



T. C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU  
TEDAVİSİNDE YANIT VEREN VE VERMEYEN  
HASTALARDA ENFLAMATUAR YANITIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatma DURAK  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Yusuf USTA**

**MERSİN - 2013**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	5
2. İNGİLİZCE ÖZET	6
3. GİRİŞ VE AMAÇ	7
4. GENEL BİLGİLER	9
4. A. <i>HELICOBACTER PYLORİ</i>	9
4. A. 1. Tarihçe	9
4. A. 2. Epidemiyoloji ve Prevalans	9
4. A. 3. İnfeksiyonun Bulaşması	11
4. A. 4. <i>Helicobacter pylori</i> ' nin Yapısı ve Mikrobiyolojik Özellikleri	13
4. A. 5. Patogenez	20
4. A. 6. <i>Helicobacter pylori</i> ile İlişkili Hastalıklar	24
4. A. 7. <i>Helicobacter pylori</i> Tanısında Kullanılan Yöntemler	34
4. A. 8. Tedavi	52
5. GEREÇ VE YÖNTEM	60
6. BULGULAR	64
7. TARTIŞMA	81
8. SONUÇ	91
9. KAYNAKLAR	92
10. KISALTMALAR DİZİNİ	112

11. TABLOLAR DİZİNİ	113
12. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	115

## ÖZET

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu dünyadaki en yaygın kronik enfeksiyon hastalığıdır. 1989'da mikroorganizmanın bulunmasından günümüze kadar, bu bakteri ve neden olduğu hastalıklar hakkında geniş bilgi birikimi olsa da; klinik semptomları, tanı yöntemleri, virulans faktörlerin klinik önemi ve tedavi endikasyonları ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı polikliniğine Temmuz 2007 ile Haziran 2012 tarihleri arasında kronik karın ağrısı ve kronik karın ağrısı dışı nedenlerle başvuran üst endoskopi yapılan; histopatolojik inceleme, üreaz ve üre nefes testi yöntemlerinden en az ikisi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısı konulan 0-18 yaş arası 162 (%51,7) kız ve 151 (%48,2) erkek 313 hasta klinik, laboratuvar ve endoskopik bulgular ve tedaviye olan yanıt retrospektif olarak değerlendirildi. Biyopsi bulguları Sydney sistemine göre değerlendirilip enflamasyon değerlendirildi ve skorlama sistemi geliştirildi. Histopatolojik olarak; kronik enflamasyon, akut enflamasyon, *Helicobacter pylori* kolonizasyonu, intestinal metaplazi ve atrofi ile eradikasyon oranları incelendiğinde tüm yaş gruplarında kronik enflamasyon, akut enflamasyon ve *Helicobacter* kolonizasyonu şiddeti ile eradikasyon arasındaki ilişki anlamlı saptanmıştır. Tedavide standart üçlü tedavi sonrası eradikasyon oranı %53,9 olarak saptandı.

Elde edilen sonuçlara göre; *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisini etkileyen birçok faktörün yanında, enflamasyonun derecesi, akut enflamasyon ve bakteri kolonizasyonunun şiddetinin de eradikasyon üzerinde etkili olabilecek faktörler olduğu ve enflamatuvar skoru yüksek olan hastalarda eradikasyon oranı düşük saptanabileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler;** *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu, Sydney Sistemi, Eradikasyon, Enflamatuvar Skor, Çocuk

## ABSTRACT

*Helicobacter pylori* are the most common chronic infectious disease of the world. Despite the fact that, since it was described in 1989, there are wide knowledge about the *Helicobacter pylori* and the diseases which are caused by the bacteria. The researches are going on about the clinical symptoms, diagnostic methods, the clinical value of the virulence factors, and indication of the treatment.

In this study, the patients admitted to Mersin University School of Medicine, Department of Pediatrics, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Clinic from July 2007 until June 2012 with abdominal pain or performed gastroduodenoscopy without abdominal pain; diagnosed *Helicobacter pylori* infection by at least both of urease and urea breath test in histopathological examination; aged 0-18 numbered 162 (51.7%) of female and 151 (48.2%) of male 313 patients are evaluated by clinically, laboratory and endoscopy findings and treatment strategy retrospectively. The biopsy findings are re-evaluated by using Sidney System and scoring system was developed. The eradication rate after the triple treatment was detected in 53.9% of the patients by urea breath test

The eradication rate was considered by chronic inflammation, activity, *Helicobacter pylori* colonization, intestinal metaplasia and atrophy in the histopathological examination. The relationship between eradication and the chronic inflammation, activity, *Helicobacter pylori* colonization was of significantly important. Due to the colonization, the chronic inflammation and the activity were directly proportionally rising. The eradication rate was poor according to the inflammation and colonization severity. According to the results, a lot of factors affecting *Helicobacter pylori* eradication therapy as well as the degree of inflammation, acute inflammation and severity of the bacterial colonisation. These factors may impact on the eradication. The patients have high inflammatory severity score should be considered with low eradication rate.

**Key words;** *Helicobacter pylori* Infection, Inflammatory Score, Sydney System, Eradication, Children

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

*Helicobacter pylori* kronik gastrit, peptik ülser, erişkinlerde atrofik gastrit ve intestinal metaplaziyi takiben gastrik adenokarsinom nedeni olabilen bir mikroorganizmadır. *Helicobacter pylori* ile enfekte ve kronik gastriti olan çocukların çoğunda herhangi bir yakınma oluşmazken, bir kısmı dispeptik şikayetler veya tekrarlayan karın ağrısı ile semptom verir.<sup>1,2</sup>

Çocukluk çağında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu konusunda bilgiler giderek artmakta ise de, özellikle tanısı ve tedavisinde izlenmesi gereken yol hakkında değişik görüşler olup, daha çok enfeksiyon prevalansının düşük olduğu gelişmiş ülkelerden yapılan yayınları içermektedir. Çocukluk yaş grubunda *Helicobacter pylori*' nin fonksiyonel dispepsi veya tekrarlayan karın ağrısının nedeni olduğuna dair araştırmalar devam etmektedir.<sup>3</sup>

*Helicobacter pylori* tanısında invazif ve invazif olmayan yöntemler geliştirilmiştir. İdeal olanı güvenilir, kolay ulaşılabilen, ucuz, aktif ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırabilen ve invazif olmayan testtir. Bu testlerden üre nefes testi uygulama kolaylığı, yüksek duyarlılık ve özgüllük nedeniyle altın standart olan histoloji ile yarışmaktadır.<sup>4</sup> Histopatolojik olarak yapılan Sydney Sistemi ile *Helicobacter pylori* kolonizasyonu, akut enflamasyon, kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazinin derecelendirilmesi esas alınmıştır. Bu beş parametre görsel analog skala' ya göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç dereceye ayrılmıştır.<sup>5</sup>

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu için günümüzde en çok uygulanan tedavi şekli, bir proton pompa inhibitörü ile amoksisilin, klaritromisin veya metronidazol isimli antibiyotiklerden herhangi ikisinden oluşan üçlü tedavidir. Bu antibiyotiklerin çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit tedavisinde sık kullanılması nedeniyle hızla artan direnç gelişme sorunu ile karşı karşıya kalınmıştır.<sup>6</sup>

Ülkemizde erişkinlerin %70-80'i bu bakteri ile enfektedir. Mikroorganizma bir kez eradike edildikten sonra reenfeksiyon hızı düşüktür. Bu nedenle çocukluk çağında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptandığında tedavi verilip, eradike edilip edilmediğinin kontrol edilmesi önemlidir. Üre nefes testi bu amaçla kullanılan non invazif bir testtir.

Bu çalışmada özefagogastroduodenoskopi yapıp *Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptanan çocuklarda klinik ve endoskopik bulgular yanı sıra üreaz testi pozitiflik oranı değerlendirilip, üçlü tedavi ile eradikasyon oranı saptama amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların histopatolojik örnekleri Sydney Sınıflamasına göre değerlendirilip, enflamasyon derecesi ve kolonizasyon ile eradikasyon arasındaki ilişki araştırılacaktır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4. A. *Helicobacter pylori*

#### 4. A.1. Tarihçe

İlk olarak 1893 yılında kedi ve köpek midesinde spiral organizmaların varlığı Bizzozero tarafından bildirildi.<sup>7</sup> Daha sonra Salomon 1896 yılında kedi ve fare midesinde benzer spiral bakteriler gördü.<sup>8</sup> Krienitz 1906 yılında mide kanserli bir hastanın midesinden spiroket izole etti.<sup>9</sup> Doenges 1939 yılında 242 insanın öldükten sonra mide dokusunu inceleyerek %43'ünde spiral şeklinde mikroorganizmalar saptadı.<sup>10</sup> Freedberg ve Baron mide ülseri ve mide kanseri nedeniyle mideleri çıkarılan edilen 35 olgunun 13'ünde spiroketlerin varlığını 1940 yılında yaptığı çalışma ile göstermiştir.<sup>11</sup> Mikroorganizmanın kültürünün yapılabilmesi ancak 1982 yılında mümkün olabilmiştir. 1983 yılında Barry Marshall ve Robin Warren gastrik biyopsi örneklerinde *Helicobacter pylori* ürettiklerini bildirmişler ve bunun sonucunda 2005 yılında Nobel ödülü almışlardır.<sup>12</sup> 1994 yılında National Institute of Health(NIH) yayınladığı görüşünde *Helicobacter pylori*'nin gastrik ülserin en önemli etkeni olduğu ve bu mikroorganizmaya sahip gastrik ülserli hastaların eradikasyon tedavisi almaları gerektiği bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Erken yaşta karşılaşılan *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun gastrik karsinom gelişimine yol açabileceğini bildiren pek çok çalışmanın yayınlanması ile WHO'nun bir alt kolu olan International Agency for Research on Cancer *Helicobacter pylori*'yi Grup I karsinojen olarak kabul etmiştir.<sup>14</sup>

#### 4. A. 2. Epidemiyoloji ve Prevalans

*Helicobacter pylori* dünya nüfusunun yarısından çoğunda gözlenen kronik bir enfeksiyon hastalığının etyolojik ajanıdır (Şekil-1).





Şekil- 1: *Helicobacter pylori*'nin dünyada görülme sıklığı<sup>14</sup>

Duodenal ülserli hastaların % 90'dan fazlasında, malign ülserli hastaların % 70-80'inde görülürken, ülser olmayan dispepsisi olan hastalarda görülme sıklığı % 50'nin üstündedir. *Helicobacter pylori* antrum ağırlıklı kronik gastrite yol açarken, bu bakteriyi taşıyan bir kısım olguda peptik ülser, mide kanseri ve lenfoma gelişebilmektedir.<sup>15</sup> Etken genellikle 5 yaşından önce ve çocukluk döneminde kazanılır.<sup>16</sup> Enfeksiyon tedavi edilmezse yaşam boyu kalır.<sup>17</sup> Enfeksiyon için başlıca risk etmeni kötü sosyoekonomik durumdur. *Helicobacter pylori* çocukluk çağında kazanılan bir enfeksiyon olmasına rağmen enfeksiyonunun görülme yaşı ile toplumun sosyoekonomik durumu arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında bu bakteriye yakalanma oranı sıfıra yaklaşmışken yine gelişmekte olan ülkelerin aksine erişkinlerde bu oran sadece % 20-60 dolayındadır.<sup>18,19</sup> Gelişmekte olan ülkelerde 10 yaşın altındaki çocuklarda %80 kadar yüksek olabilir. Gelişmiş ülkelerde genç çocuklardaki enfeksiyonun toplam görülme sıklığı %10'dan daha az olmasına rağmen bu ülkelerde sosyoekonomik durumu kötü olan çocuklar arasında oran %50'ye ulaşmaktadır.<sup>19</sup> Gelişmiş ülkelerde enfeksiyonun görülme sıklığı yaş ile artmaktadır. On yaşında bu oran %10 iken, 60 yaşında bu oran %60'a çıkmaktadır.<sup>20</sup> Amerika'da *Helicobacter pylori* görülme sıklığı 10 yaşına kadar %5'den azdır. Yirmi yaşına kadar %10, 50 yaşına kadar %40, 60 yaşın üstündekilerde ise %60'dır.<sup>21</sup> Etiyopya'da 2 ile 4 yaş arasındaki çocukların enfeksiyona maruz kaldıkları ve 4 yaşındaki çocukların %60'ında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup> Çin'de yapılan büyük bir çalışmada 5 yaşın üzerindeki çocuklarda

enfeksiyon oranı yıllık %1 olarak artmaktadır, bu oran erişkinlerle benzerlik göstermektedir.<sup>23</sup> Ülkemizde yapılan çalışmada *Helicobacter pylori* pozitifliği oranı erişkinlere doğru gidildikçe artmaktadır.<sup>24</sup>

Ülkemizde de *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Bu konuda Özden ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada *Helicobacter pylori* (+) serolojiye sahip kişilerin yaşlara göre dağılımı şu şekildedir: 7-12 yaş grubunda % 79, 13-18 yaş grubunda % 83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda % 96, 30-34 yaş grubunda % 91, 35-39 grubunda % 83, 40-65 yaş grubunda ise % 94 olarak saptanmıştır.<sup>25</sup> Benzer şekilde Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda klinik bulgusu olmayan çocuklarda *Helicobacter pylori* pozitiflik oranı ortalama %43,9 ile %64,4 arasında değişmektedir(Tablo 1). Bu çalışmaların tümünde *Helicobacter pylori* pozitiflik oranı yaş ile orantılı olarak artmaktadır.<sup>26</sup>

**Tablo-1: Türkiye'nin Farklı Bölgelerinde Yaşayan ve Klinik Bulgusu Olmayan Çocuklardaki *Helicobacter pylori* Pozitiflik Oranları**

Bölge	Yaş Grubu	Olgu Sayısı	<i>Helicobacter Pylori</i> Pozitifliği(%)	Yöntem
Elazığ	6 ay-16 yaş	346	43,9	Anti Helicobacter Pylori IgG
Erzurum	6-17 yaş	466	64,4	Anti Helicobacter Pylori IgG
İstanbul	3-12 yaş	327	49,5	Üre nefes testi (13C)
Ankara	1-17 yaş	61	49	Anti Helicobacter Pylori IgG
İzmir	1-18 yaş	226	53	Anti Helicobacter Pylori IgG

Ülkemizde çocukluk yaş grubunda çeşitli sindirim sistemi bulgusu olan olgularda yapılan çalışmalarda *Helicobacter pylori* pozitifliği oranı %42,7 ile %60,3 arasında değişmektedir.<sup>27</sup>

**4. A. 3. Enfeksiyonun Bulaşması:** *Helicobacter pylori* 'nin asıl bulaşma yolunun ne olduğu henüz hala tam olarak ortaya konulamamıştır. Grubel ve ark. ev

sineğinin *Helicobacter pylori* bulaşmasında potansiyel bir taşıyıcı olduğunu ve gıdaları kontamine ederek *Helicobacter pylori*'yi bulaştırabileceğini göstermişlerdir. Bu hipoteze göre ev sinekleriyle bulaş sağlık koşullarının kötü olduğu dünyanın geri kalmış bölgelerinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun bulaşması için en önemli yol olabilir. Kişiden kişiye bulaş günümüzde en olası yol olarak kabul görmektedir.<sup>28</sup> Üç şekilde olabilir:

#### **4. A. 3. 1. İatrojenik**

Kişiden kişiye bulaşmada ilk ve en önemli yol iatrojenik yoldur. Bu yolda kontamine bir hastanın gastrik mukoza veya mide içeriğine temas etmiş olan gastrik bir tüp veya endoskopun yeterince dezenfekte edilmeden başka bir hastaya kullanılması bulaşmaya yol açmaktadır. Özellikle endoskopist ve gastroenterologlar arasında mesleksel olarak kazanılmış *Helicobacter pylori* enfeksiyonları bildirilmiştir.<sup>29,30</sup>

#### **4. A. 3. 2. Fekal-Oral**

İkinci en olası yol ise fekal oral yoldur. *Helicobacter pylori*, enfekte çocukların dışkılarından izole edilebilmiştir.<sup>31</sup> Dışkı ile kontamine edilmiş su enfeksiyonunun kaynağı olabilir. Güney Kolombiya And bölgesinde dere, ırmak ve yüzme havuzlarında yüzen çocuklarda yapılan bir çalışmada enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu çocuklar arasından içme suyunu doğal kaynaklardan alanlarda *Helicobacter pylori* prevalansı yüksek olarak bulunmuştur.<sup>32</sup>

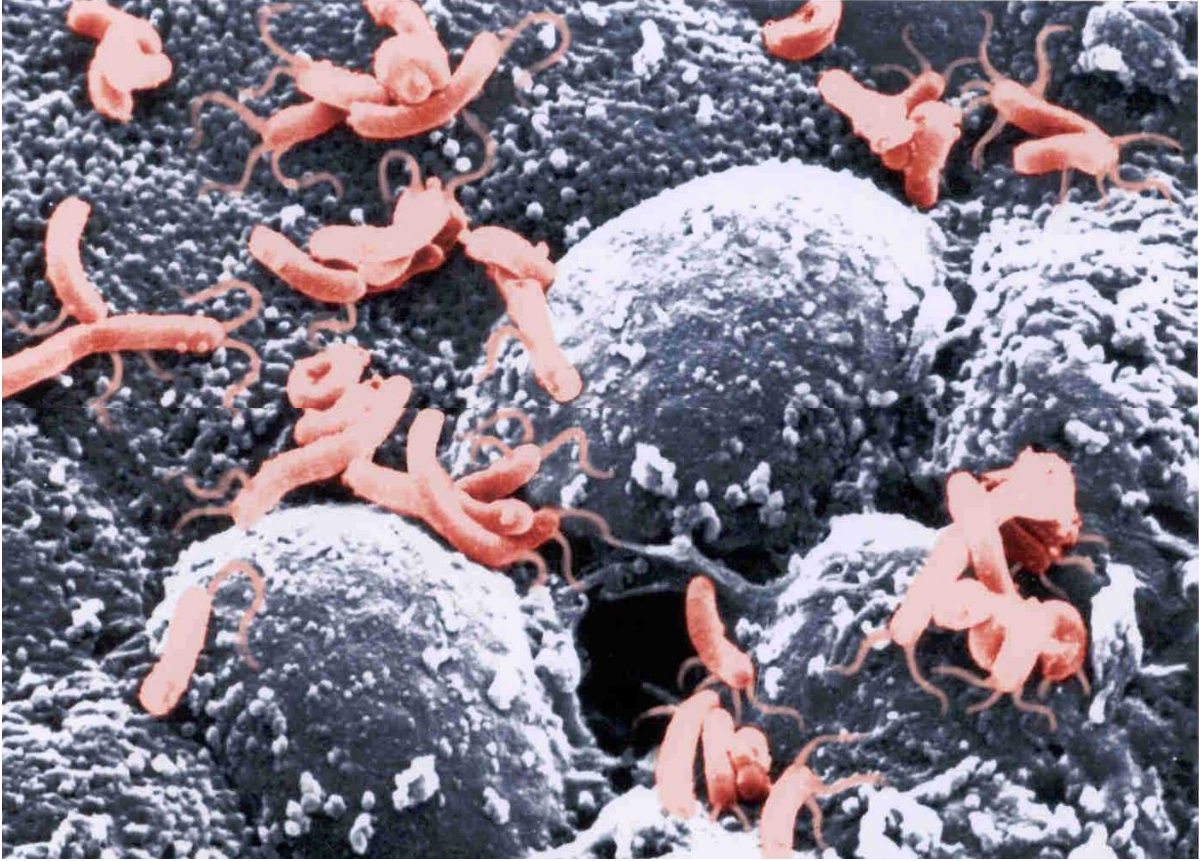
#### **4. A. 3. 3. Oral-Oral**

Üçüncü en olası yol oral-oral yoldur. Sadece birkaç çalışma oral kavitede *Helicobacter pylori*'yi gösterebilmiştir. Sporadik olarak izole edilen bölgeler ise sadece diş plağı ve tükürüktür.<sup>33,34</sup> Oral-oral bulaşma, bazı etnik kabilelerde görülen önceden çiğnenmiş gıdaların yenilmesi, anne ve çocuğun aynı kaşığı kullanması, kusmuğun aspirasyonu veya yakın oral-oral temasın gerçekleşmesi ile oluşabilir.<sup>33,35</sup> 1994-95 yıllarında Victoria, Avustralya'da yapılan bir çalışmada artmış diş plakları ile *Helicobacter pylori* pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ancak bu çalışmada bulaşma şekli ortaya konulmamıştır.<sup>36</sup> Enfeksiyonun aile içi kümeleşme göstermesi kişiden kişiye bulaşmanın bir yol olduğunu gösterebilir ancak bu aynı zamanda bulaşmaya yol açan bir kaynağın örneğin kirlenmiş su veya gıdanın varlığının da bir göstergesi olabilir.

#### 4. A. 4. *Helicobacter Pylori*'nin Yapısı ve Mikrobiyolojik Özellikleri

##### 4. A. 4. 1. Morfoloji

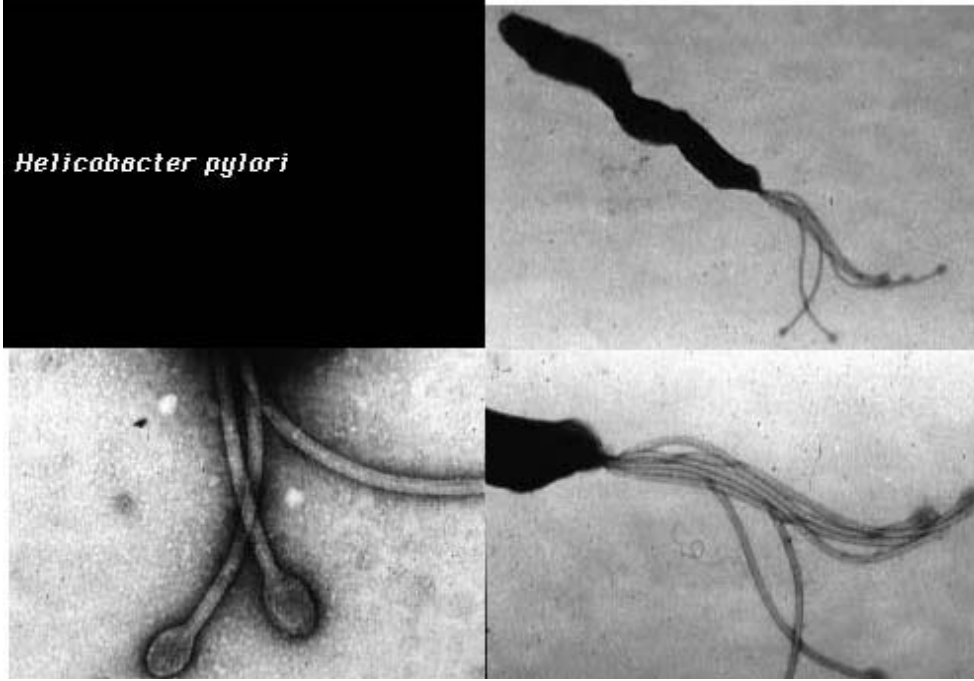
*Helicobacter pylori*, gram negatif, unipolar, spiral veya kıvrımlı, hareketli, künt ve yuvarlak uçlu, 4-6 adet unipolar kamçıya sahip, mikroaerofilik, 0.5-1 µm genişliğinde 2,5-4 µm boyunda bir bakteridir.<sup>37</sup>



Resim 1: *Helicobacter pylori* 'nin elektron mikroskobunda görünümü.<sup>38</sup>

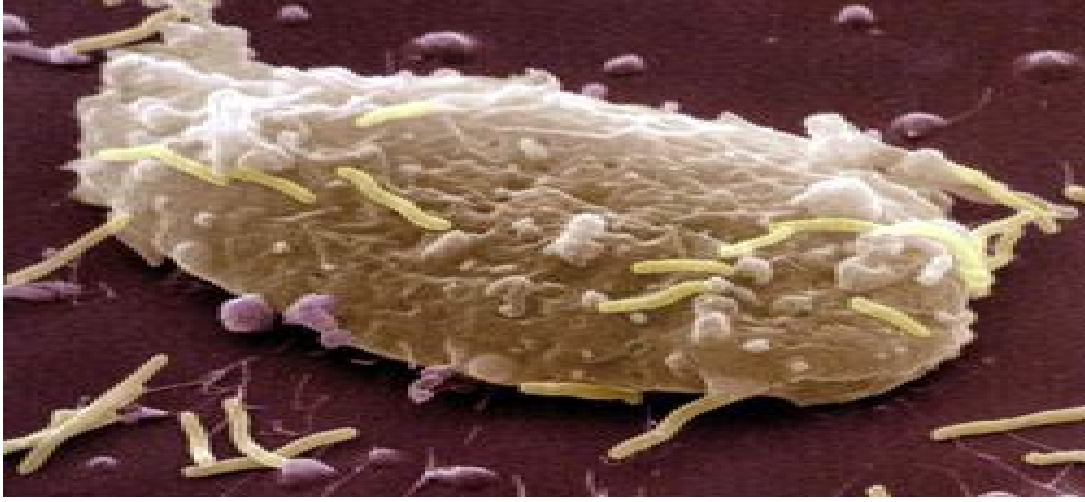
*Helicobacter pylori*'nin spiral formu dışında, yuvarlak koka benzer formları da bildirilmiştir. Bunlar genellikle klasik *Helicobacter pylori* 'ler ile birlikte ve karışık halde bulunurlar. Kokoid formlar, hematoksilen eozin kesitlerde bazofilik, oval-yuvarlak şekilli, basil formunun enine kesitinin yaklaşık iki-üç katı büyüklüktedir. Elektron mikroskobunda “U” veya “V” şeklinde, yuvarlak yapılar görünümünde olup, uçları bir zarla birleşmiştir (Resim 1). Elektron mikroskobunda uç şişkinlikleri ve diskler görülmektedir(Resim 2). *Helicobacter pylori* kültüründe heliks görümlü basil formlarından birkaç gün sonra, özellikle kültürün ortasında daha alkali

alandaki, daha yoğun olmak üzere, kendiliğinden kokoid formlara dönüşmektedir. Kokoid dönüşümün “yaş, pH ve kültür ortamına göre değiştiği ve uygun olmayan yaşam koşullarına karşı bakterinin bir savunma mekanizması” olduğu ileri sürülmektedir.<sup>39</sup>



Resim 2: *Helicobacter pylori* Uç Şişkinlikleri (Terminal bulb) ve Disklerinin Elektron Mikroskopundaki Görünümü

*Helicobacter*'leri *Campylobacter*'lerden ayıran en önemli morfolojik özellikleri; kılıflı polar demetler halindeki sayısı 1-6 arasında olan flagellar yapısı, aksiyal flamanının olmaması, viskoz bir ortamdaki optimal hareket yeteneği ve düzgün hücre duvarıdır. Ayrıca, *Helicobacter pylori* sahip olduğu güçlü üreaz ve katalaz enzimleri ile de *Campylobacter* ailesinden ayrılmaktadır.<sup>40</sup>



Resim 3: *Helicobacter pylori* 'nin kültüre edilmiş gastrik hücreye yapışmalarının elektron mikroskop görünümü.<sup>41</sup>

Kok formu metabolik olarak aktiftir ancak, in vitro kültürde üretilemez. Mide biyopsisi örneklerinde gastrik hücreye yapışan bakterinin uzunluğu 2,5-5,0  $\mu\text{m}$ , genişliği 0,5-1,0  $\mu\text{m}$ 'dir. Unipolar yerleşimli 4-6 adet flajellası vardır<sup>31,41</sup> (Resim 3).

**a) Flajellanın Yapısı:** Flajella bakterinin hareketini sağlar.<sup>31</sup> Her bir flagellum yaklaşık 30  $\mu\text{m}$  uzunluğunda, 2.5 nm kalınlığındadır. Üç kısımdan oluşur

1. Bazal cisim: Flajellanın motor ünitesidir. Ortamın proton veya sodyum gradiente göre hareketi düzenler.

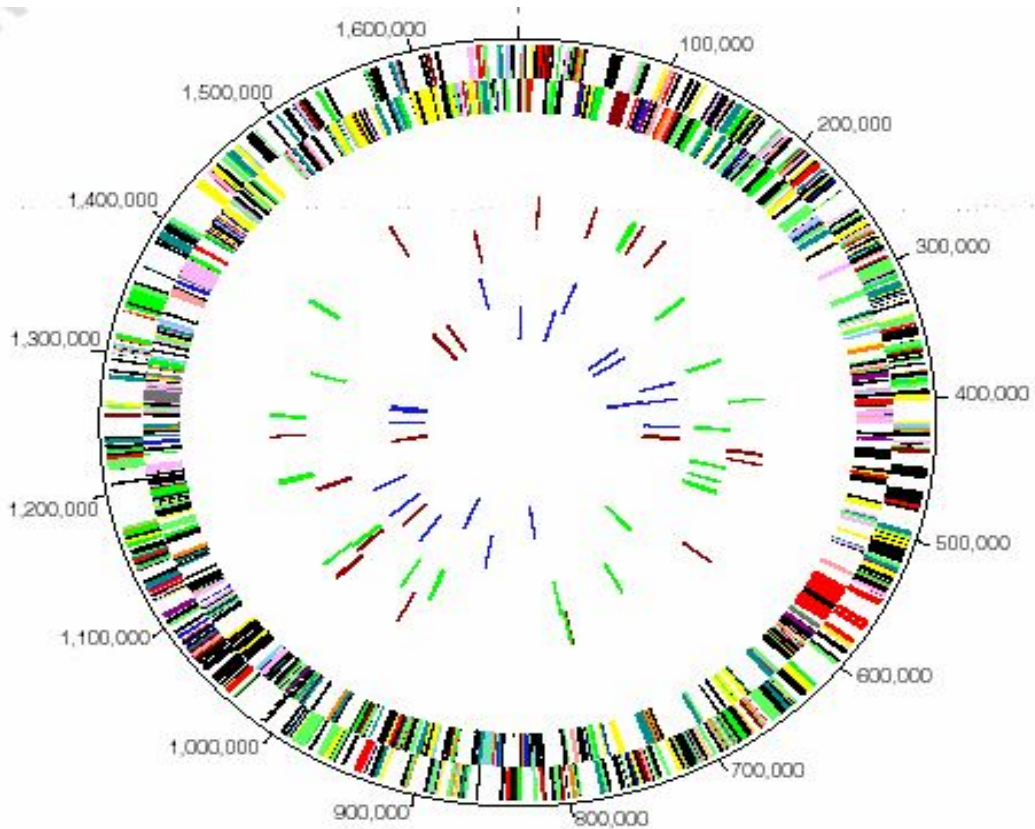
2. Flajellar çengel (kıvrım): Bazal cisim ile eksternal flajellar filamentleri bağlar.

3. Flajellar filament: Uzun heliks yapısındadır, rotasyon ile bakteriyi ileriye doğru hareket ettirir.<sup>31</sup>

**b) Hücre Duvar Yapısı:** *Helicobacter pylori* hücre duvarı gram negatif bakteri hücre duvarı özelliklerine sahiptir. Yapı en dışta lipopolisakkarid (LPS) zengin, büyüklüğü 31–80 kDa (kilodalton) arasında değişen dış membran, periplazmik alan ve 3 katmanlı iç membrandan oluşur. *Helicobacter pylori* suşlarındaki LPS, özellikle 3-hidroksi yağ asitlerinin yapısı ile diğer enterik bakterilerin LPS'lerinden yapısal ve antijenik olarak farklılıklar gösterir. *Helicobacter pylori* LPS'inde O-spesifik karbon zincirlerinde dal sayısı 6'dan 5'e düşmüş, buna karşılık, zincirlerdeki karbon sayısı artmıştır. Bu yapısal değişim LPS'nin biyolojik akut enflamasyon ve antijenik özelliğini *E.coli* ve *Salmonella*'ların LPS'sinden 1000 kat daha düşürerek bakterinin immun sistemden kaçışını sağlamıştır. Ayrıca, bu yüzey

glikolipidlerinin çoğu kısmen fukozillenmiş, glikozillenmiş veya galaktozillenmiş *N*-acetylactosamine O-polisakkarid yan zincirler halindedir ve insanlardaki normal hücre yüzey glikolipidler/konjugatları olan Lewis<sub>a</sub>, Lewis<sub>b</sub> ve kan grubu antijenleri ile homoloji gösteren Lewis<sub>x</sub>, Lewis<sub>y</sub> ve Bab antijenlerini oluştururlar. Bu benzerlik de bakteriyi konağın immun cevabına karşı korumakta veya otoimmun cevaba yol açarak patolojik olayları başlatmaktadır.<sup>42,43</sup>

**c)Genom yapısı:** *Helicobacter pylori* genomu oldukça küçük, 1,6-1,73 Mb boyutlarındadır.<sup>44</sup> *Helicobacter pylori* 26695 suşu 1.667.867 baz çifti (bp) bulunan 1.590 gen dizisi içerir.<sup>45</sup> (Şekil 2) G+C içeriği %34,1-37,5, yaklaşık %35,2'moldür. *Helicobacter pylori* suşlarının %40'ı 1,5-23,3 kb arasında değişen büyüklükte plazmid içerirler. Ancak bunlar virulans faktörü değildir.<sup>31</sup>



Şekil 2. *Helicobacter pylori* genomu.<sup>45</sup>

**d) Hareket:** Spiral şekil, son derece düzgün hücre yüzeyi ve sayıları 1–6 arasında değişen polar flagellaları, mikroorganizmanın mide içerisinde yaşaması ve hastalık oluşturmalarını sağlamak üzere mukus içerisinde hızlı harekete uygun şekilde düzenlenmiştir. Flagella; 56 kDa büyüklüğünde bir major flagellin (FlaA) ve 57 kDa büyüklüğündeki bir minor flagellin (FlaB), protein iplikçiklerinden oluşan, uçları topaç görünümlü sarmal yapıda kamçıdır.<sup>46,47</sup>

**e) Üreme ve Kültür Özellikleri:** *Helicobacter pylori* kapnofilik bir mikroorganizma olup mikroaerofilik ve aerobik şartlarda üreyebilecek superoksit dismutaz, peroksidaz, sitokrom oksidaz ve güçlü katalaz aktivitesine sahiptir. Bu sebeple, %5–10 karbondioksit (CO<sub>2</sub>) varlığında %5–20 oksijen (O<sub>2</sub>) içeren atmosferde üreyebilirler. O<sub>2</sub>'ye duyarlı olmalarına ve O<sub>2</sub> varlığında oluşan reaktif O<sub>2</sub> radikallerine rağmen, düşük düzeyde de olsa, fonksiyonlarını devam ettirebilmektedir. *Helicobacter pylori* ürediği ortamdaki metabolitlere, tercih edilen metabolik yola ve ortamdaki bakteri yoğunluğuna bağlı olarak mikroaerofilik şartlarda üreyebilirler.<sup>40,48</sup> *Helicobacter pylori* 'yi kültürde üretebilmek için besinsel olarak zengin ortam, serum ve mikroaerofilik şartlar gerekir. Seçici olmayan agar bazlı besiyerinde en iyi şartlar altında küçük koloni yapılarının görülebilmesi için 2-3 gün gerekir. Tam kan, serum, maya ekstresi, parçalanmış insan eritrositleri, Iso Vitalex, hemin, siklodekstrin ve kolestrol gibi bazı katkı maddeleri *Helicobacter pylori* 'nin sıvı besiyerinde üremesini artırır. Ancak bakterinin sıvı besiyerinde üremesinde ekilen bakteri yoğunluğunun ve suş farklılıklarının da rolü vardır.<sup>49</sup> Nemli ortamda, 37 °C' de, %5-10 karbondioksit, %80-90 nitrojen ve %5-10 oksijen içeren ortamda en iyi ürer. Nemli atmosferde artan hidrojen içeriği *Helicobacter pylori*'nin üremesini artırır. At kanı, at serumu veya koyun kanı eklenmiş beyin kalp infüzyon agar, brucella agar, Tryptone Soya agar, Columbia agar veya Skirrow's agar kültürde kullanılan besiyerlerindendir.<sup>50-53</sup>

*Helicobacter pylori* midenin asidik ortamında üreyebilmesine rağmen nötrofilik bir bakteridir. Bu sebeple in-vivo ve in-vitro şartlarda üreme üzerine pH'ın etkisi büyüktür. *Helicobacter pylori* suşları optimal üreme pH'ları 6,8–7,6 arasında olmasına karşın, pH 5-8 aralığında üremeye devam ederler. Ancak bakteri, çevre şartları ve ortamdaki metabolitlere bağlı olmak üzere pH 2,5–9 aralığında canlılığını korumaktadır. Çevrenin pH'ı 7,0 iken bakteri sitoplazmasının pH'ı 8,4



olarak belirlenmiştir. Aynı pH değerinde *E.coli* sitoplazma pH'ı 7,8 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, *Helicobacter pylori* asit pH'ya diğer enterik bakterilerden daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Midenin düşük pH'ında özellikle asit salgılayan parietal hücrelerin yer aldığı oksintik kanalların içerisinde üreyebilmesi güçlü üreaz akut aktivitesi ve hücre membranında kısa sürede adaptif değişiklikler yapabilmesine bağlıdır.<sup>31,40,48</sup>

#### **f) Biyokimyasal Özellikler:**

**Hücresel yağ asidi, lipit A, menokinonlar:** *Helicobacter pylori*'de en önemli hücresel yağ asidi tetradekanoik asit ve 19-karbon siklopropan yağ asididir. Az miktarda da hegzadekanoik asit içerir. 3 hidroksi oktadekanoik aside sahip tek bakteridir. Yağ asitleri farklılıkları *Campylobacter jejuni* (*C.jejuni*), *Helicobacter mustale*, *Helicobacter pylori* ve diğer *helicobacter* benzeri bakterilerin farklı bakteriler olduğunu göstermektedir.<sup>54</sup>

**Hidrofobisite:** *E. coli* ve *C. jejuni*'nin su tutabilme sınırı %34-86 arasında iken *Helicobacter pylori* 'de %90'dan fazladır. Düşük pH'da, üre varlığında ve protein ayrılmasından sonra hidrofobisite artmaktadır. Hidrofobik yüzeyleri ile bakterinin, mukoza zarlarına eğiliminin arttığı bilinmektedir. Bakterinin hidrofobik yüzeyi midede asit ortamda mukus içine girmesini ve yapışmayı arttırmaktadır.<sup>54</sup>

**Hemagglütininer:** Gerek hücreye bağlı gerekse çözünür halde bulunan hemagglütinin vardır. Hücreye bağlı hemagglütinin pronaz ve papine duyarlı, pepsin ve tripsine dirençlidir.<sup>54</sup>

**pH ve Isı:** Optimal 5,5-8,5 pH'da canlı kalmakta iken ortamda 5 mM üre varlığında *C.jejuni*'nin aksine *Helicobacter pylori* pH 1,5-2 arasında canlı kalabilmektedir.<sup>54</sup>

**Safra duyarlılığı:** Kanlı agarda *Helicobacter pylori*'nin %5 safra varlığında üremesi, %0,5-1 arasında üremesinin yavaşlaması, fakat %0,1 safra varlığında ürememesi ve duodenumda bulunan safra yoğunluklarının *Helicobacter pylori* için bir engelleyici etmen olabileceğini düşündürmektedir.<sup>54</sup>

**Diğer hücre zarı proteinleri ve lipopolisakkaritler:** Bildirilen en büyük protein bantları 12.000 ile 62.000 molekül ağırlığındadır. *Helicobacter pylori* 'nin hem türe özgü protein ve LPS grup antijenleri hem de suşa özgü protein ve lipopolisakkarit yan zincir antijenleri vardır. Bilinen diğer gram negatif bakterilerdeki LPS'lerin endotoksin yapısında olmaları temelinden yola çıkılarak *Helicobacter pylori*

tarafından oluşturulan gastroduodenal hasarın da bu bakterinin LPS'ye karşı konak organizmanın enflamatuvar yanıtının etkisine ve/veya etkinleşmiş mononükleer hücrelerce salgılanan sitokinlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>54</sup>

**Enzim Özellikleri:** *Helicobacter pylori*'de çeşitli enzimler bulunmaktadır. *Helicobacter pylori* 'nin en ayırt edici ve güçlü olan enzimi üreazdır. Yapılan kültür örneklemelerinde üreaz sentezleme kabiliyeti kaybolmaktadır. *Helicobacter pylori* 'de pH değeri birbirinden farklı iki üre enzimi vardır: Üre A ve üre B .<sup>55</sup> Üreaz parçaladığı üreden amonyağın ortaya çıkmasına neden olmakla, mide ortamının alkalileşmesine ve böylece bakterinin mide asidinden korunmasında rol oynamaktadır.<sup>56</sup>

Proteaz mide epiteli ve onu çevreleyen mukus tabakasında mukusu parçalayarak bakterinin yerleşmesini mümkün kılar. Katalaz enzimi ise bakteriyi, nötrofiller tarafından üretilen hidrojen peroksidin (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) toksik etkilerinden korur.

Lipolitik etkili fosfolipaz, alkalen fosfataz, asit fosfataz, glutamil transpeptidaz ve deoksiribonükleaz bulunan diğer enzimlerdir.<sup>57</sup> Morfolojik, biyokimyasal, fizyolojik ve yapısal özellikler açısından tüm *Helicobacter pylori* türleri birbirine benzemekle birlikte genomik DNA'nın endo-nükleaz analizi ile ortaya konulmuş olan dört temel farklı fenotipik özellik vardır.<sup>58</sup>

Bunlar;

1. **Lipopolisakkarit yapısı:** *Helicobacter pylori* türleri arasında polisakkarit yan zincirleri uzunluk ve antijen özelliği bakımından farklılık olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın muhtemelen virülans ve nötrofillerle etkileşimde rol oynadığı düşünülmektedir.

2. **Vaküol yapıcı sitotoksin:** Vac-A geni tarafından yapılan 87 kDa ağırlıktaki bu protein hücrelerde vaküolleşmeye yol açmaktadır. *Helicobacter pylori* türlerinin %50-60'ı bu etkiye sahiptir.

3. **Cytotoksin ilişkili gen A (Cag A):** *Helicobacter pylori* 'lerin %60'ında bulunan bu genin ürettiği 120-140 kDa'lık proteinlere karşı oluşan antikorlar kronik yüzeysel gastritli hastaların %60'ında pozitif olduğu halde duodenal ülserli hastaların %100'ünde pozitifdir. Peptik ülser hastalığı ile ilgili bir fenotipik özellik olarak düşünülmekte ve vaküol yapıcı sitotoksin etkisi için bir belirleyici olarak kabul

edilmektedir (Sitotoksin pozitif türlerde Cag A pozitif, sitotoksin negatif türlerde Cag A negatif olarak saptanmıştır).

**4. Nötrofil aktivasyon farklılığı:** *Helicobacter pylori* 'lerin nötrofilleri uyarmasıdır.

Tüm bu fenotipik özelliklere göre *Helicobacter pylori* 'nin klinik şuşları bugün en az iki büyük gruba ayrılabilir.<sup>59</sup>

**Tip I (Ülserojenik türler):** Epitel hücresinde vaküol yapıcı sitotoksin Vac A ve bu sitotoksinle ilgili antijeni Cag A üreten iki geni içerirler. Duodenal ülserli hastalar daima bu grup ile enfeksiyon geçirirler.

**Tip II (Ülser Görülmeleyen türler):** Cag A içermeyen ve iki Vac A geni içeren ve peptik ülser oluşturmeyen bakterilerdir.

#### **4. A. 5. Patogenez**

*Helicobacter pylori* ile ilgili hastalıkların oluşmasındaki mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber *Helicobacter pylori* genomu üzerinde yapılan son çalışmalar şüphesiz olarak bu organizmayı ileride daha iyi tanımamıza neden olacaktır.<sup>4</sup> *Helicobacter pylori* patojenitesi etkenin sentez ürünlerinin mide mukozasına doğrudan veya dolaylı etkisi ile devam eden enflamatuvar yanıt ve asit sekresyonun düzenlenmesinde oluşan değişikliğin bir sonucu olarak gözükmetedir.<sup>60</sup> *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda bakterinin virülans etmenleri ve konağın enflamatuvar yanıtı klinik tablonun oluşmasında önemli rol oynar.<sup>4</sup>

#### **Bakterinin virülans etmenleri**

Mide enflamasyonu ve ülser hastalığının oluşmasında *Helicobacter pylori* 'nin pek çok potansiyel virülan etkeni vardır.<sup>4</sup> Bunlar; bakterinin yerleşimini artıranlar ve doku hasarını artıranlar şeklinde ayrılır.

#### **Helicobacter pylori'nin virülan etkenleri**

Yerleşimi artıranlar:

1. Motilite
2. Üreaz
3. Hipoklorhidri
4. Adherens ( Etkenin mide mukozasına yapışması)
5. P tipi ATPase

Doku hasarını artıranlar:

1. Lipopolisakkarit

2. Lökosit toplanma ve aktivasyon etkenleri
3. Cag A ve Vac A proteinleri
4. Sıcak şok proteinleri

Tablo -2: *Helicobacter pylori*' nin patogeneizde rol alan enzimleri <sup>61</sup>

ENZİM:	ETKİ:
ÜREAZ	<i>Helicobacter pylori</i> 'nin yaşam koşulunu sağlar ve üreden toksik amonyum yapar
FOSFOLİPAZ	Toksik izolesitin yapar
ALKOL DEHİDROGENAZ	Asetaldehit yapar
PROTEOLİTİK AKTİVİTE	Proteinleri parçalar
HEMOLİTİK AKTİVİTE	Eritrositleri parçalar
KATALAZ	Makrofajlarda canlı kalmayı sağlar
SODYUM DİSMUTAZ	O <sub>2</sub> metabolitlerini inaktive eder
LAKTAT DEHİDROGENAZ	Piruvatı laktata çevirir
PİRUVAT DEKARBOKSİLAZ	Piruvatı asetaldehite çevirir
PİRUVAT DEHİDROGENAZ	Piruvatı asetata çevirir
ALDOLAZ	Pürin oluşturur
ATPase	Enerji metabolizması yer alır
FOSFOTRANSFERAZ VE FUMARAT REDÜKTAZ	<i>Helicobacter pylori</i> 'nin aneorobik solunumuna imkan sağlar
FUKOSİDAZ	Mukus tabakasının yapısını bozar
NÖRAMİNİDAZ	Mukus tabakasının yapısını bozar
GLİKOSULFATAZ	Mukus tabakasının yapısını bozar
N-ALFA-HİSTAMİN METİLTRANSFERAZ	Midede N-alfa-metil histamin konsantrasyonunun artmasına neden olur
SÜPEROKSİT DİSMUTAZ	Nötrofillerden korunmayı sağlar
PROTEAZ	Müsini eriterek bariyeri bozar

### Konağa ait etmenler

1. **İmmün yanıt:** *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sonrası konakta yerel ve sistemik immün yanıt gelişmektedir. Bu güçlü immün yanıtı rağmen enfeksiyon yaşam boyu devam eder.<sup>17</sup> *Helicobacter pylori* hemen tüm sitokinlerin yapımını artırır. Özellikle mide epitel hücrelerinde IL-8 salınımını uyarır. IL-8 üretimi özellikle cag E ve cag PAI pozitif olan *Helicobacter pylori* türlerinde artar. Çocuklarda Cag E pozitif *Helicobacter pylori* ülser hastalığının oluşmasına neden olur.<sup>62</sup>

*Helicobacter pylori*'de salgısal bağışık yanıt hem sistemik hem de lokal antikor varlığı ile kendini gösterir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan kişilerde

serumun yanı sıra tükürük, mide sıvısı ve idrarda da *Helicobacter pylori* 'ye özgül antikorlar gösterilmiştir.

Salgısal bağışıklık yanıtının olmadığı hipogammaglobulinemili olgularda *Helicobacter pylori* ile enfeksiyon durumunda hızla mide atrofisi gelişir ve mide kanseri ihtimali 50 kat artar.<sup>63</sup> Salgısal yanıt, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu yok edememekle birlikte enfeksiyonun gidişini ve atrofi gelişimini yavaşlatır.<sup>64</sup>

**2. Epitelial büyüme ve metaplazi:** *Helicobacter pylori*, metaplazinin başlatılması dahil üst Gastro İntestinal Sistem (GİS)'de önemli patolojilere yol açmaktadır. Duodenumda mide metaplazisi duodenal ülser açısından büyük öneme sahiptir. Bu sayede *Helicobacter pylori*'nin duodenuma yerleşmesi sağlanmaktadır.<sup>64</sup>

**3. Mukus tabakası:** Mide mukozası koruyucu bir tabaka olan mukusla çevrilmiştir. *Helicobacter pylori* birkaç yoldan mukusu etkiler. Mukus tabakasını %30 oranında inceltir. Depolimerizasyon ve desülfasyon yoluyla mide mukusunun niteliğini değiştirir.<sup>65</sup> Böylece mukus tabakası aside karşı daha geçirgen duruma gelir.<sup>65</sup> Gastrik mukosa bakteriyel enfeksiyonlara karşı oldukça dirençlidir. *Helicobacter pylori* bu ekolojik bölgeye mukusa girebilme, mukusta yüzebilme, epitel hücrelerine tutunabilme, immün yanıttan kaçabilme ve bütün bunların bir sonucu olarak kolonize olup çoğalabilme gibi özellikleri ile oldukça iyi uyum sağlamıştır. Bakteri vücuda alındıktan sonra gastrik lüminal içeriğin bakterisidal akut enflamasyonsinden kaçmak için mukozal tabakaya girer. Üreaz üretimi ve motilite bu aşama için olmazsa olmaz özelliklerdir. Üreaz enzimi üreyi hidrolize ederek karbondioksit ve amonyak oluşumuna neden olur. Böylece bakterinin asidik bir çevrede hayatta kalmasına yol açar.<sup>66</sup>

Enzim akut enflamasyonsi pH bağımlı bir üre kanalı ile kontrol edilmektedir. Bu kanal düşük pH da açılırken yüksek pH da kapanarak ortam pH'ını stabil tutmaya çalışır. Motilite kolonizasyon için gereklidir ve *Helicobacter pylori*'nin flagellaları gastrik nişlere uyum sağlamıştır.<sup>67</sup>

*Helicobacter pylori* çok sayıda bakteri yüzey komponentleri sayesinde epitelyum hücrelerine sıkıca bağlanır. Bu adezyon komponentlerinden en iyi bilinenlerinden biri 78 kD lik bir dış membran proteini olan ve Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanan Bab A proteindir.<sup>68</sup>

*Helicobacter pylori* enfekte bütün insanlarda sürekli gastrik enflamasyona neden olur. Konağın verdiği bu enflamatuvar yanıt bölgeye ilk önce nötrofillerin daha sonra da T ve B lenfositleri ile plazma hücresi ve makrofajların gelmesine yol açar. Enflamatuvar hücrelerin bu göçü ile birlikte epitelyal hasar başlar. *Helicobacter pylori*'nin gastrik epitel hücresine tutunmasıyla birlikte konakçı yanıtı başlar, patojen ajan gastrik epitel hücre yüzeyindeki Klas II major histokompatibilite kompleks (MHC Klas II) molekülüne bağlanır ve gastrik epitel hücrelerinin apoptosisini indükler.<sup>69</sup>

Gastrik epitel hücresinde bu aşamadan sonra gelişecek değişiklikler cag-PAI de kodlanan proteinlere ve gastrik epitel hücresindeki cagA nın translokasyonuna bağlıdır. *Helicobacter pylori* üreazı ve porinleri nötrofillerin kemotaksisi ve ekstrasvazyonuna katkıda bulunmaktadır.<sup>70,71</sup>

*Helicobacter pylori* 'nin bir diğer önemli virülans faktörü de 95 kD lik, sekrete edilen bir egzotoksin olan Vac A'dır. Ancak Vac A'nın patogenezdeki rolü hala tartışmalıdır. Vac A kendini epitel hücre mebranına gömer ve bikarbonat ya da organik anyonlar gibi bakteri için önemli maddelerin geçişine izin veren hegzamerik anyon selektif, voltaj bağımlı bir kanalın oluşumuna yol açar. Vac A ayrıca mitokondrial membranı da kendine hedef olarak seçer ve sitokrom C açığa çıkmasına yol açarak apoptosisini indükleyebilir.<sup>72</sup>

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu çok güçlü bir şekilde sistemik ve mukozal humoral yanıtı indükler ancak bu antikor üretimi enfeksiyonun eradikasyonuna yol açmadığı gibi doku hasarını da tetikleyebilir.<sup>73</sup>

Bazı *Helicobacter pylori* ile enfekte hastalarda mide korpusunun artmış atrofi ile ilişkili olabilecek şekilde gastrik paryetal hücrelerin H/K ATPaz enzimine karşı oto antikorlar gelişir.<sup>74</sup>

Spesifik immün yanıt esnasında bazı farklı subgrup T hücreleri uyarılır. Bu hücreler mukozal yanıtta katılarak kommensal bakteriler ile patojeniklerin birbirinden ayırt edilmesine katkıda bulunur. CD4 eksprese eden immatür T hücreleri TH1 ve Th2 hücreleri olarak iki fonksiyonel alt gruba farklılaşır. Th 1 hücreleri interlökin-2, interferon  $\gamma$  sekrete ederken Th 2 hücreleri interlökin-4, interlökin-5 ve interlökin-10 sekrete ederler. Th2 hücreleri B hücrelerini ekstrasellüler patojenlere karşı uyarırken Th1 hücreleri intrasellüler patojenlere

karşı uyarır. *Helicobacter pylori* invaziv olmayan bir bakteri olması ve güçlü bir humoral yanıt uyarması nedeniyle Th2 hücre yanıtını uyarması beklenirken paradoksik bir şekilde *Helicobacter pylori* spesifik gastrik mukozal T hücreleri genellikle Th1 fenotipine sahiptir.<sup>75</sup>

Farelerde yapılan gen çalışmalarında Th1 hücre yanıtında salgılanan sitokinlerin gastrit oluşumuna yol açtığı buna karşın Th2 sitokinlerinin ise gastrik enflamasyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.<sup>76</sup> Bu Th1 farklılaşması *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna karşı gelişen artmış interlökin-18 üretimi nedeniyle olabilir.<sup>77</sup> Farklılaşmış olan bu Th 1 yanıtı *Helicobacter pylori* spesifik T hücre klonlarının Fas aracılı apoptozu ile birleşince *Helicobacter pylori*'nin persistan bir şekilde insan vücudunda kalmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.<sup>78</sup> Proteinlerin Cag-PAI aracılı translokasyonuna ilaveten *Helicobacter pylori* enfeksiyonu pek çok farklı mekanizma ile de epitel hasarına yol açabilir. Epitel hücre hasarı aktive nötrofiller tarafından üretilen reaktif nitrojen veya oksijen ürünleri ile oluşabilir.<sup>79</sup> Ayrıca kronik enflamasyon epitel hücre döngüsünü ve apoptozisi arttırabilir.<sup>80</sup>

#### 4. A. 6. *Helicobacter pylori* ile İlişkili Hastalıklar

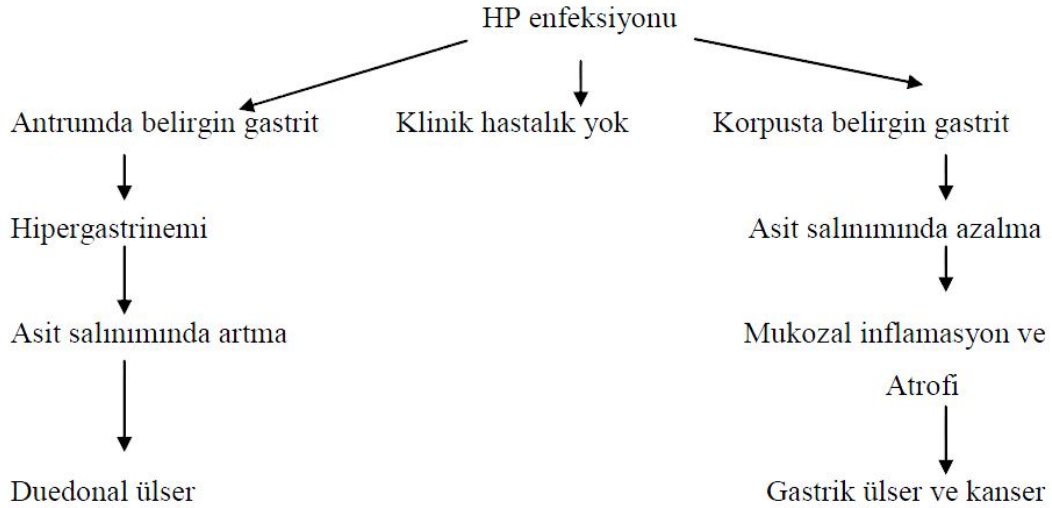
*Helicobacter pylori* aynı toplumda bulunan kişilerde farklı hastalıklara neden olmaktadır. Bunun sebebi hala açıklanamamaktadır. Bakteri türleri arasındaki farklar ve genetik yatkınlık enfeksiyonun kazanıldığı dönemde farklı klinik bulguların oluşmasında sorumlu tutulan sebeplerdendir.<sup>64</sup> Gastrointestinal hastalıklarda prevalansı tablo 3' de gösterilmiştir.<sup>24,81</sup>

Tablo 3:Gastrointestinal Hastalıklarda *Helicobacter pylori*

Gastrointestinal Hastalıklar	<i>Helicobacter pylori</i> prevalansı (%)
Kronik aktif gastrit	70-90
Atrofik gastrit	44-97
Nonülser dispepsi	41-78
Duodenal ülser	78-100
Gastrik ülser	58-96
MALT lenfoma	92
İntestinal metaplazi	59-93
Displazi	87-100

*Helicobacter pylori* çocuklukta tekrarlayan kronik gastritin ve duodenal ülserin major sebebi olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte *Helicobacter pylori* ile tekrarlayan karın ağrısı sendromu arasındaki ilişki henüz tartışmalıdır.

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu çocuklukta asemptomatik olabilir.<sup>82</sup> *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna ikincil gelişen gastroduodenal hastalıklar farklı yerleşim bölgelerinde yerleşmektedir.<sup>82</sup> (Şekil 3)



Şekil 3: *Helicobacter pylori* Enfeksiyonuna İkincil Gelişen Gastroduodenal Hastalıkların, Gastritin Farklı Yerleşim Bölgelerinde Olmasına Göre Oluşan Farklılıkları.<sup>82</sup>

Çocukluk çağında, mide ve duodenum hastalıkları temel olarak gastrit ve gastroduodenal peptik ülserler olarak tanımlanabilir. Kısıtlı rezervuara sahip, sadece gastrik mukozada kolonize olan ve persiste eden *Helicobacter pylori* enfeksiyonu genellikle gastroduodenal hastalıklara yol açar. Enfekte olanlarda yaklaşık %15 oranında ülser görülür. Ek olarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gastrit ve intestinal metaplazi ile birlikte olabilen atrofiye neden olur, ki bu çocuklukta da bildirilmiştir. Bu lezyonlar neoplazi veya displazinin prekürsörleridir. Bunlar gastrik adenokarsinom ve MALT lenfoma riskini artırır. *Helicobacter pylori* ilişkili klinik hastalıklar genellikle enfeksiyon alımından dekadlar sonra görülür. Duodenal ülserli çocukların %65-100'ünde bakteri mevcuttur. Kür sağlanmış çocuklarda hastalık rekürrensi düşük orandadır (<%5-10).

### **Akut Enfeksiyon**

Akut *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gastrointestinal huzursuzluk, mide bulantısı, üst abdominal ağrı, abdominal distansiyon, nadiren de kusma, ateşe



sebepler olabilir.<sup>51,83</sup> Belirtiler 3 ile 14 gün arasında kaybolur. Genellikle bir haftadan az sürer. Besin zehirlenmesi ile karışabilir. Özellikle çocuklarda diyare de bulunabilir.<sup>84,85</sup> Birçok kişide akut *Helicobacter pylori* enfeksiyonu kısa sürelidir ve çoğu hastada enfeksiyonun klinik sekelleri gelişmez.<sup>83</sup> Erişkin dönemde enfekte olunursa akut enfeksiyon bulgularının görüldüğü; ancak genellikle enfeksiyonun çocukluk çağında kazanıldığı yönünde yayınlar çoğunluktadır. Enfeksiyonun alımından haftalar sonra şiddetli gastrit ve hipoklorhidri gelişir, bir yıldan fazla sürebilir. *Helicobacter pylori* konakta yıllarca kalabilir.<sup>84,85</sup>

### **Dispepsi**

Dispepside epigastrik veya üst kadrana lokalize karın ağrısı ve epizodik kusma karakteristiktir. Eşlik eden yakınmalar anoreksi, bulantı, regürgitasyon, erken doyma, postprandiyal abdominal distansiyon, hazımsızlık, geçirmedir. Yapılan incelemelerde etiyolojik faktör saptanırsa organik dispepsi, hiçbir şey saptanamazsa fonksiyonel dispepsi (nonülser dispepsi) söz konusudur. Fonksiyonel dispepsiyi üst GİS'in enflamatuvar, yapısal veya motilite bozukluklarından ayırt ettirecek yakınma ve bulgu yoktur.<sup>86</sup> Fonksiyonel dispepsi etiopatogenezinde birçok faktör vardır; bunlar mide asit sekresyonu, gastroduodenal dismotilite, visseral hiperduyarlılık, stres, psikolojik faktörler, *Helicobacter pylori* enfeksiyonudur. Hastaların bir kısmında *Helicobacter pylori* eradikasyonunun semptom skorlarında azalmaya neden olması nedeniyle birçok araştırmacı *Helicobacter pylori* ile fonksiyonel dispepsi arasında ilişki olduğunu ileri sürmektedir.<sup>87</sup>

### **Gastroözefajial Reflü Hastalığı (GÖRH)**

Son zamanlarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve GÖRH arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun GÖRH'na karşı koruyucu bir rolü olduğu gösterilirken<sup>88</sup> bazılarında da bu organizmaya bağlı enfeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği vurgulanmıştır.<sup>89</sup>

Bundan önceki bazı yayınlarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu varlığında GÖRH oluşumunu kolaylaştırabilecek patofizyolojik mekanizmalar tanımlanmış olmakla birlikte, günümüzdeki epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar

*Helicobacter pylori*'nin GÖRH'e karşı daha ziyade koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Batı toplumunda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artması, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda CagA pozitif *Helicobacter pylori* enfeksiyonun sık olarak görüldüğü Çin'de (>%80) özofajit insidansının düşük olduğu (%5) bilinmektedir.<sup>90</sup> Ayrıca Asya ırkında *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun daha sık olmasına rağmen, özofagusda Barrett epiteli ve adenokarsinom gelişimi gibi komplikasyonların beyazlarda Asya ırkına nazaran daha sık görüldüğü saptanmıştır.<sup>21</sup> Bu epidemiyolojik bulgular daha sonra yapılan bazı klinik çalışmalarda *Helicobacter pylori* eradikasyonu yapılan her dört duodenum ülserli hastanın birinde reflü özofajiti geliştiğinin gösterilmesi ile daha da güç kazanmıştır.<sup>88</sup>

Sonuç olarak bugün için GÖRH'nin şiddeti ile *Helicobacter pylori* varlığı arasında tersine bir ilişki olduğu genelde kabul gören bir görüştür. *Helicobacter pylori*'nin GÖRH üzerindeki etkisinde muhtemelen bakterinin oluşturduğu gastritin lokalizasyonu önemli bir rol oynamaktadır.

*Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra GÖRH gelişmesi önemli bir problem gibi görünmektedir. *Helicobacter pylori* eradikasyonu GÖRH tedavisinde antisekretuar tedaviye cevabı azaltırken *Helicobacter pylori* enfeksiyonu varlığında yapılacak uzun süreli antisekretuar tedavide gastrik atrofi gelişimini hızlandırabilmektedir. Eğer bu organizmanın belirli tiplerinin GÖRH' e karşı koruyucu olduğu fikri kesinlik kazanırsa gelecekte bu bakterinin eradikasyonuna yönelik tedavi stratejilerinde değişiklik olabileceği söylenebilir.<sup>91</sup>

### **Kronik Tekrarlayan Karın Ağrısı**

İlk kez 1957'de Apley ve Naish tarafından, üç aydan daha uzun süredir en az 3 ağrı epizodu olarak tanımlanan kronik tekrarlayan karın ağrısı, çocuklarda sık karşılaşılan yakınmalardan biridir. Genellikle nonorganik nedenlidir.<sup>86,92</sup>

Yapısal, enfeksiyöz, enflamatuvar, biyokimyasal neden bulunamayan karın ağrısı fonksiyonel olarak yorumlanmaktadır. Kronik tekrarlayan karın ağrısı çocukluk çağında % 10-15 oranında, en sık olarak da 4-16 yaş arasında görülür.

Birçok çocuk normal akut enflamasyonlarını sürdürür ve nadiren doktora başvururlar. Kronik tekrarlayan karın ağrısı ile sosyoekonomik koşullar ve psikolojik olaylar arasında ilişki bildirilmiştir.<sup>93,94</sup>

Kronik tekrarlayan karın ağrısı etyolojisinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun rolü olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kronik tekrarlayan karın ağrılı çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun sıklığı % 7 ile % 44,4 arasında bulunmuştur.<sup>94</sup>

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun çocuklarda lokalize epigastrik ağrı<sup>95</sup> ve ağrı nedeniyle gece uyanma<sup>95,96</sup> semptomlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak kronik tekrarlayan karın ağrısı sürecinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun yüksek insidansının bu enfeksiyon ile kronik tekrarlayan karın ağrısı arasındaki ilişkiyi kanıtlamayacağını savunan görüşler de vardır.<sup>94</sup>

### **Gastrit**

Mide mukozasının yaygın enflamasyonudur. Erişkinlerde antral gastrit ile mide mukozasında bulunan *Helicobacter pylori* arasındaki birlikteliğin bildirilmesinden kısa bir süre sonra çocuklarda da bu beraberlik gösterilmiştir.<sup>97</sup>

Akut gastrit, genellikle geçici bir iltihabi durumu yansıtır ve mukozada bol miktarda polimorfonükleer lökosit (PNL) içeren infiltrasyon söz konusudur. Geçici bir durum olduğu için histolojik tanısı nadiren yapılır. Kronik gastritte ise aksine lenfosit ve plazmosit ağırlıklı infiltrasyon vardır ve tanı histopatolojik olarak konur.<sup>98</sup>

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan çocukların hemen tümünde kronik gastrit vardır.<sup>4</sup>

Gastrit sınıflaması etiyoloji, morfoloji, topoğrafi ve atrofi varlığına göre çok sayıda yazar tarafından yapılmıştır. Whitehead sınıflaması morfolojik ölçütlere göre yapılmıştır. Kronik gastrit, kronik yüzeysel gastrit ve kronik atrofik gastrit olarak ikiye ayrılmıştır.<sup>99</sup> Strickland<sup>100</sup> ve Glass<sup>101</sup> ise kronik gastritleri topoğrafik ve patojenik olarak A ve B tipi şeklinde ayırmıştır. A tipi, fundusu tutan bir kronik gastrit olup, aklorhidri ve serumda pariyetal hücrelere karşı antikörlerin varlığı ve pernisiyöz anemi ile birliktedir. Antrum %87 olguda normaldir. B tipi ise %92 oranında antrumu tutan bir atrofik gastrittir.

Fundus tutulması değişken olup normo ya da hipoklorhidri ile mukozada laserasyonlar bulunabilir. Son yıllarda topoğrafik, etiolojik ve morfolojik değişkenler

beraberce gözönünde tutularak “Sydney Sistemi” adıyla yeni bir sınıflama önerilmiştir. (Tablo 4)

Tablo-4:Sydney Sistemi ile Gastritlerin Sınıflandırılması

Akut gastrit Kronik gastrit Özgül gastrit			
Etyoloji	Topoğrafi	Morfoloji	Endoskopi
Enfeksiyöz	Antrum	Evrelendirilebilen Enflamasyon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ödem</li> <li>• Eritem</li> </ul>
Otoimmün	Fundus	Etkinlik Atrofi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frajilite</li> <li>• Eksüda</li> </ul>
Toksik	Pangastrit	İntestinal metaplazi H. pylori	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Düz erozyon</li> <li>• Derin erozyon</li> <li>• Nodülarite</li> <li>• Rugal hiperplazi</li> <li>• Rugal atrofi</li> </ul>
		Evrelendirilemeyen olmayan epitel hasarı (yüzey /foveola) Özgül granulom CMV İnküzyonları	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasküler görünümde belirginlik</li> <li>• İntamural kanama</li> <li>• Eozinofiller</li> <li>• Eritematöz eksüdatif</li> <li>• Atrofik</li> <li>• Hemorajik</li> <li>• Reflü</li> <li>• Rugal hiperplazi</li> </ul>

### Primer Peptik Ülser

Çocukluk yaş grubunda da tanı yöntemi olarak endoskopinin daha sık uygulanması ile primer peptik ülser tanısı daha sık koyulmaya başlanmıştır. Primer ülser altta yatan herhangi bir sistemik hastalık olmaksızın oluşan ülerdir, bebek ve erken çocukluk çağından sonra daha sık görülür. Duodenal ülserli hastaların %20-30' unda anne ve babanın birinde ülser mevcuttur. Monozigotik ikizlerde konkordans %50 olup, 0 kan grubu ve HLA-B5 fenotipinde ülser riski artmıştır. Duodenal ülserli hastalarda emosyonel stres oranı %40 civarında bildirilmektedir.

Ülserli çocukları kapsayan araştırmalarda tanı sırasında ortalama yaş 11 ve civarında bildirilmektedir. Peptik ülser hastalığının temel bulguları ağrı, kusma, gastrointestinal sistemden akut veya kronik kan kaybıdır. Hastalığın bulguları yaşa göre değişkenlik gösterir. Yaşamın ilk ayında iki temel bulgu kanama ve perforasyondur. Yenidoğan döneminden sonra ilk iki yaşta beslenme ve büyüme sorunları görülür. Okul öncesi dönemde yemeklerden sonra göbek çevresinde hissedilen ağrı, kusma ve gastrointestinal sistem kanamasına daha sık rastlanır. Olguların çoğunda palpasyonla epigastrik bölgede ağrı vardır. Küçük çocuklarda karın ağrısının lokalizasyonu iyi yapılamayabilir. Periumblikal veya sağ alt kadran gibi atipik bölgelerde ağrı tanımlanabilir. Ağrı sürekli veya aralıklı olabilir. Gece olabilir veya sabah erken saatlerde ortaya çıkabilir. Açlıkta, yemek sonrasında ve yemeklerle ilişkisiz olarak da tariflenebilir.

### **Sekonder Peptik Ülser**

Peptik ülser pek çok hastalığa ikincil olarak gelişebilir. En sık görülen nedenleri stres ve ilaçlardır. Kistik fibrozis, siroz, böbrek yetmezliği ve kollajen vasküler hastalıklar gibi bazı sistemik hastalıklarda ülser sıklığı artmıştır. Sekonder ülser bulguları genellikle silik olup, kanama ve perforasyon ilk bulgu olabilir. Stres ile ilişkilili ülserin çocuklarda sıklığı bilinmemektedir. Hastanede yatan kritik hastalarda sık görülen bir tablodur. Bebek ve erken çocukluk çağında görülen ülserlerin %80'i bu grupta yer alır. şok, perinatal asfiksi, travmatik doğum ve sepsis bebeklerde görülen stres ülseri nedenleridir. Büyük çocuklarda; travma-kazalar, şok, cerrahi girişimler, kafa travmaları (*Cushing* ülser), yanıklar (*Curling* ülser), sepsis, böbrek yetmezliği ve vaskülitler gastroduodenal ülserasyon nedeni olur. Stres ülseri dakikalar ve saatler içinde gelişebilir. Ülserin nedeni esas olarak iskemi olmakla beraber, gelişimi için mide asiditesi gereklidir. Kan akımının azalması, mukozal savunma faktörlerinin bozulmasına neden olur. Stres ilişkilili ülserin önlenmesinde, antiasit veya H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, mukozal savunma faktörlerini arttırmak ve asiditeyi azaltmak amacıyla kullanılır. Bu iki ilacın birlikte kullanımının etkinliği arttırdığına ilişkin bir veri yoktur. Sukralfat bu ilaçlar kadar etkin bulunmuştur. Pek çok ilaç mukozal enflamasyon ve ülserasyon nedeni olabilir. Bu ilaçlar içinde ayrıca incelenecek bir grup nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİ) ve asetilsalisilik asittir. Kronik olarak NSAİ'i kullanan hastalarda

beraberinde misoprostol gibi prostoglandin analoglarının veya sukralfat gibi mukoza koruyucuların kullanılmasının ülser gelişimini önleyici etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Sekonder peptik ülser ve gastrit oluşturan diğer nedenler arasında Zollinger Ellison Sendromu, Multiple Endokrin Neoplazi tip I, izole hiperparatroidizm, kronik renal hastalık, eozinofilik gastroenterit, Menetrier hastalığı, otoimmün gastrit sayılabilir. *Helicobacter pylori* pozitif olgularda NSAII'lerin ülser ve komplikasyonları için daha çok risk yarattığını birçok çalışma ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda *Helicobacter pylori* eradikasyonunun NSAII'e bağlı ülser ve komplikasyonlarını azalttığı ortaya konmuştur.

### **Mide kanseri**

Mide kanseri en sık görülen ikinci kanser olup yine kanser türleri arasında ölümün en sık ikinci nedenidir.<sup>102</sup> Seroepidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan bireylerde mide kanseri görülme sıklığı 2 ile 6 kat artmaktadır.<sup>103,104</sup> *Helicobacter pylori* 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır.<sup>105</sup> Mide kanseri görülme sıklığının yüksek olduğu Japonya'da yapılan bir çalışmada *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan kişilerin %5'inde mide kanseri gelişmektedir.<sup>106</sup>

### **Mukoza ilişkili Lenfoid Doku Lenfoması (MALT Lenfoma)**

*Helicobacter pylori* ile ilişkili gastritte lenfoid follikül bulguları ilgi çekicidir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda B lenfosit proliferasyonunu gösteren germinal merkezli lenfosit agregatları bulunmaktadır ve MALT'ın bir örneğini yansıtır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun gastrik lenfoid dokunun gelişmesinde belirleyici olduğu düşünüldüğü için B hücreli lenfomaların etyolojisindeki rolü kuvvetlidir. Yapılan bir çalışmada biyopsi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan vakaların %54'ünde lenfoid folliküller bulunmuştur. *Helicobacter pylori* 'nin yarattığı kronik antijenik stimulusun poliklonal bir lenfoid cevap oluşturduğu ve bu klonlardan bir tanesinin neoplastik transformasyona uğrayabileceği patogeneizde düşünülmektedir. Hastaların >75'inde etkili *Helicobacter pylori* eradikasyonu ile tümör histolojisinde iyileşme olabilir.<sup>83</sup> Gastrik adenokarsinoma göre mide lenfoması daha az oranda görülür.<sup>107</sup> MALT lenfomalı hastaların % 72-98'i *Helicobacter pylori* ile enfektir.<sup>108</sup>

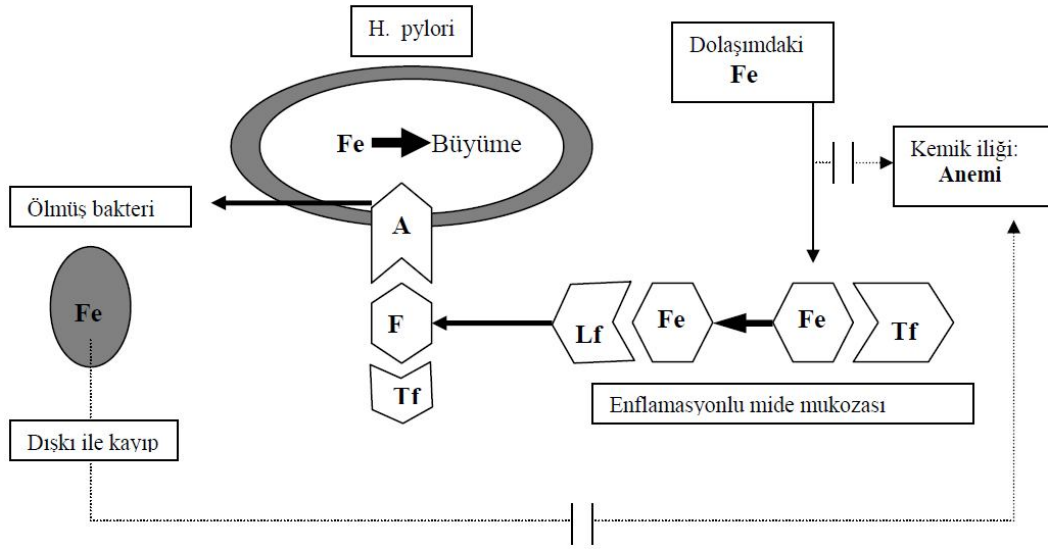
## Gastrointestinal Sistem dışı hastalıklar

### Demir Eksikliği Anemisi (DEA)

Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi arasında ilişki bulunmuştur. Erişkin çalışmalarında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu eradike edildikten sonra serum ferritin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Demir destek tedavisi yapılan ancak enfeksiyonu olan çocuklarda hemoglobin seviyesinde düzelme olmamış, ancak *Helicobacter pylori* eradikasyonu sağlananlarda hemoglobin, demir ve ferritin anlamlı yüksek bulunmuştur. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda demir eksikliği anemisinin mekanizması bilinmemektedir.

Tüm bu çalışmalar sonucunda *Helicobacter pylori* gastriti ile DEA arasındaki ilişkiyi açıklayan bir çok farklı mekanizma ileri sürülmüştür.

- *Helicobacter pylori* gastriti gizli gastrointestinal kanamaya neden olur.
- *Helicobacter pylori* kendisi için temel büyüme etkeni olan diyetteki demiri kullanma açısından konak ile yarışmaya girmektedir.
- *Helicobacter pylori*'ye bağlı atrofik gastrit gelişen kişilerde hipo veya aklorhidri gelişir. Bunun sonucu olarak demir emilimi azalır.
- *Helicobacter pylori* ile ilişkili gastritte, hem dışı demir emiliminde önemli bir etmen olan askorbik asit düzeyi azalmaktadır.
- Midede yerleşen *Helicobacter pylori* nötrofiller vasıtasıyla mide dokusunda laktoferrin artışına neden olur, laktoferrin de transferine bağlı demiri alır ve *Helicobacter pylori*'nin dış zarında membranında bulunan almaca bağlar, *Helicobacter pylori* de büyümesi için almaç aracılığıyla demiri kullanır (Şekil 4).



**Şekil 4:** Aneminin Muhtemel Fizyopatolojik Mekanizması

Lf: laktoferrin, A: dış zar almacı, Tf: transferrin

### Diğer Hastalıklar

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu birçok mide dışı durumla ilişkilidir.<sup>109</sup> Romatolojik hastalıklarda olduğu gibi, *Helicobacter pylori* ve kardiovasküler hastalıklar ile ilişkili birçok kayıt mevcuttur.<sup>83</sup> Gıda alerjisi, kısa boy, tiroid hastalığı, kronik ürtiker, baş ağrısı, diyabet ve Raynaud fenomeni ile zayıf ilişkili olduğu düşünülmektedir. *Helicobacter pylori* ile pernisiyöz aneminin ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Gerçek otoimmün pernisiyöz anemi korpus atrofisi ile, ancak *Helicobacter pylori* ile ilişkili pernisiyöz anemi antrum ve korpus atrofisi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>109</sup>

*Helicobacter pylori*'nin koroner arter hastalığı gelişiminde; fibrinojen düzeyini, C-reaktif protein ve vasküler hastalık riskini arttıran diğer enflamasyon bulgularını arttırması ya da yol açtığı kronik gastrit sonucu gelişen folat eksikliğine bağlı bazı kişilerde artan homosistein vasküler endotele toksik etki göstermesi sonucu etkili olduğu ileri sürülmektedir.<sup>51</sup>

Kronik otoimmün idiopatik trombositopenik purpura (ITP) ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki birçok erişkin çalışmasında gösterilmiştir. Kronik ITP'li hastaların yarısından fazlasında *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinden sonra tam veya kısmi trombosit cevabı gözlenmiştir. Kronik ITP'li hastalarda *Helicobacter pylori* enfeksiyon prevalansı değişkendir, %22-100



arasında oranlar bildirilmektedir.<sup>109</sup> Çocuklarda da *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinden sonra platelet yanıtının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Mekanizma olarak; direkt bakteriyel etki veya sistemik etki sonucu ortaya çıkan inflamatuvar mediyatörler, bakteri ve konak antijenleri arasındaki çapraz reaksiyon üzerinde durulmaktadır. Antiplatelet antikolar ile *Helicobacter pylori* proteini cag A arasındaki moleküler benzerlik *Helicobacter pylori* ilişkili kronik ITP'nin patogenezinde rol oynayabilir.<sup>109</sup>

#### **4. A. 7. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Yöntemler**

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tanısında girişimsel ve girişimsel olmayan tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Girişimsel tanı yöntemleri; biyopsi almak için endoskopi gerektiren kültür, histoloji ve üreaz testleri iken, girişimsel olmayan tanı yöntemleri üre nefes testi, dışkı ve idrar testleri ile serolojik testlerdir.<sup>110</sup>

#### ***H. pylori* için tanı testleri**

##### **Girişimsel testler**

- Endoskopik biyopsi
- Histoloji
- Hızlı üreaz testi
- Kültür

##### **Girişimsel olmayan testler**

- Seroloji
- Üre nefes testi
- Dışkı antijen testi
- Tam kan antijen testi

Bu iki grupta çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahiptir<sup>83</sup> (Tablo-5).

Tablo-5: Girişimsel ve Girişimsel olmayan Noninvaziv Testlerin Karşılaştırılması<sup>83</sup>

	<b>Avantajlar</b>	<b>Dezavantajlar</b>
<b>Girişimsel olmayan</b>		
Serum ELISA	Ucuz	Takip için kullanışlı değil
Üre Nefes Testi	Takip için kullanışlı	Pahalı, asit baskılayıcı tedavide hastalarda yalancı negatif sonuç verebilir.
Diski Antijen Testi	Ucuz, takip için kullanışlı	Uygun değil
Tam Kan testi	Ucuz, hızlı	Serum ELISA'dan daha az kesin
<b>Girişimsel (Endoskopik)</b>		
Histoloji	Patolojinin görülmesi	Serum ELISA'dan daha az kesin
Hızlı üreaz	Hızlı	Yanlış pozitif olabilir
Kültür	Antibiyotik duyarlılık bakılabilir	Maksimum duyarlılıkta değildir; rutin için uygun değildir, 4-7 güne ihtiyaç duyar

## **Girişimsel Tanı Yöntemleri**

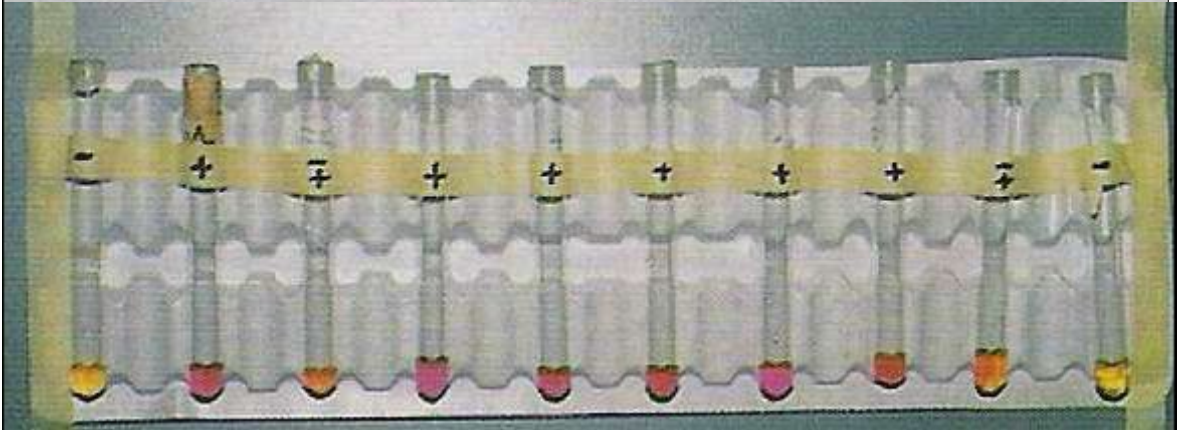
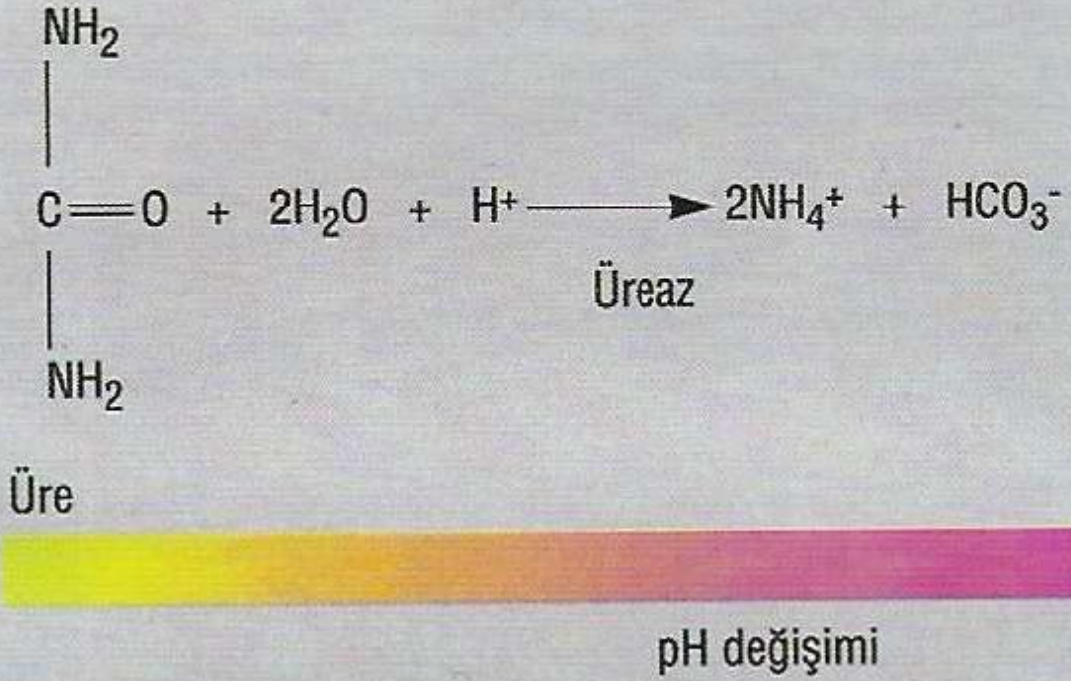
### **Endoskopi**

Üst GİS endoskopisi hem *Helicobacter pylori* tanısı için gerekli doku örneğinin alınmasında, hem de enfeksiyona bağlı peptik ülserin görülmesinde kullanılan bir yöntemdir.<sup>111</sup> Antral mukozada kaldırım taşı şeklinde nodüleritenin görülmesi *Helicobacter pylori*'ye bağlı gastriti düşündürür. *Helicobacter pylori* ile ilişkili olarak antrum mukozasında oluşan bu nodüleritenin nedeni bilinmemektedir.<sup>4</sup>

### **Üreaz Testi**

Mide biyopsi örneklerinden *Helicobacter pylori*'nin dolaylı olarak saptanmasında bakterinin fazla miktarda üreaz salgılama yeteneğinden yararlanır. Üreaz temelli testlerin duyarlılığı midedeki bakteri yoğunluğu ile ilişkilidir<sup>112</sup> (Resim 4).

## Üreaz testinin mekanizması



Resim 4: Üreaz testinin mekanizması<sup>61</sup>

Üre içeren katı, yarı-katı veya sıvı ortamlar mevcuttur. *Helicobacter pylori* üreazı ortamdaki üreyi amonyak ve bikarbonata parçalar. Amonyum ile pH artar ve pH indikatörü ile ortamın rengi değişir.<sup>113</sup> Eğer ortamdaki bakteri sayısı az ise renk değişikliği 24 saate kadar uzayabilir.<sup>4</sup> Üreaz testinin duyarlılığı çocuklarda erişkinlerdeki kadar yüksek değildir.<sup>114</sup> Bunun nedeni dokudaki *Helicobacter pylori*

sayısının azlığıdır.<sup>4</sup> Konsantre (% 10'luk) üre içeren laboratuvarında hazırlanan üreaz testi 15 dakikada, hızlı sonuç verir.<sup>51</sup>

## **Kültür**

*Helicobacter pylori* oldukça zor üreyen bir bakteridir. Bu nedenle kültür günlük uygulamada çok fazla kullanılmaz. *Helicobacter pylori* tanısında histolojik ve üreaz testleri ile birlikte kültürde etkenin üretilmesi altın standart olarak bilinmektedir.<sup>4</sup> Antimikrobiyal duyarlılık testlerine olanak sağlar ve kültürle elde edilen suş tiplendirme yöntemlerinde, ileri araştırmalarda kullanılabilir.<sup>112</sup>

Ancak *Helicobacter pylori*'nin inkübasyon periyodu uzundur (3-12 gün). Diğer bakteriler gibi, kültürde üreyebilmesi için canlı olması gerekmektedir. Örnek toplama ve laboratuvara ulaştırma da bakterinin kültürde üreyebilmesi için önemli basamaklardır. Bakteri genelde antrumda kolonize olduğundan, biyopsi örnekleri antrumdan alınır. Düzensiz dağılımı nedeniyle alınan biyopsi örneğinde bakteriyi rastlanmayabilir. Kültür için iki biyopsi örneğinin alınması ve taze hazırlanmış besiyerine ekilmesi tavsiye edilmektedir.

Endoskopi sırasında ağız içi anestezi madde kullanımı, hastanın endoskopi öncesi antibiyotik, H<sub>2</sub> reseptör blokleri veya proton pompa inhibitörü kullanmış olması, biyopsi forsepslerinin glüteraldehid ile bulaşması, biyopsi forsepslerinin başka mikroorganizmalarla bulaşmış olması ve mikroorganizmanın mukoza üzerinde homojen bir dağılım göstermemesi kültür sonucunu etkileyen etmenlerdir.<sup>111</sup>

Alınan biyopsi örneği 37 °C derecede mikroaerofilik koşullar altındaki kanlı agara konur. Bu kültür ortamı içinde orofarengeal florada bulunan bakterilerin üremesini engellemek için nalidiksik asit veya vankomisin bulunur (Skirrow ortamı). Kültürün üremesi için 5-7 günlük süre gerekir. Çocuklarda uzun kültür süresi önemlidir. Çünkü çocukların gastrik mukoza yüzeyinde bulunan *Helicobacter pylori* sayısı oldukça düşük olabilir. Üreyen organizma üreaz, katalaz ve oksidaz için pozitif, hippurat hidrolizi ve nitrat indirgeme için negatif tepkime gösteriyorsa bu *Helicobacter pylori* etkenidir.<sup>4</sup>

Alınan biyopsi örneğinin kültür için bir saat içinde laboratuvara gönderilmesi gerekir. Bazen uygun nakil koşulları sağlandığı takdirde 24 saat sonra bile üreme olmaktadır (Resim 5).



Resim 5: Kanlı agarda *Helicobacter pylori* 'nin görünümü<sup>116</sup>

Alınan örnek oda ısısında bekletilmeden uygun nakil şartlarında kültür ortamına bırakıldığında üreme olasılığı %100'e ulaşabilmektedir.<sup>116</sup> Tanı yöntemi olarak kültürün özgülüğü %100 olmasına rağmen, duyarlılığı %77 kadar düşük olabilmektedir.<sup>117</sup> *Helicobacter pylori* için rutin antimikrobiyal duyarlılık testi önerilmemektedir. Metranidazol ve klaritromisin ile tedavi sonrası düşük eradikasyon oranları antimikrobiyal direnç ile ilişkilidir. Antimikrobiyal duyarlılık testi farklı tekniklerle yapılabilir: Disk difüzyon, E test, agar dilüsyon. *Helicobacter pylori* duyarlılık testlerinde CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) tarafından agar dilüsyon yöntemi önerilmektedir.<sup>118</sup>

### **Sitoloji**

*Helicobacter pylori* tanısında son yıllarda daha yaygın olarak kullanılmaya başlanan sitolojik tetkikler "imprint" ve "fırça" sitolojisi olarak ikiye ayrılmaktadır. İkisi de girişimsel işlem olup endoskopi gerektirmektedir. "İmprint sitolojide" gastroskopi ile alınan doku örneği bekletilmeden, lümeneye bakan yüzeyi lama

birkaç kez dokundurulduktan sonra, lam havada kurutulur. Fırça yönteminde ise gastroskopi sırasında biyopsi forsepsine benzer tarzda fırça aleti mide mukoza yüzeyinde gezdirilir, alete gelen örnek lama sürülür, lam havada kurutulur. Her iki yöntemle havada kurutma yöntemi ile tespit edilen lamalar, Giemsa ya da *Helicobacter pylori*'ye özgü başka bir boyama yöntemi ile boyanır. Yapılan çalışmalarda her iki yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü %96-%100 arasında değişmektedir.<sup>119-121</sup>

### **Histopatoloji**

*Helicobacter pylori* varlığında gastrik biyopsi örneklerine uygulanan histolojik inceleme altın standart yöntemlerden biridir.<sup>122</sup> Bu yöntemin en büyük özelliği, hem gastritin hem de *Helicobacter pylori*'nin tanısında yardımcı olmasıdır. *Helicobacter pylori* biyopsi örneklerinde Hematoksilen-Eosin (HE) boyasıyla mukus tabakası içinde ve genellikle gruplar halinde rahatlıkla görülür. Ancak mikroorganizmanın az olduğu veya yama tarzında olduğu durumlarda, farklı boyama teknikleri ile mikroorganizmalar daha kolay görünür hale getirilebilirler. Bu boyama yöntemlerinden başlıcaları; Warthin-Starry, Giemsa, Akridin oranj, Gram, Etidyum Bromid, Gimenez ve Hopps-Brown boyalarıdır.<sup>123</sup>

Histopatoloji aynı zamanda gastritin şiddeti, displazi ve metaplaziyi de gösterir. Alınan biyopsi materyalleri Sidney Sistemi'ne göre histolojik evreleme yapılır.

### **Sydney Sınıflaması**

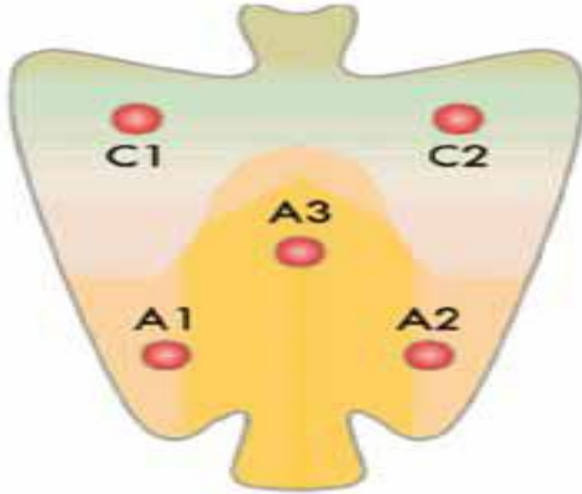
Marshall ve Warren 1983'de yılında *Helicobacter pylori* gastrit nedenlerinden birisi olduğunu bulduktan sonra etyolojiye yönelik sınıflandırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu amaçla 1990 yılında Avustralya Sydney'de bir grup gastropatolog toplanmış ve topografik, morfolojik ve etyolojik kriterler baz alınarak Sydney Sınıflandırılması'nı hazırlamışlardır.<sup>124-127</sup> Bu sınıflama ile gastritlerin klinik, endoskopik ve morfolojik ilişkileri konusunda kolaylık sağlanmıştır<sup>128,129</sup>

Fakat 1994 yılında Texas Houston' da Sydney Sınıflaması' nı tekrar gözden geçirilmiştir. Toplantıda genel prensipler korunmuş fakat histopatolojik görüntülerin standart derecelendirilmesi için görsel-analog skala hazırlanmıştır.<sup>127</sup>

Atrofi derecelendirilmesinde uyumsuzluk saptanmış. Bunun üzerine 2002 yılında Sydney Sınıflaması'nı yapan ekip metaplastik ve nonmetaplastik atrofi

terimini önermiştir.<sup>130</sup> Günümüzde bu sınıflama kullanılmakta olup yeni revizyonlar yapılmaktadır.

Mide biyopsileri büyük ve küçük kurvaturdan olmak üzere iki adet antrum iki adet korpus ve bir adet insisura angularisten alınmalı. Antrum biyopsileri pilora 2-3 cm uzaklıkta korpus biyopsileride kardiaya 8 cm uzaklıktan alınmalıdır (Şekil 5).



Şekil 5: Mide biyopsisi örnekleme protokolü

*Helicobacter pylori* yoğunluğu, kronik enflamasyon, akut enflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi olarak 5 farklı skorlama subgrubu 0-1-2-3 olarak değerlendirilir. Aşağıda bu skorlama gösterilmiştir.

### **Helicobacter 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 PMN) → 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

Siddetli → > %60

### **Topografi:**

Sydney Sınıflaması'na göre gastritlerin antral, fundik, pangastrit olmak üzere 3 topografik yerleşimi vardır. Pangastrit, antrum ve fundusun beraber tutulumunu belirtir.

### **Morfoloji:**

Esas üç tip gastrit vardır: Akut, kronik ve özel formlar.

### **Akut Gastrit**

Normalde lamina propriada çok az miktarda plazma hücresi ve lenfositin bulunur. Akut gastrit lamina propriada aşırı derecede PNL olması durumunda söylenir. Fakat bu tabloya aşırı ödem, hiperemi, hemoraji ve erezyon eşlik edebilir.

Alt tipleri tanımlanmıştır:

a) Akut hemorajik ve eroziv gastrit. Bu akut kimyasal veya irritan zedelenme ile ilişkilidir.

b) Akut *Helicobacter pylori* gastriti.

c) Akut flegmenöz ve supuratif gastritis (Nadir olup ölümcüldür, genellikle septisemilerde görülür. Çoğu vakalar otopsilerde izlenir).



**Kronik Gastrit:**

Lamina propriada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonunu ifade eder. Diffüz veya odaksal olabilir. Yüzeysel veya değişik seviyelerde olabilir.

**Histolojik Özelliklerin Derecelendirilmesi:**

*Helicobacter pylori*, PNL infiltrasyonu, mononükleer hücre infiltrasyonu, atrofi ve intestinal metaplazinin derecelendirilmesi esas alınmıştır. Bu beş parametre görsel-analog skala'ya göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç dereceye ayrılmıştır.<sup>5</sup>

***Helicobacter pylori* Aktivitesi :**

İntestinal metaplazi olmayan alanlarda *Helicobacter pylori* aktivitesi değerlendirilmeli.

**PNL Aktivitesi :**

İntraepitelyal nötrofil varlığı *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile paralel olup enfeksiyon şiddetli ise nötrofillerde sayıca artmıştır. *Helicobacter pylori* eradikasyonundan kısa süre sonra nötrofil infiltrasyonu azalır. Kronik iltihabi hücrelerin olduğu zeminde PNL varlığı kronik aktif gastriti gösterir. Yüzey epiteli ve gastrik çukurcukların 1/3 den daha az ise hafif, 1/3- 2/3 ise orta, 2/3 den fazla ise şiddetli olarak derecelendirilir.<sup>131</sup> Gastritin çoğu tiplerinde lamina propriada eozinofil infiltrasyonu vardır. Değeri bilinmez yalnız artmış sayısı *Helicobacter pylori* eradikasyonunu gösterir.

**Kronik Enflamasyon:**

Normal gastrik mukozada x 40 büyük büyütmeye 2-5 lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj bulunur. Diğer bir yaklaşım fovealar arasında 2 veya 3 lenfosit veya plazma hücresinin varlığı normaldir. Eğer plazma hücresi belirginse kronik enflamasyonu gösterir. Değerlendirme lenfoid foliküllerden ve lenfosit topluluklarından uzaktaki alanlarda yapılmalıdır.<sup>126</sup>

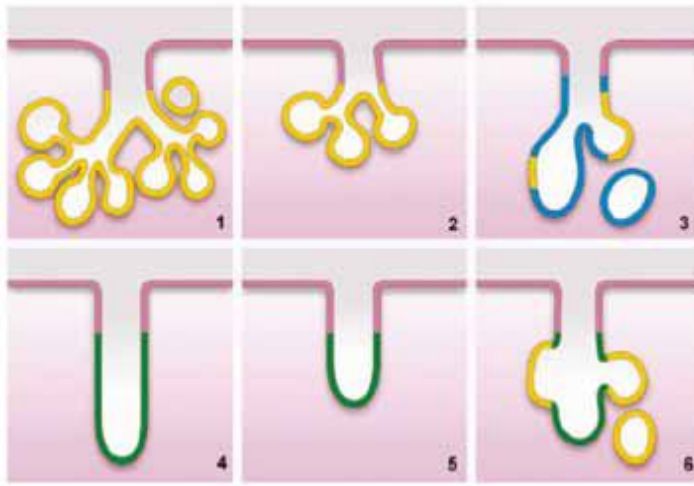
**İntestinal Metaplazi:**

Bütün gastritlerde görülür. Hastalığın prevalansı ile görülme oranı artar.<sup>132</sup> Komplet ve inkomplet olmak üzere ikiye ayrılır. İnkomplet olanlarda Tip 2 ve 3 olmak üzere ikiye ayrılır. Komplet intestinal metaplazi Tip I dir. Nonsekretuar absorbtif hücreler ve sialomusun salgılayan goblet hücreleri içerir. Tip II: Notral ve asit sialomusun sekrete eden kolumnar hücreler ile sialomusun içeren goblet

hücreleri bulunur. Tip III: Sulfomusin salgılayan kolumnar hücreler ile sulfomusin ve sialomusin içeren goblet hücreleri bulunur.<sup>133,134</sup> İntestinal metaplazi malignensiye predispose bir durumdur. Tip I ve II de risk azdır.<sup>135</sup>

### **Glandüler Atrofi:**

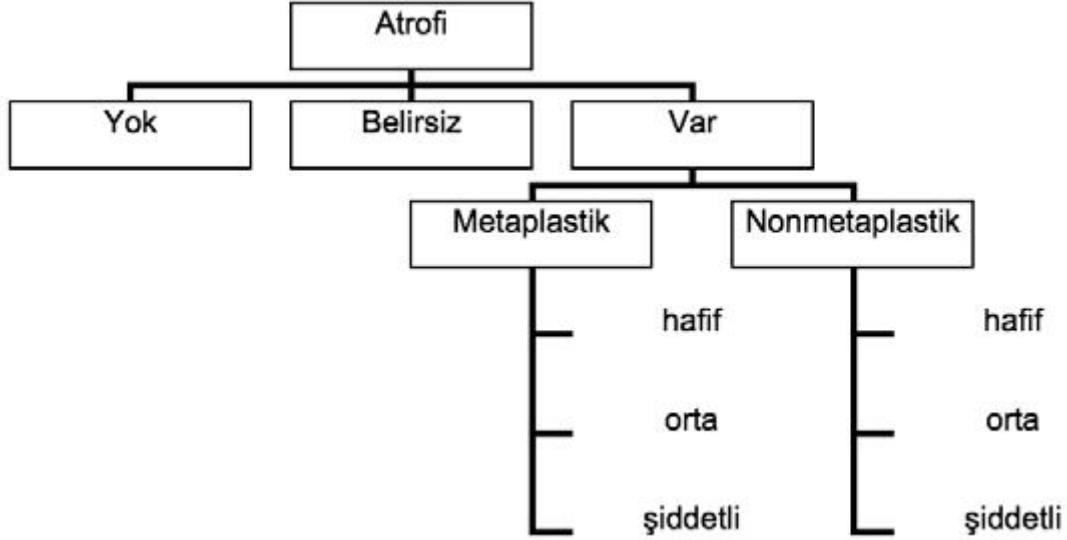
Mukozadaki glandüler dokunun kaybına gastrik mukoza atrofisi denir. Değerlendirmek zordur. Genellikle yerinde fibröz doku artmıştır. Fakat küçük atrofileri değerlendirmek daha zordur. İntestinal metaplazinin eşlik etmesi anlamlıdır. Gözlemciler arasında belirgin fark vardır. Bu yüzden değerlendirirken görsel-analog skala yerine metaplastik/nonmetaplastik atrofi tanımı önerilmektedir.



**Şekil 6:** Midedeki Normal ve Atrofik Glandlar.

- 1: Normal mukosekretuar gland. Mukosekretuar hücrelerden oluşan gland yapıları(sarı çizgi). Süperfisial tabaka ve proliferatif zon pembe çizgi.
- 2: Mukosekretuar glandlarda nonmetaplastik atrofi. Gland sayısı azalmış. Gland profili basit glandlar mukozal tabana ulaşmıyor.
- 3: Metaplastik atrofi (intestinal metaplazi). Gland profili basit. İntestinal kript gibi görünüyor (mavi boya).
- 4: Normal oksinitik gland (yeşil renk ).
- 5: Oksinitik glandda non metaplastik atrofi. Glandların görünümü kısa ve tübuuar yapılar mukozal tabana ulaşmamış.
- 6: Oksinitik hücrelerde psodopilorik metaplazi, parietal ve esas hücreler.<sup>130</sup>

Bu sınıflamada atrofi belirsiz dışındakiler hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır. Mukozanın 1/3 kapsarsa hafif, 1/3-2/3 orta ve 2/3 den fazlası şiddetli olarak derecelendirilir (Şekil 7 ).



**Şekil 7:** Atrofinin Değerlendirilmesi

Atrofik gastritler gastrik kanserler için önemli risk faktörü olup atrofik değişikliklerin yayılımı ve topografisi kanser gelişim riski ile ilişkilidir. Şu andaki raporlar gastroenerologlara gastritlerin kanser gelişimi riski açısından önemli bilgi vermez.

#### **Diğer Histolojik Özellikler:**

#### **Yüzey Epitelyum Hasarı, Musin Azalması ve Erezyon:**

Derecelendirilmesine gerek yoktur. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda sık görülür. Yüzey epitelyum kopması gerçek erezyondan ayrılmalıdır. Gerçek erezyonda bitişik epitelde nötrofil birikimi, fibrin ve rejeneratif değişiklikler görülür.<sup>124-126</sup>

#### **Lenfoid Foliküller:**

Germinal merkezli lenfoid agregatlar *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu gösterir. Geniş ve düzensiz şekilli lenfoid foliküllerde MALT lenfoma yönünden dikkat edilmelidir.<sup>125</sup>

Wotherspoon sınıflaması ile MALT lenfoma gelişimi yönünden hastalar değerlendirilir(Tablo 6).

Tablo 6: Gastrit-MALT Tipi Lenfoma Spektrumunda Tanımlanan Morfolojik Özellikler: Wotherspoon skorlama kriterleri.<sup>136</sup>

Skor	Tanı	Histolojik özellik
0	Normal	Lamina propriada dağınık lenfoid hücreler. Follikül oluşumu yok
1	Kronik aktif gastrit	Lamina propriada küçük lenfoid hücre grupları. Follikül ve LEL yok
2	Beligin lenfoid follikül oluşumuyla karakterli kronik aktif gastrit.	Marginal zonu belirgin lenfoid folliküller, LEL (-).
3	Reaktif olma olasılığı, şüpheli lenfoid infiltrasyon.	Lenfoid folliküller ve lamina propriada diffüz infiltrasyon, çok seyrek LEL (+).
4	Lenfoma olasılığı şüpheli lenfoid infiltrasyon	Lenfoid folliküller ve lamina propriada diffüz infiltrasyon, küçük gruplar şeklinde LEL (+).
5	MALT lenfoma	Lamina propriada marginal zon hücreleriyle yoğun infiltrasyon ve belirgin LEL (+)

#### **Foveolar Hiperplazi:**

Bütün gastrit tiplerinde görülür kimyasal gastritte daha belirgindir. Foveaların boyları uzamış ve kıvrıntıları artmıştır. Hücrelerin nisbeten nukleusu irileşmiş ve musin deplesyonu artmıştır.<sup>126</sup>

#### **Psödopilörik Metaplazi:**

Genellikle otoimmün gastrit endokrin benzeri hücre hiperplazisi eşlik eder. G hücreleri eşlik etmez (yani gastrin için immunreakut enflamasyon yoktur). Halbuki normal olarak antral glandlara eşlik eder. Psödopilörik metaplazi pepsinojen I ve II içerir. Gerçek antral glandlar yalnızca pepsinojen II içerir. Büyük kurvatur ve korpustan alınan biyopsilerde parietal hücrelerin yokluğu ile psödopilörik metaplazi görülür.<sup>130</sup>

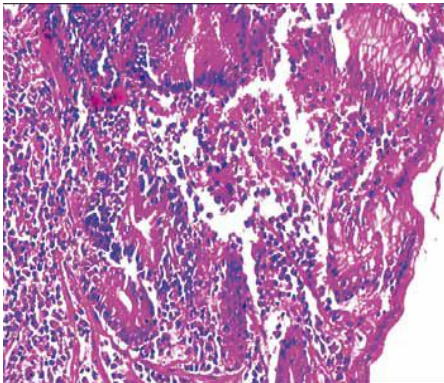
### **Pankreatik (Asinar) Metaplazi:**

Gastrik biyopsilerin %1-2'sinde görülür. İntestinal metaplazi ve kronik gastrite eşlik eder fakat önemi bilinmiyor. Bu parametreler baz alınarak gastritler üç derece değerlendirilmesi yapılmış (Hafif, orta, şiddetli). Değerlendirilmesi yapılamayan parametreler ise iki alt gruba ayrılmıştır; Nonspesifik: Patogonomik olmayan değişiklikleri ifade eder. Spesifik: Özel histopatolojik görünümleri olan gastritleri ifade eder.

***Helicobacter pylori* Gastriti:** Sıklıkla antrum ve kardiada lokalizedir. Akut gastrit, kronik aktif gastrit ve kronik atrofik gastrite yol açar.

**Akut gastrit:** Gastrit boyunca nötrofilik infiltrasyon vardır. Sitoplazmik şişme vakuolizasyon, yüzey fovealar hücrelerde deskuamasyon görülür. Nötrofil *Helicobacter pylori* bir arada epiteli harap eder, mukoz boyun hücrelerinde ölen hücrelerin yerini kaplamak adına hiperplazi izlenir. Yüzeyde foveollerde HE boyası ile 2-3 mikron uzunluğunda bakteri elemanları görülür.

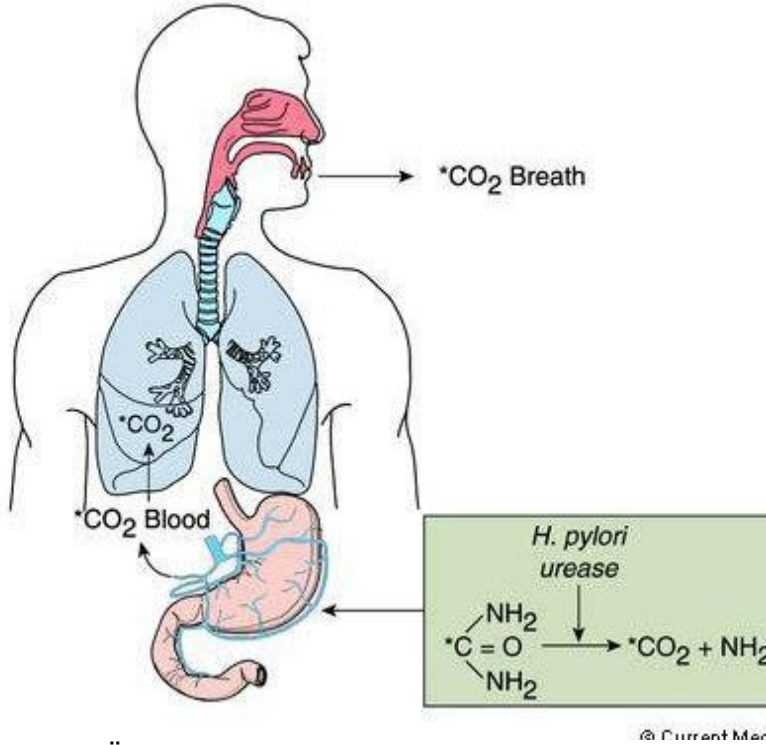
**Kronik aktif gastrit:** Akut gastrit üzerine hızla kronik enflamasyon eklenir. Nötrofil, eozinofil, makrofajlar, plazma hücresi ve mast hücresi mukozayı infiltre eder. Aktif gastrit terimi enzimatik olarak aktif nötrofillere ek olarak kronik enflamasyonun varlığını işaret eder. Kronik atrofik gastrit, başlangıçta kronik enflamasyon antrumun küçük kurvaturu boyunca süperfisial gastrik mukozada sınırlıdır. Zamanla enflamasyon konfluent bir görüntü alır. T hücreleri epitelyum ve lamina propriada sayıca artar (Resim 6). Lenfoid foliküller oluşturur. Lenfoid birikimlerin varlığı *Helicobacter pylori* için çok önemlidir. Multifokal atrofiler görülür. Atrofi geliştikten sonra intestinal metaplazi gözlelenebilir.<sup>125,133,135</sup>



**Resim 6:** *Helicobacter pylori* Gastriti [HE x 200]

*Helicobacter pylori* tanısında histolojik inceleme ile gastroduodenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikler de saptanabilir. Histolojik incelemede enflamasyonsal yanıt görülmezse *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısından uzaklaşılır.<sup>122</sup> Monoklonal veya poliklonal floresan anti *Helicobacter pylori* antikorlarının kullanıldığı immunohistokimyasal boyama da uygulanabilir. Bu yöntemin özgüllüğü yüksektir ve değerlendiren kişiye göre fazla değişiklik göstermez. Ancak laboratuvar maliyetini artırır.<sup>113</sup>

**Üre Nefes Testi:** Üre nefes testi (ÜNT) birçok çalışmada altın standart yöntemlerden biridir. Ağız yoluyla alınan 13 C veya 14 C işaretli üre, *Helicobacter pylori* ile enfekte kişilerde bakterinin üreaz enzimi ile parçalanır. Oluşan işaretli CO<sub>2</sub>'in solunum havasında tespit edilmesi esasına dayanır (Şekil 8). Duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek tanı testi olmasının yanısıra; eradikasyon tedavisinin izleminde de kullanılmaktadır.<sup>61</sup>



Şekil 8: Üre Nefes Testi

Fakat ölçüm yönteminin çok pahalı olması ve her yerde bulunmayan kütle spektrometre cihazının gerekmesi yaygın kullanımını engellemektedir. ÜNT son zamanlarda solunum havasının kapalı ortamlarda toplandıktan sonra çalışılması sonucunda küçük çocuklarda da başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.<sup>4</sup> ÜNT 'nin

büyük çocuklarda duyarlılığı %100, özgüllüğü %92 oranında iken, 2 yaşın altındaki çocuklarda özgüllük oranı azalabilir.<sup>137</sup> Çocuklar ve gebelerde bile güvenle kullanılan 13 C işaretli üre soluk testleri girişimsel olmayan testleri için altın standarttır (Tablo 7). Bu test, yüksek özgüllükte ve duyarlılıktadır. Biyopsiye dayalı yöntemlerin tersine, ÜNT, bakterilerin midedeki dağılımı dağınık yamalar biçimindeyken bile *Helicobacter pylori* varlığını değerlendirebilir. ÜNT, tedaviyi takiben en az 4 hafta sonra takip amacı ile de kullanılabilir. Bakteriyel eradikasyon olsun olmasın, üreaz enziminin oluşumunu baskılayan antibiyotikler, bizmut tuzları ve omeprazol kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Gastrik rezeksiyon geçirenlerde substrat ile bakteri kontakt zamanı kısa olduğu için testin sensitivitesi azalır.

Tablo-7: 13C ve 14C Üre Nefes Testleri Arasındaki Farklar.<sup>61</sup>

	13C-ÜNT	14C-ÜNT
Duyarlılık	% 90-100	% 90-100
Özgüllük	% 90-100	% 90-100
Radioaktif madde kullanımı	Yok	Var

### Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Mikroorganizmanın üremesine gerek duyulmadan bakterinin varlığını doğrudan saptayan bir başka tanı yöntemidir.<sup>138</sup> Bu yöntem ile mide sıvısı ve biyopsi dokusunda 100 adet bakteri olması durumunda bile tanı koyma olasılığı vardır. Yöntemin yeni, pahalı ve her yerde uygulanamayan bir yöntem olması kullanım alanını kısıtlamaktadır.<sup>139</sup>

PCR ile sadece mide dokusunda değil, dışkı veya tükürük gibi *Helicobacter pylori* 'nin bulunabileceği diğer örneklerde de inceleme yapılabilir.<sup>140</sup> PCR için *Helicobacter pylori* 'nin üreaz A geninin veya 16S r-RNA' sının nükleotit yapıları kullanılır. Bunlar diğer bakterilerde bulunmadığı için PCR bir hayli özgüldür. PCR tekniği hızlı üre testi, kültür ve histopatolojik inceleme ile karşılaştırıldığında daha duyarlı bir yöntemdir. DNA bulaşı gibi bazı istenmeyen koşullar, yöntemin duyarlılık ve özgüllüğünü azaltabilir. DNA bulaşını önlemek için biyopsi forsepsleri ve endoskobun iyice temizlenmesi gerekmektedir. Duyarlılığı azaltan bir diğer

neden de *Helicobacter pylori*'nin mide mukozasında yamalı şekilde bulunmasıdır.<sup>138-142</sup>

## **Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri**

### **Serolojik testler**

Serolojik yöntemler ucuz, uygulanması kolay, hızlı ve noninvazivdir. Seroloji, başlıca toplum ve aile taramalarında kullanılır.<sup>61</sup> Test doğruluğundaki farklılıklar, çeşitli antijenlerin kullanımıyla açıklanabilmekle birlikte farklı suşların değişik bağışıklık yanıtlarına neden olması ile de açıklanabilir.

Gastrik *Helicobacter pylori* infeksiyonlarında hastanın serum, tükürük, idrar ve gastrik sekresyonlarında serolojik testlerle tespit edilebilir düzeylerde spesifik antikolar açığa çıkar. Antikolar spontan eradikasyonu sağlamaz, ancak tanıda önemli bir kriter olarak önem taşırlar. Son derece ucuz olan serolojik testlerle serumda IgG ve IgA, sekresyonlarda ise IgA ve IgM türü antikoların tespiti tanıya yardımcı olabilir.<sup>143</sup> Ancak, antibiyotik ve/veya bizmut tuzları veya proton pompa inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak enfekte şahısların %20-30' unda yalancı negatiflik görülebilir. Serolojik testlerle yalancı pozitiflik, serolojik testler kadar tanıda referans olarak kullanılan invaziv testlerin tartışılmasını gerektirir. Mukozada yamalı bohça benzeri dağılım gösteren *Helicobacter pylori* kolonizasyonu, örneğin doğru yerden alınamaması halinde biyopsi bazlı testlerle kaçınılmaz olarak negatif sonuç verecektir. Böyle bir hastada serum veya sekresyonlarda gösterilen antikor cevabının yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmesi gerçekten zordur. Serumda, IgG türü cevabın IgA cevabına göre daha duyarlı olması sebebi ile, rutin tanıya yönelik tarama testlerinde IgG tespitine yönelik testler önerilmektedir.<sup>144</sup>

Laboratuvar şartlarında immunoglobulinlerin düzeyini kantitatif olarak ölçmek için enzyeme-linked immunosorbant assay (ELISA) veya kalitatif değerlendirme olanağı sunan yöntemler bulunmaktadır. Kalitatif testler tedavi sonrasında da pozitif kaldıkları için, bakteri eradikasyonunu değerlendirmede kullanılamazlar. Ancak kantitatif ölçme imkanı veren ELISA testleri, tedaviden 4-6 ay sonra antikor düzeylerinde azalmayı göstererek, eradikasyonun tanısında kullanılabilir.



*Helicobacter pylori* antijenlerine karşı antikor üretme yeteneği kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. *Helicobacter pylori* 'ye karşı oluşan antikorların yarılma ömrü yaklaşık olarak 6 aydır. Bu da eradikasyona rağmen pozitif cevabın sürekliliğine yol açar. Daha önce de anlatıldığı gibi, *Helicobacter pylori* ile enfekte hastalarda başlangıçta IgM sınıfı antikorlar oluşur. Sonraları hem sistemik olarak hem de mide mukozasında lokal olarak IgG ve IgA antikorları oluşur.<sup>145</sup> IgG pozitifliğinde uygun antibiyotik kullanılsa bile, IgG'nin pozitifliği 3 yıl boyunca devam edebilir.<sup>146</sup>

### **Dışkıda *Helicobacter pylori* antijen testi**

HpSA testi dışkıda *Helicobacter pylori* antijenini belirlemek için kullanılan enzim immünassay testidir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu araştırmak için hızlı ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Tekniğin hasta başında uygulanan test olarak geliştirilme potansiyeli vardır. Öte yandan bu testin asıl avantajı çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun edinilmesi üzerine yapılan büyük skalalı epidemiyolojik çalışmalardır. Aktif enfeksiyonu üre nefes testi kadar efektif bir şekilde tespit eder ve ondan daha az yalancı pozitif ve negatif sonuçlara sebep olur. Duyarlılık ve özgüllüğü %95'i geçer. Tekrarlayan uygulamalarda güvenilirliğini kaybetmemesi serolojiden, ilaçlardan etkilenmemesi ÜNT'den üstün yönleridir. Gerekli malzeme sadece dışkıdır. Tedavi izleminde dışkıda antijen testi yeterince kesin değildir.<sup>82,110,147</sup> (Duyarlılık %86, özgüllük %92)

Poliklonal ve monoklonal HpSA testinin çocuklarda tanıda kullanılabileceği bildirilmiştir. HpSA testinin kolay örnek alma, kısa sürede sonuçlanma, açlık gerektirmemesi, aktif enfeksiyonu tespit edebilme gibi birçok avantajı vardır.<sup>148</sup>

Avrupa ve Amerika *Helicobacter pylori* grubu HpSA testini tanıda ve eradikasyonun değerlendirilmesinde önermiştir. Erişkinde yapılan çalışmalarda da HpSA testinin duyarlılığı yüksek olarak gösterilmiştir. Poliklonal HpSA testine alternatif olarak geliştirilen monoklonal HpSA testinin bazı çalışmalarda daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.<sup>149,150</sup> Çeşitli çalışmalarda HpSA testinin duyarlılığı %89-100, özgüllüğü %70-94 oranında bulunmuştur.<sup>148</sup> Bazı çalışmalarda monoklonal HpSA testinin çocuklarda ve erişkinde daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>151</sup>

## Tam Kan Antijen Testi

Bu test C<sup>13</sup> işaretli üre içirildikten yarım saat sonra alınan kan örneğinin spektrometre ile analiz edilmesi esasına dayanır. Üre nefes testi ile karşılaştırıldığında bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek ve yalancı pozitiflik oranı daha düşüktür.<sup>152</sup>

## *Helicobacter pylori* Tanısında Testin Seçimi

*Helicobacter pylori* için tedavi uygulanması düşünülen hastalara test yapılmalıdır. Eğer hastaya herhangi bir nedenle tedavi uygulanmayacaksa test yapmak gerekli ve uygun değildir Hastanın klinik durumuyla ilişkilidir. Örneğin gastrointestinal sistem semptomları nedeniyle gastroskopi planlanmış bir hastada *Helicobacter pylori* durumunun da belirlenmesi isteniyorsa hızlı üreaz testi için biyopsi alınabilir, böylece *Helicobacter pylori* varlığı konusunda bilgi edinilebilir, endoskopi sırasında alınan biyopsilerde histopatolojik inceleme de yapılabilir.

*Helicobacter pylori* histolojik yöntemle aranabilir, bunun yanında gastrik enflamasyon, intestinal metaplazi, dizplazi, ya da gastrik atrofi konusunda bilgi edinilebilir. Klinisyen daha önce eradikasyonun denendiği ancak başarılı olunmamış bir hastada *Helicobacter pylori* suşunun direnç kalıbını öğrenmek istiyor olabilir bu durumda alınan materyel kültüre gönderilebilir.

*Helicobacter pylori* eradikasyonu yapılmış bir hastada tedavinin başarısı araştırılırken üre nefes testi kullanılabilir, ancak örneğin mide ülseri olan bir hastada tedavi sonrası endoskopik kontrol yapılacaksa girişimsel bir tanı yöntemi ile *Helicobacter pylori*'nin varlığı araştırılabilir. Hangi testin seçileceğine karar verirken yaşadığımız ülke ve ekonomik koşullar da göz önüne alınmalıdır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ülkemizde çok sıktır. *Helicobacter pylori* varlığının gösterilmesi ile klinik yaklaşım değişmeyecekse test uygulanmasının anlamı olmayacağı gibi hastaya ve sağlık güvencesi sağlayan kurumlara finansal yük getirecektir. Belirli koşullarda *Helicobacter pylori* eradikasyonu zorunludur. Bu durumlarda genellikle *Helicobacter pylori* varlığının eradikasyon sonrasında yeniden değerlendirilmesi gerekir, bu durumda endoskopi yapılmayacak ise girişimsel olmayan testlerden aktif enfeksiyonu gösterenleri yani üre nefes testi ya da fekal antijen testi seçilmelidir. Hangi testin seçileceğini etkileyen başka bir faktör de testin duyarlılığı ve özgüllüğüdür. Genellikle

girişimsel testlerden ikisinin pozitif olması enfeksiyon varlığının kanıtı olarak kabul edilir.<sup>153</sup> Ancak alınan biopsi örneği yamalı tutulumu olan ya da bakteri yükü az olan bir kişide enfeksiyonu kanıtlamamızı engelleyebilir. Ayrıca günlük pratikte özel çalışmalarda alınan biopsi sayısından daha az sayıda biopsi alınması da olasıdır. Testlere bağlı faktörler; güvenilirlik, duyarlılık, özgüllük, maliyet, lokal değerlendirme, sonuç almak için geçen süredir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu ekarte etmek için iki farklı test önerilmektedir. Klinisyenlerin ortak görüşü asemptomatik hastalara test uygulanmamasıdır. Klinisyenlerin bir kısmı basit ve ucuz bir test ile taramanın toplumda bu riski azaltmada yararlı olabileceğini düşünmektedir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun çocukluk çağına edinilmesine karşın asemptomatik çocukların taranması kabul görmemektedir. Klinik hastalıklar tipik olarak enfeksiyonu alıştan dekadlar sonra görülse de *Helicobacter pylori* ile enfekte çocuklarda gastrit, ülser, mukoza ilişkili lenfoid tip lenfoma, nadiren gastrik atrofi ile birlikte veya olmayan intestinal metaplazi görülebilir. Kronik tekrarlayan karın ağrılı çocuklarda *Helicobacter pylori* testleri yapmak ve tedavi etmek tartışmalıdır. *Helicobacter pylori* eradikasyonu sağlanmış küçük çocuklarda (özellikle 5 yaşından küçük) reenfeksiyon riski mevcuttur. Bu nedenle ülser veya gastrit olmadan tedavi edilmemeleri önerilmektedir. Buna rağmen klinik kanıt yokluğunda *Helicobacter pylori* varlığının araştırılması, enfeksiyon tespit edildiği takdirde tedavi edilmesi gerektiğini savunan görüşler de mevcuttur.<sup>110,152</sup>

#### **4. A. 8. Tedavi**

*Helicobacter pylori* tedavisi ile sıklıkla hastaların %80'inde eradikasyon sağlanır. Ajanlar tek tek etkili değildir. Değişik ilaç kombinasyonları gerekir. Her ülkede çalışmalarda belirlenen etkili ilaçlar kullanılmalıdır. Tedavinin başarısındaki ana prensip hasta ve hekimin tedavi protokollerine uyumudur.

Günümüzde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisi ile ilgili bazı ölçütler vardır. Özellikle erişkin yaş grubunda peptik ülseri olan olgular ile birinci derece akrabasında mide kanseri olan olgular tedavi edilmesi gereken hasta grubunu oluşturmaktadır.<sup>154</sup>

Çocukluk yaş grubunda peptik ülseri olan hastalarda enfeksiyonun yok edilmesi için tedavi edilmeleri gerekir.<sup>155</sup> Çocuklarda peptik ülser hastalığı dışında *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının çoğunda bulgu yoktur.<sup>156</sup>

Enfeksiyon tanısı genellikle endoskopi esnasında konulmaktadır. Klinik bulgusu olmayan bu çocukların tedavi edilip edilmemesi tartışmalıdır. Bu çocuklarda yakınmaları nedeniyle *Helicobacter pylori* enfeksiyonu araştırılıp enfeksiyon saptanmışsa bu hastaların tedavi edilmesi gerekir .<sup>4</sup>

Günümüzde tedavinin amacı antibiyotiklerin kullanılması ile *Helicobacter pylori*'nin yok edilmesi ve uzun süreli iyileşmenin sağlanmasıdır. Yapılan araştırmalar çoklu ilaç tedavisinin gerekliliğini göstermiştir.

İdeal bir tedavi aşağıdaki özellikleri taşımalıdır;

- Düşük maliyet
- Yüksek tedavi başarı oranı
- Uygulama basitliği
- Hastalar tarafından iyi tolere edilmesi
- Yan etkilerinin az olması

### ***Helicobacter pylori* Tedavi Protokolleri**

Dünyanın en yaygın enfeksiyonlarından biri olarak kabul edilen *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonu, başlangıçtan itibaren sorun olarak karşımıza çıkmıştır. İlk invitro çalışmalarda bakteri hemen tüm antibiyotiklere hassas bulunmasına rağmen, tek antibiyotikli tedaviler veya iki antibiyotikli kombinasyonlar başarısız olmuştur. Bunun üzerine Bizmut (Bİ) eklenerek üçlü kombinasyonlara geçilmiştir. Bu kombinasyonlarda ikinci ilaç metronidazol (M), üçüncü ilaç amoksisilin (A) veya tetrasiklin (T) olmuştur. Ancak ilaç sayısının fazla olması uyum güçlüğü yaratmıştır. Yan etkileri daha fazla olmasına rağmen, o devrede yapılan yayınlarda en yüksek eradikasyon oranları Bİ+M+T kombinasyonu ile alınmıştır. Daha sonra proton pompa inhibitörleri (PPI) ve Klaritromisin (K) tedaviye girmiş önce PPI+A veya PPI+K kombinasyonları denenmiş ardından da PPI+K+A veya PPI+K+M içeren 3' lü kombinasyonlara geçilmiştir (Tablo 8). Bu tedavinin başarısız olması durumunda ikinci basamak tedaviler kullanılmaktadır (Tablo 9). Aynı yıllarda Ranitidine Bizmut Sitrat (RBC) ile A veya K' li ikili kombinasyonlar denenmiş, pek çok çalışmada başarılı bulunmuş ama daha sonra K ve A veya M'li üçlü kombinasyonların uygulaması başlamıştır. Maastricht 2-2000 konsensus raporuna göre *Helicobacter pylori* eradikasyonu uygulanacak hastalıklar aşağıda sıralanmıştır

- Peptik ülser ve komplikasyonu,
- MALT lenfoma,
- Atrofik gastrit,
- Mide kanser rezeksiyonu sonrası,
- Mide kanserli hastaların birinci derecede yakınları

Raporda eradikasyonun, fonksiyonel dispepsili olguların bir bölümünde uzun süreli tedavi sağlayabileceği için yapılabileceği önerilmektedir. Ayrıca tedaviyi isteyen hastalara da uygulanabileceği belirtilmektedir.<sup>154</sup>

PPI'lerin invitro antimikrobiyal etkileri göstermeleri, bakteri üreazını inhibe etmelerine veya bakterilerin transmembran iyon transportunu regüle eden ATP'azları üzerine olan etkilerine bağlanmaktadır. Ayrıca ortamın pH'sını yükseltip ilaçların biyoyararlılığını artırmaktadırlar. Çalışmalarda farklı PPI'ler farklı bakteriyostatik ve bakterisid etki göstermelerine rağmen, karşılaştırmalı klinik çalışmalar farklı eradikasyon oranları vermemişlerdir.<sup>157</sup> Günümüzde duodenal ülser ve mide ülserinde *Helicobacter pylori* eradikasyonunun mutlak gerekliliği konusunda fikir birliği oluşmuştur.<sup>158</sup>

Gastrit ve dispepsi olgularında *Helicobacter pylori* tedavisi yapılıp yapılmayacağı tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların bir kısmında *Helicobacter pylori*'nin tamamen ortadan kaldırıldığı olgularda gastritin tümüyle düzeldiği belirtilmesine karşın tedavinin yararı henüz kanıtlanmamıştır. Bu grup hastalara araştırma amacı dışında tedavi önerilmemektedir.<sup>159</sup> Son yıllarda kısa süreli üçlü tedaviler yoğunlaşmıştır ( Tablo 8 ve 9 ).

**Tablo 8.** *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonunda Önerilen İlk Aşama Tedavi Rejimleri (NASPGHN birliği)

İlk aşama tedavi rejimi, her ajan günde iki kez 10-14 gün süreyle uygulanır.
-PPI (1-2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + klaritromisin (15 mg/kg/gün)
-PPI (1-2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün)
-PPI (1-2 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün) + klaritromisin(15 mg/kg/gün)

**Tablo 9:** *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonunda Önerilen İkinci Aşama Tedavi Rejimleri(NASPGHN birliği)

İkinci aşama tedavi rejimi, her ajan günde iki kez 10-14 gün süreyle uygulanır
· Bizmut subsalisilat + metronidazol + PPI + tetrasiklin/amoksisilin
· Ranitidin bizmut sitrat + klaritromisin + metronidazol
· İlk aşamada klaritromisin kullanıldıysa, ikinci aşamada üçlü tedavi rejiminde metronidazol kullanılması

Omeprazolün iki antibiyotikle kombinasyonunda, oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Son çalışmalarda, *Helicobacter pylori* için şimdiye kadarki en iyi tedavi 1 haftalık PPI ile iki antibiyotik kombinasyonudur. (O+K+M) yada (O+K+A) ile en yüksek oranlar elde edilmiştir.<sup>61</sup>

Dünyada genellikle 7 günlük uygulama vardır. Ancak ilaçların kullanım süresi ile ilgili bir metaanalizde 14 günlük tedavi uygulamasının, 7 günlük tedavi uygulamasına nazaran eradikasyon oranlarında %7 ile %9 arasında değişen ama istatistiksel anlamlı bulunan bir artış bulunmuştur.<sup>160</sup>

Tedavide kullanılan ilaçlar dozları ve süreleri aşağıda tablo da verilmiştir(Tablo 10).

Tablo 10:Tedavide Kullanılan İlaçlar Dozları ve Süreleri

İlk Basamak Seçenekler	İlaçlar	Doz
	Amoksisilin	50 mg/kg/gün – 1 g 2x1/gün
	Klaritromisin	15 mg/kg/gün – 500 mg 2x1 gün
	PPI: Omeprazol	1 mg/kg/gün – 20 mg 2x1 gün
	Amoksisilin	50 mg/kg/gün – 1 g 2x1/gün
	Metronidazol	20 mg/kg/gün – 500 mg 2x1/gün
	PPI: Omeprazol	1 mg/kg/gün – 20 mg 2x1 gün
	Klaritromisin	15 mg/kg/gün – 500 mg 2x1 gün
	Metronidazol	20 mg/kg/gün – 500 mg 2x1/gün
	PPI: Omeprazol	1 mg/kg/gün – 20 mg 2x1 gün
İkinci Basamak Seçenekler		
	Bizmut subsalisilat	tablet (262 mg) 4x1/gün veya 15 ml (17.6 mg/ml) 4x1/gün (erişkin için)
	Metronidazol	20 mg/kg/gün – 500 mg 2x1/gün
	PPI: Omeprazol	1 mg/kg/gün – 20 mg 2x1 gün
	Amoksisilin	50 mg/kg/gün – 1 g 2x1/gün
	Klaritromisin	15 mg/kg/gün – 500 mg 2x1 gün
	Klaritromisin	15 mg/kg/gün – 500 mg 2x1 gün
	Metronidazol	20 mg/kg/gün – 500 mg 2x1/gün
Başlangıç tedavisi 2x1/gün, 7-14 gün süreyle		

## Proton Pompa İnhibitörleri

Kullanılan PPI ortama asit üretilmesini mide pariyetal hücrelerinin mide boşluğu kenarındaki H+K+ ATPaz düzeyinde engeller. Bu ilaçlar alındıktan sonra çok kısa süre içinde emilir ve 2-4 saat içinde en yüksek yoğunluğa ulaşırlar.

İlaç alındıktan sonra sitokrom P 450 tarafından metabolize edilir . PPI, mide pH değerini yükselterek klaritromisin gibi aside duyarlı olan bazı antibiyotiklerin etkinliğini artırır. Bunun yanı sıra PPI'nin *Helicobacter pylori*'yi engellemede etkin olan mekanizması kesin olarak bilinmiyor. PPI'in baş ağrısı, ishal, karın ağrısı ve bulantı gibi ilaç kesildikten sonra düzelen yan etkilerinin yanı sıra, ince bağırsak ve midede bakteriyel aşırı çoğalma gibi yan etkileri vardır.<sup>161-163</sup> Omeprazol, lansoprazol ve pantaprozolün *Helicobacter pylori* üzerine bakteriyostatik olduğu gösterilmiştir. Asit baskılayıcı etkileri çok güçlü ajanlardır. Lansaprozolün MIC değeri omeprazolden 4 kat daha düşüktür. Çocukluk çağında son yıllarda yapılan çalışmalarla omeprazolün güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir. Ancak uzun süreli kullanımı ile ilişkili verilere gereksinim vardır. Erişkin ve çocuklarda yan etki olarak hipergastrinemi bildirilmiştir. Gastrinin trofik etkisine bağlı olarak 5 yıllık kullanım sonucu displastik değişiklikler rastlanmamıştır. Karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, hipoklorhidriye bağlı olarak diğer ilaçların biyoyararlılığına değişme ve bakteriyel aşırı çoğalma diğer yan etkiler olabilir.

## Bizmut Tuzları

Bizmut tuzları 100 yıldan fazla bir zamandan beri peptik ülser tedavisinde kullanılmaktadır. *Helicobacter pylori*'nin ortadan kaldırılmasındaki etki mekanizması tam olarak bilinmiyor. Tek başına kullanıldığında *Helicobacter pylori* den temizleme oranı %50 seviyelerine ulaşırken, H2 reseptör antagonistleri ile birlikte kullanılması durumunda bu temizlenme oranı artmaktadır. Bizmut tuzları, koloidal bizmut subsitrat , bizmut subsalisilat, bizmut subkarbonat tuzları şeklinde bulunurlar. En yaygın kullanılanı koloidal bizmut subsitrat'dır. Koloidal bizmut subsitrat'ın ağızdan alımından sonra bizmut parçacıkları mukozaya geçmektedir. Bizmut ağır metal özelliği ile antimikrobiyal etkinliğe sahiptir. *Helicobacter pylori*'yi baskıladığı ancak yok edemediği gösterilmiştir. Koloidal bizmut subsitrat'ın pepsin etkisini engellediği, mukus üretimini ve prostaglandin üretimini arttırdığı, ülser



kraterine bağlandığı ve böylece ülser üzerine iyileştirici etkisi bulunduğu bilinmektedir. Erişkinlerde ensefalopati yapabildiği bildirilmektedir. Ancak çocuklarda hiçbir zaman toksik bizmut seviyesi ölçülememiştir.<sup>4,156</sup>

### **Antimikrobiyal ajanlar**

*Helicobacter pylori* tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler; amoksisilin, klaritromisin, metronidazol ve tinidazol'dur.<sup>4</sup> Bir PPI ile beraber bu antibiyotiklerden ikisinin birlikte kullanımı en sık önerilen tedavi yöntemidir.<sup>162</sup> Kullanılan antibiyotiklerin seçiminde en iyi yöntem, bölgesel olarak *Helicobacter pylori* etkenine karşı antibiyotik duyarlılığının bilinmesidir.<sup>4</sup> Omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin tedavisinin üçlü kullanımı çocukların %74'ünde *Helicobacter pylori*'yi yok ederken, tek başına antibiyotiğin kullanımı durumunda bu oran %9' dur.<sup>164</sup>

Çocuklardaki klaritromisin direnci yetişkinlerde bildirilenlerden daha yüksektir. Bu direnç oranı toplumdaki topluma değişmekle birlikte %4 ile %30 arasında değişmektedir. Ayrıca klaritromisin direnci bu bölgelerde yıllar geçtikçe artmaya devam etmektedir. Klaritromisin ribozomlara bağlanıp bakterinin protein sentezini bozarak etkili olur. Direnç *Helicobacter pylori*'nin rRNA kısmındaki iki 23S bölgesinde çeşitli nokta mutasyonları sonucunda oluşmaktadır.<sup>4</sup> Bu antibiyotiklerden metronidazol için direnç Avrupa'da %33 iken, Amerika'da %20 ile %50 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise metronidazol direnci %70' lere kadar çıkmaktadır.<sup>165,166</sup>

Amoksisilin direnci şu ana kadar çocuklarda bildirilmemiştir. En az 12 yaşından önce çocuklarda tetrasiklin kullanımı önerilmemektedir. Tetrasiklin kullanımındaki kısıtlama ve klaritromisine karşı artan direnç *Helicobacter pylori* tedavisinde tedavi seçimini sınırlandırmaktadır.<sup>4</sup> Son tedavi seçimlerine göre *Helicobacter pylori*'nin ortadan kaldırılması oranlarında başarısızlık görülmektedir. Başarısızlık oranı omeprazol ile birlikte klaritromisin ve amoksisilin birlikteliğinde %20 ile %25 arasında değişmektedir. Bu başarısızlık oranı ülkemizde yapılan çalışma ile omeprazol, klaritromisin ve metronidazol'ün birlikte kullanılması ile %46,8'e kadar çıkmaktadır.<sup>167</sup>

## Yeni ve Modifiye Eradikasyon Rejimleri

Yeni jenerasyon florokinolonlardan gatifloksasin *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisinde başarılı bulunmuş, direnç probleminin olmadığı gösterilmiştir. Azitromisin ve tinidazol ile, PPI eklenerek veya eklenmeden uygulanan tedavi rejimlerinde eradikasyon oranları düşük bulunmuştur (sırasıyla %67, %58).

## Kür Tespiti

Kürü kesin olarak gösteren tek yöntem tekrarlanan endoskopidir. Bununla birlikte ÜNT ve HpSA testi de, tedavi sonrası kür değerlendirmesinde kullanılabilir. Endoskopi girişimsel bir yöntem olduğu için ülser komplikasyon öyküsü yoksa uygulanmaz. Endoskopi, ÜNT, dışkıda antijen testi uygulaması için tedaviden sonra dört ila altı hafta, tercihen üç ay beklenmelidir. Duodenal ülserle komplike olan *Helicobacter pylori* enfeksiyonlu hastada rekürrens riski nedeniyle ailede kür sağlanmalıdır.

Tekrarlanan testlerde *Helicobacter pylori* pozitif olan çocuklar bakteriyel direnç açısından değerlendirilmelidir. Direnç saptanan antibiyotiği içermeyen tedavi rejimi başlatılmalıdır. Tedaviye uyum açısından dikkat edilmelidir. Alternatif olarak dörtlü tedavi rejimi düşünülebilir.

NASPGHN Birliği'nin önerilerine göre; MALT lenfoma, atrofik gastrit veya intestinal metaplazinin eşlik ettiği *Helicobacter pylori* pozitif çocuklar ile ailesinde gastrik adenokarsinom öyküsü olan *Helicobacter pylori* pozitif çocuklarda eradikasyon sağlanmalıdır. Diğer yandan, sadece gastriti olan çocukların çoğunda *Helicobacter pylori* eradikasyonu yararlı olduğu saptanmıştır. Açıklanamamış demir eksikliği anemisi ve kronik ITP'de tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi önerilmektedir.

## Aşılama

Uzun dönemde *Helicobacter pylori*'ye bağlı hastalığın çözümü enfeksiyonun edinilmesinden korunularak sağlanabilir. Oluşmuş enfeksiyonların tedavisi pahalı, uzun ve reenfeksiyonun yüksek olduğu ülkelerde etkisizdir. Bu nedenle *Helicobacter pylori*'nin tanımlanmış proteinleri kullanılarak (üreaz, vac A, cagA) hayvan modellerinde aşı geliştirilmeye çalışılmaktadır.<sup>168,169</sup>

## 5.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mersin Üniversitesi 10/01/2013 tarihli 2013/10 sayılı Tıbbi Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirildi.

**Hasta Seçimi:** Çalışmaya Temmuz 2007 ile Haziran 2012 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği'ne kronik karın ağrısı ve diğer( Üst gastrointestinal sistem kanaması, demir eksikliği anemisi, yabancı cisim yutma, koroziv madde alımı , tekrarlayan hışıltı, hematemez, kusma gibi) yakınmalarla başvuran endoskopi endikasyonu konan ve histopatolojik olarak *Helicobacter pylori* tanısı ile beraber, üreaz veya üre nefes testi yöntemlerinden birisi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısı konulan 0-18 yaş arası olan 313 hasta dahil edildi.

Hastalarla ilgili gerekli bilgilere dosyalarından ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, hemoglobin, AST ve ALT değerleri, endoskopik biyopsi bulguları, verilen tedavi rejimleri, üre nefes testi ile saptanan tedaviye yanıtları kaydedildi. Hastaların parafin blokları mide biyopsi örnekleri retrospektif olarak çalışıldı. Biyopsi bulguları Sydney Sistemi'ne göre tekrar değerlendirilip enflamasyonları derecelendirildi. Biyopsi sonuçları, tedaviye yanıtları, verilen tedavi rejimleri arasındaki ilişkiler incelendi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği'ne kronik karın ağrısı veya diğer nedenlerle başvurusu

- Histopatolojik olarak *Helicobacter pylori* tanısı ile beraber, üreaz veya üre nefes testi yöntemlerinden birisi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısı konulmuş olması

- 0-18 yaş arasında olması

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- >18 yaş olması

- Endoskopi sonucu *Helicobacter pylori* negatif olması

- Kronik karaciğer hastalığı olması

- İnflamatuvar barsak hastalığı olması
- Çölyak Hastalığı olması
- İmmun yetmezlik olması

**Endoskopi:** %10'luk xylocain ile lokal orofarengal anestezi, 0.3 mg/kg/doz İV midozolam, 1 mg/kg/doz İV petidine verilerek yapılan sedasyondan sonra "Fujinom" marka endoskop ile üst endoskopi 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 *Helicobacter pylori* araştırmak için modifiye Giemza boyası ile boyandı. Boyama işleminden sonra tüm örnekler Sydney Sınıflaması'na göre değerlendirildi. *Helicobacter pylori* yoğunluğu, kronik enflamasyon, akut enflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi olarak 5 farklı skorlama subgrubu 0-1-2-3 olarak değerlendirildi. Aşağıda bu skorlama gösterildi.

### ***Helicobacter 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 PMN) → 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

Siddetli → > %60

### **Eradikasyon Tedavisi**

*Helicobacter* 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.

### **İstatistik 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 yüzdelik değerleri verilmiştir. Kategorik yapıdaki parametreler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Kategorik parametreler arasındaki ilişkilere ki kare analizi ile bakılmıştır. İstatistik anlamlılıkta  $p < 0.05$  alınmıştır. İstatistik analizlerde SPSS 11.5 paket programı kullanılmıştır.

## 6.BULGULAR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'ne Temmuz 2007 ile Haziran 2012 tarihleri arasında başvuran 162'si (%51,7) kız ve 151'i (%48,2) erkek 313 hasta çalışmaya alındı. Ortalama yaş 14,6 olarak saptandı.

Hastalar 0-6 yaş, 6-12 yaş ve 12-18 yaş olarak 3 gruba ayrıldı. Sıfır-6 yaş grubunda olan 8(%2,6), 7-12 yaş arası 66(%21,1), 13-18 yaş arasında 239(%76,4) hasta mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 11: Yaş grupları

YAŞ GRUBU	n(sayı)	%
0-6 Yaş	8	2,6
6-12 yaş	66	21,1
12-18 yaş	239	76,4

Tüm gruplardaki hastaların 230(%73,5) hasta kronik karın ağrısı 83 (%26,5) kronik karın ağrısı dışı (üst gastrointestinal sistem kanaması, demir eksikliği anemisi, yabancı cisim yutma ,koroziv madde alımı ,tekrarlayan hışıltı, kusma, GÖRH) nedenlerle başvurmuş ( Tablo 12).

Tablo 12 : Etyoloji

Etyoloji	n	%
Kronik karın ağrısı	230	73,5
Üst GiS Kanama	32	11,1
DEA	10	3
Kusma	11	3
Yabancı cisim yutma	10	3
Koroziv madde alımı	6	2
GÖRH	7	2
Tekrarlayan hışıltı	4	1
B <sub>12</sub> eksikliği	2	0,6
Polip	1	0,4

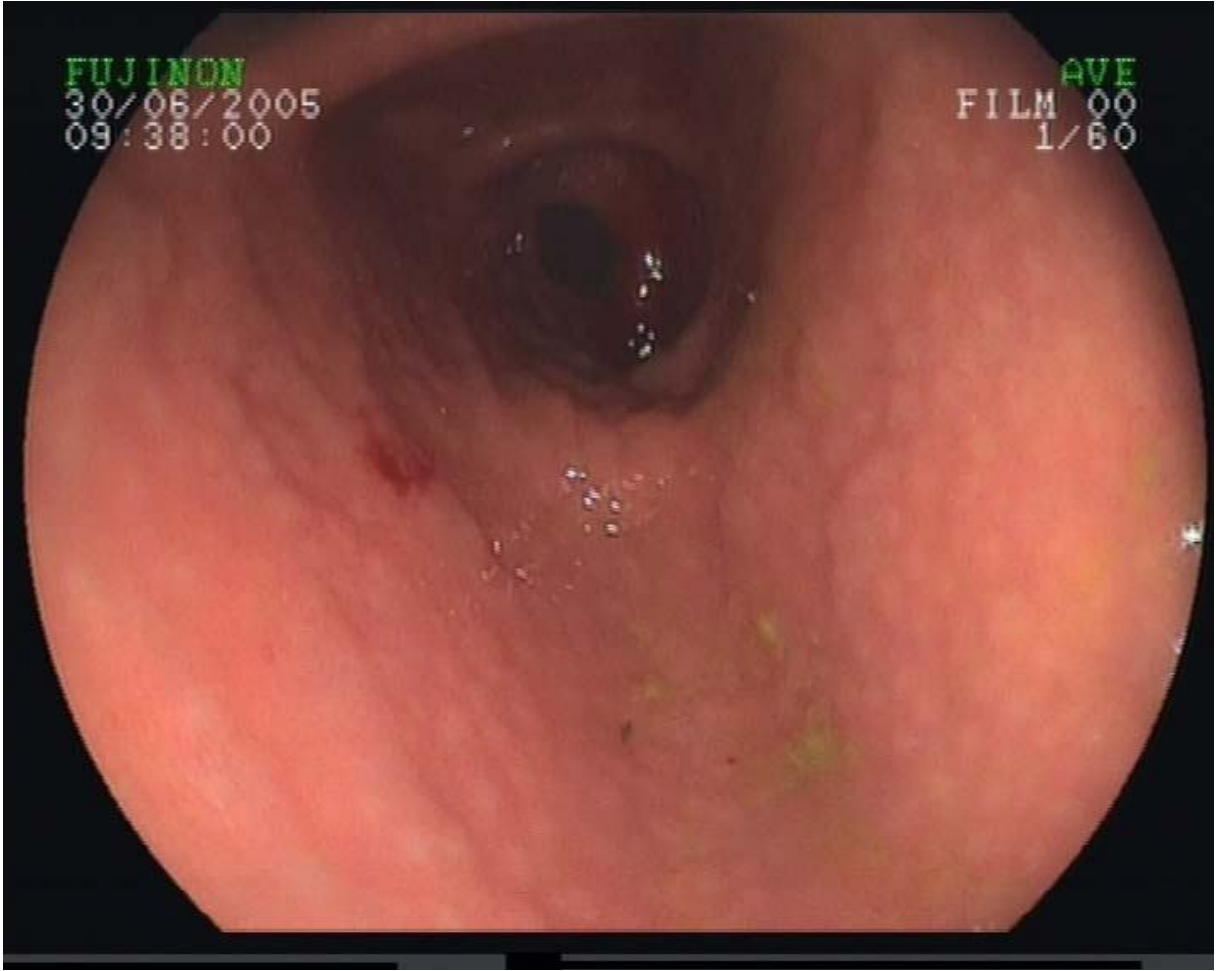
Tüm hastaların ortalama hemoglobin değeri 12,6 (11,8-13,3) mg/dl, AST 22 (19-28 ) U/L, ALT 16 (13-20 ) U/L saptandı.

Yapılan endoskopide 94 (%30) hastada mukoza normal saptandı; 184 (%58,8) hastada antral nodülerite, 1 (%0,3) hastada midede ülser, 2 (% 0,6) hastada mide ve duodenumda ülser, 32 (%10,2) hastada duodenal ülser saptandı (Tablo 13)(Resim 7).

Tablo 13: Endoskopi esnasında kaydedilen makroskopik bulguları

Makroskopi	n	%
Normal	94	30
Antral Nodülerite	184	58,8
Mide Ülseri	1	0,3
Duodenal Ülser	32	10,2
Mide ve Duodenumda Ülser	2	0,6





Resim 7 :Bir olgunun endoskopik incelemesinde antral nodülarite görünümü

Sydney Sınıflaması'na göre kronik enflamasyon; 102 ( %32,6) hastada hafif, 167 (%53,4) hastada orta, 38 (%12,1) hastada şiddetli derecede saptandı. 6 (%1,9) hastada ise kronik enflamasyon saptanmadı.

Akut enflamasyon durumu incelendiğinde hastaların 81'de (%25,9) akut enflamasyon saptanmadı. Hastaların 124'de (%39,6) hafif, 92'de (%29,4 ) orta, 16'da (%5,1) şiddetli akut enflamasyon saptandı.

Mide doku örneklerinin patolojik incelemesinde hastaların 269'da (%85,9 ) atrofi saptanmazken, 34'de (%10,9) hafif, 9'da (%2,9) orta, 1 (%0,3) hastada şiddetli atrofi saptandı.

İntestinal metaplazi şiddeti değerlendirildi: Hastaların 290'da (%92,7) intestinal metaplazi saptanmazken, 21'de (%6,7) hafif, 2'de (%0,6) orta derecede intestinal metaplazi saptandı. Şiddetli intestinal metaplaziye ise görülmedi.

*Helicobacter pylori* kolonizasyonu değerlendirildi. Hastaların 4'de (%1,3) kolonizasyon saptanmazken, 163'de (%52,1) hafif, 116'da (%37,1) orta, 30'da (%9,6) şiddetli bakteri kolonizasyonu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14 : Sydney Sınıflaması'na göre değerlendirilen hastaların sonuçları.

Sydney Sınıflaması	0(yok)	1(hafif)	2(orta)	3(şiddetli)
Kronik enflamasyon	6(%1,9)	102(%32,6)	167(%53,4)	38(%12,1)
Akut enflamasyon	81(%25,9)	124(%39,6)	92(%29,4)	16(%5,1)
İntestinal Metaplazi	290(%92,7)	21(%6,7)	2(%0,6)	0(%0)
Atrofi	269(%85,9)	34(%10,9)	9(%2,9)	1(%0,3)
<i>Helicobacter</i> Kolonizasyonu	4(%1,3)	163(%52,1)	116(%37,1)	30(%9,6)

Wotherspoon sınıflamasına göre 84'de (%26,8) grade 0 , 109'da (%34,8) grade 1, 117'de (%37,4) grade 2 , 3'de (%1 ) grade 3 olarak saptandı (Tablo 15).

Tablo 15 :Hastaların Wotherspoon Sınıflaması'na göre değerlendirilmesi

Wotherspoon AC-Dogliani C Sistemi Derecelendirilmesi	n	%
0	84	26,8
1	109	34,8
2	117	37,4
3	3	1

Birinci basamak tedaviden sonra üre nefes testi ile eradikasyon değerlendirildi: 179(%57,2) hastada negatif, 134 (%42,8) hastada pozitif saptandı (Tablo 16).

Tablo 16 : Üre nefes testi sonuçları

Üre Nefes Testi	N	%
Negatif	179	57,2
Pozitif	134	42,8

Hastaların hepsi LAK tedavisini 1. basamak olarak aldı. 313 hastanın 169'da (%53,9) eradikasyon sağlanırken, 144'de (%46,1) eradikasyon sağlanmadı. Bu hastalardan 36 (%25) hastaya LAC verildi. Bunlarında 10'da (%27,7) eradikasyon sağlandı. Tüm grupta ise LAC oranı %11,5 idi (Tablo 17).

Tablo 17 : Aldıkları tedavi protokolleri

Tedavi	n	%
LAK (Lansoprazol, Amoksisilin , Klaritromisin)	313	100
LAC (Lansoprazol, Amoksisilin, Siprofloksasin)	36	11,5

Üreaz testi 93 (%29,7) hastada negatif , 220 (%70,3) hastada pozitif saptandı(Tablo 18).

Tablo 18 : Üreaz testi sonuçları

Üreaz Testi	n	%
Pozitif	220	70,3
Negatif	93	29,7

Hastaların Sydney Sınıflaması' na göre;

- 1) Kronik enflamasyon
- 2) Akut enflamasyon
- 3) İntestinal metaplazi
- 4) Atrofi
- 5) *Helicobacter pylori* kolonizasyonuna göre hafif ,orta ve şiddetli

olgularda üre nefes testi ile *Helicobacter pylori* eradikasyonuna bakıldığında;

Tüm yaş gruplarında ;

Kronik enflamasyon hafif olarak saptanan 79'da (%77,7) tedavi sonrası ÜNT negatif, 23'de (%22,3) hastada ÜNT pozitif saptandı. Orta derece kronik enflamasyon saptanan 167 hastanın 80'de (%47) test negatif, 87'de (%53 ) test pozitif saptandı. Şiddetli kronik enflamasyon saptanan hastaların tedavi sonrası 16'da (%42) test negatif , 22'de (%57) pozitif saptandı (Tablo 19).

Tablo 19 : Kronik enflamasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

Kronik enflamasyon Şiddeti	ÜNT NEGATİF		ÜNT POZİTİF		Toplam		p<0,001
	n	%	n	%	n	%	
0	4	66,6	2	33,3	6	100	
1	79	77,7	23	22,3	102	100	
2	80	47	87	53	167	100	
3	16	42	22	57	38	100	

Kronik enflamasyon şiddeti ile hastaların tedavi sonrası üre nefes testi sonuçları karşılaştırıldığında enflamasyon şiddeti azaldıkça eradikasyon oranının arttığı saptanmıştır ( p<0,001)

Akut enflamasyon ile üre nefes testi ile eradikasyon ilişkisi incelendiğinde akut enflamasyon saptanmayan 81 hastadan 59'da (%72) tedavi sonrası üre nefes testi negatif 22'de (%27) pozitif saptandı. Hafif olan 124 hastadan 68'de (%54) üre nefes testi negatif, 56'da (%46) pozitif saptandı. Orta derecede akut enflamasyon saptanan 92 hastanın, 47'de (%51) test negatif, 45'de (%49) test pozitif saptandı. Şiddetli akut enflamasyon saptanan

16 hastadan 5'de (%31) test negatif, 11'de (%69) test pozitif saptandı (Tablo 20).

Tablo 20: Akut enflamasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

Akut enflamasyon	ÜNT NEGATİF		ÜNT POZİTİF		TOPLAM		
	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%	
0	59	72	22	27	81	100	<b>p=0,03</b>
1	68	54	56	46	124	100	
2	47	51	45	49	92	100	
3	5	31	11	69	16	100	

Akut enflamasyon şiddeti ile hastaların eradikasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde akut enflamasyon şiddeti azaldıkça eradikasyon oranının arttığı saptandı( p=0,03).

Atrofi ile üre nefes testi ile eradikasyon ilişkisi incelendiğinde atrofi saptanmayan 269 hastanın 155'de (%57,6) tedavi sonrası ÜNT negatif, 114'de (%42,4) test pozitif olarak saptandı. Hafif şiddette 34 hastanın 20'de (%58,8) negatif,14'de (%41,2) ÜNT pozitif saptandı. Orta şiddette 9 hastanın 3'de (%33,3) negatif, 6'da (%66,6) pozitif. Şiddetli atrofi saptanan 1 hastada test negatif ( Tablo 21).

Tablo 21 : Atrofi şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

Atrofi	ÜNT NEGATİF		ÜNT POZİTİF		TOPLAM		
	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%	
0	155	57,6	114	42,4	269	100	<b>p=0,354</b>
1	20	58,8	14	41,2	34	100	
2	3	33,3	6	66,6	9	100	
3	1	100	0	0	1	100	

Atrofi şiddeti ile hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası üre nefes testi sonuçları arasında ilişki saptanmadı (p=0,354).

İntestinal metaplazi eradikasyon ilişkisine bakıldığında; Metaplazi bulgusu olmayan 290 hastadan 164'de (%56,5) negatif ,126'da (%43,5) ÜNT pozitif. Hafif olan 21 hastanın 14'de (%66,6) test negatif, 7'de (%33,3) pozitif. Orta derece 2 hastanın 1'de test negatif, 1'de pozitif saptandı (Tablo 22).

Tablo 22 : İntestinal metaplazi şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

İntestinal Metaplazi	ÜNT NEGATİF		ÜNT POZİTİF		TOPLAM		
	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%	
0	164	56,5	126	43,5	290	100	p=0,644
1	14	66,6	7	33,3	21	100	
2	1	50	1	50	2	100	
3	0	0	0	0	0	100	

İntestinal metaplazi şiddeti ile hastaların eradikasyonunu arasında ilişki saptanmadı ( p=0,644)

*Helicobacter* kolonizasyonu ile eradikasyon arası ilişkiye bakıldığında; Kolonizasyon olmayan 4'de de ÜNT negatif , hafif olan 163 hastanın 122'de (%74,8) test negatif 41'de (%25,2) ÜNT pozitif saptandı. Şiddeti orta olan 116 kişilik grubun 46'da (%39,6) test negatif, 70'de (%60,4) test pozitif. Şiddetli olan 30 hastanın 7'de (%23,3) negatif , 23'de ( %76,7) pozitif saptandı (Tablo 23).

Tablo 23: *Helicobacter pylori* kolonizasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

<i>Helicobacter pylori</i> kolonizasyon Şiddeti	ÜNT NEGATİF		ÜNT POZİTİF		TOPLAM		
	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%	
0	4	100	0	0	4	100	p<0,01
1	122	74,8	41	25,2	163	100	
2	46	39,6	70	60,4	116	100	
3	7	23,3	23	76,7	30	100	

*Helicobacter pylori* kolonizasyon şiddeti ile hastaların eradikasyonunu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( p<0,001)

Yaş gruplarına göre bakıldığında 0-6 yaş grubu hasta sayısı çok az olduğu için analizlere katılmadı, 6-12 yaş grubunda ise ; Kronik enflamasyon hafif olan 27 hastanın 21'de (%77,7) negatif, 6'da (%22,3) pozitif. Orta şiddetli olan 31 hastanın 15'de (%48) test negatif ,16'da (%52) ÜNT pozitif. Şiddetli olan 7 hastanın 2'de (%28,5) negatif iken 5'de (%71,5) pozitif (Tablo 24).

Tablo 24 : 6-12 yaş arası kronik enflamasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

		ÜRE NEFES TESTİ						p=0,025
		Negatif		Pozitif		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Kronik Enflamasyon	Yaş=6-12 arası	0	1	100	0	0.0	1	100
		1	21	77,7	6	22.3	27	100
		2	15	48	16	52	31	100
		3	2	28,5	5	71,5	12	100

12-18 yaş grubunda; Kronik enflamasyon saptanmayan 3'de (%60) negatif ,2'de (%40) pozitif saptandı. Hafif olan 69 hastanın 52'de (%75,3) negatif, 17'de (24,7) pozitif, orta şiddette olan 64'de (%44,7) negatif, 70'de (%55,3) pozitif saptanırken, şiddetli olan 31 hastanın 14'de (%45,1) negatif, 17'de (%54,9) test pozitif ( Tablo 25).

Tablo 25 : 12-18 yaş arası kronik enflamasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

		ÜRE NEFES TESTİ						p<0,01
		Negatif		Pozitif		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Kronik Enflamasyon	Yaş=12-18 arası	0	3	60	2	40	6	100
		1	52	75,3	17	24,7	69	100
		2	64	44,7	70	55,3	134	100
		3	14	45,1	17	54,9	31	100

6-12 ve 12-18 yaş grubunda kronik enflamasyon şiddeti azaldıkça tedavi sonrası üre nefes testinin negatifliğinin arttığı saptandı (p değerleri sırasıyla 0,025, **p<0,01**)

Akut enflamasyon ile yaş gruplarında eradikasyon ile ilişki karşılaştırıldığında 6-12 yaş grubunda; Akut enflamasyon saptanmayan 18'de (%78,2) ÜNT negatif ,5'de (%21,8) pozitif, hafif akut enflamasyon saptanan 11'de (%50) negatif, orta derecede 17 hastanın 9'da (%52,9) negatif, 8'de (%47,1) pozitif, şiddetli enflamasyon saptanan 4 hastanın 1'de (%25) negatifken ,3'de (%75) hastada pozitif (Tablo 26).

Tablo 26 : 6-12 yaş arası akut enflamasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

		ÜRE NEFES TESTİ						
Yaş=6-12 arası		Negatif		Pozitif		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Akut enflamasyon	0	18	78,2	5	21,8	23	100	p=0,92
	1	11	50	11	50	22	100	
	2	9	52,9	8	47,1	17	100	
	3	1	25	3	75	4	100	

12-18 yaş grubunda; Akut enflamasyon saptanmayan 55 hastanın 38'de (%69) ÜNT negatif, hafif şiddette akut enflamasyon saptanan 54'de (%55) test negatif, orta şiddette akut enflamasyon saptanan 37'de (%50), şiddetli enflamasyon saptanan 4 'de (%33,3) ÜNT negatifti (Tablo 27).

Tablo 27 : 12-18 yaş arası akut enflamasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

		ÜRE NEFES TESTİ						
Yaş=12-18 arası		Negatif		Pozitif		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Akut enflamasyon	0	38	69	17	31	55	100	p=0,06
	1	54	55	44	45	98	100	
	2	37	50	37	50	74	100	
	3	4	33,3	8	66,6	12	100	

Tüm yaş gruplarında akut enflamasyon atrofi ve intestinal metaplazi şiddeti ile eradikasyon arasında yaş grupları açısından anlamlı fark saptanmadı.

*Helicobacter pylori* kolonizasyonu ile eradikasyon yaş gruplarına göre incelendiğinde; 6-12 yaş grubunda ; Kolonizasyon olmayan 1 hastada test negatif hafif kolonizasyonu olan 28'de ( %80) negatif, orta derecede kolonizasyon saptanan 9'da (%33,3) test negatif, Şiddetli kolonizasyon saptanan 3 hastanın 1'de (%33,3) test negatifti. 12-18 yaş grubunda; kolonizasyon olmayan 3 (%100) hastanın test negatif, hafif derecede kolonizasyonu olan 87'de (%71,9) test negatif orta derecede 37'de (%42) negatif, şiddetli kolonizasyonu olan 6'da (%22,2) test negatifti.(Tablo 28).



Tablo 28 : Yaş gruplarına göre kolonizasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

<i>Helicobacter pylori</i> kolonizasyonu		ÜRE NEFES TESTİ						
Yaş grupları		Negatif		Pozitif		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
6-12	0	1	100	0	0	1	100	<b>p&lt;0,001</b>
	1	28	80	7	20	35	100	
	2	9	33,3	18	66,6	27	100	
	3	1	33,3	2	66,6	3	100	
12-18	0	3	100	0	0	3	100	<b>p&lt;0,001</b>
	1	87	71,9	24	34	28,1	100	
	2	37	42	51	58	88	100	
	3		22,2	21	77,8	27	100	

6-12 ve 12-18 yaş gruplarında istatistiksel olarak kolonizasyonu ile eradikasyon arasındaki ilişki anlamlı saptandı( p değerleri sırasıyla **0,01** ve **<0,001**).

Tedavi gruplarına göre kronik enflamasyon ile eradikasyon arasındaki ilişki incelendiğinde; LAK alan grupta kronik enflamasyon saptanmayan 4'de (%80) negatif, hafif olan 96 hastanın 77'de (%80,2) test negatif, orta derece 73'de (%50,6) test negatif iken şiddetli kronik enflamasyon da 15'de (%46,8) negatif saptandı.

LAC alan grupta ise kronik enflamasyon saptanmayan 1 hastada test pozitif saptandı. Hafif derecede 2'de (%33,3) test negatif, 4'de (%66,6) test pozitif, orta derecede 7'de (%30,4) test negatif, 16'da (%69,6) test pozitif saptandı. Şiddetli kronik enflamasyonu olan 6 hastanın 1 'de (%16,6) ÜNT negatif, 5 'de (%83,4) pozitif (Tablo 29).

Tablo 29 :Tedavi gruplarına göre kronik enflamasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

Tedavi Grupları		ÜRE NEFES TESTİ						Toplam	
		Negatif		Pozitif					
		n	%	n	%	n	%		
LAK	Kronik Enflamasyon	0	4	80	1	20	5	100	p<0,001
		1	77	80,2	19	19,8	96	100	
		2	73	50,6	71	49,4	144	100	
		3	15	46,8	17	53,2	32	100	
LAC	Kronik Enflamasyon	0	0	0	1	100	1	100	p=0,074
		1	2	33,3	4	66,6	6	100	
		2	7	30,4	16	69,6	23	100	
		3	1	16,6	5	83,4	6	100	

LAK alanlarda kronik enflamasyonla eradikasyon arasında anlamlı ilişki saptanırken (**p<0,001**), LAC alanlarda eradikasyon ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,74).

Tedavi gruplarına göre akut enflamasyon ile eradikasyon arasındaki ilişki incelendiğinde;

LAK alan grupta akut enflamasyon saptanmayan 75 hastanın tedavi sonrası 56'da (%74,6), hafif olan 109 hastanın 65'de (%59,6), orta derecede akut enflamasyon saptanan 78 hastanın 43'de (%55,1), şiddetli enflamasyon olan 15 hastanın 5' de (%33,3) ÜNT negatifdi.

LAC tedavisi alan grupta ise akut enflamasyon saptanmayan 6 hastadan 3'de (%50), hafif derecede 15 hastanın 3'de (%20 ), orta derecede 14 hastanın 4'de (%28,5 ) test negatifdi (Tablo 30).

Tablo 30 :Tedavi Gruplarına Göre Akut Enflamasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları

Tedavi Grupları			ÜRE NEFES TESTİ				Toplam		
			Negatif		Pozitif				
			n	%	n	%	n	%	
LAK	Akut enflamasyon	0	56	74,6	19	25,4	75	100	<b>p=0,008</b>
		1	65	59,6	44	40,4	109	100	
		2	43	55,1	35	44,9	78	100	
		3	5	33,3	10	66,6	15	100	
LAC	Akut enflamasyon	0	3	50	3	50	6	100	p=0,509
		1	3	20	12	80	15	100	
		2	4	28,5	10	71,5	14	100	
		3	0	0	1	100	1	100	

Tedavi gruplarına göre akut enflamasyon ile eradikasyon arasındaki bağlantı incelendiğinde LAK alanlarda p değeri anlamlı saptanırken (p=0.08), LAC alan grupta p değeri anlamsız olarak saptandı.(p=0,509)

Tedavi gruplarına göre *Helicobacter* kolonizasyonu ile eradikasyon arasındaki bağlantı incelendiğinde her iki grupta da p değeri anlamlı saptandı.(Tablo 31)

Tablo 31 :Tedavi gruplarına göre *Helicobacter* kolonizasyon şiddeti ve üre nefes testi sonuçları

Tedavi Grupları			ÜRE NEFES TESTİ				Toplam		
			Negatif		Pozitif				
			n	%	n	%	n	%	
LAK	Kolonizasyon	0	4	100	0	0,00	4	100	<b>p&lt;0,001</b>
		1	112	77,7	32	22,3	144	100	
		2	46	45,5	55	54,5	101	100	
		3	7	25	21	75	28	100	
LAC	Kolonizasyon	1	10	52,6	9	47,4	19	100	<b>p&lt;0,001</b>
		2	0	0,00	15	100	15	100	
		3	0	0,00	2	100	2	100	

Tedavi gruplarına göre sınıflandırıldığında LAK ve LAC tedavileri alanlarda atrofi ve intestinal metaplazi şiddeti ile eradikasyon arası anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların tedavi gruplarına göre Wotherspoon Sınıflaması Derecelendirmesi ve eradikasyon arasındaki ilişki incelendiğinde; LAK alanlarda derece 0 olan 79 hastanın 65’de (%82.2), derece 1 olan 96 hastanın 55’de (%57.2), derece 2 olan 100 hastanın 49’da ( %49) ÜNT negatifti.

LAC tedavisi alanlarda derece 0 olan 5 hastadan 1’de (%20), derece 1 olan 13 hastadan 4’de (%30.7), derece 2 olan 17 hastadan 5’de (%29.4) test negatif saptandı (Tablo 32 ).

Tablo 32: Tedavi gruplarına göre Wotherspoon Sınıflaması derecelendirmesi ve üre nefes testi sonuçları

Tedavi Grupları			ÜRE NEFES TESTİ				Toplam		
			Negatif		Pozitif				
			n	%	n	%	n	%	
LAK	Wotherspoon Sınıflaması derecelendirmesi	0	65	82,2	14	17,8	79	100	<b>p&lt;0,001</b>
		1	55	57,2	41	42,8	96	100	
		2	49	49	51	51	100	100	
		3	0	0	2	100	2	100	
LAC	Wotherspoon Sınıflaması derecelendirmesi	0	1	20	4	80	5	100	p=0,828
		1	4	30,7	9	69,3	13	100	
		2	5	29,4	12	70,6	17	100	
		3	0	0	1	100	1	100	

Tedavi gruplarında Wotherspoon Sınıflaması derecelendirmesi ile eradikasyon arasındaki bağlantı incelendiğinde LAK alan grupta derece ile eradikasyon arasında anlamlı ilişki saptandı (**p<0,001**). LAC alan grupta derece ile eradikasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı.(p=0.082)

Hastalarda kronik enflamasyon ile *Helicobacter* kolonizasyonu incelendiğinde; kolonizasyon arttıkça kronik enflamasyon şiddeti artmaktadır ( $p<0,001$ )(Tablo 33).

Tablo 33 : Kronik enflamasyon ve *Helicobacter pylori* kolonizasyon ilişkisi

		Helicobacter Pylori kolonizasyonu					
		0	1	2	3	Toplam	
Kronik Enflamasyon	0	2(%50)	4(%2,5)	0(%0)	0(%0)	6(%1,9)	<b>P&lt;0,001</b>
	1	2(%50)	81(%49,7)	17 (%14,7)	2(%7)	102(%32,6)	
	2	0(%0)	66(%40,5)	79(%68,1)	22(%73,3)	167(%53,4)	
	3	0(%0)	12(%7,4)	20(%17,2)	6(%20,0)	38(%12,1)	
Toplam	4(%100)	163(%100)	116(%100)	30(%100)	313(%100)		

Hastalarda akut enflamasyon ile kolonizasyon incelendiğinde; kolonizasyon arttıkça akut enflamasyon şiddeti artmaktadır ( $p<0,001$ )(Tablo 34).

Tablo 34 : Akut enflamasyon ve *Helicobacter pylori* kolonizasyonu ilişkisi

		Hp kolonizasyonu					
		0	1	2	3	Toplam	
Akut enflamasyon	0	3(%75)	65(%40)	10(%8,6)	3(%10)	81(%25,9)	<b>P&lt;0,001</b>
	1	1(%25)	62(%38)	49 (%42,2)	12(%40)	124(%39,6)	
	2	0(%0)	34(%20)	47(%40,5)	11(%36,7)	92(%29,4)	
	3	0(%0)	2(%1,2)	10(%8,6)	4(%13,3)	16(%5,1)	
Toplam	4 (%100)	163(%100)	116(%100)	30(%100)	313(%100)		

Yaş grupları ile eradikasyon arasında ilişki incelendiğinde; 0-6 yaş grubunda; 8 hastadan 7 (%87,5), 6-12 yaş arasında 39 (%59), 12-18 yaş arasında 133 (%55,6) hastada ÜNT negatifdi (Tablo 35).

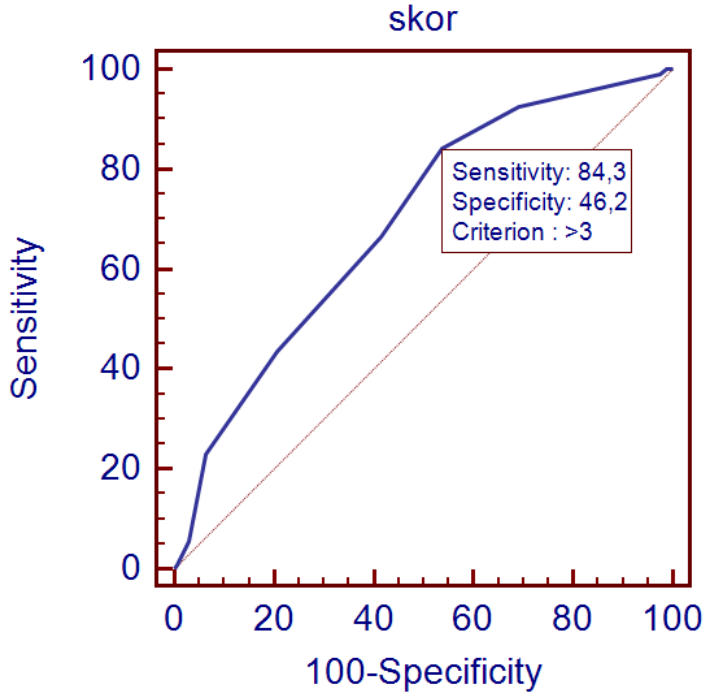
Yaş grupları ile eradikasyon arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 35 :Yaş grupları ile üre nefes testi arasındaki ilişki

		Üre nefes testi		Toplam	
		Negatif	Pozitif		
Yaş	0-6	7 (%87,5)	1(%12,5)	8(%100)	P=0,148
	6-12	39(%59)	27(%41)	66(%100)	
	12-18	133(%55,6)	106(%44,4)	239(%100)	

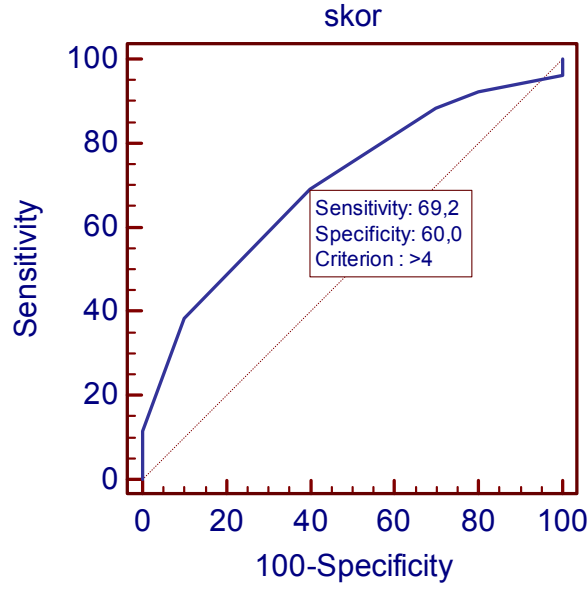
Hastalara yapılan enflamatuar skorlama (akut enflamasyon+ kronik enflamasyon+kolonizasyon derecelerinin toplamı) ile eradikasyon karşılaştırıldığında;

LAK tedavisi alanlarda: enflamatuar skor 3 nün üzerinde olduğu zaman %84,3 (76,0-90,6) duyarlılık %46,2 (38,5-54,0) özgüllük ile test pozitif ( tedavinin başarısız olması) saptandı( $p<0,001$ ,  $AUC=0,692938$ )(Şekil 9 )



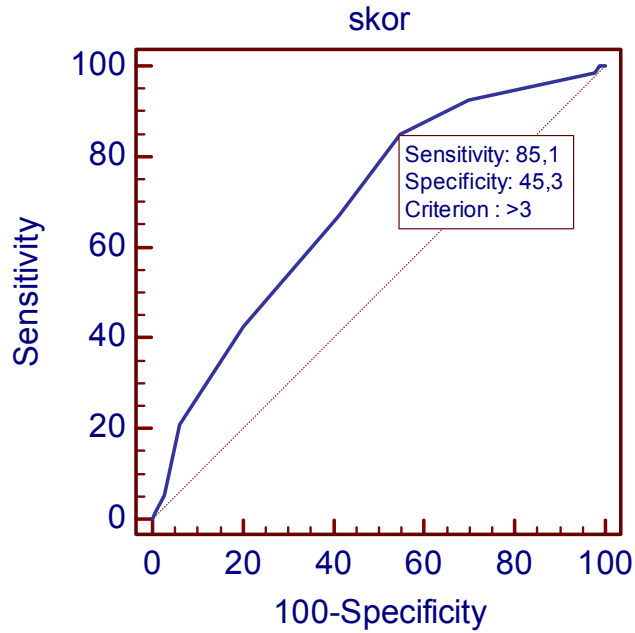
Şekil 9 : LAK tedavisi alanlarda enflamatuar skorun ve ÜNT sonucunu ayırt etmedeki ROC eğrisi

LAC tedavisi alanlarda: skor 4 nün üzerinde olduğu zaman %69,2 (48,2 - 85,7) duyarlılık %60,0 (26,2 - 87,8) özgüllük ile test pozitif ( tedavinin başarısız olması) saptandı ( $p=0,0273$  , $AUC=0,701923$  )(Şekil 10).



Şekil 10 :LAC tedavisi alanlarda enflamatuar skorun ve ÜNT sonucunu ayırt etmedeki ROC eğrisi

Hastalarda tedavi gözetilmeksizin skor ve eradikasyon arasındaki bağlantı incelendiğinde; Enflamatuar Skor: 3 nün üzerinde olduğunda %85,1 (77,9 - 90,6) duyarlılık ve % 45,3(37,8 - 52,8) özgüllük ile test pozitif ( tedavinin başarısız olması) saptandı.( $p < 0,001$  , $AUC = 0,691007$  )(Şekil 11)



Şekil 11 : Enflamatuar skorun ve ÜNT sonucunu ayırt etmedeki ROC eğrisi

## 7.TARTIŞMA

*Helicobacter pylori*, dünyadaki en yaygın kronik enfeksiyon hastalığı etkenidir. 1989'da mikroorganizmanın bulunmasından günümüze kadar, bakteri ve neden olduğu hastalıklar hakkında geniş bilgi birikimine sahip olunsa da; klinik semptomlar, tanı yöntemleri, virulans faktörlerinin klinik önemi ve tedavi endikasyonları hakkında araştırmalar devam etmektedir.<sup>170,171</sup>

Epidemiyolojik çalışmalar, *Helicobacter pylori* prevalansının, ülke ve toplumların gelişmişlik düzeyleri ile büyük paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur. Tüm dünya nüfusunda enfeksiyon riski yaşla ve sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yıllık *Helicobacter pylori* enfeksiyonu insidansı %0.5-1 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %10 civarındadır.<sup>172</sup> Gelişmekte olan ülkelerde çocukların tamamına yakını *Helicobacter pylori* ile enfekte iken, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında *Helicobacter pylori* prevalansı oldukça düşüktür. Bugün için enfeksiyonun kazanılmasında gelir ve eğitim düzeyindeki düşüklükle birlikte çocukluk çağında kalabalık ortamda yaşamak en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde *Helicobacter pylori* prevalansı oldukça yüksektir. Nüfusun %80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır. Değişik bölgelerde yapılan çeşitli seroprevalans çalışmalarında %60-80 arasında oranlar verilmektedir.<sup>173,174</sup>

Gelişmiş ülkelerde enfeksiyonun görülme sıklığı yaş ile artmaktadır. On yaşında bu oran %10 iken, 60 yaşında bu oran %60'a çıkmaktadır.<sup>20</sup> Selimoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada 7-10 yaş arasındaki çocuklarda *Helicobacter pylori* görülme sıklığı %56,8 iken, 14-16 yaş arasındaki grupta bu oranı %85,7 olarak bildirdiler.<sup>175</sup> Ayrıca ülkemizde Ertem ve ark. yaptıkları çalışmada, 4 yaşın altında *Helicobacter pylori* görülme sıklığı %18,2 iken, 12 yaşında bu oran %63'e ulaşmaktadır.<sup>176</sup> Ertem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada semptomu olmayan çocuklarda üre nefes testi kullanılarak yapılan taramada, 11 yaş altı iki çocuktan birinin *Helicobacter pylori* ile enfekte olduğu gösterilmiş. Yetişkinlerde yapılan farklı çalışmalarda da % 34,4 ile 93,4 arasında değişen oranlarda *Helicobacter pylori* izole edilmiş. Oranlar arasındaki fark Türkiye'nin farklı coğrafi yapısından kaynaklanmaktadır. Aynı ülkenin farklı kesimlerinde değişkenlik olabilir.<sup>177</sup>



*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun çoğunlukla asemptomatik olduğu, ancak duodenal ülserle neden olduğunda semptom verdiği bildirilmiştir.<sup>4</sup> Yapılan bir çalışmada, karın ağrısı nedeniyle endoskopi yapılmak üzere sevk edilen 373 olgunun %22,5'inde *Helicobacter pylori* pozitifliği saptanırken, aynı bölgeden ve gastrointestinal yakınması olmayan 619 kontrol grubunun %14,1'inde *Helicobacter pylori* pozitif bulunmuştur. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>178</sup>

Ukarapol ve ark.<sup>180</sup> tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle endoskopi yaptıkları olguların %28,9'unda *Helicobacter pylori*'yi pozitif bulmuşlardır.<sup>179</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle endoskopi yapılan olguların %60,3'ünde *Helicobacter pylori* pozitif bulunurken, karın ağrısı olmayan olguların %20,8'inde *Helicobacter pylori* pozitif bulunmuştur. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu, tekrarlayan karın ağrısı ile ilişkilendiren ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda en sık semptomun karın ağrısı olduğunu bildiren yayınlar olmasına karşılık, herhangi bir dispeptik semptomun *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna spesifik olmadığı da ileri sürülmüştür.<sup>180,181</sup>

Özen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi çalışmamızda polikliniğimize kronik karın ağrısı nedeniyle başvuran ve endoskopi yapılan hastaların %67,4'ünde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptandı. Bu yüksek prevalansın sebebi yaşadığımız ilin sık göç alması ve sosyoekonomik düzeyin düşük olması ile ilgili olabilir. Çalışmada sadece kronik karın ağrısı ile başvuran vakaların yanında hastaların %11,1 üst GIS kanaması, %3 demir eksikliği anemisi, %3 yabancı cisim aspirasyonu, %2 koroziv madde alımı, %3 kusma, %2 GÖRH, %1 tekrarlayan hışıltı, %0,6 B<sub>12</sub> eksikliği, %0,4 polip nedeniyle başvurup endoskopi yapıp *Helicobacter pylori* saptanan hastalardan oluşmaktaydı. *Helicobacter 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>182,183</sup>

Sherman ve ark.<sup>184</sup> yaptığı çalışmada *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olanlarda anemi sıklığının arttığı bildirilmiştir. Demir desteği verilmeksizin, *Helicobacter pylori* eradikasyonu ile anemide düzelme saptanması da

*Helicobacter pylori* ile demir eksikliği anemisinin ilişkisini desteklemiş olup, en son olarak 2005 yılında Kanada *Helicobacter* Çalışma Grubu tarafından oluşturulan uzlaşma raporunda altta yatan başka neden bulunamayan dirençli demir eksikliği anemisi vakalarında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu düşünülmesi gerektiği kabul edilmiştir.<sup>185,186,187</sup>

*Helicobacter pylori* pozitifliği ile anemi arasında ilişki olduğunu belirten çalışmaların yanı sıra aksini belirten çalışmalar da yapılmıştır.<sup>188-192</sup> Çalışma grubumuzdaki olgularda ise anemi saptanmadı. Literatürden farklı olarak hastalarda anemi saptanmamasının nedeni Bini<sup>190</sup> ve arkadaşlarının bahsettiği gibi *Helicobacter pylori* enfeksiyonu çok yaygın bir enfeksiyon olmasına rağmen neden enfekte olanların çok küçük bir oranında anemiye neden olduğu sorusunu tekrar akla getirmiştir.

Üst GİS endoskopisi, hem *Helicobacter pylori* tanısının konulmasında gerekli olan doku örneğinin alınması için hem de gastroduodenal patolojinin görülmesinde kullanılan girişimsel tanı yöntemidir.<sup>110</sup>

Özellikle antral mukozada kaldırım taşı şeklinde nodüleritenin görülmesi *Helicobacter pylori*'ye bağlı gastriti düşündürür.<sup>193</sup> Son zamanlarda çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada 93 *Helicobacter pylori* pozitif olgunun 27'sinde (%29) mukozal hiperemi, 48'inde (%52) mikronodüler görünüm ve 18'inde (%19) ise normal mukoza görünümü hakim idi.<sup>194</sup>

Ülkemizden Özçay ve ark.<sup>167</sup> çalışmasında ise; 102 *Helicobacter pylori* pozitif olgunun 66'sında (%64,7) antral mukozada nodülerite görünümü, 6'sında (%5,9) antral hiperemi, 2'sinde (%1,96) duodenal ülser ve 28'inde (%27,5) ise normal endoskopik görünüm saptanmıştır.

Tutar ve ark.<sup>195</sup> yaptığı bir çalışmada 2 yaşından küçük 152 hastada % 55 hastada gastrit, %17,5 hastada antral nodülerite ve %30 hastada duodenit görülmüştür.

Doğan ve ark.<sup>196</sup> yaptığı çalışmada endoskopi esnasında olguların %73,6'sında antral nodülerite, %10'unda antral hiperemi, %13'ünde mide ülseri, %13'ünde bulbus veya duodenum mukozasında hiperemi ve %1,2'sinde duodenal ülser bulunmuştur.

Çalışmamızda ise %30 hastada normal ,%58,8 hastada antral nodülerite , %10,2 hastada duodenal ülser saptandı. Antral nodülerite oranları literatürle uyumlu olmasına rağmen,ülserin çalışmamızda daha fazla görülme nedeni literatürdeki çalışmaların yaş ortalaması daha küçük iken çalışmamızda yaş ortalamasının daha büyük olması nedeni ile yaş arttıkça ülserleşme oranı artması nedeni ile olabilir.

*Helicobacter 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>110</sup> Bunlardan histolojik inceleme altın ölçüt olarak kabul edilmektedir.<sup>111</sup>

Üreaz testi *Helicobacter 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>31,82</sup>

Polat ve arkadaşlarının 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.<sup>197</sup> Madani ve ark. histolojide tespit edilen bakteri yoğunluğu ile hızlı üreazın pozitifleşmesi arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirlemişlerdir.<sup>198</sup> Chen ve ark. da bu tespiti teyit eder tarzda, histolojide bakteri yoğunluğu az olan hastalarda hızlı üreazın yalancı negatiflik oluşturduğunu tespit etmişlerdir.<sup>199</sup> Vassallo ve ark. 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.<sup>200</sup>

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 *Helicobacter pylori* enfeksiyonun başarılı tedavisi hem gastrointestinal semptomları düzeltecek 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,<sup>201,202</sup> eradikasyonun değerlendirilmesinde endoskopinin tekrarından daha uygun olduğu belirten çalışmalarda vardır<sup>187,203</sup>. Çalışmamızda eradikasyonun gösterilmesinde üre nefes testi kullanıldı.

Çalışmamızda histopatolojik incelemede *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastaların tümünde antral doku örneklerinde mikroorganizma gösterilmiş ve endoskopi de normal görünen hastalar dahil, tüm hastalarda 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>128,133</sup>

Çalışmamızda histopatolojik değerlendirmede Sydney Sınıflaması kullanıldı. Çocuklarda yapılan çalışmalarda *Helicobacter 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>204</sup>

Literatürde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun gastrik kanser gelişiminde önemli olduğu ortaya atılmaktadır.<sup>205,206</sup> Özellikle mukozal atrofi ve intestinal metaplazinin yıllar içinde gastrik kanser gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir.<sup>207</sup> Gastrik mukozal atrofi ve intestinal metaplazinin çocukluk çağında *Helicobacter pylori* ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır.<sup>208</sup>

Çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda gastrik atrofi ve intestinal metaplaziye genellikle rastlanmamaktadır.<sup>204,209</sup> Yetişkinlerde prekanseröz olarak değerlendirilen bu durum çocukluk çağında tam olarak değerlendirilmemiş çocuklarda yapılan farklı çalışmalarda prevalansı %0-72 arasında farklı değerler bulunmuştur.<sup>210</sup>

Son yıllarda yapılan 196 hastadan oluşan yaş ortalaması 11 olan bir çalışma da gastrik atrofi ile *Helicobacter pylori* ilişkisi incelendiğinde *Helicobacter pylori* pozitif olgularda antrum ve korpus biyopsi örneklerinde sırasıyla %10,7 ve %4,3 olarak, *Helicobacter pylori* negatif olgularda ise %0 bulunmuş, aynı

çalışmada intestinal metaplazi oranı *Helicobacter pylori* pozitif olgularda %4,6 olarak bulunmuştur.<sup>205</sup>

Tutar ve ark'nın<sup>195</sup> yaptığı çalışmada gastrik atrofi %2,5 olarak saptanırken Özçay ve ark'nın<sup>167</sup> çalışmasında hastaların hiç birinde gastrik atrofi ve intestinal metaplaziye rastlanmamıştır. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda hastaların hiç birinde şiddetli intestinal metaplaziye rastlanmazken sadece 1 hastada şiddetli atrofi saptandı. Kato ve ark'nın Japonya da yaptığı çalışmada atrofi oranları çalışmamızla uyumlu bulunmuş ve atrofinin başlama yaşı ise 12 yaş olarak belirlenmiştir. Mide kanser gelişimi nedeniyle özellikle atrofi saptanan hastalar da eradikasyonun sağlanması önemlidir.<sup>211</sup>

Carvalho ve ark'nın<sup>212</sup> yaptığı 185 hastalık çalışmada *Helicobacter pylori* prevalansı %51,8 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda histopatolojik inceleme yapıldığında orta ve şiddetli derece kronik aktif gastrit antrum biyopsilerinde %70,5 korpus biyopsilerinde %45,2 oranında saptanmıştır.

Literatürde birçok çalışmada ise çocuklarda genellikle hafif derecede enflamatur yanıt saptanırken<sup>213-215</sup> Peru, Kolombiya, Japonya, Yunanistan gibi yüksek *Helicobacter pylori* prevalansının görüldüğü ülkelerde gastrik mukozada şiddetli enflamatur yanıt saptanması yüksek prevalansla şiddetli enflamatur yanıtın ilişkili olduğunu düşündürmektedir.<sup>205,216,217,218</sup> Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak ülkemiz yüksek prevalansa sahip olmasına karşın kronik enflamasyon, akut enflamasyon ve kolonizasyon genellikle hafif ve orta derecede saptandı.

Carvalho ve ark'nın<sup>212</sup> ile Hansing ve ark'nın<sup>219</sup> yaptığı çalışmalarda *Helicobacter pylori* kolonizasyon şiddeti ile akut ve kronik enflamasyon arasında ilişki anlamlı bulunmuş.

Yine Yamamura ve ark'nın<sup>220</sup> yaptığı çalışmada *Helicobacter* kolonizasyonu ile PNL infiltrasyonu arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların %32,6'da hafif, %53,4'de orta derece kronik enflamasyon, akut enflamasyon %39,6 hafif, %29,4 orta derece de, kolonizasyon ise %52,1 hafif, %37,1 orta derecede saptandı ve literatürle uyumlu olarak kronik enflamasyon ve akut enflamasyon ile kolonizasyon arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001).

Çocuklarda lenfoid folikül ve agregatların *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkisi bilinmektedir. Garg ve arkadaşları Sydney sistemi kullanılarak 300 gastrik antral biyopsi değerlendirmişler ve kronik enflamasyon ile nötrofilik infiltrasyon, lenfoid folikülleri ve agregatları ve yüzey epitel hasarı varlığının kuvvetle birbiriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu histolojik özelliği birinin varlığı diğer özelliklerin varlığı için güçlü bir göstergedir.<sup>221</sup> Tutar ve ark'nın<sup>195</sup> yaptığı çalışmada 2 yaşından küçük *Helicobacter pylori* ile infekte çocuklarda lenfoid agregat/folikül oranı %57,7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada lenfoid folikülleri kolonizasyon yoğunluğu ile ilişkili bulunmuştur (p=0,005). Çalışmamızda literatürden daha düşük olarak Wotherspoon sınıflaması ile hastaların % 37,4'ünde de lenfoid folikül saptandı. Bizim hastalarımızın ortalama yaşı daha büyük olduğu için yaşla birlikte lenfoid foliküllerin azaldığını düşündürmektedir. Ancak bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde *Helicobacter pylori* tedavisinde tek bir antibiyotiğin yeterli olmadığı birden çok sayıda ilacın birlikte kullanılması gerektiği ifade edilmektedir<sup>222</sup>

Omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin tedavisinin üçlü kullanımı çocukların %74'ünde *Helicobacter pylori*'yi yok ederken, tek başına antibiyotiğin kullanımı durumunda bu oran %9'dur.<sup>164</sup>

Doğan ve ark'nın<sup>196</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'inde eradikasyon saptanmıştır.

Özçay ve ark'ı<sup>167</sup> da *Helicobacter 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. *Helicobacter 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>223</sup> yaptığı çalışmada hastalara standart 3'lü tedavi sonrası eradikasyon sağlanamayan 34 hastaya ikinci basamak tedavi (esomeprazole 20 mg, ciprofloxacin 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>187</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>224</sup>

Yaptığımız çalışmada belirtilen birçok faktörün yanında, enflamasyonun derecesi ve *Helicobacter pylori* bakteri kolonizasyon yoğunluğunun da eradikasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmada, histopatolojik incelemede; kronik enflamasyon, akut enflamasyon, *Helicobacter pylori* bakteri kolonizasyonu, intestinal metaplazi ve atrofi 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 aktivite artmakta ve enflamasyon ve kolonizasyon şiddeti arttıkça eradikasyon oranları azalmaktadır. Atrofi ve intestinal metaplazi ile eradikasyon oranları arasında anlamlı ilişki ise saptanmamıştır

Yaş gruplarına göre bakıldığında 6 yaşından sonra kolonizasyon ve kronik enflamasyon ile eradikasyon arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Altı yaşından önceki verileri değerlendirmek için yeterli sayıda hastamızın olmaması nedeniyle

yorum yapılamamıştır. Tedavi gruplarına göre (LAK ve LAC ) histopatolojik değerlendirime yapıldığında ise LAK alan grupta akut enflamasyon ,kronik enflamasyon, *Helicobacter pylori* kolonizasyonu ile eradikasyon arasındaki ilişki anlamlı saptanırken, LAC alan grupta ise sadece *Helicobacter pylori* kolonizasyonu ve eradikasyon arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Enflamasyon ile eradikasyon arasında ise ilişki bulunamadı. Ancak, ikinci basamak tedavisi alan hastalarda enflamatuar skorun başta yüksek olması bunun sebebi olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmada yaş grupları ile eradikasyon arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak bu çalışmada 6 yaş öncesindeki hastaların az olması, bu sonucu vermiş olabilir. Özellikle kronik hepatit B enfeksiyonunda da 6 yaşından sonra eradikasyon oranlarının erişkin hastalara benzerlik göstermesi<sup>225</sup>, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda da benzer bir yaş aralığının olabileceğine işaret etmiş olup, yapılacak çalışmalar ile kontrol edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Bu bulgulardan yola çıkarak akut enflamasyon, kronik enflamasyon ve *Helicobacter pylori* kolonizasyonundan oluşan bir enflamatuar skor oluşturduk. Bu enflamatuar skor ile eradikasyon arasındaki bağlantıyı incelediğimizde ise LAK tedavisi alanlarda enflamatuar skor 3 in üzerinde olduğunda %84,3 duyarlılık ve %46,2 özgüllük ile eradike edilemeyeceği; LAC tedavisi alanlarda ise enflamatuar skor 4 ün üzerinde olduğunda %69,2 duyarlılık ve %60 özgüllük ile eradikasyon yapılamayacağı saptandı. Tedavi gözetmeksizin enflamatuar skor değerlendirildiğinde ise 3 ve üzerinde olduğunda %85,1 (77,9 - 90,6) duyarlılık ve % 45,3(37,8 - 52,8) özgüllük ile test pozitif ( tedavinin başarısız olması) saptandı. (p<0,001 ,AUC=0,691007 )

Bu enflamatuar skora sistemi; kronik hepatitin değerlendirilmesinde kullanılan histolojik akut enflamasyon indeksine ( Knodell ve arkadaşları tarafından önerilen histolojik akut enflamasyon indeksi (HAI) kronik hepatit değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan ilk skora sistemidir.<sup>226</sup>) benzer şekilde *Helicobacter Pylori* tedavi protokollerinin etkinlik ve sonuçlarını değerlendirmek amaçlı ve ülser ve gastrik kansere ilerleyişini göstermek amaçlı kullanılabilir. İdeal bir skora sistemi, tedavi planlaması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde güvenle kullanılabilir. Bu güvenilirliğin sağlanmasındaki



öncelik, yöntemin uygulanabilir olmasıdır. Bir yöntemin tekrarlanabilir olması tek tek olguların izlenmesi ve farklı kliniklere ait olgu serilerinin karşılaştırılmasında önemlidir. Elbetteki bu konuda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak akılcı antibiyotik kullanımının günümüzdeki önemini göz önüne alırsak enflamatuar skoru yüksek olan hastalarda standart tedavi vermek yerine, antibiyotik direnci gelişebileceği dikkate alınarak, farklı tedavi rejimlerinin verilmesinin uygun olacağı görülmektedir.

Sonuç olarak, tedavi edilmediği takdirde erişkinlerde gastrik karsinom ve lenfomaya neden olabilen *Helicobacter pylori*' nin erken tanı ve tedavisi önemlidir. Üst gastrointestinal semptomları ve karın ağrısı olan çocuklarda, halen tartışmalı bir konu olsa da, *Helicobacter pylori* 'nin enfeksiyonu düşünülmelidir.

Günümüzde semptomatik çocuklarda üre nefes testi ve *Helicobacter 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. *Helicobacter pylorinin* 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.

## 8.SONUÇLAR

Bu çalışmada *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan 313 hastanın klinik, laboratuvar, endoskopik ve histolojik olarak değerlendirilmesi; tedavisi, enflamasyon ve eradikasyon açısından değerlendirilmesi yapılarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda en sık yakınma karın ağrısı idi. ( %73,5 )
2. Hastaların ortalama hemoglobin değeri; 12,6 (11,8-13,3) mg/dl bulundu.
3. Endoskopi esnasındaki makroskopi görünümü 94 (%30) hastada normal, 184 (%58,8 ) hastada antral nodularite, 32 (%10,2) hastada duodenumda ülser saptandı.
4. Hastalara endoskopi sırasında bakılan üreaz testi 93 (%29,7) hastada negatif , 220 (%70,3) hastada pozitif saptandı.
5. Hastalara tedavi sonrası yapılan üre nefes testinde 179 (%57,2) hastada negatif, 134 (%42,8 ) hastada pozitif olarak saptandı.
6. Standart üçlü tedavi protokolü %53,9 oranında eradikasyon sağlandı.
7. Hastalarda şiddetli intestinal metaplazi saptanmazken sadece 1 hastada şiddetli atrofi mevcuttu.
8. Hastaların %37,4' ünde lenfoid folikül saptandı.
9. Tüm yaş gruplarında kronik enflamasyon ,akut enflamasyon ve *Helicobacter* kolonizasyonu şiddeti ile eradikasyon arasındaki ilişki anlamlı saptandı.
10. *Helicobacter* kolonizasyon şiddeti ile akut ve kronik enflamasyon arasında ilişki anlamlı bulundu.
11. Yaş ile eradikasyon arası anlamlı ilişki saptanmadı.
12. Enflamatuvar skor (akut enflamasyon+kronik enflamasyon + kolonizasyon ) değerlendirildiğinde verilen tedavi rejiminden bağımsız olarak 3 ve üzerinde olduğunda %85,1 (77,9 - 90,6) duyarlılık ve % 45,3(37,8 - 52,8) özgüllük ile tedavi başarısızlığına işaret ettiği saptandı.

## 9.KAYNAKLAR

1. Saltik, Inci Nur; Koçak, Nurten; Özen, Hasan; Yüce; *Helicobacter pylori* Infection in Turkish Children with Recurrent Abdominal Pain; *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*: 2001;32: 504.
2. Shaman Rajindrajith, Niranga M. Devanarayana, and Hithanadura Janaka de Silva; *Helicobacter Pylori* Infection in Children. *Saudi J Gastroenterol*. 2009; 15: 86–94.
3. Ozen H, Dinler G, Akyön Y et all ;*Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter*. 2001; 6: 234-8.
4. 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.
5. Price AB. Classification of gastritis-yesterday, today and tomorrow. *Verh Dtsch Ges Pathol*.1999; 83: 52-5.
6. Street ME, Caruana P, Caffarelli C; Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity based treatment in *Helicobacter pylori* infection: advantages and outcome. *Arch Dis Child*. 2001; 84:419-22
7. Bizzozero G. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Arch Mikr Anat* 1893; 42:82-152.
8. Salomon H. Ueber das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. *Zentralbl Bakteriol Microbiol Hyg* 1896;19:433-44.
9. Krienitz W. Ueber das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. *Dtsch Med Wochenschr* 1906;28:872.
10. Doengens JL. Spirochetes in the gastric glands of macacus rhesus and humans without definite history of related disease. *Prec Soc Exp Med Biol* 1938; 38: 536-8.
11. Freedburg AS, Baron LE. The presence of spirochaetes in gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940; 7: 443-5.

12. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984;1311-15.
13. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. 1994; 12: 7-9.
14. International Agency for Research on Cancer: Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon France: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
15. Türk Gastroenteroloji Vakfı. *Gastroenteroloji*. İç:Özden A,editör. *Helicobacter pylori*. Fersa Matbaacılık; Eylül 2002; 113-126.
16. O'Donohoe JM, Sullivan PB, Scott R, et al. Recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* in a community-based sample of London children. *Acta Paediatr* 1996; 85: 961-964.
17. Valle J, Keki M, Sipponen P, et al. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 546-550.
18. Logan R P H, Walker M M. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323: 920-922.
19. Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, et al. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-82.
20. Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1879-3.
21. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Doyle JE, Klein PD, Adams E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race,sex, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
22. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection:comparison of a high and a low prevalence country. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 181-4.

23. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992;166: 149-53
24. Özden A. *Helicobacter pylori* epidemiyolojisi. Özden A. (ed). İşte *Helicobacter pylori*, gastrit, peptik ülser. Ankara. Nuruol Matbaacılık, 1994: 18-26.
25. Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö, Çetinkaya H, Soylu K. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 34: 664-8.
26. Yılmaz E, Doğan Y, Görgöze MK, Ünal S. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 183-6.
27. Ozturk H, Senocak ME, Uzunalimoglu B, Hascelik G, Büyükpamukcu N, Hicsonmez A. *Helicobacter pylori* infection in symptomatic and asymptomatic children: a prospective clinical study. *Eur Pediatr Surg* 1996; 6: 265-9.
28. Grubel P, Hoffman JS, Chong FK, Burstein NA, Mepani C, Cave DR. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997,35: 1300–3.
29. Lin SK, Lambert JR, Schembri MA, et al.. *Helicobacter pylori* prevalence in endoscopy and medical staff. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1994,9: 319–24.
30. Chong J, Marshall BJ, Barkin JS, McCallum RW, Reiner DK, Hoffman SR, O'Phelan C. Occupational exposure to *Helicobacter pylori* for the endoscopy professional: a sera epidemiological study. *A.J.G.* ,1994, 89: 1987–92.
31. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1997, 10: 720–741.
32. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramirez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, Lopez Quinones M, Collazos Parra T. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission paths. *American J.E.*, 1996; 144: 290–99.
33. Me'graud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1995, 9 (Suppl. 2): 85–91.
34. Namavar F, Roosendaal R, Kuipers EJ, de Groot P, van der Bijl MW, Pena AS, de Graaff J. Presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity, oesophagus,

stomach and faeces of patients with gastritis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1995, 14: 234–37

35. Me´ graud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection: where are we in 1995? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1995, 7: 292–95.

36. Peach HG, Pearce DC, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection in an Australian regional city: prevalence and risk factors. *Medical Journal of Australia*, 1997, 167:310–3.

37. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis*. 1990;161:626-33

38. <http://interet-general.info/> 19.04.2013.

39. Chan WY, Hui PK, Leung KM, Chow J, Kwok F, Ng CS. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 503-7.

40. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993; 22:15-19.

41. <http://www.irishscientist.com/> 20.04.2013

42. Wirth *Helicobacter Pylori*, Yang M, Peek RM, Tham KT and Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology*, 1997; 113:1091-98.,

43. Thoreson ACE, Hamlet A, Celik J, Bystrom M et al. Differences in Surface-Exposed Antigen Expression between *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Duodenal Ulcer Patients and from Asymptomatic Subjects. *Journal Of Clinical Microbiology*, 2000; 38: 3436–41.

44. Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial pathogenesis a molecular approach*. Second, USA, ASM press, 2002; 339-51.

45. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;388: 539-547.

46. Kostrzynska M, Betts JD, Austin JW, Trust TJ. Identification, characterization and spatial localization of two flagellin species in *Helicobacter pylori* flagella. *J Bacteriol*, 1991; 173:937-46.

47. Eaton KA, Suerbaum S, Josenhans C, Krakowka S. Colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori* deficient in two flagellin genes. *Infect Immun*, 1996; 64:2445-8.

48. Köksal F. *Helicobacter pylori*. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Ed) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002;3:20-5
49. Jiang X, Doyle MP. Growth supplements for *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2000;38: 1984-87.
50. Versalovic J, Fox JG. *Helicobacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edition, USA, ASM pres, 2003. p. 915-928.
51. Ovalı Ö, Baylan O. Klinik ve mikrobiyolojik açıdan *Helicobacter pylori*. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 135-46.
52. Collee JG, Fraser AG, Marmion BP, Simmons A. *Practical Medical Microbiology*. Fourteenth edition, USA, Churchill Livingstone, 1996;3: 439-41.
53. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. *Medical microbiology*. Twentieth edition, USA, Appleton & Lange, 1995;3: 229-30.
54. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Disease* 1990; 1: 1-13.
55. Hu LT, Foxall PA, Russell R, Mobley HL. Purification of recombinant *Helicobacter pylori* urease apoenzyme encoded by *ureA* and *ureB*. *Infect Immun* 1992; 60: 2657-66.
56. Dworkin BM, Chodos JE, Fernandez ME, et al. Use of plasmid profiles in the investigation of a patient with *H. pylori* infection and peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 354-6.
57. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastr Clin of North Am* 1993;22: 43-57.
58. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scan J Gastro* 1994; 29: 1-5.
59. Sandıkçı MÜ. Peptik ülser hastalığında *Helicobacter pylori*'nin rolü. Özden A (ed). *İşte Helicobacter pylori, Gastrit, Peptik ülser*. Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını, Nurol matbacılık, Ankara. 1995; 60-70.
60. Bourke B, Jones N. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 24-9.

61. Özkaya İA. Hemodiyaliz Hastalarında H. pylori İnfeksiyonu Sıklığı ve Bunun Dispeptik yakınmalarla ilişkisi. Uzmanlık tezi. Bakırköy Dr. Sadikonuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2005, 19-20.
62. Day AS, Jones NL, Lynett JT, et al. Cag E is a virulence factor associated with Helicobacter pylori-induced duodenal ulceration in children. J Infect Dis 2000; 181: 1370-5.
63. Aydınтуğ Ö. Helicobacter pylori enfeksiyonunda lokal ve sistemik immun cevap. Özden A. (ed). İşte Helicobacter pylori, gastrit, peptik ülser. Ankara. NuroI Matbaacılık, 1994: 8-17.
64. Calam J. Pathogenic mechanism. Baillieres Clinical Gasroenterology International Practice and Research 1995; 9: 487-506.
65. Sepears ES, Yang H, Rivier C, Tache Y. Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit acid secretion in rats. Gastroenterology 1990; 99: 1599-606.
66. Mobley HLT. Helicobacter pylori urease. In: Achtman M, Suerbaum S, eds. Helicobacter pylori: molecular and cellular biology. Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001:155-70.
67. Josenhans C, Suerbaum S. Helicobacter motility and chemotaxis. In: Achtman M, Suerbaum S, eds. Helicobacter pylori: molecular and cellular biology. Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001:171-84.
68. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Boren T. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. Science 1998;279:373-7.
69. Fan X, Gunasena H, Cheng Z, Espejo R, Crowe SE, Ernst PB, Reyes VE. Helicobacter pylori urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. J Immunol 2000;165:1918-24.
70. Tufano MA, Rossano F, Catalanotti P, Liguori G, Capasso C, Ceccarelli MT, Marinelli P. Immunobiological activities of Helicobacter pylori porins. Infect Immun 1994;62:1392-9.
71. Mai UE, Perez-Perez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from Helicobacter pylori exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. J Exp Med 1992;175:517-25.



72. Galmiche A, Rasso J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, de Thillot V, Just I, Ricci V, Solcia E, Van Obberghen E, Boquet P. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000;19:6361-70.
73. Perez-Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Intern Med* 1988;109:11-7.
74. Negrini R, Savio A, Appelmek BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997;2:13-16.
75. Harris PR, Smythies LE, Smith PD, Dubois A. Inflammatory cytokine mRNA expression during early and persistent *Helicobacter pylori* infection in nonhuman primates. *J Infect Dis* 2000;181:783-6.
76. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, Harris PR, Ghiara P, Smith PD. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN-gamma, gene-deficient mice. *J Immunol* 2000;165:1022-9.
77. Tomita T, Jackson AM, Hida N, Hayat M, Dixon MF, Shimoyama T, Axon AT, Robinson PA, Crabtree JE. Expression of interleukin-18, a Th1 cytokine, in human gastric mucosa is increased in *Helicobacter pylori* infection. *J Infect Dis* 2001;183:620-7.
78. Wang J, Brooks EG, Bamford KB, Denning TL, Pappo J, Ernst PB. Negative selection of T cells by *Helicobacter pylori* as a model for bacterial strain selection by immune evasion. *J Immunol* 2001;167:926-34.
79. Zhang QB, Nakashabendi IM, Mokhashi MS, Dawodu JB, Gemmell CG, Russell RI. Association of cytotoxin production and neutrophil activation by strains of *Helicobacter pylori* isolated from patients with peptic ulceration and chronic gastritis. *Gut* 1996;38:841-5
80. Rudi J, Kuck D, Strand S, von Herbay A, Mariani SM, Krammer PH, Galle PR, Stremmel W. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand system in *Helicobacter pylori*-induced gastric epithelial apoptosis. *J Clin Invest* 1998;102:1506-14.

81. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyoloji. In: Köksal F. *Helicobacter pylori*. İstanbul: Nobel yayıncılık; 2002.p.1643-7.
82. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005;10;5–13.
83. Wilson WR, Sande MA. *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*. International edition, USA, McGraw-Hill & Lange, 2001; 581-6.
84. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and related organisms. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th edition, New York: C.Livingstone; 2000. p. 2285-93.
85. Kadanalı A, Özkurt Z. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu: Epidemiyoloji, Patogenez ve İlişkili hastalıkları. *Klimik* 2004;17: 146-50.
86. Boyle JT. Recurrent abdominal pain: an update. *Ped Rev* 1997;18:310-20.
87. Kalach N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Spyckerelle C, Gottrand F. *Helicobacter pylori* Infection Is Not Associated With Specific Symptoms in Nonulcer-Dyspeptic Children. *Pediatrics* 2005;115;17-21.
88. Labenz J, Malfertheiner P. *H. pylori* in gastroesophageal reflux disease: Causal agent, independent or protective factor? *Gut*. 1997;41:277-80.
89. Vicari J, Falk GW, Richter JE. *H. pylori* and acid peptic disorders of the esophagus: Is it conceivable? *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1097-102.
90. Chang CS, Poon SK, Lien HC, Chen GH. The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:668-71.
91. Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M, et al. Specialized columnar epithelium of the gastroesophageal junction; prevalence and association. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:913-8.
92. Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, Zimmerman SE, Croffie JM, Lee CH, Fitzgerald JF. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995;96:211-5.
93. Alfvén G. The covariation of common psychosomatic symptoms among children from socio-economically differing residential areas; An epidemiological study. *Acta Paediatr* 1993;82:484-7.

94. Nakayama Y, Horiuchi A, Kumagai T, Kubota S, Taki Y, Oishi S, Malaty HM. Psychiatric, somatic, gastrointestinal disorders and Helicobacter pylori infection among children with recurrent abdominal pain. Arch. Dis. Child. 2006;3:85-89
95. Walker LS, Garber J, Greene JW. Psychosocial correlates of recurrent childhood pain: a comparison of pediatric patients with recurrent abdominal pain, organic illness, and psychiatric disorders. J Abnorm Psychol 1993;10:248-58.
96. Garber J, Zeman J, Walker LS. Recurrent abdominal pain in children: psychiatric diagnoses and parental psychopathology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990;29:648-56.
97. Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, et al. The Role of Helicobacter pylori in Recurrent, Functional Abdominal Pain in Children. Am J Gastroenterol 1992;87: 347-9.
98. Boomoletz WZ. "Sydney system" Une conference de consensus sur le gastrite, une nouvelle "classification" est-elle necessaire Gastroenterol Clin Biol 1991;15:925-8.
99. Whitehead R, Truelove SC, Gear MWL. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. J Clin Pathol 1972; 25: 1
100. Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Am J Dig Dis 1973; 18: 426-40
101. Jerzy Glass GB, Pitchumoni CS. Structural and ultrastructural alterations, exfoliative cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes, and clinical associations and sequelae. Human Pathol 1975; 6: 219-50.
102. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. Semin Radiat Oncol 2002;12:111-27.
103. Forman D, Newel DG, Fullerton F, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ 1991;302: 1302-5.
104. Pasonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Eng J Med 1991; 325: 1127-31
105. International Agency for research on Cancer (IARC). Schistosomes, Liver flukes and Helicobacter pylori. IARC working group on the evaluation of

- carcinogenic risks to 57 humans. Lyon, June 7-17, 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 1-240.
106. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Eng J Med 2001; 345: 784-9
107. Parsonnet J. Helicobacter pylori. Emerg Infect Dis 1998;12:185-197.
108. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Eng J Med 2002;347:1175-1186
109. Graham SK, Graham DY. Contemporary diagnosis and management of H. Pylori-associated gastrointestinal diseases. Second edition, USA, Handbooks in Health Care Co, 2002; 40-125.
110. Czinn SJ. Helicobacter pylori infection: detection, investigation, and management. J Pediatr 2005; 146: 21-6.
111. Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of C. pylori infections the "gold Standard" and alternatives. Rev Infect Dis 1990; 12: 107-14.
112. Binder HJ. Should we treated H. pylori infection to prevent gastric cancer? Gastroenterol 1997;112: 1044-50
113. Sen N. Helicobacter pylori antijen ve DNA'sının dışkıda, IgG antikorunun serumda saptanması, invaziv ve invaziv olmayan tanı yöntemlerinin karşılaştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 2004;3:10-41.
114. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, Schütze K et al. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of Helicobacter pylori antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:927-931.
115. <http://biojournal.com/> 19.04.2013.
116. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 1990; 322: 359-63.
117. Delterne M, Glupenzynski Y, Deperes C, et al. The reliability of urease tests, histology and culture in the diagnosis of C. pylori infection. Scan J Gastroenterol 1989; 24:19-24.
118. Rautelin H, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2003;8: 13-20.

119. Trevisani L, Sartori S, Ruina M, et al. Touch cytology. A reliable cost-effective method for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2299-303.
120. Huang MS, Wang WM, Wu DC, et al. Utility of brushing cytology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Acta Cytol* 1996; 40: 714-8.
121. Misra SP, Dwivdi M, Misra V, Grupta SC. Imprint cytology- a cheap, rapid and effective method for diagnosis *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 1993; 69: 291-5.
122. Braden B, Caspary WF. Detection of *Helicobacter pylori* infection: when to perform which test? *Ann Med* 2001;33: 91-97.
123. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 1:105-15.
124. Massimo Rugge MD, Robert M. Genta MD. Staging and grading of chronic gastritis. *HumPathol* 2005; 36: 228– 33.
125. Aydin O, Egilmez E, Karabacak T, Kanik A. Interobserver variation in histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2232-5.
126. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol*.1991; 6: 209-22.
127. Price AB, Misiewicz JJ. Sydney classification for gastritis. *Lancet*. 1991; 19: 337-873..
128. Demir M, Neşe N, Saruc M, Yuçeyar H, Ayhan S. Features of incisura angularis biopsies in dyspeptic cases. *Turk J Gastroenterol* 2001;12: 211-3
129. El-Zimaity H, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY History. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural. *J. Clin. Pathol* 2001;54: 679-83
130. Rugge M, Correa P, Dixon MF ve ark. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-59.
131. Ozturk S, Serinsoz E, Kuzu I ve ark. The Sydney System in the assessment of gastritis: Inter-observer agreement. *Turk J Gastroenterol* 2001; 12: 36-9.

132. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 1161-81
133. 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.
134. Nomura A. Searching for the causes of gastric cancer. *Hawaii Med J* 2002; 61: 33-4.
135. Piazuelo MB, Haque S, Delgado A, Du JX, Rodriguez F, Correa P. Phenotypic differences between esophageal and gastric intestinal metaplasia. *Modern Pathology* 2004; 17: 62-74
136. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR and Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338:1175-1176.
137. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for Helicobacter pylori in infants. *J Pediatr* 2001; 139: 734-7.
138. Valentine JL, Arthur RR, Mobley HLT, Dick SD. Detection of Helicobacter pylori of using the PCR. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 689-95
139. Czinn SJ, Carr H. Rapid diagnosis of Campylobacter pyloridis associated gastritis. *J Pediatr* 1987; 110: 569-70.
140. Kindermann A, Demmelmair H, Koletzko B, Krauss-Etschmann S, Wiebecke B, Koletzko S. Influence of age of the 13 C-urea breath test results in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 85-91
141. Clayton C, Kleanthous K, Tabaqchali S. Detection and identification of Helicobacter pylori by the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 1991; 44: 515-6.
142. Ho SA, Hoyle JA, Lewis FA, et al. Direct polymerase chain reaction test for detection of Helicobacter pylori in humans and animals. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1543-9.
143. Patel P, Mendall MA, Khulusi S Molineaux N, Levy J, Maxwell JD. Salivar antibodies to H. pylori; screening dyspeptic patients before endoscopy. *Lancet*. 1994; 344:511-12.

144. Kosunen Tu, Seppala K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of H. pylori Lancet.1992;339:893-5
145. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, 10. Baskı, İzmir; 2000;3:143-146
146. Falk GW. Mide ve Duedonum Hastalıkları. Andreoli TE(ed), Cecil Essentials of Medicine. 5.nd ed. Philadelphia; 2001;25: 332-344.
147. Logan R, Walker MM. Helicobacter pylori enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve tanısı. In: Logan R, Haris A, Misiewicz JJ, Baron JH.ABC of the uppergastrointestinaltract. İstanbul: Ladin yayıncılık; 2002;24: 16-8.
- 148.Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, Valadè A. Helicobacter pylori stool antigen test: A method to confirm eradication in children. J Pediatr 2002;140:775-7.
149. Megraud F. Comparison of non-invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in children and adolescents. J Pediatr 2005;54:146-98.
- 150.Kato S. Comparison between the 13C-urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood Helicobacter pylori infection.J Gastroenterol 2004;39:1045–50.
- 151.Gatta L, Perna F, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Bernabucci V,Miglioli M, Vaira D. A rapid immunochromatographic assay for Helicobacter pylori in stool before and after treatment. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:469-74.
- 152.Dalgıç B. Çocukluk çağında gastrit ve peptik ülser. Klinik pediatri 2003;2:26-32.
- 153.Vakil N, Vario D. Non-invasive tests for the diagnosis of the H. pylori infection. Rev Gastroenterol Disord. 2004;4:1-6.
154. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management ofHelicobacter pylori infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-180.
155. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: a consensusstatement. European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori. J Pediatr GastroenterolNutr 2000; 30: 207-13.
156. Drumm B. Helicobacter pylori in the pediatric patient. Gastro Clin North Am 1993; 22:169-82.

157. Candelli M, Nista EC, Carloni E. Treatment of H. pylori infection: A review Current Medicinal Chemistry. 2005;12:375-84.
158. Consensus conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA.1994;41:5-7.
159. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. Scand J Gastroenterol. 1996; 31:38-47.
160. Calvet X, Lopez T, Gisbert JP, Gen. E, Roque M. A. A metaanalysis of short versus long therapy with proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating H. pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:603-9.
161. Walters JK, Zimmermann AE, Souney PF, Katona BG. The use of omeprazole in the pediatric population. Ann Pharmacother 1998; 32: 478-81.
162. Israel DM, Hassal E. Omeprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 27: 568-79.
163. Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors. Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. Drugs 1998; 56: 307-35.
164. Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of Helicobacter pylori in children with gastritis: a prospective randomized double-blind trial. J Pediatr 2001; 139: 664-8.
165. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Anderson LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 820-3.
166. Graham DY. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori. Implications for therapy. Gastroenterology 1998; 115: 1272-7.
167. 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.
168. Kato S, Sherman PM. What Is New Related to Helicobacter pylori Infection in Children and Teenagers? Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:415-21.



169. Sylvester FA. Peptic Ulcer Disease. In: Richard EB, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics-17th edition. 2004;25:1244-47.
170. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 3-15.
171. Breuer T, Malaty HM, Graham DY. The epidemiology of Helicobacter Pylori associated gastroduodenal diseases. In: Ernst P, Michetti P, Smith PD, eds. The immunobiology of H pylori from pathogenesis to prevention. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:41: 1-14.
172. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9:33-9.
173. Akarca US, Aydın A, Özütemiz A. Ege yöresinde Helicobacter pylori infeksiyonunun seroprevalansı. *Ege Tıp Dergisi*. 1993;32:1-5.
174. 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
175. Selimoğlu MA, Ertekin V, İnandı T. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in children living in eastern Turkey. *Pediatr Int* 2002; 44: 666-9.
176. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 114-22.
177. Kocabeyoğlu Ö. Helikobakter pylori infeksiyonlarının epidemiyolojisi, patogenezi ve laboratuvar tanısı. *Klinik Derg* 1992; 5:11-14.
178. Chong SK, Lou Q, Zollinger TW, et al. The seroprevalence of Helicobacter pylori in a referral population of children in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2162-8.
179. Ukarapol N, Lertprasertsuk N, Wongsawasdi L. Recurrent abdominal pain in children: the utility of upper endoscopy and histopathology. *Singapore Med J* 2004; 45: 121-4.
180. Özen H, Dinler G, Akyön Y, Koçak N, Yüce A, Gürakan F. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001; 6: 234-8.

181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F ve ark. Helicobacter pylori infection in children and adolescents: Working group report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 128-33.
185. Kürekçi AE, Atay AA, Sarıcı SU, Yeşilkaya E ve ark. Is there a relationship between childhood Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr* 2005; 51: 166-9.
186. Bourke B, Ceponis P, Chiba N, Czinn S ve ark; Canadian Helicobacter Study Group. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents-an -based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 399-408.
187. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, Guarner J, Kalach N, Madrazo A, Megraud F, Oderda G, H pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN (2011) Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53;2:230–243.
188. Collett JA, Burt MJ, Frampton CM, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in the adult population of Christchurch: risk factors and relationship to dyspeptic symptoms and iron studies. *N Z Med J* 1999; 112: 292-5.
189. Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H. Helicobacter pylori infection and serum ferritin: A population-based study among 1806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1014-8.

190. Bini EJ. Helicobacter pylori and iron deficiency anemia: guilty as charged? Am J Med 2001;111: 495-7.
191. Derman O, Okstuz-Kanbur N, Yenicesu I, Klink E. Iron deficiency anemia in a group of Turkish adolescents: frequency and contributing factors. Int J Adolesc Med Health 2005; 17: 179-86.
192. Akarsu S, Kilic M, Yilmaz E, Aydin M ve ark. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. Acta Haematol. 2006; 116: 46-50.
193. 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.
194. Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, Dall'Oglio L, di Abriola GF, Castro M. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in pediatric patients. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 238-41.
195. Tutar E. , Ertem D. , Karaa E. at all;(2009) Endoscopic and Histopathologic Findings Associated with Helicobacter Pylorii Infection in Very Young Children Dig Dis Sci 2009; 54;11-117)
196. Doğan Y, Barış S. ,Erkan T., Helicobacter pylori infection in children: Evaluation of complaints, endoscopic findings, diagnostic methods and post-treatment eradication rates, Turk Arch Ped 2007; 42: 98-102
197. 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
198. 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.
199. 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.
200. 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.

201. Rowland M., Lambert I, Gormally S, et al. carbon-13 labelled urea breath test for the diagnosis of helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr* 1997;131:815-820.
202. Yoshimura N, Tajiri H, Sawada A et al; A 13C-urea breath test in children with helicobacter pylori infection: assessment of eradication therapy and follow-up after treatment; *J Gastroenterol.* 2001;36 :606-11.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. Dimitrov G, Gottrand F Does gastric atrophy exist in children? *World J Gastroenterol* 2006;12:6274–79.
211. Kato S, Kikuchi S, Nakajima S.; When does gastric atrophy develop in Japanese children? *Helicobacter.* 2008 ;13: 278-81.

212. Mary Assis Carvalho, Nilton Carlos Machado, Y Erika Veruska et al, Upper Gastrointestinal Histopathological Findings in Children and Adolescents With Nonulcer Dyspepsia With *Helicobacter pylori* Infection *JPGN* 2012; 55: 523-529
213. Jaramillo-Rodriguez Y, Nares-Cisneros J, Martı́nez-Ordaz VA, et al. Chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* in Mexican children: histopathological patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:93–8.
214. Guiraldes E, Peña A, Duarte I, et al. Nature and extent of gastric lesions in symptomatic Chilean children with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Acta Paediatr* 2002;91:39–44.
215. 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
216. Recavarren-Arce S, Leo´n-Baru´a R, Rodrı́guez C, et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in Peruvian adolescents is very common and severe. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:335–7.
217. 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.
218. Sgouras DN, Panayotopoulou EG, Papadacos 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.
219. Hansing RL, D'Amico H, Levy M, Guillan RA; Prediction of *Helicobacter pylori* in gastric specimens by inflammatory and morphological histological evaluation. *Am J Gastroenterol*. 1992 Sep;87:1125-31.
220. Yamamura F., Yoshikawa N. Akita Y. Et al; Relationship between *Helicobacter pylori* infection and histologic features of gastritis in biopsy specimens in gastroduodenal diseases, including evaluation of diagnosis by polymerase chain reaction assay *J Gastroenterol*. 1999 Aug;34:461-6.
221. Garg B, Sandhu V, Sood N; Histopathological analysis of chronic gastritis and correlation of pathological features with each other and with endoscopic findings.; *Pol J Pathol*. 2012; 63:172-8.

222. 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.
223. 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
224. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology 1992;102: 493-6..
225. Abdel-Hady M, Kelly D et al; Chronic Hepatitis B in Children and Adolescents: Epidemiology and Management. Paediatr Drugs. 2013; 26: 20-6.
226. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1: 431-435.

## 10.KISALTMALAR

LPS	Lipopolisakkarid
KDa	Kilodalton
E.Coli	Escherichia coli
C02	Karbondioksit
O2	Oksijen
C.Jejuni	Campylobacter Jejuni
H2O2	Hidrojen Peroksit
Cag A	Sitotoksin İlişkili Gen A
Vac A	Vaküol yapıcı sitotoksin
GİS	Gastro İntestinal Sistem
MHC Klas II	Klas II major histokompatibilite kompleks
GÖRH	Gastroözefajial Reflü Hastalığı
PNL	Polimorfonükleer lökosit
NSAİİ	Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar
ITP	İdiopatik Trombositopenik Purpura
HE	Hematoksilen-Eosin
ÜNT	Üre Nefes Testi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
A	Amoksisilin
M	Metranidazol
T	Tetrasiklin
BI	Bizmut
PPI	Proton pompa inhibitöleri
K	Klaritromisin
O	Omeprazol
LAK	Lansoprazol, Amoksisilin , Klaritromisin
LAC	Lansoprazol, Amoksisilin, Siprofloksasin
DEA	Demir Eksikliği Anemisi

## 11.TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Türkiye'nin Farklı Bölgelerinde Yaşayan ve Klinik Bulgusu Olmayan Çocuklardaki <i>Helicobacter Pylori</i> Pozitiflik Oranları	11
Tablo 2: <i>Helicobacter pylori</i> ' nin Patogenezde Rol Alan Enzimleri	21
Tablo 3: Gastrointestinal Hastalıklarda <i>Helicobacter pylori</i>	24
Tablo 4: Sydney Sistemi ile Gastritlerin Sınıflandırılması	29
Tablo 5: İnvaziv ve Noninvaziv Testlerin Karşılaştırılması	35
Tablo 6: Gastrit-MALT Tipi Lenfoma Spektrumunda Tanımlanan Morfolojik Özellikler: Wotherspoon Skorumu Kriterleri	45
Tablo 7: 13C ve 14C Üre Nefes Testleri Arasındaki Farklar	48
Tablo 8. <i>Helicobacter pylori</i> Enfeksiyonunda Önerilen İlk Aşama Tedavi Rejimleri	54
Tablo 9: <i>Helicobacter pylori</i> Enfeksiyonunda Önerilen İkinci Aşama Tedavi Rejimleri	55
Tablo 10: Tedavide Kullanılan İlaçlar Dozları ve Süreleri	56
Tablo 11: Yaş Grupları	64
Tablo 12 : Etiyoloji	64
Tablo 13: Endoskopi Esnasında Kaydedilen Makroskopik Bulguları	65
Tablo 14 : Sydney Sınıflamasına Göre Hastaların Sonuçları	67
Tablo 15: Wotherspoon Sınıflamasına Göre Değerlendirilmesi	67
Tablo 16: Üre nefes testi sonuçları	68
Tablo 17:Aldıkları Tedavi Protokolleri	68
Tablo 18 : Üreaz Testi sonuçları	68
Tablo 19 : Kronik Enflamasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	69
Tablo 20: Akut enflamasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	70
Tablo 21 : Atrofi Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	70
Tablo 22 : İntestinal metaplazi Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	71



	<b>Sayfa No</b>
Tablo 23: <i>Helicobacter pylori</i> Kolonizasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	71
Tablo 24 : 6-12 yaş arası Kronik Enflamasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	72
Tablo 25 : 12-18 yaş arası Kronik Enflamasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	72
Tablo 26 : 6-12 yaş arası Akut Enflamasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	73
Tablo 27 :12-18 yaş arası Akut Enflamasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	73
Tablo 28 : Yaş Gruplarına Göre Kolonizasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	74
Tablo 29 :Tedavi gruplarına göre Kronik Enflamasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	75
Tablo 30 :Tedavi gruplarına göre Akut Enflamasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	76
Tablo 31 :Tedavi gruplarına göre <i>Helicobacter pylori</i> Kolonizasyon Şiddeti ve Üre Nefes Testi Sonuçları	76
Tablo 32:Tedavi gruplarına göre Wotherspoon Sınıflaması Derecelendirmesi ve Üre Nefes Testi Sonuçları	77
Tablo 33 : Kronik Enflamasyon ve Kolonizasyonu İlişkisi	78
Tablo 34 : Akut Enflamasyon veKolonizasyonu İlişkisi	78
Tablo 35 :Yaş grupları ile Üre Nefes Testi Arasındaki İlişki	78

## 12.ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

### ŞEKİLLER

Şekil 1: <i>Helicobacter pylori</i> ' nin dünyada görülme sıklığı	10
Şekil 2 : <i>Helicobacter pylori</i> genomu	16
Şekil3: <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonuna ikincil gelişen gastritin farklı yerleşim bölgelerinde olmasına göre oluşan farklılıkları	25
Şekil 4: Aneminin Muhtemel Fizyopatolojik Mekanizması	33
Şekil 5: Mide Biyopsisi Örnekleme Protokolü	40
Şekil 6: Midedeki Normal ve Atrofik Glandlar	43
Şekil 7: Atrofinin Değerlendirilmesi	44
Şekil 8: Üre Nefes Testi	47
Şekil 9: LAK Tedavisi Alanlarda Enflamatuvar Skorun ve ÜNT Sonucunu Ayırt Etmedeki ROC Eğrisi	79
Şekil 10:LAC Tedavisi Alanlarda Enflamatuvar Skorun ve ÜNT Sonucunu Ayırt Etmedeki ROC Eğrisi	80
Şekil 11: Enflamatuvar Skorun ve ÜNT Sonucunu Ayırt Etmedeki ROC Eğrisi	80

### RESİMLER

Resim 1: <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Elektron Mikrosbunda Görünümü	13
Resim 2: <i>Helicobacter pylori</i> Uç Şişkinlikleri (Terminal Bulb) ve Disklerinin Elektron Mikroskobundaki Görünümü	14
Resim 3: <i>Helicobacter pylori</i> ' nin Kültüre Edilmiş Gastrik Hücreye Yapışmalarının Elektron Mikroskop Görünümü	15
Resim 4: Üreaz Testinin Mekanizması	36
Resim 5: Kanlı Agarda <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Görünümü	38
Resim 6: <i>Helicobacter pylori</i> Gastriti [HE x 200]	46
Resim 7 :Bir Olgunun Endoskopik İncelemesinde Antral Nodülarite Görünümü	66

