



T. C.

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK KARIN AĞRISI İLE BAŞVURAN I. BASAMAK  
TETKİKLERİ NORMAL OLAN HASTALARDA KARIN AĞRISI  
NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hüseyin ŞİMŞEK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Yusuf USTA**

**MERSİN - 2014**



T. C.

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK KARIN AĞRISI İLE BAŞVURAN I. BASAMAK  
TETKİKLERİ NORMAL OLAN HASTALARDA KARIN AĞRISI  
NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hüseyin ŞİMŞEK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Yusuf USTA**

**MERSİN - 2014**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecimi her anlamda katlanılabılır kılan değerli asistan çalışma arkadaşlarıma, personelimize, stajyer ve intörn doktorlarıma Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, yanlarında olamasam da her zaman desteklerini hissettiğim canım anneme, babama, abime ve kardeőime ve neşe kaynağım yeğerlerime,

Asistanlığım süresince bana emek veren ve eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma,

Eğitimimde bana yön veren; tez çalışmamda her zaman destek olan tez danışmanı hocam Doç. Dr. Yusuf USTA'ya teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin ŞİMŞEK

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Fonksiyonel Karın Ağrısı	12
Organik Karın Ağrısı	17
Endoskopi	36
GEREÇ VE YÖNTEM	39
BULGULAR	43
TARTIŞMA	53
SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	68
KISALTMALAR DİZİNİ	87
TABLolar DİZİNİ	88
ŞEKİLLER DİZİNİ	89

## ÖZET

Kronik karın ağrısı, çocuklarda sık rastlanan bir sorun olup okul çağındaki çocukların ortalama %10-15'inde görülmektedir. Yaklaşık 60 yıl önce bu konu ile ilgili ilk yapılan çalışmalarda, vakaların %90'a varan oranlarda fonksiyonel karın ağrısı olduğu bildirilse de, son yıllarda organik sebeplerin daha ön planda olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada, tek merkeze kronik karın ağrısı şikayetiyle başvuran I. Basamak tetkiki normal olan hastalarda karın ağrısı nedenlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Polikliniği'ne Nisan 2007-Haziran 2014 tarihleri arasında, karın ağrısı ile başvuran 800 çocuk hasta, retrospektif olarak incelendi. Yapılan ilk basamak tetkik ve değerlendirmelerde organik bir sebep saptanmayan hastalar, endoskopi ile değerlendirildi. Organik lezyon saptanmayan hastaları, ROMA III kriterleri ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınan çocukların 388'i (%48.5) erkek, 412'si (%51.5) kız olup, ortalama yaşları  $12,1 \pm 3,9$  yıl olarak belirlenmiştir. Endoskopi yapılan 800 hastanın 430'unda (%53,7) H.pylori ilişkili gastrointestinal hastalıklar saptanırken, 108 hastada kronik gastrit ve duodenit, 14 hastada reflü özefajit ve 5 hastada da Çölyak hastalığı saptanmıştır. Toplam 195 hastada ise (%24,3) bir organik sebep saptanamamış ve bu hastalar, "fonksiyonel karın ağrısı" olarak sınıflandırılmışlardır.

Literatürde bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda kronik karın ağrısına yol açan sebeplerin büyük (%90'a varan) oranda fonksiyonel etyolojiye bağlı olduğu bildirilse de, son zamanlarda yapılan çalışmalar, organik kökenli karın ağrısı vakalarının daha sık gözlemlendiğini ortaya koymaktadır. Bunun olası sebebi, son yıllarda tanı koyma yöntemlerindeki ilerlemeler, endoskopi ile ilgili olanakların artışı ve teknolojik ilerlemeler sonucunda, eskiden tanı konamayan hastalara günümüzde daha sık tanı konmasıdır.

Kronik karın ağrısı ile başvuran hastalara endoskopi yapılması önemli olduğu gösterilmiştir. Bu da endoskopi'nin kronik karın ağrısı etyolojisindeki yeri ve önemine dikkat çekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fonksiyonel karın ağrısı, ROMA III Kriterleri

## ABSTRACT

### **Investigating Abdominal Pain Reasons in The Patients Applying With Chronic Abdominal Pain Without First Step Laboratory Abnormalities**

Chronic abdominal pain in children is a common problem, and is seen in 10-15% of the average in school-age children. Approximately 60 years ago, the first studies on this subject, at rates of up to 90% of cases reported to be functional reason. But the recent studies suggest that organic origin of cases of abdominal pain were observed more frequently. Our aim in this study is observing abdominal pain reasons in patients applying to a unique center with normal first step laboratory tests.

800 pediatric patients presenting with chronic abdominal pain to Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic of Mersin University Medical Faculty Hospital between April 2007 and June 2014 were analyzed retrospectively. Patients who have not an etiological pathology in the first step of investigation and assessment were evaluated macroscopically and histopathologically via diagnostic endoscopy. Functional abdominal pain were classified using ROME III criteria. Eradication therapy was given to the patients with H.pylori.

Among all children included in the study, 388 (48,5%) were male, 412 (51,5%) were female, and mean age was  $12.1 \pm 3.9$  years. In 800 patients who underwent endoscopy; H. pylori-related gastrointestinal diseases were detected in 430 (53,7%) patients, chronic gastritis and duodenitis in 108 patients, reflux esophagitis in 14 patients and celiac disease was found in 5 patients. An organic cause has not been determined in total of 195 patients (24,3%) and these patients were classified as "functional abdominal pain" group.

Most of the causes of chronic abdominal pain (90%) is reported to be functional in the first studies on this subject in the literature. In contrast, the recent studies suggest that organic origin of cases of abdominal pain were observed more frequently. The possible reason for this situation is that previously undiagnosed patient is diagnosed more frequently nowadays as a result of technological progress, advances in diagnostic methods, and the increase of endoscopy and related facilities.

**Keywords:** Functional abdominal pain, Rome III Criteria

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karın ağrısı (KKA), çocukluk çağında sık karşılaşılan, okul çağındaki çocukların %10-15'ini etkileyen bir semptomdur<sup>6</sup>. Apley tarafından 1958'de en az üç ay süreyle, günlük aktiviteyi etkileyecek şiddette üç veya daha fazla karın ağrısı atağı olarak tanımlanmıştır<sup>7</sup>. KKA en sık 5-15 yaş arasındaki çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir<sup>4</sup>. KKA olan çocukların ancak %10'unda organik bir neden bulunabildiği belirtilse de *H. Pylori*'nin bu dönemde bilinmemesi ve son yıllarda gelişen fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar kavramı nedeniyle Apley'in KKA tanımı oldukça geniş bir hastalık grubunu içermektedir<sup>6</sup>. Çocuklarda KKA fonksiyonel ve otonomik semptomlarla birlikte olabilir. Tanısal yaklaşımda iyi bir hikaye, fizik muayene ve ilk basamak tetkikler önemli olup, organik nedenleri düşündüren uyarıcı bulgular dikkatle sorgulanmalıdır. Organik nedenler çocukta tespit edilebilen fizyolojik, yapısal veya biyokimyasal değişikliklere yol açtığından KKA olan çocuğa tanısal yaklaşımda, rutin testlerin organik nedenleri belirleme ve ekarte etmede faydalı olduğu bildirilmektedir<sup>4,8</sup>. Ancak organik nedenler ekarte edildikten sonra ağrının fonksiyonel olduğu söylenebilir<sup>4</sup>.

Ülkemizde olduğu gibi *H. Pylori* prevalansının yüksek olduğu toplumlarda KKA olan çocuklarda *H. Pylori* enfeksiyon sıklığı çocuklarda %23-78.7 arasında bildirilmiştir<sup>170</sup>.

Aileler için kaygılı, hekim için bazen zor bir tablo oluşturan, birçok ciddi hastalığın bulgusu olabilen KKA'nın nedenlerinin bilinmesi önemlidir. Bu çalışmada KKA ile başvuran I. Basamak tetkikleri normal olan hastalarda karın ağrısının nedenlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Öykü, fizik muayene ve ilk basamak tetkiklerde organik neden saptanmayıp endoskopi yapılan hastaların sonuçları etyolojik açıdan incelenmiştir. Bu çalışma da aynı zamanda *H. Pylori* enfeksiyon sıklığı ve *H. Pylori* için verilen eradikasyon amacıyla kullanılan tedavilere yanıt oranları ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Karın ağrısı, hemen herkesin yaşamı boyunca en az bir kez karşılaştığı bir durumdur. Karın ağrısının birçok nedeni vardır ve başlı başına bir hastalık değil, bir belirtidir. Acil servise en sık başvuru nedenleri arasında yer alarak, acil servis hasta popülasyonunun %10-15'ini oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Karın ağrılarında, hastanın öyküsünü titizlikle alarak, ağrıdaki değişimleri izleyerek ve sürekli gözlem yaparak, doğru bir tanıya en kısa zamanda ulaşmak önemlidir<sup>2</sup>. Özellikle akut karın ağrılarında patolojinin cerrahi olup olmadığının belirlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılabilmesi bakımından çok önemlidir<sup>3</sup>.

Birinci basamak incelemelerle; sık karşılaşılan ve KKA'ya neden olabilen üriner sistem enfeksiyonları, parazitözler ya da direk karın grafisinde üriner sistem taşları, kabızlığa bağlı dışkı gölgeleri saptanarak tanı konup tedavi başlanabilir<sup>3</sup>.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, sedimentasyon, idrar incelemesi ve kültürü, dışkı incelemeleri, biyokimyasal testler şüphelenilen olgularda, çölyak hastalığı taraması, batin grafisi ve ultrasonografi yapılır<sup>4</sup>. Bu ilk basamak tetkikler etyolojik açıdan sonuç vermezse; günümüzde KKA'nın etyolojik incelemesinde en önemli ikinci basamak endoskopi kabul edilmektedir. Gelişen teknoloji, artan görüntüleme olanakları ve artık endoskopinin çok yaygın bir şekilde yapılabilir olmasına ek olarak; KKA'nın etyolojik nedenlerinin birçoğunu tespit edebilmesi yönüyle de endoskopi günümüzde KKA'nın etyolojik incelemesinde çok önemli bir tetkik haline gelmiştir<sup>5</sup>.

Kronik karın ağrısı, çocukluk çağında sık karşılaşılan, okul öncesi ve okul çağındaki çocukların %10-15'ini etkileyen bir semptomdur<sup>6</sup>. Apley tarafından 1958'de en az üç ay süreyle, günlük aktiviteyi etkileyecek şiddette üç veya daha fazla karın ağrısı atağı olarak tanımlanır. En sık 5-15 yaş arasındaki çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir<sup>7</sup>. Okul çağındaki çocuklarda insidansı %10-19; kız/erkek oranı ise 5/3'tür<sup>4</sup>. KKA olan çocukların ancak %10'unda organik bir neden bulunabilmekte olup, bu çocukların daha heyecanlı ve stresli kişilikleri olduğu saptanmıştır<sup>4</sup>. Bu çalışmaların potansiyel tehlikesi, çocuklara karın ağrısının organik nedeni olmaz gibi yaklaşılmasıdır. Ancak organik nedenler araştırıldıktan sonra KKA'nın organik nedene bağlı olmadığı söylenebilir<sup>4,5</sup>.



Ağrının algılanması iki basamakta gerçekleşir. İlk olarak periferik reseptörlerden omuriliğin arka boynuz hücrelerine gelen uyarılar daha sonra beyinden çeşitli merkezlerde değerlendirilir<sup>6</sup>. Her iki basamak da genetik, kişisel deneyimler ve kültürel çevreden etkilenir. Sonuç olarak KKA birbiriyle ilgili birçok faktörün etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Bu faktörler somatik fonksiyon bozukluğu veya hastalık, yaşam tarzı ve alışkanlıklar karşılaşılan kritik olaylar, olaylara karşı öğrenilen reaksiyon şekli ve kişilik olup, çocuktaki ağrının tipini, etkisini ve süresini belirler<sup>9</sup>.

Kronik karın ağrısı sıklıkla bulantı, kusma, solukluk, terleme, kızarma, çarpıntı ve baş ağrısı gibi fonksiyonel ve otonomik semptomlarla birlikte görülebilir. Bazen ilk görünüm akut bir olayı düşündürebilir. Tanısal testler ve değerlendirmeler iyi bir hikaye ve fizik incelemeden sonra mantıksal yol izlenerek yapılmalıdır. Birçok çocuk daha önce çeşitli testler yapılmış olarak hekime başvurduğu için, bunların dikkatle değerlendirilmesi, gereksiz tekrarları ve çocuğa zarar verilmesini önler. KKA'nın organik nedenlerinin üçte biri gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerden kaynaklandığından tam kan sayımı, sedimentasyon, idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, amilaz, lipaz ve parazit aranması ilk aşamada yapılabilecek incelemelerdir<sup>10</sup>. Radyolojik değerlendirme nadiren tanısal olup, ultrasonografi (USG) KKA olan çocukların ancak %3-7'sinde pozitif bulgular gösterebilmektedir<sup>4</sup>. Tanısal yaklaşımda hekimi organik bir neden aramaya yönelten uyarıcı bulgulara dikkat edilmelidir<sup>4,8</sup>.

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar kronik rahatsızlık, ağrı ve gastrointestinal sistem ve mesaneyle ilgili birçok farklı bölgede genel rahatsızlık bulgularıyla kendini göstermektedir ve yapılan değerlendirmede bu hastalarda herhangi bir fiziksel, biyolojik yada anatomik bir sebep saptanamamaktadır<sup>11,12</sup>.

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle beynin viseral duylara yanıtı da değişebilmektedir<sup>13</sup>. Buna bağlı olarak fonksiyonel beyin görüntülemesi araştırmalarının biyomarker olarak kullanılabilmesi için tanı ve tedavide ki etkinliğinin önce anlaşılması gerekmektedir<sup>14</sup>.

Beyin görüntülemesi beyin bağırsak aksı ve bu etkileşimi daha iyi bir şekilde ortaya koyar. Ayrıca bilişsel ve emosyonel durumun bağırsaklar üzerindeki etkilerini de daha net bir şekilde ortaya koyar. Aslında ilk kullanıma girdiğinden bu yana beyin görüntülemesinin gastrointestinal hastalıkları özellikle fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları belirlemede önemli bir biyomarker olabileceği birçok araştırmada söylenmiştir<sup>15</sup>. Beyin görüntüleme araştırmaları hem sağlıklı durumda hem de hastalık durumlarında beyin ve bilişsel değerlendirmelerin viseral duyular üzerine olan etkileşimini anlamamıza yardımcı olmaktadır<sup>16</sup>.

Yakın zamanda geliştirilen 'İnsan Beyni Projesi ve Beyin Araştırmaları' girişimi insan beyninin daha iyi bir şekilde anlaşılmasını amaçlayan çalışmalar yürütmüştür. Bu girişimlerin amaçları beyin görüntüleme araştırmaları ve bu görüntülemelerin gastroenterolojiyle ilişkisini daha iyi bir şekilde ortaya koymak olarak belirlenmiştir<sup>17</sup>.

### **PET ve fMRG**

İnsanlarda beyin aktivitesini görüntülemek üzere birçok teknik geliştirilmiş olsa da en yaygın olarak kullanılan iki teknik PET ve fonksiyonel MR görüntülemesi (fMRG) dir. Beyin aktivitesinin indirek olarak haritalandırılması ve lokalize edilmesi ile bölgesel metabolik ve fizyolojik etkiler ortaya konabilmektedir<sup>16.17</sup>.

Ağrı 'Homeostatik duyu' olarak kabul edilen ve diğer bütün duylardan ayrılan çok yönlü ve kompleks bir durumdur<sup>18</sup>. Hastalar ağrılı ve nosiseptif uyarılarla karşılaştıklarında kortikal, supkortikal ve serebeller yapılar aktive olur ve bütün bu yapılar ağrıyı homeostatik- afferent Ağ ya da 'Ağrı nöromatriksi' üzerinden işlerler<sup>19.20</sup>. Daha spesifik olarak organsal bir şekilde bakıldığında beynin en çok aktive olan bölgelerinin; rektal, özefagiyal, kolonik yada gastrik uyarıları alan bölümler olduğu belirlenmiştir. Bu organlardan gelen uyarılar beynin anterior singulat korteks (ACC) ve insula bölgelerini aktive eder. Bu bölgeleri takiben en çok aktive olan bölgeler primer somatosensoryal korteks, prefrontal korteks ve posteriyor parietal korteks ile talamus bölgeleridir<sup>14</sup>.

FGIS hastalarında beyin görüntüleme çalışmalarında hastanın viseral duyulara daha dikkatli olduğu özellikle bu durumun hastanın kalıcı bulgularıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur<sup>21</sup>.

Sağlıklı insanlarla FGIS lı hastalar arasında gastrointestinal ilişkili kortikal aktiviteyi karşılaştıran ilk çalışmada PET kullanılmıştır ve bu çalışmada FGIS hastalarında ACC bölgesindeki aktivasyonun zayıfladığı ama prefrontal korteks bölgesindeki aktivasyonun ise arttığı belirlenmiştir<sup>21</sup>. ACC bölgesindeki azalmış aktivite esasen endojen opiyak sisteminin modülatör etkilerinden kaynaklanmaktadır. Prefrontal korteks bölgesindeki artmış aktivite ise gastrointestinal uyarılara karşı artmış farkındalıkla ilişkilidir. Willder-Smith ve arkadaşları<sup>22</sup> çalışmasından elde edilen bulgular endojen ağır modülasyonun losyonunu desteklemektedir.

Son olarak beyin bağırsak etkileşimi ile ilgili daha net bilgi sahibi olmak için yeni nöro görüntüleme yöntemleri kullanılması gerekebilir. Yeni geliştirilecek yöntemlerle elimizdeki mevcut yöntemlerin çeşitli kısıtlılıkların üstesinden gelmek ve böylece yeni görüntüleme yöntemleri ile beyin bağırsak aksınının daha iyi bir şekilde anlaşılması mümkün olacaktır.

Özetle genel anlamda bütüncül bir entegre yaklaşım ile gastrointestinal hastalıklarda beyin görüntülemelerinin kullanımı ile bireylerde psiko fizyolojik faktörlerin ortaya konması ve böylece organsal hastalıkların tiplerinin belirlenmesi mümkün olacaktır. Bu yaklaşımlar hasta ile ilişkili tedavilerde ilk basamağı oluşturması açısından çok önemlidir ve bu yaklaşımlar sayesinde tedavinin etkinliği de arttırılabilecek tüm bunların sonucunda bireylerin hayat kalitesinin geliştirilmesi sağlanmış olacaktır<sup>14</sup>.

### **Fonksiyonel Karın Ağrısı**

Çocukluk çağında fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları 2006 yılında kabul edilen Roma III ölçütleri kullanılarak sınıflandırılmıştır<sup>22</sup>. Gastrointestinal kanalda bağırsak duvarında yer alan pleksuslar bağırsağın motilitesini düzenler. Enterik sinir sistemi merkezi sinir sisteminin kontrolündedir. Santral ve enterik sinir sistemini bağlayan, beyin-gastrointestinal sistem aksında oluşan değişiklikler ve enterik sinir sisteminin ağır reseptörlerindeki duyarlılık (*visseral*

*hipersensitivite*) suçlanmaktadır. Fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu bulunan kişiler sağlıklı bireylere göre visseral uyarıları beyin düzeyinde anormal algılar. Genetik yatkınlık ve sosyal çevre etkilidir. Aile bireylerinde benzer şikayetler bulunur. Organik nedenler ekarte edildikten sonra karın ağrısı, Roma III kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 1)<sup>22</sup>. Semptomlar belli bir paternde olup, tanısal testler ve değerlendirmeler normal bulunur. Tanı tipik semptomlarla konur. Karın ağrısına, semptomların organik nedenini araştırmak şeklinde klasik biyomedikal model ile yaklaşım bu grup hastalık için yetersiz kalır. Biyopsikososyal modelde ise organik neden dışında psikolojik ve sosyal durumlar da göz önüne alınarak semptomlar değerlendirilir<sup>23</sup>.

### **Tablo 1. Çocuklarda Fonksiyonel Karın Ağrısı Nedenleri<sup>22</sup>**

Kusma ve aerofaji

1. Ergenlik dönemi ruminasyon sendromu
2. Siklik kusma sendromu
3. Aerofaji ( hava yutma)

Karın ağrısıyla giden işlevsel gastrointestinal bozukluklar

1. Fonksiyonel dispepsi
  2. İrritabl barsak sendromu
  3. Fonksiyonel karın ağrısı
  4. Abdominal migren
- 1 Fonksiyonel karın ağrısı sendromu

Kabızlık ve inkontinans

1. İşlevsel kabızlık
2. Dışkı birikimi olmaksızın (nonretentive) dışkı inkontinansı

---

**Fonksiyonel Dispepsi (FD):** Karnın üst bölgesinde hissedilen ağrı veya rahatsızlık dispepsi olarak adlandırılır. Rahatsızlık; dolgunluk hissi, erken doyma, gaz, geğirme, bulantı, öğürme ve kusma şeklinde olabilir. Fonksiyonel dispepsi tanısı için çocuklara uyarlanmış Roma III kriterleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 2)<sup>22</sup>.

---

**Tablo 2.** Fonksiyonel Dispepsi İçin Tanı Ölçütleri<sup>22</sup>

---

Aşağıdakilerin tümünü içermeli:

1. Üst abdomende (umblikus üzerinde) persistan veya tekrarlayan ağrı veya rahatsızlık hissi
2. Defekasyonla düzelmeme veya dışkı sıklığı veya kıvamında değişikliklerle başlamama
3. Semptomları açıklayacak enflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik hastalık olmaması

Ölçütlerin haftada en az bir kez olacak şekilde tanıdan önce en az 2 ay süre ile karşılanması

---

Ülser benzeri fonksiyonel dispepsi de karın ağrısı ön plandayken, motilite bozukluğu benzeri fonksiyonu dispepside ise dolgunluk hissi, erken doyma, gaz, bulantı gibi semptomlar daha belirgindir<sup>22</sup>.

**İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS):** Karın ağrısı genellikle dışkılama alışkanlığındaki değişikliklerle başlar. Dışkılama sıklığındaki anormallikler (günde 3'ten fazla veya haftada 3'ten az) dışkı kıvamındaki değişiklikler (sert veya sulu), dışkılamada anormallik (ağrılı dışkılama veya tam boşalmama hissi), müküs dışkılama ve gaz ya da karında gerginlik hissi gibi ek semptomlar da İBS'nu destekleyen bulgulardır<sup>24</sup>. İrritabl barsak sendromu için çocuklara uyarlanmış Roma III kriterleri tabloda gösterilmiştir (Tablo3)<sup>22</sup>.

---

**Tablo 3. İrritabl Bağırsak Sendromu İçin Tanı Ölçütleri<sup>22</sup>**

---

Aşağıdakilerin tümünü içermeli:

1.Zamanın en az %25'inde aşağıdakilerin en az ikisi ile ilişkili karın ağrısı veya rahatsızlık ilişkisi

- a. Defekasyonla düzelme
- b. Dışkı sıklığında değişiklik ile başlama
- c. Dışkı kıvamında değişiklik ile başlama

2.Semptomları açıklayacak enflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik hastalık olmaması

Ölçütlerin haftada en az bir kez olacak şekilde tanıdan önce en az 2 ay süre ile karşılanması

---

İrritabl bağırsak sendromunda ayırıcı tanı da diğer fonksiyonel karın ağrılarında dışkılama ile ilgili semptomlar genelde bulunmazken, İBS'da dışkılama bozukluğu ön plandadır. Patogenezinde barsaklardaki duyuşal fonksiyonda ve motilitede meydana gelen değşiklikler yanında psikososyal faktörler de suçlanmaktadır<sup>24</sup>. Adölesanlarda gastrointestinal semptomların değerlendirildiği bir çalışmada popölasyonun %75'inde karın ağrısı bulunup; yaş ortalaması 15.6 yıl olan grupta %17, yaş ortalaması 12.6 olan grupta ise %8 oranında İBS'nun kriterlerini destekleyen semptomlar tespit edilmiştir. Bu adölesanların endişe ve depresyon skorları diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır<sup>25</sup>. İBS tanısında öykü de tipik semptomları sorgulamak önemlidir. Organik patoloji düşündürecek bulgu ve laboratuvar bulgusu yoktur. Tedavisinde ocuğa ve aileye hastalık anlatılmalı, psikososyal sorunlar belirlenip önlem alınmaya çalışılmalıdır. Tedavisi semptomatik olup, semptomları azaltmak ve hastayı rahatlatmak için ishal ön planda olan hastalara sorbitol ve fruktozdan kısıtlı, gaz yapan besinlerin olmadığı bir diyet; kabızlığı ön planda olanlarda ise lif içeriği arttırılmış diyet yanında osmotik laksatifler ve dışkı yumuşatıcılar önerilir. Medikal tedavide ishal ön planda olan

hastalarda düşük dozlar trisiklik antidepresanlardan amitriptilin; kabız olanlarda ise imipramin kullanılabilir. Antikolinerjiklerin çocuklardaki etkisine dair kesin bir bilgi yoktur<sup>24</sup>.

**Fonksiyonel Karın Ağrısı (FKA):** IBS ve FD için gerekli olan kriterleri sağlayacak semptomlar bulunmaz. Diğer fonksiyonel sebepli karın ağrılarında olduğu gibi organik patoloji saptanmaz<sup>22</sup>. Ağrı genellikle uyanıkken olur, uyumayı engelleyecek kadar şiddetli değildir. Uykudan uyandırmaz. Çocukların bir kısmı mükemmeliyetçi, bazıları ise fark edilmeyen bir öğrenme güçlüğüne sahiptir. Çocuklara uyarlanmış Roma III kriterleri (tablo 4)<sup>22</sup> gösterilmiştir.

---

**Tablo 4.** Fonksiyonel Karın Ağrısı Ve Fonksiyonel Karın Ağrısı Sendromu İçin Tanı Ölçütleri<sup>22</sup>

---

Fonksiyonel karın ağrısı için tanı ölçütleri

Aşağıdakilerin tümünü içermeli:

1. Epizodik veya devamlı karın ağrısı
2. Diğer fonksiyonel GI hastalıklar için yetersiz ölçütler
3. Semptomları açıklayacak enflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik hastalık olmaması

Ölçütlerin haftada en az bir kez olacak şekilde tanıdan önce en az 2 ay süre ile karşılanması

Fonksiyonel karın ağrısı sendromu için tanı ölçütleri

Zamanın en az %25'inde fonksiyonel karın ağrısı ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı

1. Günlük aktivitede bir miktar etkilenme
2. Baş ağrısı, eklem ağrısı ve uyuma güçlüğü gibi ek somatik semptomlar

Ölçütlerin haftada en az bir kez olacak şekilde tanıdan önce en az 2 ay süre ile karşılanması

---

Karın ağrısına ek olarak başağrısı, bulantı, baş dönmesi ve yorgunluk gibi yakınmalar olabilir. Aile ve çocuktaki psikolojik durumlar, okul korkusu ve hastalıktan sekonder kazançlar gibi faktörler belirlenmelidir. Büyüme gelişme sistemik muayene ve laboratuvar değerlendirilmesi normaldir. Durumun aileye ve çocuğa anlatılarak, duyulan sıkıntının giderilmesi tedavide ilk yaklaşımdır. Psikolojik destek yanında çocuğun, semptomların değişikliği ve şiddetlendiği durumlarda, değerlendirmelere katılmasını sağlamak oldukça faydalıdır. Ayrıca günlük tutmak, düşünce ve duygularını kaydetmesi çocuğun, kendi tedavisine katılmasını sağlar<sup>22</sup>.

**Abdominal Migren:** Öyküde çocukta baş ağrısı olması tanı için gereklidir. Ailede de migren tipi baş ağrılarının olması tipiktir<sup>26</sup>. Çocukların %2'sini etkileyen hastalığın tanısı için Roma III kriterleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 5)<sup>22</sup>.

---

**Tablo 5.** Karın Migreni İçin Tanı Ölçütleri<sup>22</sup>

---

Aşağıdakilerin tümünü içermeli:

1. En az 1 saat süren paroksizmal yoğun, akut periumblikal ağrı atakları
  2. Arada haftalar veya aylar süren sağlıklı dönemler
  3. Normal aktiviteyi etkileyen ağrı
  4. Aşağıdakilerden en az ikisi ile ilişkili ağrı
    - a. İştahsızlık
    - b. Bulantı
    - c. Kusma
    - d. Baş ağrısı
    - e. Fotofobi
  5. Semptomları açıklayacak enflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik hastalık olmaması
- Son 12 ayda en az 2 defa ölçütlerin tamamlanması
- 

Migren için kullanılan ilaçlara iyi cevap alınması da tanıyı destekler. Serotonin reseptör antagonisti pizotifen profilakside oldukça etkilidir. Siproheptadin (antihistaminik) ve propranolol de pofilaktik tedavide faydalıdır.



Çocukluk çağındaki abdominal migren, ileri yaşlarda gelişebilecek migrenin habercisi olarak görülmektedir<sup>26</sup>.

Tanısal yaklaşımda hekimi organik bir neden aramaya yönelten uyarıcı bulgulara dikkat edilmelidir. (Tablo 6)<sup>4,8</sup>

**Tablo 6** Tekrarlayan Karın Ağrısında Organik Nedeni Düşündürecek Bulgular<sup>4</sup>

Uykudan uyandıran ağrı	Büyeme geriliği
Devam eden kusma	Gecikmiş puberte
Disfaji	Perirektal hastalık
Hematemez	Eritema nodozum
Kanlı dışkılama	Dışkılama, yeme ve menstrual alışkanlıklarda değişiklik
Ateş	Ailede gastrointestinal hastalık yküsü
Kilo kaybı	Artrit

### **Organik Karın Ağrısı Nedenleri**

Çocukluk çağında KKA'nın sebebi çoğunlukla organik nedene bağlı olmasa da ayırıcı tanıda organik nedenler düşünülmelidir. (Tablo 7). Ancak organik neden dışlandıktan sonra neden olarak fonksiyonel karın ağrısı düşünülür<sup>8</sup>.

**Tablo 7.** Kronik Karın Ağrısının Organik Nedenleri<sup>27</sup>

<b>A.İntraabdominal nedenler</b>		<b>B.Ekstra-abdominal nedenler</b>
<b>1.Gastrointestinal</b>		Hiperlipidemi Diabetes Mellitus Hiperparatiroidi Ailevi Akdeniz Ateşi(FMF) Profirin Abdominal migren Orak Hücreli anemi Akut romatizmal ateş Omurilik tümörleri Kurşun Zehirlenmesi
Malrotasyon,duplikasyon	Çölyak hastalığı	
Hiatal ve inguinal herniler	Laktoz intoleransı	
Volvulus, invajinasyon	Sorbitol-fruktoz malabsorbsiyonu	
Mezenterik arter sendromu	Safra kesesi hastalıkları	
Kronik kabızlık	Kronik pankreatit	
Hirschsprung hastalığı	Kistik fibrozis	
Gastrit ve peptik ülser	İntestinal lenfoma	
<i>H. pylori</i> gastriti	Henoch-Schönlein purpurası	
Enfeksiyon-enfestasyon	Kollajen vasküler hastalıkları	
Crohn hastalığı/Ülseratif kolit	Hereditör anjionörotik ödem	
<b>2.Renal</b>	<b>3.Diğer</b>	
Pyelonefrit	Over torsiyonu	
Hidronefroz	Endometriozis	
Taş	Pelvisin inflamatuvar	

Organik neden çocukta tespit edilebilen fizyolojik, yapısal veya biyokimyasal değişikliklere yol açar<sup>9</sup>. Birçok organik neden içinde daha sık karşılaşılanlar üzerinde durulacaktır.

#### ***Helikobakter pylori* enfeksiyonu:**

*H. Pylori* gram negatif unipolar küt ve yuvarlak uçlu, üreaz salgılayan, spiral bir organizmadır<sup>28</sup>. İlk olarak, patolog Robin Warren; gastrik mukozada koloniler oluşturan bir mikrop tariflemiş ve bu mikrobun da gastrik mukozada inflamasyona yol açtığını ifade etmiştir<sup>29</sup>. Barry Marshall ve Warren isimli bilim insanları, yaptıkları çalışmalarda bakteriyi kültürde üretmeyi başarmışlardır<sup>30</sup>. Marshall, bu bakteriyi uzun bir süre araştırdıktan sonra, kronik aktif gastrite yol açan bu mikrobun aslında *H.pylori* olduğunu tespit etmiştir<sup>31</sup>. O günden bu yana bu mikrop ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve *H.pylori* ile enfekte mide, olasılıkla tek bir spesifik bakteri ile etkileşen spesifik bir endotel dokusu ilgili en çok çalışılan insan modeli haline gelmiştir<sup>31</sup>.

*H.pylori* ile midenin ilişkisi eşsiz bir ilişkidir. *H.Pylori*'nin spesifik virülans faktörleri, asidik yüzeylere dirençlidir ve gastrik yüzey epiteline yapışmayı

sağlar. Gastrik mukozaya endoskopi ile ulaşım biyopsi almak görece kolaydır, böylece bakteriyel kültürler ve moleküler araştırmalar yapılabilmiş, bu konuda oldukça ileri düzeyde bilgiler elde edilebilmiştir. Bu konudaki bir diğer önemli konu da şudur; bakteri ilk keşfedildiği günden bu yana gastroenterologlar, patoloğlar, mikrobiyologlar, epidemiyologlar ve bilimsel araştırmacılar bu konu ile ilgili zaman ve çaba harcayarak multidisipliner bir çalışma göstermişlerdir. Böylece *H.pylori* ile ilgili bilgiler kolayca elde edilebilmiş, bu konuda oluşturulan “Avrupa Helicobacter Çalışma Grubu” da 1987 yılından beri yıllık toplantılar düzenlemeye başlamıştır. Bu çalışma grubunun esas amacı; *H.pylori* ile ilgili çalışmalarda eksik kalmış noktaları ortaya koymak olarak belirlenmiştir<sup>32</sup>.

### **Mikrobiyolojik Özellikleri**

İlk keşfedildiğinde *H.pylori* mikrobi, “Campylobacter” olarak tanımlanmıştır (önce *C.pyloridis*, daha sonra *C.pylori* olarak). 1989 yılında ise spesifik sınıflandırma kriterlerine göre yeniden isimlendirilmiş ve *H.pylori* ismi verilmiştir<sup>33</sup>.

*H.pylori*'nin ilk tanımlanan özelliği, üreaz üretimidir ve bu nedenle asidik gastrik ortama dayanabilen mikrobun, gastrik epitelde kolonizasyon yapabildiği bilinmektedir<sup>34.35.36.37</sup>. Bakterinin sıradışı mobilite yeteneği mevcuttur. Bunun sebebi, flagella ve flagellin'dir (FlaA)<sup>38</sup>. Birkaç yıl içerisinde, *H.pylori*'nin kolonize olmada ve gastrik yüzey epitelinde sebat etmede görev alan virülans faktörleri tanımlanmış; böylece *HP*'nin mukozaya zarar verme mekanizması anlaşılmaya çalışılmıştır. Kültürlenmiş hücre serilerinde vakuolasyonu indükleyen molekül, VacA'dır ve bu molekülün peptik ülser hastalığı ile gastrik kanser de dahil olmak üzere birçok klinik durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. VacA tanımlanmasını takiben; birçok çalışma grubu, VacA geni üzerinde çalışmalar yürütmüşlerdir<sup>31.32.33.34</sup>. VacA genotipi ile peptik ülser hastalığı ve gastrik kanser arasında anlamlı ilişkiler saptanmış olsa da VacA alttip sınıflamasının, gastrik hastalıkların şiddetini öngörebileceği beklentisi gerçekleşmemiştir<sup>39.40</sup>.

*H.pylori* virülans faktörleri ile ilişkili araştırmalarda köşe taşlarından biri; sitotoksin ilişkili gen ürünü (CagA) tespit edilmesidir. *H.pylori* ile enfekte hastalarda bakteriye karşı meydana gelen immün reaksiyonlar, CagA'nın tespit edilmesine yol açmıştır<sup>41</sup>. CagA'ya serolojik yanıtlar ve peptik ülser hastalığı arasındaki ilişki daha önce defalarca tanımlanmıştır<sup>38</sup>.

## **Enfeksiyonun Klinik Etkileri**

*H.pylori*'nin klinik etkileri heterojendir ve ilişkili bulguların spektrumu oldukça geniştir. *H.pylori* enfeksiyonları nerdeyse daima kronik aktif gastrite yol açar ancak *H.pylori* ile enfekte hastaların %80 kadarı asemptomatik bir şekilde hayatına devam eder. Peptik ülser hastalığı olan hastalarda *H.pylori*, ilk defa 1984 yılında ortaya konmuştur<sup>30</sup>. 10 yıl kadar sonra, MALT lenfoma ve gastrik kanserde HP'nin temel etyolojik faktör olduğu belirlenmiştir<sup>42</sup>.

*H. pylori* enfeksiyonunun farklı klinik sonuçları açısından yapılan çalışmalarda; özellikle gastro-duodenal komplikasyonların şiddeti, yaygınlığı ve topografik paterni önemli bulunmuştur. Spesifik hastalık ile ilişkili olduğu düşünülen iki ana gastrit formu mevcuttur: Antrum-predominant gastrit (duodenal ülserle ilişkilidir) ve multifokal atrofik pangastrit. İnflame olmuş mide; mide dışındaki otoimmün ve sistemik hastalıkların da potansiyel bir tetikleyicisi olabilmektedir. Bu ilginç ilişki; 2000'li yılların başından beri daha fazla çalışılan bir alan olmuştur. Bu konuda yapılan birçok çalışmada veriler kısıtlıdır ve aradaki nedensellik ilişkisi net değildir<sup>43</sup>.

## **Peptik ülser hastalığı**

Peptik ülser hastalığının esas nedeninin *H. pylori*, olduğu tanımlandıktan sonra, ve peptik ülserin tamamen ortadan kaldırılması için bu mikrobun eradike edilmesi gerektiği öğrenildikten sonra; hastalığın hikayesi tamamen değişmiş ve 2005 yılında Fizyolojik Tıp alanında iki bilim insanına, Warren ve Marshall'a Nobel ödülü kazandırmıştır<sup>44</sup>.

*H. pylori* ve peptik ülser hastalığı arasındaki ilişkinin ilk basamağı; aslında peptik ülser hastalığında, ilk etapta "pilorik Campylobacter" olarak tanımlanan *H.pylori* mikrobunun varlığı ile anlaşılmıştır. Monoterapi ya da kombine tedavilerle *H. pylori*'nin baskılanması sonucunda duodenal ülserlerde relaps oranlarının azaldığının tespit edilmiştir<sup>44,45</sup>.

Klinik çalışmalara paralel olarak yapılan mekanistik çalışmalarda da, peptik ülser hastalığında *H.pylori* mikrobunun esas rolü üstlendiği ortaya konmuştur.

*H.pylori* enfeksiyonu ile peptik ülser hastalığı arasındaki bir dizi ilişki çok detaylı bir şekilde ortaya konmuştur. Duodenal ülser hastalığında; *H. pylori* antrum-predominant gastriti indükleyerek hiperklorhidri tablosuna yol açar. Gastrik asid sekresyonunu arttıran durumlar, hem hormonal hem de nöral kökenli olabilmektedir. Hormonal değişiklikler; *H. pylori* ilişkili olarak somatostatin'in lokal supresyonuna sebep olur, bunun sonucunda hipergastrinemi ve asid hipersekresyonu meydana gelir<sup>47</sup>. *H. pylori* ayrıca nöral inhibitör reflekslerin asid üzerindeki etkisini bozar ve bu da, asid hipersekresyonuna katkı sağlar<sup>48</sup>. Bu etkiler, enfeksiyonun temizlenmesi ile geriye döndürülebilir. Gastrik asid hipersekresyonu; duodenumda gastrik metaplazi gelişimine yol açabilir ve böylece *H. pylori* mikrobuunun kolonize olmasına ve epiteli enfekte etmesine zemin hazırlanmış olur. Tüm bunların sonucunda, duodenal mukozada inflamasyon meydana gelir<sup>48</sup>.

Çevresel faktörler de aynı zamanda duodenal ülserasyona katkı sağlayabilir ancak tek başına bu etkiyi yapmaz, *H.pylori* enfeksiyonunun birlikteliği tabloyu kolaylaştırır<sup>49</sup>. Peptik ülser hastalığının, asid-ilişkili bir hastalıktan ziyade enfeksiyöz immünopatojenik antitelerle oluştuğunun tespit edilmesi; bu hastalığın klinik yönetimini oldukça değiştirmiştir. Ek olarak; gastrik mukozal immünite ve tamir fenomeni de oldukça ilgi çeken konular arasına girmiştir. Birkaç bakteriyel virülans faktörünün de, peptik ülser hastalığı ile yakından ilişkili olduğu yıllardır bilinen bir durumdur<sup>50</sup>. Her ne kadar *H. pylori* 'nin "ülserojenik" suşlarından bahsedilse de, böyle bir suş henüz tespit edilmemiş olup, belki de hiç tespit edilemeyecektir<sup>39</sup>. *H.pylori* ilişkili peptik ülser hastalığının kompleks olması; bakteriyel, konağa ait ve çevresel yani bütün faktörlerin sinerjistik etkileşimle peptik ülser hastalığına sebep olduğunu göstermektedir.

### **Lenfoma**

*H. pylori* araştırmalarında, bir diğer devrim yaratan buluş da; MALT lenfoma etyolojisinde rol oynadığının ortaya konmuş olmasıdır. Normalde, sağlıklı gastrik mukoza dokusunda lenfoid doku yer almaz. Ancak *H. pylori* kolonizasyonu sonucunda, "pre-lenfoid" doku meydana gelir<sup>51.52</sup>. Bu bulgu; *H. pylori* ile MALT lenfoma arasında bir ilişki olduğunu ortaya koyan ilk bulgudur ve

yapılan büyük bir endoskopi çalışmasında, elde edilen gastrik mukoza örneklerinden yapılan histopatolojik çalışmada, bu bulgu ortaya konmuştur. Bu örneklerde lenfoid foliküllerin prevalansı; *H. pylori* kolonizasyonu ile yakından ilişkili bulunmuştur. MALT lenfoması olan 110 hasta ile yapılan büyük bir kohort çalışmasında; hastaların %92'sinin *H. pylori* ile enfekte olduğu belirlenmiştir<sup>42</sup>. Bu bulgu da *H. pylori* ile MALT lenfoma arasında bir ilişki olduğuna dair tezleri kuvvetlendirmiştir. Sebep sonuç ilişkisi açısından bir sonraki basamakta, MALT lenfomalı hastalarda ampirik olarak *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilmiştir<sup>53</sup>. Söz konusu çalışmanın sonuçları; 6 hastada ampirik tedavi ile *H. pylori* eradike edildiğinde; düşük-gradeli B-hücreli gastrik MALT lenfomanın da gerilediğini göstermiştir<sup>54</sup>. Birçok büyük klinik çalışmada da; MALT lenfomalı hastaların >%70 kadarının eradikasyon tedavisi ile tam bir regresyon tablosuna girdikleri gösterilmiştir. Bu temel kanıtlara dayanarak; günümüzde düşük-gradeli MALT lenfomaların standart tedavisinde *H. pylori* eradikasyon tedavisi esas tedavi haline gelmiştir. Ancak bu konuda, daha derin bilgilere ve ek çalışmalara ihtiyaç da vardır. Gastrik MALT lenfoması olan hastaların birçoğunda, *H. pylori* eradikasyon tedavisinden sonra, hastalık progresyonu olmadığı dönemde bile, minimal histolojik rezidülerin kaldığına dair önemli bulgular mevcuttur<sup>55</sup>. Bu bulgular klinik açıdan şu anlama gelir: minimal lenfoid rezidüsü olan hastalar, "izle ve bekle" stratejisi ile izlenebilir, ve eğer gerekirse kemoterapi verilebilir, böylece bu hastalarda takipten yıllar yıllar sonra bile remisyon hali devam edebilecektir<sup>55</sup>. Düşük-grade MALT lenfomalı olan bu hastalarda, klinik yanıtın gözleminin ardından; başarılı bir eradikasyon tedavisi ile yüksek-gradeli MALT lenfomaların bile >%50'sinin tam remisyona girdikleri gösterilmiştir<sup>56.57</sup>. Ayrıca, eradikasyon tedavisinin; *H. pylori*-negatif MALT lenfoma hastalarına da verilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda da %30'a varan yanıt oranları elde edilmiş olup<sup>58</sup>, bunun sebebinin; MALT lenfomalı hastalarda *H. pylori*-tespit yöntemlerinin zorluğu olduğu; yani aslında *H. pylori*-negatif olarak tespit edilmiş olsalar bile, bazı MALT lenfoma hastalarının *H. pylori*-pozitif olabileceği düşünülmüştür.

MALT Lenfoma patogenezi, *H. pylori*-ile tetiklenmeye bağlıdır, CD40 yolağının aktivasyonuna bağlı olarak B hücrelerinde T-hücre ilişkili proliferasyonlar meydana gelir ve bu sayede hastalık oluşur<sup>59</sup>. İnflamatuar mekanizmalar; apoptozisi inhibe ederek B hücre proliferasyonunu artırır<sup>60</sup>.

## **Gastrik kanser**

Klinik açıdan bakıldığında; şu anda *H. pylori* araştırmaları ile ilgili en önemli alan; gastrik kanser ile ilgili araştırmalardır. 1984 yılında The Lancet'teki ilk araştırmalarda bile; Warren ve Marshall isimli iki bilim insanı; bakteriyel gastrit ile gastrik kanser arasındaki potansiyel ilişkiden bahsetmişlerdir.

Gastrik kanser için *H. pylori*'nin bir risk faktörü olduğuna dair ilk bulgular, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiştir<sup>43</sup>. Esasen, epidemiyolojik kanıtlara göre; IARC (International Agency for Research on Kanser, part of the WHO); 1994 yılında *H. pylori* enfeksiyonunu "sınıf 1 karsinojen" olarak sınıflandırmıştır<sup>61</sup>. *H. pylori* enfeksiyonu ve gastrik kanser gelişimi arasındaki sebep-sonuç ilişkisi ve bu mekanizma; birçok in vitro ve in vivo modelde çalışılmıştır. Japon Mongol çalışma modellerinde, *H. pylori*'nin başka herhangi bir karsinojen olmaksızın, gastrik adenokarsinomu indükleyebilen tam bir karsinojen olduğu ortaya konmuştur<sup>62</sup>. Bu fikir daha sonra yapılan çalışmalarda doğrulanmamıştır, ancak zaman içerisinde *H. pylori* ile ilgili karsinojenik potansiyel taşıdığına dair fikirler kesinleşmiştir<sup>63</sup>. Birçok hayvan çalışmasında ve *H. pylori* enfekte hücre kültür modellerinden yapılan deneysel çalışmalarda; *H. pylori* ile gastrik kanser gelişimi arasında bir sebep-sonuç ilişkisi olduğuna dair indirekt kanıtlar elde edilmiştir<sup>64,65</sup>. *H. pylori* ile enfekte primatlarda; *H. pylori* ile besinsel karsinojenler gibi faktörlerin sinerjistik etkileşimleri ile gastrik neoplazinin geliştiği bildirilmiştir<sup>66</sup>. İnsanlarda gastrik karsinogenezde; neoplastik yolağı aktive etmek üzere gelişen *H. pylori* enfeksiyonuna karşı oluşturulan inflamatuvar-immün yanıt için, genetik yatkınlık gerektiğine dair fikirler öne sürülmüştür. Ayrıca; gastrik karsinogenezde bakterinin direkt patojenik etkisi olduğu da bildirilmiştir<sup>67</sup>. Gastrik kanser gelişimi ile en çok ilişkili olduğu düşünülen bakteri virülans faktörleri: VacA ve CagA'dır<sup>65,68,69,70</sup>.

## **Sindirim Sistemi Dışı Hastalıklar**

*H. pylori* enfeksiyonu ile sindirim sistemi dışı hastalıklar arasında ilişki olabileceğine dair ilk çalışma, 1994 yılında yapılmıştır<sup>71,72</sup>. *H. pylori* enfeksiyonunun sindirim sistemi dışı hastalıkları; inflamatuvar durumda gastrik mukozanın sebep olduğu, sistemik salınan inflamatuvar mediatörler üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu sistemik inflamatuvar mediatörler, organlar üzerinde negatif etkilere yol açar. Hatta yapılan çalışmalarda, kanda fibrinojen

ve CRP düzeyleri de arttığı için, vasküler ve kardiyovasküler hastalıkların riskinde de artış olduğu üzerinde durulmuştur<sup>73.74.75</sup>. *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili sindirim dışı bulgularla ilişkili bir diğer olası mekanizma da, gastrik yüzey epiteli ile ilişkili moleküler mekanizmasıdır. Bu mekanizmanın, aterosklerotik plak oluşumuna da katkı sağladığı düşünülmektedir<sup>76</sup>. *H.pylori*'nin mide dışında kardiyovasküler, metabolik ve nöro-dejeneratif etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Bunların dışında yine GIS içerisinde hepatobiliyer, pankreatik ve kolorektal hastalıklarda da katkısı olduğunu gösteren yayınlar vardır<sup>77.78.79</sup>. Yapılan çalışmalar; *H.pylori* enfeksiyonunun aslında ürtiker ve romatoid hastalıklar gibi deri hastalıklarını da tetiklediğini göstermektedir<sup>80.81</sup>. Ancak bütün bu durumlarla ilgili veriler çelişkili niteliktedir. Bazı durumlarda *H.pylori*, hastalık gelişimine katkı yapan minör bir faktör niteliğindedir, sadece gastrik mukozada var olan persistan inflamatuvar duruma katkı sağlar<sup>81</sup>.

Eğer sağlam kriterler uygulanırsa; *H.pylori* ile gerçekten ilişkili olduğu doğrulanmış olan sadece 3 sindirim-dışı durum mevcuttur. Bunlar idiyoPATİK trombositopenik purpura, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve vitamin B12 eksikliği'dir<sup>82</sup>. Ancak bu durumların varlığında da, *H.pylori*'den önce diğer olası sebeplerin dışlanmış olması gerekmektedir. Örneğin demir eksikliği anemisinin, kronik kan kaybından kaynaklanmadığı doğrulanmalı, ardından *H.pylori* ile ilişkili araştırmalar yapılmalıdır. Eğer demir eksikliği anemisi, diğer bütün sebepler dışlandıktan sonra *H.pylori*'ye bağlanmışsa, o zaman eradikasyon tedavisi gündeme gelir<sup>82</sup>. Yeni yapılan çalışmalar; kolorektal neoplaziler için de, zayıf bir risk faktörünün *H.pylori* olduğunu göstermektedir<sup>83</sup>. Bu konudaki veriler henüz yeni olduğu için; ileride yapılacak çalışmalarda detaylı araştırılmalıdır.

## ***H. pylori* tedavilerinin geliştirilmesi**

### **Monoterapiler**

*H. pylori* enfeksiyonuna karşı etkili tedavilerin geliştirilmesi aşamaları hızlıca ilerlemesine sebep olmuştur. Bu konuda tedavi çalışmaları 1984 yılında yapılmış olup; yapılan çalışmada mikrobun eliminasyonu sayesinde önemli iyileşme bildirilmiştir<sup>84.85</sup>. Ancak amoksisilin, tripotasyum disitrat bizmutat ve metronidazol monoterapilerle mikrobun eradikasyonu sınırlıdır. Bütün monoterapilerle; bakterinin temizlenmesi geçicidir<sup>86.87</sup>. Amoksisilin



monoterapisinin sonuçlarına göre bakterinin temizlenmesini ve histolojik iyileşme ile ilgili pozitif sonuçlar sadece kısa bir süre için geçerli olup; tedavi kesildikten ortalama dört hafta sonra bütün vakalarda enfeksiyon tekrarlanmış<sup>88</sup>. Bizmut tedavisi ile elde edilen sonuçlar yine histolojik iyileşme üzerine benzer etkiler göstererek hastaların yaklaşık %10 kadarında eradikasyon sağlamıştır<sup>89</sup>. Ayrıca bizmut tedavisi verilen *H.pylori*-pozitif hastalarda dispeptik şikayetlerin de önemli ölçüde iyileştiği vurgulanmıştır . Bizmut tuzları ile diğer tekli antibiyotiklerin kombine edilmesi; tedavide önemli iyileşmeler sağlasa da; daha kompleks ve etkili tedavi rejimlerine de ihtiyaç vardır<sup>87.88.89</sup>.

### **PPI grubu ilaçlar ve Amoksisilin**

1989 yılında PPI grubu ilaçların kullanıma girmesi ile beraber, *H. pylori* enfeksiyonu için kür rejimi konusunda yeni bir fırsat doğmuştur. İlk gözlemsel çalışmalara göre; PPI'lar güçlü asid baskılayıcı özellikleri ile, gastrik antrum bölgesinde *H. pylori* kolonizasyonunu temizleyebilmektedir. Bir süre için, PPI'ların bu etkiyi tek başlarına gerçekleştirdiğine inanılsa da; zamanla PPI'ların *H. pylori*'yi sadece antrumda temizlediği, vücut mukozalarından temizleyemediği anlaşılmıştır. Bu nedenle PPI tedavisine en azından bir tane antibiyotik eklenmesi gerektiği de anlaşılmıştır<sup>90</sup>. PPI ve amoksisilin kombinasyon tedavisi; denenen ilk kombine tedavi olup, *H. pylori* için etkili bir eradikasyon sağlamıştır. Yapılan ilk çalışmalarda bu kombinasyonun başarısı %80'lerde saptanmıştır<sup>91.92</sup>.

### **Üçlü Tedavi**

1994 yılında başlanan antibiyotik rejimlerinin en önemli modifikasyonu; PPI ile beraber klaritromisin, tinidazol ya da metronidazol kombinasyonlarının basit, etkili ve güvenilir olduklarının tespit edilmiş olmasıdır. Bu rejimin uygulandığı farklı ülkelerde bile eradikasyon oranları oldukça yüksek gelmiş, bu nedenle bu tedavi; yaklaşık 10 yıldır standart tedavi haline gelmiştir. Bu konuda yapılmış ilk randomize kontrollü çalışma; Bazzoli ve ark.'larının 1998 yılında yaptıkları çalışmadır. Söz konusu çalışmada eradikasyon oranı %93.8 olarak bildirilmiştir<sup>93</sup>. Daha sonraki çalışmalarda, klaritromisin'in amoksisilin ve PPI ile kombinasyonu sonucunda da benzer eradikasyon oranları tespit edilmiştir<sup>94.95.96</sup>. Yapılan MACH-1 isimli bir çalışmada; klaritromisin ile birlikte omeprazol ve metronidazol ya da amoksisilin, 1 hafta süreyle verilmiş ve iyi tolere edilen bu

tedavide yüksek eradikasyon sağlanmıştır. Hasta uyumu da oldukça iyi düzeydedir<sup>97</sup>. Her iki tedavi rejimi de, *H.pylori* ile oluşan ülserlerin iyileşmesinde ve önlenmesinde oldukça etkili ve güvenilir bulunmuşlardır<sup>98.99</sup>. 1996 yılında yapılan MACH-2 çalışmasında da; klaritromisin ve metronidazol dirençleri sırasıyla %3 ve %27 olarak bulunmuştur<sup>100</sup>.

Günümüzde; klaritromisin-bazlı üçlü tedavi rejimleri; tedavide ilk seçenektir. Klaritromisin direnç oranlarının <%15 olduğu durumlarda bu tedavinin uygulanması önerilmektedir<sup>82</sup>.

### **Aşı Çalışmaları**

Antibiyotik direnci ile savaşmada en önemli çözüm, aşı geliştirilmesidir<sup>101</sup>. 1992 yılında yapılan çalışmalar; bakteriyel ajanlarla ve mukozal adjuvanlarla verilecek bir oral aşının; *H. felis* enfeksiyonu ile enfekte olan fare modelinde immün yanıtları korumaya yardımcı olabileceği gösterilmiştir<sup>102.103.104</sup>. Hayvan çalışmalarında; *H. pylori* enfeksiyonu aşısının etkinliği de bildirilmiştir<sup>70</sup>. Daha sonra insanlarda oral bakteri aşısı test edilmiş ve böylece *H. pylori* enfeksiyonunun önlenmesi amaçlanmıştır<sup>105</sup>.

Ancak ne yazık ki; insanlar için aşı geliştirilmesine yönelik bütün çalışmalar başarısız olmuştur. Üreaz, VacA, CagA ve NapA gibi bütün bakteriyel faktörler kullanılarak aşı geliştirilmeye çalışılsa da<sup>105.106</sup> bu konuda net bir başarı elde edilememiştir. Bütün insan çalışmalarında; antijenle beraber adjuvan moleküller verilerek, orta-güçlü düzeyde bir immün yanıt elde edilmiş ancak *H. pylori* enfeksiyonundan korunma sağlanamamıştır. Daha temel düzeyde çalışmalar yapılarak; *H. pylori* enfeksiyonunun erken evresinde ve kronik enfeksiyonu olan hastalarda çalışmalar yapılması ve proflaktik hatta tedavi edici aşı geliştirme çalışmalarının yürütülmesi son derece önemlidir<sup>106</sup>.

### **Gastrit ve Peptik Ülser:**

Gastrit mide ağrısı ya da dispeptik yakınmaları olan hastalar için kullanılan bir terim olsa da , aslında histolojik bir tanıdır<sup>107</sup>. Mide mukozasının çeşitli etkenlere karşı oluşturduğu inflamatuvar yanıttır. Erozyon yüzeysel mukoza lezyonuyken, peptik ülser muskuleris mukozayı aşarak submukozaya inen, derin mukozal lezyondur<sup>107</sup>. Gastrointestinal kanama, hematemez, melena, geceleri uykudan uyandıran ağrı sıklıkla peptik ülseri düşündürür. Bebeklerde huzursuzluk, ağlama, kusma, besin reddi, kilo almama görülebilir<sup>107</sup>. *H. Pylori*'nin yol açtığı hastalıklar hakkında bilgiler arttıkça, klasik olarak nedeni

bulunamayan, ailevi olduğu düşünölen ve primer olarak sınıflandırılan gastrit ve peptik ülser hastalığından da sorumlu olduğu düşünölmektedir<sup>108</sup>. Gastrit ve peptik ülser hastalığının patogeneğinde mukozanın bütönlüğünü sağlayan koruyucu mekanizmalar (mukus-bikarbonat bariyeri, prostaglandinler, hücre yenilenmesi, mikrosirkölasyon) ve agresif faktörler (asit ve pepsinin aşırı salınımı, hipoksi, safra asitleri, ilaçlar, etanol, enfeksiyonlar) arasındaki dengenin bozulması rol oynar (Tablo 8)<sup>108</sup>.

**Tablo 8.** Çocuklarda Gastrit ve Peptik Ülser Oluşmasına Neden Olan Faktörler

<b>Fizyolojik stresler</b>	<b>Aşırı Asit Üretimi</b>
Yanık Kafa travması Sepsis ve şok	Zollinger-Ellison sendromu Antral G hücre hiperplazisi Sistemik mastositozis
<b>İlaçlar</b>	Böbrek yetmezliği
Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar Aspirin Kortikosteroidler Kanser ilaçları Etanol	Hiperparatiroidi
<b>Korofiz maddeler</b>	<b>Diğer</b>
<b>Enfeksiyonlar</b>	Otoimmün (atrofik) gastrit Eozinofilik gastroenterit Crohn hastalığı Lenfositik Gastrit Hipertrofik Gastropati (Menetrier hastalığı)
Viral ajanlar <i>H. Pylori</i> Gastropirillum hominis	

**Non-steroidal Antiinflamatuvar (NSAI) İlaçlar ve Aspirin:** Etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek gösterirler<sup>109</sup>. Aynı zamanda mukozada koruyucu faktör olan prostaglandin sentezini engeller, kan akımını azaltır, koruyucu mukus tabakasının yapısını bozup, bikarbonat salınımını da azaltarak gastrik mukoza hasarına neden olurlar<sup>109</sup>. İhtiyaç duyulduğunda yeni geliştirilen ve inflamasyon dokusunda, gastrik mukozaya oranla, daha fazla bulunan COX-2 inhibisyonu yapan NSAI ilaçlar tercih edilebilir<sup>108.109</sup>.

**Kronik Kabızlık (KK):** Kabızlık; dışkının kıvamı, sıklığı ve dışkılamanın zorluğu ile ilişkilidir<sup>110</sup>. Kabızlık yakınması ile getirilen bir çocukta, öncelikle dışkı kıvamı ve şekli sorgulanmalıdır. Çok büyük ve sert ya da küçük sert parçalar halinde dışkılama kabızlık bulgusudur<sup>110</sup>. Dışkı kaçırma olsun veya olmasın KK çocukluk çağında sık görülen ve rahatsız edici bir durumdur. Okul öncesi yaşlarda çocukların %3'ünü, okul çağında ise %1-2'sini etkiler. Semptomların başlamasından tanının konmasına kadar geçen süre 1-5 yıl arasında değişmektedir. Tanının gecikmesi uzun dönemdeki sonuçları da kötü etkiler. Dışkılama sıklığı yaşa göre değişir, çocuk yaşamının ilk haftasında günde ortalama 4 kez, 4 aya kadar 2 kez ve 4 yaştan sonra günde bir kez dışkılar<sup>111</sup>. Enkoprezis, fonksiyonel kabızlıkla beraber, 4 yaştan sonra çocuğun istemsiz olarak tuvalet dışında özellikle iç çamaşırına dışkısını kaçırmasıdır. Bu tanımdan sonra kabızlık, dışkı sıklığında azalma (haftada 3'ten az), dışkı sıklığında değişiklik olmaksızın ağrılı dışkılama ya da haftada en az iki kez enkoprezis görülmesi olarak tanımlanır<sup>112</sup>. Kabızlıkla başvuran hastalarda beslenme öyküsü ayrıntılı alınmalı, düşük lifli gıdalar, günlük süt tüketimi sorgulanmalıdır. Bazı vakalarda beslenme önerileriyle kabızlığın önüne geçilebilir<sup>110</sup>.

Kronik kabızlık genel pediatri kliniklerine başvuru sebeplerinin %3'ünü, pediatrik gastroenteroloji kliniklerine başvuruların ise %10-25'ini oluşturur. Çocukluk çağında KK'nin %95'inde sebep bulunamazken (fonksiyonel kabızlık), nadir de olsa organik nedenler akılda tutulmalıdır (Tablo 9)<sup>112</sup>.

**Tablo 9. Çocukluk Çağında Kabızlık Nedenleri<sup>112</sup>**

<b>A. Fonksiyonel Kabızlık</b>	
<b>B. Organik Nedenler</b>	
<b>1-</b> Anüsün yapısal hastalıkları	<b>2-</b> Endokrin ve metabolik bozukluklar
Anal stenoz Anorektal malformasyonlar Anal fissür	Hipotiroidi Hiperkalsemi
<b>3-</b> Barsağın nöromusküler yapısındaki bozukluklar	<b>4-</b> Nörolojik ve nöromusküler hastalıklar
Aganglionozis (Hirschsprung Hastalığı) Anormal intramural pleksus Düz kas hücrelerinde değişiklikler	Santral sinir sistemi bozuklukları (serebral palsy) Omurilik lezyonları (miyelomeningosel) İlerleyici müsküler distrofi
	<b>5-</b> İlaç yan etkisi (antiasit, antikolinergik, antikonvülsan, bizmut, vinkristin)

**Kronik kabızlığın organik nedenleri:** Özellikle yenidoğan döneminde yapısal anomali, hipotiroidi ve Hirschsprung hastalığı gözden geçirilmelidir<sup>110</sup>. Anorektal malformasyonlar 8000'de bir çocukta görülmekte olup dışkı ve idrar tutma fonksiyonlarını bozmaktadır. Cerrahi girişim sonrasında bu çocukların %42'si halen kabızlık tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Dışkı tutamama (inkontinans) miyelomeningoselli çocukların ise %90'ında sorun olmaktadır<sup>111.113</sup>.

**Hirschsprung Hastalığı:** KK'lığı olan okul çağındaki çocukların %1'inden azından saptanan, beşbin canlı doğumda bir görülen bu hastalıktır<sup>113</sup>. Aile öyküsü olduğunda görülme riski artmaktadır. İlk 48 saat içinde dışkı çıkarmama ile gelen bebekte anal atrezi, imperfere anüs dikkatlice aranmalı, yine bu bebeklerde Hirschsprung hastalığı ile ayırıcı tanı yapılmalıdır<sup>110</sup>. Barsak duvarında ganglion hücrelerinin yokluğu ile karakterizedir. Rektoanal inhibitör refleksin kaybına bağlı olarak rektal genişlemeye rağmen anal sfinkter

gevşemez. Aganglionik kısım kasılı kalırken, proksimal kısım genişler. Aganglionik kısım %75 vakada rektosigmoid bölgededir. Hastalığın %80'i sporadik olmasına rağmen bazı ailesel ve sporadik vakalarda kromozom 10q11.1 bölgesinde bulunan tirozin kinaz reseptör, RET geninde mutasyon saptanmıştır<sup>113</sup>. Klinik bulguları çok değişkenlik gösterebilmektedir. En sık bulgu kabızlıktır. Dışkılamada güçlük yenidoğan döneminden itibaren bulunur. Hastaların %90'ı ilk 24 saatte mekanyum çıkartamaz. Anne sütünü kesme, ek gıdalara başlama gibi değişkenlikten bağımsızdır. En önemli fatal olabilen komplikasyonu enterokolittir. Kanlı dışkılama, ateş, karında distansiyon ve hipovolemik şokla bulgu verip, yüksek mortaliteyle seyreder. Sistemik bulgular olmaksızın enterokolit atağı düzelebilir. Ancak bazı olgularda hızla sıvı-elektrolit kaybı, hipovolemik ve septik şok geçirebilir. Ayırıcı tanısında rektal incelemede rektumun boş olması, baryumlu kolon grafisinde geçiş bölgesinin görülmesi, anorektal manometrik çalışmada rektoanal inhibitör refleksin yokluğu ve biopsi önemlidir<sup>113</sup>.

### **Fonksiyonel Kabızlık**

Çocukluk çağında kabızlığın en önemli nedenidir. Roma III kriterlerine göre fonksiyonel kabızlık tanımı için yapısal, endokrin ve metabolik hastalık bulgusu saptanmamalıdır<sup>114</sup>. Ortaya çıkmasında bünyesel, kalıtsal ve psikolojik faktörler etkilidir. İlk bir yaşta diyetin değişmesi ve akut gelişen sert dışkılama anal fissür ve ağrılı dışkılamaya neden olur ve ağrı nedeniyle çocuk dışkıyı tutmayı tercih eder. Ağır bir tuvalet eğitimi ya da daha büyük çocuklarda okula başlama kabızlığa yol açabilir. Ağrı sonucu dışkıyı tutma, dışkılama sıklığını azaltıp, dışkının büyüklük ve sertliğini arttırarak durumu daha da zorlaştırır<sup>111</sup>. Bazı çocuklarda dışkılamayı sağlayan rektosfinkterik refleksin değiştiği, normalde rektumda gaita bulunduğundan gevşemesi gereken pelvis kasları ve sfinkterin tam tersine kasılarak cevap verdiği gözlenmiştir. Uzun süren dışkı birikimi rektumun duyu eşiğini düşürür ve rektum ile sfinkter kaslarında güçsüzlüğe yol açar. Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda total gastrointestinal geçiş zamanının özellikle distal kolon ve rektumda yavaş olduğu gösterilmiştir<sup>115.116</sup>. Iacona ve ark.<sup>117</sup> ise çocuklarda fonksiyonel kabızlığın inek sütü intolerasına bağlı olarak meydana gelebileceğini ve patogenezinde alerjik mekanizmanın rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Sonuç olarak fonksiyonel kabızlığın patogenezi henüz kesinlik kazanmamıştır.

Fonksiyonel kabızlığı olan çocuk sadece kabızlık yakınması ile değil, ağrılı dışkılama, iştahsızlık, karın ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu gibi yakınmalarla da başvurabilir<sup>111</sup>. Başvuru yakınmalarının değerlendirildiği bir çalışmada karın ağrısı %31.6 ile ilk sırayı almakta, kabızlık (%30,7), dışkı kaçırmaya (%13,9), ishal (%7,4) ve gaita kontrolünde gecikme (%4,1) şeklinde diğerleri sıralanmaktadır<sup>118</sup>. Tanısal yaklaşımda dikkatli hikaye almak önemlidir. Karın muayenesinde sert gaita palpe edilmesi ve rektal tuşede sert dışkı saptanmasının fonksiyonel kabızlık tanısı için pozitif prediktif değeri %84'ten fazla olup, rektum boşsa karın grafisi çekilebilir. Rektal muayene ayrıca anal fissürlerin saptanmasına, anal sfinkter tonusunun kontrolü ile nörolojik bozuklukların tespitine de yardımcı olur<sup>111</sup>.

Tedavide ilk basamak çocuk ve ailenin eğitimidir. Daha sonra barsaklarda birikmiş dışkının enema, suppozotuarlar, oral laksatifler ve mineral yağlarla boşaltılması sağlanır. Tedavinin devamında diyet (çocuğun yaşı+5gr/gün lif içeren, yeterli hidrasyonu sağlayan ve kabızlığa yol açan besinlerin yasaklandığı), davranış eğitimi (tuvalet oturma, dışkılamayı kayıt etme, ödül ve cezanın kaldırılması) ve dışkılamamanın devamını sağlayacak ilaçlar kullanılır. Laksatifler yanında, bir benzamid türevi olan ve miyenterik pleksustaki nöronlardan asetilkolin salınımını artırarak prokinetik etki gösteren sisaprid kullanılabilir. Sisaprid gastrointestinal geçiş zamanını hızlandırarak ve laksatif kullanımını azaltarak fonksiyonel kabızlıkta faydalı olur<sup>116.119.120</sup>. Manometrik yöntemle çocuğun dışkılama için doğru kasları kullanmayı öğrenmesi diğer bir tedavi yaklaşımıdır<sup>121</sup>.

### **Parazitik Enfestasyonlar**

**Giardiazis:** İnsanlarda sık görülen bir parazittir<sup>122</sup>. Karın ağrısı, karında şişlik, ishal, halsizlik, kramp, kusma, kötü kokulu dışkı ve iştahsızlık gibi çok geniş klinik bulgularla kendini gösterebilir. Karın ağrısı %44-81 hastada mevcuttur. Kronik form malabsorbsiyon tablosu ve büyüme geriliğiyle sonlanabilir<sup>123</sup>. İmmün yetmezlik durumlarında daha ciddi tablolar oluşturur. Özellikle IgA eksikliği olan çocuklarda daha sık görülür. Flajelli bir protozoa olan Giardianın kist ve trofozoit formları mevcuttur. Semptomlara yol açan trofozoit formudur. Üç türünden G. Lamblia insan dahil birçok memelide enfestasyona neden olur. İnsanlarda duodenum ve proksimal jejunumda yerleşim gösterir<sup>124</sup>.

Gerçek mekanizma kesin bilinmese de mekanik, immünolojik ve inflamasyon sonucu oluşan mukozal hasar semptomlardan sorumludur. Giardiazisin şiddeti ve süresi, immünite ve konakçıya ait faktörlerin yanı sıra gastrointestinal kanalın immünite dışı faktörleri ile de ilişkilidir<sup>123</sup>. İnkübasyon dönemi 1-4 hafta arasında olup enfestasyon çoğunlukla asemptomatiktir ancak akut veya kronik ishal ile de seyredebilir. Tanı için dışkının mikroskopik incelenmesi ile kistlerin görülmesi önemlidir. Giardia kistlerini görmek her zaman mümkün olmadığından endoskopi ile duodenal aspirasyon yapılması ve biyopsi alınması daha uygundur. Son yıllarda immünfloresan teknik veya ELISA ile dışkıda giardia antijen tayini ve DNA problemlerinin kullanılması gündeme gelmiştir. Tedavide tercihen Furazolidone (6mg/kl/gün 4 dozda 10 gün süreyle) kullanılır. Tinidazol, metronidazol ve quinacrine de diğer seçeneklerdir<sup>124</sup>.

**Amibiyazis:** Sosyo-ekonomik ve hijyenik şartların kötü olduğu bölgelerde daha sık görülür<sup>125</sup>. Entamoeba histolytica için esas kaynak insandır. Bulaşma kistlerin kontamine besin ve sularla alınmasıyla oluşur. Kistler bağırsakta parçalanarak trofozitelere dönüşür. Hastalık belirtilerinin ortaya çıkışı enfestasyonun yoğunluğu, amipin virulansı, bağırsak florası, konağın diyeti ve beslenme durumu gibi faktörlerle ilişkilidir<sup>126</sup>. İshal sıklıkla tenezm ile birlikte. Dışkı kanlı ve mukusludur, az sayıda lökosit vardır<sup>127</sup>. Bağırsak dışı hastalık bazen bağırsak semptomları ile birlikte, bazen de tek başına görülür. En sık lokalizasyon karaciğerdedir. Amebik karaciğer absesi hastaların %1'inde ve genellikle sağ lobta tek bir apse şeklinde olur. Akciğer, beyin ve dalakta da metastatik lezyonlar oluşabilir. Bunlar genellikle hepatik amebiazisle birlikte<sup>128</sup>. Tedavisinde iyodokinal, paromomisin, diloksanid furoat ve metrodinazol gibi ilaçlar verilir. Tedavide kullanılan ilaçlar tüm enfeksiyon bölgelerinde etkili değildir. İntestinal amibiyazis için iodoquinol ve diloxanide furoate: invaziv form için metronidazol ve dehydroemetine etkilidir<sup>126</sup>.

### **İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH):**

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) bu grupta yer alan hastalıklardandır. Her 2 cinste de eşit sıklıkta görülür. Etyopatogenezinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Aile öyküsünde de vakaların görülme sıklığının artmış olması genetik faktörle ilişkili olduğunu göstermektedir. Alevlenme ve iyileşme dönemleriyle kronik bir seyir gösterir<sup>129</sup>.



ÜK en fazla rektum ve distal kolonda tutulum gösterir. CH ise sindirim sisteminin herhangi bir bölgesinde oluşabilir. ÜK'te ishal ve rektal kanama oranı CH'na göre daha sık rastlanır<sup>130</sup>. ÜK'te dışkılar sulu, mukuslu ve kanlıdır. Defekasyondan önce ağrı vardır, dışkı yapınca rahatlar. CH'da kolik tarzında yemeklerden sonra artan ve göbek çevresinde yer alan karın ağrıları, ishal, ateş, kilo kaybı en sık görülen bulgulardır. CH'da bağırsak dışı belirtileme daha sık rastlanır<sup>131</sup>. ÜK'in en ciddi komplikasyonu toksik megakolondur. Toksik megakolon çocukluk yaş grubunda %5 kadarında görülür ve acil cerrahi girişim gerektirir<sup>132</sup>. ÜK'te hastalığın ilk 10 yılından sonra, her 10 yılda bir kanser gelişme riski artmaktadır. CH'da kanser gelişme riski ÜK'ten daha az olmakla birlikte, normal topluma oranla daha yüksektir.

ÜK ve CH'da bağırsak dışı komplikasyonlar benzerdir. Artrit ve artralji en sık saptanan bağırsak dışı komplikasyonlardır. Çoğunlukla alt ekstremitelerin büyük eklemlerini tutar. Göz komplikasyonu olarak üveit görülebilir. CH'de büyümenin durması kemik gelişiminin geri kalması puberte gecikmesi ve malnutrisyon daha sık rastlanır<sup>130</sup>.

Tanıda ilk aşamada başta enfeksiyöz neden olmak üzere diğer ishal nedenleri dışlanmalıdır. Dışkı kültürü, dışkı mikroskopisi, gaitada giardia kistleri ve amip trofozoitlere bakılmalıdır. Otoimmün enteropati açısından da değerlendirilmelidir.

Benzer özellikleri olmasına rağmen, ÜK ve CH ayırıcı tanısını yapmak tedavi yaklaşımı ve prognoz açısından önemlidir. Aktif hastalık ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalık grubu olması nedeniyle hastanın eğitimi ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerekir. Crohn hastalığının aktif döneminde kortokosteroidler, sonrasında ise sulfasalazin ve 5-aminosalisilat (mesalamin) kullanılır. Genel yaklaşım hastalık remisyon girdikten sonra steroidin azaltılarak, kesilmesidir. Yaygın ve ağır seyreden durumlarda steroid dozunu azaltmaya yardımcı olmak ve remisyonu sağlamak için azatiopürin, 6-merkaptopürin, Metotreksat ve siklosporin A gibi immünsupresif ajanlar tedaviye eklenir. Kortikosteroid tedavisi kesildikten sonraki 6 ay içinde nüks ya da 1 yıl içerisinde 2 kez nüks olan hastalarda idame tedavisine azotiopurin eklenmelidir. İnflamatuvar barsak hastalığında bakteriyel çoğalmayı, apse oluşumunu ve sıklıkla birlikte görülen amip enfestasyonunu önlemek için metronidazol kullanılır. Metronidazol'un CH'da görülen perianal lezyonlara da faydalı olduğu

bilinmektedir. Ülseratif kolitte hastalık çoğunlukla lokal olduğundan cerrahi küratif olmasına rağmen, ilk aşamada medikal tedavi denenmelidir. Proktit şeklinde seyreden vakalarda topikal (enema gibi) steroid veya mesalamin içeren ilaçlar, sol kolon veya tüm kolonun tutulduğu durumlarda ise topikal tedavi ile birlikte hastalığın şiddetine göre sistemik mesalazin veya kortikosteroidler ve immünsupresifler kullanılır<sup>133</sup>.

### **Çölyak Hastalığı (Glutene Hassas Enteropati):**

Çölyak hastalığı, tahılların içerisinde bulunan gluten içeriğine karşı duyarlılığı olan kişilerde tahıl tüketiminin tetiklediği, ince barsak mukozasında inflamasyon ve hasarla sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır. Çölyak hastalığı ek gıdalar başlandıktan sonra ortaya çıkar ve çocukluk yaş grubunda malabsorbsiyonun en önemli nedenlerinden biridir<sup>134</sup>. Çölyak hastalığı oluşmasında genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöryel bir hastalıktır<sup>135</sup>. Hastalığın ortaya çıkmasında en önemli çevresel faktör, buğday başta olmak üzere, tahılların tüketimidir. Anne sütünün kısa kullanımı, enfeksiyonlar, ek gıdalara erken başlamak gibi çevresel faktörlerin de hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Ailesinde çölyak olan kişilerde hastalığın oluşma riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Genetik yatkınlıkta 6. Kromozomun HLA bölgesi sorumludur. Hastaların hemen hepsi HLA DQ2/DQ8 allellerinden en az birini taşımaktadır<sup>136</sup>. Çölyak hastalığı tip 1 diyabet, otoimmün tirodit, Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Bu tanıların herhangi birine sahip hastaların çölyak hastalığı açısından taranması gerekir<sup>137</sup>. Gliadin tarafından uyarılan antijen sunan hücreler, lamina propriada bulunan T hücrelerini aktive ederek, sitokin salınımına yol açar ve mukozada villöz atrofi, kriptlerde uzama, intraepitelyal lenfositlerde artış ile karakterize histopatolojik değişikliklere neden olur. Tedavi alan ve almayan çölyak hastalarının barsak epitelinde y/8+T hücre reseptörü taşıyan lenfositlerde artış vardır, fakat patogenezdaki kesin rolü bilinmemektedir<sup>138</sup>. Hastalık hakkında bilgiler arttıkça klasik malabsorbsiyon formu dışında geniş bir klinik spektruma sahip olduğu anlaşılmıştır. Klinik bulgular oldukça değişkendir ve mukozal hasarla doğrudan ilişkili değildir. Taramalar sırasında klinik bulgusu olmayıp, tama yakın villüs atrofisi tespit edilen vakalar mevcuttur. Klasik olarak bilinen ağır ve hafif glutene bağımlı enteropati tabloları yanında potansiyel çölyak hastası, normal histopatolojik

bulgulara sahip fakat immünolojik faktörleri ve antikoları pozitif olarak başvurabilir. Bu grupta her an belirgin hastalık geliştirme riski vardır. Latent çölyak hastası ise normal diyet ile normal mukozası olmasına rağmen hayatının bir döneminde hastalık bulgularını gösterebilir. Bu bakımdan aile taraması, özellikle kardeşlerin taranması önemlidir<sup>138</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KKA çölyak hastalarında %14,4 oranında saptanmıştır<sup>138</sup>. Tanıda altın standart ince barsak biyopsisi olup, serolojik olarak gliadin IgG ve IgA yapısındaki endomisyum antikoları (EMA) kullanılır. Son yıllarda immünfloresan yöntemle çalışan EMA yerine daha kolay sonuç verebilen ve ELISA yöntemiyle çalışılan doku transglutaminaz (tTG) antikoları kullanılmaya başlanmıştır<sup>140</sup>. Çalışmalar tTG antikolarının EMA ile uyumlu sonuçlar verdiğini; özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir. Ömür boyu glutensiz diyet uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonları önlemek açısından da önemli olan tek tedavi yöntemidir<sup>138</sup>.

#### **Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA):**

Hastalığa neden olan MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yer alır. Saptanan mutasyonlarla genotip-fenotip ilişkisi belirlenmeye başlanmıştır. Homozigot M694V mutasyonu olan hastalar erken bulgu verip, ciddi bir klinik ile seyreder ve yüksek doz kolşisine ihtiyaç duyarlar<sup>141</sup>. Tekrarlayan ve kendiliğinden düzelen ağrı, ateş, peritonit, plörit ve artrit atakları ile karakterize, multisistemik ve genetik bir hastalıktır. Arap, Yahudi, Ermeni ve Türk popülasyonunda daha fazla görülen bu hastalığın değişik etnik gruplardaki seyri de farklılık göstermektedir<sup>142</sup>. En sık tekrarlayan karın ağrısıyla başvururlar. Beraberinde ateş ve eklem tutulumu sorgulanmalıdır. Kas ağrısı, göğüs ağrısı, cilt tutulumu olabilir. Tedavisinde kolşisin (0.5-2 mg/kg/gün) kullanılır<sup>62</sup>. Amiloidoz önemli ve fatal seyreden komplikasyondur. AAA hastaları amiloidoz gelişimi açısından izlenmelidir. Amiloid gelişiminden 6 ay ile 5 yıl sonrasında böbrek yetmezliği ortaya çıkar<sup>141</sup>.

#### **Eozinofilik Ösofajit:**

Yenidoğan ve süt çocuklarında beslenme, okul çocuklarında kusma ve ağrı, adöloşanlarda disfaji önde gelen semptomlardır. Çocuklarda çoğunlukla diğer atopik hastalıklarla beraber görülür<sup>143</sup>. Yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir. %60-70'i tipik olarak artmış IgE düzeyi, periferik eozinofili, astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıklar ve pozitif deri testine

sahip alerjik geçmişi olan hastalıklardır. Tanı için gastrik ve duodenal biopsiler normal olmalı, sadece ösofagus tutulumu olmalıdır<sup>144</sup>.

### **Safra Kesesi Hastalıkları:**

Safra kesesi hastalıklarından safra taşları (kolelitiazis), taşsız kolesistit, hidrops ağıya neden olan önemli nedenlerdir<sup>146</sup>. En sık kolesterol taşları görülür. Hematolojik açıdan orak hücreli anemi, herediter sferositoz, talasemi majör gibi hastalıklar araştırılmalıdır. Prematürite, kistik fibrozis, total parenteral beslenmede riski arttırır<sup>146</sup>.

### **Endoskopi**

#### **Endoskopinin Tarihçesi**

İlk Gastroskop 1868 yılında Adolf Kusmaull tarafından yapıldı. Almanya'da Freiburg Üniversitesinde Diabetik asidozlu hastalar üzerinde çalışan Kusmaull'a endoskopik prosedürlerin insanlar üzerinde gerçekleştirebileceği fikri ilginç gelmeye başladı<sup>147</sup>.

Asistanı Hansell'i o tarihte Paris'te üreteroskopi ve sistoskopi konularında deneyimli olan Antonin-Jean Desormeaux'un yanına gönderdi. İlk Gastroskop'u distal ucu fleksibil olacak şekilde yaptı. Ancak insanlar üzerinde kullanmadı. Daha önce 1809'da Phillip Bozzini boğaza yerleştirdiği bir ayna vasıtasıyla üst özefagusu gözlemledi. Krikofaringeal sfinkterden daha ilerisini gördü<sup>148.149.150</sup>.

1879'da Edison'un akkor lambayı bulması ile endoskopinin karanlık devrinin sonuna gelindi. 1881'de Mikulicz ilk ışık kaynaklı özofagoskop'u geliştirdi. 1882-1910 yılları arasında endoskoplarda, 3 farklı tip geliştirildi. Merceksiz açık tüplerden mercekli rijit düz tüplere kadar farklı skoplar geliştirildi. 1920'de Schindler Elsner gastroskopunu kullanmaya başladı ve modifiye etti. 1923'de gastroskopik teşhis kitabı yayınlandı. Schindler 1934'de Nazi'ler tarafından 6 ay hapsedildi. 1936'da A.B.D.'ye kaçtı. 1941'de Şikago Üniversitesi'ne atandı. Amerikan Gastroskopi klubünde resmen 14 arkadaşı ile birlikte çalışmaya başladı. Gastro kamera ilk defa 1952 yılında Japonya'da Uji ve Olympus şirketi tarafından takdim edildi<sup>151.152.153</sup>.

25 yıl sonra 1977'de CCD/video-based endoscope (monokrom-CCD veya colour CCD) sistemi geliştirildi. Böylece gastrokamera sistemin en son şekli olan bugün kullandığımız video endoskopi sistemi kurulmuş oldu. Elbette

endoskopi alanındaki bu teknik gelişmeler burada kalmayacak önümüzdeki yıllarda daha ileri teknoloji ürünleri kullanılacaktır<sup>151</sup>.

### **Üst Gastrointestinal Endoskopi**

Üst Gastrointestinal Endoskopi özefagustan mideye duodenal bulbustan duodenum II. kısma kadar olan traktüsü içine alan optik esasa dayalı direk görüntüleme tekniğidir. 100 yıldan daha fazla zaman önce bir mum ışığından yararlanarak sınırlı şekilde ilk defa özefagus görülmeye çalışılmıştır. 1932'de ilk semifleksibl gastroskop Wolf ve Schindler tarafından takdim edilmiş ancak hastalar üzerinde komplikasyon riski yüksek olduğundan rahat kullanılamamıştır. 1957'de Hirschowitz ve grubunun öncülük ettiği fleksibl fiberoptik endoskoplar geliştirilmiştir<sup>154</sup>.

Günümüzde ise, teknolojik ilerlemeler sayesinde; direk önden görüşlü, dört yöne defleksiyon yapabilen, 1800kırılma kapasitesi olan, hava-su-emme kapasiteleri integre sistemle idare edilebilen ve terapötik işlemleri de yapabilen özofagogastroskoplar kullanılmaktadır. Şu anda kullandığımız forsepsler, fırçalar, mukoza boyaması için özel kataterler yanında yakın gelecekte lazer fiberler denilen "optik biopsiler" rutin kullanıma gireceklerdir<sup>155.156.157</sup>.

### **Tanısal Üst GİS Endoskopi Endikasyonları;**

- Uygun tedaviye rağmen düzelmeyen üst batında sıkıntı hissi ve sebebi açıklanamayan iştahsızlık-kilo kaybı vs. semptomlar
- Disfaji veya odinofaji
- Uygun tedavi ile düzelmeyen reflü
- İzah edilemeyen persistan kusmalar
- Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP)
- Radyolojik olarak gösterilen lezyonların konfirme edilmesi ve histolojik teşhisi için
- GİS kanamalar
- Sirotik Hastalarda varis verifikasyonu ve proflaktik skleroterapi
- Kostik alım sonucu akut hasar tespiti
- Peryodik takipler;
  - a. Barret, Familyal Adenomatöz Polipozis,
  - b. Seçilmiş özofagial, gastrik veya stomal ülserde iyileşme takibi
  - c. Önceden adenomatöz gastrik polipleri olanlar

d. Önceden yapılan skleroterapi ve varis band takibi

### **Üst GİS Endoskopi Kontrendikasyonları;**

- Kooperasyon sağlanamayan hastalar
- Yeterli deneyimi olmayan kimselerin yüksek riskli hastalara endoskopi yapması son derece sakıncalıdır (Rölatif kontrendikasyon).
- Proksimal özofagial yada faringeal obstrüksiyon
- Akut koroziv madde alımı
- Servikal vertebralarda aşırı deformasyon
- Özofagus, gastrik volvulus kompresyonu ile aortik anevrizma mevcudiyeti
- Aşırı GİS kanama

### **Endoskopide Komplikasyonlar;**

Premedikasyon yada estrüman ile ilgili komplikasyon üst GİS endoskopisinde; %0.11 civarındadır. Premedikasyon ile ilgili en yaygın komplikasyon; solunum depresyonu'dur. Endoskopik prosedür ile ilgili en ciddi komplikasyon perforasyondur. Perforasyon %0.03 görülür. Genellikle endoskopistin görme kontrolü olmadan aleti fazlaca zorlayarak itmesi sonucu oluşur. Bir başka ciddi komplikasyon; Kanamalı hastaya yapılan acil endoskopiler esnasında kanın solunum yollarına aspire edilmesi-asfiksi'dir. Üst Gİ Endoksopi ile ilişkili riskler genellikle azdır<sup>158</sup>.

## HASTA VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mersin Üniversitesi 06/08/2014 tarihli 2014/86 sayılı Tıbbi Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirildi.

### Hasta Seçimi:

Çalışmaya Nisan 2007 ile Haziran 2014 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne kronik/tekrarlayan karın ağrısı şikayetiyle başvuran, 0-18 yaş arası olan ve kronik karın ağrısı etyolojisine yönelik öykü, fizik muayene ve ilk basamak tetkikler sonucunda organik sebep saptanamayıp üst gastrointestinal sistem (GIS) endoskopisi yapılan toplam 800 çocuk hasta dahil edildi.

Hastalarla ilgili gerekli bilgilere dosyalarından ulaşıldı. Öyküde; karın ağrısının ne kadar süredir olduğu, lokalizasyonu, bulantı, kusma, gece uykudan uyandırma, dışkılama alışkanlığı, göğüste yanma, ağız kokusu ve ailede benzer şikayetlerin varlığı kaydedildi. Yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, yapılan tetkikler, endoskopi ve endoskopik biyopsi bulguları ve verilen tedaviler dosyadan elde edilerek kaydedildi. Karın ağrısının sınıflaması yapılırken, ROMA III kriterlerinden faydalanıldı. Hastalar hem cinsiyetlerine göre, hem de etyolojik sebeplerine göre ayrı ayrı değerlendirildi. İlk başta karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalara etyolojik sebebin belirlenmesi için çeşitli testler yapıldı.

Yapılan ilk değerlendirmede Hemogram, Periferik yayma, Biyokimyasal kan tetkikleri (AST, ALT, üre, kreatinin, amilaz, lipaz, sedimantasyon), Tam idrar tetkiki ve gaita mikroskopik bakısı tetkiklerinin sonucuna göre, patoloji saptanamayan hastalara tanısal amaçlı üst GIS endoskopisi gerçekleştirildi.

### Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'ne Nisan 2007 – Haziran 2014 tarihleri arasında kronik karın ağrısı veya diğer nedenlerle başvurusu
- Kronik/tekrarlayan karın ağrısını açıklayacak mevcut bir hastalığının bulunmaması, ya da mevcut hastalık varsa da tanı konmamış olması

- 0-18 yaş arasında olması

#### Çalışmadan Dışlama Kriterleri;

- >18 yaş olması
- Bilinen kronik karın ağrısı etyolojisine sahip hastalığı olması
- Yapılan ilk aşama tetkiklerde, karın ağrısını açıklayacak (idrar yolu enfeksiyonu, kabızlık, pankreatit, gastroenterit vb.) patolojik etken saptanmış olması

**Endoskopi:** %10'luk xylocain ile lokal orofarengeal anestezi, 0.3 mg/kg/doz İV midozolam, 1 mg/kg/doz İV petidine verilerek yapılan sedasyondan sonra üst GIS endoskopisi yapıldı. Duodenum III. kısmına kadar geçildi. Endoskopi esnasında sırasıyla özofagus, mide antrum ve duodenumdan en az 2 biyopsi örnekleri alındı. Mukozanın makroskopik patolojik görünümler kaydedildi. Bir biyopsi örneği hızlı üreaz testi için kullanıldı.

#### **Hızlı Üreaz Testi**

Antrumdan alınan örnek üre içeren test tüpüne konuldu. Fenol kırmızısı içeren karışımın renginin sarıdan pembeye değişmesi pozitif, sarı rengin değişmemesi ise negatif olarak değerlendirildi.

#### **Patoloji**

Endoskopi esnasında alınan biyopsi örnekleri %10'luk formaldehit içinde Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Doku örnekleri burada rutin doku takibinden sonra parafin bloklara koyuldu. Biyopsi örnekleri etüvde deparafinize edildikten sonra örneklerden hazırlanan intestinal metaplaziyi değerlendirmek için PAS Alcien Blue ve H.Pylori araştırmak için modifiye Giemza boyası ile boyandı. Boyama işleminden sonra tüm örnekler Sydney Sınıflaması'na göre değerlendirildi. H.Pylori yoğunluğu, kronik enflamasyon, akut enflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi olarak 4 farklı skorlama sub grubu 0-1-2-3 olarak değerlendirildi. Aşağıda bu skorlama gösterildi.

#### ***Helikobakter Pylori***

Yok → 0

Hafif (1-3 bakteri) → 1



Orta (Bakteri tabakası) → 2

Şiddetli (Bakteri kümeleri) →3

### **Kronik Enflamasyon**

Normal → 0 (2-5 lenfosit, plazma ve makrofaj)

Hafif (40 x 10 hücreden fazla) →1

Orta (40 x 11-20 hücre) → 2

Şiddetli (21 hücreden fazla) →3

### **Akut Enflamasyon**

Yok → 0

Hafif (5'ten az lökosit) → 1

Orta (5-10) → 2

Belirgin (11'den fazla ) →3

### **Atrofi**

Yok → 0

Hafif → 1

Orta → 2

Şiddetli → 3

### **İntestinal metaplazi**

Hafif → < %30

Orta → %30-60 arası

Şiddetli → > %60

### **Eradikasyon Tedavisi**

*H.Pylori* enfeksiyonu saptanan hastaların hepsine ağız yoluyla amoksisilin (50 mg/kg/gün), klaritromisin (15 mg/kg/gün), proton pompa inhibitörü (1mg/kg/gün) 2 bölünmüş dozda; 10 gün süreyle verildi (LAK). Tedavi sonrası eradikasyon sağlanamayan hastalara amoksisilin (50 mg/kg/gün), siproflaksosin (50mg/kg/gün) ve proton pompa inhibitörü (lansoprazol) (1 mg/kg/gün) 2 dozda 10 gün süreyle verildi(LAC).

### **C-14 Üre Nefes Testi**

Hastalara test öncesinde son 1 ay içerisinde proton pompa inhibitörleri, bizmut içeren bileşikler ve antibiyotiklerin, son bir hafta içerisinde H2 reseptör antagonistlerinin ve son 24 saat içerisinde antiasitlerin kullanılmamış olması

şartı arandı. Hastalara 1Ci C14-üre'nin (Kibion Helicap kapsül) peroral verilmesinden 20 dakika sonra "Heliprobe" marka cihaz ile üre nefes testi yapıldı. Üre nefes testi eradikasyon tedavisinden ortalama 6-8 hafta sonra bakıldı.

### **Roma III ölçütleri**

Fonksiyonel nedenli karın ağrıları Roma III ölçütlerine göre sınıflandırılmıştır. Roma III kriterleri her hastalığa özgü ayrı ayrı olarak genel bilgiler kısmında tablo halinde gösterilmiştir.

### **İstatistiksel Analiz**

Parametrelerinin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilks testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan gruplarda sürekli yapıdaki veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, uymayan gruplarda ise medyan ve yüzdelerik değerleri verilmiştir. Kategorik yapıdaki parametreler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir.

## BULGULAR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne Nisan 2007 ile Haziran 2014 tarihlerini kapsayan 7 yılı aşkın süre zarfında kronik karın ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar belirlendikten sonra, etyolojiye yönelik olarak ilk basamak tetkikler sonucunda patolojik faktör saptanmayan ve tanısız üst GİS endoskopisi yapılan hastaların incelenmesinin amaçlandığı bu çalışmaya, çalışma kriterlerini karşılayan toplam 800 çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan çocukların 388'i (%48.5) erkek, 412'si (%51.5) kız olup, ortalama yaşları  $12,1 \pm 3,9$  yıl olarak belirlenmiştir. Erkek hastaların yaş ortalaması 11,5 yıl, kız hastaların yaş ortalaması ise 12,6 yıl olarak saptanmıştır. (Tablo-10).

**Tablo 10.** Çalışmaya alınan çocukların yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı (%)	Yaş ortalaması (yıl)
Erkek	388 (%48.5)	$11,5 \pm 4,0$
Kadın	412 (%51.5)	$12,6 \pm 3,7$
Bütün Hastalar	800 (%100)	$12,1 \pm 3,9$

Yapılan değerlendirmeler sonucunda, 800 hastanın 596'sında (%74.5) organik sebepler saptanırken; 204 hastada (%25,5) fonksiyonel nedenli karın ağrıları olarak saptanmıştır. Organik patoloji saptanan hastalarda en sık görülen etyolojik sebep, hastaların 430'unda (%53,75) *H.pylori* (+) gastrointestinal hastalıklar (gastrit, duodenit, duodenal ülser, gastrik ülser vb.) olarak ortaya konmuştur. Fonksiyonel etyolojiye sahip grupta ise ilk sırada fonksiyonel dispepsi yer almaktadır (152 hasta, %19). Fonksiyonel etyolojisi olan hastaların ilk basamak tetkikleri ve endoskopisi normal sınırlarda saptanmış olup; bu hastalar ROMA III kriterlerine göre fonksiyonel sebeplere uyan hastalar olarak belirlenmiştir. Tespit edilen etyolojik sebeplerin detaylı analizi Tablo-11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Kronik karın ağrısı ile başvuran hastalarda yapılan değerlendirmede saptanan etyolojik nedenler

<b>TANI</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
H.pylori (+) gastrointestinal hastalıklar	430	53,75
Fonksiyonel dispepsi	152	19,00
Kronik nonspesifik gastrit ve duodenit	108	13,50
Fonksiyonel karın ağrısı	27	3,30
Duodenal ülser	18	2,20
İrritabl barsak sendromu	16	2,00
Reflü özefajit	14	1,75
Fonksiyonel karın ağrısı sendromu	9	1,10
Çölyak hastalığı	5	0,62
Gastrik ülser	5	0,62
Giardiazis	4	0,50
Eozinofilik özefajit	1	0,12
<b>Toplam</b>	<b>800</b>	<b>100</b>

Tabloda da görüldüğü üzere, kronik karın ağrısı ile hastaneye başvuran ve tanısız endoskopi yapılan hastalarımızda en sık tespit edilen hastalık grubu, “*H.pylori* (+) gastrointestinal hastalıklar”dır. Bu grup hastalıkların etkeni ortak bir şekilde *H.pylori* olduğu için, hepsi aynı grupta toplanarak ortak şekilde isimlendirilmişlerdir. Bu hastalıklar içerisinde en sık görüleni *H.pylori* gastriti (%54) olup, ikinci sıklıkta *H.pylori* duodeniti (%30) tespit edilmiştir.

*H.pylori* gastriti ve duodeniti olan hasta sayısı, toplam 340 hasta (%42.5) olarak tespit edilmiştir. Bunlar, hem gastrit, hem duodenit olan hem de *H.pylori* pozitifliği olan olgulardır. *H.pylori* olmayan gastrit ve duodenit olguları ise 108 hasta (%13.5) olarak saptandı.

Duodenal ve gastrik reflü olguları, *H.pylori* (+) gastrit olgularına eşlik ettiği gibi, *H.pylori* (-) olgularda da gözlenmiştir. Duodenal ve gastrik reflü toplamda 20 hastada görülmüş, bunların 12 tanesi (%60) *H.pylori* (+) gastrit olgularına eşlik ederken, 8 tanesi (%40) de *H.pylori* (-) gastrit olguları ile beraber seyretmiştir.

Reflü özefajit saptanan hastalar incelendiğinde, *H.pylori*'nin eşlik ettiği grupta bulunan 29 hastada reflü özefajit de saptanırken, *H.pylori*'nin olmadığı 14 hastada da reflü özefajit saptanmıştır. Genel oranlara bakıldığında, tüm hastaların %3,6'sında *H.pylori* ile beraber reflü özefajit saptanırken, hastaların %1,7'sinde ise *H.pylori* olmaksızın reflü özefajit saptandı.

Bu çalışmada Gastrointestinal sistem hastalıklarının *H.pylori* ile beraber ve *H.pylori* olmaksızın görülme sayıları ve yüzdeleri tablo da gösterilmiştir (Tablo 12)

**Tablo 12.** Gastrointestinal sistem hastalıklarının *H.pylori* ile beraber ve *H.pylori* olmaksızın görülme sayıları ve yüzdeleri

	H.pylori pozitif (sayı, %)	H.pylori negatif (sayı, %)	Toplam
Reflü özefajit	29 (%67)	14 (%33)	43 (%100)
Duodenal ve gastrik reflü	12 (%60)	8 (%40)	20 (%100)
Duodenal ülser	67 (%83,7)	13 (%16,3)	80 (%100)
Gastrik ülser	4 (%80)	1 (%20)	5 (%100)
Duodenal ve gastrik ülser	2 (%100)	0 (%0)	2 (%100)

Bu çalışmada hastalar ayrıca, ek şikayet açısından incelendiğinde; bu çalışmadaki tüm hastaların %53,1'inde (425 hasta) ek şikayet varlığı tespit edilmiştir. En sık kaydedilen ek şikayet, hastaların %14,2'sinde göğüste yanma, %11,2'sinde kusma ve %7,1'inde ağza acı tat gelmesi olarak kaydedilmiştir. Hastaların ek şikayetleri ile ilgili daha detaylı bilgiler Tablo-13'de gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Ek şikayeti olan 425 hastanın şikayetleri ve yüzdesel dağılımları

<b>Ek şikayet</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Göğüsde yanma	114	14,25
Kusma	90	11,25
Ağıza acı tat gelmesi	57	7,125
Ishal	28	4
Ağız kokusu	26	3,25
Kilo alamama	25	3,125
Halsizlik	12	1,5
İştahsızlık	10	1,25
Kilo kaybı	6	0,75
Anemi	4	0,5
Yutma güçlüğü	3	0,375
<b>Ek şikayeti olan toplam hasta sayısı</b>	<b>425</b>	<b>53,125</b>

Yapılan endoskopide, makroskobik olarak değerlendirme yapılmış ve endoskopi yapılan 800 hastanın 300'ünde (%37.5) endoskopi bulguları, makroskobik olarak normal saptanmıştır. Hastaların 322'sinde (%40,2) antral nodülerite saptanırken, 80'inde (%10) duodenal ülser, 72'sinde (%9) ise minimal mukozal düzensizlik saptanmıştır. Endoskopi esnasında kaydedilen makroskobik bulguların detaylı verileri, Tablo 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Endoskopi esnasında kaydedilen makroskopik bulguları

Makroskopi	Sayı, n	Yüzde (%)
Normal	300	37,5
Antral Nodülarite	322	40,2
Duodenal Ülser	80	10
Minimal mukozal düzensizlik	72	9
Reflü Özefajit	14	1,7
Mide Ülseri	5	0,6
Tarak sırtı görünümü	5	0,6
Mide ve Duodenumda Ülser	2	0,2
<b>Toplam</b>	<b>800</b>	<b>100,0</b>

Bu çalışmada endoskopi sonuçları antral nodülarite açısından değerlendirilmiştir.

Endoskopide antral nodülarite saptanan 322 hastanın 280 tanesinde (%86,9) H.pylori pozitifliği saptanmışken, 42 hastada (%13,1) ise H.pylori olmaksızın gastrit görülmüştür. Endoskopik olarak mukoza alanları normal olan 300 hastanın patolojik incelemelerinde, 52 hastada mikroskobik gastrit, duodenit, veya H.pylori pozitifliği görülmüştür.

Çalışmamıza alınan H.pylori pozitif GİS hastalığı olan 430 hastanın makroskobik incelemesinde, hastaların %63'ünde antral nodülarite, %12'sinde de duodenal ülser saptanmıştır. Hastaların %15'inde ise mukozal hiperemi mevcut olup, %10 hasta ise normal saptanmıştır.

Endoskopik olarak tarak sırtı görünümü saptanan hastaların tamamı (5/5, %100) mikroskobik olarak da Çölyak hastalığı tanısı almıştır. Çölyak hastalığı %0.6 oranında tespit edilmiştir.

Bu çalışmada hastalarda duodenal ülser %10 oranında, gastrik ülser %0,6 oranında, hem gastrik hem duodenal ülser ise %0,2 oranında saptanmıştır. Peptik ülser oranı, toplamda %10,8 olarak kaydedilmiştir.

Ülserlerin dağılımı incelendiğinde; 80 hastada duodenal ülserin organik sebeplere yol açtığı tespit edilmiştir. Duodenal ülserlerin incelenmesinde 80 hastanın 67 tanesinde (%83,75) H.pylori (+) iken; 13 tanesinde (%13,25) ise H.pylori (-) saptanmıştır. Gastrik ülser oranı, duodenal ülserlere kıyasla daha az

orandadır. Gastrik ülser saptanan 5 hastanın ise, 4 tanesinde (%80) H.pylori (+) iken, bir tanesinde ise (%20) H.pylori (-) saptanmıştır. İki hastamızda ise hem gastrik ülser hem de duodenal ülser mevcuttur. Bu hastaların H.pylori pozitifliği incelendiğinde, her iki hastada da H.pylori (+) olduğu tespit edilmiştir.

Sydney Sınıflaması'na göre; 128 ( %29,7) hastada hafif, 203 (%47,2) hastada orta, 70 (%16,2) hastada şiddetli derecede kronik enflamasyon saptandı. 29 (%6,7) hastada ise kronik enflamasyon saptanmadı.

Akut enflamasyon durumu incelendiğinde hastaların 124'ünde (%28,8) akut enflamasyon saptanmadı. Hastaların 180'inde (%41,8) hafif, 116'sında (%26,9 ) orta, 10'unda (%2,5) şiddetli akut enflamasyon saptandı.

İntestinal metaplazi şiddeti değerlendirildi: Hastaların 395'inde (%91,8) intestinal metaplazi saptanmazken, 25'inde (%5,8) hafif, 10'unda (%2,5) orta derecede intestinal metaplazi saptandı. Şiddetli intestinal metaplazi ise görülmedi (%0).

H.Pylori kolonizasyonu değerlendirildi. Hastaların 12'sinde (%2,7) kolonizasyon saptanmazken, 203'ünde (%47,2) hafif, 150'sinde (%34,8) orta, 65'inde (%9,6) ise şiddetli bakteri kolonizasyonu saptandı (Tablo 15).

**Tablo 15.** Sydney Sınıflaması'na göre değerlendirilen hastaların sonuçları

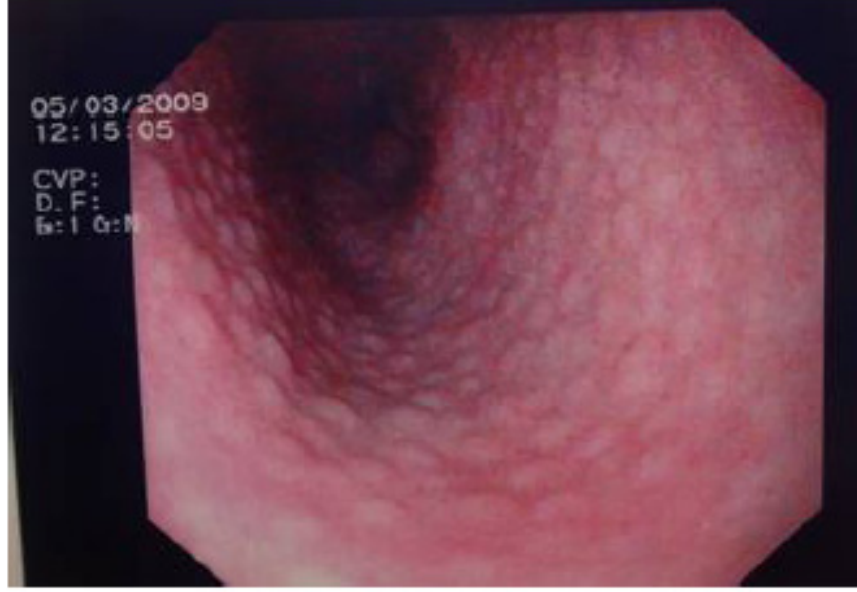
Sydney Sınıflaması	0 (yok)	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)	H.Pylori (+) Hasta Sayısı
Kronik enflamasyon	29 (%6,7)	128 (%29,7)	203 (%47,2)	70 %16,2)	430 (%100)
Akut enflamasyon	124 (%28,8)	180 (%41,8)	116 (%26,9)	10 (%2,5)	430 (%100)
İntestinal metaplazi	395 (%91,8)	25 (%5,8)	10 (%2,5)	0 (%0)	430 (%100)
H.pylori kolonizasyonu	12 (%2,7)	203 (47,2)	150 (%34,8)	65 (%15,1)	430 (%100)

Hastaların hepsi LAK (Lansoprazol, Amoksisilin, Klaritromisin) tedavisini birinci basamak olarak aldı. 430 hastanın 247'sinde (%57,4) eradikasyon sağlandı ve tedavi sonrası yapılan üre nefes testi negatif bulundu. 183 hastada

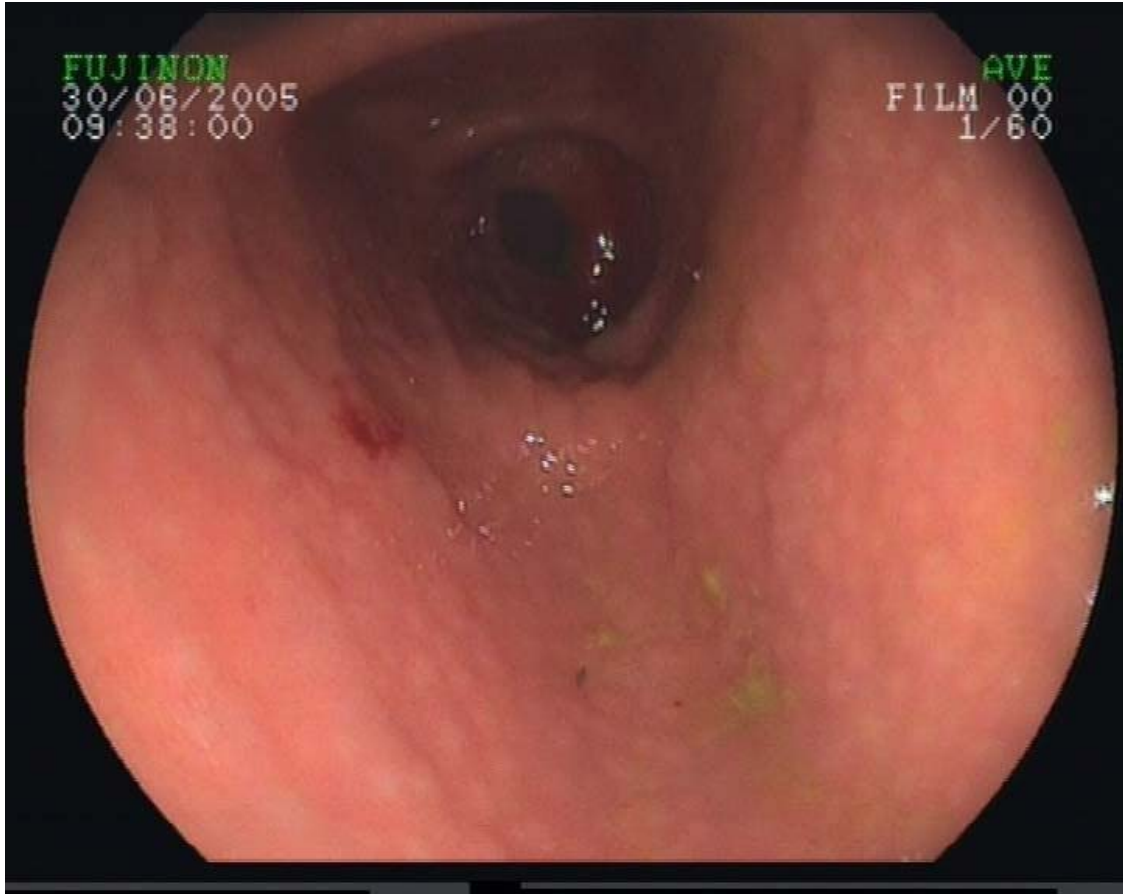


ise (%42,6) eradikasyon sağlanamadı ve üre nefes testi pozitif saptandı (Tablo 16).

Üre Nefes Testi Sonucu	N	%
Negatif	247	57,4
Pozitif	183	42,6
Toplam	430	100,0



**Şekil 1.** *H.pylori* pozitif olan bir hastanın midesinin endoskopik görüntüsünde nodularite izlenmektedir.



**Şekil 2.** Bir vakanın endoskopik görüntülemesinde, antral nodularite görünümü

H.pylori pozitifliği devam eden 183 hastanın 86'sına (%46,9) LAC (Lansoprazol, Amoksisilin, Siprofloksasin) tedavisi verildi. 8 hastaya da (%4,3) LAM (Lansoprazol, Amoksisilin, Metronidazol) tedavisi verildi. LAC verilen grupta 86 hastanın 22'sinde (%25,5) eradikasyon sağlanırken, LAM verilen gruptaki 8 hastanın 4'ünde (%50) eradikasyon sağlandı. (Tablo 17).

**Tablo 17.** Hastaların aldıkları tedavi protokolleri ve Eradikasyon Oranları

Tedavi	Sayı (%)	Eradikasyon oranı, sayı (%)
LAK (Lansoprazol, Amoksisilin , Klaritromisin)	430	247 (%57,4)
LAC (Lansoprazol, Amoksisilin, Siprofloksasin)	86	22 (%25,5)
LAM (Lansoprazol, Amoksisilin, Metronidazol)	8	4 (%50)

*H.pylori* pozitifliği olan 430 hastanın üreaz testi değerlendirmesi yapılmış, ve bu hastaların 132'sinde üreaz testi negatif gelirken, 298 hastada ise üreaz testi pozitif saptanmıştır. (Tablo-18)

**Tablo 18.** H.Pylori pozitifliği olan hastalara yapılan üreaz testi ve sonuçlarının gösterimi

<b>ÜREAZ</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Negatif	132	30,6
Pozitif	298	69,4
Toplam	430	100

Sydney sınıflamasına göre, kronik enflamasyon hafif olarak saptanan 128 hastanın tedavi sonrası üre nefes testi (ÜNT) 100 (%78,1) hastada negatif gelirken, 28 hastada (%21,9) hastada ÜNT pozitif saptanmıştır. Orta derece kronik enflamasyon saptanan 203 hastanın 110'unda (%54,1) test negatif, 93 hastada ise (%45,9) test pozitif saptanmıştır. Şiddetli kronik enflamasyon

saptanan 70 hastanın ise; tedavi sonrası 24'ünde (%34,2) test negatif, 46'sında ise (%65,8) üre nefes testi pozitif saptanmıştır.

Kronik enflamasyon şiddeti ile hastaların tedavi sonrası üre nefes testi sonuçları karşılaştırıldığında, enflamasyon şiddeti azaldıkça, eradikasyon oranının arttığı saptanmıştır

Yine Sydney sınıflamasına göre, akut enflamasyon ile eradikasyon arasındaki ilişki de üre nefes testi ile değerlendirilmiştir. Akut enflamasyon derecesi hafif olan 180 hastanın 120'sinde (%66,6) üre nefes testi negatif bulunurken, 60 hastada ise (%33,4) üre nefes testi pozitif saptanmıştır. Orta düzeyde akut enflamasyonu olan 116 hastanın ise, 60'ında (%51,7) üre nefes testi negatif saptanmıştır. Geri kalan 56 hastada ise (%48,3) üre nefes testi pozitifliği gösterilmiştir. Şiddetli akut enflamasyonu olan 10 hastanın ise, 2 tanesinde (%20) üre nefes testi negatif iken, 8 tanesinde (%80) üre nefes testi pozitifliği saptanmıştır.

Akut enflamasyon ile tedavi sonrası üre nefes testi sonuçları karşılaştırılmış, ve elde edilen sonuçlara göre akut enflamasyonun şiddeti azaldıkça tedavi ile sağlanan eradikasyon oranları da artmış olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada Türkiye'nin en büyük ilk 10 şehri arasında yer alan Mersin'de bulunan tek üçüncü basamak hastane olan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Birimi'ne kronik karın ağrısı şikayeti ile başvuran öykü, fizik muayene ve ilk basamak tetkiklerinde organik neden saptanmayıp, endoskopi yapılan hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kronik karın ağrısı (KKA), çocukluk çağında sık karşılaşılan, okul çağındaki çocukların %10-15'ini etkileyen bir semptomdur<sup>6</sup>. Apley tarafından 1958'de en az üç ay süreyle, günlük aktiviteyi etkileyecek şiddette üç veya daha fazla karın ağrısı atağı olarak tanımlanmıştır<sup>7</sup>. Organik nedenler çocukta tespit edilebilen fizyolojik, yapısal veya biyokimyasal değişikliklere yol açtığından KKA olan çocuğa tanısall yaklaşımında, rutin testlerin organik nedenleri belirleme ve ekarte etmede faydalı olduğu bildirilmektedir. Ancak organik nedenler ekarte edildikten sonra ağrının fonksiyonel olduğu söylenebilir<sup>4,8</sup>.

2001 yılında, Saltık ve ark.<sup>159</sup> Ankara'da yaptıkları çalışmada kronik karın ağrısı şikayeti olan 180 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastaların 124'ünde (%68,9) organik neden tespit edilirken, 56 tanesinde (%31,1) ise fonksiyonel karın ağrısı olarak sınıflandırılmıştır. En sık organik neden, hastaların %52,4'ünde H.pylori gastriti olarak belirlenmiştir. Fonksiyonel grupta ise fonksiyonel kabızlık birinci sırada, fonksiyonel dispepsi ise ikinci sırada çıkmıştır<sup>159</sup>.

Bizim çalışmamızda da, Saltık ve ark.<sup>159</sup> çalışmasına çok benzer şekilde, hastaların yaklaşık %70'inde organik nedenler saptanmıştır. En sık rastlanan organik neden, bizim çalışmamızda da hastaların %53,7'sinde tespit edilen H.pylori ilişkili GİS hastalıklarıdır. Fonksiyonel etyolojiye sahip karın ağrıları hastaların %30 kadarında tespit edilmiştir. En sık fonksiyonel etken, fonksiyonel dispepsi olarak belirlenmiştir. Bu açıdan, her ne kadar 13 sene önce yapılmış olsa da, Saltık ve ark.<sup>159</sup> çalışmasının bulguları ile bizim bulgularımız oldukça örtüşmektedir.

2014 yılında yayınlanan bir çalışmada, Özgenç ve ark.<sup>160</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ayaktan pediatri polikliniğine başvuran hastalar arasından rastgele seçtikleri 660 çocuğa, ROMA III kriterlerini uygulayarak, fonksiyonel karın ağrısı sebeplerini araştırmışlardır. Yazarlar, organik bir hastalığı olan çocukları değerlendirme dışı bıraktıktan sonra; hastaları 4-10 yaş ve 10-18 yaş olarak iki gruba ayırmışlardır. 4-10 yaş arası 270 hasta ve 10-18 yaş arası 360 hastada yaptıkları incelemede; 4-10 yaş arası hastaların %27,3'ünde, 10-18 yaş arası hastaların ise %32,1'inde fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanısı koymuşlardır. En sık konan tanı; çalışmadaki hastaların %20'sinde tespit edilen "irritabl barsak sendromu" iken, ikinci sıklıkta gözlenen tanı ise %8 hastada görülen "fonksiyonel dispepsi" olarak raporlanmıştır. Diğer tanıları ise abdominal migren, fonksiyonel karın ağrısı, siklik kusma sendromu gibi hastalıklardır<sup>160</sup>.

Özgenç ve ark.<sup>160</sup> çalışmasında, polikliniğe herhangi bir şikayetle başvuran hastalar rastgele seçilerek çalışma yürütüldüğünde bile, hastaların yaklaşık %30'unda fonksiyonel kökenli karın ağrısı sebeplerinin görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, polikliniğe sadece kronik karın ağrısı ile başvuran hastalar incelendiği halde, hastaların %70 kadarında organik sebep, %30 kadarında ise fonksiyonel sebepler saptanmıştır. Bu durumda, hastalar ister karın ağrısı ile ister başka sebeplerle başvursunlar, çocuk polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık üçte bir kadarında fonksiyonel kökenli karın ağrısı varlığı tespit edilmiştir<sup>160</sup>. Bütün bu sonuçlar, çocuk yaş grubunda fonksiyonel karın ağrısının önemini ortaya koymaktadır.

Soylu ve ark.<sup>161</sup> 2009 yılında İzmir Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptıkları çalışmada 135 hastayı incelemişlerdir. Hastaların %59'unda fonksiyonel gastrointestinal hastalık saptayan yazarlar, hastaların tamamına endoskopi yapmadıklarını belirtmişlerdir<sup>87</sup>. Bizim çalışmamızda ise fonksiyonel gastrointestinal hastalık oranı daha düşük saptanmıştır. Bunun olası sebebi de, Soylu ve ark. çalışmasındaki bütün hastalara endoskopi yapılmamış olması olarak değerlendirilebilir. Bu da endoskopinin KKA'da tanısal önemini gösterebilir.

Walker ve ark.<sup>162</sup> karın ağrısı ile ilişkili fonksiyonel gastrointestinal hastalık düşündükleri olguları sınıflandırdıklarında, fonksiyonel dispepsi %15,9 fonksiyonel karın ağrısı %8, irritabl barsak sendromu %44 ve karın migreni %4,7 olarak belirlemişlerdir<sup>162</sup>.

Schurman ve ark.<sup>163</sup> çalışmasında ise en sık tespit edilen tanı fonksiyonel dispepsi (%57) olup, irritabl barsak sendromu ise %12 oranında tespit edilmiştir. Bunları takiben, hastaların %10'unda fonksiyonel karın ağrısı tespit edilmiştir<sup>163</sup>.

Bizim çalışmamızda ise, fonksiyonel etyolojiye sahip hasta sayısı toplam 204 hasta olarak belirlenmiştir. Bu 204 hastanın 152'sinde (%74) fonksiyonel dispepsi, 27'sinde (%13) fonksiyonel karın ağrısı, 16 hastada (%7,8) irritabl barsak sendromu ve 9 hastada ise (%4,4) fonksiyonel karın ağrısı sendromu tespit edilmiştir.

2014 yılında yayınlanan bir başka çalışmada, Vatansever ve ark.<sup>164</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine kronik karın ağrısı ile başvuran 4-18 yaş arası çocukları incelemişlerdir. Toplam 324 hastanın incelendiği çalışmada; hastaların %31,7'sinde organik sebepli, %68,3'ünde ise fonksiyonel nedenli karın ağrısı tespit edilmiştir. Fonksiyonel gruptaki hastaların %40,1'inde fonksiyonel dispepsi, %32,5'unda fonksiyonel karın ağrısı, %22,5'unda fonksiyonel kabızlık tespit edilmiştir. Yazarlar ayrıca, fonksiyonel karın ağrısının daha küçük yaşlarda, organik karın ağrısının ise daha ileri yaşlarda görüldüğünü belirtmişlerdir<sup>164</sup>.

Bizim çalışmamızda ise, hastaların yaklaşık %30'unda fonksiyonel, %70'inde ise organik sebepli karın ağrısı saptanmıştır. Bu sonuçlar, Vatansever ve ark.<sup>164</sup> çalışması ile zıt sonuçlar gibi görünmektedir. Ancak Vatansever ve ark.<sup>164</sup> çalışmasında, fonksiyonel karın ağrısının daha küçük yaşlarda, organik karın ağrısının ise daha ileri yaşlarda görüldüğünün bildirilmiş olması önemlidir. Çünkü bizim hastalarımızın ortalama yaşları 12,1 yıldır. Yani, Vatansever ve ark.<sup>164</sup> çalışması ile bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar arasındaki çelişkinin olası sebebi; bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasının daha ileri yaş olması olabilir. Bu durum da, sözkonusu çalışmada bildirilen sonuçla örtüşmektedir.

Apley'in 1958 yılında bahsettiği gibi, tekrarlayan karın ağrılı hastaların büyük bölümünde sebep bulunamadığını, ve bu hastaların fonksiyonel karın ağrısı olarak sınıflandırıldığını bildirsede<sup>7</sup>, bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar bunun aksini göstermektedir. Bu çalışmada incelenen 800 hastanın %70'inde altta yatan organik bir hastalık belirlenmiştir. Yani, bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tekrarlayan karın ağrısının sebeplerinin büyük bölümü fonksiyonel değil, organik nedenlerdir. Çalışma sonuçlarımızın literatürde daha önce yayınlanmış sonuçlarla çelişmesinin birkaç olası sebebi mevcuttur. Son zamanlarda endoskopi ve diğer tanı koyma yöntemlerindeki gelişmeler, teknolojik ilerlemeler ve genel anlamda hastaneye başvuru oranlarındaki artış, bu durumun olası sebeplerinden biridir. Eskiden, mevcut tanısız yöntemlerle ve teknolojisi çok da gelişmemiş endoskopik araçlarla tanı konamayan bazı hastalar, "fonksiyonel" etyolojiye dahil edilirken, günümüzde bu hastaların karın ağrıları, daha büyük oranda organik sebeplere bağlanmaktadır. Bu sonuçların bir diğer olası sebebi de şudur, bu çalışma üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yürütülmüştür. Üçüncü basamak hastaneye gelen hastalar, genel anlamda şikayeti ve hastalığı daha uzun süredir mevcut olan, ya da hastalığın yaşam kalitesini daha fazla bozduğu hastalardır. Hastalığı daha hafif olan, organik bir sebebi daha alt basamak bir hastanede tespit edilen hastalar genellikle üniversite hastanesine başvuracak aşamaya gelmeden iyileşmektedir. Daha alt basamak sağlık kurumlarında çalışan doktorlar, genellikle tanı koyamadıkları ve etyoloji araştırılması gereken hastaları, daha kapsamlı olanaklara sahip olduğu gerekçesiyle üniversite hastanelerine göndermektedirler. Çalışmamıza alınan hastalar, kronik karın ağrısı ile hastaneye başvuran hastaların tamamı değildir. Hastaneye kronik karın ağrısı ile başvuran hastaların bir kısmında ilk basamak değerlendirmeler ile tanı konurken, bir kısmı hastaneye başvurmamaktadır. Çalışmamıza sadece hastaneye başvuran, ve ilk basamak değerlendirme ile tanı konamayan hastalar alındığı için, fonksiyonel karın ağrısı oranları olduğundan daha az çıkmış olabilir. Çalışmamıza 800 hasta gibi görece fazla sayıda hasta alınmış olsa da, bahsedilen sebeplerden dolayı bizim çalışmamızda organik nedenli karın ağrıları daha yüksek oranda saptanmış olabilir.



*H.Pylori*, dünyadaki en yaygın kronik enfeksiyon hastalığı etkenidir. 1989'da mikroorganizmanın bulunmasından günümüze kadar, bakteri ve neden olduğu hastalıklar hakkında geniş bilgi birikimine sahip olunsada; klinik semptomlar, tanı yöntemleri, virulans faktörlerinin klinik önemi ve tedavi endikasyonları hakkında araştırmalar devam etmektedir<sup>165.166</sup>.

Epidemiyolojik çalışmalar, *H.Pylori* prevalansının, ülke ve toplumların gelişmişlik düzeyleri ile büyük paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur<sup>165</sup>. Tüm dünya nüfusunda enfeksiyon riski yaşla ve sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yıllık *H.Pylori* enfeksiyonu insidansı %0.5-1 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %10 civarındadır<sup>91</sup>. Gelişmekte olan ülkelerde çocukların tamamına yakını *H.Pylori* ile enfekte iken, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında *H.Pylori* prevalansı oldukça düşüktür. Enfeksiyonun kazanılmasında gelir ve eğitim düzeyindeki düşüklükle birlikte çocukluk çağında kalabalık ortamda yaşamak en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>166</sup>.

Ülkemizde *H.Pylori* prevalansı oldukça yüksektir. Nüfusun %80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır. Değişik bölgelerde yapılan çeşitli seroprevalans çalışmalarında %60-80 arasında oranlar verilmektedir<sup>167.168</sup>.

KKA olan çocuklarda *H.Pylori* enfeksiyonunun yüksek oranda saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kaze ve ark.<sup>169</sup> %25, Delgado ve ark.<sup>171</sup> %48.7, Pakistandan Hafaez<sup>172</sup> %75 *H.Pylori* enfeksiyonunun etken olduğunu göstermişlerdi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise KKA'da *H.Pylori* enfeksiyon sıklığı çocuklarda %23-78.7 arasında bildirilmiştir<sup>170</sup>. Özen ve ark.<sup>173</sup> ise *H.Pylori* enfeksiyon sıklığını %60.3 olarak bulmuşlardır. Frank ve ark.<sup>174</sup> KKA olan çocukların %40'ında *H.Pylori* enfeksiyonu saptamış ve isviçre dışında etnik gruplardan gelen hastalarda oranın %83'e kadar yükseldiğine dikkat çekmişlerdir<sup>174</sup>. Bu yüzden KKA olan çocuklarda *H.Pylori* enfeksiyonu akılda tutulmalıdır.

Ukarapol ve ark.<sup>175</sup> tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle endoskopi yaptıkları olguların %28,9'unda *H.Pylori* 'yi pozitif bulmuşlardır<sup>175</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle endoskopi yapılan olguların %60,3'ünde *H.Pylori* pozitif bulunurken, karın ağrısı olmayan olguların

%20,8'inde *H.Pylori* pozitif bulunmuştur. *H.Pylori* enfeksiyonunu, tekrarlayan karın ağrısı ile ilişkilendiren ve *H.Pylori* enfeksiyonunda en sık semptomun karın ağrısı olduğunu bildiren yayınlar olmasına karşılık, herhangi bir dispeptik semptomun *H.Pylori* enfeksiyonuna spesifik olmadığı da ileri sürülmüştür<sup>101.102</sup>.

Özen ve arkadaşlarının<sup>178</sup> yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda polikliniğimize kronik karın ağrısı nedeniyle başvuran ve endoskopi yapılan hastaların %53,75'inde *H.Pylori* enfeksiyonu saptandı. Bu yüksek prevalansın sebebi yaşadığımız ilin sık göç alması ve sosyoekonomik düzeyin düşük olması ile ilgili olabilir. *H.Pylori* enfeksiyonu başlıca gastroduodenal mukoza ile ilişkili birkaç klinik rahatsızlığa neden olmaktadır. Bununla birlikte tekrarlayan karın ağrısı, anemi ve büyüme gelişme geriliği gibi birçok klinik bulgu veya rahatsızlıkla arasındaki ilişki bilinmektedir<sup>177.179</sup>.

Üst GİS endoskopisi, hem *H.Pylori* tanısının konulmasında gerekli olan doku örneğinin alınması için hem de gastroduodenal patolojinin görülmesinde kullanılan girişimsel tanı yöntemidir<sup>28</sup>.

Özellikle antral mukozada kaldırım taşı şeklinde nodüleritenin görülmesi *H.Pylori*'ye bağlı gastriti düşündürür<sup>180</sup>. Son zamanlarda çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada 93 *H.Pylori* pozitif olgunun 27'sinde (%29) mukozal hiperemi, 48'inde (%52) mikronodüler görünüm ve 18'inde (%19) ise normal mukoza görünümü hakim idi.

Ülkemizden Özçay ve ark.<sup>181</sup> çalışmasında ise; 102 *H.Pylori* pozitif olgunun 66' sında (%64,7) antral mukozada nodülarite görünümü, 6' sında (%5,9) antral hiperemi, 2'sinde (%1,96) duodenal ülser ve 28' inde (%27,5) ise normal endoskopik görünüm saptanmıştır<sup>181</sup>.

Tutar ve ark.<sup>182</sup> yaptığı bir çalışmada 2 yaşından küçük 152 hastada % 55 hastada gastrit, %17,5 hastada antral nodülarite ve %30 hastada duodenit görülmüştür.

Doğan ve ark.<sup>183</sup> yaptığı çalışmada endoskopi esnasında olguların %73,6'sında antral nodularite, %10'unda antral hiperemi, %13'ünde mide ülseri,

%13'ünde bulbus veya duodenum mukozasında hiperemi ve %1,2'sinde duodenal ülser bulunmuştur.

H.Pylori enfeksiyonu tanısında pek çok girişimsel veya girişimsel olmayan tanı yöntemi uygulanabilir. ÜNT, dışkıda antijen testi, kanda antikor tayini sık kullanılan girişimsel olmayan tanı yöntemleridir. Kültür, histoloji ve üreaz testleri ise girişimsel bir işlem olan endoskopi kullanımını gerektirmektedir<sup>29</sup>. Bunlardan histolojik inceleme altın ölçüt olarak kabul edilmektedir<sup>184</sup>.

Üreaz testi H.Pylori 'nin üreaz üretmesi, dolaylı yolla gösterilmesine olanak sağlar. Çocuklarda da bakteri yoğunluğu az olabileceğinden, duyarlılığı erişkinlere göre daha azdır ve geç reaksiyon gözlenebilir. Testin duyarlılığı %89-98, özgüllüğü %93-100 arasında değişmektedir<sup>185</sup>.

Polat ve arkadaşlarının<sup>186</sup> yaptığı bir çalışmada hızlı üreaz testinin duyarlılığı %74,5 ve yalancı negatiflik oranı %25,5; özgüllüğü ise %86,36 yalancı pozitiflik oranı ise %13,64 olarak bulundu. Madani ve ark.<sup>187</sup> histolojide tespit edilen bakteri yoğunluğu ile hızlı üreazın pozitifleşmesi arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirlemişlerdir. Chen ve ark.<sup>188</sup> da bu tespiti teyit eder tarzda, histolojide bakteri yoğunluğu az olan hastalarda hızlı üreazın yalancı negatiflik oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Vassallo ve ark.<sup>189</sup> aynı hastalardan tek, iki ve üç biyopsili hızlı üreaz testleri yaparak biyopsi sayısının etkisini objektif olarak ortaya çıkarmışlardır. Bu yöntemle histolojiden bile daha fazla pozitiflik verdiği görülmüştür. Çalışmamızda üreaz pozitifliği % 70,3 olarak saptandı. Literatürde verilen oranlar arasındaki bu büyük fark malzemenin kalitesi, biyopsinin yeri ve sayısı, biyopsi örneğindeki basilin yoğunluğu ve hastaların gastrik asid üretimini baskılayan ilaç kullanımı (antibiyotik ve proton pompa inhibitörü) olabileceğini düşünülür.

Çocuklarda H.Pylori enfeksiyonun başarılı tedavisi hem gastrointestinal semptomları düzelterek hem de erişkin yaşlarda ülser veya gastrik kanser gelişimini azaltacaktır. Bu nedenle eradikasyonun gösterilmesi önemlidir. Eradikasyon oranı için üre nefes testini endoskopi ve histoloji ile karşılaştırılan bazı çalışmalarda iki yöntem birbirine eş değer bulunmakla beraber eradikasyonun değerlendirilmesinde endoskopinin tekrarından daha uygun

olduğu belirten çalışmalarda vardır<sup>180</sup>. Çalışmamızda eradikasyonun gösterilmesinde üre nefes testi kullanıldı.

Çalışmamızda histopatolojik incelemede H.Pylori enfeksiyonu olan hastaların tümünde antral doku örneklerinde mikroorganizma gösterilmiş ve endoskopi de normal görünen hastaların bazılarında bile mikroskopik olarak gastrit saptanmıştır. Bu da endoskopik bulgular normal olsada histolojik değerlendirmenin tanıdaki önemini göstermektedir.

Sydney Sınıflaması ile gastritlerin klinik, endoskopik ve morfolojik ilişkileri konusunda kolaylık sağlanmıştır<sup>191.192</sup>.

Çalışmamızda histopatolojik değerlendirmede Sydney Sınıflaması kullanıldı. Çocuklarda yapılan çalışmalarda H.Pylori gastriti ,lamina propriada lenfosit ve plazma hücrelerinin artışı ile giden kronik gastrit veya az bir kısmında da bunlara polimorfonükleer lokositler ve eozinofillerin eşlik ettiği kronik aktif gastrit şeklinde tanımlanmaktadır<sup>193</sup>.

Literatürde H.Pylori enfeksiyonun gastrik kanser gelişiminde önemli olduğu ortaya atılmaktadır<sup>194.195</sup>. Özellikle mukozal atrofi ve intestinal metaplazinin yıllar içinde gastrik kanser gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir<sup>196</sup>. Gastrik mukozal atrofi ve intestinal metaplazinin çocukluk çağında H.Pylori ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır<sup>197</sup>. Çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda gastrik atrofi ve intestinal metaplaziye genellikle rastlanmamaktadır<sup>198</sup>. Yetişkinerde prekanseröz olarak değerlendirilen bu durum çocukluk çağında tam olarak değerlendirilmemiş çocuklarda yapılan farklı çalışmalarda prevalansı %0-72 arasında farklı değerler bulunmuştur<sup>199</sup>.

Literatürde birçok çalışmada ise çocuklarda genellikle hafif derecede enflamatuar yanıt saptanırken<sup>200.201</sup> Peru, Kolombiya, Japonya, Yunanistan gibi yüksek H.Pylori prevalansının görüldüğü ülkelerde gastrik mukozada şiddetli enflamatuar yanıt saptanması da yüksek prevalansla şiddetli enflamatuar yanıtın ilişkili olduğunu düşündürmektedir<sup>194.202.203.204</sup>. Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak ülkemiz yüksek prevalansa sahip olmasına karşın kronik enflamasyon, akut enflamasyon ve kolonizasyon genellikle hafif ve orta derecede saptandı.

Günümüzde H.Pylori tedavisinde tek bir antibiyotığın yeterli olmadığı birden çok sayıda ilacın birlikte kullanılması gerektiği ifade edilmektedir<sup>205</sup>. Omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin tedavisinin üçlü kullanımı çocukların

%74'ünde H.Pylori'yi yok ederken, tek başına antibiyotiğin kullanımı durumunda bu oran %9'dur<sup>206</sup>.

Doğan ve ark'nın<sup>183</sup> yaptığı çalışmada amoksisilin, klaritromisin ve lansoprazol kullananların %87,5'inde, amoksisilin, klaritromisin ve omeprazol kullananların %83,6'sında, metronidazol, klaritromisin ve omeprazol kullananların %61,5'inde ve klaritromisin, metronidazol ve bizmut tedavisi alanların ise %85,7'sinde eradikasyon saptanmıştır.

Özçay ve ark.<sup>181</sup> da H.Pylori ile enfekte semptomatik çocuklarda ikili antibiyotik (klaritromisin ve amoksisilin) ve bir proton pompa inhibitöründen oluşan üçlü tedavi uygulamışlar ve eradikasyon oranının %76 olarak bulmuşlar. Çalışmamızda hastalara standart 3'lü tedavi verildi. Hastalarımıza üre nefes testi ile eradikasyon oranı %53,9 olarak saptandı. Literatürden daha düşük saptanmasının nedeninin hastaların tedaviye uyumsuz olması, klaritromisin direnci yada enflamasyonun şiddeti olabileceği düşünüldü. H.Pylori'nin eradike edilemediği vakalarda ikinci basamak tedavi önerilmektedir. Ancak çocukluk çağında ikinci basamak eradikasyon tedavisi alan hastaların takibi ile ilgili yayın sayısı kısıtlıdır.

Dore ve ark'nın<sup>207</sup> yaptığı çalışmada hastalara standart 3'lü tedavi sonrası eradikasyon sağlanamayan 34 hastaya ikinci basamak tedavi (esomeprazole 20 mg, ciprofloxacın 500 mg, and metronidazole 500 mg günde 2 kez) verilmiş ve eradikasyon oranı % 65 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise 2. basamak tedavi verilen hastaların eradikasyon oranı %27,7 olarak bulundu. Eradikasyon oranlarımızın düşük olmasının sebebi hastaların tedaviye uyum sağlamamış olması, antibiyotik direncine ve inflamatuvar skoru yüksek olmasına bağlı olabilir. Tedavide en uygun politika; mümkünse antibiyotik duyarlılık testi yapmak yada en azından o bölgede antibiyotik duyarlılığı bilinen ilaçları kullanmaktır. Bir çalışmada antibiyogram sonuçları beklenmeden tedavi verilen grupta vakaların %81'inde eradikasyon sağlanırken, antibiyograma göre tedavi verilenlerde %99 eradikasyon (steroid alan bir vaka hariç) sağlanmıştır<sup>208</sup>. Tedaviye yanıt alınamamasında, ilaç yan etkileri veya hasta uyumsuzluğu nedeniyle, ilaçların uygun alınmaması ve ilaç direnci başlıca sebepler olarak gösterilmektedir. Yanıt alınamayan durumlarda direnç gelişimi göz önüne alınarak tedavi modifikasyonu yapılmakta, farklı antibiyotiklerle ardışık tedaviler, ikinci basamak veya kurtarma tedavileri yapılmaktadır<sup>208</sup>.

H.pylori enfeksiyonu ile ilgili çocuklarda yapılan ilaç direnci çalışmaları çok sınırlı sayıdadır. Özçay ve ark.<sup>181</sup> 33 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, toplam %54,6 hastada ilaç direnci tespit etmişlerdir. Çalışma grubunun %18,2'sinde klaritromisin direnci, %36,4'ünde metronidazol direnci saptanırken, amoksisilin ve tetrasiklin direnci tespit edilmemiştir. Malatya İnönü Üniversitesi'nde Karabiber ve ark.<sup>209</sup> yaptıkları çalışmada 51 olgunun antibiyogramını incelemişler, ve sonuçlara göre olguların %23,5'unda klaritromisin direnci, %11,7'sinde metronidazol direnci ve %3,9'unda ise amoksisilin direnci tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda antibiyogram çalışılmamış olsa da, H.pylori pozitif saptanan olgulara verilen LAK ve LAC tedavisi sonrası eradikasyon oranları yaklaşık %60 olarak tespit edilmiştir. Bu da, bizim çalışma grubumuzdaki hastaların yaklaşık %40'ında antibiyotik direnci olduğunu düşündürmektedir. Yaptığımız çalışmada belirtilen birçok faktörün yanında, enflamasyonun derecesi ve H.Pylori bakteri kolonizasyon yoğunluğunun da eradikasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmada, histopatolojik incelemede; kronik enflamasyon, akut enflamasyon, H.Pylori bakteri kolonizasyonu ile eradikasyon oranları incelendiğinde tüm yaş gruplarında kronik enflamasyon, akut enflamasyon ve kolonizasyon şiddeti ile eradikasyon arasındaki ilişki anlamlı saptanmıştır. Kolonizasyon ile doğru orantılı olarak kronik enflamasyon ve akitivite artmakta ve enflamasyon ve kolonizasyon şiddeti arttıkça eradikasyon oranları azalmaktadır.

2014 yılında yayınlanan bir çalışmada, Karakoyun ve ark.<sup>210</sup> Ege Üniversitesi'nde yaptıkları bir çalışmada, tekrarlayan karın ağrısı şikayeti olan 91 hastaya endoskopi yapmışlar ve sonuçları incelemişlerdir. Organik bir karın ağrısı etyolojisi, veya bu etyolojiyi düşündürecek alarm semptomların varlığı durumunda, çocuklar çalışma dışı bırakılmışlardır. Ayrıca, ROMA III kriterleri de sorgulanmış ve bu kriterleri karşılayan fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olan çocuklar da çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmada incelenen 91 çocuktan 10'unda (%11) safra reflüsü tespit edilmiştir. Safra reflüsü tespit edilen bu hastalara, ursodeoksikolik asit tedavisi verildikten sonra klinik yakınmaların kontrol altına alındığı tespit edilmiştir. İncinur ve ark.<sup>159</sup> 2001 yılında yaptığı çalışmada 180 hastanın 6'sında safra reflüsü tespit etmiştir. Bu sonuçlar; karın

ağrısı ile başvuran ve endoskopi yapılan hastalarda tespit edilen safra reflüsü gibi anormalliklerin tedavi sonrası kolayca düzeldiğini göstermesi açısından önemlidir. Bizim de çalışmamızda vurguladığımız üzere, kronik karın ağrılı çocuklara endoskopi yapılmasının önemi bir kez daha ortaya konmuştur. Endoskopi yapılan çocuklarda tespit edilen anomalilerin tedavi edilmesi sayesinde hastaların kolayca düzeldikleri gözlenmiştir.

Uğraş ve ark.<sup>211</sup> 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada 357 hasta üzerinde çalışmışlar ve bunların 4'ünde intestinal giardiazis tespit etmişlerdir. Hastaların tedavi sonrası giardiazis açısından yapılan gaita tetkiki normal olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, 800 hastanın sadece 2 tanesinde giardiazis saptanmıştır. Bizim vakalarımıza tedavi verildikten sonra, benzer şekilde giardiazis açısından gaita tetkiki normal saptanmıştır.

2014 yılında yayınlanan bir başka çalışmada<sup>212</sup>, Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde organik nedenli karın ağrılarının dışlandığı 86 hasta üzerinde yürütülen çalışmanın sonuçlarına göre; hastaların %16,3'ünde laktoz intoleransı, %12,8'inde de fruktoz intoleransı tespit edilmiştir. Bu hastaların diyetleri düzeltildikten sonra, yakınmalarının tamamen düzeldiği bildirilmiştir<sup>137</sup>. Bizim çalışmamızda laktoz ve/veya fruktoz intoleransı çalışılmamıştır, ancak laktoz ve/veya fruktoz intoleransı da kronik karın ağrısına yol açabileceği için önemli birer etyolojik neden olarak karşımıza çıkmaktadır.

Demir ve ark.<sup>213</sup> 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında, endoskopik görünümü normal olan hastaların %21'inde histopatolojik anormallik saptadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, endoskopisi normal olan hastaların histopatolojik incelemesinde, hastaların bir bölümünde patolojik bulguların tespit edilmiş olması, Demir ve ark., çalışması ile uyumludur. Her iki çalışmanın sonucu da, endoskopide makroskobik olarak herhangi bir patoloji saptanmamış hastalarda da, histopatolojik incelemenin faydalı olabileceğini ortaya koymaktadır.

İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan ve 2014 yılında yayınlanan bir başka çalışmada, Kızılkın ve ark.<sup>214</sup> toplam 295 hastaya üst GİS endoskopisi yapmışlar ve sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu çalışma sonucuna göre, hastalarda en sık tespit edilen anomali %71,2 ile H.pylori-ilişkili gastrointestinal hastalıklardır. Hastaların %2,5'unda Çölyak hastalığı tespit

edilmiştir. Peptik ülserli vakaların %70'inde de H.pylori pozitifliği tespit edilmiştir<sup>214</sup>.

Bizim çalışmamızda elde edilen bulgulara göre de, üst GİS endoskopisi yapılan kronik karın ağrılı çocukların %53,7'sinde H.pylori-ilişkili hastalıklar saptanmış, %0,6 hastada ise Çölyak hastalığı tespit edilmiştir. Bu yönüyle Kızılkın ve ark. Çalışmasında elde edilen bulgular, bizim bulgularımızla benzerdir. Ayrıca sözkonusu çalışmada peptik ülserli olguların yaklaşık üçte ikisinde H.pylori pozitif saptanırken, bizim çalışmamızda da peptik ülserli vakaların %73'ünde H.pylori pozitifliği tespit edilmiştir. Bu yönüyle de çalışmamızın bulguları, Kızılkın ve ark.<sup>214</sup> çalışması ile benzerlik göstermektedir.

Ecevit ve ark.<sup>215</sup> 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında peptik ülseri hastaların %63'ünde H.pylori pozitifliği saptamışlardır. Bizim çalışmamızda tespit edilen oran (%73) da Ecevit ve ark., çalışması ile uyumludur.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle; retrospektif çalışma dizaynı sebebiyle bazı veriler gözden kaçmış olabilir ve hastaların geriye dönük incelenmesi nedeniyle verilerin güvenilirliğinden emin olunamayabilir. İkinci olarak, karın ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar değerlendirilmiş ve sadece endoskopi yapılanlar çalışmaya dahil edilmişlerdir. İlk basamak tetkikler olan hemogram, biyokimyasal kan değerleri, tam idrar tetkiki, gaita bakısı ve abdominal görüntüleme ile tetkik edilen ve tanı konan hastalar çalışmaya alınmamıştır, eğer alınmış olsalardı organik nedenler daha da yüksek çıkabilirdi. Ayrıca sadece üçüncü basamakta, tek merkezde yapılmış bir çalışma olması itibarıyla, sonuçların genellenebilirliği ile ilgili soru işaretleri doğurabilmektedir. Görece yüksek sayıda, yani 800 hasta ile çalışma yapılmış ve erkek/kız oranları benzer, yaşları birbirine yakın hastalar seçilmişlerdir. Ancak buna rağmen sonuçların yorumlanmasında bahsi geçen kısıtlılamaların göz önüne alınmasında fayda vardır.

Sonuç olarak; bu tez çalışmasında, üniversite hastanemize başvuran 800 hasta incelenmiş ve elde edilen sonuçlar; endoskopi yapılan hastaların büyük bölümünde (yaklaşık %70'inde) organik sebep tespit edilebildiğini ortaya koymuştur. Daha önceki çalışmalarda, organik sebep saptanamayıp fonksiyonel karın ağrısı olarak tanımlanan hastaların oranı daha fazla iken, gitgide bu oranlar azalmış, ve bizim çalışmamızda elde edilen oran, son zamanlarda



yapılan birçok çalışma ile benzer şekilde, karın ağrısı etyolojisinin yaklaşık dörtte bir kadarını fonksiyonel olguların oluşturduğunu ortaya koymuştur. Karın ağrısı etyolojisi ile başvuran hastalarda organik sebeplerin daha sık tespit edilmiş olmasında, endoskopik tanı yöntemlerindeki gelişmenin katkısı oldukça fazladır. Hem teknolojideki ilerlemeler, hem endoskopinin yaygınlaşması hem de tanı koyma oranlarındaki artış; karın ağrısı etyolojisinde daha fazla organik neden tespit edilmesini sağlamaktadır. Çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslanması sonrası elde edilen önemli bulgulardan biri de, fonksiyonel karın ağrısının daha çok küçük çocuklarda görülürken; yaş ilerledikçe organik etyolojinin de artmış olmasıdır. Bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 12,1 yıl olup, literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla yaşça daha büyük hastalar çalışılmıştır. Organik etyolojinin yüksek saptanmasının bir sebebi de bu olabilir. İleride yapılacak çalışmalarda, yaşça farklı gruplar üzerinde inceleme yapılması ile bu sonuçların doğruluğu sınanabilecektir.

Tedavi edilmediği takdirde erişkinlerde gastrik karsinom ve lenfomaya neden olabilen H.Pylori' nin erken tanı ve tedavisi önemlidir. Üst gastrointestinal semptomları ve karın ağrısı olan çocuklarda, halen tartışmalı bir konu olsa da, H.Pylori'nin enfeksiyonu düşünülmelidir. Günümüzde semptomatik çocuklarda üre nefes testi ve H.Pylori'nin dışkı antijeni gibi girişimsel olmayan ve histoloji, hızlı üreaz testi, kültür, PCR gibi girişimsel yöntemlerle çocukluk çağında kolaylıkla tanı konabilmektedir. Endoskopi ve histopatoloji tanıdaki değerini korumaktadır. Patolojik preparatların değerlendirilmesinde kullanılan Sydney Sistemi ile gastritlerin basit ve yalın olarak derecelendirilmesi konusunda kolaylık sağlanmıştır. ÜNT hem tanıda hem de eradikasyonun değerlendirmesinde kullanılır. Çalışmamızda eradikasyonda kullandığımız standart üçlü tedavi protokolü %53,9 oranında eradikasyon sağlamıştır. H.Pylori'nin eradikasyon tedavisi suşların antibiyotik duyarlılığından ve hasta uyumundan etkilenir. Ancak histopatolojide enflamasyonun derecesi, akut enflamasyon ve bakteri kolonizasyonunun şiddetinde eradikasyon üzerinde etkili olabilecek faktörler olduğu ve enflamatuar skoru yüksek olan hastalarda eradikasyon oranı düşük saptanabileceği akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda değişik tedavi rejimleri ile eradikasyon oranları arttırılabilir

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, kronik karın ağrısı şikayetiyle polikliniğimize başvuran öykü, fizik muayene ve ilk basamak tetkiklerinde organik neden saptanmayıp, endoskopi yapılan hastalar geriye dönük dosyalarından incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Toplam 800 hastanın 388'i (%48.5) erkek, 412'si (%51.5) kız hastalardır. Ortalama yaşları  $12.1 \pm 3.9$  yıl olarak belirtilmiştir.
2. Kronik karın ağrısı olan hastalarımızın %74.5'inde organik neden, %25.5'inde fonksiyonel nedenler saptandı.
3. Tüm hastalar içinde en sık *H.pylori* pozitif hastalık grubu olarak saptandı.
4. Fonksiyonel nedenli karın ağrılarından en sık, fonksiyonel dispepsi saptandı.
5. *H.pylori*'nin eşlik etmediği nonspesifik duodenit ve gastrit %13.5 olarak saptandı.
6. Duodenal gastrik reflü olguları *H.pylori* enfeksiyonuna eşlik ettiği gibi *H.pylori* (-) olgularda da saptandı.
7. Toplam 800 hastanın 80 tanesinde duodenal ülser, 5 tanesinde gastrik ülser saptandı. 2 olguda ise hem duodenal ülser, hem de gastrik ülser saptandı.
8. Toplam 800 hastanın 5 tanesinde çölyak hastalığı saptanmış olup bu hastaların başvuru şikayeti karın ağrısı belirlendi.
9. Duodenal ülser saptanan 80 hastanın 67'sinde *H.pylori* pozitif saptandı.
10. Gastrik ülser saptanan 5 hastanın 4'ünde *H.pylori* pozitif olarak saptandı.
11. LAK tedavisi alan 430 hastanın 247'sinde eradikasyon sağlanıp, 183 hastada ise eradikasyon saptanamadı.
12. LAC tedavisi alan 86 hastanın 22'sinde, LAM tedavisi alan 8 hastanın 4'ünde eradikasyon saptandı.
13. Sydney sınıflamasına göre, kronik enflamasyon şiddeti fazla olan grupta eradikasyon başarısı daha az saptandı.
14. Akut enflamasyonla kronik enflamasyon arasında akut enflamasyon olan hasta grubunda eradikasyon başarılı saptandı.

15.Endoskopi'de antral nodularite varlığı *H.pylori* pozitif hastaların 280 tanesinde görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Laméris W, van Randen A, Dijkgraaf MG, et al. Optimization of diagnostic imaging use in patients with acute abdominal pain (OPTIMA): Design and rationale. *BMC Emerg Med* 2007; 7: 9.
2. Turan M, Şen M, Koyuncu A ve ark. Yeni gelişmeler ışığında akut karın. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24: 45-52.
3. Stevenson RJ. Management of the child with acute abdominal pain In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds). *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill 2002: 1354-66.
4. Pearl RH;Irish MS,Caty MG.Glick PL.Recurrent abdominal pain.*pediatr Clin North Am* 1998;1317-1326.
5. Froehlich F, Schwizer W, Thorens J, Köhler M, Gonvers JJ. Conscious sedation for gastroscopy: patient tolerance and cardiorespiratory parameters. *Gastroenterology* 1995; 108: 697-704.
6. Ulshen M.Recurrent abdominal pain of childhood."Nelson Tektbook of pediatrics" (ed.Behrman RE.Kleigman RM ve Arvin AM)'de,XV.Baskı,WB Saunders Co.,Philadelphia 1996; s 1107-1109.
7. Apley J,Naish N.Recurrent abdominal pains: a field survey of 1000 school children.*Arch Dish Child* 1958;33: 165-170.
8. Zeiter DK, Hyams JS. Recurrent abdominal pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 53-71.
9. Hyams JS,Hyman PE.Recurrent abdominal pain and the biopsychosocial model of medical pactice.*J Pediatr* 1998;133:473-478
10. Plunkett A, Beattie RM. Recurrent abdominal pain in childhood. *J R Soc Med* 2005; 98: 101-106.
11. Van Oudenhove, L. & Aziz, Q. Recent Insights On Central Processing And Psychological Processes İn Functional Gastrointestinal Disorders. *Dig. Liver Dis.* 2009; 41, 781–787.
12. Talley, N. J. Functional Gastrointestinal Disorders As A Public Health Problem. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008; 20, 121–129.
13. Derbyshire, S. W. A Systematic Review Of Neuroimaging Data During Visceral Stimulation. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98, 12–20.

14. Mayer, E. A. Et Al. Brain Imaging Approaches To The Study Of Functional GI Disorders: A Rome Working Team Report. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009; 21, 579–596.
15. US Department Of Health & Human Services. The BRAIN Initiative. Brain Research Through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN). NIH [online], <http://www.nih.gov/science/brain/> 2013.
16. Human Brain Project. The Human Brain Project [online], <https://www.humanbrainproject.eu/> 2013.
17. Hobson, A. R. & Aziz, Q. Brain Imaging And Functional Gastrointestinal Disorders: Has It Helped Our Understanding? *Gut* 2004; 53, 1198–1206.
18. Craig, A. D. A New View Of Pain As A Homeostatic Emotion. *Trends Neurosci.* 2003; 26, 303–307.
19. Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D. & Zubieta, J. K. Human Brain Mechanisms Of Pain Perception And Regulation In Health And Disease. *Eur. J. Pain* 2005; 9, 463–484.
20. Tracey, I. & Mantyh, P. W. The Cerebral Signature For Pain Perception And Its Modulation. *Neuron* 2007; 55, 377–391.
21. Silverman, D. H. Et Al. Regional Cerebral Activity In Normal And Pathological Perception Of Visceral Pain. *Gastroenterology* 1997; 112, 64–72.
22. Wilder-Smith, C. H., Schindler, D., Lovblad, K., Redmond, S. M. & Nirkkko, A. Brain Functional Magnetic Resonance Imaging Of Rectal Pain And Activation Of Endogenous Inhibitory Mechanisms In Irritable Bowel Syndrome Patient Subgroups And Healthy Controls. *Gut* 2004; 53, 1595–1601.
23. Boyle TJ. Abdominal pain. In: Walker WA, Sherman PM, Goulet O, Kleinman RE, Shneider BL, Sanderson IR. Eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease; Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 4th ed. New York: BC Decker Inc; 2004. P.225-43.
24. Chiou E, Nurko S. Management of functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:293-304.

25. Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and amy irritable bowel syndrome in adolescents: A community –based study. *J Pediatr* 1996;129:220-226.
26. Carson L, Lewis L, Tsou M, McGuire E, Surran B, Miller C, et al. Abdominal migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache* 2011;51:707-12.
27. Functional recurrent abdominal pain. "Pediatrics Clinical Gastroenterology" (ed. Roy CC, Silverman A, Alagille D)'de.4. Baskı, Baltimore 1995; s 522-537
28. Czinn SJ. Helicobacter pylori infection: detection, investigation, and management. *J Pediatr* 2005; 146: 21-6.
29. Pincock, S. Nobel Prize Winners Robin Warren And Barry Marshall. *Lancet* 2005; 366, 1429.
30. Marshall, B. J. & Warren, J. R. Unidentified Curved Bacilli In The stomach Of Patients With Gastritis And Peptic Ulceration. *Lancet* 1984; 1, 1311–1315.
31. Marshall, B, J., Armstrong, J. A., McGeachie, D. B. & Galncy, R. J. Attempt To Fulfil Koch's Postulates For Pyloric Campylobacter. *Med. J. Aust.* 1985; 142, 436–439.
32. Gustavsson, S. & Malfertheiner, P. (eds) Campylobacter Pylori In Gastroduodenal Diseases: Current Views—Future Directions. Proceedings Of An International Workshop. Copenhagen, 15 And 16 October 1987. *Scand. J Gastroenterol. Suppl.* 1988; 142, 1–116.
33. Goodwin, C. S. & Armstrong, J. A. Microbiological Aspects Of Helicobacter Pylori (Campylobacter Pylori). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1990; 9, 1–13.
34. Cussac, V., Ferrero, R. L. & Labigne, A. Expression Of Helicobacter Pylori Urease Genes In Escherichia Coli Grown Under Nitrogen-Limiting Conditions. *J. Bacteriol.* 1992; 174, 2466–2473.
35. Eaton, K. A., Brooks, C. L., Morgan, D. R. & Krawkowka, S. Essential Role Of Urease In Pathogenesis Of Gastritis induced By Helicobacter Pylori In Gnotobiotic Piglets. *Infect. Immun.* 1991; 59, 2470–2475.

36. Labigne, A., Cussac, V. & Courcoux, P. Shuttle Cloning And Nucleotide Sequences Of Helicobacter Pylori Genes Responsible For Urease Activity. *J. Bacteriol.* 1991; 173, 1920–1931.
37. Perez-Perez, G. I., Olivares, A. Z., Cover, T. L. & Blaser, M. J. Characteristics Of Helicobacter Pylori Variants Selected For Urease Deficiency. *Infect. Immun.* 1992; 60, 3658–3663.
38. Leying, H., Suerbaum, S., Geis, G. & Haas, R. Cloning And Genetic Characterization Of A Helicobacter Pylori Flagellin Gene. *Mol. Microbiol.* 1992; 6, 2863–2874.
39. Atherton, J. C. et al. Mosaicism In Vacuolating Cytotoxin Alleles Of Helicobacter Pylori. Association Of Specific VacA Types With Cytotoxin Production And Peptic Ulceration. *J. Biol. Chem.* 1995; 270, 17771–17777.
40. Rhead, J. L. Et Al. A New Helicobacter Pylori Vacuolating Cytotoxin Determinant, The Intermediate Region, Is Associated With Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2007; 133, 926–936.
41. Apel, I., Jacobs, E., Kist, M. & Bredt, W. Antibody Response Of Patients Against A 120 kDa Surface Protein Of Campylobacter Pylori. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A* 1988; 268, 271–276.
42. Wotherspoon, A. C., Ortiz-Hidalgo, C., Falzon, M. R. & Isaacson, P. G. Helicobacter Pylori-Associated Gastritis And Primary B-Cell Gastric Lymphoma. *Lancet* 1991; 338, 1175–1176.
43. Uemura, N. Et Al. Helicobacter Pylori Infection And The Development Of Gastric Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345, 784–789.
44. Nobel Assembly. Press Release: The Nobel Prize In Physiology Or Medicine 2005—Barry J. Marshall And J. Robin Warren. NobelPrize.org, [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2005/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press.html) 2005.
45. Coghlan, J. G. Et Al. Campylobacter Pylori And Recurrence Of Duodenal Ulcers—A 12-Month Follow-Up Study. *Lancet* 1987; 2, 1109–1111.
46. Rauws, E. A. & Tytgat, G. N. Cure Of Duodenal ulcer Associated With Eradication Of Helicobacter Pylori. *Lancet* 1990; 335, 1233–1235.
47. McColl, K. E., Gillen, D. & El-Omar, E. The Role Of Gastrin In Ulcer Pathogenesis. *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2000; 14, 13–26.

48. Olbe, L., Hamlet, A., Dalenback, J. & Fandriks, L. A Mechanism By Which Helicobacter Pylori Infection Of The Antrum Contributes To The Development Of Duodenal Ulcer. *Gastroenterology* 1996; 110, 1386–1394.
49. Malfertheiner, P., Chan, F. K. & McColl, K. E. Peptic Ulcer Disease. *Lancet* 2009; 374, 1449–1461.
50. Yamaoka, Y. Mechanisms Of Disease: Helicobacter Pylori Virulence Factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7, 629–641.
51. Stolte, M. & Eidt, S. Lymphoid Follicles In Antral Mucosa: Immune Response To Campylobacter Pylori? *J. Clin. Pathol.* 1989 42, 1269–1271.
52. Wyatt, J. I. & Rathbone, B. J. Immune Response Of The Gastric Mucosa To Campylobacter Pylori. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1988; 142, 44–49.
53. Wotherspoon, A. C. Et Al. Regression Of Primary Low-Grade B-Cell Gastric Lymphoma Of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type After Eradication Of Helicobacter Pylori. *Lancet* 1993; 342, 575–577.
54. Zullo, A. et al. Eradication Therapy For Helicobacter Pylori In Patients With Gastric MALT Lymphoma: A Pooled Data Analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104, 1932–1937.
55. Fischbach, W. Et Al. Most Patients With Minimal Histological Residuals Of Gastric MALT Lymphoma After Successful Eradication Of Helicobacter Pylori Can Be Managed Safely By A Watch And Wait Strategy: Experience From A Large International Series. *Gut* 2007; 56, 1685–1687.
56. Boot, H., De Jong, D., Van Heerde, P. & Taal, B. Role Of Helicobacter Pylori Eradication In High-Grade MALT Lymphoma. *Lancet* 1995; 346, 448–449.
57. Bayerdorffer, E. Et Al. 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.
58. Ruskone-Fourmestiaux, A. Et Al. EGILS Consensus Report. Gastric Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma Of MALT. *Gut* 2011; 60, 747–758.
59. Hussell, T., Isaacson, P. G., Crabtree, J. E. & Spencer, J. The Response Of Cells From Low-Grade B-Cell Gastric Lymphomas Of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue To Helicobacter Pylori. *Lancet* 1993; 342, 571–574.



60. Sagaert, X. Et Al. Gastric MALT Lymphoma: A Model Of Chronic Inflammation-Induced Tumor Development. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7, 336–346.
61. [No Authors listed] Schistosomes, Liver Flukes And Helicobacter Pylori. IARC Working Group On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 1994; 61, 1–241.
62. Watanabe, T., Tada, M., Nagai, H., Sasaki, S. & Nakao, M. Helicobacter Pylori Infection Induces Gastric Cancer In Mongolian Gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115, 642–648.
63. Kato, S. Et Al. High Salt Diets Dose-Dependently Promote Gastric Chemical Carcinogenesis In Helicobacter Pylori-Infected Mongolian Gerbils Associated With A Shift In Mucin Production From Glandular To Surface Mucous Cells. *Int. J. Cancer* 2006; 119, 1558–1566.
64. Malfertheiner, P. Et Al. Helicobacter Pylori Eradication Has The Potential To Prevent Gastric Cancer: A State-Of-The-Art Critique. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100, 2100–2115.
65. Wroblewski, L. E., Peek, R. M. Jr & Wilson, K. T. Helicobacter Pylori And Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010 23, 713–739.
66. Liu, H. Et Al. Diet Synergistically Affects Helicobacter Pylori-Induced Gastric Carcinogenesis In Nonhuman Primates. *Gastroenterology* 2009; 137, 1367–1379.
67. Bornschein, J. Et Al. Molecular Diagnostics In Gastric Cancer. *Front Biosci. (Landmark Ed.)* 2014; 19, 312–338.
68. Yamaoka, Y., Reddy, R. & Graham, D. Y. Helicobacter Pylori Virulence Factor Genotypes In Children In The United States: Clues About Genotype And Outcome Relationships. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48, 2550–2551.
69. Blaser, M. J. Et Al. Infection With Helicobacter Pylori Strains Possessing CagA Is Associated With An Increased Risk Of Developing Adenocarcinoma Of The Stomach. *Cancer Res.* 1995; 55, 2111–2115.
70. Enroth, H., Kraaz, W., Engstrand, L., Nyren, O. & Rohan, T. Helicobacter pylori strain types and risk of gastric cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9, 981–985.

71. Mendall, M. A. Et Al. Relation Of Helicobacter Pylori Infection And Coronary Heart Disease. *Br. Heart J.* 1994; 71, 437–439.
72. Gasbarrini, A. Et Al. Helicobacter Pylori Infection And Vascular Diseases. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 30 (Suppl. 3), S307–S309.
73. Gillum, G. F. Infection With Helicobacter Pylori, Coronary Heart Disease, Cardiovascular Risk Factors, And Systemic Inflammation: The Third National Health And Nutrition Examination Survey. *J. Natl Med. Assoc.* 2004; 96, 1470–1476.
74. Pasceri, V. Et Al. Virulent Strains Of Helicobacter Pylori And Vascular Diseases: A Meta-Analysis. *Am. Heart J.* 2006; 151, 1215–1222.
75. Franceschi, F. Et Al. CagA Antigen Of Helicobacter Pylori And Coronary Instability: Insight From A Clinico-Pathological Study And A Meta-Analysis Of 4241 Cases. *Atherosclerosis* 2009; 202, 535–542.
76. Birnie, D. H. Et Al. Association Between Antibodies To Heat Shock Protein 65 And Coronary Atherosclerosis. Possible Mechanism Of Action Of Helicobacter Pylori And Other Bacterial Infections In Increasing Cardiovascular Risk. *Eur. Heart J.* 1998; 19, 387–394.
77. Venerito, M., Selgrad, M. & Malfertheiner, P. Helicobacter Pylori: Gastric Cancer And Extragastric Malignancies—Clinical Aspects. *Helicobacter* 2013; 18 (Suppl. 1), 39–43.
78. Roubaud-Baudron, C., Krolak-Salmon, P., Quadrio, I., Megradu, F. & Salles, N. Impact Of Chronic Helicobacter Pylori Infection On Alzheimer's Disease: Preliminary Results. *Neurobiol. Aging* 2012; 33, 1009.e11–9.
79. Franceschi, F. & Gasbarrini, A. Helicobacter Pylori And Extragastric Diseases. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2007; 21, 325–334.
80. Tebbe, B. Et Al. Helicobacter Pylori Infection And Chronic Urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34, 685–686.
81. Zentilin, P. Et Al. Eradication Of Helicobacter Pylori May Reduce Disease Severity In Rheumatoid Arthritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16, 1291–1299.
82. Malfertheiner, P. Et Al. Management Of Helicobacter Pylori Infection—The Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61, 646–664.
83. Sonnenberg, A. & Genta, R. M. Helicobacter Pylori Is A Risk Factor For Colonic Neoplasms. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108, 208–215.

84. Rauws, E. A., Langenberg, W., Houthoff, H. J., Zanen, H. C. & Tytgat, G. N. *Campylobacter Pyloridis*-Associated Chronic Active Antral Gastritis. A Prospective Study Of Its Prevalence And The Effects Of Antibacterial And Antiulcer Treatment. *Gastroenterology* 1988; 94, 33–40.
85. McNulty, C. A. Et Al. *Campylobacter Pyloridis* And Associated Gastritis: Investigator Blind, Placebo Controlled Trial Of Bismuth Salicylate And Erythromycin Ethylsuccinate. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*1986; 293, 645–649.
86. Oderda, G., Dell-Olio, D., Morra, I. & Ansaldi, N. *Campylobacter Pylori* Gastritis: Long Term Results Of Treatment With Amoxycillin. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64, 326–329.
87. Malfertheiner, P. Et Al. Bismuth Subsalicylate Treatment In Chronic *Campylobacter Pylori*-Associated Erosive Gastritis [German]. *Dtsch Med. Wochenschr.* 1988; 113, 923–929.
88. Glupczynski, Y. Et Al. *Campylobacter Pylori*-Associated Gastritis: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial With Amoxycillin. *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 83, 365–372.
89. Marshall, B. J., Armstrong, J. A., Francis, G. J., Nokes, N. T. & Wee, S. H. Antibacterial Action Of Bismuth In Relation To *Campylobacter Pyloridis* Colonization And Gastritis. *Digestion* 1987; 37 (Suppl. 2), 16–30.
90. Rauws, E. A., Langenberg, W., Bosma, A., Dankert, J. & Tytgat, G. N. Lack Of Eradication Of *Helicobacter Pylori* After Omeprazole. *Lancet* 1991; 337, 1093.
91. Labenz, J., Gyenes, E., Ruhl, G. H. & Borsch, G. Amoxicillin Plus Omeprazole Versus Triple Therapy For Eradication Of *Helicobacter Pylori* In Duodenal Ulcer Disease: A Prospective, Randomized, And Controlled Study. *Gut* 1993; 34, 1167–1170.
92. Labenz, J., Gyenes, E., Ruhl, G. H. & Borsch, G. Omeprazole Plus Amoxicillin: Efficacy Of Various Treatment Regimens To Eradicate *Helicobacter Pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88, 491–495.
93. Bazzoli. Et Al. Evaluation Of Short-Term Low-Dose Triple Therapy For The Eradication Of *Helicobacter Pylori* By Factorial Design In A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12, 439–445.

94. Lamouliatte, H. Et Al. Dual Therapy Using A Double Dose Of Lansoprazole With Amoxicillin Versus Triple Therapy Using A Double Dose Of Lansoprazole, Amoxicillin, And Clarithromycin To Eradicate Helicobacter Pylori Infection: Results Of A Prospective Randomized Open Study. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93, 1531–1534.
95. Yousfi, M. M. Et Al. Metronidazole, Omeprazole And Clarithromycin: An Effective Combination Therapy For Helicobacter Pylori Infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9, 209–212.
96. Yousfi, M. M., El-Zimaity, H. M., Gentam, R. M. & Graham, D. Y. One-Week Triple Therapy With Omeprazole, Amoxycillin And Clarithromycin For Treatment Of Helicobacter Pylori Infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996; 10, 617–621.
97. Lind, T. Et Al. Eradication Of Helicobacter Pylori Using One-week Triple Therapies Combining Omeprazole With Two Antimicrobials: The MACH I Study. *Helicobacter* 1996; 1, 138–144.
98. Malfertheiner, P. Et Al. The GU-MACH Study: The Effect Of 1-Week Omeprazole Triple Therapy On Helicobacter Pylori Infection In Patients With Gastric Ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13, 703–712.
99. Zanten, S. J. Et Al. The DU-MACH Study: Eradication Of Helicobacter Pylori And Ulcer Healing In Patients With Acute Duodenal Ulcer Using Omeprazole Based Triple Therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13, 289–295.
100. Megraud, F. Et Al. Antimicrobial Susceptibility Testing Of Helicobacter Pylori In A large Multicenter Trial: The MACH 2 Study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43, 2747–2752.
101. Pallen, M. J. & Clayton, C. L. Vaccination Against Helicobacter Pylori Urease. *Lancet* 1990; 336, 186–187.
102. Chen, M., Lee, A. & Hazell, S. Immunisation Against Gastric Helicobacter Infection In A Mouse/Helicobacter Felis Model. *Lancet* 1992; 339, 1120–1121.
103. Michetti, P. Et Al. Immunization Of BALB/C Mice Against Helicobacter Felis Infection With Helicobacter Pylori Urease. *Gastroenterology* 1994; 107, 1002–1011.

104. Ferrero, R. L. Et Al. The GroES Homolog Of Helicobacter Pylori Confers Protective Immunity Against Mucosal Infection In Mice. Proc. Natl Acad. Sci. USA 1995; 92, 6499–6503.
105. Del Giudice, G., Malfertheiner, P. & Rappuoli, R. Development Of Vaccines Against Helicobacter Pylori. Expert Rev. Vaccines 2009; 8, 1037–1049.
106. Aebischer, T. Et Al. Correlation Of T Cell Response And Bacterial Clearance In Human Volunteers Challenged With Helicobacter Pylori Revealed By Randomised Controlled Vaccination With Ty21A-Based Salmonella Vaccines. Gut 2008; 57, 1065–1072 .
107. Dohil R, Hassal E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and gastropaties in childhood. J pediatr Gastroenterol Nutr 1999;20:378-94.
108. Moyer MS:Gastritis and peptic ulcer disease in children.Int Sem Ped Gastroenterol 2000; 14: 147-159.
109. Wallace JL:How do NSAIDs cause ulcer disaese? Baillieres Clin Gastroenterol 2000; 14:147-159.
110. Sreedharan R, Liacouras CA. Major symptoms and signs of digestive tract disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme NF, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson textbook of pediatrics, 19th ed, Philadephia: Saunders Elsevier, 2011:1240-9.
111. Felt B,Wise CG,Olson A,Kochhar P.Marcus S.Coran A.Guideline fort he management pf pediatric idiopathic constipation and soiling.Arch pediatr Adolesc Med 1999;153:380-385.
112. Staiano A,Tozzi A.Chronic constipation in infancy and childhood.Int Sem Ped Gastroenterol Nutr 2000;9:10-15.
113. Rudolph CD,Benaroch L.Hirschsprung’s disease.Pediatr Rev 1995; 16:5-11.
114. Rasquin-Weber A,Hyman PE,Cucchiara S,Fleisher DR,Hyams JS,Milla PJ,Staiano A,Childhood functional gastrointestinal disorders.Gut 1999;45 (Suppl II): 60-68.
115. Corazziari E,Cucchiara S,Staiano A ve ark Gastrointestinal transit time,frequency of defacation,and anorectal manometry in healthy and consitipated children.J Pediatr 1985;106:379-382.

116. Özen H,Koçak N,Dinler G,Saltık İN,Çocukluk çağında fonksiyonel kronik kabızlığın tedavisinde sisaprid.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1998; 41: 191-196.
117. Iacono G,Carroccio A,Cavataio F,Montalto G,Canterero MD,Notarbartolo A.Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy.J Pediatr 1995;126:34-39
118. Keuzenkamp-Janser CW.Fijnvandraat CJ.Kneepkens CMF,Douwes AC.Diagnostics dilemmas and results of treatment for chronic constipation.Arch Dis Child 1996;75:36-41.
119. Staiano A,Cucchiara S.Andreotti MR,Minella R,Manzi G.Effect of cisapride on chronic idiopathic constipation in children.Dig Dis Sci 1991;36:733-736
120. Nurko S,Garcia-Aranda JA,Worona LB,Zlochisty O.Cisapride for the treatment of constipation in children: A double-blind study.Pediatr 2000; 136:35-40
121. Benninga MA;Büller HA;Taminiau JAJM.Biofeedback training in chronic constipation.Arch Dis Child 1993;68:126-129.
122. Vanderhoof JA.chronic diarrhea. Pediatr Rev 1998;19:418-22.
123. Keating JP. Chronic diarrhea. Pediatr Rev 2005;26:5-14.
124. Shepherd RW.Giardiasis: Clinical features and treatment.Int Sem Ped Gastroenterol Nutr 1997;6:9-13.
125. Gastanaduy AS, Bague RE. Acute gastroenteritis. Clin pediatr 1999;38:1-12.
126. Lysy J, Zimmerman J. Sherman Y. Feigin R. Ligumsky M. Crohn's colitis complicated by superimposed invasive amebic colitis. Am J Gastroenterol 1991;86:1063-1065.
127. Avery GB, Villavicencio O, Lilly JR, Randolph JG. Intractable diarrhea in early infancy. Pediatrics 1968;41:712-22.
128. Sherman PM, Mitchell DJ, Cutz E. Neonatal enteropathies: defining the causes of protracted diarrhea of infancy. J Pediatr Gastroenterol Nut 2004;38:16-26.
129. Blank V, Broeckel U, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1430-8.

130. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion* 2009;79:121-9.
131. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod pathol* 2003;16:346-58.
132. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:S1-S13.
133. Özen H. Enflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavi: Beslenme. In: Erkan T, ed. Enflamatuvar bağırsak Hastalıkları 2011 Bahar Okulu El kitabı. İzmir:Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, 2011. P:92-102.3
134. NIH consensus on celiac disease. NIH consensus State Sci Statements 2004;21:1-22.
135. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol* 2009;21:346-54.
136. Van Heel DA, Est J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1036-46.
137. Armstrong MJ, Hegade VS, Robins G. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:104-12.
138. Auricchio S,Trancone R,Maurano F.Coeliac disease in the year 2000.*Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:773-780.
139. Demir H,Yüce A,Koçak N,Özen H,Gürakan F.Celiac disease in Turkish children:presentation of 104 cases.*Pediatr Int* 2000; 42: 483-487.
140. Cihan A.Butzner JD:McKenna R.Fritzler MJ.Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients.*Pediatrics* 2001;107:e8.
141. Majeed HA,Rawashdeh M,El –Shanti H,Qubain H,Khuri-Bulos N,Shahin HM.Familial Mediterranean Fever in children:the expanded clinical profile.*QMJ* 1999;92:309-318.
142. Saatçi Ü,Bakkaloğlu A,Özen S,Beşbaş N,Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children.*Acta Pediatr* 1993;81: 705-706.

143. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;28:3-20.
145. Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon S. Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE. *Am J Gastroenterol* 2011;106:824-32.
146. Irish MS, Pearl RH, Caty MG, Glick PL. The approach to common abdominal diagnoses in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45:729-772.
147. Hirschowitz BI, Modlin IM. The History of Endoscopy: American perspective. In: Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. *Gastroenterological Endoscopy*. Stuttgart-New York: Thieme 2002; 2-45.
148. Hirschowitz BI. Photography through the fiber gastroscope. *Am J Dig Dis* 1963; 8: 389-95.
149. Hirschowitz BI, Balint JA, Fulton WF. Gastroduodenal endoscopy with the fiberscope: an analysis of 500 examinations. *Surg Clin North Am* 1962; 42: 1081-90.
150. Schuman BM. The development of the endoscope. In: Di Marino A, Benjamini S, editors. *Gastrointestinal disease: an endoscopic approach*. Oxford: Blackwell Science, 1997: 9-24.
151. Schroeder KW. Quality assurance in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1993; 3: 571-80.
152. Froehlich F, Burnand B, Pache I, Vader JP, Fried M, Schneider C. Overuse of upper gastrointestinal endoscopy in a country with open access endoscopy: a prospective study in primary care. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 13-9.
153. Froehlich F, Pache I, Burnand B, et al. Underutilization of upper gastrointestinal endoscopy. *Gastroenterology* 1997; 112: 690-7.
154. Edmonson JM. History of the instruments for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: S27-S56.
155. Classen M, Phillip J. Electronic endoscopy of the gastrointestinal tract: initial experience with a new-type endoscope that has no fiberoptic bundle for imaging. *Endoscopy* 1984; 16: 16-9.



156. Martin TR, Onstad GR, Silvis SE, Vennes LA. Lift and cut biopsy technique for submucosal samplings. *Gastrointest Endosc* 1976; 23: 29-30.
157. Takemoto T, Tada M, Karita M, Yanai H. Significance of strip biopsy, with particular references to endoscopic "mucosectomy ." *Dig Endosc* 1989; 1: 4-9.
158. Shamir M, Schuman BM. Complications of fiberoptic endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1980; 26: 86
159. Saltık İN. Çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı nedenleri (180 Hastanın Değerlendirilmesi), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi Yan Dal Tezi, 2001.
160. Özgenç F, Önen Ş, Çocuk Sağlığı Polikliniklerine Başvuran Çocuklarda ROMA III Kriterleri ile Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalık Görülme Sıklığı. 10.Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi
161. Soylu Ö, ve Bakır Ö, Karın ağrısı ile başvuran çocukların ROMA III ölçütlerine göre değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009;3(2):15-20
162. Walker LS, Lipani TA, Greene JW, Caines K, Stutts J, Polk DB, Caplan A, Rasquin-Weber A. Recurrent abdominal pain: Symptom subtypes based on the Rome II criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 187-191.
163. Schurman JV, Friesen CA, Danda CE, Andre L, Welchert E, Lavenbarg T, Cocjin JT, Hyman PE. Diagnosing functional abdominal pain with the Rome II Criteria: parent, child, and clinician agreement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 291-295.
164. Vatansever G, Demir M. Kronik Karın Ağrısı Olan Hastaların Tanıya Yönelik Yaklaşımının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. 10.Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi
165. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Ailment Pharmacol Ther* 2002; 16: 3-15.
166. Breuer T, Malaty HM, Graham DY. The epidemiology of *Helicobacter Pylori* associated gastroduodenal diseases. In: ErnstP, Michetti P, Smith PD, eds. *The immunobiology of H pylori from pathogenesis to prevention*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:41: 1-14.

167. Akarca US, Aydın A, Özütemiz A.. Ege yöresinde Helicobacter pylori enfeksiyonunun seroprevalansı. Ege Tıp Dergisi. 1993;32:1-5.
168. A D. Ataş, T Güneş, M Ataş, M Yıldırım, A Öztekin, H Yıldızbaş. Sivas İl Merkezinde, Semptomatik ve Asemptomatik Yetişkin Bireylerde H. Pylori Seroprevalansı. C.Ü . Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;26 :75-80
169. Kaze I,Marksa –Ebela A.Recurrent abdominal pain and Helicobacter pylori infection in children in Latvia.J Ped Gastroenterol Nutr 2000;31 (Suppl 2): 14.
170. Özkan TB.Kronik karın ağrılarının ülkemizde ve dünyadaki değerlendirilmesi.3.Ulusal Pediatrik gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Özet Kitabı Panel 5B.
171. Hafeez A.Helibacter pylori.and recurrent abdominal pain.J Ped Gastroenterol Nutr 2000;31 (Suppl 2): 70.
172. Özen H,Dinler G,Akyön Y,Koçak N,Yüce A,Gürakan F,helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in Turkish children.Helicobacter (Baskıda)
173. Frank F,Stricker T,Stallmach T,Braegger CP.Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain.J Ped Gastroenterol Nutr 2000;31:424-427.
174. Ukarapol N, Lertprasertsuk N, Wongsawasdi L. Recurrent abdominal pain in children: the utility of upper endoscopy and histopathology. Singapore Med J 2004; 45: 121-124.
175. Sökücü S, Özden AT, Süoğlu ÖD, Elkabes B ve ark. CagA positivity and its association with gastroduodenal disease in Turkish children undergoing endoscopic investigation. J Gastroenterol 2006; 41: 533-9.
176. Mc Arthur C. Helicobacter pylori infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. Can J Gastroenterol 1999; 13: 607-10.
177. Özen H, DinlerG, Akyön Y, Koçak N, Yüce A, Gürakan F. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. Helicobacter 2001; 6:234-8.
178. Bravo LE, Mera L, Reina JC, et al. Impact of Helicobacter pylori infection on growth of children: a prospective cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 614-9.

179. Drumm B. Helicobacter pylori in the pediatric patient. Gastro Clin North Am 1993; 22:169-82. Hassal E, Dimmick JE. Unique features of Helicobacter pylori disease in children. Dig Dis Sci 1991; 36: 417-23.
180. Özçay F, Koçak N, Temizel İNS, et al. Helicobacter pylori infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication Helicobacter 2004; 9: 242-8.
181. Tutar E, Ertem D, Karaa E. et al; Endoscopic and Histopathologic Findings Associated with Helicobacter Pylorii Infection in Very Young Children Dig Dis Sci 2009; 54;11-117).
182. Doğan Y, Barış S. ,Erkan T., Helicobacter pylori infection in children: Evaluation of complaints, endoscopic findings, diagnostic methods and posttreatment eradication rates, Turk Arch Ped 2007; 42: 98-102
183. Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of C. pylori infections the “gold Standard” and alternatives. Rev Infect Dis 1990; 12: 107-14.
184. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter 2005;10;5–13.
185. Polat M. ,Saçıkara M.,Nazlıgül Y ve ark.,Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Teşhisinde Bir Hızlı Üreaz Testinin (Helicobacter PyloriFAST) Histolojik yöntemle karşılaştırılması,Nobel Medicus Online Dergi 2009;3:25-9
186. Madani S, Rabah R, Tolia V. Diagnosis of Helicobacter pylori infection from antral biopsies in pediatric patients is urease test that reliable? Dig Dis Sci 2000;45: 1233-1237.
187. Chen YK, Godil A, Wat PJ. Comparison of two rapid urease tests for detection of Helicobacter pylori infection. Dig Dis Sci 1998; 43: 1636-1640.
188. Vassallo J, Hale R, Ahluwalia NK. CLOtest vs histology: optimal numbers and site of gastric biopsies to diagnose Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 387-390.
189. Büller H.Guidelines for Approaching Suspected Peptic Ulcer Disease or Helicobacter pylori Infection: Where We Are in Pediatrics, and How We Got There; Academic Medicine. 2001;32: 405-511.
190. Demir M, Neşe N, Saruc M, Yuceyar H, Ayhan S. Features of incisura angularis biopsies in dyspeptic cases. Turk J Gastroenterol 2001;12: 211-3

191. El-Zimarty H, Md, David Y. Graham, Md. Evaluation of Gastric Mucosal Biopsy Site and Number for Identification of Helicobacter pylori Intestinal Metaplasia: Role of the Sydney System. *Hum Pathol* 2003; 30: 72-7.
192. Rutigliano V, Ierardi E, Francavilla R, Helicobacter pylori and nonulcer dyspepsia in childhood: clinical pattern, diagnostic techniques, and bacterial strains. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28 :296-300.
193. Kato S, Nakajima S, Nishino Y, Ozawa K, Minoura T, Konno M, Maisawa S, Toyoda S, Yoshimura N, Vaid A, Genta RM Association between gastric atrophy and Helicobacter pylori infection in Japanese children: a retrospective multicenter study. *Dig Dis Sci.*2006; 51:99–104.
194. Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Bassa D, Berti D CagA+ Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 120:859–867.
195. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, Tannenbaum S, Collazos T, Ruiz B. Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. *Cancer Res* 1990; 50:4731–36.
196. Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, Kim JG, Graham DY, El-Zimaity HM Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J Clin Pathol* 2005; 58:1189–93.
197. Campbell DI, Warren BF, Thomas JE, Figura N, Telford JL, Sullivan PB ;The African enigma: low prevalence of gastric atrophy, high prevalence of chronic inflammation in West African adults and children. 2001; 6: 263–67.
198. Dimitrov G, Gottrand F Does gastric atrophy exist in children? *World J Gastroenterol* 2006;12:6274–79.
199. Jaramillo-Rodriguez Y, Nares-Cisneros J, Marti´nez-Ordaz VA, et al. Chronic gastritis associated with Helicobacter pylori in Mexican children: histopathological patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:93–8.
200. Ozawa K, Kato S, Sekine H, et al. Gastric epithelial cell turnover and mucosal protection in Japanese children with Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol* 2005;40:236–46
201. Recavarren-Arce S, Leo´n-Baru´a R, Rodr´ıguez C, et al. Helicobacter pylori-associated chronic gastritis in Peruvian adolescents is very common and severe. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:335–7.

202. Bedoya A, Garay J, Sanzo'n F, et al. Histopathology of gastritis in Helicobacter pylori-infected children from populations at high and low gastric cancer risk. Hum Pathol 2003;34:206–13.
203. Sgouras DN, Panayotopoulou EG, Papadakos K, et al. CagA and VacA polymorphisms do not correlate with severity of histopathological lesions in Helicobacter pylori-infected Greek children. J Clin Microbiol 2009;47:2426–34.
204. Rowland M, Bourke B, Drumm B. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology Diagnosis Management. 4th ed. Hamilton Ontario: B.C. Decker, 2004: 491-512.
205. Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and claritromycin in the eradication of Helicobacter pylori in children with gastritis: a prospective randomized double-blind trial. J Pediatr 2001; 139: 664-8.
206. Dore MP, Tadeu V, Are B; Efficacy of a "Rescue" Ciprofloxacin-Based Regimen for Eradication of Helicobacter pylori Infection after Treatment Failures.; Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:48-591
207. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology 1992;102: 493-6.
208. Karabiber H. Helicobacter Pylori Tedavisi. 9.Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi 2012;17-20.
209. Karakoyun M, Aydın D, Doğan B, ve ark. Tekrarlayan Karın Ağrılı Çocuklarda Endoskopik Bulgular. 10.Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi PS-195 2014;214
210. Uğraş M, Alan S. Çocuklara Yapılan Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopilerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2012;26(1): 031-034.
211. Yüce Ö, Kalaycı AG. Çocuklarda Fonksiyonel Karın Ağrılarında Laktoz ve Fruktöz İntoleransı Sıklığı. 10.Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi PS-236, 2014;242

212. Demir AM, Vatansever G. Endoskopik Duodenal Lezyonların Histopatoloji ile Uyumluluğu. 9.Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi PS-035,2014;83.
213. Kızılkán NU, Kırmızıçıçek Z. Çocukluk Çağı Gastrointestinal Endoskopi Endikasyon ve Bulguları. 10.Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi PS-251 2014;252.
214. Ecevit Ç, Özgenç F. Çocukluk Çağı Peptik Ülser Hastalığı. 9.Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi PS-053,2014;95.

## KISALTMALAR

Cag A	Sitotoksik assosiye protein A
CH	Crohn hastalığı
EH	Entamoeba histolitika
EMA	Endomisyum antikoru
FKA	Fonksiyonel karın ağrısı
FMF	Ailevi Akdeniz ateşi
<i>H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HpSA	Gaitada <i>Helicobacter pylori</i> antijeni
İBH	İnflamatuvar barsak sendromu
KK	Kronik kabızlık
NSAI	Non-steroidal anti-inflamatuvar
ÖGD	Özefagogastroduodenoskopi
PPI	Proton pompa inhibitörleri
tTG	Doku transglutaminaz
USG	Ultrasonografi
ÜK	Ülseratif Kolit
Vac A	Vakuolizasyon yapan sitotoksin A

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çocuklarda Fonksiyonel Karın Ağrısı Nedenleri	12
Tablo 2: Fonksiyonel Dispepsi İçin Tanı Ölçütleri	13
Tablo 3: İrritabl Bağırsak Sendromu İçin Tanı Ölçütleri	14
Tablo 4. Fonksiyonel Karın Ağrısı Ve Fonksiyonel Karın Ağrısı Sendromu İçin Tanı Ölçütleri	15
Tablo 5. Karın Migreni İçin Tanı Ölçütleri	16
Tablo 6: Tekrarlayan Karın Ağrısında Organik Nedeni Düşündürecek Bulgular	17
Tablo 7: Kronik Karın Ağrısının Organik Nedenleri	18
Tablo 8: Çocuklarda Gastrit ve Peptik Ülser Oluşmasına Neden Olan Faktörler	27
Tablo 9: Çocukluk Çağında Kabızlık Nedenleri	28
Tablo 10. Çalışmaya alınan çocukların yaş ve cinsiyet dağılımı	43
Tablo 11. Kronik karın ağrısı ile başvuran hastalarda yapılan değerlendirmede saptanan etyolojik nedenler	44
Tablo 12. Gastrointestinal sistem hastalıklarının H.pylori ile beraber ve H.pylori olmaksızın görülme sayıları ve yüzdeleri	45
Tablo 13. Ek şikayeti olan 425 hastanın şikayetleri ve yüzdesel dağılımları	46
Tablo 14. Endoskopi esnasında kaydedilen makroskopik bulguları	47
Tablo 15. Sydney Sınıflaması'na göre değerlendirilen hastaların sonuçları	48
Tablo 16. H.Pylori eradikasyon sonrası üre nefes testi sonuçları	49
Tablo 17. Hastaların aldıkları tedavi protokolleri ve Eradikasyon Oranları	51
Tablo 18. H.Pylori pozitifliği olan hastalara yapılan üreaz testi ve sonuçlarının gösterimi	51



## ŞEKİLLER DİZİNİ

1. H.pylori pozitif olan bir hastanın midesinin görüntüsünde nodülarite 50
2. Bir vakanın endoskopik görüntülemesinde,  
antral nodülarite görünümü 50