

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ ÜNİTESİ**

**ÇOCUKLARDA “HELICOBACTER PYLORI” ENFEKSİYONU
(95 Hastanın Klinik, Laboratuvar, Endoskopik, Histopatolojik
Bulguları, Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesi ve Uzun Süreli
İzlemi)**

Dr. Gönül DİNLER

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

1999

TEŞEKKÜR

Bu alıőmada, H. pylori kültür ve yaymalarının yapım ve değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yard. Doç. Dr. **Yakut Akyön'e** teşekkür ederiz.



ÖZET

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Ünitesi'sine, tekrarlayan karın ağrısı, kusma, hematemez gibi yakınmalarla gelen çocuklar ve dispeptik yakınmaları olmayıp, malabsorbsiyon sendromu nedeniyle endoskopik ince barsak biyopsisi yapılan hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu araştırılarak, çocuklarda *H. pylori* sıklığı ve tedavi ile eradikasyon oranlarının saptanması amaçlanmıştır. Hastalarda öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar testlerinin yanısıra, serum *H. pylori* IgG antikoru bakıldı ve endoskopik olarak değerlendirilerek, hızlı üreaz testi, direkt yayma, kültür ve histoloji ile *H. pylori* enfeksiyonu araştırıldı. Tanı, bu testlerden en az ikisinin pozitif olması ile konulup, bu hastalara omeprazol (20 mg/gün, 4 hafta), klaritromisin (15 mg/kg/gün, 10 gün) ve metronidazolden (20 mg/kg/gün, 10 gün) oluşan 3'lü tedavi verildi. Endoskopi yapılan 167 hastanın (yaş 3-18 yıl, ort: 12.3 ± 3.1, %47.3'ü erkek) 95'inde (%56.9) *H. pylori* enfeksiyonu saptandı. *H. pylori* enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark belirlenmedi. En sık yakınma tekrarlayan karın ağrısı olup, *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda, olmayanlara göre daha fazla rastlanmakla birlikte (P=0.001), karın ağrısının özelliği açısından her iki grup arasında fark bulunmadı. *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda endoskopik olarak en sık rastlanan patolojik bulgu antral nodülarite (%52.6) olup, antral hiperemi (%10.5), duodenal eksuda (%8.4), ülser (%5.3) ve erozyon (%4.2) daha az sıklıkta görüldü. *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların %71.6'sında, olmayanların ise %45.8'inde patolojik endoskopik bulgular saptandı (P=0.0007). *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların hepsinde histolojik olarak antral mukozada gastrit bulguları ve mikroorganizma gösterildi, antrumda nodüler görünümü olan hastaların da %60'ında antral dokuda lenfoid folliküller görüldü. Tanıda kullanılan testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla, histoloji %100, %90.3; hızlı üreaz testi %91.6, %98.6; direkt yayma %96.5, %93.9; kültür %66.1, %100, seroloji %82.6, %62.8 bulundu. Tedavi bitiminden en az 4 hafta sonra, 22 hastaya endoskopi, 25 hastaya üre solunum testi yapılarak *H. pylori*'nin eradikasyon oranı araştırıldı ve her iki işlem beraber değerlendirildiğinde eradikasyon oranı %53.2 bulundu. Sonuç olarak, *H. pylori* enfeksiyonunun ülkemizde sık görüldüğü, tanıda kullanılan hızlı üreaz testi,

direkt yayma, kültür ve histolojinin özgüllüğünün ve duyarlılığının yüksek olduğu saptandı ve 3'l tedavi ile eradikasyon oranı %53.2 olarak belirlendi.

Anahtar kelimeler: H. pylori, çocukluk ağı, tedavi, eradikasyon.



ABSTRACT

In this study, *H. pylori* frequency and eradication ratio after treatment was investigated in the children suffering from recurrent abdominal pain, vomiting and hematemesis and undergoing endoscopic small intestinal biopsy at the Hacettepe University İhsan Doğramacı Children Hospital, Gastroenterology Unit. In the patients, fast urease test, direct smear, culture and histologic properties of *H. pylori* infection was determined with endoscopic studies, other than physical examination, history and routine laboratory tests and serum *H. pylori* IgG antibodies. Diagnosis was depended on at least two positive results and patients were treated with omeprazole (20 mg/day, 4 week), clarithromycin (15 mg/kg/day, 10 days) and metronidazole (20 mg/kg/day, 10 days).

We determined *H. pylori* infection in 95 (56.9%) of 167 patients. According to age and sex there was no significance between patients who had *H. pylori* infection and who not. Recurrent abdominal pain was most frequent problem and it was more significant in the patients with *H. pylori* infection ($p=0.001$). Endoscopic findings in patients having *H. pylori* infection were antral nodularity (52.6%), antral hyperemia (10.5%), duodenal exudation (8.4%), ulcer (5.3%) and erosion (4.2%). Endoscopy was normal in 28.4% of patients with *H. pylori* infection and 54.2% of patients without infection. Histologically, gastritis in antral mucosa and microorganism were determined in whole patients with *H. pylori* infection, antral lenfoid follicules were found in 60% of patients having antral nodular appearance. Sensitivity and spesifity of tests used in diagnosis was 100% and 90.3% histology, 91.6%, 98.6% as fast urease test, 96:8, 93.9% as direct smear, 66%, 100% as culture and 82.6%, 62.8% as serology.

At least 4 week after treatment ended, we supplied endoscopy in 22 patients and urea breath test in 25 patients. Concerning both endoscopy and urea breath test, we found eradication ratio as 53.2%.

Keywords: *H. pylori* infection, childhood, treatment, eradication

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO, ŞEKİL ve RESİM DİZİNLERİ	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	
2.2. Epidemiyoloji	
2.3. Bulaşma yolları	
2.4. Morfolojik Özellikleri	
2.5. Virulans	
2.6. Patogenezi	
2.7. H. pylori ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	
2.7.1. Gastrit	
2.7.2. Peptik ülser	
2.7.3. Duodenit	
2.7.4. Mide Lenfoması ve Gastrik Kanser	
2.7.5. Non-ülser Dispepsi (Fonksiyonel Dispepsi)	
2.7.6. Kronik, Tekrarlayan Karın Ağrısı ile H. pylori'nin İlişkisi	
2.8. Semptomlar	
2.9. H. pylori Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri	
2.10. Tedavi	
2.11. Aşılama	
HASTALAR ve YÖNTEM	
BULGULAR	
TARTIŞMA	
SONUÇLAR	
KAYNAKLAR	

TABLO, ŞEKİL VE RESİM DİZİNLERİ

ŞEKİL

SAYFA

2.1. Duodenal Ülserin Patogenezinde H. pylori'nin rolü

TABLO

2.1. Tekrarlayan Karın Ağrısında Ayırıcı Tanı

2.2 İkili Tedavi İle Eradikasyon Oranları

2.3. Üçlü Tedavi İle Eradikasyon Oranları

4.1. H. pylori Enfeksiyonunun Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

4.2. Endoskopi Yapılan 167 Hastanın Klinik ve Laboratuar Bulguları

4.3. Tanı Yöntemlerinin Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

4.4. H. pylori Seropozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

4.5. Endoskopisi Tekrarlanan 22 H. pylori (+) Hastanın Klinik,
Endoskopik ve Histolojik Bulguları

RESİM

3.1. Hızlı Üreaz Testi

4.1.

4.2.

4.3.

GİRİŞ ve AMAÇ

Erişkinlerde olduğu kadar, çocuklarda da kronik gastritin en sık nedeninin *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) olduğunun anlaşılması ve endoskopi gibi girişimsel tetkiklerin çocuklarda da yaygınlaşmasıyla, bu konuda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmıştır (1-4). Erişkinlerde daha kolay dile getirilebilen dispeptik yakınmaların *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma olsa da (5,6), çocuklarda durum biraz daha farklıdır. Özellikle küçük çocuklarda dispeptik yakınmalar, tanımlanması güç olduğundan daha çok kronik, tekrarlayan karın ağrısı kavramı içinde değerlendirilmektedir. Her ne kadar, çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı ile *H. pylori* arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olsa da (7,8), *H. pylori*'nin çocuklarda semptom verip vermediği hala tartışmalıdır. Mide mukozasında kolonize olan *H. pylori* endoskopik olarak çocuklarda sıklıkla antral nodülariteye neden olmakta, histolojik düzeyde ise kronik gastrit bulgularıyla seyretmektedir (1,9,10).

Gastrik mukozada kolonize olan *H. pylori*'nin tedavi edilmediğinde, ileri yaşlarda ülser, gastrik karsinom ve lenfomaya neden olabileceği bilinmektedir (11). Gelişmiş ülkelere oranla ülkemizde daha sık görülen *H. pylori*'nin oldukça önemli bir sağlık sorunu olduğu kaçınılmaz bir gerçektir. Eradikasyonunda birçok tedavi rejimleri denenmiş olup, son zamanlarda en çok kullanılan tedavi şekli, bir proton pompa inhibitörü ile iki antibiyotik kombinasyonundan oluşan 3'lü tedavi yaklaşımıdır (12,13).

Bu çalışmada, tekrarlayan karın ağrısı, kusma, dispepsi, hematemez gibi yakınmalarla gelen, ayrıca başka nedenlerle endoskopik ince barsak biyopsisi yapılan hastalar klinik, serolojik, endoskopik ve histolojik olarak değerlendirilerek *H. pylori* enfeksiyonu araştırılmış ve bu hastalarda *H. pylori* sıklığının saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca, tanıda kullanılan seroloji, hızlı üreaz testi, direkt yayma, kültür ve histolojik yöntemlerin *H. pylori*'ye duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirilmiş ve omeprazol, klaritromisin ve metronidazolden oluşan 3'lü tedavinin *H. pylori* enfeksiyonunu eradike etme oranı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

H. pylori, insan midesine yerleşen patojen bir bakteri olup, çocuklar ve adölesanlar dahil olmak üzere enfekte kişilerde gastrite neden olabilmektedir. Ancak, enfekte kişilerin çoğu yaşam boyu asemptomatik kalabilmekte, bir kısmında peptik ülser ve daha azında da mide kanseri gelişebilmektedir (14).

2.1. Tarihçe

İlk kez 19.yüzyılda, midede spiral bir mikroorganizma olarak tanımlanmış, 1906 yılında da gastrik karsinoma ile ilişkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Deonges, otopsilerin en az % 40'ında spiral bir mikroorganizmanın bulunduğunu rapor etmiştir (15). Daha sonra bu bakteriye olan ilgi azalmış ve uzun yıllar unutulmuştur. Avustralyalı araştırmacılar Robin Warren ve Barry Marshall, 1982 yılında gastrik biyopsi örneklerinde müküs tabakası içinde spiral bakterilerin varlığını gözlemiş ve bu bakteriyi yeniden keşfederek "Campylobacter pylori" adını vermişlerdir (16). İzleyen dönemde araştırmalar yoğunlaşmış, yapılan tiplendirme çalışmaları sonucunda yeni bir tür bakteri olduğu anlaşılmış ve 1989 yılında adı "Helicobacter pylori" olarak değiştirilmiştir (17).

2.2. Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun yarısından fazlasını enfekte ettiği düşünülen *H. pylori* gelişmekte olan ülkelerde daha sık olup, nüfusun % 70-90'ı bu bakteri ile enfekte iken, gelişmiş ülkelerde bu oran %25-50'ye düşmektedir (18,19). Ülkemizde de tüm yaş gruplarında yapılan geniş bir seroepidemiolojik çalışmada *H. pylori* pozitifliği % 81 olarak saptanmıştır (20). Enfeksiyonun daha çok çocukluk çağında kazanıldığı ve insidansın yaşla arttığı bilinmekte, gelişmiş ülkelerde ilk on yılda çocukların %3.5'u enfekte iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %55'e ulaşmaktadır (19,21,22). Ülkemizde de 6 ay-5 yaş arası çocuklarda *H. pylori* seropozitifliği %73.3 bulunmuştur (23). Enfeksiyonun sıklığı açısından cinsler arasında fark belirlenmemiştir. Düşük sosyoekonomik şartlar, kalabalık aile, enfekte içme suyu,

düşük eğitim düzeyi, endemik bölgede bulunma *H. pylori* enfeksiyonu için risk faktörlerini oluşturmakta, yaşam şartlarının düzeltilmesi ile de *H. pylori* sıklığı azalmaktadır (24).

2.3. Bulaşma Yolları

Günümüzde *H. pylori*'nin bulaşma şekli henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Ancak *H. pylori*'nin insandan insana bulaşını açıklamaya yönelik bazı hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan ilki iyatrojenik olduğu şeklindedir ve iyi temizlenmemiş, kontamine endoskopların insandan insana *H. pylori*'yi geçirdiği gösterilmiştir (25). Oral-oral, gastrik-oral, fekal-oral geçiş diğer bulaş yollarıdır. Tükrük ve diş plaklarından izole edilen *H. pylori*'nin öpüşme gibi yakın ilişki ile bulaşabileceği, ayrıca enfekte kişinin kusma ve gastroösefageal reflü sonucu oral-oral yolla enfeksiyonu bulaştırmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (26). *H. pylori*, enfekte çocukların dışkılarından da izole edilmiştir, bu da özellikle kalabalık ve hijyen koşulları bozuk ailelerde fekal-oral bulaş yolunu gündeme getirmektedir (27,28). İçme suyunun sağlıklı olmadığı ortamlarda, suda *H. pylori* varlığı saptanmış ve enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (29). Gelişmekte olan ülkelerde düşük sosyoekonomik şartlar, kalabalık aile ortamı, yatağını ebeveyn veya kardeşle paylaşma gibi faktörler infant ve çocuklar için risk faktörlerini oluşturur (30). Ayrıca, anne-baba *H. pylori* seropozitifliğinin yüksek olduğu toplumlarda çocuklarda da yüksek saptanması aile içi yayılımın olduğunu desteklemektedir (24,31,32).

H. pylori seropozitif anneden doğan bebeklerde maternal *H. pylori* immünglobulin G (IgG) saptanmış olup, transplasental geçen bu maternal antikor yaşamın 3 ile 6. ayında kaybolur. Genç erişkinlerde seroprevalansın yüksek olduğu popülasyonlarda infant seropozitifliği %7.5, genç erişkinlerde seropozitifliğin düşük olduğu daha gelişmiş toplumlarda ise infantlarda seropozitiflik %1'den azdır (30).

2.4. Morfolojik Özellikleri

H. pylori spiral şeklinde, flajelli, mikroaerofilik, gram-negatif bir bakteridir. Ancak oksijen konsantrasyonu düşük ortamlarda yaşayabilir ki, mikroaerofilik mide ortamı

uygun koşulları sağlamaktadır (33). Uzunluğu 2.5-5.0 µm, genişliği ise 0.5-1.0 µm'dir. Sayıları 4 ile 6 arasında değişen unipolar, kılıflı kamçıları vardır. Dış membranı glikokaliks benzeri bir yapı ile çevrilidir (34). Genomunun büyüklüğu 1.6 ile 1.73 mb arasında değişmekte, iki kopya 16S ve 23S RNA içermektedir. Ayrıca *H. pylori*'nin değişik özelliklerini belirleyen üreaz, kamçı proteini, adezinler, süperoksit dismutaz, vakuolleştirici sitotoksin A (VacA) ve sitotoksin ilişkili gen A (CagA)'yı kodlayan genleri içerir (35).

2.5. Virulans

H. pylori insan midesinde kolonize olur ve şiddetli mukozal inflamasyona yol açarak lokal ve sistemik immün yanıtı neden olur. Midede kolonize olabilmesinde iki önemli virulans faktörü rol oynar; hareketliliği ve üreaz üretebilirliği. Hareket esas olarak flajelleri ile sağlanır ve bakterinin spiral şekli dolayısıyla kolaylaşır. Hareketliliği sayesinde gastrik mukusta ilerleyebilir. Bakterinin salgıladığı üreaz endojen üreyi amonyak ve karbondioksite yıkar. Su ile reaksiyona giren amonyak amonyum iyonu oluşturur ve bu da gastrik asidi nötralize ederek ortam pH'sını yükseltir. Böylece bakteri lokal aside karşı korunmuş olur. Üreaz (-) mutantlar kolonize olamazlar ve ülser oluşumuna yol açmazlar. Ayrıca proteaz ve diğer mukolitik enzimler de mukusa penetrasyonu kolaylaştırır (33).

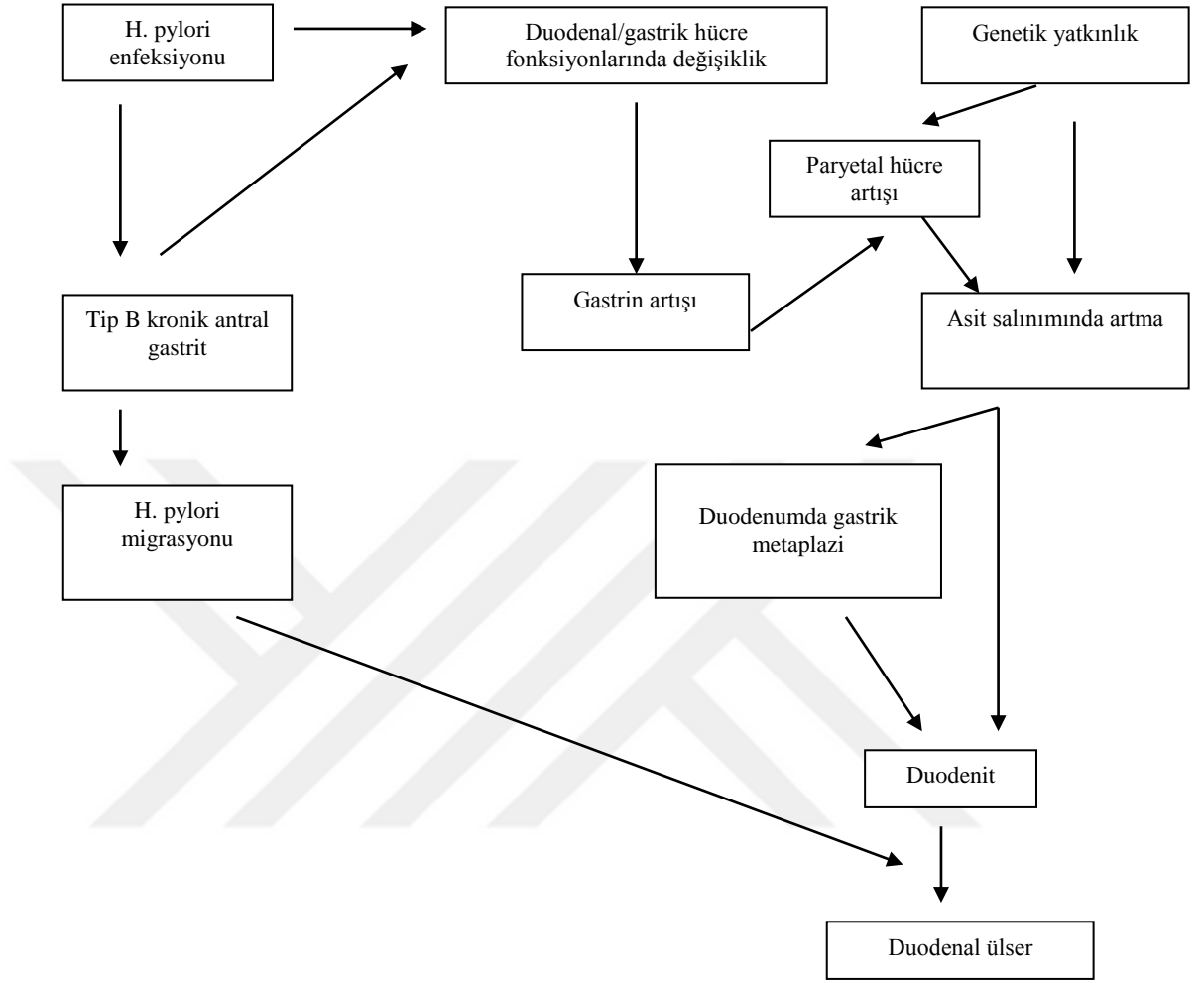
Vakuolleştirici sitotoksin A (VacA) geni tüm suşlarda mevcuttur ancak değişik allelik kombinasyonlar nedeniyle sadece %50'sinde açığa çıkar. Bu toksin doku kültürü hücrelerinde vakuolleşmeye neden olmaktadır ve önemli bir virulans faktörüdür. S1/M1 genine sahip suşlar en yüksek sitotoksik aktiviteye sahiptirler, mideyi daha yoğun biçimde kolonize ederler ve peptik ülser, atrofik gastrit ve gastrik kanser oluşumuna neden olurlar. S2/M2 suşları toksik aktiviteye sahip değildir (36).

Diğer bir virulans faktörü olan sitotoksin ilişkili gen A (CagA) *H. pylori* suşlarının bir kısmında bulunur ki, bu da neden tüm suşların hastalığa neden olmadığını açıklar. CagA, doku inflamasyonu ve sitotoksin üretiminden sorumludur, çok miktarda interlökin-8 (IL-8) üretimini sağlar. CagA⁽⁺⁾ suşlarla enfekte olan kişilerde duodenal

ülser, gastrik atrofi ve gastrik kanser CagA⁽⁻⁾ olanlara göre daha fazla görülür (15). Gastrik epitel hücrelerinde IL-8 salınımının indüklenmesi enfeksiyonun kliniğini belirleyen önemli bir faktördür. Mekanizması hakkında hala kesin bilgiler olmamasına karşın *H. pylori* suşlarında CagA geninin tespiti, halen elimizdeki en önemli patojenite belirleyicisidir (33,37). Ancak son zamanlarda çocuklarda yapılan bir çalışmada, her ne kadar peptik ülserli çocuklarda CagA antijeni daha yüksek oranlarda saptansa da, bunun ciddi gastroduodenal hastalıkla direk bağlantılı olamayacağı, asemptomatik çocuklarda da yüksek oranda rastlandığı bildirilmiştir (38).

2.6. Patogenez

H. pylori ile kolonize kişilerde duodenumda gastrik metaplazi geliştiği ve bunun da duodenal ülser oluşma riskini arttırdığı bilinmektedir (39). Duodenal gastrik metaplazinin oluşumunda en önemli faktörün duodenal bulbustaki artmış asit sekresyonuna bağlı gelişen doku hasarı olduğu düşünülmektedir (40). *H. pylori* enfeksiyonu gastrin sekresyonunu arttırarak asiditeyi arttırır (Şekil 2.1). *H. pylori* ile enfekte kişilerde, enfekte olmayanlara göre bazal serum gastrin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (41). Asit sekresyonundaki bu artış ülser oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca *H. pylori*, kolonize olduğu mukozada değişik toksinler aracılığı ile zedelenmeye yol açar. Bakterinin üreaz aktivitesi ile üre hidrolize olur ve amonyak ve bikarbonat iyonları açığa çıkar, ortama salınan amonyak sitopatik etki gösterir. Ayrıca *H. pylori*'nin ürettiği lipopolisakkarit, endotoksin ve sitotoksin gibi antijenik yapılar lamina propriadaki monositlerce fagosite edilir. Böylece tümör nekrozis faktör ve interlökinler gibi polimorfonükleer lökositler için kemotaktik özelliği olan maddeler salınır (42). VacA ise epitel hücresi üzerine doğrudan toksik etki gösterir. Ortama salınan reaktif oksijen metabolitleri de mukozayı daha fazla zedeler ve hücreler arasındaki sıkı bağları zayıflatarak, bakteriyel metabolitler lamina propriaya daha fazla geçer. Mukoza ise bu faktörlere karşı kompleks bir inflamatuvar yanıt oluşturur (43).



Şekil 2.1. Duodenal Ülserin Patogenezinde *H. pylori*'nin Rolü (25).

2.7. *H. pylori* ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

H. pylori enfeksiyonu kronik gastrit ve peptik ülser hastalığı yanında gastrik karsinomaya da neden olmaktadır. Başlangıç enfeksiyonundan itibaren uygun bir zaman dilimi içinde kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi ve displazi gelişimine neden olur, bu da gastrik karsinomaya yol açabilir (44).

2.7.1. Gastrit

Gastrik mukozanın çeşitli etkenlere karşı oluşturduğu inflamatuvar yanıtıdır. Günümüze kadar çok sayıda sınıflandırması yapılmıştır. İlk kez 1947 yılında Schindler tarafından akut ve kronik gastrit olarak ayrılmış, kronik gastrit de kronik süperfisyel ve kronik atrofik gastrit olarak tanımlanmıştır (45). Whitehead ve ark. (46), 1972 yılında gastriti, mukozaya tipi, derecesi, aktivitesi ve metaplazi varlığına göre sınıflandırmışlardır. Aktivite, gastrik mukozada polimorfonükleer hücre varlığı ve bu hücrelerin miktarına göre derecelendirilmiştir (46). Ardından 1973 yılında topografik dağılımın önemini ön plana çıkaran bir sınıflandırma gündeme gelmiştir (47). Buna göre tip A; paryetal antikor varlığı ile birlikte, antrumun etkilenmediği, corpusun kronik atrofik gastriti, Tip B; paryetal antikor olmaksızın, antral atrofik gastriti ifade eder. Pitchumoni ve Glass (48) 1975 yılında her iki durumun birlikte olduğu Tip AB pangastriti tariflemişlerdir. Bütün bu değişik sınıflandırmaların yarattığı zorlukları ortadan kaldırmak amacıyla 1990 yılında Sydney’de yapılan Dünya Gastroenteroloji Kongresi’nde, Misiewicz ve arkadaşlarının gastrit sınıflandırması kabul edilmiştir (45). “Sydney System” adıyla anılan bu sınıflandırmada etiyoloji, morfoloji ve topografi ayrı ayrı bir bütün içinde değerlendirilmiştir.

SYDNEY SINIFLANDIRMASI (45)

A-Etiyolojik Ayırım

- Helicobacter pylori
- Otoimmün
- İdiyopatik
- İlaç veya diğer kimyasal maddeler ile ilişkili
- Enfektif
 - Bakteriyel
 - Viral
 - Parazitik
 - Fungal

- Özel formlar
 - Eozinofilik
 - Lenfositik
 - Granümatöz (Crohn hastalığı, Sarkoidozis, idiyopatik)
 - Reaktif
 - Radyasyona bağlı
 - Flegmönöz
 - Gastrektomi sonrası

B-Endoskopik Ayırım

Gastrit, endoskopik olarak lezyonun bulunduğu bölgeye göre, korpus, antrum ve tüm mideyi ilgilendiriyorsa pangastrit olarak adlandırılır.

Endoskopide görülen lezyonu tanımlamak için; ödem, eritem, friabilite, eksuda, erozyon, nodülerite, rugal hiperplazi, rugal atrofi, vaskülerite artışı ve kanama odakları şeklinde terimler kullanılır.

Buna göre endoskopik olarak gastrit;

- Eritematöz
- Eksudatif
- Eroziv
- Atrofik
- Hemorajik
- Reflu
- Rugal hiperplastik
- Nodüler olarak sınıflandırılır.

Özellikle çocuklarda *H. pylori* gastriti ile antral nodülerite arasında çok sıkı bir ilişki olup, nodüler gastritin çocukluk çağına özgü bir tip gastrit olduğu da belirtilmektedir (49,50). Erişkinlerde nodülerite ile *H. pylori* gastriti arasında bu kadar sıkı bir ilişki saptanmamıştır (51).

C-Histolojik Ayırım

- Akut gastrit: Genellikle geçici bir durum olduğu için biyopsi örneklerinde tanısı nadirdir. Mukozada nötrofillerin hakim olduğu, plazma hücreleri ve lenfositlerde

de artışla giden inflamasyon vardır. Ödem, hemoraji ve erozyon gibi diğer bulgulara da sıkça rastlanır.

- Kronik gastrit: Lamina propriada lenfosit ve plazma hücrelerinin artışı ile karakterizedir. Nötrofillerin infiltrasyonu kronik gastrite eşlik edebilir ki bu da aktivasyonun göstergesidir.

Histolojik olarak inflamasyon, aktivite, atrofi, metaplazi ve dokuda *H. pylori* yoğunluğunu belirlemek için derecelendirme sistemi kullanılmaktadır: Grade 0; yok, grade 1; hafif, grade 2; orta, grade3; şiddetli, olarak nitelenir.

- İnflamasyon: Lamina propriada lenfosit ve plazma hücrelerinde artış kronik gastritin belirtisidir. Bu infiltrasyonun derecesi de gradeleme sistemi ile belirtilir.
- Aktivite: Kronik gastrit özelliklerini taşıyan gastrik mukozanın polimorfonükleer lökositlerle infiltre olması aktiviteyi gösterir. İnfiltrasyon, gastrik yüzeyin 1/3'ünü kapsıyorsa hafif, 1/3 ile 2/3 arasında ise orta, 2/3'den fazla ise şiddetli aktivasyon göstergesidir. Özellikle *H. pylori* gastritinde tedaviye cevabın belirlenmesinde yararlı bir ölçümdür (52).
- Atrofi: antrum veya korpusda özel salgı bezlerinin kaybıdır. Hafif atrofi salgı bezlerinin fokal kaybını, şiddetli atrofi ise diffüz total veya subtotal kaybını tanımlar. Her ikisi arasında ise orta derecede atrofi söz konusudur (53). Atrofik gastrit genellikle metaplazik değişiklikler ile birlikte dir.
- Metaplazi: İntestinal metaplazi, korpus veya antral mukozanın glandüler epitelinde görülür, tam veya kısmi olabilir. Tam intestinal metaplazide goblet hücreleri, mukus sekrete etmeyen epitelyal hücreler ve daha az sayıda Paneth hücreleri görülür. Kısmi intestinal metaplazi mukus sekrete eden gastrik faveolar hücrelerin arasında goblet hücrelerinin görülmesi ile karakterizedir (53).

Helicobacter pylori Gastriti

Kronik gastritin en sık nedeni olan *H. pylori*'nin varlığı sınıflandırmada çok önemli yer tutar. En iyi gümüş boyamalar ile gösterilebildiği halde bu metodun rutin kullanım için çok karmaşık olması nedeniyle Hematoksilen-Eozin boyama daha çok kullanılmaktadır. Dokuda *H. pylori*'nin derecelendirilmesi de özellikle tedavinin izleminde oldukça önemlidir. Hafif derecede kolonizasyon; mukozal yüzeyin

1/3'ünden az kısmında mikroorganizmaların tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunmasını ifade eder. Şiddetli kolonizasyon; mukozal yüzeyin 2/3'ünden fazlasında, mikroorganizmanın büyük gruplar halinde bulunmasıdır. Orta derecede kolonizasyon ise her ikisinin arasında mikroorganizma yoğunluğunu ifade eder. Erişkinlerde kronik gastritlerin çoğunda *H. pylori* varlığı gösterilmektedir. Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu daha az olmakla beraber, gastrit bulguları olan çocukların %60'ından fazlasında *H. pylori* saptanmaktadır (54). Birçok çalışmada, çocuklarda gastrik mukozadaki *H. pylori* kolonizasyonunun hemen daima kronik gastrit ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir (33,55-57). Çocuklarda *H. pylori* gastritinde, histolojik bulgular olduğu halde endoskopik olarak fazla bulgu olmayabilir, çoğunda endoskopi normaldir (58). Son zamanlarda çocukluk çağı *H. pylori* gastritinde antral mukozada nodülerite tarif edilmiştir (49,59). Antruma kaldırım taşı görünümü veren bu nodülerite ile beraber duodenal ülser de saptanabilir (60). Erişkinlerde, gastrik metaplazi varlığında duodenumda da *H. pylori* gösterilebilmektedir (61). Çocuklarda gastrik metaplazi gösterilmesine ait fazla çalışma olmamakla birlikte gastrik metaplazi olmadığı durumlarda duodenum biyopsilerinde *H. pylori* gösterilememektedir (59).

2.7.2. Peptik Ülser

Çocuklarda peptik ülser, insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, sık görülen bir hastalık değildir. Çocuklukta peptik ülserlerin hemen tamamı duodenuma lokalize olup, gastrik ülser çok daha nadirdir (62). Ülser, gastrointestinal kanalın asit ve pepsin salgısıyla karşılaşan bölümlerinde oluşan, keskin kenarlı doku kaybıdır. En sık duodenum ve midede yer aldığı halde ösefagus alt ucu ya da ince barsağın distal kısımlarında da bulunabilmektedir. Patogenezde, duodenal ve gastrik mukozal koruyucu güçler ile asit ve pepsin arasındaki dengenin bozulması rol oynar (63). *H. pylori*'ye bağlı gastrit, peptik ülser hastalığının gelişiminde en önemli risk faktörüdür. *H. pylori* ile enfekte kişilerin %10-15'inde, 10-20 yıl içinde ülser geliştiği tahmin edilmektedir (64). *H. pylori* ile enfekte olanlarda, olmayanlara göre ülser gelişme riski en az 15 kat artmaktadır (65).

Peptik ülser; lokalizasyonu ile ilgili olarak gastrik ve duodenal, oluşumu ile ilgili olarak primer ve sekonder ülserler şeklinde sınıflandırılabilir. İlk iki yaşta gastrik ve duodenal ülserler eşit oranda görülürken, altı yaş üstünde duodenal ülserler daha sıktır. Primer peptik ülserler, 10 yaş altında çok nadirdir ve genellikle duodenal yerleşimlidir (66,67). Duodenal ülserlerin de hemen hepsi gastrik antrumda *H. pylori* enfeksiyonu ile birlikte (68,69). Gastrik mukozadan *H. pylori* enfeksiyonu eradike edilirse ülserin tekrarlama riski yok denecek kadar azalır, tam tersine *H. pylori* enfeksiyonunun eradike edilemediği durumlarda ülser rekürrensi kaçınılmazdır (65). Sekonder ülserler mide ve duodenumda eşit oranda bulunurlar ve bebek ve erken çocukluk döneminde görülen ülserlerin %80'ini oluştururlar. Etiyolojisinde şok, solunum yetmezliği, sepsis, hipoglisemi, Crohn hastalığı, ağır yanıklar (Curling ülseri), kranial travma (Cushing ülseri), salisilat, non-steroid antiinflatuar vb. ilaç alımı, korosiv madde ve toksinler rol oynar (70).

2.7.3. Duodenit

Duodenit, histolojik olarak lamina propriada, kriplerde veya yüzey epitelinde polimorfonükleer lökositlerin varlığı ve mononükleer hücrelerin sayısında artma ile karakterizedir. Beraberinde villuslarda küntleşme de görülebilmektedir. İnfiltrate eden nötrofilik hücrelerin miktarına göre hafiften şiddetliye kadar derecelendirilir (70).

Duodenal ülserin kenarından alınan biyopsi örneği ile, semptomatik olup ülseri olmayan kişiden alınan duodenal biyopsi örneği histolojik olarak benzer görünümündedir. Bu da duodenit ve duodenal ülserin aynı hastalığın farklı spektrumları olduğunu göstermektedir (70).

Duodenal hastalığın patogenezinde gastrik metaplazi önemli rol oynamaktadır. Gastrik metaplazi alanlarının *H. pylori* ile enfekte olarak erozyon ve ülserasyonlara yol açmasının duodenit nedeni olduğu düşünülmektedir. Erişkinlerde duodenal biyopsilerde *H. pylori* saptanabilmesine karşın çocuklarda nadirdir. Çocukluk çağında gastrik metaplazi nadir olmakla birlikte yapılan bir çalışmada *H. pylori* ile enfekte olan çocukların %42'sinde gastrik metaplazi gösterilmiş, ancak bunların çok azında bu metaplazik bölgede *H. pylori*'ye rastlanmıştır (71). Buna karşın yapılan bir çalışmada çocukluk çağında da, gastrik metaplazi olmaksızın duodenumda *H. pylori*

kolonizasyonu olduğu gösterilmiş ve bu kolonizasyonun mukozal bütünlüğün bozulmasına ve duodenit gelişimine neden olduğu ileri sürülmüştür (72).

2.7.4. Mide Lenfoması ve Gastrik Kanser

H. pylori, gastrik mukozanın yüzey epitel hücreleri arasında intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunu arttırarak lenfoid doku ve folliküllerin oluşumuna neden olur. Bunlara MALT “mucosa associated lymphoid tissue” adı verilir ve lenfoma oluşumuna zemin olan dokunun gelişmesini sağlayarak patogeneizde önemli rol oynar (73). MALT lenfoma vakalarının %92’sinde *H. pylori* pozitifliği saptanmıştır. Önemli bir nokta da MALT lenfoma vakalarında *H. pylori* eradikasyonu ile tam iyileşme veya belirgin gerileme gösterilmesidir (74,75).

H. pylori’nin, mide kanseri gelişiminde öncü lezyon olan atrofi ve intestinal metaplaziye neden olması gastrik kanser patogenezinde rolü olduğunu gündeme getirmiştir (44,75). Gastrik karsinomalı hastalarda *H. pylori* sıklığı % 19 ile %80 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (44). Kanseri oluşumu için geçen süreç uzun yıllar aldığından *H. pylori* enfeksiyonunun hayatın erken döneminde alınması önem taşır. Çocukluk çağında gastrik kanser çok nadir olmakla birlikte *H. pylori* enfeksiyonu sık görülmektedir. *H. pylori*’nin eradikasyonu, ileride gastrik kanser gelişimini engelleyebilmesi açısından da önem taşır (75,76).

2.7.5. Non-ülser Dispepsi (Fonksiyonel Dispepsi)

Üç aydan fazla süreyle üst gastrointestinal sistem semptomları olan, biyokimyasal testler ve endoskopik bulguların normal olduğu hastaları tanımlamada kullanılan bir terimdir (77).

Semptomlar başlıca 3 gruba ayrılır:

- 1) Reflu benzeri semptomlar; yanma, regürjitasyon
- 2) Ülser benzeri semptomlar; yemekle veya antasitlerle geçen ağrı, ataklarla seyreden ağrı
- 3) Motilite bozukluğu benzeri semptomlar; bulantı, kusma, iştahsızlık, yemek sonrası şişkinlik, geğirme

Fonksiyonel dispepsinin patogenezi bilinmemekle beraber gastrik asit sekresyonundaki artışın neden olduğu düşünülmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunda somatostatinin mukozal konsantrasyonu düşer, gastrin sekresyonu artar, bu da gastrik asit sekresyonunu arttırır (78). Non-ülser dispepsili hastaların yaklaşık %50'sinde *H. pylori* enfeksiyonu saptanmaktadır (79). Reflu ve ülser benzeri semptomu olan hastalarda bu oran %80-90'a kadar çıkmaktadır (80). Bu da, non-ülser dispepsinin *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı gastroduodenal hastalığın spektrumunun bir parçası olduğunu düşündürmektedir (77). *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu ile ülser benzeri semptomları olan hastalarda belirgin düzelme gözlenmiş olması, böyle yakınmaları olan ve *H. pylori* pozitifliği saptanan hastalarda endoskopide ülser görülme bile tedavi uygulanması gerektiğini göstermektedir (77,80). Diğer semptomları belirgin olan non-ülser dispepsili hastaların tedavisi için ise bir fikir birliği yoktur.

2.7.6. Kronik, Tekrarlayan Karın Ağrısı ile *H. pylori*'nin İlişkisi

Kronik, tekrarlayan karın ağrısı, son üç ay içinde, günlük aktiviteyi engelleyecek derecede, en az üç kez karın ağrısı atağı olması şeklinde tanımlanır (81). Genellikle 5-15 yaşları arasında görülür, 8-10 yaşlarda pik yapar. Okul çağı çocuklarının %10-15'inde görülür, kızlarda 5:3 oranında daha fazladır, beraberinde solukluk, bulantı, flushing, çarpıntı gibi otonomik semptomlar görülebilir. Ataklar genellikle bir saatten kısa sürer, fakat nadiren 3 saatten fazla devam edebilir (82).

Tekrarlayan karın ağrısının karakteristik özellikleri şunlardır (81):

- Ataklarla seyreder,
- Göbek çevresi veya suprapubik lokalizasyonludur,
- Ataklar genelde 1 saatten kısa sürer,
- Ağrı yayılım göstermeyen, künt, keskin veya kramp tarzındadır,
- Yemek, aktivite, stress ve barsak alışkanlıkları ile ilişkili değildir,
- Ataklar günlük aktiviteyi etkiler,
- Ataklar arasında tamamen asemptomatiktir,
- Fizik muayene normaldir,

- Laboratuvar testleri normaldir.

Ağrının yemeklerle ve aktivite ile ilişkisi, dışkılama alışkanlığında değişiklik (ishal, kabızlık), ağırlık kaybı, ateş, eklem ağrısı, döküntü ve rektal kanama gibi bulgular olduğunda organik nedenler mutlaka ekarte edilmelidir. Tekrarlayan karın ağrısı olan hastaların ancak %10'unda organik bir neden bulunabilmektedir (82).

Tablo 2.1. Tekrarlayan Karın Ağrısında Ayırıcı Tanı (83)

İntraabdominal

Gastrointestinal

- Malrotasyon, duplikasyon, volvulus, invajinasyon
- Hiatal herni, inguinal herni
- *H. pylori* gastriti
- Superior mezenterik arter sendromu
- Crohn hastalığı, ülseratif kolit
- Kronik konstipasyon
- Motilite bozuklukları
- Hirschsprung hastalığı
- İntestinal lenfoma
- Laktoz intoleransı
- Çölyak hastalığı
- Henoch-Schönlein purpurası
- Kollagen vasküler hastalıklar
- Enfeksiyon-enfestasyon: yersinia, tüberküloz, ascariasis, giardiasis
- Eozinofilik gastroenterit
- Kolesistit, kolelitiazis
- Kronik pankreatit

Renal

- Pyelonefrit
- Hidronefroz
- Taş
- Üreteropelvik obstrüksiyon

Diğer

- Over veya uterus kisti-torsiyonu
- Endometriozis
- Vincristin toksisitesi

Ekstra-abdominal

- Endokrin bozukluklar: diyabetes mellitus, hiperparatiroidi
- Kurşun zehirlenmesi
- Akut intermittan porfiri
- Abdominal epilepsi, migren
- Ailevi akdeniz ateşi (FMF)
- Orak hücreli anemi
- Psikiyatrik bozukluklar, davranış bozuklukları
- Fonksiyonel karın ağrısı

Yapılan ilk çalışmalarda tekrarlayan karın ağrısı ile *H. pylori* gastriti arasında yüksek ilişki bulunmuş ve bu hastalarda %30-60 oranında *H. pylori* seropozitifliği saptanmıştır (84,85). Ancak son yıllarda bu ilişkinin bu kadar yüksek olmadığı serumda *H. pylori* antikorlarının taranmasıyla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda %5 ile 20 arasında değişen oranlarda bildirilen *H. pylori* pozitifliği (86-88), sağlıklı, semptomu olmayan çocuklarda da benzer oranlarda bulunmuştur (89-91). Ayrıca *H. pylori* eradikasyonunun, tekrarlayan karın ağrısı semptomlarını düzeltmediğini gösteren yayınlar da vardır (92). Bu nedenle *H. pylori*'nin tekrarlayan karın ağrısına neden olup olmadığı hala tartışmalıdır. Kronik tekrarlayan karın ağrısı olan çocuğa ilk yaklaşım iyi bir öykü ve fizik muayene olmalıdır. Eğer gece uyandıran ağrı, kanama, epigastrik hassasiyet ve ailede ülser öyküsü gibi risk faktörleri varsa endoskopi yapıp, *H. pylori* aranmalıdır (93).

2.8. Semptomlar

H. pylori gastritinin çocuklarda semptom verip vermediği tartışmalı olup, bu çocukların çoğunda asemptomatik seyredabilmektedir. Sağlıklı, semptomu olmayan çocuklarda yapılan çalışmalarda %7 ile 14 oranında *H. pylori* seropozitifliği saptanmıştır (89,90). Çocuklarda *H. pylori* gastritine bağlı en sık rastlanan şikayet kronik tekrarlayan karın ağrısıdır. Özellikle beraberinde duodenal ülser olan vakalarda yakınmalar daha belirgindir (62). Ülseri olan vakalarda *H. pylori*'nin eradikasyonu ve ülserin iyileşmesiyle semptomlar tamamen ortadan kalkmaktadır (94). Ağrı genellikle epigastrik yerleşimlidir ve yemeklerden sonra artar, yemeği reddedecek veya gece uyandıracak kadar şiddetli olabilir. Özellikle gece uyandıran ağrı, *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı duodenal ülseri olanlarda çok daha belirgindir (94). Beraberinde abdominal distansiyon ve epigastrik hassasiyet olabilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, göğüste yanma hissi, hematemez-melena, solukluk da ağrıya eşlik eden şikayetler olabildiği gibi, tek başına bu semptomlarda biri de hastayı doktora getirebilir (95).

2.9. *H. pylori* Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

H. pylori enfeksiyonunun tanısında girişimsel veya girişimsel olmayan birçok yöntem kullanılmaktadır. Her testin kendine özgü üstünlükleri olduğu için birkaç yöntemin kombine kullanımı daha yaygındır.

2.9.1. Girişimsel olmayan yöntemler:

a) Seroloji: Gastrik mukozada kronik inflamasyon yapan *H. pylori*, vücutta sistemik ve lokal immün cevap oluşturur. Bu immün yanıt, bakterinin yüzeyinde bulunan proteinlere karşı oluşturulan IgG, IgA ve IgM tipindeki antikorların gösterilmesiyle belirlenir. IgM tipi antikorlar serumda çok kısa süre kaldığı, IgA tipi antikorlar da duyarlılığı düşük olduğu için tanıda kullanılmazlar (62). *H. pylori*'ye özgü IgG antikorları ise *H. pylori* kolonizasyonunu saptamada %90-95 duyarlılığa ve %80-90 özgüllüğe sahiptir (96,97). En sık “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemi kullanılmakla beraber lateks aglutinasyon, pasif hemaglutinasyon, indirek

immünofloresan ve kompleman fiksasyon yöntemleri de kullanılabilir (98). Serolojik yöntemler, çocuklarda ve genç erişkinlerde tarama metodu olarak kullanılmakta ve endoskopiden önceki tanı basamağını oluşturmaktadır (96). IgG antikorları serumda uzun süre kaldığı için izlemde çok yararlı olmasa da, tedavi sonrası 3-6 ay içinde antikor titresinde düşme tedaviye alınan cevabı göstermede yardımcıdır (99,100).

b) Radyoloji: Radyolojik yöntemlerle direk olarak *H. pylori* enfeksiyonunu saptamak mümkün olmamakla birlikte, *H. pylori*'nin neden olduğu ülser, duodenit ve gastrit tanımlanabilir. Ülser mukozada kalıcı dolma defekti (niş) şeklinde görüntü verir. Radyoloji, duodenal ülserlerde %50, gastrik ülserlerde %25 oranında tanı koydurucudur (101). Gastritte bulgular daha silik olduğu için radyoloji ile tanı koymak çok daha zordur (87). Son yıllarda çift kontrast tekniklerin kullanılmasıyla gastrit daha iyi gösterilebilmektedir. Radyolojik olarak, nodül, polip, antrumda transvers katlantı, antral spazm ve "S" şeklinde antrum görülmesi gastrit lehine bulgulardır (99).

c) Üre solunum testi: Bu testin temeli *H. pylori*'nin çok miktarda üreaz üretmesine dayalıdır. *H. pylori* ile enfekte bir kişiye oral yoldan verilen üre, midede üreaz aktivitesi ile amonyak ve karbondioksit parçalanır. Oluşan CO₂ solunumla atılan havada ölçülür (102). Kolay, güvenilir ve oldukça hassastır. Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında duyarlılığı %100, özgüllüğü %97.6 bulunmuştur (103). İnvaziv olmadığı için özellikle çocuklarda ilk basamak tanı yöntemi olarak kullanılabilmesi gibi, tedaviye cevabı erken dönemde (tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra) saptayabilmesi açısından da sıklıkla kullanılmaktadır (96). Üreyi işaretlemeye ¹⁴C veya ¹³C kullanılabilir. ¹³C ile işaretli üre solunum testi hiç radyoaktivite içermediğinden çocuklarda daha çok tercih edilmektedir (104).

2.9.2. Girişimsel yöntemler

a) Endoskopi: *H. pylori* gastriti olan çocukların çoğunda endoskopik görünüm normaldir (102). Son zamanlarda bildirilen, antruma kaldırım taşı görünümü veren antral nodülerite, *H. pylori* gastritinin çocuklardaki en sık bulgusudur (105). Bu

görünümüne erişkin *H. pylori* gastritinde neden sık rastlanmadığı bilinmemektedir (102). Gastritin diğer başlıca endoskopik bulguları ödem, eritem, eksuda ve erozyondur (63). Çocuklarda ülser nadir olmakla birlikte, endoskopik olarak aktif ülser yuvarlak veya oval, keskin sınırlı, kenarları hiperemik ve zeminden yüksek olarak görülür, tabanında genelde debris ve fibrin vardır (70). Endoskopinin bir yararı da biyopsi almaya imkan sağlamasıdır. Antrumdan alınan birkaç biyopsi örneği ile direk yayma, hızlı üreaz testi, kültür ve histolojik inceleme yapılabilmektedir (51).

b) Hızlı üreaz testi: Bu testin de temeli *H. pylori*'nin çok miktarda üreaz üretmesine dayanır. Hızlı, ucuz ve kolay bir tekniktir. Endoskopi sırasında alınan antral biyopsi örneği, içinde indikatör olan sarı renkli bir ortama konular. Konulan bu dokudaki *H. pylori*, üreaz aktivitesi ile amonyak açığa çıkarır ve ortamın pH'sını yükselterek, indikatör olan fenol kırmızısı, sarı olan ortamın rengini kırmızıya dönüştürür (106). Dokudaki *H. pylori* yoğunluğuna göre renk değişimi hızlanır. İlk 20 dakika içinde cevap verebileceği gibi, bakteri yoğunluğu az olduğunda 24 saat beklenmesi gerekebilir. Alınan biyopsi örneği çok küçük, bakteri sayısı çok az ise yanlış negatif sonuç, üreaz salgılayan başka bakteriler varsa yanlış pozitif sonuç verebilir (102).

c) Direkt yayma: Endoskopik olarak alınan antral biyopsi materyalinden direk yayma yapılır ve giemsa ile boyanarak ışık mikroskopunda bakılır. Duyarlılığı %92, özgüllüğü %100 olarak rapor edilmektedir (106).

d) Kültür: Kanlı veya çikolata agara ekilen biyopsi örneğinde mikroorganizma, mikroaerofilik ortamda 5-7 günde üretilmektedir. Ancak yakın zamanda antibiyotik kullanımı, endoskop forsepsinin kontamine olması, biyopsinin uygun yerden alınmaması ve endoskopi sırasında verilen topikal anestetik maddelerin yutulması kültürde bakterinin üretilmemesine neden olabilmektedir (106).

e) Histoloji: *H. pylori*'nin, spiral şeklinde karakteristik görünümü nedeniyle gastrik mukozada saptanması tanıda "altın standart" olarak değerlendirilmektedir (102).

Warthin Starry gümüş boyama ile duyarlılığı ve özgüllüğü %100'e yükselmekle birlikte, bu yöntemin pahalı ve karmaşık olması nedeniyle modifiye Giemsa ve Hematoksilen-Eozin boyaları tercih edilmektedir (62). *H. pylori* kolonizasyonu olduğunda gastrik mukozada mutlaka inflamasyon saptanmaktadır. Erişkinlerde çoğunlukla aktif gastrit bulguları olduğu halde çocuklarda plazma hücreleri ve lenfositlerin hakim olduğu kronik gastrit bulguları görülmektedir (94,107).

f) Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Spesifik bakteri DNA'sını çoğaltma tekniğine dayanan bu yöntem, bakteri yoğunluğunun çok az olduğu durumlarda bile hızla tanımlanmasını sağlayabilmektedir (108,109). Duyarlılığı ve özgüllüğü %95'in üzerindedir (110). Günümüzde henüz rutin tanı metodu olarak kullanılmamaktadır.

2.10. Tedavi

H. pylori'nin keşfedilmesi ve peptik ülser hastalığı ile ilişkisinin ortaya çıkarılmasına kadar, ülser tedavisinde amaç asit sekresyonunun ve semptomların baskılanması şeklindeydi. Ancak son yıllarda amaç, *H. pylori* eradikasyonunu sağlamak olarak değişmiştir (70).

Eradikasyon; antimikrobiyal tedavinin bitiminden en az 28 gün sonra *H. pylori*'ye ait testlerin negatif bulunması olarak tanımlanır (111). İdeal tedavi; bakteriyi yüksek oranda eradike etmeli (en az %80), iyi tolere edilmeli, ülseri iyileştirmeli, güvenli ve ucuz olmalıdır.

H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde karşılaşılan zorlukların iki önemli nedeni vardır: 1) Bakteri gastrik mukus tabakası içinde yerleştiği için lokal veya sistemik bir ajanın bu tabakayı aşarak bakteriyi etkilemesi güç olmaktadır. 2) Metronidazol, klaritromisin gibi sıklıkla kullanılan antibakteriyel ajanlara karşı bakteri tarafından direnç geliştirilmektedir. Bu nedenle tedavi rejimlerinde iki veya daha fazla antimikrobiyal ajan içeren üçlü veya dörtlü kombinasyonlar kullanılmaktadır (111).

***H. pylori* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ajanlar:**

2.10.1. Bizmut tuzları:

-Bizmut nitrat

- Bizmut subsalisilat
- Kolloidal bizmut subsitrat
- Tripotasyum disitrat bizmut

H. pylori ile peptik ülser hastalığı arasındaki ilişki ilk saptandığında, bilinen tek tedavi bizmut tuzları idi (112). Bizmut, *H. pylori*'nin gastrik epitele adhezyonunu engelleyerek ve üreaz, fosfolipaz gibi enzimlerini inhibe ederek etkisini göstermektedir (113). Bakteriyi öldürmekten çok inhibe ederek etki ettiği için tek başına verildiğinde eradikasyon oranı düşük ve rekürrens oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle genellikle diğer antibakteriyel ajanlarla kombine edilerek kullanılmaktadır (114).

2.10.2. Nitroimidazoller (metronidazol, tinidazol): Daha çok anaerobik enfeksiyonların ve parazitozların tedavisinde kullanılan nitroimidazoller *H. pylori*'ye de etkilidir. Ancak tek ajan olarak kullanıldığında kısa sürede direnç gelişir, kombine kullanıldığında direnç daha azdır. En sık yan etkisi ishal olmakla birlikte, periferik nöropati ve ağızda metalik tat gibi yan etkileri de görülebilmektedir (115).

2.10.3. Amoksisilin ve ampisilin: *H. pylori* eradikasyonunda sıklıkla kullanılan bu penisilinlere karşı in vitro olarak tüm *H. pylori* suşları hassastır. Buna karşın tek ilaç olarak kullanıldığında başarı şansı yüksek değildir, %10-20 oranında kür saptanmıştır (116). Bu nedenle daha çok metronidazol ile kombine edilerek kullanılır. En sık görülen yan etkileri penisilin allerjisi, kandidiazis ve ishaldir (114).

2.10.4. Makrolitler (eritromisin, klindamisin, azitromisin, klaritromisin): Eritromisin, bizmut tuzları ile sinerjistik etki gösterdiğinden, beraber kullanıldığında %60'lık kür oranı sağlamaktadır. Ancak, abdominal kramp, bulantı-kusma ve ishal gibi yan etkilerinin sıklığından dolayı kullanımı kısıtlı olmaktadır. Klindamisin veya azitromisin de bizmut ile beraber kullanılabilir ancak bu kombinasyonların da eradikasyon oranları yüksek değildir (114).

Yeni bir makrolit olan klaritromisin, bakteriyel protein sentezini inhibe eder ve diğer makrolitlere göre *H. pylori*'ye karşı daha etkilidir (113). Tek başına

kullanıldığında dahi %50'ye varan yüksek eradikasyon oranına sahiptir (117). Ancak tek ilaç olarak değil, kombine kullanımı önerilmektedir. Omeprazol ile kombine edildiğinde %80 eradikasyon gösterilmiştir (118). En sık görülen yan etkisi ağızda tat değişikliğidir (113).

2.10.5. Tetrasiklinler (tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin): Özellikle düşük pH'da aktif olan tetrasiklin grubu antibiyotikler, *H. pylori* eradikasyonunda kullanılmaktadır. Tetrasiklin ve minosiklinin gastrik mukozadan absorpsiyonu doksisisikline göre daha az olduğu için, sistemik antibakteriyel etkiden çok topikal olarak etki ettiği düşünülmektedir. Tek başına kullanımları *H. pylori* eradikasyonu için yeterli değildir. Daha çok omeprazol, metronidazol, bizmut ve tetrasiklinden oluşan dördü tedavi kullanılmaktadır (114).

2.10.6. Proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol): H^+ / K^+ ATPaz inhibitörü olan bu ilaçlar pariyetal hücrelerden hidrojen sekresyonunu inhibe ederek gastrik asiditeyi azaltırlar (113). Ayrıca, *H. pylori*'yi suprese ederek antibakteriyel etki gösterirler, antibakteriyel ajanlarla kombine edilerek kullanılırlar (115).

2.10.7. Ranitidin Bizmut Sitrat: Yeni bir kimyasal karışım olan bu ilaç, ranitidinin antisekretuar aktivitesi ile bizmutun mukoza koruyucu ve *H. pylori*'yi baskılayıcı etkisinin bir kombinasyonudur. Amoksisilin veya klaritromisin ile beraber kullanılır (111).

Bakterinin sıklıkla direnç geliştirmesi nedeniyle tek antibakteriyel ajanla eradikasyon şansı çok düşüktür. Bu nedenle kombine tedaviler kullanılmaktadır.

İkili tedavi:

Proton pompa inhibitörleri ile gastrik pH'nın 5'in üzerine çıkarılması amoksisilin ve klaritromisinin minimum inhibitör konsantrasyonunu belirgin derecede düşürür ve bu antibiyotiklerin daha etkili olmasını sağlar. Kullanılan başlıca ikili tedavi kombinasyonları şunlardır (Tablo 2.2.)(111):

Tablo 2.2. İkili Tedavi İle Eradikasyon Oranları

	Eradikasyon (%)
Omeprazol + Amoksisilin	50-85
Omeprazol + Klaritromisin	80
Ranitidin Bizmut Sitrat + Amoksisilin	65
Ranitidin Bizmut Sitrat + Klaritromisin	80

Üçlü tedaviler:

- Klasik üçlü tedavi: Bizmut tuzları, metronidazol ve amoksisilin veya tetrasiklin gibi bir antibiyotik kombinasyonunu içerir. Doz ve süre hakkında değişik uygulamalar olmakla birlikte eradikasyon oranı %30-95 arasında değişmektedir. Yedi günden kısa sürede yetersiz cevap alınabileceği gibi, 14 günden uzun tedaviye devam edilmesi de avantaj getirmemektedir (111).
- Alternatif üçlü tedavi rejimleri (Tablo 2.3):

Tablo 2.3 Üçlü Tedavi İle Eradikasyon Oranları

	Eradikasyon (%)
Ranitidin + Metronidazol + Amoksisilin	50-90
Omeprazol + Metronidazol + Amoksisilin	90
Omeprazol + Metronidazol + Klaritromisin	90

Metronidazol direnci söz konusu olduğunda bu eradikasyon oranlarında düşme görülmektedir. Bu nedenle metronidazol direncinin yüksek oranda görüldüğü toplumlarda proton pompa inhibitörü + amoksisilin + klaritromisinden oluşan 3'lü tedavi rejimi tercih edilmektedir (111).

Dörtlü tedavi:

Omeprazol + Bizmut + Tetrasiklin + Metronidazol'den oluşan 7 günlük dörtlü tedavi ile *H. pylori* eradikasyonu %85-95 arasındadır. Ancak metronidazole dirençli vakalarda oran %40'a kadar düşmektedir. Ayrıca diğer rejimlere göre yan etkilerinin fazla olması ve hasta uyumunun daha zor olması nedeniyle fazla tercih edilmemektedir (111).

2.11. Aşılama

Antibiyotiklere gelişen direnç, farklı ve etkili başka tedavi ve koruma yaklaşım arayışlarını gündeme getirmektedir. Teorik olarak bu konuda en etkili yaklaşım, enfeksiyondan korunmayı amaçlayan aşılama'dır. Bakterinin, konakçının epiteline yapışmasında ve immün cevabı uyarmasında rol oynayan dış membranı, bakteriye karşı aşı geliştirme çalışmalarında önemli yer tutmaktadır (15). Fare modelinde, oral yolla verilen aşının, konakçıyı bakterinin enfeksiyonundan korumasında başarılı olması bu konuda yapılan çalışmaları hızlandırmıştır (119).

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Temmuz 97 – Nisan 99 tarihleri arasında 146 hastaya tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle, 21 hastaya ise değişik nedenlerle (17 hasta ince barsak biyopsisi, 3 hasta üst GİS kanama, 1 hasta kusma) endoskopi yapılarak toplam 167 hasta [79 E (%47.3), yaş ort: 12.3 ± 3.1 yıl] *H. pylori* varlığı açısından değerlendirilmiştir.

Öyküde; karın ağrısının süresi, lokalizasyonu, yemeklerle olan ilişkisi, bulantı, kusma, regürjitasyon, şişkinlik, hematemez, melena gibi semptomların varlığı ve ilaç kullanımını sorgulanmıştır.

Fizik incelemede; rutin muayenenin yanısıra, özellikle ağrının lokalizasyonu, epigastrik hassasiyet ve solukluk olup olmadığı araştırılmıştır.

Laboratuvar çalışmalarından; tam kan sayımı, gaytada gizli kan ve idrar tetkiki rutin laboratuvar yöntemleriyle, serum *H. pylori* IgG antikoru “enzyme-linked immunosorbent assay” ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır.

Tüm hastalara Storz marka duodenoskop ile ösefagogastroduodenoskopi yapılmıştır. Bir gece açlığı takiben, hastalara önce lidokain ile gargara yaptırılarak farinkse lokal anestezi uygulanmıştır. Ondört yaşından büyük hastalarda, lidokain ile yapılan bu faringeal hipoestezi sonrası işleme başlanmış, daha küçük hastalarda midazolam ve pethidine ile sedasyon sağlanmıştır. Girişimden yaklaşık 30 dakika önce başlanarak, 0,1 mg/kg (max. 1 mg) midazolam ve 1 mg/kg pethidine birer dakika aralıklarla IV puşe edilerek hastanın uyuması beklenmiştir. Midazolam maksimum 0.3 mg/kg, pethidine 3 mg/kg’a kadar çıkmıştır. Sedasyon sırasında antidotları olan flumazenil ve naloksan, ayrıca O₂, ambu ve laringoskopi seti hazır bulundurulmuştur. Endoskop her işlem sonrasında, önce suyla yıkanmış ve sonra da %2’lik glutaraldehid solüsyonu içinde en az 30 dakika bekletilerek dezenfekte edilmiştir.

Endoskopi sırasında ösefagus, mide korpus ve antrumu, pilor ve duodenum değerlendirilmiş ve makroskopik değişiklikler kaydedilmiştir. Her hastadan, forseps yardımıyla antrumdan (pilora 2-3 cm uzaklıktan) üreaz, kültür ve direkt yayma için birer adet, histolojik değerlendirme için 2 adet olmak üzere toplam 5 adet biyopsi alınmıştır.

H. pylori enfeksiyonunun tanısı için aşağıdaki testler kullanılmıştır:

1) Hızlı üreaz testi: Bu test için Dio-Helico™ (Diomed) kullanılmıştır. Gastrik biyopsi örneği Dio-Helico içine yerleştirilip üreaz aktivitesinin oluşturduğu renk değişimi gözlenmiştir (Resim 3.1). Bakterinin yoğunluğuna göre, 10 dakika ile 1 saat arasındaki sürede gelişen, turuncudan kırmızıya renk değişimi pozitif olarak değerlendirilmiştir.

2) Direkt yayma: Taşıyıcı besiyeri olarak, 0.5 ml beyin kalp infüzyon (Brain Hearth Infusion – BHI, Oxoid) sıvı besiyeri içeren 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri kullanılmıştır. Gastrik biyopsi materyali bu taşıyıcı besiyeri içinde laboratuara ulaştırılmış ve materyal iki lam arasında ezilerek yayma hazırlanmıştır. Kuruduktan sonra üç defa alevden geçirilip fikse edilmiş, Giemsa ile 30-40 dakika boyandıktan sonra ışık mikroskopu altında, 100'lük büyütme ile incelenmiştir.

3) Kültür: Aynı transport sistemi ile ulaştırılan gastrik biyopsi örnekleri 4 saat içinde işleme konulmuştur. Önce bir ezici (grinder) yardımıyla ezilerek, %7 at kanlı, *H. pylori* antibiyotik katkısı (Oxoid – SR 147E) içeren BHI agara öze ile yayılarak ekilmiştir. Plaklar, 37°C'de, mikroaerofilik (%5 O₂, %10 CO₂, %85 N₂) ortamda yedi gün boyunca inkübe edilmiştir. Mikroaerofilik ortam “gas pak” (Oxoid BR38) ile sağlanmıştır. Kültürler üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde üremeleri açısından kontrol edilmiştir. Üreme olan plaklardaki *H. pylori* şüpheli kolonilere Gram boyama, üreaz, katalaz ve oksidaz testleri uygulanmıştır. Gram boyamada Gram-

negatif kıvrık basiller gözleendiğinde, üreaz, katalaz ve oksidaz reaksiyonları da pozitif ise, bakteriler *H. pylori* olarak tanımlanmıştır.

4) Histolojik değerlendirme: Alınan biyopsi örnekleri %10'luk nötral formalin ile fikse edildikten sonra parafin içine yerleştirilmiş, elde edilen bloklardan kesitler alınarak, Hematoksilen-Eozin ve Giemsa ile boyanmış ve *H. pylori* varlığı ve inflamatuvar değişiklikler değerlendirilmiştir.

Üreaz, yayma, kültür ve histoloji sonuçlarından en az ikisi pozitif olduğunda *H. pylori* enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir.

5) Üre solunum testi: Yirmibeş hastaya tedavi bitiminden sonra 1-5 ay içinde üre solunum testi yapılmıştır. Üre solunum testi için ¹³C-üre (Helicobacter Test INFAI) kullanılmıştır. Bir gece açlığı takiben, hasta, bir pipet yardımıyla özel tüp içine üfletilerek bazal solunum değeri alınmış sonra 200 ml portakal suyu içirilmiştir. Ardından 10 ml su içinde 75 mg ¹³C-üre içirilmiş ve hasta 30 dakika yatar pozisyonda bekletilmiştir. Yarım saatin sonunda hasta tekrar özel tüpe üfletilerek solunum örneği alınmıştır. Alınan örnekler "isotope ratio mass spectrometry" ile analiz edilmiştir.

H. pylori enfeksiyonu saptanan 95 hastaya omeprazol 20 mg/gün (günde tek doz, sabah aç karnına, 4 hafta süreyle), klaritromisin 15 mg/kg/gün (günde 2 kez, 10 gün) ve metronidazol 20 mg/kg/gün (günde 3 kez, 10 gün) peroral başlanmıştır. Hastalar tedavi bitiminden 1 ay sonra kontrole çağrılmış ve semptomlarda düzelme olup olmadığı değerlendirilmiştir. Yirmiiki hastaya tedavi bitiminden 1 ay sonra üst endoskopi tekrarlanmış, alınan biyopsi örnekleri hızlı üreaz testi, kültür, yayma ve histoloji ile değerlendirilmiştir. Yirmibaş hastaya üre solunum testi uygulanmıştır. Üreaz, yayma, kültür, histoloji veya üre solunum testlerinin herhangi birinin pozitif olması *H. pylori*'nin eradike edilemediği şeklinde yorumlanmıştır.

İstatistiksel yöntem:

BULGULAR

Üst endoskopi yapılan 167 hastanın yaşları 3-18 yıl arasında (ort: 12.3 ± 3.1) olup, 79'u (%47.3) erkektir. Bu hastaların 95'inde (%56.9) *H. pylori* enfeksiyonu saptanmıştır. *H. pylori* enfeksiyonu saptanan hastaların 39'u erkek (%41.1), 56'sı kız (%58.9) olup, yaş ortalamaları 12.3 ± 2.8 yıl olarak bulunmuştur. *H. pylori* enfeksiyonu olmayan 72 hastanın 40'ı erkek (%55.6), 32'si kız (%44.4), yaşları 3-18 yıl arasında, ortalama 12.2 ± 3.4 olup, *H. pylori* enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

H. pylori enfeksiyonunun yaşa göre dağılımına bakıldığında (Tablo 4.1), 10-14 yaş grubunda pik yaptığı görülmektedir. On yaş altındaki 28 hastanın 18'inin (%50), 10-14 yaş arasındaki 95 hastanın 60'ının (%63.2), 15 yaş ve üstündeki 44 hastanın 21'inin (%47.7) *H. pylori* enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Beş yaş altında iki hasta mevcuttur.

Tablo 4.1. *H. pylori* Enfeksiyonunun Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş grupları (yıl)	n / toplam	<u><i>H. pylori</i> pozitifliği</u>
		%
< 10	14 / 28	50
10-14	60 / 95	63.2
15 ve üstü	21 / 44	47.7

Hastaların esas başvuru semptomu tekrarlayan karın ağrısı olup, 167 hastanın 146'sında (%87.4) saptanmıştır (Tablo 4.2). *H. pylori* enfeksiyonu olan 95 hastanın 90'ında (%94.7), olmayan 72 hastanın da 56'sında (%77.8) tekrarlayan karın ağrısı saptanmış olup, *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda karın ağrısı belirgin olarak fazla bulunmuştur ($p=0.00106$). Karın ağrısı olan hastalarda *H. pylori* sıklığına bakıldığında ise, karın ağrısı olanların %61.6'sında, olmayanların %23.8'inde *H. pylori* enfeksiyonu olduğu görülmüştür ($p=0.19$). Tekrarlayan karın ağrısı olup, *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 90 hastanın 39'unda (%43.3) ağrı epigastrik, 27'sinde

(%30) periumblikal lokalizasyondadır. Yirmidört (%26.7) hastada lokalize edilememiştir. Karın ağrısı olup, *H. pylori* enfeksiyonu olmayan 56 hastanın 23'ünde (%41.1) ağrı epigastrik, 8'inde (%14.8) periumblikal yerleşimli olup, 25'inde (%44.6) lokalizasyonu belirlenememiştir. Ağrının özelliği sorgulandığında, *H. pylori* enfeksiyonu olanların 13'ünde (%14.4) yemekle artan ağrı, 11'inde (%12.2) açlık ağrısı, 8'inde (%8.9) yemekten sonra şişkinlik ve 2'sinde (%2.2) gece uykudan uyandıran ağrı tariflenmiştir. *H. pylori* enfeksiyonu olmayanların ise 7'sinde (%12.5) yemekle artan, 5'inde (%8.9) açlık ağrısı, 4'ünde (%7.1) şişkinlik ve 1'inde (%1.8) gece uyandıran ağrı saptanmıştır. Tekrarlayan karın ağrısının yanısıra, *H. pylori* pozitifliği olanların 9'unda (%10) üst GIS kanaması, 4'ünde (%4.4) bulantı, 4'ünde (%4.4) kusma, 3'ünde (%3.3) malabsorpsiyon, *H. pylori* negatif olanların ise 2'sinde (%3.6) üst GIS kanaması öyküsü, 3'ünde bulantı (%5.3) ve 2'sinde (%3.6) kusma tespit edilmiştir. Karın ağrısı dışında, ince barsak biyopsisi amacıyla endoskopi yapılan 17 hastanın 3'ünde, üst GIS kanama nedeniyle yapılan 3 hastanın 2'sinde *H. pylori* enfeksiyonu saptanmış, sadece kusma nedeniyle endoskopi yapılan 1 hastada *H. pylori* enfeksiyonu saptanmamıştır (Tablo 4.2).

Hastaların yakınmalarının süresi 1 ile 60 ay arasında değişmekte olup, *H. pylori* enfeksiyonu olan grupta ortalama 12.4, olmayan grupta ise ortalama 13.5 aydır ($p=0.028$).

Fizik incelemede epigastrik hassasiyet, 18'i *H. pylori* pozitif olan grupta olmak üzere, 21 vakada saptanmıştır. Laboratuvar bulgularından; *H. pylori* pozitif olan hastaların Hb değeri 5.5-17.4 (ort: 12.5 ± 1.8) gr/dl, negatif olanların ise 6.6-15.6 (ort: 11.8 ± 1.8) gr/dl olarak bulunmuştur ($p=0.652$). Anemi ($Hb < 10.5$), *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların 6'sında (%6.3), olmayanların ise 10'unda (%13.9) saptanmıştır. Gaytada gizli kan, her iki grupta, toplam 132 hastada bakılmış ve *H. pylori* enfeksiyonu olanların %44.9'unda, olmayanların %40.7'sinde gaytada gizli kan pozitifliği saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Endoskopi Yapılan 167 Hastanın Klinik ve Laboratuvar Bulguları

	<i>Helicobacter pylori</i>		
	Pozitif (n=95)	Negatif (n=72)	
Yaş (yıl)			
Ortalama (\pm SD)	12.3 \pm 2.8	12.2 \pm 3.4	P=0.034
Ortanca	12.5	12	
Sınırlar	3-18	3-18	
Cinsiyet			P=0.063
Erkek	39 (41.1)*	40 (55.6)	
Kız	56 (58.9)	32 (44.4)	
Semptomlar			
Tekrarlayan karın ağrısı	90 (94.7)	56 (77.8)	P=0.00106
Lokalizasyonu ve özelliği			
Epigastrik ağrı	39 (43.3)	23 (41.1)	P=0.92
Periumbilikal ağrı	27 (30)	8 (14.3)	P=0.049
Lokalize edilemeyen ağrı	24 (26.7)	25 (44.6)	P=0.039
Yemekle artan ağrı	13 (14.4)	7 (12.5)	P>0.05
Açlık ağrısı	11 (12.2)	5 (8.9)	P>0.05
Gece uyandıran ağrı	2 (2.2)	1 (1.8)	P>0.05
Karın ağrısına eşlik eden semptomlar			P>0.05
Şişkinlik	8 (8.9)	4 (7.1)	
Üst GIS kanama	9 (10)	2 (3.6)	
Bulantı	4 (4.4)	3 (5.3)	
Kusma	4 (4.4)	2 (3.6)	
Malabsorbsiyon	3 (3.3)	-	
Karın ağrısı dışında			
Malabsorbsiyon	3	14	
Üst GIS kanama	2	1	
Kusma	-	1	
Yakınmaların süresi (ay)			
Ortalama (\pm SD)	12.4 \pm 11.8	13.5 \pm 15.8	P=0.028
Sınırlar	1-60	1-60	
Epigastrik hassasiyet	18 (18.9)	3 (4.2)	
Hemoglobin (gr/dl)			
Ortalama (\pm SD)	12.5 \pm 1.8	11.8 \pm 1.8	P=0.652
Sınırlar	5.5-17.4	6.6-15.6	
Anemi (Hb < 10.5 gr/dl)	6 (6.3)	10 (13.9)	P=0.16
Gaytada gizli kan	35/78 (44.9)	22/54 (40.7)	
Endoskopi bulguları			
Normal	27 (28.4)	39 (54.2)	
Anormal	68 (71.6)	33 (45.8)	P=0.00075
Antral nodülarite#	50 (52.6)	14 (19.4)	P=0.004
Antral hiperemi	10 (10.5)	13 (18.1)	P=0.01
Duodenumda eksuda	8 (8.4)	6 (8.3)	P>0.05
Duodenumda ülser	5 (5.3)	-	
Duodenumda erozyon	4 (4.2)	-	

*Parantez içindeki rakamlar yüzde (%) değerleri ifade etmektedir.

#Bazı hastada birkaç bulgu birlikte saptanmıştır.

Endoskopi bulguları değerlendirildiğinde; *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların 27'si (%28.4) endoskopik olarak normal bulunmuştur. *H. pylori* negatif olan çocukların ise 39'unda (%54.2) endoskopik bulgular normaldir. *H. pylori* pozitif olan çocuklarda en çok görülen patolojik bulgu antrumda nodüler görünümdür (50 hasta, %52.6), bunu sırasıyla antral hiperemi (10 hasta, %10.5), duodenal eksuda (8 hasta, %8.4), duodenal ülser (5 hasta, %5.3) ve duodenal erozyon (4 hasta, %4.2) izlemektedir. *H. pylori* enfeksiyonu olmayan çocukların da %45.8'inde patolojik bulgulara rastlanmıştır. Ondört hastada (%19.4) antral nodülerite, 13 hastada (%18.1) antral hiperemi ve 6'sında (%8.3) duodenumda erozyon saptanmıştır. *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda, olmayanlara göre endoskopik patolojik bulgular, istatistiksel açıdan da anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0.00075).

H. pylori enfeksiyonu tanısı, tanı için kullanılan testlerden en az ikisinin pozitif olması ile konulmuştur ve *H. pylori* enfeksiyonu tanısı alan 95 hastanın tümünde dokuda *H. pylori* gösterilmiştir. Diğer 72 hastanın 7'sinde dokuda tek tük *H. pylori* benzeri mikroorganizmalar görülmüş, ancak diğer tüm tanı yöntemleri negatif olduğu için *H. pylori* enfeksiyonu olarak değerlendirilmemiştir. Buna göre histolojinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %90.3 olarak bulunmuştur (Tablo 4.3).

H. pylori enfeksiyonu olan 95 hastanın 87'sinde hızlı üreaz testi pozitif bulunmuştur. *H. pylori* enfeksiyonu olmayan 72 hastanın 1'inde üreaz pozitifliği saptanmış, üreaz testinin duyarlılığı % 91.6, özgüllüğü ise %98.6 bulunmuştur.

Direkt yayma *H. pylori* enfeksiyonu olan 95 hastanın 57'sinde yapılmış ve 55'inde pozitif saptanmıştır. Enfeksiyonu olmayan 49 hastanın da 3'ünde yaymada bakteriye rastlanmıştır. Direk yaymanın duyarlılığı %96.5, özgüllüğü % 93.9 olarak saptanmıştır.

H. pylori enfeksiyonu olan 95 hastanın *H. pylori* kültürü yapılan 62'sinden 41'i pozitif saptanmış, *H. pylori* enfeksiyonu olmayan 50 hastada yapılan kültürlerin ise hiçbirinde üreme olmamıştır. *H. pylori* kültürünün duyarlılığı %66.1, özgüllüğü ise %100 bulunmuştur.

H. pylori IgG antikorları 167 hastanın 104'ünde bakılmış ve 70'inde (%67.3) seropozitiflik saptanmıştır. Antikor bakılan hastaların hepsi semptomatik olup, karın ağrısı yakınmaları mevcuttur. *H. pylori* enfeksiyonu olup, antikor bakılan 69 hastanın

57'sinde (%82.6) pozitif bulunmuştur. *H. pylori* enfeksiyonu olmayan 35 hastanın ise 13'ünde pozitif bulunmuştur. Buna göre serolojinin duyarlılığı %82.6, özgüllüğü %62.8 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.3. Tanı Yöntemlerinin Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

<i>Helicobacter pylori</i>				
	Pozitif (n=95)	Negatif (n=72)	Duyarlılık	Özgüllük
Histoloji (Pozitif/Toplam)	95/95	7/72	100	90.3
Hızlı üreaz (Pozitif/Toplam)	87/95	1/72	91.6	98.6
Yayma (Pozitif/Toplam)	55/57	3/49	96.5	93.9
Kültür (Pozitif/Toplam)	41/62	0/50	66.1	100
Seroloji (Pozitif/Toplam)	57/69	13/35	82.6	62.8

Yaşa göre *H. pylori* seropozitifliğine bakıldığında, 10 yaşından itibaren sıklığının arttığı görülmektedir ($p=0.003$), (Tablo 4.4). On yaş altında antikor bakılan 17 hastanın 8'inde (%47), 10-14 yaş grubunda bakılan 61 hastanın 42'sinde (%68.9), 15 yaş ve üstünde bakılan 26 hastanın 20'sinde (%76.9) seropozitiflik saptanmıştır.

Tablo 4.4. *H. pylori* Seropozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

<i>H. pylori</i> serolojisi			
Yaş grupları (Yıl)	n (Pozitif/Toplam)	%	p
< 10	8 / 17	47	0.11
10-14	42 / 61	68.9	0.0038
15 ve üstü	20 / 26	76.9	

Histolojik olarak; *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların tümünde (makroskopik olarak normal görünen hastalar da dahil) gastriti destekleyen inflamatuvar değişiklikler ve *H. pylori*'ye benzeyen mikroorganizmalar saptanmıştır. Hastaların 88'inde (%92.6) lenfoplazmositer hücrelerde artışla giden kronik gastrit, 6'sında (%6.3) lenfoplazmositer hücrelerin hakim olduğu zeminde akut iltihabi hücrelerin de eşlik ettiği ve 1'inde (%1) polimorfonükleer hücre artışı ile tanımlanan akut gastrit tablosu gözlenmiştir.

H. pylori enfeksiyonu olan 35, olmayan 3 hastada, histolojik olarak antrumda lenfoid folliküller görülmüştür. *H. pylori* enfeksiyonu olup, endoskopide antral nodülerite görülen 50 hastanın 30'unda (%60) histolojik olarak lenfoid folliküller saptanmıştır.

H. pylori enfeksiyonu saptanan hastalara klaritromisin, metronidazol ve omeprazol'den oluşan 3'lü tedavi verilmiştir. Tedavi bitiminden sonra 1-3 ay içinde 22 hastaya üst endoskopi tekrarlanmış, 11'inde (%50) *H. pylori*'nin eradike edildiği görülmüştür (Tablo 4.6). Başlangıçta hastaların tümünde karın ağrısı yakınması varken, tedavi sonunda *H. pylori* eradike edilen grupta 1 hastada, edilemeyen grupta ise 8 hastada ağrının devam ettiği saptanmıştır. Endoskopik olarak, tedavi öncesi 5 hastanın endoskopik bulguları normalken, tedavi sonrası *H. pylori* negatifleşen grupta 9 (%81.8), *H. pylori* pozitif kalan grupta ise 6 hastada (%54.5) normal görünüm saptanmıştır. Antrumda nodülerite başlangıçta 8 hastada (%36.4), tedavi sonunda *H. pylori* negatifleşen grupta 1 (%9.1), devam eden grupta ise 3 hastada (%27.3) görülmüştür. Tedavi öncesi 5 hastada (%22.7) antrum hiperemik görünümdeyken, tedavi sonrası her iki grupta birer hastada (%9.1) hiperemik görünüm saptanmıştır. Duodenumda eksuda ve duodenal ülser tedavi öncesi her iki grupta ikişer hastada (%9.1) saptanmış, tedavi sonrası ise *H. pylori* eradike edilemeyen gruptaki hastalardan birinde (%9.1) duodenumda eksuda görünümü devam ederken, duodenal ülserle rastlanmamıştır.

Histolojik olarak, tedavi öncesi hastaların hepsinde lenfoplazmositer hücrelerde artışla giden kronik inflamatuvar değişiklikler ve *H. pylori* varlığı tespit edilmiştir. Tedavi sonrası, *H. pylori*'nin eradike edildiği grupta, normal histolojik bulgular elde edilirken, edilemeyen gruptaki hastaların tümünde (%100) *H. pylori*'ye rastlanmış ve lenfoplazmositer hücrelerde artışla giden kronik gastrit bulgularının devam ettiği görülmüştür.

Tablo 4.5. Endoskopisi Tekrarlanan 22 *H. pylori* (+) Hastanın Klinik, Endoskopik ve Histolojik Bulguları

	<u>Tedavi öncesi</u>	<u>Tedavi sonrası</u>	
	(n=22)	<i>H. pylori</i> (-) (n=11)	<i>H. pylori</i> (+) (n=11)
Karın ağrısı	22 (100)*	1 (9.1)	8 (72.7)
Endoskopi			
Normal	5 (22.7)	9 (81.8)	6 (54.5)
Antral nodülarite	8 (36.4)	1 (9.1)	3 (27.3)
Antral hiperemi	5 (22.7)	1 (9.1)	1 (9.1)
Duodenumda eksuda	2 (9.1)	-	1 (9.1)
Duodenal ülser	2 (9.1)	-	-
Histoloji (%)			
Normal	-	11 (100)	-
Kronik gastrit	22 (100)	-	11 (100)
Dokuda Hp varlığı	22 (100)	-	11 (100)
Hızlı üreaz	22 (100)	-	6 (27.3)
Yayma (Pozitif / Toplam)	11 / 11	- / 10	3 / 5 (60)
Kültür (Pozitif / Toplam)	6 / 11	- / 10	3 / 5 (60)

*Parantez içindeki rakamlar yüzde (%) değerleri göstermektedir.

Hızlı üreaz testi, tedavi öncesi tüm hastalarda (%100) pozitif bulunmuştur. Tedavi sonrası *H. pylori* eradike edilen gruptaki hastaların hepsinde negatif iken, eradike edilemeyen gruptaki 11 hastanın 6'sında (%27.3) pozitiflik gösterilmiştir. Buna göre, üreazın tedavi görmüş hastalarda duyarlılığı %27.3, özgüllüğü %100 bulunmuştur.

Direkt yayma tedavi öncesi 11 hastada yapılmış ve hepsinde (%100) pozitif bulunmuştur. Tedavi sonrası, *H. pylori* eradike edilen grupta 10 hastada yapılarak, hepsi negatif bulunurken, diğer grupta 5 hastanın 3'ünde pozitif saptanmıştır.

Kültür, başlangıçta 11 hastada yapılmış ve 6'sında pozitif bulunmuştur. Tedavi sonrası eradikasyon sağlanan hastaların 10'unda yapılmış ve negatif bulunmuştur. Eradikasyon sağlanamayan grupta ise, yapılan 5 hastanın 3'ünde *H. pylori* üretilmiştir.

Yirmibeş hastaya, tedavi bitiminden 1-5 ay sonra üre solunum testi uygulanmış olup, 14'ü (%56) negatif, 11'i (%44) pozitif olarak değerlendirilmiştir. Yirmibeş hastanın 17'sinin (%68) şikayetlerinin geçtiği, 8'inin (%32) ise (4'ü azalmakla beraber) devam ettiği öğrenilmiştir. Şikayetlerinin geçtiğini ifade eden 17 hastadan 5'inin üre solunum testi sonucu pozitifdir.

Tedavinin kontrolü üre solunum testi ile yapılan hastalarda eradikasyon oranı %56, endoskopi ile yapılan hastalarda ise %50 bulunmuştur. Her iki işlem beraber değerlendirildiğinde, eradikasyon oranı %53.2 olmaktadır. *H. pylori*'nin eradike edildiği gösterilen 25 hastadan 22'sinin (%88) yakınmasının olmadığı öğrenilmiştir. Eradikasyon tespiti için endoskopi veya üre solunum testi yapılamayan 48 hastanın 42'sinin, kontrol muayenelerinde, 23'ünün (%54.8) yakınmasının kalmadığı, 19'unun (%45.2) ise (14'ü azalmış) yakınmalarının devam ettiği öğrenilmiştir. Altı hasta izleme gelmediği için bilgi edinilememiştir. Eradike olup olmadığına bakılmadan, tedavi sonrası kontrole gelen 89 hasta değerlendirildiğinde, 48'inin (%53.9) yakınmalarının olmadığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Dünyada çok yaygın görülmesi ve gastrik malignansiyi de içine alan çok sayıda ve ciddi hastalıklara yol açması *H. pylori* enfeksiyonunun önemini artırmaktadır. Günümüzde endoskopinin birçok merkezde çocuklarda da rahatlıkla uygulanabilmesi ve özellikle üre solunum testi gibi invaziv olmayan tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle, erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da *H. pylori* enfeksiyonu sıklıkla tanımlanabilmektedir. İnsandan insana geçiş gösteren *H. pylori*, özellikle hijyen koşullarının iyi olmadığı, sosyoekonomik düzeyi düşük, kalabalık aile ortamlarında önemli bir sağlık sorunu olup, ülkemizde de sıklıkla rastlanmaktadır (8,120). Ülkemizde, Gürakan ve ark.nın (121) yaptığı bir çalışmada semptomatik çocuklarda *H. pylori* antikör pozitifliği %52.5 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da semptomatik çocuklarda seropozitiflik %67.3 saptanmıştır ki, ülkemizde yapılan önceki çalışmayla benzerlik göstermekle beraber, gelişmiş ülkelere oranla oldukça yüksektir (86,88). Endüstrileşmiş ülkelerde, kültür ve histolojik olarak, semptomatik çocuklardaki *H. pylori* pozitifliği %18 ile 22 arasında değişirken (1,122), ülkemizden yapılan bir başka çalışmada (123) bu oran %52.4 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, endoskopik tanı yöntemleriyle, karın ağrısı olan hastaların %61.6'sında *H. pylori* enfeksiyonu saptanmıştır ki, bu da bir önceki çalışmada olduğu gibi, ülkemizde *H. pylori* enfeksiyonunun, gelişmiş ülkelere oranla daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

H. pylori enfeksiyonunun yaşla birlikte artış gösterdiği birçok çalışmada bildirilmiştir (120,121,124). Raymond ve ark (122), iki yıllık bir süre içinde, 426 çocukta yaptıkları bir çalışmada, *H. pylori* sıklığının 10-12 yaşlarında pik yaptığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunun 10-14 yaşları arasında olduğu görülmektedir.

Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda, *H. pylori* enfeksiyonu ile dispeptik yakınmalar arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (5,6). Non-ülser dispepsili hastaların, özellikle ülser benzeri semptomları olan alt grubunda, *H. pylori* kolonizasyonu ile semptomlar arasında yakın ilişki gösterilirken, motilite bozukluğu

ve reflü benzeri semptomların *H. pylori* ile ilişkisinin bu kadar belirgin olmadığı bildirilmiştir (7,80). Macarthur ve arkadaşlarının (125) 1983-1994 yılları arasında, bu konuda yazılan yayınları kapsayan derlemesinde (meta-analizinde), tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda *H. pylori* prevalansının %0 ile 81 arasında değişen oranlarda bulunduğu rapor edilmiştir. Burada da belirtildiği gibi, tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda, semptomlarla, *H. pylori* arasında ilişkisinin olmadığını gösteren yayınlar olduğu gibi (91,126), bu çocuklarda *H. pylori*'nin, asemptomatik olanlara oranla daha fazla bulunduğunu ve araştırılması gerektiğini vurgulayan yayınlar da vardır (122,127). Çalışmamızda da *H. pylori* enfeksiyonu olan çocuklarında karın ağrısının *H. pylori* enfeksiyonu olmayanlara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ancak, karın ağrısı olan ve olmayan hastalarda *H. pylori* enfeksiyonunun sıklığına bakıldığında, iki grup arasında bir fark bulunamamıştır. Bu durumun, karın ağrısı olmayan hastaların sayısının az olması nedeniyle, tip II istatistiksel hataya bağlı olduğu düşünülmüştür.

Gormally ve ark yaptığı bir çalışmada (94), çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun ancak ülser varlığında semptoma neden olduğu ve *H. pylori* eradikasyonunun, ülser olanlarda olmayanlara göre semptomlarda daha çok düzelmeye sağladığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda duodenum ülseri olan hasta sayımız az olmakla birlikte, ülseri olan beş hastadan dördünde tedavi sonrası karın ağrısının olmadığı, kontrol endoskopi yapılan iki çocukta da ülserin iyileşmiş olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada ise, *H. pylori* gastriti olan çocuklarda, bakterinin eradikasyonu ile semptomların düzelmesi arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır (92). Bizim çalışmamızda ise, endoskopi ve üre solunum testi ile bakterinin eradike edildiği gösterilen hastaların %88'inin semptomlarının geçtiği, tedavi alan tüm hastalar değerlendirildiğinde ise kontrole gelen 89 hastanın 48'inin (%53.9) yakınmasının kalmadığı öğrenilmiştir, *H. pylori*'nin eradikasyonu ile semptomlarda belirgin düzelmeye olduğu sonucuna varılmıştır.

H. pylori enfeksiyonu olanlarda kusma (128), gece uyandıran ağrı (94) ve epigastrik hassasiyetin (92) daha fazla olduğuna değinen yayınlar olmakla birlikte, özel bir semptoma neden olmadığını belirten yayınlar (1,88) da mevcuttur. Çalışmamızda, *H.*

pylori enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında karın ağrısının özelliği açısından bir fark saptanmamıştır. Karın ağrısının lokalizasyonu değerlendirildiğinde, *H. pylori* enfeksiyonu olan ve olmayanlarda epigastrik ağrının eşit oranlarda görüldüğü ancak *H. pylori* enfeksiyonu olmayan hastalarda ağrının daha yaygın ve lokalize edilemeyen nitelikte olduğu görülmüştür.

Günümüzde *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında birçok yöntem kullanılmaktadır. Seroloji, non-invaziv, ucuz ve kolay uygulanabilir bir metod olduğu için, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda, geniş popülasyonları tarama amacıyla tercih edilmektedir (111). Çeşitli çalışmalarda, *H. pylori*'ye özgü IgG antikolarının duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %80-90 arasında bulunmuştur (96). Ancak çocuklarda, özellikle 12 yaş altı ve ülseri olmayanlarda duyarlılığının oldukça düştüğü belirtilmektedir (22). Luthra ve ark (129), *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında, seroloji ve histolojiyi karşılaştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada, serolojinin duyarlılığı %95.5, özgüllüğü %64.8 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, tedavi öncesi 104 hastada *H. pylori* IgG antikoları araştırılmış ve duyarlılığı %82.6, özgüllüğü %62.8 olarak saptanmıştır.

Diğer bir non-invaziv tanı yöntemi olan üre solunum testinin de duyarlılığı ve özgüllüğü erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da yüksektir, ancak özellikle 5 yaşın altındaki, üflemeye kooperat olamayan küçük çocuklarda uygulanması zorluk yaratmaktadır (130,131). Rowland ve ark (103) yaptıkları bir çalışmada, çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında üre solunum testinin duyarlılığının %100, özgüllüğünün %97.6 olduğu gösterilmiştir. Ancak bu kadar hassas ve özgül bir test olmasına karşın, *H. pylori*'nin yol açtığı ülser veya gastriti ayırtma şansının olmaması, özellikle erişkinlerde gastrik karsinomayı belirleyememesi nedeniyle ilk tanı yöntemi olarak kullanılmayıp, tedavi sonrası, *H. pylori*'nin eradikasyon oranını belirlemek amacıyla kullanılması önerilmektedir. (102,103,132). Özellikle çocuklarda, endoskopinin zorluğu da göz önüne alındığında, endoskopiye tekrarlama yerine üre solunum testi yapılmasının uygun olabileceği belirtilmektedir (102,130). Bizim çalışmamızda da *H. pylori* enfeksiyonu saptanan çocukların 25'ine tedavi

sonrası üre solunum testi uygulanmış ve %56'sında negatif bulunmuştur. Bu oran endoskopik belirlenen %50 eradikasyon oranından farklı değildir.

Mikroorganizmanın ürettiği üreazın, üreyi amonyum ve karbondioksite parçalayarak, ortamın pH'sını yükseltmesiyle renk değişikliği yapmasına dayanan üreaz testi, ucuz, özgüllüğü yüksek ve en önemlisi hızlı sonuç vermesi nedeniyle tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır (109). Endoskopiden sonra bir saat gibi çok kısa sürede sonuç vermesi nedeniyle, hasta klinikten ayrılmadan tedaviye karar verme imkanını sağlamaktadır (96). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda hızlı üreaz testinin duyarlılığı %90, özgüllüğü %98.5-100 arasında bulunmuştur (133,134), çocuklarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (102). Çalışmamızda da üreaz testinin duyarlılığı %91.6, özgüllüğü %98.6 olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde, üreaz testinin duyarlılığında belirgin düşme olduğu belirtilmektedir (133,135). Testin duyarlılığı, dokudaki *H. pylori* yoğunluğu ile doğrudan ilişkili olduğundan, tedavi sonrası, dokudaki *H. pylori* yoğunluğunun azaldığı ancak eradike edilemediği durumlarda yalancı negatif sonuçlar alınabilmesi testin duyarlılığını düşürmektedir (135). Çalışmamızda da tedavi sonrası üreaz testinin özgüllüğü %100 olduğu halde, duyarlılığı %27.3'e düşmüştür. Bu da, tedavi sonrası üreaz testi pozitif olan vakalarda eradikasyonun başarısız olduğu söylenebilmesine karşın, negatif olanlarda eradikasyonun olduğunun kesin olarak söylenemeyeceğini göstermektedir.

Kültür, *H. pylori*'nin tanısında şüpheye yer bırakmayan bir yöntem olmakla birlikte, mikroorganizmanın üretilmesinde karşılaşılan teknik zorluklar nedeniyle duyarlılığı diğer yöntemlere göre daha düşüktür (96). Thijs ve ark.nın (134) çalışmasında duyarlılığı %98.4, özgüllüğü %100, Tokunaga ve ark.nın (136) çalışmasında %75 ve %100 olan kültürün, bizim çalışmamızda duyarlılığı %66.1, özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır. Direkt yayma da, kolay, ucuz, hızlı ve doğruluk değeri yüksek bir tanı yöntemi olup, duyarlılığı %92, özgüllüğü %100 olarak rapor edilmektedir (106). Çalışmamızda da direkt yaymanın duyarlılığı %96.5, özgüllüğü %93.9 bulunmuştur.

H. pylori enfeksiyonu, erişkinlerde olduğu kadar, çocuklarda da kronik gastrit ve duodenal ülser neden olmaktadır (1,2,49). Studenikin ve ark (9) yaptığı bir

çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların endoskopik değerlendirilmesinde, nodüler hiperplazi, eritem ve erozyon gibi gastrite ait bulgular olduğu halde, *H. pylori* enfeksiyonu gösterilemeyen hastalarda da endoskopik olarak gastrit bulguları olabileceğini belirten yayınlar mevcuttur (1,5,137). Bizim hastalarımızda da *H. pylori* enfeksiyonu olmadan endoskopik olarak gastrit bulgularına rastlanmış olmakla birlikte, *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda patolojik bulguların çok daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (p=0.00075).

Çocuklarda, *H. pylori* enfeksiyonunda endoskopik görünüm normal olabileceği gibi, en sık görülen patolojik bulgu antral nodülaritedir (2,4,9,49). Çalışmamızda da, antral nodülarite en sık görülen patolojik bulgu olup, *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda %52.6, olmayanlarda %19.4 oranında saptanmış, aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.04). Diğer çalışmalarda (1,9) olduğu gibi, hastalarımızda da antral hiperemi, duodenal eksuda, duodenal erozyon ve ülser antral nodülariteye göre daha az sıklıkta rastlanmıştır. Antral hiperemi ve duodenal eksuda, *H. pylori* enfeksiyonu olmayan grupta da yakın oranlarda saptanmış olup, bu bulguların *H. pylori*'ye özgü olmadığı düşünülmüştür.

H. pylori enfeksiyonu olan çocuklarda duodenal ülser erişkinlere oranla daha az rastlanmaktadır (1,127). Gastrik ülser ise çok daha nadirdir (62,75). Ülserin çocuklarda az görülmesinin nedeni yaş ile ilişkili olabilir. Talamini ve ark. (138), antral mukozadaki *H. pylori* yoğunluğunun, duodenal ülser gelişme riskinde çok önemli bir faktör olduğunu, bu yoğunluğun da yaş ile doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir. Bu da çocuklarda neden daha az ülser görüldüğünü kısmen açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda da, endoskopi yapılan tüm hastaların içinde sadece 5 vakada ülser saptanmış olup, hepsinde de *H. pylori* enfeksiyonu gösterilmiştir.

Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların tümünde, antral doku örneklerinde mikroorganizma gösterilmiş ve endoskopide normal görülen hastalar dahil, hepsinde mikroskopik olarak gastrit bulguları saptanmıştır ki, literatürle uyumludur (10,139). Yapılan çalışmalarda, çocuklarda

endoskopik bulgular normal olsa da, histolojik olarak antral mukoza değerlendirilmeden *H. pylori* gastritinin ekarte edilemeyeceği vurgulanmaktadır (10). Erişkinlerde, *H. pylori* gastriti sıklıkla polimorfonükleer lökositlerin hakim olduğu, aktif gastrit şeklinde olmasına karşın (62), çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalarda, *H. pylori* gastriti, lamina propria lenfosit ve plazma hücrelerinin artışı ile giden kronik gastrit veya az bir kısmında aktivite kriteri olarak bunlara polimorfonükleer lökositler ve eozinofillerin eşlik ettiği gastrit şeklinde tanımlanmaktadır, akut gastrit çok daha nadirdir (50,137). Bizim çalışmamızda da, *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların %92.6'sında lenfoplazmositer hücrelerde artışla giden kronik gastrit, %6.3'ünde aktivite kriterleri gösteren kronik gastrit, 1 hastada da (%1) polimorfonükleer lökositlerin hakim olduğu akut gastrit tablosu gözlenmiştir.

Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda sıklıkla görülen antral nodüleritenin, histolojik olarak lenfoid folliküllerle seyrettiği bildirilmiştir (49). Bu lenfoid folliküllerin kronik gastritin bir bulgusu olduğu ve *H. pylori*'nin lokal antijen stimülasyonuna bağlı olarak gelişen hümmoral immünitinin bir cevabı olduğu ileri sürülmektedir (50). *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı bu gastrik nodüler hiperplazinin sadece çocukluk yaş grubunda görülmesi ise, *H. pylori*'ye karşı hostun geliştirdiği cevabın yaşa bağlı değişiklik gösterdiği olasılığını gündeme getirmektedir (50). Studenikin ve ark.nın (9) çalışmasında, endoskopik olarak nodüler hiperplazi saptanan çocukların %93'ünde histolojik düzeyde lenfoid folliküller gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran %60 bulunmuştur. Çocukluk yaş grubundaki diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi (9,137) hastalarımızın hiçbirinde histolojik olarak midede atrofik değişikliklere rastlanmamıştır.

H. pylori'nin, enfekte ettiği herkeste semptoma yol açmadığı bilinmekle birlikte, tedavi edilmediği takdirde kendiliğinden düzelmemesi ve zaman içinde ülser ve hatta gastrik karsinomaya neden olabilmesi dolayısıyla tedavisi önem taşımaktadır. Bakteri, in vitro olarak hemen tüm antibakteriyel ajanlara hassas olmasına karşın, monoterapiyle, seçilen ajana kısa sürede direnç geliştirerek tedavinin başarısızlığına neden olmakta, bu nedenle monoterapi tercih edilmemektedir (140). Günümüzde

omeprazol, klaritromisin, amoksisilin, metronidazol, bizmut ve ranitidin bizmut sitrat gibi ajanların kombine edildiği, ikili, üçlü veya dörtlü tedavi seçenekleri kullanılmakta ve değişik eradikasyon oranları bildirilmektedir (107,141,142). De Giacomo ve ark. (4) çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, 4 hafta bizmut ve 2 hafta amoksisilin tedavisiyle %70'e yakın eradikasyon sağladıklarını bildirmişlerdir. Ancak bizmut yan etkilerinin çokluğu ve gün içinde 4-5 dozda alınma gerekliliği nedeniyle hasta uyumunu bozduğu için çok tercih edilmemektedir. Günümüzde daha çok omeprazol, metronidazol, klaritromisin veya amoksisilinden oluşan 3'lü tedaviler kullanılmaktadır. Son zamanlarda yayınlanan Casswall ve ark (12) çalışmasında, yaşları 4-17 yıl arasında olan 30 çocuğa, omeprazol (29 mg/gün, tek doz), klaritromisin (7.5 mg/ kg, 2 doz) ve metronidazol (7.5 mg/kg, 2 doz) 1 hafta süreyle verilmiş ve tedavi bitiminde en az 4 hafta sonra üre solunum testi ile kontrol edilmiştir. Sonuçta 1 hafta gibi kısa bir süre tedavi ile %87.5 oranında eradikasyon sağlanmıştır. Bizim hastalarımıza da benzer şekilde 20 mg/gün omeprazol günde tek doz, 15 mg/kg/gün klaritromisin iki dozda ve 20 mg/kg/gün metronidazol 3 dozda başlanmış, farklı olarak omeprazol 4 hafta, klaritromisin ve metronidazol 10 gün verilmiştir. Endoskopi ve üre solunum testi yapılan hastalar beraber değerlendirildiğinde, eradikasyon oranı %53.2 bulunmuştur ki, diğer çalışmalara göre düşüktür. Eradikasyon oranının düşüklüğü şu nedenlerle açıklanabilir; 1) bakteriyel direnç, 2) bakteri yükünün fazla olması, 3) yeniden enfeksiyon. Bakteriyel direnç tüm dünyanın üzerinde durduğu ve bugün için tedaviyi aksatan en önemli problemlerden biridir. Direnç gelişen antibakteriyel ajanlar ülkeden ülkeye ve yıldan yıla değişmekle beraber, metronidazol %48'e varan oranda ve klaritromisin %12'ye varan oranda, en çok direnç geliştiren antibiyotiklerdir (143-145). Çalışmamızda antibakteriyel direnç gelişimi araştırılmadığından, tedavi başarısının düşüklüğünü buna bağlamak mümkün olmamakla birlikte, faktörlerden biri olabileceğini akılda tutmak gerektiği düşüncesindeyiz. Bakteri yükünün fazla olması da, tedaviye yanıtızlığın nedenlerinden biri olabilir, yapılan çalışmalarda bakteri yükü arttıkça, tedaviye alınan cevabın azaldığı gösterilmiştir (146). Özellikle bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde, bakteri ile sürekli temas halinde olunması da, enfeksiyonun yeniden kazanılmasına neden olmakta ve eradikasyon oranını düşürmektedir (147).

Saptanması güç olmakla beraber, eradikasyonu güçleştiren nedenlerin arasında bu iki faktörün de olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, tedavi edilmediği takdirde ileri yaşlarda gastrik karsinom ve lenfomaya neden olabilen *H. pylori*'nin erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Günümüzünde teknolojinin gelişmesi, hızlı üreaz testi, kültür, histoloji gibi endoskopik yöntemler yanında, üre solunum testi gibi invaziv olmayan yöntemlerle de çocukluk çağında kolaylıkla tanı konulabilmesine olanak sağlamakta ve erken tedavi ile bu tür komplikasyonların gelişmesi önlenmektedir. Bu çalışmada uyguladığımız, omeprazol, klaritromisin ve metronidazolden oluşan üçlü tedavi protokolünün %52.3 oranında eradikasyon sağladığı saptanmıştır. İleride yapılacak çalışmalarla, bakterinin antibiyotik direncinin belirlenmesi ve buna yönelik uygun tedavi protokollerinin oluşturulması uygun olacaktır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, Temmuz 1997-Nisan 1999 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde, çeşitli nedenlerle endoskopi yapılan 167 hastanın *H. pylori* enfeksiyonu açısından klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak değerlendirilmesiyle aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir

1. Yüz kırk altı hastaya tekrarlayan karın ağrısı, 3 hastaya üst GİS kanaması, 1'ine kusma nedeniyle, 17'sine de ince barsak biyopsisi amacıyla endoskopi yapılmıştır.
2. Endoskopi yapılan 167 hastanın yaşları 3-8 yıl arasında (ort: 12.3 ± 3.1 yıl, %47.3 E) olup, 95'inde (%56.9) *H. pylori* enfeksiyonu saptanmıştır.
3. *H. pylori* enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.
4. *H. pylori* enfeksiyonunun 10-14 yaşlar arasında daha sık rastlandığı ve en küçük hasta yaşının 3 olduğu saptanmıştır.
5. Hastaların esas başvuru semptomu tekrarlayan karın ağrısı olup, *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda (%94.7), olmayanlara göre (%77.8) daha fazla olduğu saptanmıştır (P=0.001). Karın ağrısı olan ve olmayan hastalarda *H. pylori* sıklığına bakıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P=0.19) (Bu durumun, karın ağrısı olmayan hastaların sayısının azlığına bağlı tip II istatistiksel hataya bağlı olduğu düşünülmüştür).
6. *H. pylori* enfeksiyonu olanlarla epigastrik ağrı %43.3, olmayanlarda %41.1 oranında bulunmuş ve iki grup arasında fark saptanmamıştır (P=0.92), ancak lokalize edilemeyen karın ağrısının *H. pylori* enfeksiyonu olmayanlarda daha fazla tariflendiği görülmüştür (P=0.03).
7. Yemekle artan ağrı, açlık ağrısı, şişkinlik, gece uyandıran ağrı gibi karın ağrısının özellikleri ve bulantı-kusma, hematemez gibi yakınmalar açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır.
8. *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların %28.4'ü, negatif olanların ise %54.2'si endoskopik olarak normal olup, enfeksiyonu olan hastalarda endoskopik patolojik bulguların daha fazla olduğu saptanmıştır (P=0.0007).

9. Endoskopik olarak en sık görülen patolojik bulgu antral nodülerite olup, *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda %52.6, olmayanlarda %19.4 oranında rastlanmıştır. Diğer patolojik bulgular sıklık sırasıyla antral hiperemi, duodenal eksuda, ülser ve erozyon olup, *H. pylori* enfeksiyonu olmayanlarda ülser ve erozyona rastlanmamıştır.
10. Serum *H. pylori* IgG antikoru 104 hastada bakılmış ve *H. pylori* enfeksiyonu olanların %82.6'sında, olmayanların %37.1'inde pozitif saptanmıştır. Buna göre duyarlılığı %82.6, özgüllüğü %62.8 bulunmuştur.
11. Hızlı üreaz testi tüm hastalarda değerlendirilmiş olup, duyarlılığı %91.6, özgüllüğü %98.6 bulunmuştur.
12. Kültür 112, direkt yayma 106 hastada yapılmış olup, duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla, %66.1, %100; %96.5, %93.9 bulunmuştur.
13. Histolojik değerlendirme ile *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların tümünde, antral dokuda mikroorganizmalar görülmüş, 7 hastada diğer tanı yöntemleri negatif iken, dokuda tek tük *H. pylori* benzeri mikroorganizmalara rastlanmıştır. Histolojinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %90.3 bulunmuştur.
14. *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların hepsinde histolojik olarak gastrit bulguları saptanmış olup, %92.6'sında kronik gastrit, %6.3'ünde aktivite bulguları gösteren kronik gastrit, %1'inde akut gastrit gözlenmiştir.
15. Endoskopik olarak antrumda nodüler görünümü olan *H. pylori* pozitif hastaların %60'ında histoloji ile lenfoid folliküller saptanmıştır.
16. Tedavi sonrası endoskopi yapılan 22 hastanın 11'inde (%50), üre solunum testi yapılan 25 hastanın 14'ünde (%56) *H. pylori*'nin eradike edildiği gösterilmiştir. Toplam eradikasyon oranı %53.2 bulunmuştur.
17. Eradikasyon sağlanan 25 hastanın 22'sinin (%88) şikayetinin kalmadığı, eradikasyon olup olmadığına bakılmaksızın, tedavi sonrası kontrole gelen 89 hastadan 48'inin (%53.9) yakınmalarının geçtiği öğrenilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ashorn M, Maki M, Ruuska T, et al. Upper gastrointestinal endoscopy in recurrent abdominal pain of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:273-277.
2. Mitchell HM, Bohane TD, Tobias V, et al. Helicobacter pylori infection in children: potential clues to pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:120-125.
3. Huang FC, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Shun CT. Long-term follow-up of duodenal ulcer in children before and after eradication of Helicobacter pylori. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:76-80.
4. Giacomo CD, Fiocca R, Villani L, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis: clinical, serological and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:310-316.
5. Rosenstock S, Kay L, Rosenstock C, Andersen LP, Bonnevie O, Jorgensen T. Relation between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms and syndromes. *Gut* 1997;41:167-176.
6. Holtmann G, Talley NJ, Mitchell H, Hazell S. Antibody response to specific H. pylori antigens in functional dyspepsia, duodenal ulcer disease, and health. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1222-1227.
7. Qvist N, Rasmussen L, Axelsson CK. Helicobacter pylori-associated gastritis and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:133-137.
8. Li YY, Hu PJ, Du GG, Hazell SL. The prevalence of Helicobacter pylori infection in the peoples Republic of China. *Am J Gastroenterol* 1991;86:446-449.
9. Studenikin MY, Nijevitch AA, Mutalov AG. Consideration of Helicobacter pylori infection in childhood: immune response, endoscopic and morphological finding. *Acta Paediatr Japon* 1995;37:551-556.

10. Snyder JD, Hardy SC, Thorne GM, Hirsch BZ, Antonioli DA. Primary antral gastritis in young American Children. *Dig Dis Sci* 1994;39:1859-1863.
11. Stolte M, Eidt S. Helicobacter pylori and the evolution of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 Suppl 214:13-16.
12. Casswall TH, Alfven G, Drapinski M, Bergström M, Dahlström KA. One-week treatment with omeprazole, clarithromycin, and metronidazole in children with Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:415-418.
13. Tirén U, Sandstedt B, Finkel Y. Helicobacter pylori gastritis in children: efficacy of 2 weeks of treatment with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole. *Acta Paediatr* 1999;88:166-168.
14. Gormally S, Drumm B. Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1994; 70:165-166.
15. Vandenas Y, Blecker U. Helicobacter pylori infection in children. *Acta Paediatr* 1998; 87:1105-1112.
16. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273-1275.
17. Rune SJ. History of Helicobacter infection. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl 214):2-4.
18. Sullivan PB, Thomas JE, Wight DGD, et al. Helicobacter pylori in Gambian children with chronic diarrhoea and malnutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:189-191.
19. Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, et al. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various population. *J Clin Microbiol* 1989;27:870-1873.
20. Özden A, Dumlu Ş, Dönderici Ö ve ark. Helicobacter pylori infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992;3:664-668.
21. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, et al. The prevalence of Helicobacter pylori – positive serology in asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:252-256.
22. Oliveria AMR, Rocha GA, Queiroz DMM, et al. Evaluation of enzyme – linked immunosorbent assay for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in

- children from different age groups with and without duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:157-161.
23. Doğancı T, Kansu A, Doğancı L, Girgin N. *Helicobacter pylori* seroprevalence in children, aged 6 months to 5 years old, in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 1998;2:138-145.
 24. Sitas F, Forman D, Yarnell JWG, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. *Gut* 1991;32:25-28.
 25. Langenberg W, Rauws EAJ, Oudbier JH, Tytgat GNJ. Patient-to-patient transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. *J Infect Dis* 1990;161:507-511.
 26. Khandaker MAK, Scott A, Eastwood MA, Palmer KR. Do teeth predispose to duodenal ulcer relapse? *Gut* 1991;32:A1207.
 27. Casswall TH, Nilsson HO, Bergström M, et al. Evaluation of serology, ¹³C-Urea breath test, and polymerase chain reaction of stool samples to detect *Helicobacter pylori* in Bangladeshi children. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:31-36.
 28. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces. *Lancet* 1992;340:1194-1195.
 29. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991;337:1503-1506.
 30. Gold BD, Khanna B, Huang LM, Lee CY, Banatvala N. *Helicobacter pylori* acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity. *Pediatr Res* 1997;41:641-646.
 31. Giacomo C, Lisato L, Negrini R, Licardi G, Maggiore G. Serum immune response to *Helicobacter pylori* in children: Epidemiologic and clinical applications. *J Pediatr* 1991; 119:205-210.
 32. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-363.
 33. Lee A. The nature of *Helicobacter pylori*. *Scan J Gastroenterol* 1996; 31 Suppl 214:5-8.

34. Goodwin CS, Armstrong. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol* 1990;9:1-13.
35. Tomb JF, Sutton G, Glodek A, et al. The complete DNA sequence of the *Helicobacter pylori* genome. *Gut* 1996;39(Suppl 2):A2.
36. Atherton JC, Peek RM, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathologic importance of heterogenicity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92-99.
37. Peura DA. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis. *Am J Med* 1996;100:19S-26S.
38. Mitchell HM, Hazell SL, Bohane TD, Hu P, Chen M, Li YY. The prevalence of antibody to CagA in children is not a marker for specific disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:71-75.
39. Carrick J, Lee A, Hazell S, et al. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989;30:790-797.
40. Malfertheimer P, Boce G. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:1-8.
41. Peterson WL, Barnett CC, Evans Jr DI, et al. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2038-2043.
42. Moss SF, Legon S, Davies J, Calam J. Cytokine gene expression in *Helicobacter pylori* associated antral gastritis. *Gut* 1994;35:1567-1570.
43. Salim AS. The relationship between *Helicobacter pylori* and oxygen – derived free radicals in the mechanism of duodenal ulceration. *Intern Med* 1993;32:359-364.
44. Wyatt JI. Gastritis and its relation to gastric carcinogenesis. *Sem Diag Pathol* 1991;8:137-148.
45. Price AB. The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209-222.
46. Whitehead R, Truelove SC, Oear MWL. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopie biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972;25:1-11.

47. Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Dig Dis* 1973;18:426-40.
48. Glass GBJ, Pitchumoni CS. Atrophic gastritis. Structural and ultrastructural alterations, exfoliative cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes, and clinical associations and sequelae. *Hum Pathol* 1975;6:219-250.
49. Bujanover Y, Konikoff F, Baratz M. Nodular gastritis and *Helicobacter pylori*. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1990;11:41-44.
50. Rosh JR, Kurfist LA, Benkov KJ, et al. *Helicobacter pylori* and gastric lymphonodular hyperplasia in children. *Am J Gastroenterol* 1992;87:135-139.
51. Robert ME, Weinstein WM. *Helicobacter pylori* – associated gastric pathology. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:59-72.
52. Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ. *Campylobacter pyloridis* – associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology* 1988;94:33-40.
53. Strickland RG, Fenoglio – Preiser CM. Gastritis – classification and histology then and now. In: Marshall BJ, McCallum RW, Guerrant RL (eds.) *Helicobacter pylori in Peptic Ulceration and Gastritis*. Blackwell Scientific Publications Inc., Boston, 1991;pp.1-18.
54. Oderda G, Vaira D, Holton J, et al. Serum pepsinogen I and IgG antibody to *Campylobacter pylori* in non – specific abdominal pain in childhood. *Gut* 1989;30:912-916.
55. Czinn SJ, Dahms BB, Jacobs GH, et al. *Campylobacter*-like organisms in association with symptomatic gastritis in children. *J Pediatr* 1986;109:80-83.
56. Oderda G, Holton J, Altare F, et al. Amoxicillin plus tinidazole for *Campylobacter pylori* gastritis in children: Assessment by serum IgG antibody, pepsinogen I, and gastrin levels. *Lancet* 1989;1:690-692.
57. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Eng J Med* 1991;324:1043-1048.
58. Drumm B, Sherman P, Cutz E, et al. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987;316:1557-1561.

59. De Giacomo C, Fiocca R, Villani L, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis: Clinical, serological and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:310-316.
60. Hassall E, Dimmick JE. Unique features of Helicobacter pylori disease in children. *Dig Dis Sci* 1991;36:417-423.
61. Wyatt JJ, Rathbone BJ, Dixon MF, et al. Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987;40:841-848.
62. Drumm B. Helicobacter pylori in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:169-182.
63. Nord KS. Peptic Ulcer. In: Lebenthal E(ed). *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. (2nd ed) Raven Press, New York 1989; p:815-827.
64. Sipponen P, Varis K, Fraki O, et al. Cumulative 10 year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:866-873.
65. Blum AL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 Suppl 214:24-27.
66. Drumm B and others. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings and clinical course. *Pediatrics* 1988;82:410-414.
67. Chiang BL, Chang MH, Lin MI, et al. Chronic duodenal ulcer in children: Clinical observation and response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:161-165.
68. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organism, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987;93:371-383.
69. Megraud F, Lamouliatte H. Helicobacter pylori and duodenal ulcer: evidence suggesting causation. *Dig Dis Sci* 1992;37:769-772.
70. Gormally S, Sherman PM, Drumm B. Gastritis and peptic ulcer disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. (2nd ed) Mosby-Year Book, Missouri 1996;p:506-527.

71. Shabib SM, Cutz E, Drumm B, Sherman PM. Association of gastric metaplasia and duodenitis with *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Clin Pathol* 1994;102:188-191.
72. Bonamico M, Mariani P, Magliocca FM, et al. *Helicobacter pylori* duodenal colonization in children. *Acta Paediatr* 1997;86:356-360.
73. Hussel T, Isaacson PG, et al. The response of cells from low grade B cell lymphomas of MALT to *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1993;342:571-578.
74. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591-1594.
75. Bourke B, Jones N, Sherman P. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1-13.
76. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* and early gastric cancer. *Gut* 1994;35:1372-1374.
77. O'Morain C, Buckley M. *Helicobacter pylori* and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31 Suppl 214:28-30.
78. Camilleri M. Nonulcer dyspepsia: a look into the future. *Mayo Clin Proc* 1996;71:614-622.
79. Bernersen B, Johnsen R, Bostad L, et al. Is *Helicobacter pylori* the cause of dyspepsia? *BMJ* 1992;304:1276-1279.
80. Trespi E, Broglia F, Villani L, et al. Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:884-888.
81. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pain: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child* 1958;33:165-170.
82. Oberlander TF, Rappaport LA. Recurrent abdominal pain during childhood. *Pediatr Rev* 1993;14:313-318.
83. Functional recurrent abdominal pain In: Roy CC, Silverman A, Alagille D (eds). *Pediatric Clinical Gastroenterology* (4th ed). Mosby-Year Book, Baltimore, 1995;p:522-537.
84. Crabtree JE, Mahony MJ, Taylor JD, et al. Immune responses to *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *J Clin Pathol* 1991;44:768-771.

85. Oderda G, Vaira D, Holton J, Dowsett JF, Ansaldi N. Serum pepsinogen 1 and IgG antibody to *Campylobacter pylori* in nonspecific abdominal pain in childhood. *Gut* 1989;30:912-916.
86. Hardikar W, Feekery C, Smith A, Oberklaid F, Grimwood K. *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:148-152.
87. Van der Meer SB, Forget PP, Loffeld RJLF, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr* 1992;151:799-801.
88. Wewer V, Andersen LP, Paerregaard A, et al. The prevalence and related symptomatology of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1998;87:830-835.
89. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* – positive serology in asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:252-256.
90. Adler-Shohet F, Palmer P, Reed G, Edwards K. Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in normal children. *Ped Infect Dis J* 1996;15:172-174.
91. Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, et al. The role of *Helicobacter pylori* in recurrent, functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol* 1992;87:347-349.
92. Ashorn M, Ruuska T, Karikoski R, Miettinen A, Maki M. *Helicobacter pylori* gastritis in dyspeptic children. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:203-208.
93. Farrell MK. Dr. Apley meets *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:118-119.
94. Gormally SM, Prakash N, Durnin MT, et al. Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1995;126:753-756.
95. Cadranel S. Pediatric *Helicobacter pylori* infection. In: Marshall BJ, McCallum RW, Guerrant RL (eds.) *Helicobacter pylori* in Peptic Ulceration and Gastritis. Blackwell Scientific Publications Inc., Boston, 1991;pp:210-220.
96. Glupczynski Y. Microbiological and serological diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: an overview. *British Med Bull* 1998;54:175-186.

97. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JI. Evaluation of commercial ELISA for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 1991;44:326-328.
98. Talley NJ, Newell DG, Ormand JE, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori*: comparison of Enzyme-Liked Immunosorbent Assays. *J Clin Microbiol* 1991;29:1635-1639.
99. Marshall BJ. Practical diagnosis of *Helicobacter pylori*. In: Marshall BJ, McCallum RW, Guerrant RL (eds.) *Helicobacter pylori* in Peptic Ulceration and Gastritis. Blackwell Scientific Publications Inc., Boston, 1991;pp:139-159.
100. Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;339:893-895.
101. Ament ME, Christie DL. Upper gastrointestinal fiberoptic endoscopy in pediatric patients. *Gastroenterology* 1977;72:244-248.
102. Rowland M, Drumm B. Clinical significance of *Helicobacter* infection in children. *British Med Bull* 1998;54:95-103.
103. Rowland M, Lambert I, Gormally S, et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1997;131:815-820.
104. Bell GD. Clinical practice – breath tests. *British Med Bull* 1998;54:187-193.
105. Hassall E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991;36:417-423.
106. Westblom TU. Laboratory diagnosis and handling of *Helicobacter pylori*. In: Marshall BJ, McCallum RW, Guerrant RL (eds.) *Helicobacter pylori* in Peptic Ulceration and Gastritis. Blackwell Scientific Publications Inc., Boston, 1991;pp:81-91.
107. Walsh D, Goggin N, Rowland M, Durnin M, Moriarty S, Drumm B. One week treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child* 1997;76:352-355.
108. Engstrand L, Graham DY, El-Zaatari FAK. Reverse transcription and PCR amplification of the rRNA for the detection of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1992;30:912-916.

109. Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1996;31 Suppl 214:44-46.
110. Oksanen K, Kainulainen H, Ruuska T, Maki M, Ashorn M. Reverse transcription – polymerase chain reaction in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Finnish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:252-256.
111. Harris A. Current regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *British Med Bull* 1998;54:195-205.
112. Blecker U. *Helicobacter pylori* disease in childhood. *Clin Pediatr* 1996;April:175-183.
113. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995;12:984-990.
114. Marshall BJ. Treatment of *Helicobacter pylori*. In: Marshall BJ, McCallum RW, Guerrant RL (eds.) *Helicobacter pylori in Peptic Ulceration and Gastritis*. Blackwell Scientific Publications Inc., Boston, 1991;pp:160-186.
115. Hosking SW, Ling TKW, Yung MY, et al. Randomised controlled trial of short term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *BMJ* 1992;305:502-504.
116. Rauws EA, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GN. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988;94:33-40.
117. Peterson WL, Graham DY, Marshall B, et al. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1860-1864.
118. Logan RPH, Gummert PA, Hegarty BT, et al. Clarithromycin and omeprazole for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;340:239.
119. Lee A. Prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1996;215:11-15.
120. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991;100:1495-1501.

121. Gürakan F, Koçak N, Yüce A. Helicobacter pylori serology in childhood. Turk J Pediatr 1996;38:329-334.
122. Raymond J, Bergeret M, Benhamou H, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of Helicobacter pylori in children. J Clin Microbiol 1994;32:461-463.
123. Akyön Y, Hascelik G, Senocak ME, Gedikoglu G, Ozturk H. Prevalence of Helicobacter pylori in children. In: Newell et al (eds) Campylobacters, Helicobacters and related organisms. Plenum Press, New York, 1996;pp:437-439.
124. Sitas F, Forman D, Yarnell JWG, et al. Helicobacter pylori infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. Gut 1991;32:25-28.
125. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. JAMA 1995;273:729-734.
126. Reifen R, Rasooly I, Drumm B, Murphy K, Sherman P. Helicobacter pylori infection in children: is there specific symptomatology? Dig Dis Sci 1994;39:1488-1492.
127. Chong SKF, Lou Q, Asnicar MA, et al. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. Pediatrics 1995;96:211-215.
128. McCallum RW, Caldwell SH, Marshall BJ. Nausea, vomiting, and Helicobacter pylori. In: Marshall BJ, McCallum RW, Guerrant RL (eds.) Helicobacter pylori in Peptic Ulceration and Gastritis. Blackwell Scientific Publications Inc., Boston, 1991;pp:187-200.
129. Luthra GK, DiNuzzo AR, Gourley WK, Crowe SE. Comparison of biopsy and serological methods of diagnosis of Helicobacter pylori infection and potential role of antibiotics. Am J Gastroenterol 1998;93:1291-1296.
130. Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, Alvarez F, Russo P, Seidman E. Accuracy of the ¹³C-urea breath test in diagnosing Helicobacter pylori gastritis in pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:59-62.
131. Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P, et al. Detection of Helicobacter pylori infection in children with a standardized and simplified ¹³C-urea breath test. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:275-280.

132. Jones NL, Bourke B, Sherman PM. Breath testing for *Helicobacter pylori* infection in children: A breath of fresh air? *J Pediatr* 1997;131:791-793.
133. Murata H, Kawano S, Tsuji S, et al. Evaluation of PyloriTek test for detection of *Helicobacter pylori* infection in cases with and without eradication therapy. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2102-2105.
134. Thijs JC, Zwet AAV, Thijs WJ. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2125-2129.
135. Laine L, Suchower L, Johnson E, Ronca P, Neil G. Accuracy of CLOtest after *Helicobacter pylori* therapy. *Gastrointest Endosc* 1998;47:250-253.
136. Tokunaga Y, Shirahase H, Yamamoto E, Gouda Y, Kanaji K, Ohsumi K. Semiquantitative evaluation for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in relation to histological changes. *Am J Gastroenterol* 1998;93:26-29.
137. Rutigliano, V, Ierardi E, Francavilla R, et al. *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia in childhood: clinical pattern, diagnostic techniques, and bacterial strains. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:296-300.
138. Talamini G, Zamboni G, Cavallini G. Antral mucosal *Helicobacter pylori* infection density as a risk factor of duodenal ulcer. *Digestion* 1997;58:211-217.
139. Sherman PM. Peptic ulcer disease in children: diagnosis, treatment, and the implication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:707-725.
140. Axon ATR. Eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996;31 Suppl 214:47-53.
141. Lerang F, Moum B, Ragnhildstveit E, et al. Simplified 10 day bismuth triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection: experience from clinical practice in a population with a high frequency of metronidazole resistance. *Am J Gastroenterol* 1998;93:212-216.
142. Bardhan KD, Dallaire C, Eisold H, Duggan AE. Ranitidine bismuth citrate with clarithromycin for the treatment of duodenal ulcer. *Gut* 1997;41:181-186.
143. Chiba N. Omeprazole and clarithromycin with and without metronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2139-2143.

144. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1432-1435.
145. Mégraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *British Med Bull* 1998;54:207-216.
146. Yang HB, Sheu BS, Su IJ, Chien CH, Lin XZ. Clinical application of gastric histology to monitor treatment of dual therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Dis Sci* 1997;42:1835-1840.
147. Dinler G, Özen H, Koçak N, Yüce A, Gürakan F. Detection of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1118.

