helicobacter pylori infection in infancy. *Lancet* 1993; 342:121.
- 69 Suerbaum S and Michetti P, Helicobacter pylori infections. *New Engl. J. M* 2002; 347:1175–1186.
- 70 Drumm B. Helicobacter pylori in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:169-182.
- 71 Öztürk Y, Özer E, Lebe B, Bekem Ö, Büyükgebiz B. Immunohistochemical evaluation of p53 expression and proliferative activity in children with Helicobacter pylori associated gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:467-70.
- 72 Goggin N, Rowland M, Imrie C, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. *Arch Dis Child* 1998; 79:502-505.
- 73 Öztürk Y, Büyükgebiz B, Özer E, Arslan N, Bekem Ö, Hızlı Ş. Resolution of Helicobacter pylori associated granulomatous gastritis in a child after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:286-287.
- 74 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.

- 75 Hassall E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 36: 417-23.
- 76 Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 43-5.
- 77 Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321:1562-6.
- 78 Cave TR, Cave DR. *Helicobacter pylori* stimulated pepsin secretion from isolated rabbit gastric glands. *Scand J Gastroenterol* 1991; Suppl 181:9-13.
- 79 Suerbaum S and Michetti P, *Helicobacter pylori* infections. *New Engl. J. M* 2002; 347:1175–1186.
- 80 Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and related organisms. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. Editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th edition, New York: C. Livingstone; 2000. p. 2285-2293.
- 81 Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemec H, Schutze K, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328:308–12. 61
- 82 Axon AT, O’Morain CA, Bardhan KD, Crowe JP, Beattie AD, Thompson RP, et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 1997; 314:565–8. 67.
- 83 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.
- 84 Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model of gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2:58-60.
- 85 J Parsonnet, GD Friedman, DP Vandersteen, Y Chang, JH Vogelstein, N Orentreich, and RK Sibley. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *NEJM*, 1991; Volume 325:1127-1131.
- 86 Crowley E, Hussey S. *Helicobacter pylori* in Childhood. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M editors. *Pediatric Gastrointestinal and Live Disease* 5th edition Philadelphia: Elsevier: 2016. P 309-327.
- 87 Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: A prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54:764-768.
- 88 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-789.
- 89 Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: From aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3:97-104.

- 90 J Parsonnet, GD Friedman, DP Vandersteen, Y Chang, JH Vogelman, N Orentreich, and RK Sibley. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *NEJM*, 1991; Volume 325:1127-1131.
- 91 Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, & Stolte M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995; 345, 1591–1594.
- 92 Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:449-490.
- 93 Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: From aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3:97-104
- 94 Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 424-7.
- 95 Lynch T, Lynch P. *Helicobacter pylori* infection: not associated with recurrent abdominal pain in children. *Br. J Gen Pract* 2000; 50: 578.
- 96 Hardikar W, Feekery C, Oberklaid E. *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22:148-52.
- 97 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.
- 98 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.
- 99 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.
- 100 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.
- 101 Macharthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA*. 1995;273(9):729-34.
- 102 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81. Epub 2006 Dec 14.
- 103 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. European *Helicobacter* Study Group. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.
- 104 Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranet S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of

Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jun;64(6):991-1003.

105 Perri E, Pastore M, Leandro G. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child* 1997; 77:46-9.

106 YA Yılmaz. *Helicobacter pylori*: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004.

107 Kato S, Ozawa K, Okuda M, Nakayama Y, Yoshimura N, Konno M, et al. Multicenter Comparison of Rapid Lateral Flow Stool Antigen Immunoassay and Stool Antigen Enzyme Immunoassay for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Helicobacter.* 2004 Dec;9(6):669-73.

108 İlktaç M, Şahin A, Nazik H, Öngen B. Dışkıda *Helicobacter pylori* antijeni saptayan immuno kromatografik testler: Sekiz farklı ticari kit sonuçlarının karşılaştırılması. *Ankem Derg* 2012;26(3):148-153.

109 Dore MP, Negrini R, Tadeu V, Marras L, Maragkoudakis, E Nieddu S. et al. Novel Monoclonal Antibody-Based *Helicobacter pylori* Stool Antigen Test. *Helicobacter.* 2004;9(3):228-32.

110 Kato S, Nakayama K, Minoura T, Konno M, i Tajiri H, Matsuhisa T et al. Comparison between the ¹³C-urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology* November200;39:1045–105.

111 XavierCalvet, SergioLario, MaríaJoséRamírez-Lázaro, Antònia Montserrat i MarielaQuesada, LynseyReeves et al. Accuracy of Monoclonal Stool Tests for Determining Cure of *Helicobacter pylori* Infection After Treatment. *Helicobacter.*2010;3:201-205.

112 Vakil N, Vaira D. Non-invasive tests for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4: 1-6.

113 Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;720-741. Herbrink P, Van Doorn LJ. Serological methods for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring of eradication therapy. *Eur J Clin Microbiol InfectDis* 2000; 19:164-173. 133.

114 Yamamoto S, Uemura N, Okamoto S, Yamaguchi S et al. A new rapid test for detecting anti-*Helicobacter pylori* antibody excreted in urine. *Helicobacter* 2000; 5:160-164.

115 Gomollón J, Ducons A, Santolaria S, Lera I, Omiste R, Guirao M, Breath test is very reliable for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in real clinical practice *Digestive and Liver Disease*, 2003; 9:612-618.

116 Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26 :31-4.

117 Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006; 35:229-247.

118 Lu J-J, Perng C-L, Shyu R-Y, Chen C-H, Lou O, Sonny K, Chong F, Lee C-H. Comparison of Five PCR Methods for Detection of *Helicobacter pylori* DNA

in Gastric Tissues. *Journal Of Clinical Microbiology*, Vol. 37, No. 3 Mar. 1999, p. 772–774.

119 Lage AP, Godfroid E, Fauconnier A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR. *J Clin. Microbiol* 1995; 33:2752-275.

120 Megraud F. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005; 146:198-203

121 Yula E. Bölgemizden izole edilen *Helicobacter pylori* suşlarının moleküler epidemiyolojik özelliklerinin tesbiti. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. 2009.

122 Aygul K. Uzmanlık tezi. *Helicobacter pylori*'nin antral biyopsi Örneklerinden izolasyonu ve Antimikrobiklere duyarlılığı. 100. Yıl Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. 2006.

123 Oderda G, Schherbakov P, Bontems P, et al. Results from the Pediatric European Register for Treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter* 2007; 12:150-156.

124 Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Savaş MC, Şimşek İ. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: An epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006;11: 1960-1966.

125 Uygun A, Kadayıfçı A, Yeşilova Z, Safalı M, Ilgan S, Karaeren N. Comparison of sequential and standart triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A 14-Day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with non-ulcer dyspepsia. *Clin Ther* 2008;30:528-534.

126 Francavilla R, Lionetti E, Castanella SP, et al. Improve defficiency of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129:1414-1419

127 Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:791-797.

128 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.

129 Marshall B. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a worth while effort for your patients. *Ann Intern Med.* 2008 17; 148:962-3.

130 Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multi drug efflux systems. *Microbiol Rev* 1996; 60:575-608.

131 Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, Sajin M, Vandenplas Y. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr.* 2009;98(1):127–31.

- 132 Zhang W, Chen Q, Liang X, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line helicobacter pylori therapy. *Gut*. 2015;64(11):1715–20.
- 133 Moosazadeh M, Lankarani KB, Afshari M. Meta-analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and adults of Iran. *Int J PrevMed*. 2016;7(1):48.
- 134 Miwa H, Misawa H, Yamada T, Nagahara A, Ohtaka K, Sato N. Clarithromycin resistance, but not CYP2C-19 polymorphism, has a major impact on treatment success in 7day treatment regimen for cure of *H. pylori* infection: A multiple logistic regression analysis. *DigDisSci* 2001; 46:2445–2450.
- 135 Kalach N, Benhamou PH, Bergeret M, Dupont C, Raymond J. Clarithromycin resistance and eradication of *Helicobacter pylori* in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2134–2135.
- 136 Gerrits MM, vanVilet Arnoud HM, Kuipers EJ, Kusters GJ. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet InfectDis* 2006; 6:699-709.
- 137 Meyer JM, Silliman NP, Wang W, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the US. The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999. *Ann InternMed* 2002; 136:13–24.
- 138 Suerbaum S and Michetti P, *Helicobacter pylori* infections. *New Eng J M* 2002; 347:1175–1186.
- 139 Hızel S, Özden A, Tanzer F, Kısa Ü, Dibek Mısırlıoğlu E, Büyükkayhan D. et al. *Helicobacter pylori* infection in mother and infant pairs in Anatolia. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21 (2): 113-118.
- 140 Halitim F, Vincent P, Michaud L, Kalach N, Guimber D, Boman F. et al. High Rate of *Helicobacter pylori* Reinfection in Children and Adolescents. *Helicobacter* 2006; 11(3): 168-172
- 141 HAK-İŞ, TÜRK-İŞ, DİSK, www.tuik.gov.tr
- 142 Tkachenko, Mikhail A, Zhannat, Nurgalieva Z, Erman, Lev V, et al. Dramatic Changes in the Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection During Childhood: A 10-year Follow-up Study in Russia *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: October 2007; Vol 45 (4): p 428–432..
- 143 Yaron Niv Rachel Hazazi. *Helicobacter pylori* Recurrence in Developed and Developing Countries: Meta-Analysis of 13C-Urea Breath Test Follow-Up after Eradication. *Helicobacter* 2008; 13 (1): 56-61.
- 144 Doppl WE, Tuncay M, Bilgin Y, et al. Different prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in Turkish and German children growing up in the same geographic region. *Am J Gastroenterol* 1994; 89. 1303.
- 145 McCallion WA, Murray LJ, Bailie AG, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut* 1996; 36: 18-21.

- 146 Rothenbacher D, Ýnceođlu J, Bode G, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. *J Pediatr* 2000; 136: 744-748.
- 147 Özen H, Dinler G, Akyön Y, Koçak N, Yüce A, Gürakan F. *Helicobacter pylori* Infection and Recurrent Abdominal Pain in Turkish Children. *Helicobacter* First published: 23 September 2008.
- 148 Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995; 273:729– 34.
- 149 Chong SKF, Lou Q, Asnicar MA, Zimmerman SE. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995; 96:211–5.
- 150 Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of *Helicobacter pylori* in children. *J Clin Microbiol* 1994; 32:461–3.
- 151 Rutigliano V, Ierardi E, Francavilla R, et al. *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia in childhood: Clinical pattern, diagnostic techniques, and bacterials trains. *J Pediatr GastroenterolNutr* 1999; 28:296–300.
- 152 Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, et al. The role of *Helicobacter pylori* in recurrent, functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:347–9.
- 153 Gormally SM, Prakash N, Durnin MT, et al. Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1995; 126:753– 6.
- 154 Glassman MS, Schwartz SM, Medow MS, et al. *Campylobacter pylori*-related gastrointestinal disease in children. Incidence and clinical findings. *DigDisSci* 1989;3 4:1501–4.
- 155 Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM. Management and response to treatment of *Helicobacter pylori* gastritis. *ArchDis Child* 1992; 67:940–3.
- 156 Reifen R, Rasooly I, Drumm B, Murphy K, Sherman P. *Helicobacter pylori* infection in children: Is there specific symptomatology? *DigDisScien* 1994; 39:1488–92.
- 157 Macarthur C, Saunders N, Feldman W, et al. *Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-controls study. *BMJ* 1999; 319:822–3.
- 158 Siobhan M, Gormally MD, NanPrakash MRCP, Marie T. Durnin, SRN, Leslie E. Daly, PhD, Barry M. Et al. Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. *The Journal of Pediatrics* 1995; 126 (5): 753-756.
- 159 Patel P, Mendall MA, Khulusi S, et al. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. *BrMed J* 1994; 309: 119-123.
- 160 Oderda G, Vaira D, Holton J, Ainley C, Altare F, Boero M et al. *Helicobacter pylori* in children with peptic ulcer and their families. *Digestive Diseases and Sciences* 1991; 36: 572–576.

- 161 Fall CHD, Goggin PM, Hawtin P, Fine D, Duggleby S: Growth in infancy, infant feeding, childhood living conditions and *Helicobacter pylori* infection at age 70. *ArchDis Child* 1997; 77: 310-4.
- 162 Logan RPH, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ. Simplified single sample ¹³Carbon urea breath test for *Helicobacter pylori*: comparison with histology, culture and ELISA serology. *Gut* 1991; 32: 1461-64.
- 163 Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Northfield TC, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. *BMJ* 1994; 309:1119-23.
- 164 Hoda M, Malaty MD. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Practice&Research Clinical Gastroenterology* 2007; 21: 205-214.
- 165 Roma E, Kafritsa Y, Panayiotou J, Liakou R, Constantopoulos A. Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? *European Journal of Pediatrics* August 2001, Volume 160, Issue 8, pp 497–500.
- 166 Ashorn M: What are the specific features of *Helicobacter pylori* gastritis in children? *AnnMed* 27: 617-620, 1995.
- 167 Doğan Y, Barış S, Erkan T, Önal Z. Usta M, Çokuğraş F. ve ark. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Yakınma endoskopik bulgu tanı yöntemleri ve tedavi sonrası eradikasyon oranlarının değerlendirilmesi. *TurkArch Ped.* 2007; 42(3):98-102.
- 168 Bahu MGS, Silveira TR, Maguilnick I, Kulczynski JU. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:217–22.
- 169 Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;10(3):168-74
- 170 Bytzer P1, Dahlerup JF, Eriksen JR, Jarbøl DE, Rosenstock S, Wildt S. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Dan. Med. Bull.* 2011; 58: C4271.
- 171 Porter, C. K., Gormley, R., Tribble, D. R., Cash, B. D. & Riddle, M. S. The incidence and gastrointestinal infectious risk of functional gastrointestinal disorders in a healthy US adult population. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106; 130–13
- 172 Jee, S. R. et al. Guidelines for the treatment of functional dyspepsia *Korean J. Gastroenterol.* 2001; 57: 67–81.
- 173 Fischbach, W. Shortversion of the S3 (level 3) guideline “*Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease” from the German Society for Digestive and Metabolic Diseases *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2009; 134: 1830–1834.
- 174 Klein PD, Graham YD, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *The Lancet.* 1991; Vol 337(8756):1503-6.

- 175 Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: Vegetables May Serve as One Route of Transmission. *The J Infect Dis* 1993; 168: 222-6.
- 176 Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, et al. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-582.
- 177 Ashorn M, Maki M, Hallström M, et al. *Helicobacter pylori* infection in Finnish children and adolescents. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 876-879.
- 178 Escobar ML, Kawakami E. Evidence of mother-child transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol* 2004; 41: 239-44.
- 179 Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, et al. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 674-9.
- 180 Queiroz DM, Carneiro JG, Braga-Neto MB, Fialho AB, Fialho AM, Goncalves MH et al. Natural History of *Helicobacter pylori* Infection in Childhood: Eight-Year Follow-Up Cohort Study in an Urban Community in Northeast of Brazil. *Helicobacter*. 2012 Feb;17(1):23-9.
- 181 Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter Pylori* infection in Early Childhood: Independent Contributions of infected Mothers, Fathers and Siblings. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):182-9.
- 182 Rowland M1, Daly L, Vaughan M, Higgins A, Bourke B, Drumm B. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2006; 130(1):65-72.
- 183 Rocha GA, Rocha AM, Silva LD et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 987-91
- 184 Kivi M, Johannsson ALV, Reiley M et al. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133(4): 645-52.
- 185 Farrell S, Doherty GM, Milliken I et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children. An examination of the role played by intra familial bedsharing. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24:149-52.
- 186 Blecker U, Lanciers S, Hauser B, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* positivity in a symptom free population aged 1 to 40 years. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1095-1098.
- 187 Cave DR. Epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113: 9- 14.
- 188 Doppl WE, Tuncay M, Bilgin Y, et al. Different prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in Turkish and German children growing up in the same geographic region. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1303.
- 189 Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100:1495-1501.

- 190 Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, Demmelmaier H, Ballauff A, Findeisen A, Koletzko S. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Oct;14(10):1119-23.
- 191 Kim MS, Kim N, Kim SE, et al. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter* 2013;18:135–42.
- 192 Morgan DR, Torres J, Sexton R, et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA* 2013;309:578–86.
- 193 Benajah DA, Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, El Abkari M, Nejjari C, Amarti A, Bennani B, Mahmoud M, Ibrahimi SA. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its recurrence after successful eradication in a developing nation (Morocco). *Clin Res Hepato Gastroenterol* 2013;37:519–26.
- 194 Özdemir M, Kalem F, Dostbil Z, Taştekin G, Baykan M, Baysal B. Investigation of Diagnostic Value of Stool Antigen Test by Comparing with Urea Breath Test in Dyspeptic Patients. *Med J*. 2007; 8: 25-28.
- 195 Peri F, Quitadamo M, Ricciardi R et al. Comparison of a monoclonal antigen stool test (HpStAR) with the ¹³C-urea breath test (UBT) in monitoring *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11(37):5878-81.
- 196 Bosso S, Balbo L, Lerro P, Kuvidi M, Musso A, Ansaldi. Antigen detection in stools as a first choice for laboratory diagnosis of *Helicobacter pylori* disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2000; 3;46(1): 15-8.
- 197 Li Y, Guo H, Zhang P, et al. Clinical value of *Helicobacter pylori* stool antigen test, Immuno Card STAT HpSA, for detecting *H pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10(6):913-914.