

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜST GİS YAKINMALI ÇOCUKLARDA *HELICOBACTER  
PYLORI* ENFEKSİYONUNUN TANI VE TEDAVİSİNDE  
DIŞKI ANTİJEN TESTİ VE SEROLOJİNİN ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Hazırlayan  
Dr. Zehra TİRYAKİ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Erhun KASIRGA**

**Manisa, 2006**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime olan katkılarından ve göstermiş olduğu özveriden dolayı, Sayın Hocam Prof. Dr. Ali ONAĞ'a,

Tezimin tamamlanmasında gösterdiği yakın ilgi, gayret ve titizlikten dolayı, değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım, Sayın Doç. Dr. Erhun KASIRGA'ya,

Eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Sayın hocalarım, Prof. Dr. Betül ERSOY, Doç. Dr. Nermin TANSUĞ, Doç. Dr. Őenol CoŐkun, Doç. Dr. Hasan YÜKSEL, Doç. Dr. İpek AKİL, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin GÜLEN, Yrd. Doç. Dr. Muzaffer POLAT ve Yrd. Doç. Dr. Pelin ERTAN'a,

Asistanlığım boyunca desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca bu süre içerisinde desteğini hiç esirgemeyen eŐim Özgür TİRYAKİ'ye ve varlığıyla beni hep mutlu eden kızım Zeynep'e de teşekkür ederim.

**Dr. Zehra Tiryaki**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>v</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Tarihçe .....	2
2.2. Epidemiyoloji .....	3
2.2.1. Prevalans .....	3
2.2.2. Hp İçin Rezervuar .....	4
2.2.3. Hp Enfeksiyonunun Geçiş Şekli .....	4
2.3. Morfolojik Özellikler .....	6
2.4. Fizyolojik Özellikler Ve Üreme .....	6
2.5. Patogenez .....	7
2.5.1. Konak Savunmasından Korunma.....	7
2.5.2. Gastrik Kolonizasyon .....	9
2.5.3. Doku Hasarı .....	9
2.6. Klinik.....	10
2.6.1. Dispepsi .....	11
2.6.2. Kronik Tekrarlayan Karın Ağrısı .....	11
2.6.3. Gastrit .....	13
2.6.4. Peptik Ülser.....	13
2.6.4.1. Primer Peptik Ülser.....	14
2.6.4.2. Sekonder Peptik Ülser .....	15
2.6.5. Gastrik Kanser .....	16
2.6.6. MALT Lenfoma.....	17
2.6.7. Nongastrointestinal Manifestasyonlar .....	17
2.7. Tanı Yöntemleri .....	18

2.7.1. İstatistiki Kavramlar .....	18
2.7.2. Test Tipleri .....	19
2.7.2.1. İnvaziv Testler.....	20
2.7.2.1.1. Histoloji .....	21
2.7.2.1.2. Hızlı Üreaz Testi .....	21
2.7.2.1.3. Kültür.....	22
2.7.2.2. Noninvaziv Testler .....	23
2.7.2.2.1. Seroloji .....	23
2.7.2.2.2. Üre Nefes Testi .....	24
2.7.2.2.3. Dışkı Antijen Testi .....	26
2.7.2.2.4. Tam Kan Antijen Testi.....	27
2.7.3. Test Seçimi .....	28
2.8. Tedavi.....	29
2.8.1. Hp Tedavisinde Kullanılan İlaçlar .....	29
2.8.2. Tedavi Rejimi .....	30
2.8.3. Kür Tespiti .....	32
2.8.4. Eradikasyon Tedavisinde Başarısızlık.....	33
2.8.5. Yeni Ve Modifiye Eradikasyon Rejimleri.....	33
2.8.6. Alternatif Tedavi Yaklaşımları.....	34
2.8.7. Aşılama .....	34
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>6. ÖZET .....</b>	<b>64</b>
<b>7. İNGİLİZCE ÖZET.....</b>	<b>67</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>88</b>

## KISALTMALAR

<b>CagA</b>	sitotoksin ilişkili toksin A
<b>CLO</b>	<i>Campylobacter Like Organism</i>
<b>DNA</b>	deoksiribonükleik asit
<b>ELISA</b>	<i>enzyme linked immunoabsorbent assay</i>
<b>Gi</b>	gastrointestinal
<b>HE</b>	<i>Hematoxylin-Eosin</i>
<b>HLA</b>	<i>Human leukocyte antigene</i>
<b>Hp</b>	<i>Helicobacter pylori</i>
<b>HpSA</b>	<i>Helicobacter pylori stool antigen</i>
<b>Ig</b>	immunglobulin
<b>İTP</b>	immun trombositopenik purpura
<b>kDa</b>	kilodalton
<b>LPS</b>	lipopolisakkarit
<b>MALT</b>	<i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue</i>
<b>Mb</b>	megabayt
<b>MIC</b>	<i>Minimal İnhibition Concentration</i>
<b>NASPGHN</b>	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</i>
<b>Nm</b>	nanometre
<b>NSAİ</b>	nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
<b>PCR</b>	<i>Poymerasee Chain Reaction</i>
<b>PNL</b>	polimorfonükleer lökosit
<b>PPI</b>	proton pompa inhibitorü
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>Th</b>	<i>T helper</i>
<b>ÜNT</b>	üre nefes testi
<b>VacA</b>	vakuolizan toksin A
<b>WHO</b>	<i>World Health Organisation</i>
<b>Yy</b>	yüzyıl

## I. GİRİŞ

Hp enfeksiyonu, dünyada en sık rastlanan enfeksiyonlardan biridir (1). Hp erişkinlerde ve çocuklarda kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının en önemli nedenidir (1,2).Hp, kronik gastrit ve peptik ülser yanında ektragastrintestinal ve malign hastalıklara da yol açabilir (3-5). Bununla birlikte Hp enfeksiyonu asemptomatik olarak da kalabilmektedir (6,7). Sosyokültürel düzeyi düşük toplumlarda daha sık görülen bu enfeksiyon daha çok çocukluk çağıında alınmaktadır (8-9).

Kronik tekrarlayıcı karın ağrısı ve dispepsi çocuklarda sık rastlanan sorunlardır. Hp; gastrit, duodenit ve peptik ülser yoluyla çocuk ve adolesanlarda kronik karın ağrısına yol açabilir, ayrıca nonülser dispepsi saptanan kişilerde de neden olarak karşımıza çıkabilir. Günümüzde duodenal ülser yokluğunda Hp enfeksiyonunun kronik tekrarlayıcı karın ağrısına yol açıp açmadığı tartışılmakta olan bir konudur (10-15).

Yeni bir test olan HpSA testi tüm yaş grubundaki çocuklarda uygulama kolaylığı, ucuzluğu ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle ilgi toplamaktadır. Hp enfeksiyonunu saptamada noninvaziv yöntemler arasında yer alan serolojik yöntemler de oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (16-19).

Çalışmadaki amacımız; üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde HpSA ve HplgG testlerinin önemini belirlemek, tedavi sonrasında Hp enfeksiyonunun eradikasyon oranını tespit etmek, üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonunun yakınmaların özellikleri üzerinde etkisinin olup olmadığını ve Hp enfeksiyonlu çocuklarda yakınmaların ortaya çıkışında sosyoekonomik koşulların etkili olup olmadığını saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

*Helicobacter* türleri insan ve hayvanların gastrointestinal sisteminde yaygın olarak görülen mikroaerofilik spiral şekilli mikroorganizmalardır. Doğada, kontamine su kaynaklarında görülen bu mikroorganizmanın 20 türü tespit edilmiştir. Filogenetik olarak *Arcobacterilere* yakın olmalarına rağmen 16SrRNA dizileri farklıdır. Konak ve doku tropizmi gösteren *helicobacter* türleri arasında insanlarda gastrointestinal patolojiye neden olan Hp'nin insanlarla evrimsel bir birlikteliği olduğu düşünülmektedir. Aseptomatik kişilerde özellikle midenin antrum bölgesinde mukus tabakası içerisine yerleşir. Henüz tam olarak kanıtlanmamış bazı enzim ve toksinleri mide pH'sını etkileyen konağa ait faktörlerin de yardımıyla nonülser dispepsiden gastrit ve karsinomlara kadar değişen ciddi patolojilere yol açabilir. Bu genusta yer alan diğer mikroorganizmalar farklı hayvan türlerine karşı konak tropizmi gösterirler. Ancak, ilişkilerin tümünde gastrointestinal sistem doku ve organlarına karşı tropizm görülür (20).

### 2.1. Tarihçe

Hp ile gastroduodenal patoloji arasındaki ilişki ilk defa *Warren R* (1979) tarafından fark edilmiş ve mikroorganizma invitro şartlarda ilk defa *Marshall B* (1982) tarafından üretilmiştir. Ancak 1700 yaşındaki *Colombian* mummyalarının gastrik muhtevalarında Hp antijenlerinin gösterilmesi bu mikroorganizmanın insanlık tarihi kadar eski olduğunu düşündürmektedir. Gastroduodenal patoloji ile mikroorganizma arasındaki olası ilişki 19. yy'ın ikinci yarısından itibaren ilgi çekmeye başlamıştır. *Letulle M.* ve *Bottcher G.*'nin (1875) ülseratif lezyonların çevresindeki dokularda bakteriyel kolonizasyonu göstermesi ile başlayan çalışmalar 1985'li yıllardan sonra hız kazanmıştır. Hp grup 1 karsinojenler arasında yer almaktadır (*WHO-IARC-1994*) (20,21).

## **2.2. Epidemiyoloji**

Hp enfeksiyonu dünyada en sık görülen enfeksiyondur. Hp tüm dünyada insanların en az %50'sinde gastrointestinal sistemde görülmekle birlikte insidansı az gelişmiş ülkelerde %60-80 lere ulaşır; gelişmiş ülkelerde bu oran beslenme, hijyen ve antibiyotik kullanımına bağlı olarak %5-10'a kadar düşebilmektedir. Bu bakteri ile enfekte olanların çoğu asemptomatiktir. Fakat konakçıya, bakterinin özelliklerine ve çevresel faktörlere bağlı olarak çeşitli gastrointestinal hastalıklar ortaya çıkabilir. Enfeksiyon yıllarca, olguların çoğunda yaşam boyu devam eder. Enfeksiyonu taşıyan olguların bir kısmında gastrik atrofi ve aklorhidri gelişir ve bunlarda bakteriye uygun ortam kalmadığından enfeksiyon ortadan kalkabilir. Bunun dışında spontan kür olmadığı sanılmaktadır.

Kolonize kişilerin en az %10-20'sinde kolonizasyonu takip eden 10 yıl içerisinde bir patolojik atak görülmekte, tekrarlayan ataklarla patolojik doku hasarı artmaktadır. Gastrik karsinomalara bağlı olarak görülen mortaliteden sorumlu olduğu göz önüne alındığında Hp enfeksiyonlarının insanlarda yüksek morbidite ve mortalite hızına sahip olduğu görülür.

### **2.2.1. Prevalans**

Gelişmiş ülkelerde 10 yaşına kadar Hp pozitifliği %10'dan azdır. Birinci dünya savaşıdan sonra bu ülkelerde sosyoekonomik gelişme ile birlikte yaşam kalitesinin yükselmesi enfeksiyonun yeni kuşaklarda azalmasına yol açmıştır. Son 25 yılda gelişmiş ülkelerde Hp enfeksiyonunda %50 azalma olduğu tahmin edilmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve yaşam boyu devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun yaklaşık %80'i 20 yaşından önce enfekte olmaktadır. Hp insidansı gelişmiş ülkelerde %1/yıl'dan az, gelişmekte olan ülkelerde %5-10/yıl arasındadır.



Ekonomik durumu iyi olanlarda ve yüksek eğitim görenlerde Hp görülme sıklığı düşüktür. Alkol, sigara ve antiinflamatuvar kullanımı ile Hp prevalansı arasında ilişki yoktur. Hp enfeksiyonunun seksüel yolla geçtiğine dair delil saptanmamıştır. Hp ile enfekte olmada çocukluk çağı sosyoekonomik koşullar belirleyicidir. Birden fazla çocuk, aynı yatağı veya odayı paylaşma, yatılı okulda yaşama durumlarında prevalans yüksektir.

### **2.2.2. Hp İçin Rezervuar**

Veteriner ve mezbaha işçilerinde Hp prevalansının yüksek olması nedeniyle öncelikle bir zoonotik rezervuar düşünülmüştür. Fakat herhangi bir hayvan rezervuar için delil henüz tespit edilmemiştir. Et yemeyenler ve yiyenler arasında fark yoktur. Doğal rezervuar insan gibi görünmektedir.

### **2.2.3. Hp Enfeksiyonunun Geçiş Şekli**

İnsandan insana geçiş lehine deliller;

-Çevrede saptanamaması, hayvan rezervuar gösterilememesi

-Birlikte yaşayanlarda; yurt, akıl hastanesi, yetimhanede yaşayanlarda prevalansın yüksek olması

-Aile içi enfeksiyon gibi görülmesi; ebeveynleri Hp pozitif olan çocuklarda prevalansın yüksek olması

Bunlar insandan insana geçişin indirekt bulgularıdır. Hangi tip temasın enfeksiyon riskini artırdığı bilinmemektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar horizontal geçişin mümkün olduğunu göstermektedir.

Oral-oral geçiş lehine deliller;

-Mide pH çalışmaları ve túbaja bağlı endemilerin görülmesi

-Gastroenterologlarda ve dahiliye uzmanlarında Hp pozitifliğinin yüksek gösterilmesi

-Dental plakta ve tükrükte gösterilmiş olması

- Oral-oral geçen viral enfeksiyonlarla korelasyonun gösterilmesi
- Endoskopi ile nazokomiyal geçiş

Fekal-oral geçiş lehine deliller;

- Su kaynaklı olduğu yönündeki bildiriler
- Dışkıda Hp'nin üretilmiş olması
- Seksüel geçişin bildirilmemesi

Nehir sularında Hp DNA'sı tespit edilmiş, ancak kültür başarısız olmuştur. *Shigella* enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Tüm çalışmalara rağmen Hp'nin esas kaynağı ve geçiş yolu kesin olarak saptanamamıştır. Gelişmiş ülkelerde eradikasyondan sonra reenfeksiyon olasılığı %0.3-7/yıl iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %6-14/yıl'dır. Ayrıca ocuklarda reenfeksiyon oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal hastalıklarda Hp prevalansı tablo 1'de gösterilmiştir (1,20,22,23).

**Tablo 1.1.** Gastrointestinal hastalıklarda Hp prevalansı (%)

Kronik aktif gastrit	70-90
Atrofik gastrit	44-97
Nonülser dispepsi	41-78
Duodenal lser	78-100
Gastrik lser	58-96
MALT lenfoma	92
İntestinal metaplazi	59-93
Displazi	87-100

### 2.3. Morfolojik Özellikler

Hp virgöl, S veya spiral şeklinde görülebilen, 2.5-5 x 0.5-1 mm boyutlarında sporsuz, kapsülsüz, bipolar yerleşimli altı- sekiz adet flajelası ile son derece hareketli olan gram negatif mikroorganizmadır. Dışkıda yapılan boyalı preparasyonlar ve kültürlerden hazırlanan preparatlarda hücre duvarı DNA'sı ve RNA'sı degrade olmuş koklar şeklinde görülebilir. Dormand form olarak tanımlanan bu formların tekrar çoğalma ve enfeksiyon yapma yetenekleri yoktur.

Hp hücre duvarında 20'den fazla farklı protein bulunmasına karşılık major yapı elemanı lipopolisakkarittir (LPS). LPS'i diğer gram negatif bakterilerin LPS'lerinden bazı farklılıklar gösterir. Hp LPS'inde lipid A bulunmaz. Yağ asitlerinde altı olan zincir sayısı dörde düşmüş, buna karşılık zincirdeki karbon sayısı artmış ve zincir uzamıştır. Böylece endotoksin aktivitesini yitiren LPS'in antijenik gücü diğer patojenlere göre 1/1000 oranında azalmıştır. Ayrıca, O-spesifik zincirde yer alan tekrarlayan lewis tipi karbonhidrat antijenleri insan eritrosit ve mide mukoza hücrelerinin yüzeyinde yer alan lewis antijenleri ve O grubu insan eritrositlerindeki H-1 antijenleri ile yapısal olarak homologdur. Bu özellikler kronik kolonizasyonu, immun toleransı veya kronik enfeksiyonlara bağlı otoimmün patolojiyi yaratır.

Hp suşlarında kromozomal DNA 1.68-1.73 Mb büyüklüğündedir. Genomda 1500 kadar genetik yapı bulunur. Bunların 300 tanesi membran proteilerini kodlar. Kromozomal DNA dışında suşların %40'ında 1.5-23.3 kb'lık bir plazmid bulunur (18,20).

### 2.4. Fizyolojik Özellikler ve Üreme

Hp mikroaerofilik bir mikroorganizma olup %5 oksijen varlığında üreyebilir. Ancak sitokrom oksidaz ve asetil koenzim A dekarboksilaz enzimlerine sahiptir, bu nedenle daha yüksek oranda oksijeni ve

karbondioksidi tolere eder. Optimal üreme ısı 37°C olup 25-42 °C'ler arasında da üreyebilir. Asidofilik değildir. Optimal üreme pH'sı 6.8-7 olup 4.1'in altında üreyemez. Ancak üreli ortamlarda ürenin hidrolizi ile ortamın pH'sını değiştirerek üremeye devam eder. Hp, glukoz metabolizması ile ilgili enzimleri bulunmasına rağmen karbohidratları kullanmaz, buna karşılık metabolizmaları için gerekli olan enerjiyi aminoasitlerden, üreden ve karbondioksitten sağlar. İzolasyon için özellikle at veya koyun kanlı *Colombia* agar, *Brucella* agar gibi besiyerleri kullanılmaktadır. Kanlı besiyerlerinde 72-96 saatlik inkübasyon periyodu sonunda 0.5-2 mm çapında şeffaf su damlası şeklinde non-hemolitik koloniler oluşturarak ürerler. Koloni morfolojileri, üreaz ve oksidaz aktiviteleri tanı koydurtucudur (18,20).

## 2.5. Patogenez

Hp'nin patogenezini konak defansından korunma, gastrik kolonizasyon ve gastrik mukozada hasar olmak üzere değerlendirmek mümkündür.

### 2.5.1. Konak Savunmasından Korunma

Hp midede konağa ait örtücü, proteazlar ve salgısal IgA içeren ve epitelyum yüzeyinden lümeneye doğru artan asit gradienti oluşturan visköz mukus tabakası, mide motilitesi ve yetersiz besin kaynakları gibi kolonizasyonu engelleyen faktörlere karşı koyabilecek yapı elemanları, enzim ve toksinlere sahiptir. Bunlar; flajellalar, üreaz enzimi, bağlanmadan sorumlu proteinler (adhezinler), suda çözünür ekstrasellüler mediyatör proteinler, katalaz enzimi, proliferasyonu inhibe eden proteinler, vakuolizan toksin A (VacA) ve sitotoksin ilişkili toksin A (CagA) toksinleri ve *thioredoxin*'dir. Ayrıca antijenik homoloji kronik kolonizasyonun yaratılmasında immun toleransı sağladığı için önemlidir.

Hp'de bir uçta toplanmış ve bakteriyeye 60mm/sn hız yeteneği sağlayan flajellalar kolonizasyonun en önemli aracıdır. Flajellar hareket pH bağımlıdır,

pH 4,1'in altında hareket durur. Üre ve sodyum bikarbonat hareketi uyararak pozitif kemotaksis özelliği gösterir.

Hp suşları total hücre proteinlerinin yaklaşık %5-15'ini oluşturan 550 kDa büyüklüğünde, nikel içeren multimerik bir üreaz enzimi üretirler. Üreaz enzimi üre geni tarafından kodlanan ÜreA ve ÜreB yapısal proteinleri ile ÜreE, F, G ve H yardımcı proteinlerinden oluşur. Yardımcı proteinler apoenzim içerisine nikel insersiyonu için gereklidir. Üreaz enzimi mide sıvısında bulunan üreyi karbamat, amonyak ve karbondioksite hidrolize ederek ortamın pH'sını alkalileştirir. Enzim az miktarda hücre yüzeyinde LPS'ye bağlı olarak bulunabilmesine rağmen bir sitoplazmik protein olup asit pH'ta üretimi artarak hücre yüzeyinde eksprese edilmeye başlar. Böylece Hp midenin asit ortamına karşı direnç kazanmakla kalmaz, asit artışı tarafından provoke edilerek mukustan epitelyum yüzeyine ve oksintik kanallara doğru iner.

Vac A toksini memelilerin epitel hücrelerinde vakuoller oluşturur. Vac A geni tarafından sentezlenen toksin 140 kDa'luk bir prekürsör proteindir, hücre dışına aktif toksin olarak taşınır, pH 1.5-6.6 arasındaki asit ortamda proteolize uğrayarak hücreye bağlanmayı sağlayan ve vakuollerin oluşumuna yol açan iki parçaya ayrılır. Vac A geni tüm suşlarda bulunmasına rağmen entegrasyondaki farklılıklar nedeniyle bazı suşlar toksin oluşturamaz. Toksik suşlar konağın immun yanıtını baskılar.

Cag A; Vac A üreten suşların hemen tamamında görülen ancak vakuol oluşumuna yol açmayan 128 kDa ağırlığında oldukça immunojenik, hidrofilik bir toksindir. Vac A'ya yardımcı olduğu düşünülen bu toksin 20'den fazla ekstrasellüler proteinin üretildiği cag A patolojik gen adası için bir göstergedir. Epitel hücresinde tirozin fosforilasyonunu indükleyerek inflamatuvar cevabı başlatan tirozin kinazı aktive eder.

*Thioredoxin*, proteinleri disülfid bağlarından keserek denatüre eden bir enzimdir. Bu enzim sayesinde Hp mukus tabakası içindeki münleri ve daha da önemlisi Ig'leri (IgA, IgG ve IgM) denatüre ederek immün defanstan korunur.

### **2.5.2. Gastrik Kolonizasyon**

Hp %80-98 oranında mukus içerisinde epitelyum yüzeyine yakın yüksek pH'lı alt kısımda kolonize olur. Sadece %2-20'si epitelyum hücre yüzeyine bağılı olarak görülür. Midede asit sekresyonunun artışı ile Hp'nin mukustan epitelyum yüzeyine ve asit sekrete eden oksintik hücrelere göçü başlar. Mide mukozasında epitelyum hücrelerinin dışında nöroendokrin hücrelere ve nötrofillere karşı da tropizm gösterir. Hp epitelyum hücre yüzeyi ve intraepitelyal alandaki kan grubu antijenlerine, lewis ve H-1 antijenlerine, sialize proteinlere, glukolipid ve glukoproteinlere, fosfolipidlere, bağ dokusu içindeki kollajene bağlanır ve bütünlüğü bozar.

### **2.5.3. Doku Hasarı**

Konak savunma mekanizmalarından kurtulan ve artmış asit sekresyonu ile provake edilen Hp suşları mukustan mukozaya doğru göç ederek epitelyum hücrelerine kısa süreli olarak bağlanırlar. Bu temas histopatolojik ve immunopatolojik hasarı başlatır.

Histopatolojik hasar; epitelyum hücre yüzeyindeki reseptör yapılar ve intraepitelyal aralıklardaki bağ dokusu reseptörlerine tutunan bakteri cag A patoloji gen adası tarafından kodlanan proteinler ve amonyağın da yardımı ile hücre yüzeyi ve bağ dokuda hasar oluşturmaya başlar. Hücrelerde vac A'ya bağılı vakuolizasyon ile mukozal bütünlükte bozulma olur. Yüzeyel proteinleri plazminojeni plazmine çevirerek bağ dokusu matriksindeki kollajen ve fibronektin yapıyı çözerler, bakteriler bu yarıklardan fagositik hücrelerin yardımı ile submukozaya kadar inebilir.

İmmunolojik hasar; epitelyum yüzeyi ile temas eden Hp hücrede timidin kinazı aktive eder. Bu nükleer transkripsiyonal faktörü ve akut faz cevap proteinlerini kodlayan gen bölgesini uyararak IL-8 gibi proinflamatuvar proteinlerin sekresyonunu başlatır. IL-8'in etkisi ile submukozada yer alan kılcallardan lamina propriaya nötrofil ve lenfosit göçü başlar. IL-6,7,12 ve 15 gibi mediyatörler salınır. Spesifik hücresele ve humoral yanıt başlar. IL-12 natural killer hücrelerini uyararak IFN-gamma üretimini başlatır. IFN-gamma etkisi ile epitelyum hücreleri HLA-DR ve HLA-B27 eksprese ederler. Th1(T helper 1) oluşumu ile otoimmünite gelişir, doku hasarı ve atrofi artar. İmmün cevap kesinlikle eradikasyonu sağlamaz. Çünkü bakterinin LPS'i düşük immunojenidir, lewis antijenleri konak lewis antijenleri ile homologdur ve konağa adapte olabilir, amonyak ve *thioredoksin* bakteriyi korur. Homolog proteinler otoimmün cevabın hedefi haline gelir (18,20,24).

## 2.6. Klinik

Hp çocuklukta rekürren kronik gastritin ve duodenal ülserin major sebebi olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte Hp ile rekürren karın ağrısı sendromu arasındaki ilişki henüz tartışmalıdır. Hp enfeksiyonu çocuklukta asemptomatik olabilir (17,20,25,26).

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

hastalık rekürrensi düşük orandadır (<%5-10). Çocukluk çağında mide ve duodenum ülseri sık olmamakla birlikte, hastaneye kabul edilen 2500 çocuk hastadan birinde görüldüğü, Kuzey Amerika'daki büyük merkezlerde ise, primer ve sekonder ülserleri kapsamak üzere yılda 4-6 yeni ülser olgusu saptandığı bildirilmektedir

### **2.6.1. Dispepsi**

Dispepside epigastrik veya üst kadrana lokalize karın ağrısı ve epizodik kusma karakteristiktir. Eşlik eden yakınmalar anoreksi, bulantı, regürjitasyon, erken doyma, postprandiyal abdominal distansiyon, hazımsızlık, geçirmedir. Yapılan incelemelerde etiyolojik faktör saptanırsa organik dispepsi, hiçbir şey saptanamazsa fonksiyonel dispepsi (nonülser dispepsi) söz konusudur. Fonksiyonel dispepsiyi üst GİS'in inflamatuvar, yapısal veya motilite bozukluklarından ayırt ettirecek yakınma ve bulgu yoktur (11). Fonksiyonel dispepsi etiopatogenezinde birçok faktör vardır; mide asit sekresyonu, gastroduodenal dismotilite, visseral hipersensitivite, stres, psikolojik faktörler, Hp enfeksiyonu. Hastaların bir kısmında Hp eradikasyonunun semptom skorlarında azalmaya neden olması nedeniyle birçok araştırmacı Hp ile fonksiyonel dispepsi arasında ilişki olduğunu ileri sürmektedir. Hp pozitif nonülser dispepsili çocuklarda spesifik yakınma bulunamamıştır (27).

### **2.6.2. Kronik Tekrarlayan Karın Ağrısı**

İlk kez 1957'de Apley ve Naish tarafından, üç aydan daha uzun süredir en az 3 ağrı epizodu olarak tanımlanan kronik tekrarlayan karın ağrısı, çocuklarda sık karşılaşılan yakınmalardan biridir. Genellikle nonorganik nedenlidir (11,28,29). Yapısal, enfeksiyöz, inflamatuvar, biyokimyasal neden bulunamayan karın ağrısı fonksiyonel olarak yorumlanmaktadır. Kronik tekrarlayan karın ağrısı çocukluk çağında % 10-15 oranında, en sık olarak da 4-16 yaş arasında görülür. Birçok çocuk normal



aktivitelerini sürdürür ve nadiren doktora başvururlar. Kronik tekrarlayan karın ağrısı gastrointestinal hastalıkların yakınmalarıyla örtüşebilir (14,15). Altta yatan mekanizmalar; gastrik, incebarsak ve rekto-sigmoid kolonun motor kontraksiyonlarının artışı (30,31), gastrointestinal geçiş zamanının uzaması, gastrik ve rektal visseral duyuların artışıdır (32). Kronik tekrarlayan karın ağrısı ile sosyoekonomik koşullar ve psikolojik olaylar arasında ilişki bildirilmiştir (33-40). Kronik tekrarlayan karın ağrısı etyolojisinde Hp enfeksiyonunun rolü olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (5,12,41-44). Kronik tekrarlayan karın ağrılı çocuklarda Hp enfeksiyonunun sıklığı % 7 ile % 44.4 arasında bulunmuştur (13,40,45-49). Hp enfeksiyonunun çocuklarda lokalize epigastrik ağrı (36) ve ağrı nedeniyle gece uyanma (37,38) semptomlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak kronik tekrarlayan karın ağrısı sürecinde Hp enfeksiyonunun yüksek insidansının bu enfeksiyon ile kronik tekrarlayan karın ağrısı arasındaki ilişkiyi kanıtlamayacağını savunan görüşler de vardır (40).

Kronik tekrarlayan karın ağrısının 3 klinik prezentasyonu vardır; izole paroksizmal karın ağrısı, dispepsi ile ilişkili karın ağrısı ve barsak paterninin değişimi ile ilişkili karın ağrısı. Dispepsi ile ilişkili yakınmalar; yemekle ilişkili ağrı, epigastrik lokalizasyonlu ağrı, bulantı, kusma, göğüs arkasında yanma, regürgitasyon, erken doyma, aşırı hıçkırık ve geçirmedir. Barsak paterninde değişiklik ile ilişkili yakınmalar; diyare, konstipasyon, barsakların yetersiz boşalması hissidir. Ayırıcı tanıda anatomik, enfeksiyöz, nonenfeksiyöz, inflamatuvar ve biyokimyasal hastalıkları içeren heterojen bir grup vardır.

Fonksiyonel karın ağrısı hastaların %50'sinde bir saatten ve %40'ında üç saatten kısa, %10'unda daha uzun sürer. Çocuklar genellikle ağrıyı tanımlayamazlar. Genellikle periumblikal bölgenin etrafını gösterirler. Ağrının sırt göğüs ve kalçaya yayılımı nadirdir. Nadiren özellikle yemeklerin yakınmalara yol açtığı öyküsünü verirler. Ağrı çocuğu nadiren uyandırır. Başağrısı, solukluk, bulantı, başdönmesi, yorgunluk %50-70 vakada görülür. Fonksiyonel karın ağrısının etyolojisi ve patogenezi bilinmiyor. Ağrı gerçektir,

çocuk anne ve babanın ağrısını taklit eder ve ağrıyı okul fobisi gibi istenmeyen deneyimlerden kaçmak için bir araç olarak kullanır. Gastrointestinal motilite bozukluğu veya visseral hipersensitivitenin yanı sıra aile öyküsünde ağrı yakınması sık olduğundan genetik maruziyet de patogeneizde düşünülmektedir. Aile öyküsünde irritabl barsak hastalığı, peptik ülser, önceki appendektomi, migren baş ağrısı sıktır. Birçok çocukta büyüyünce kaybolan bu ağrının patofizyolojisinde nöroendokrin gelişim de bir faktör olabilir. Bazı hastalarda baş ağrısı, solukluk, baş dönmesi gibi otonom sinir sisteminin disfonksiyonunu gösteren bulgular mevcuttur (11, 34, 39, 50, 51).

### **2.6.3. Gastrit**

Gastrit, ülser öncüsü olup, çocukluk çağında kronik karın ağrısı nedenleri içinde önemli bir yer tutar. Peptik ülserden 15-20 kat fazla konulan bir tanı olmakla beraber gerçek sıklığı bilinmemektedir. Gastrit mide mukozasının diffüz inflamasyonudur. Akut gastrit genellikle geçici bir durumu yansıtır ve mukozada bol miktarda polimorfonükleer lökosit (PNL) içeren infiltrasyon söz konusudur. Kronik gastritte ise lenfosit ve plazmosit ağırlıklı infiltrasyon vardır. Kronik gastrit; kronik yüzeysel gastrit ve kronik atrofik gastrit olarak ikiye ayrılabilir. Kronik atrofik gastritte mukozanın tümünde iltihabi infiltrasyon vardır ve bezler de etkilenmiştir. Hp enfeksiyonu genellikle aktif kronik yüzeysel gastrit ile birlikte, çalışmalar kronik atrofik gastrit ile de ilişkisini göstermektedir. Gastrit kliniği çocuklarda peptik ülser ile benzerdir. Makroskopik gastrit Hp negatif çocuklarda yüksek oranda bulunmuştur. Hp ilişkili gastriti olan çocuklar sıklıkla asemptomatiktir (6,7,20).

### **2.6.4. Peptik Ülser**

Gastrit ve ülserler primer ve ikincil olarak iki grupta incelenebilir. Primer ülserler genellikle kroniktir ve büyük oranda duodenumda yerleşirler.

Primer peptik ülserin Hp varlığı ile birlikteliği iyi bilinen bir durumdur. Sekonder peptik ülserler ise genellikle akut olup, midede yerleşirler.

#### **2.6.4.1. Primer Peptik Ülser**

Çocukluk yaş grubunda da tanı yöntemi olarak endoskopinin daha sık uygulanması ile primer peptik ülser tanısı daha sık koyulmaya başlanmıştır. Primer ülser altta yatan herhangi bir sistemik hastalık olmaksızın oluşan ülserdir, infant ve erken çocukluk çağından sonra daha sık görülür. Ülser oluşumunda genetik faktörler önem taşımaktadır. Duodenal ülserli hastaların %20-30'unda anne ve babanın birinde ülser mevcuttur. Monozigotik ikizlerde konkordans %50 olup, 0 kan grubu ve HLA-B5 fenotipinde ülser riski artmıştır. Duodenal ülserli hastalarda emosyonel stres oranı %40 civarında bildirilmektedir. Ülserli çocukları kapsayan araştırmalarda tanı sırasında ortalama yaş 11 ve civarında bildirilmektedir. Peptik ülser hastalığının temel bulguları ağrı, kusma, gastrointestinal sistemden akut veya kronik kan kaybıdır. Hastalığın bulguları yaşa göre değişkenlik gösterir. Yaşamın ilk ayında iki temel bulgu kanama ve perforasyondur. Yenidoğan döneminden sonra ilk iki yaşta beslenme ve büyüme sorunları görülür. Okul öncesi dönemde yemeklerden sonra göbek çevresinde hissedilen ağrı, kusma ve gastrointestinal sistem kanamasına daha sık rastlanır. Olguların çoğunda palpasyonla epigastrik bölgede ağrı vardır. Küçük çocuklarda karın ağrısının lokalizasyonu iyi yapılamayabilir. Periumbikal veya sağ alt kadrana gibi atipik bölgelerde ağrı tanımlanabilir. Ağrı sürekli veya aralıklı olabilir. Gece olabilir veya sabah erken saatlerde ortaya çıkabilir. Açlıkta, yemek sonrasında ve yemeklerle ilişkisiz olarak da tariflenebilir. Büyük çocuk ve adölesanlarda ise bulgular erişkinleri andırır. Ağrı yemeklerden birkaç saat sonra epigastriumda başlar, sağ üst kadrana doğru yayılır. Ağrı yemek yemekle veya antiasitlerle azalırken gazlı içecekler, baharatlar, meyve suları ve alkol ile artış gösterir.

#### 2.6.4.2. Sekonder Peptik Ülser

Peptik ülser pek çok hastalığa ikincil olarak gelişebilir. En sık görülen nedenleri stres ve ilaçlardır. Kistik fibrozis, siroz, böbrek yetmezliği ve kollajen vasküler hastalıklar gibi bazı sistemik hastalıklarda ülser sıklığı artmıştır. Sekonder ülser bulguları genellikle silik olup, kanama ve perforasyon ilk bulgu olabilir.

Stres ile ilişkili ülserin çocuklarda sıklığı bilinmemektedir. Hastanede yatan kritik hastalarda sık görülen bir tablodur, infant ve erken çocukluk çağında görülen ülserlerin %80'i bu grupta yer alır. Şok, perinatal asfiksi, travmatik doğum ve sepsis infantlarda görülen stres ülseri nedenleridir. Büyük çocuklarda; travma-kazalar, şok, cerrahi girişimler, kafa travmaları (*Cushing* ülser), yanıklar (*Curling* ülser), sepsis, renal yetmezlik ve vaskülitler gastroduodenal ülserasyon nedeni olur. Stres ülseri dakikalar ve saatler içinde gelişebilir. Ülserin nedeni esas olarak iskemi olmakla beraber, gelişimi için mide asiditesi gereklidir. Kan akımının azalması, mukozal savunma faktörlerinin bozulmasına neden olur. Stres ilişkili ülserin önlenmesinde, antiasit veya H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, mukozal savunma faktörlerini arttırmak ve asiditeyi azaltmak amacı ile kullanılır. Bu iki ilacın birlikte kullanımının etkinliği arttırdığına ilişkin bir veri yoktur. Sukralfat bu ilaçlar kadar etkin bulunmuştur.

Pek çok ilaç mukozal inflamasyon ve ülserasyon nedeni olabilir. Bu ilaçlar içinde ayrıca incelenecek bir grup nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve asetilsalisilik asittir. Asetilsalisilik asit düşük dozlarda bile (75-325 mg/gün) ülser ve gastrik erozyonlarla kanamaya yol açar. Asetilsalisilik asit direk mukozal hasarın yanısıra, mide mukusuna bikarbonat salınımını azaltarak da ülser oluşumuna yol açabilir. NSAİİ'ler bu etkilerinin yanısıra, trombosit aktive eden faktör artışı, trombosit disfonksiyonu, prostoglandin sentez inhibisyonu, oksijen radikallerinin artışı, mast hücrelerden histamin salınımının artması ve mukozada kapiller hasar oluşturarak ülser gelişimine

zemin hazırlarlar. Kronik olarak NSAİİ'i kullanan hastalarda beraberinde misoprostol gibi prostoglandin analoglarının veya sukralfat gibi mukoza koruyucuların kullanılmasının ülser gelişimini önleyici etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Sekonder peptik ülser ve gastrit oluşturan diğer nedenler arasında *Zollinger Ellison* sendromu, multiple endokrin neoplazi tip I, izole hiperparatroidizm, kronik renal hastalık, eozinofilik gastroenterit, *Menetrier* hastalığı, otoimmün gastrit sayılabilir. Hp pozitif olgularda NSAİİ'lerin ülser ve komplikasyonları için daha çok risk yarattığını birçok çalışma ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda Hp eradikasyonunun NSAİİ'e bağlı ülser ve komplikasyonlarını azalttığı ortaya konmuştur.

### **2.6.5. Gastrik Kanser**

Hp prevalansının yüksek olduğu toplumlarda gastrik kanser riski yaş arttıkça artmaktadır. Hp pozitif bireylerde 4-5 dekad sonra gelişen kronik atrofik gastrit prekanseröz bir durum olarak kabul edilmektedir. Amerika'da son 60 yılda görülen Hp enfeksiyonundaki düşüşe paralel olarak gastrik kanser de azalmaktadır. Hp'ye bağlı gastritin zaman içinde kronik atrofik gastrite ilerlediği ve intestinal metaplazi, displaziyi takiben kanser geliştiği artık bilinmektedir. Kansere giden yolda temel faktörün Hp'ye bağlı kronik inflamasyon olduğu ortaya konduğu için bu kronik süreci durdurmanın temel hedef olduğu açıkça görülmektedir. Bu nedenle öncelikle risk gruplarında Hp eradikasyonu batı toplumlarında gündeme gelmiştir. Patogeneizde ileri sürülen hipotezlerden biri özellikle gastrite sekonder gelişen hipoklorhidri nedeniyle diğer bakterilerin mukozada kolonizasyonu sonucu karsinojenik nitrozaminlerin oluşumudur. Zengin batı toplumlarında risk grubunda olan asemptomatik bireylerde Hp taraması yapılarak pozitif olguların eradikasyonu gündemdedir. Tüm kanserlere bağlı ölümlerin arasında mide kanseri ikinci sırada yer almaktadır. Hp ile enfekte olanlarda gastrik kanser gelişme riski 2-3 kat artmaktadır.

### **2.6.6. MALT Lenfoma**

Hp ile ilişkili gastritte lenfoid follikül bulguları ilgi çekicidir. Hp enfeksiyonunda B lenfosit proliferasyonunu gösteren germinal merkezli lenfosit agregatları bulunmaktadır ve MALT'ın bir örneğini yansıtır. Hp enfeksiyonunun gastrik lenfoid dokunun gelişmesinde belirleyici olduğu düşünüldüğü için B hücreli lenfomaların etyolojisindeki rolü kuvvetlidir. Yapılan bir çalışmada biyopsi ile Hp enfeksiyonu olan vakaların %54'ünde lenfoid folliküller bulunmuştur. Hp'nin yarattığı kronik antijenik stimulusun poliklonal bir lenfoid cevap oluşturduğu ve bu klonlardan bir tanesinin neoplastik transformasyona uğrayabileceği patogenezde düşünülmektedir.

### **2.6.7. Nongastrointestinal Manifestasyonlar**

Çocuklarda Hp enfeksiyonu ile refrakter demir eksikliği anemisi arasında ilişki bulunmuştur. Erişkin çalışmalarında Hp enfeksiyonu eradike edildikten sonra serum ferritin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Demir suplemantasyon tedavisi yapılan ancak persiste enfeksiyonu olan çocuklarda hemoglobin seviyesinde düzelme olmamış, ancak Hp eradikasyonu sağlananlarda hemoglobin, demir ve ferritin anlamlı yüksek bulunmuştur. Hp enfeksiyonunda demir eksikliği anemisinin mekanizması bilinmemektedir. GİS'den (gastrointestinal sistem) kan kaybı, azalmış demir alımı, demir malabsorpsiyonu muhtemel nedenler olabilir. Bazı çalışmalar aneminin bakteri spesifik mekanizmasından söz eder. Teoriler; antrumdaki Hp organizmasının dış membranı demirin sekestrasyonunu sağlar ve büyümede kullanır, ayrıca Hp enfeksiyonunda demir absorpsiyonunu kolaylaştıran intragastrik pH'ın değişmesi ve laktoferrin ile ilgili değişiklikler muhtemel nedenler olabilir. Hp enfeksiyonunda GİS'den aktif kanama olmaksızın demir eksikliği anemisi olabileceği gösterilmiş, ancak patoloji tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kronik otoimmün idiyomatik trombositopenik purpura (İTP) ile Hp enfeksiyonu arasındaki ilişki birçok erişkin çalışmasında gösterilmiştir. Kronik İTP'li hastaların yarısından fazlasında Hp eradikasyon tedavisinden sonra komplet veya parsiyel platelet cevabı gözlenmiştir. Kronik İTP'li hastalarda Hp enfeksiyon prevalansı değişkendir, %22-100 arasında oranlar bildirilmektedir. Çocuklarda da Hp eradikasyon tedavisinden sonra platelet yanıtının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Mekanizma olarak; direkt bakteriyel etki veya sistemik etki sonucu ortaya çıkan inflamatuvar mediyatörler, bakteri ve konak antijenleri arasındaki çapraz reaksiyon üzerinde durulmaktadır. Antiplatelet antikolar ile Hp proteini cag A arasındaki moleküler benzerlik Hp ilişkili kronik İTP'nin patogenezinde rol oynayabilir.

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda Hp enfeksiyonunun atopik hastalıkların patogenezinde rol aldığı tespit edilmiştir. Hp enfeksiyonunun kronik ürtikerle birlikteliği bildirilmiş ancak vaka kontrol çalışmalarıyla doğrulanmamıştır. Muhtemel mekanizmalar Hp'nin indüklediği IgE üretimi ve moleküler benzerliktir. Hp'nin kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörü olduğu düşünülmektedir, ancak tartışmalıdır. Hp enfeksiyonu çocuklarda büyüme geriliği ile ilişkili olabilir. Neden, Hp ilişkili inflamasyonun gastrik kaynaklı hormonları (*leptin*, *ghrelin*) etkilemesi olabilir. Hp'nin erken kolonizasyonunun infantda malnütrisyon ve büyüme geriliğinde rolü gösterilmiştir, ancak bunun ileri çocukluk yaşlarında persiste etmediği görülmüştür. Juvenil otoimmün tiroid hastalarında gastrik pariyetal hücrelere karşı antikolar gösterilmiştir (3,4,10,52-54).

## **2.7. Hp'de Tanı Yöntemleri**

### **2.7.1. İstatistikî Kavramlar**

*Duyarlılık (=Sensitivite):* Bir ihtimal durumudur. Testin Hp enfeksiyonunu doğru olarak gösterebilmesidir

*Özgünlük (=Spesifisite)*: Hp ile enfekte olmayan kişilerin test ile doğru olarak gösterilmesidir. Bunun olasılık durumudur.

Duyarlılık değeri gerçek pozitif sonuçların gerçek pozitif ve yalancı negatif toplamına bölünmesi ile özgünlük değeri ise gerçek negatif ve yalancı pozitif toplamına bölünmesi ile elde edilir.

*Prediktiv değer (=Kestirim değeri)*: Bir kişinin bir hastalığa sahip olup olmadığını bir test aracılığıyla doğru olarak tahmin etme olasılığıdır.

Pozitif prediktiv değer (PPD), bulunan gerçek pozitif değer ne oranda doğru **olduğunun olasılığıdır**.

Negatif prediktiv değer (NPD), bulunan gerçek negatif değer ne oranda doğru olduğunun olasılığıdır.

## 2.7.2. Test Tipleri

Hp enfeksiyonunun tespitinde gastrointestinal endoskopi ve biyopsiye dayalı yöntemler (kültür, histoloji, ve hızlı üreaz testi) gold standart olarak kabul edilmektedir. İnvaziv yöntemler uygulama zorluğu nedeniyle enfeksiyonun geçişini, insidansını, eradikasyonu tespit etmek için tüm yaş gruplarında, özellikle çocuklarda kullanılabilir noninvaziv testler gerekmektedir (25,55). Hp enfeksiyonunun tanısında kullanılan invaziv ve noninvaziv testler Tablo 2'de yer almaktadır. İdeal tanı testi noninvaziv, kolay uygulanabilir, kolaylıkla elde edilebilir, hızlı sonuç veren, zararsız, ucuz, enfeksiyonu kesin biçimde tanımlayabilen, özgünlüğü ve duyarlılığı %90'ın üzerinde olmalıdır.



**Tablo 1.2.** H. pylori için tanı testleri

İnvaziv testler
Endoskopik biyopsi
Histoloji
Hızlı üreaz testi
Kültür
Noninvaziv testler
Seroloji
Üre nefes testi
Dışkı antijen testi
Tam kan antijen testi

### 2.7.2.1. İnvaziv Testler

Endoskopik inceleme ile alınan mukoza örneklerinde Hp histoloji, kültür ve üreaz testleri ile saptanabilir. Bu invaziv işlemler hasta için rahatsız edici ve göreceli olarak pahalı testlerdir. Endoskopi ile direk olarak aktif ülser, kronik gastrit, mukozadaki displastik ve neoplastik değişiklikler ve Hp'nin mukozal işaretleri görülebilir. Hp tespitinde kullanılan ve biyopsiye dayanan tüm yöntemler örnekleme hatasına yatkındır, çünkü enfeksiyon yama tarzındadır. Enfekte hastaların %14 kadarında antral enfeksiyon yoktur, ancak Hp midenin başka bir bölümündedir. Bu durum özellikle gastrik atrofi, intestinal metaplazi veya safra reflüsünde söz konusudur. Ek olarak, kısmen etkili eradikasyon tedavisinden sonra düşük düzeylerdeki enfeksiyon endoskopik biyopsi ile kolaylıkla atlanabilir. Proton pompa inhibitörleri midede Hp kolonizasyon paternini ve antral biyopsi doğruluğunu etkiler. Bu sebeple antrum ve korpustan birden fazla biyopsi alınması tavsiye edilmiştir (ikisi antrum biri korpustan olmak üzere en az üç biyopsi alınmalı) (8,9,18).

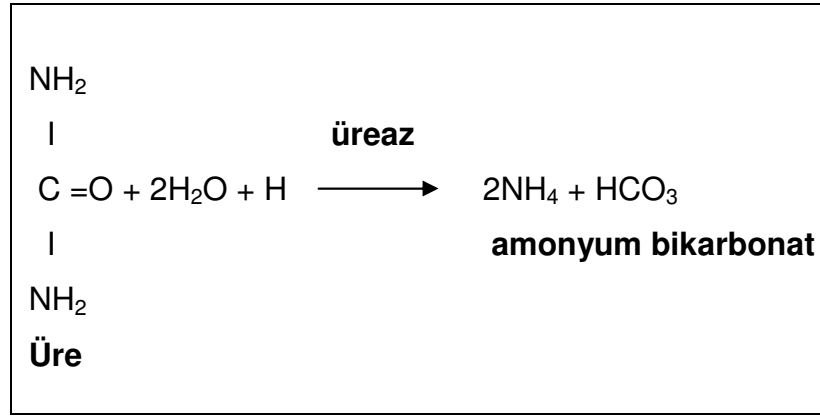
### 2.7.2.1.1. Histoloji

Endoskopi ile alınan doku örnekleri boyanarak Hp varlığı araştırılır. Değerli bir tanı yöntemidir. Bu yöntemin en büyük avantajı hem gastrit, atrofi ve intestinal metaplazinin hem de Hp'nin histolojik tespitinde yararlı olmasıdır. Histoloji ile saklanabilir bir kayıt sağlanabilir, ayrıca biyopsi kesitleri her zaman incelenebilir. Histolojik tanı kültürle iyi korelasyon gösterir. Ancak biyopsinin uygun yerden alınması gerekir, ayrıca Hp'ye benzer mikroorganizmaların boyanması tanıyı güçleştirebilir. Hp tek başına *hemotoksilen eosin* (H.E.) ile boyanmış kesitlerde görülebilmesine rağmen, ek boyalar (*giemsa*, *gram*, *Warthin-Starry*, *akridin oranj*, *genta*, *gimenez*) kullanılarak düşük derecelerdeki enfeksiyonun saptanması ve Hp'nin karakteristik morfolojisinin gösterilmesi gerekmektedir. H.E. basit ve iyi sonuç veren bir yöntemdir, ancak 24 saatlik bir zaman gerektirir ve yalancı negatif sonuç verebilir. *Genta* ve *giemsa* boyama daha komplike olmasına karşın Hp teşhisi için daha uygundur, yüksek duyarlılık ve özgünlük değerlerine sahiptir. *Giemsa* boyama rölatif olarak ucuzdur, ama yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir. *Warthin-Starry* boyama tüm laboratuvarlarda bulunmaz, bu boya solar ve arşivlenemez (8,9,18,19,56).

### 2.7.2.1.2. Hızlı Üreaz Testi

Hp enfeksiyonunun saptanmasında hızlı ve basit bir testtir. Ancak sadece enfeksiyonun varlığına veya yokluğuna işaret eder. Diğer yandan üreaz testinin özgünlüğü diğer biyopsiye dayalı tanı yöntemlerinden daha yüksektir, çünkü biyopsi örneğinin tamamı kullanıldığından ek örnekleme veya histoloji ve kültüre eşlik eden hataya olanak tanımamaktadır. Hemen hiç yalancı pozitif sonuç olmaz, çünkü üreaz aktivitesi olan az sayıda mikroorganizma yeterlidir. Özgünlüğü %95'dir, duyarlılığı ise %80-95 arasındadır. Yakın zamanda alınan antibiyotik, proton pompa inhibitörü (PPI) veya H<sub>2</sub> reseptör blokörü duyarlılığı azaltır ve yalancı negatif sonuca neden olur.

Hızlı üreaz testi, biyopsi materyalinin üreli bir ortama konmasıyla Hp'nin yaptığı üreaz enziminin üreyi parçalaması sonucu oluşan amonyum ve bikarbonatın ortamdaki pH'yı yükseltmesi ve bunun bir renk indikatörü ile gösterilmesi esasına dayanır. Hp pozitif ise renk kırmızıya döner. Üreaz testinin dezavantajı üreaz yapan başka bakterilerin varlığıdır (*Yersinia enterokolitika*, *Psödomonas vulgaris* gibi). Ancak üreaz testi Hp pozitifliğinde %75 oranında ilk 20 dakika ile bir saat arasında müsbetleşirken, diğer bakterilerde 12 saat sonra sonuç alınır. Pratikte sık kullanılan *Campylobacter Like Organism (CLO)* test, üreaz testi esasına dayanır. Hızlı, ucuz ve kolay bir testtir (8,9,18,19).



**Şekil 2.1.** Üreazın üreden amonyum ve bikarbonat oluşturması

### 2.7.2.1.3. Kültür

Herhangi bir bakteriyel enfeksiyonun tanımlanmasında altın standart mikrobiyolojik izolasyondur, ancak Hp kültürü güvenilir olmayabilir. Zaman alıcıdır, bazen üreme iki haftaya kadar uzayabilir. Aşırı üreme veya kontaminasyon riskleri bu yöntemin hassasiyetini azaltmaktadır. Hp'nin mikrobiyolojik izolasyonu sadece birkaç merkezde rutin olarak kullanılmasına rağmen, ilk veya tekrarlayan tedavi başarısızlığı sonrasında inatçı enfeksiyonu olan hastalarda multirezistan suşların prevalansı kültür ve antibiyotik hassasiyet testlerinin gerekliliğini arttırmaktadır. Kültürün başlıca endikasyonu en az iki antibiyoterapiden yarar görmeyen hastalarda

antibiogram elde etmektir. Özgünlüğü %100, duyarlılığı %68'dir (8,18,19,56).

*Polimerase chain reaction* (PCR) son zamanlarda sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Retrospektif doku örneklerinde çalışma imkanı vermesi önemli avantajıdır. Pratik bir yöntem değildir, pahalıdır. Moleküler yöntemlerin kullanılması kültürle ilgili problemlerin ekarte edilmesine olanak tanır. Duyarlılığı yüksek olmasına karşın yalancı negatif sonuçlar olabilir, bunların olası nedenleri; klinik örneklerdeki maddelerle inhibisyon ve düşük bakteri sayısı içeren örneklerdir. Histoloji ve üre nefes testi ile yalancı negatif olan MALT gastrik lenfomalı hastalarda Hp tanısında PCR başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bunun tersine gastriti olan hastalara göre kanayan peptik ülserli hastalarda PCR anlamlı düşük sonuç vermiştir. Direk olarak biyopsi örneklerinde *vacA* ve *cag A* genotiplerini belirlemede basit bir PCR yöntemi geliştirilmiştir. PCR ile biyopsi ve dışkı örneklerinde hem Hp hem de makrolid grubu antibiyotik direnci saptanabilir. Bu testin duyarlılığı ve özgünlüğü %98'dir (17-19,56).

## **2.7.2.2. Noninvaziv Testler**

### **2.7.2.2.1. Seroloji**

Hp enfeksiyonu lokal mukoza ve sistemik antikor yanıtı meydana getirir. Hp'ye karşı oluşmuş IgG antikorlarını ölçmek için serolojik değerlendirmede kullanılan *enzim linked immunoabsorbent assay* (ELISA) kolay, ucuz ve hızlı bir testtir, bekletilmiş örneklerle de uygulanabilir. Bu nedenle ilk kullanım için uygundur. Seroloji aktif veya geçirilmiş enfeksiyonda pozitif olabilir. Diğer serolojik yöntemler hemaglutinasyon, kompleman fiksasyon, bakteriyel aglutinasyon, western blotting yöntemleridir. ELISA epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır, buna enfeksiyon prevalansını ve insidansını belirlemek amaçlı retrospektif çalışmalar da dahildir. Ig G serolojik testi Hp enfeksiyonundan şüphelenildiğinde ilk

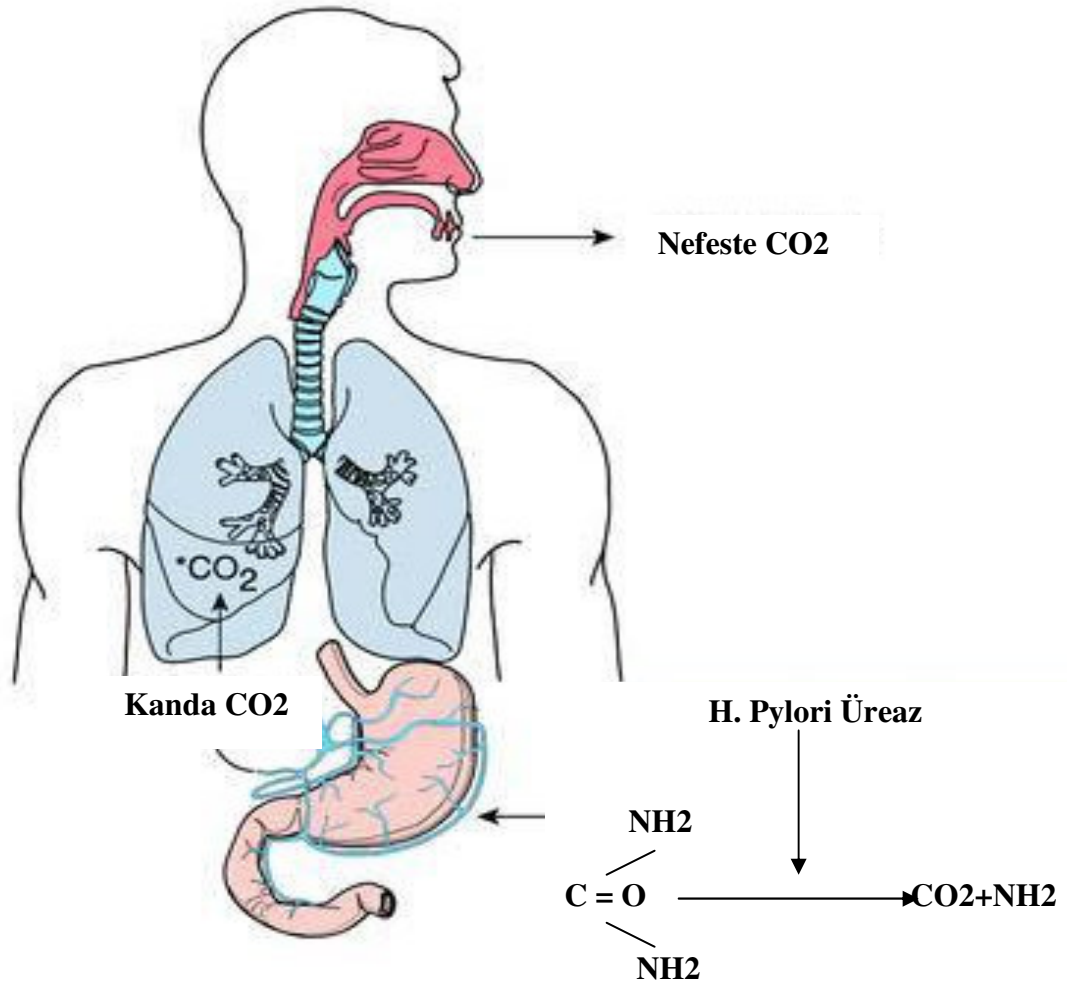
aşamadaki noninvaziv test olarak düşünülür. Tedavi sonrasında ve kür durumunda antikor aylarca bazen yıllarca pozitif kalabilir, bu nedenle tedavi sonrasında uygun değildir, en az 6 ay sonra uygulanmalıdır. Bu nedenle bu test eradikasyon ispatında kullanılamaz. Hp antijenlerine karşı antikor yanıtları açısından bireyler arasında farklılıklar vardır ve bütün olguların serolojilerinde saptanmış tek bir antijen mevcut değildir. Bu sebeple serolojik testlerin doğruluğu testte kullanılan antijenlere bağlıdır. Hp'ye karşı meydana gelmiş IgM antikor titrelerinin yaşla beraber düşmesine rağmen hastalığın yakın zaman içinde edinildiğine işaret eden güvenilir bir IgM serolojik testi mevcut değildir, enfeksiyonun edinilmesi genellikle asemptomatik olduğundan primer enfeksiyon olgularının tanımlanması ve olası geçiş yollarının belirlenmesi güçtür. Serolojik testlerin erişkinde duyarlılığı %80-95, özgünlüğü ise %80-90 arasındadır. Negatif olması yüksek oranda Hp enfeksiyonunu ekarte ettirir. Çocuklarda serolojinin yeterli duyarlılığa sahip olmadığı düşünülmektedir. Küçük çocuklarda düşük immunolojik yanıt nedeniyle serolojinin doğruluğu bu popülasyonda yeterli olmayabilir. Farklı popülasyonlarda özellikle çocuklarda duyarlılık ve özgünlük farklıdır, yapılan çalışmalarda duyarlılık %54-94, özgünlük %59-97 bulunmuştur. Erişkinle karşılaştırıldığında çocuklarda serolojik cutoff değerleri oldukça farklıdır ve çocuklarda serolojik titreler enfeksiyon süresi ile ilişkili değildir (8,9,16-19,57).

#### **2.7.2.2.2. Üre Nefes Testi**

Bu test C<sub>13</sub> veya C<sub>14</sub> ile işaretli ürenin mide içinde üreaz üreten Hp tarafından parçalanıp CO<sub>2</sub> oluşumunu ölçen testtir. Yaklaşık %90-98 duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Antisekretuar ilaçlar, antibiyotikler veya bizmut bileşikleri alındığında yalancı negatif sonuçlar verme eğilimindedir. Yalancı pozitif sonuçlar ise hastada aklorhidri veya midede üreaz salan başka organizmalar varsa görülür. Yemeklerin bu testi nasıl etkileyeceği bilinmez.

C<sub>13</sub> üre nefes testinde hasta standart bir yemek yer ve bir soluk örneği verir. Sonra işaretli üre içip yarım saat sonra tekrar nefes örneği verir. Ürenin midede üreaz ile parçalanması ile oluşan CO<sub>2</sub> mide mukozası tarafından absorbe edilir, sistemik dolaşıma geçer ve nefes ile atılır. İşaretli karbonun ölçümü *mass spektrofotometri* için gereklidir. İkinci nefes örneği erken olursa yalancı negatif sonuç olabilir. Bu yarım saat içinde yemek ve içecek almak sonuçları bozabilir. Maliyeti yüksektir. C<sub>13</sub> üre nefes testi radyoaktif değildir, gebe ve çocuklarda tercih edilir (8,9,16-19).

ÜNT, Hp enfeksiyonunda noninvaziv testler içinde çocuklarda tüm yaş gruplarında ve erişkinde en güvenilir test olarak bildirilmiştir (58-60). Avrupa ve Kanada Hp çalışma grubu ÜNT'ni tanıda ve eradikasyonun değerlendirilmesinde önermiştir (61). ÜNT'nin duyarlılığı çeşitli çalışmalarda %95-100, özgünlüğü %97.3-98 saptanmıştır (62,63). Bazı yazarlar ÜNT'nin 6 yaş altında da kullanılabilir olduğunu bildirmişlerdir (64), ancak infant ve küçük çocuklarda sıklıkla uygulama zorluğu olmaktadır, bu nedenle bu yaş grubunda duyarlılığı azalmaktadır (62,65).



**Şekil 2.2.** Üre nefes testi

### 2.7.2.2.3. Dışkı Antijen Testi

HpSA testi dışkıda Hp antijenini belirlemek için kullanılan *enzim immünassay* testidir. Hp enfeksiyonunu araştırmak için hızlı ve noninvaziv bir yöntemdir. Tekniğin hasta başında uygulanan test olarak geliştirilme potansiyeli vardır. Öte yandan bu testin asıl avantajı çocuklarda Hp enfeksiyonunun edinilmesi üzerine yapılan büyük skalalı epidemiyolojik çalışmalardır. Aktif enfeksiyonu üre nefes testi kadar efektif bir şekilde tespit eder ve ondan daha az yalancı pozitif ve negatif sonuçlara sebep olur. Duyarlılık ve özgüllüğü %95'i geçer. Tekrarlayan uygulamalarda güvenilirliğini kaybetmemesi serolojiden, ilaçlardan etkilenmemesi ÜNT'den üstün yönleridir. Gerekli malzeme sadece

dışkıdır. Elde edilmesinde ve taşınmasında özel bir spesimen gerekmez, taze veya donmuş olabilir. Test materyali Hp'ye karşı antikorlar içerir, bu antikorlarla sıvanmış çubuklar kullanılır. Antikoru içeren bölme su ile seyreltilmiş dışkı örneği konur, üstüne çubuk eklenir, bir damla enzimle modifiye edilmiş poliklonal antikor damlatılır ve karıştırılır. Hp antijeni dışkıda varsa reagent enzim ile reaksiyona girer ve bir renk değişikliğine neden olur. Renk değişikliği spektrofotometri ile ölçülebilir.

Premium HpSA halen en sık değerlendirilen testtir. Sabit kalitede poliklonal antikor elde etmede güçlük vardır, bu nedenle monoklonal antikorlar kullanılmış ve daha kesin sonuçlar gösterilmiştir. 3 yeni test önerilmiştir; 1- Poliklonal antikorlarla standart ELISA, 2-Monoklonal antikorlarla standart ELISA, 3-Monoklonal antikorlarla immunokromatografik test. Tedavi izleminde dışkıda antijen testi yeterince kesin değildir (duyarlılık %86, özgüllük %92) (8,9,16-19,57).

Poliklonal ve monoklonal HpSA testinin çocuklarda tanıda kullanılabileceği bildirilmiştir. HpSA testinin kolay örnek alma, kısa sürede sonuçlanma, açlık gerektirmemesi, aktif enfeksiyonu tespit edebilme gibi birçok avantajı vardır (70,71). Avrupa ve Amerika Hp grubu HpSA testini tanıda ve eradikasyonun değerlendirilmesinde önermiştir. Erişkinde yapılan çalışmalarda da HpSA testinin duyarlılığı yüksek olarak gösterilmiştir. Poliklonal HpSA testine alternatif olarak geliştirilen monoklonal HpSA testinin bazı çalışmalarda daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (68,69). Çeşitli çalışmalarda HpSA testinin duyarlılığı %89-100, özgünlüğü %70-94 oranında bulunmuştur (70-74). Bazı çalışmalarda monoklonal HpSA testinin çocuklarda ve erişkinde daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir (75,76).

#### **2.7.2.2.4. Tam Kan Antijen Testi**

Bu test C<sup>13</sup> işaretli üre içirildikten yarım saat sonra alınan kan örneğinin spektrometre ile analiz edilmesi esasına dayanır. Üre nefes testi ile



karşılaştırıldığında bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek ve yalancı pozitiflik oranı daha düşüktür (9).

### 2.7.3. Test seçimi

Hp için tedavi uygulanması düşünülen hastalara test yapılmalıdır. Eğer hastaya herhangi bir nedenle tedavi uygulanmayacaksa test yapmak gerekli ve uygun değildir. Test seçiminde hastaya (Tablo 3) ve teste ait faktörler söz konusudur.

**Tablo 2.3.** Hp tespitinde test seçiminde hastayla ilişkili faktörler

<b>1-</b> Yeni başlangıçlı ülser yakınmaları mevcutsa;
-NSAİİ alımını sorgula, ilacı kes. -Alarm yakınmaları varsa endoskopi endikedir. -Alarm yakınmaları yoksa tedaviden önce noninvaziv testleri standart olarak uygula.
<b>2-</b> Anti-Hp tedavisine rağmen rekürren peptik ülser hastalığı varlığında;
-Eğer NSAİİ kullanımı yoksa veya kullananlarda ilaç kesilmesine rağmen yakınmalar devam ediyorsa endoskopi ve biyopsi yapılmalı. -Eğer Hp tespit ediliyorsa tedavi edilmeli, yoksa başka sebepleri düşünülmeli.
<b>3-</b> Kanamış ülser öyküsü varsa;
-NSAİİ kullanımını ekarte et, Hp enfeksiyonunu göster ve tedavi et.
<b>4-</b> Halen kanayan ülser varlığında;
-NSAİİ kullanıyorsa kes, endoskopi ile ülseri değerlendir ve tedaviyi başlat. -Tedavi sonrasında takibin ÜNT ve HpSA testi ile yapılması uygundur. Komplike vakalarda kürü belirlemek için ikinci bir noninvaziv test 3 ay sonra yapılabilir.
<b>5-</b> Dispepside;
-Alarm yakınmaları yoksa NSAİİ kullanımını ekarte ettikten sonra noninvaziv testlerle Hp varlığını değerlendir. -Yakınmalar Hp tedavisi ile kaybolmuyorsa endoskopik değerlendirme yap.
<b>6-</b> Hp tedavisine rağmen yakınmalar devam ediyorsa;
-Noninvaziv testler Hp varlığını gösteriyorsa endoskopi ve üst gastrointestinal sistem radyolojik incelemesini düşün. -Endoskopi ve biyopsi ile kültür yapılması antibiyotik duyarlılığını belirlemeyi sağlar. -Hasta Hp negatif ise uzun süreli antisekretuar tedavi düşün ve daha ileri tetkik yap.

Testlere bağılı faktörler; güvenilirlik, duyarlılık, özgüllük, maliyet, lokal değerlendirme, sonuç almak için geçen süredir. Hp enfeksiyonunu ekarte etmek için iki farklı test önerilmektedir.

Klinisyenlerin ortak görüşü asemptomatik hastalara test uygulanmamasıdır. Şu da bir gerçektir ki; Hp klas 1 karsinojen olarak bildirilmiştir ve gastrik kanser riskini arttırmaktadır. Klinisyenlerin bir kısmı basit ve ucuz bir test ile taramanın toplumda bu riski azaltmada yararlı olabileceğini düşünmektedir. Hp enfeksiyonunun çocukluk çağında edinilmesine karşın asemptomatik çocukların taranması kabul görmemektedir. Klinik hastalıklar tipik olarak enfeksiyonu alıştan dekadlar sonra görülse de Hp ile enfekte çocuklarda gastrit, ülser, mukoza ilişkili lenfoid tip lenfoma, nadiren gastrik atrofi ile birlikte veya olmayan intestinal metaplazi görülebilir. Kronik tekrarlayan karın ağrılı çocuklarda Hp testleri yapmak ve tedavi etmek tartışmalıdır. Hp eradikasyonu sağlanmış küçük çocuklarda (özellikle 5 yaşından küçük) reenfeksiyon riski mevcuttur, bu nedenle ülser veya gastrit olmadan tedavi edilmemeleri önerilmektedir. Buna rağmen klinik kanıt yokluğunda Hp varlığınının araştırılması, enfeksiyon tespit edildiği takdirde tedavi edilmesi gerektiğini savunan görüşler de mevcuttur (9,16,18,19).

## **2.8. Tedavi**

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

### **2.8.1. Hp Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

*Proton pompa inhibitörleri* (PPI): Omeprazol, lansoprazol ve pantaprozolün Hp üzerine bakteriyostatik olduğu gösterilmiştir. Asit baskılayıcı etkileri çok güçlü ajanlardır. Lansaprozolün MIC değeri

omeprazolden 4 kat daha düşüktür. Çocukluk çağında son yıllarda yapılan çalışmalarla omeprazolün güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir ancak uzun süreli kullanımı ile ilişkili verilere gereksinim vardır. Erişkin ve çocuklarda yan etki olarak hipergastrinemi bildirilmiştir. Gastrinin trofik etkisine bağlı olarak 5 yıllık kullanım sonucu displastik değişiklikler rastlanmamıştır. Karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, hipoklorhidriye bağlı olarak diğer ilaçların biyoyararlılığına değişme ve bakteriyel aşırı çoğalma diğer yan etkiler olabilir.

*Antimikrobiyal ajanlar:* Ampisilin, amoksisilin, metronidazol ve klaritromisin Hp eradikasyonunda kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bizmut preparatları, antisekretuar ilaçlar ya da pompa inhibitörleri ile bir veya iki antimikrobiyal ajan kombine edilir. Amoksisilin, ampisilinden iki kat daha yüksek kan konsantrasyonuna ulaşır, ikisi de asit stabil penisilin türevi ilaçlardır. Tek başlarına kullanıldıklarında eradikasyon %10-20'yi geçmez. Metronidazol imidazol grubu antibiyotiktir, özellikle paraziter ve jinekolojik enfeksiyonlara karşı sık kullanıldığından direnç sorunu ortaya çıkmaktadır. Klaritromisin invitro olarak en etkin antimikrobiyal ajanlardan biridir ve eritromisinden 10 kat daha güçlüdür. Doku ve serumda yüksek konsantrasyonlara ulaşır, aside dayanıklı bir preparattır.

*Yardımcı ajanlar:* Bizmut preparatları (bizmut subsitrat, bizmut subsalisilat); pepsin aktivitesininin inhibisyonu, mukus sekresyonunun artışı, ülser kraterine bağlanma, bikarbonat ve prostoglandin sekresyonunda artış yoluyla ülser iyileşmesine katkıda bulunur. Bu etkiler bizmut subsitratta daha fazladır. Ağır metal özelliği nedeni ile Hp üzerinde baskılayıcı etkisi vardır.

### **2.8.2.Tedavi Rejimi**

Yıllardır uluslararası yayınlarda Hp'nin eradikasyon tedavisine yönelik öneriler yer almaktadır. Klinik pratikte olduğu gibi literatürde de Hp enfeksiyonunun tedavisinde antisekretuar ilaçlarla antibiyotik ajanların 7 ila 14 gün kombine kullanımı şeklinde olan, üçlü tedavi rejimi en başarılı ve

kabul gören tedavi tedavi şeklidir. İlaç direncindeki artış, yan etkiler, yaygın antimikrobiyal tedavi kullanımı araştırmacıları yeni tedavi rejimlerine yöneltmiştir. *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (NASPGHN) birliği tarafından önerilen tedavi rejimi tablo 4’de yer almaktadır;

**Tablo 2.4.** Hp enfeksiyonunda önerilen ilk aşama tedavi rejimleri (NASPGHN birliği)

---

İlk aşama tedavi rejimi, her ajan günde iki kez 10-14 gün süreyle uygulanır.

---

- PPI (1-2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + klaritromisin (15 mg/kg/gün)
- PPI (1-2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün)
- PPI (1-2 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün) + klaritromisin(15 mg/kg/gün)

---

Çocuklarda ikili tedavi rejimleri (antibiyotik+PPI) ile karşılaştırıldığında üçlü tedavi rejimlerinin daha başarılı olduğu gösterilmiş (52). Çeşitli PPI’lar arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca tedavi rejimlerinde iki doz uygulamanın tek dozdan daha etkili olduğu tespit edilmiştir. PPI ile uzamış tedavinin yedi günlük eradikasyon tedavisine göre iyileşme oranlarını arttırmadığı gösterilmiştir. Bir kez tedavi edilen ve kür sağlanan çocuklarda reenfeksiyon riskinin düşük olduğu saptanmıştır. Eradikasyon tedavisinin süresi tartışmalıdır. Avrupa’da ve diğer dünya ülkelerinin çoğunda yedi günlük, Amerika’da 10-14 günlük tedavi rejimi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda yedi ve 10 günlük tedavi rejimleri karşılaştırılmış, eradikasyon oranlarında ülserin varlığından bağımsız olarak fark saptanmamıştır. Uzun üçlü tedavi ile daha iyi kür oranlarının elde edildiğini bildirir çalışmalar da mevcuttur.

Çocuklarda eradikasyon tedavisinin uygulaması zordur. Genellikle erişkin verileri baz alınarak tedavi yaklaşımları oluşturulmuştur. Bazı çalışmalarda erişkinlerle karşılaştırmada eradikasyon oranları daha düşük bulunmuş, ikili ve üçlü tedaviler arasında fark saptanmamıştır.

İkinci aşama tedavi rejim önerileri tablo 5’de yer almaktadır.

**Tablo 2.5.** Hp enfeksiyonunda önerilen ikinci aşama tedavi rejimleri (NASPGHN birliği)

İkinci aşama tedavi rejimi, her ajan günde iki kez 10-14 gün süreyle uygulanır
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bizmut subsalisilat + metronidazol + PPI + tetrasiklin/amoksisilin</li><li>• Ranitidin bizmut sitrat + klaritromisin + metronidazol</li><li>• İlk aşamada klaritromisin kullanıldıysa, ikinci aşamada üçlü tedavi rejiminde metronidazol kullanılması.</li></ul>

Bizmut'un güvenilirliği açısından görüş birliği olmaması ve elde edilme problemi nedeniyle tedavideki kullanılabilirliği kısıtlıdır. Bazı araştırmacılar bu tedavi rejiminin daha başarılı olduğunu ve ilk aşama tedavide önerilebileceğini savunmaktadır.

### 2.8.3. Kür Tespiti

Kürü kesin olarak gösteren tek yöntem tekrarlanan endoskopidir. Bununla birlikte ÜNT ve HpSA testi de, tedavi sonrası kür değerlendirmesinde kullanılabilir. Endoskopi invaziv bir yöntem olduğu için ülser komplikasyon öyküsü yoksa uygulanmaz. Endoskopi, ÜNT, dışkıda antijen testi uygulaması için tedaviden sonra dört ila altı hafta, tercihen üç ay beklenmelidir. Duodenal ülserle komplike olan Hp enfeksiyonlu hastada rekürrens riski nedeniyle ailede kür sağlanmalıdır. Tekrarlanan testlerde Hp pozitif olan çocuklar bakteriyel direnç açısından değerlendirilmelidir. Direnç saptanan antibiyotiği içermeyen tedavi rejimi başlatılmalıdır. Tedaviye uyum açısından dikkat edilmelidir. Alternatif olarak dörtlü tedavi rejimi düşünülebilir.

NASPGHN birliği'nin önerilerine göre; MALT lenfoma, atrofik gastrit veya intestinal metaplazinin eşlik ettiği Hp pozitif çocuklar ile ailesinde gastrik adenokarsinom öyküsü olan Hp pozitif çocuklarda eradikasyon sağlanmalıdır. Diğer yandan, sadece gastriti olan çocukların çoğunda Hp eradikasyonu yararlı olduğu saptanmıştır. Açıklanamamış demir eksikliği anemisi ve kronik

İTP'de tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen Hp eradikasyon tedavisi önerilmektedir.

#### **2.8.4. Eradikasyon Tedavisinde Başarısızlık**

Major nedenleri tedaviye uyumsuzluk ve antibiyotik direncidir. Özellikle küçük çocuklarda eradikasyon tedavisinde başarısızlıkta ilk akla gelen tedaviye uyumsuzluk olmalıdır. Antibiyotik direnci çocuklarda gittikçe büyüyen bir problemdir. Klaritromisin ve metranidazole direnç paterni bölgesel farklılık göstermektedir. Ancak bu farklılık eradikasyon tedavisinin başarı oranına önemli etkide bulunmadığını savunan görüşler vardır. Klaritromisin direnci Hp pozitif çocuklarda yaklaşık %45 saptanmıştır. Klaritromisine primer direnç %0-12,8 arasında saptanmıştır. Direnç oranı en yüksek Amerika'da, en düşük Yeni Zelanda'da bulunmuştur (%0). Klaritromisine duyarlı Hp suşlarında üçlü tedavi rejimi ile eradikasyon oranı %89 iken, dirençli suşlarda %56'dır. Önceki antibiyotik kullanımı direnç riskini arttırmaktadır. Metronidazolün geniş minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) aralığı geniş olduğundan, metronidazol direnci olan Hp suşlarının dörtte üçü üçlü tedavi ile eradike edilebilmektedir. Dünya çapında metranidazol rezistansı %7-95 olarak saptanmıştır. Metronidazol direnci cinsiyet, etnik köken, küçük yaş, önceki antibiyotik kullanımından etkilenmektedir. Çocuklarda da bu oranlar benzer saptanmıştır. Ülkemizde yaygın klaritromisin kullanımı nedeniyle Hp'nin, klaritromisine karşı direnci artmaktadır. Klaritromisini içeren üçlü tedavide eradikasyon başarı oranı ülkemizde %40-65'lere düşmüştür. Başarısız tedavinin diğer nedenlerinden biri de bakteriyi dormant durumuna soktuğu için önceki alınan PPI tedavidir. Ancak bazı çalışmalarda bunun etkili olmadığını savunmaktadır. Yine düşük tükürük salgısının da tedavi başarısını azalttığı gösterilmiştir.

#### **2.8.5. Yeni ve Modifiye Eradikasyon Rejimleri**

Yeni jenerasyon florokinolonlardan gatifloksasin Hp enfeksiyonunun tedavisinde başarılı bulunmuş, direnç probleminin olmadığı gösterilmiştir.

Azitromisin ve tinidazol ile, PPI eklenerek veya eklenmeden uygulanan tedavi rejimlerinde eradikasyon oranları düşük bulunmuştur (sırasıyla %67, %58).

### **2.8.6. Alternatif Tedavi Yaklaşımları**

Nontoksik, doğal ve ucuz olması tercih edilir. Brokoli tomurcukları denenmiş, Hp enfeksiyonunu baskılayabileceği öne sürülmüştür. Probiyotik ajanların Hp kolonizasyonunu azaltarak eradikasyonun başarısını arttırdığı ve tedavinin yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Antibakteryel etkisi kanıtlanmış bismut gibi bir metallo-iyon ajan olan kobald kloridin Hp tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Melanoidinler, aminoasit ve redükte şekerlerin arasındaki kimyasal reaksiyonla oluşan polimerize ürünlerdir. Isı ile işlenmiş yiyeceklerde bulunurlar ve üreazın gastrik mäsine adhezyonunu engelleyerek Hp'ye karşı antikolonizan etkide bulunurlar. Yaban mersini suyunun, bakterilerin epitele yapışmasını engelleyerek idrar yolu enfeksiyonunu önlediği ispatlanmıştır, benzer mekanizma ile Hp'nin gastrik mukozaya yapışmasını azalttığı ileri sürülmektedir. Yeni ilaçlardan benzimidazoller denenmektedir. Cetraxate gastrik mukozal kan akımını arttıran bir ilaçtır. Asetozolamid tedavide denenmiş, invitro çalışmalarda etkin bulunmuştur.

### **2.8.7. Aşılama**

Uzun dönemde Hp'ye bağlı hastalığın çözümü enfeksiyonun edinilmesinden korunularak sağlanabilir. Oluşmuş enfeksiyonların tedavisi pahalı, uzun ve reenfeksiyonun yüksek olduğu ülkelerde etkisizdir. Bu nedenle Hp'nin tanımlanmış proteinleri kullanılarak (üreaz, vac A, cagA) hayvan modellerinde aşı geliştirilmeye çalışılmaktadır. Çalışmalar hayvan modellerinde proflaktik ve terapötik etkili Hp aşılmasını bildirmesine rağmen, bunun insanda uygulanması güçtür (9,16,18,19,29,52,53,78-80).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

**Hasta:** Ocak 2003 ile Aralık 2005 tarihleri arasında hastanemiz pediatrik gastroenteroloji-hepatoloji ve beslenme bilim dalı polikliniğine üst Gİ yakınma ile başvuran 87 çocuk, genel çocuk polikliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran üst Gİ yakınması olmayan 95 çocuk çalışmaya alındı. Çocuklar 5-18 yaş arasındaydı.

Üst Gİ yakınmaları olan gruba dahil edilme kriterleri;

-Kronik tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklar (üç aydan daha uzun süredir en az üç ağrı epizodu tanımlayan çocuklar).

-Üç aydan daha uzun süredir devam eden dispeptik yakınması olan çocuklar (epigastrik veya üst kadranslara lokalize karın ağrısı, epizodik kusma, göğüs arkasında yanma, bulantı, regürjitasyon, erken doyma, postprandiyal abdominal distansiyon, hazımsızlık, geğirme yakınmaları tarifleyen çocuklar).

Üst Gİ yakınmaları olan gruptan dışlama kriterleri;

-Karın ağrısına eşlik eden ishal, idrarda yanma ve sık idara çıkma gibi idraryolu enfeksiyonu yakınmalarının varlığı.

-Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, çölyak hastalığı gibi kronik hastalıklar.

-Son bir ay içinde antibiyotik ve asit supresör (proton pompa inhibitörü, H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti, antiasit, bizmut prepratları) kullanımı.

-Son iki haftada NSAİİ kullanım öyküsü.

-Karın ağrısının ayırıcı tanısına yönelik yapılan testlerde (tam kan sayımı, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, tam idrar tetkiki, dışkıda parazit incelemesi, karın ultrasonu) patoloji saptanan hastalar.

Üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp'nin tespitinde ÜNT kullanıldı. Üst Gİ yakınmalı çocuklara tedaviden önce ve tedaviden dört ila altı hafta sonra ÜNT, HpSA ve HplgG testleri uygulandı. Üst Gİ yakınması olmayan çocuklara HpSA ve Hp IgG testleri uygulandı. Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif 43



çocuğa iki hafta süreyle klaritromisin, amoksisilin, lansoprazoldan oluşan üçlü tedavi rejimi uygulandı. Üst Gi yakınmalı çocukların yakınmalarının özellikleri ve aile öyküsü kaydedildi. Tüm çocuklar sosyoekonomik açıdan değerlendirilmeye alındı.

Çalışmaya alınan çocuklardan ve ailelerinden onay alındı.

**ÜNT:** *Helicobacter Test İnfai* testi kullanılarak hasta grubundan 12 saatlik açlık sonrasında tüplere açlık nefes örnekleri alındı. 200 ml portakal suyu, ardından toz halindeki C<sub>13</sub> üre 30 ml su ile sulandırılarak içirildi. 30 dakika sonra ikinci nefes örnekleri alındı. Bu örnekler üç gün içinde “*mass spectrometer*” ile çalışıldı. İşaretli karbon farkı >4.00 per mill olanlar pozitif kabul edildi.

**HpSA testi:** ELISA yöntemi ile (*Diagnostic Bioprobes Srl, Milano, Italy*) yapıldı. Bu testte Hp'ye karşı hazırlanmış monoklonal antikolar kullanılır. Hastadan alınan dışkı örneği analiz edilinceye kadar -70°C'de saklandı. Çalışma günü örneklerden 0.2 gr dışkı alındı, 1 ml özel solüsyonuyla dilüe edildi, 1 dakika vortekslendi. Süpernatanttan 100 mikrolitre alındı, monoantikorla kaplı kuyucuklara konuldu ve oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Ardından kuyucuklara bağlanmayan maddeleri uzaklaştırmak için 4-5 kez yıkandı ve substrat eklenerek oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Bağlanmış Hp antijenleri varlığında renk değişikliği ortaya çıktı. Üzerine sülfirik asit eklenerek reaksiyon durduruldu, spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okutuldu. Değerlendirmede örnek/cut-off değeri kullanıldı: <1.0 negatif, >1.0 pozitif olarak değerlendirildi.

**HplgG testi:** ELISA yöntemi ile (*Radim, Roma, Italy*) çalışıldı. Havası alınmış basınçlı tüplere alınan kan örnekleri serumları ayrılarak analize kadar -20°C'de saklandı. Örnekler 1:300 oranında dilüe edildi. 100 mikrolitre kontrol, kalibratör ve örnekler Hp antijen ile kaplı kuyucuklara pipetlendi. Bir saat 37°C'de inkübe edildi. Üç kez yıkanarak bağlanmamış materyal

uzaklaştırıldı. 100 mikrolitre enzim konjugat (peroksidaz) eklendi. 30 dakika 37 °C'de inkübe edildi. Üç kez yıkandı. 100 mikrolitre kromojen eklendi, reaksiyon sonucu renk oluştu, stop solüsyonu ile reaksiyon durduruldu, spektrofotometrede 450 nm'de okundu. Cut-off değerinin altındakiler negatif, üstündekiler pozitif olarak değerlendirildi.

**İstatistik:** İstatistiksel analiz SPSS (*Statistical Package for Social Sciences version 13*) kullanılarak yapıldı. Grupların kendi arasında, tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunun kendi içinde karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya 5-18 yaş arasında üst Gİ yakınmalı 87 ve üst Gİ yakınması olmayan 95 çocuk alındı. Üst Gİ yakınmalı çocukların arasında Hp pozitif olanları saptamak için ÜNT uygulandı, 43 çocukta ÜNT pozitif, 44 çocukta ÜNT negatif idi. Üst Gİ yakınmalı çocukların %65.5'ini kız (n=57), %34.5'ini erkek (n=30) çocuklar oluşturdu. Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif olan çocukların %58.1'i kız (n=25), %41.9'i erkek (n=18) idi. Üst Gİ yakınmalı ÜNT negatif olan çocukların %72.7'si kız (n=32), %27.3'ü erkekti (n=12) (Tablo 4.1). Üst Gİ yakınmalı çocukların yaş ortalaması 10.7 yıl (SD 3.39). Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif olan çocukların yaş ortalaması 11.9 yıl (SD 2.8), üst Gİ yakınmalı ÜNT negatif olan çocukların yaş ortalaması 9.5 yıl (SD 3.4) idi. Üst Gİ yakınmalı çocukların %41.4'ü 10 yaş ve altı, %58.6'sı 10 yaş üstüydü. Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif olan çocukların %31'i 10 yaş ve altı, %69'u üstüydü. Üst Gİ yakınmalı ÜNT negatif olan çocukların %52.3'ü 10 yaş ve altı, %47.7'si üstüydü (Tablo 4.2). Üst Gİ yakınması olmayan çocukların %58.9'unu kız (n=56), %41.1'ini erkek (n=39) çocuklar oluşturdu. Üst Gİ yakınması olmayan çocukların yaş ortalaması 10.1 (SD 3,4) idi. Üst Gİ yakınması olmayan çocukların %52.6'sı 10 yaş ve altı, %47.4'ü 10 yaş üstüydü.

**Tablo 4.1.** Üst Gİ yakınmalı çocukların ÜNT sonuçlarına göre cinsiyet dağılımı

	Kız		Erkek		Toplam	
	N	%	n	%	N	%
<b>Hp(+)</b>	25	58.1	18	41.9	43	100
<b>Hp(-)</b>	32	72.7	12	27.3	44	100
<b>Toplam</b>	57	65.5	30	34.5	87	100

p=0.152

**Tablo 4.2.** Üst Gİ yakınmalı çocukların yaş gruplarına göre ÜNT sonuçları

Yaş grupları	Hp(+)		Hp(-)	
	n	%	n	%
≤10	13	30.2	23	52.3
>10	30	69.8	21	47.7
<b>Toplam</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

p=0.370

HpSA testinin duyarlılığı %86, özgünlüğü %84.1, PPD'i %84, NPD'i %86, yalancı pozitifliği %15.9 ve yalancı negatifliği %14 saptandı (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Üst Gİ yakınmalı çocuklarda HpSA testinin sonuçları

	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Hp(+)</b>	37	86	6	14	43	100
<b>Hp(-)</b>	7	15.9	37	84.1	44	100
<b>Toplam</b>	<b>44</b>	<b>50.6</b>	<b>43</b>	<b>49.4</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

p=0.00

HplgG testinin duyarlılığı %76.7, özgünlüğü %90.9, PPD'i %89, NPD'i %80, yalancı pozitifliği %9.1 ve yalancı negatifliği %23.3 saptandı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Üst Gİ yakınmalı çocuklarda HplgG testinin sonuçları

	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Hp(+)</b>	33	76.7	10	23.3	43	100
<b>Hp(-)</b>	4	9.1	40	90.9	44	100
<b>Toplam</b>	<b>37</b>	<b>42.5</b>	<b>50</b>	<b>57.5</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

p=0.00

HpSA ve HplgG testlerinin duyarlılık, özgünlük, PPD, NPD, yalancı pozitiflik ve negatiflik değerleri Tablo 4.5'de verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Üst Gİ yakınmalı grupta HpSA ve HplgG testinin duyarlılık, özgünlük, PPD, NPD, yalancı pozitiflik ve negatiflik değerleri

	<b>HpSA (%)</b>	<b>HplgG (%)</b>
<b>Duyarlılık</b>	86	76.7
<b>Özgünlük</b>	84.1	90.9
<b>PPD</b>	84	89
<b>NPD</b>	86	80
<b>Yalancı pozitiflik</b>	15.9	9.1
<b>Yalancı negatiflik</b>	14	23.3

Tablo 4.6'da üst Gİ yakınmalı çocuklarda, yaş gruplarına göre HpSA testinin duyarlılığı, özgünlüğü, PPD'i, NPD'i, yalancı pozitifliği ve yalancı negatifliği karşılaştırıldı. Yaş  $\leq 10$  olan grupta testin duyarlılığı %84.6, özgünlüğü %87, PPD'i %78, NPD'i %90, yalancı pozitifliği %13 ve yalancı negatifliği %15.4 saptandı. Yaş  $> 10$  olan grupta testin duyarlılığı %86.7, özgünlüğü %81, PPD'i %86, NPD'i %81, yalancı pozitifliği %19 ve yalancı negatifliği %13.3 saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

**Tablo 4.6.** Üst Gİ yakınmalı çocuklarda yaş gruplarına göre HpSA testinin sonuçları

	<b>Pozitif</b>		<b>Negatif</b>		<b>Toplam</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Hp(+)</b>							
$\leq 10$	11	84.6	2	15.4	13	100	0.858
$> 10$	26	86.7	4	13.3	30	100	
<b>Hp(-)</b>							
$\leq 10$	3	13	20	87	23	100	0.587
$> 10$	4	19	17	81	21	100	
<b>Toplam</b>	44		43		87		

Tablo 4.7’de üst Gİ yakınmalı çocuklarda, yaş gruplarına göre HplgG testinin duyarlılığı, özgünlüğü, PPD’i, NPD’i, yalancı pozitifliği ve yalancı negatifliği karşılaştırıldı. Yaş ≤10 olan grupta testin duyarlılığı %69.2, özgünlüğü %95.7, PPD’i %90, NPD’i %84, yalancı pozitifliği %4.3 ve yalancı negatifliği %30.8 saptandı. Yaş >10 olan grupta testin duyarlılığı %80, özgünlüğü %85.7, PPD’i %88, NPD’i %75, yalancı pozitifliği %14.3 ve yalancı negatifliği %20 saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

**Tablo 4.7.** Üst Gİ yakınmalı çocuklarda yaş gruplarına göre HplgG testinin sonuçları

	Pozitif		Negatif		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Hp(+)</b>							
≤10	9	69.2	4	30.8	13	100	0.443
>10	24	80	6	20	30	100	
<b>Hp(-)</b>							
≤10	1	4.3	22	95.7	23	100	0.252
>10	3	14.3	18	85.7	21	100	
<b>Toplam</b>	37		50		87		

Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif 43 çocuktan 34’ü tedavi aldı ve tedavi sonrası değerlendirildi. dokuz hasta izlemde çıktı. Tedavide hastalara iki hafta süreyle klaritromisin, amoksisilin ve lansoprazol verildi. Tedavi sonrasında 34 çocuktan 25’inde ÜNT negatif (%73.5), dokuzunda ÜNT pozitif (%26.5) saptandı. Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif tedavi verilen çocuklarda tedaviye uyum %85.3 oranında tespit edildi. Tedavi alan ve tedavi sonrasında ÜNT negatif saptanan 25 hasta tedaviye uyumluydu (%100). Tedavi alan ve tedavi sonrasında ÜNT pozitif saptanan 9 hastanın beşinde (%55.5) tedaviye uyumsuzluk saptandı, dördü (%44.5) tedaviye uyumluydu. Tedavi sonrasında tedaviye uyum açısından karşılaştırıldığında ÜNT pozitif çocuklarla, ÜNT negatif çocuklar arasında anlamlı olarak fark vardı (**p=0.00**).Tedaviye uyumsuz beş hastaya aynı tedavi rejimi tekrar verildi.

Tedaviye uyumlu ancak tedavi sonrasında ÜNT pozitif olan dört hastaya metronidazol, amoksisilin ve lansoprazoldan oluşan ikinci tedavi rejimi verildi. İkinci kez tedavi verilen dokuz hastadan üçü ikinci tedaviden sonra tekrar değerlendirildi; ÜNT, HpSA testi ve HplgG testi tekrarlandı. Diğer hastalar izlemde çıktı. İkinci tedavi sonrası değerlendirilen hastalar şunlardı;

Beş buçuk yaşında kız hastanın tedavi öncesinde ve sonrasında ÜNT, HpSA ve HplgG testleri pozitif saptandı. Tedaviye uyumsuzluk nedeniyle aynı tedavi rejimi tekrar uygulandı. İkinci kez verilen tedavi sonrasında ÜNT, HpSA ve HplgG testleri pozitif saptandı. Hastaya ikinci tedavi rejimi başlandı. Dokuz yaşında kız hastanın tedavi öncesinde ve sonrasında ÜNT, HpSA ve HplgG testleri pozitif saptandı, ikinci tedavi rejimi uygulandı. İkinci tedavi rejiminden sonra ÜNT ve HpSA testi negatif, HplgG pozitif saptandı. On yaşında kız hastanın tedavi öncesinde ve sonrasında ÜNT, HpSA ve HplgG testleri pozitif saptandı, ikinci tedavi rejimi uygulandı, ikinci tedavi rejiminden sonra tüm testler negatif saptandı.

Üst GI yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarda tedavi sonrasında eradikasyon tespitinde HpSA testinin duyarlılığı %88.9, özgünlüğü %84, PPD'i %66, NPD'i %95, yalancı pozitifliği %16 ve yalancı negatifliği % 11.1 saptandı (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Üst GI yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarda tedavi sonrasında HpSA testinin sonuçları

	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Hp(+)</b>	8	88.9	1	11.1	9	100
<b>Hp(-)</b>	4	16	21	84	25	100
<b>Toplam</b>	12	35.3	22	64.7	34	100

p=0.00

Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarda tedavi sonrasında eradikasyon tespitinde HplgG testinin duyarlılığı %77.8, özgünlüğü %36, PPD'i %30, NPD'i %81, yalancı pozitifliği %64 ve yalancı negatifliği %22.2 saptandı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarda tedavi sonrasında HplgG testinin sonuçları

	Pozitif		Negatif		Toplam	
	N	%	N	%	n	%
<b>Hp(+)</b>	7	77.8	2	22.2	9	100
<b>Hp(-)</b>	16	64	9	36	25	100
<b>Toplam</b>	23	35.3	11	64.7	34	100

p=0.45

ÜNT ile üst Gİ yakınmalı çocukların %49.4'ünde (n=43) Hp pozitif, %50.9'unda (n=44) Hp negatifti. Üst Gİ yakınması olmayan çocuklarda HpSA testi kullanılarak Hp pozitifliği %18.9 (n=18) saptandı. HpSA testi ile üst Gİ yakınmalı çocukların %50,5'i (n=44), üst Gİ yakınması olmayan çocukların %18.9'u (n=18) Hp pozitifliği.

Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınmalı ÜNT negatif çocuklar yakınmalarının özellikleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.10). Üst Gİ yakınmalı çocukların tümü değerlendirildiğinde yakınmalar üst Gİ yakınmalı çocukların %42.5'inde (n=37) hemen her gün, %57.5'inde (n=50) daha az sıklıkta olmaktadır. Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarda yakınmalar %51.2'sinde (n=22) hemen her gün, %48.8'inde (n=21) daha az sıklıkta olmaktadır. Üst Gİ yakınmalı ÜNT negatif çocuklarda yakınmalar %34.1'inde (n=15) hemen her gün, %65.9'inde (n=29) daha az sıklıkta olmaktadır. Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınmalı ÜNT negatif çocuklar arasında yakınmaların sıklığı açısından anlamlı fark olmamakla birlikte üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarda yakınmaların



daha sık olduđu gözlendi ( $p=0.107$ ). Üst Gİ yakınmalý çocukların tümü deęerlendirildięinde yakınmalarının uyku düzeni, yemek yeme, okul hayatý gibi günlük aktivitelere etkisi %35.6'sında ( $n=31$ ) sürekli oluyordu, %64.4'ünde ( $n=56$ ) ise bazen veya hiç etkilenme olmuyordu. Üst Gİ yakınmalý ÜNT pozitif çocukların %48.8'inde ( $n=21$ ) etkilenme sürekli oluyordu, %51.2'sinde ( $n=22$ ) ise bazen veya hiç etkilenme olmuyordu. Üst Gİ yakınmalý ÜNT negatif çocukların %22.7'sinde ( $n=10$ ) etkilenme sürekli oluyordu, %77.3'ünde ( $n=34$ ) ise bazen veya hiç etkilenme olmuyordu. Üst Gİ yakınmalý ÜNT pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınmalý ÜNT negatif çocuklar arasında yakınmalardan etkilenme açısından anlamlý fark saptandı ( **$p=0,01$** ). Üst Gİ yakınmalý çocukların %55.2'si ( $n=48$ ) yakınmaları nedeniyle okula devamsızlık bildirdi. Üst Gİ yakınmalý ÜNT pozitif çocukların %62.8'i ( $n=22$ ), üst Gİ yakınmalý ÜNT negatif çocukların %47.7'si ( $n=21$ ) okula devamsızlık yapmýştý. Üst Gİ yakınmalý ÜNT pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınmalý ÜNT negatif çocuklar arasında okula devamsızlık açısından anlamlý fark saptanmadý, ancak üst Gİ yakınmalý ÜNT pozitif çocukların okula devamsızlık oraný daha fazlaydı ( $p=0.158$ ).

**Tablo 4.10.** Üst Gİ yakınmalı çocukların ÜNT sonuçlarına göre yakınmalarının özellikleri

	Hp(+)		Hp(-)		Toplam		P
	N	%	n	%	N	%	
<b>Yakınma sıklığı</b>							
*Hemen her gün	22	51.2	15	34.1	37	42.5	0.107
*Daha az sıklıkta	21	48.8	29	65.9	50	57.5	
Toplam	43	100	44	100	83	100	
<b>Günlük aktivitede etkilenme</b>							
*Sürekli	21	48.8	10	22.7	31	35,6	0.011
*Bazen veya hiç	22	51.2	34	77.3	56	64,4	
Toplam	43	100	44	100	83	100	
<b>Okula devamsızlık</b>							
*Yok	16	37.2	23	52.3	39	44.8	0.158
*Var	27	62.8	21	47.7	48	55.2	
Toplam	43	100	44	100	87	100	
<b>Doktora başvuru</b>							
*Yok	22	51.2	24	54.5	46	52.9	0.752
*Var	21	48.8	20	45.5	41	47.1	
Toplam	43	100	44	100	87	100	

Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınmalı ÜNT negatif çocuklar ailede peptik ülser ve gastrit öyküsü açısından karşılaştırıldı. Üst Gİ yakınmalı çocukların %60.9'unda (n=53) aile öyküsü mevcuttu. Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif çocukların %60.5'inde (n=26), üst Gİ yakınmalı ÜNT negatif çocukların %61.4'ünde (n=27) aile öyküsü vardı. Üst Gİ yakınmalı ÜNT pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınmalı ÜNT negatif çocuklar arasında aile öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı ( p=0.932).

Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocuklar sosyoekonomik özellikleri açısından karşılaştırıldı.(Tablo 4.11). Baba meslekleri açısından karşılaştırıldığında; üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların baba mesleği memur ve yönetici olanlar % 46.5 (n=20), çiftçi, esnaf ve işsiz olanlar %53.5 (n=23) olarak

saptandı. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların baba mesleği memur ve yönetici olanlar %66.7 (n=12), çiftçi, esnaf ve işsiz olanlar %33.3 (n=6) oranında bulundu. Üst Gİ yakınması olan HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında baba mesleği açısından anlamlı fark saptanmadı, ancak üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların baba mesleği daha yüksek oranda memur ve yöneticiden oluşmaktaydı (p=0.151). Annenin çalışma durumu karşılaştırıldığında üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklar arasında annesi ev hanımı olanlar %84.1 (n=37), çalışanlar %15.9 (n=7) oranındaydı. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocuklar arasında annesi ev hanımı olanlar %77.8 (n=7), çalışanlar %22.7 (n=1) oranında saptandı. Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında annenin çalışma durumu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.555). Baba eğitimi açısından karşılaştırıldığında üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların baba eğitimi ortaokul ve üstü olanlar %30.2 (n=13), altı olanlar %69.8'tü (n=30). Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların baba eğitimi ortaokul ve üstü olanlar %88.9 (n=16), altı olanlar %11.1'di (n=2). Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında baba eğitimi açısından anlamlı fark saptandı (**p=0.00**). İki grup anne eğitimi açısından karşılaştırıldı. Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların anne eğitimi ortaokul ve üstü olanlar %13.6 (n=6), altı olanlar %86.4'tü (n=38). Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların anne eğitimi ortaokul ve üstü olanlar %55.6 (n=10), altı olanlar %44.4'dü (n=8). Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında anne eğitimi açısından anlamlı fark saptandı (**p=0.00**). Ailedeki kişi sayısı karşılaştırıldığında üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların ailesindeki kişi sayısı üç kişi olanlar %18.2 (n=8), üçten fazla olanlar %81.8 (n=36) idi. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların ailesindeki kişi sayısı üç kişi olanlar %5.6 (n=1), üçten fazla olanlar %94.4'dü (n=17). Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında ailedeki kişi

sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.200$ ). Anne, baba ve çocuklardan oluşan aileler çekirdek aile, birlikte yaşayan büyükanne, büyükbaba gibi bireylerin varlığında geniş aile olarak kabul edildi. Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların arasında çekirdek aile tipi %70.5 ( $n=31$ ), geniş aile tipi %29.5 ( $n=13$ ) saptandı. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında çekirdek aile tipi %66.7 ( $n=12$ ), geniş aile tipi %33.3 ( $n=6$ ) saptandı. Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında aile genişliği açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.769$ ). Yaşanan yer açısından karşılaştırıldığında üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların arasında şehirde yaşayanlar %84.1 ( $n=37$ ), ilçede yaşayanlar %4.5 ( $n=2$ ), köyde yaşayanlar %11.4 ( $n=5$ ) oranındaydı. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında şehirde yaşayanlar %77.8 ( $n=14$ ), ilçede yaşayanlar %11.1 ( $n=2$ ), köyde yaşayanlar %11.1 ( $n=2$ ) saptandı. Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında yaşanan yer açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.632$ ). Tuvaletin yeri ve tuvalet temizliği açısından karşılaştırıldığında üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların %75'inde ( $n=33$ ) tuvalet evin içinde, %25'inde ( $n=11$ ) tuvalet evin dışında idi. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların %94.4'ünde ( $n=17$ ) tuvalet evin içinde, %5.6'sında ( $n=1$ ) tuvalet evin dışında idi. Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında tuvaletin yeri açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.079$ ). Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların arasında tuvalet temizliğinde tuvalet kağıdı kullananlar %54.5 ( $n=24$ ), bez kullananlar %11.4 ( $n=5$ ), sade su ile temizlik yapanlar veya temizlik yapmayanlar %34.1 ( $n=15$ ) oranındaydı. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında tuvalet temizliğinde tuvalet kağıdı kullananlar %83.3 ( $n=15$ ) oranındaydı, bez kullanan yoktu, sade su ile temizlik yapanlar veya temizlik yapmayanlar %16.7 ( $n=3$ ) oranındaydı. Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında tuvalet temizliği yapma açısından anlamlı fark saptandı ( **$p=0.039$** ). Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların arasında

tuvalet sonrası temizlikte sabun kullananlar %70.5 (n=31), sade su ile temizlik yapanlar %9.1 (n=4), temizlik yapmayanlar %20.5 (n=89) olarak tespit edildi. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında tuvalet sonrası temizlikte sabun kullananlar %77.8 (n=14), sade su ile temizlik yapanlar %5.6 (n=1), temizlik yapmayanlar %16.7 (n=3) olarak tespit edildi. Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında tuvalet sonrası el temizliği açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,824). İçme suyu açısından karşılaştırıldığında üst Gİ yakınması olan HpSA testi pozitif çocukların arasında hazır su kullanımı %22.7 (n=10), şebeke suyu kullanımı %68.2 (n=30), kuyu suyu kullanımı %9.1 (n=4) idi. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında hazır su kullanımı %27.8 (n=5), şebeke suyu kullanımı %72.2 (n=13) idi, kuyu suyu kullanımı yoktu. Üst Gİ yakınması olan HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında içme suyu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.406). Aile içinde ortak tabak kullanımı açısından karşılaştırıldığında üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarda ortak tabak kullanımı %45.5 (n=20), ayrı tabak kullanımı %54.5 (n=24) oranındaydı. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocuklarda ortak tabak kullanımı %27.8 (n=5), ayrı tabak kullanımı %72.2 (n=13) oranındaydı. Anlamlı fark olmamakla birlikte üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarda, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocuklara oranla ortak tabak kullanımı daha yüksek orandaydı (p=0.198). Diş temizliği açısından karşılaştırıldığında üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocukların arasında hiç diş temizliği yapmayanlar %59.1 (n=26), diş temizliği yapanlar %40.9 (n=18)'du. Üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında hiç diş temizliği yapmayanlar %61.1 (n=11), diş temizliği yapanlar %38.9 (n=7) idi. Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların arasında diş temizliği açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.883).

**Tablo 4.11.** Üst Gİ yakınmalı HpSA testi pozitif çocuklarla üst Gİ yakınması olmayan HpSA testi pozitif çocukların sosyoekonomik özellikler açısından karşılaştırılması

		Yakınma				p
		+		-		
		N	%	N	%	
<b>Baba mesleği</b>	1-Yönetici-memur	20	46.5	12	66.7	0.151
	2-Esnaf-çiftçi-işsiz	23	53.5	6	33.3	
<b>Annenin çalışma durumu</b>	1- Çalışıyor	7	15.9	4	22.2	0.555
	2- Çalışmıyor	37	84.1	14	77.8	
<b>Baba eğitimi</b>	1- Ortaokul ve üstü	13	30.2	16	88.9	<b>0.00</b>
	2- İlkokul/okuma-yazma yok	30	69.8	2	11.1	
<b>Anne eğitimi</b>	1- Ortaokul ve üstü	6	13.6	10	55.6	<b>0.01</b>
	2- İlkokul/okuma-yazma yok	38	86.4	8	44.4	
<b>Ailedeki kişi sayısı</b>	1- 3 kişi	8	18.2	1	5.6	0.200
	2- 3'den fazla	36	81.8	17	94.4	
<b>Ailenin genişliği</b>	1- Çekirdek	31	70.5	12	66.7	0.769
	2- Geniş	13	29.5	6	33.3	
<b>Yaşanan yer</b>	1- Şehir	37	84.1	14	77.8	0.632
	2- İlçe	2	4.5	2	11.1	
	3- Köy	5	11.4	2	11.1	
<b>Tuvalet yeri</b>	1- Evde	33	75	17	94.4	0.079
	2- Dışarıda	11	25	1	5.6	
<b>Tuvalet temizliği</b>	1- Tuvalet kağıdı	24	54.5	15	83.3	<b>0.039</b>
	2- Bez	5	11.4	0	0	
	3- Su	15	34.1	3	16.7	
<b>Tuvalet sonrası temizlik</b>	1- Sabun	31	70.5	14	77.8	0.824
	2- Su	4	9.1	1	5.6	
	3-Yok	9	20.5	3	16.7	
<b>İçme suyu</b>	1- Hazır su	10	22.7	5	27.8	0.406
	2- Şebeke suyu	30	68.2	13	72.2	
	3- Kuyu suyu	4	9.1	0	0	
<b>Tabak kullanımı</b>	1- Ortak	19	44.2	34	35.8	0.348
	2- Ayrı	24	55.8	61	64.2	
<b>Diş temizliği</b>	1- Temizleyen	18	40.9	7	38.9	0.883
	2-Temizlemeyen	26	59.1	11	61.1	

## 5. TARTIŞMA

Hp enfeksiyonu dünyada sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Bu enfeksiyon çocuklarda peptik ülser ve kronik gastritin major nedeni olmasının yanında, çocuklukta asemptomatik olarak da kalabilir (17,20,26,33,44). Ekstragastrointestinal hastalıklara yol açması ve ileri dekadlarda gastrik adenokarsinom ve lenfoma riskini artırması nedeniyle Hp'nin çocukluk çağında bulaş yollarının saptanarak, tanı ve eradikasyonun yapılması önem kazanmaktadır (1,18,66,67).

Çalışmamızda 5-18 yaş arası, üst Gİ yakınmalı 87 çocuk (yaş ort. 10,7 yıl) ve üst Gİ yakınması olmayan 95 çocuk (yaş ort.10,1 yıl) incelendi. Üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp pozitifliği ÜNT ile saptandı, 87 çocuktan 43 tanesi Hp pozitif idi. Tüm vakalara HpSA ve HplgG testleri uygulandı. Üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonunun tanısında HpSA testinin duyarlılığı %86, özgünlüğü %84.1, PPD'i %84, NPD'i %86, yalancı pozitifliği %15,9 ve yalancı negatifliği %14 saptandı. Çocuk popülasyonunda birkaç çalışmada HpSA testinin duyarlılığı %88.7-98, özgünlüğü %94-99 olarak saptanmıştır (70,73,81-84). İki çalışmada monoklonal antikor HpSA testinin duyarlılığı %98 ve özgünlüğü %97-99 oranında tespit edilmiştir (85,86). Kalach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (128 çocuk, 29 Hp enfekte) monoklonal HpSA testinin duyarlılığı %86.2, özgünlüğü %92.9, PPD'i %78.1 ve NPD'i %95.8 olarak saptanmıştır (87). Hino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 92 (49 Hp pozitif) çocuk hastaya endoskopi gold standart alınmış, ÜNT ve monoklonal HpSA testi uygulanmış; HpSA testinin duyarlılığı %97.5, özgünlüğü %94.7, PPD'i %95.1 ve NPD'i %97.3 bulunmuştur (88). Kato ve arkadaşları ÜNT'ini gold standart olarak yaptıkları çalışmada (123 çocuk, 60 Hp pozitif) HpSA testinin duyarlılığını %98 saptamışlardır (76). Kato ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı diğer bir çalışmada HpSA testinin duyarlılığı %98,3, özgünlüğü %98,4 saptanmıştır (68). Raguza ve arkadaşları 4 ay-17 yaş arası 133 hastayı değerlendirmişler, poliklonal HpSA testinin duyarlılığını %94.6 ve özgünlüğünü %96.5 olarak tespit etmişlerdir (66). Sabi

ve arkadaşları 3-18 yaş arası 250 çocuk hastada endoskopi ve biyopsiyi gold standart olarak yaptıkları çalışmada, HpSA testinin duyarlılığını %97, özgünlüğünü %98, PPD'ini %97 ve NPD'ini %98 olarak saptamışlardır (67). Megraud ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çok merkezli bir çalışmada dört noninvaziv test karşılaştırılmış (ÜNT, HpSA, HplgG, İdrarda antikor testi), HpSA testinin duyarlılığı %72.9, özgünlüğü %97.3 bulunmuştur (69). Cardinali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜNT ve HpSA testi değerlendirilmiş; HpSA testinin duyarlılığı %96.9, özgünlüğü %100, PPD'i %100 ve NPD'i %98 saptanmıştır (70). Koletzko ve arkadaşları çok merkezli çalışmalarında 6 ay-18.5 yaş arasındaki 302 çocukta endoskopi ve/veya ÜNT'ni gold standart olarak HpSA testinin duyarlılığını %98, özgünlüğünü %99, PPD'ini %98 ve NPD'ini %99 bulmuşlardır (89). Megraud ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada (18 merkez, 316 çocuk, 133 çocuk Hp pozitif) gold standart olarak kültür, histoloji ve hızlı üreaz testi kullanılmış; ÜNT, poliklonal HpSA testi, seroloji ve idrarda antikor testi karşılaştırılmış, duyarlılığı en yüksek test ÜNT, 2. sırada HpSA testi saptanmıştır (90). Roggero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (85 çocuk, 22 Hp pozitif) endoskopi gold standart alınmış, HpSA testinin duyarlılığı %100, özgünlüğü %70, PPD'i 54 ve NPD'i %100 bulunmuştur (71). Makristathis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 3-15 yaş arasındaki ÜNT ve Hp serolojisi pozitif olan 49 çocuğu değerlendirmişler, HpSA testinin duyarlılığını %93.8, özgünlüğünü %96.7, PPD'ni %97.8 ve NPD'ini %90 sırasıyla olarak saptamışlardır (85). Gosciniak ve arkadaşları 107 çocukta (62 Hp pozitif, 8-14 yaş arası) yaptıkları çalışmada kültür ve histolojiyi kullanmışlar, HpSA testinin duyarlılığını %88.7, özgünlüğünü %95.5, PPD'ini %96.5 ve NPD'ini %86 bulmuşlardır (74). Husson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 58 çocuğu incelemişler (23 Hp pozitif), HpSA testinin duyarlılığını %86.9, özgünlüğünü %97.1, PPD'ini %95.2 ve NPD'ini %91.9 bulmuşlardır (91). Antos ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada monoklonal HpSA testinin duyarlılığı %88.1, özgünlüğü %88.1 saptanmıştır (92). Bonamico ve arkadaşları dört noninvazif testi karşılaştırmışlar (HpSA, oral plakta bakteriyel DNA, tükrükte PCR, seroloji) ve endoskopiye gold standart



olarak almışlardır. HpSA testinin duyarlılığı %91.5, özgünlüğü %86.6, PPD'i %71.1 ve NPD'i %96.5 olarak tespit edilmiştir (93). Gisbert ve Pajares tarafından bildirilen yayında; 10858 çocuk hastayı değerlendiren 89 çalışma yer almış, monoklonal HpSA testinin duyarlılığı %96,91, özgünlüğü %97,93 olarak tespit edilmiştir. Monoklonal HpSA testi, poliklonal HpSA testinden daha duyarlı ve özgün bulunmuştur (94). Orsini ve arkadaşlarının yaptığı erişkin çalışmasında (86 hasta, 40 Hp pozitif) HpSA testinin duyarlılığı %82.5, özgünlüğü %95.6 bulunmuştur (95). Türkiye'den bildirilen erişkinlerde yapılan iki çalışmada HpSA testinin duyarlılığı %91 e %84, özgünlüğü %83 ve %67 bulunmuştur (96,97). Matsuda ve arkadaşlarının 85 erişkin hastada yaptığı çalışmada endoskopi ve ÜNT uygulanmış, HpSA testinin duyarlılığı %90.4, özgünlüğü %100 bulunmuştur (98). Üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonunun tanısında HpSA testinin duyarlılığı, özgünlüğü, NPD ve PPD'i diğer bazı çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi. Bu sonuç HpSA testinin çocuklarda Hp enfeksiyonunun tanısında noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonunun tanısında HplgG testinin duyarlılığı %76.7, özgünlüğü %90.9, PPD'i %89, NPD'i %80, yalancı pozitifliği %9.1 ve yalancı negatifliği %23.3 saptandı. Sabi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HplgG testinin duyarlılığını %86, özgünlüğünü %80, PPD'ini %72 ve NPD'ini %90 olarak saptamışlardır (67). Özçay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada histolojiyi gold standart olarak almışlar serolojinin duyarlılığını %72 bulmuşlardır (99). Oleastro ve arkadaşları 1-14 yaş arası 134 çocuğu değerlendirmişler, gold standart test olarak kültür, histoloji ve hızlı üreaz testini kullanmışlar, HplgG testinin duyarlılığını %98.6, özgünlüğünü %87.1, PPD'ini 89.9% ve NPD'ini %98.3 bulmuşlardır. Testin 1-5 yaş arası çocuklarda iyi performans gösterdiğini saptamışlardır (100). Day ve arkadaşları üst Gİ yakınması olan ve olmayan 349 çocuğu değerlendirmişler, gold standart test olarak kültür, histoloji ve ÜNT'ni kullanmışlar, HplgG testinin duyarlılığını %59-71, özgünlüğünü %92-98, PPD'ini %55-88 ve NPD'ini %93-94 bulmuşlardır. Bu çalışmada HplgG

testi erişkinden daha düşük duyarlılıkta bulunmuş ve çocuklarda Hp enfeksiyonunun ilk değerlendirilmesinde önerilmemiştir (101). Bonamico ve arkadaşlarının endoskopiye gold standart olarak yaptıkları çalışmada, HplgG testinin PPD'i %86.2 ve NPD'i %92,9 saptanmıştır (93). Sabi ve arkadaşlarının İtalya'dan bildirdiği geniş bir çalışmada (250 çocuk-93 Hp pozitif) histoloji ve hızlı üreaz testi gold standart olarak alınmış, HplgG testinin duyarlılığı %86 bulunmuştur (67). Çalışmamızda üst GI yakınmalılı çocuklarda Hp enfeksiyonunun tanısında HplgG testinin duyarlılığı, özgünlüğü, NPD ve PPD'i diğer bazı çalışmalara benzer orandaydı. HpSA testine göre daha düşük duyarlılık nedeniyle HplgG testinin, Hp enfeksiyonunun tanısında noninvaziv bir yöntem olarak tek başına kullanımının tanı açısından bazı sorunlar yaratabileceği düşünülmektedir. Bu baz alınan anti-HplgG cutt-off değerlerinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda üst GI yakınmalılı grupta yaş gruplarına göre HpSA testinin duyarlılığı, özgünlüğü, PPD'i ve NPD'i karşılaştırıldı. On yaş ve altında testin duyarlılığı %84,6, özgünlüğü %87, PPD'i %78, NPD'i %90, yalancı pozitifliği %13 ve yalancı negatifliği %15,4 saptandı. On yaş üstünde testin duyarlılığı %86,7, özgünlüğü %81, PPD'i %74, NPD'i %90, yalancı pozitifliği %19 ve yalancı negatifliği %13,3 saptandı. Kalach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HpSA testi 10 yaş üstü çocuklarda daha duyarlı saptanmıştır. 5 yaş altı çocuklarda HpSA testinin duyarlılığı %75 olarak tespit edilmiştir. Tüm yaş gruplarında özellikle büyük çocuklarda HpSA testinin NPD'i %100'e yakın bulunmuştur (87). Koletzko ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli çalışmada (6 ay-18.5 yaş) yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (89). Raguza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (4 ay-17 yaş) poliklonal HpSA testinin duyarlılığını ve özgünlüğünü 10 yaş üstü grupta daha yüksek saptamışlardır (66). Megraud ve arkadaşları çalışmalarında HpSA testinin duyarlılığını beş yaşın altında daha düşük bulmuşlardır (90). Antos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaş grupları arasında fark saptanmamıştır (92). Çalışmamızdaki sonuca göre Hp enfeksiyonunun tanısında HpSA testinin farklı yaş gruplarında benzer duyarlılık ve özgünlük

ile kullanılabilereceđi dűşűnűlmektedir. Literatűrde bu sonucu destekleyen çalıřmalar mevcuttur.

Çalıřmamızda űst Gİ yakınmalı grupta Hp enfeksiyonunun tanısında yař gruplarına gűre HplgG testinin duyarlılıđı, űzgűnlűđű, PPD'i ve NPD'i karřılařtırıldı. On yař ve altında testin duyarlılıđı %69.2, űzgűnlűđű %95.7, PPD'i %90, NPD'i %84, yalancı pozitifliđi %4.3 ve yalancı negatifliđi %30.8 saptandı. On yař űstűnde testin duyarlılıđı %80, űzgűnlűđű %85.7, PPD'i %88, NPD'i %75, yalancı pozitifliđi %14.3 ve yalancı negatifliđi %20 saptandı. Bonamico ve arkadaşlarının endoskopiye gold standart olarak yaptıkları çalıřmada, HplgG testinin yedi yařından bűyűk çocuklarda duyarlılıđının % 89.6'dan %90.7'ye, űzgűnlűđű %80,6'dan %89,3'e yűkseldiđi gűsterilmiřtir (93). Çalıřmamızda tespit ettiđimiz yař grupları arasındaki istatistiđe yansımayan bu farklılık Hp enfeksiyonunun tanısında HplgG testinin daha bűyűk yař gruplarında daha gűvenilir olabileceđini dűřűndűrmektedir.

űst Gİ yakınmalı űNT pozitif olan 43 çocuktan 34'ű tedavi aldı ve tedavi sonrası deđerlendirildi. 9 hasta izlemiden ıktı. Bu hastalara iki hafta sűreyle klaritromisin, amoksisilin ve lansoprazoldan oluřan űlű tedavi rejimi uygulandı. Tedaviden 4-6 hafta sonra Hp eradikasyonu űNT ile belirlendi. űst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocuklarda tedavi sonrasında eradikasyon tespitinde HpSA testinin duyarlılıđı %88.9, űzgűnlűđű %84, PPD'i %66, NPD'i %95, yalancı pozitifliđi %16 ve yalancı negatifliđi % 11,1 saptandı. Kato ve arkadaşları űNT'ini gold standart olarak yaptıkları çalıřmada (123 ocuk, 60 Hp pozitif) HpSA testinin tedavi sonrasındaki duyarlılıđını %100 saptamıřlardır (76). Makristathis ve arkadaşları yaptıkları çalıřmada 3-15 yař arasındaki 49 çocuđu deđerlendirmiřler, tedavi sonrasında eradikasyonu űNT ile tespit etmiřler, tedavi sonrasında HpSA testinin duyarlılıđını %100, űzgűnlűđűnű %93.5, PPD'ini %80 ve NPD'ini %100 saptamıřlardır (85). Gosciniak ve arkadaşları gold standart olarak kűltűr ve histolojiyi aldıkları çalıřmada 8-14 yař arası 62 Hp pozitif çocuđu deđerlendirmiřler, tedaviden

4-6 hafta sonra, HpSA testinin duyarlılığını %88.9, özgünlüğünü %96.2, PPD %80 ve NPD'ini %80 bulmuşlardır (74). Antos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çocuklarda monoklonal HpSA testinin tedavi sonrası duyarlılığı %88.9, özgünlüğü %93.9 saptanmıştır (92). Orsini ve arkadaşlarının erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada (86 hasta, 40 Hp enfekte) ÜNT gold standart alınmış, tedaviden 2-6 hafta sonra HpSA testinin duyarlılığı %75, özgünlüğü %95.3 olarak tespit edilmiştir (95). Odaka ve arkadaşlarının 47 Hp pozitif erişkin hastada yaptıkları çalışmada ÜNT, kültür ve histoloji uygulanmış, tedavi sonrasında HpSA testinin duyarlılığı %97 ve özgünlüğü %94.1 bulunmuştur (102). Matsuda ve arkadaşlarının 85 erişkin hastada yaptıkları çalışmada endoskopi ve ÜNT uygulanmış, HpSA testinin duyarlılığı %57.1 ve özgünlüğü %100 bulunmuştur (98). Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocuklarda tedavi sonrasında Hp eradikasyonunun tespitinde HpSA testinin duyarlılığı, özgünlüğü ve NPD diğer bazı çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi. Bu sonuç HpSA testinin çocuklarda Hp eradikasyonunun tespitinde noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir olduğunu göstermektedir. HpSA testinin Hp eradikasyonunun tespitindeki PPD'inin, Hp enfeksiyonunun tanısındaki PPD'inden daha düşük oranda saptanması hasta sayısının farkından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocuklarda tedavi sonrasında Hp eradikasyonunun tespitinde HplgG duyarlılığı %77,8, özgünlüğü 36, PPD'i %30, NPD'i %81, yalancı pozitifliği %64 ve yalancı negatifliği %22.2 saptandı. Yapılan çalışmalarda Hp eradikasyonunun ve reenfeksiyonunun tayini için serolojinin kullanılması pratik bulunmamış ve erken değerlendirmeler için kullanılmayacağı bildirilmiştir (103-108). Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocuklarda tedavi sonrasında Hp eradikasyonunun tespitinde HplgG duyarlılığı, özgünlüğü, PPD ve NPD'i önceki çalışmalarla uyumlu olarak düşük saptanmıştır. Bunun nedeni Hp eradikasyon tedavisinden sonra antikor titrelerinin yavaş düşüş göstermesi olabilir.

Çalışmamızda, üst Gİ yakınmalı çocuklarda ÜNT ile Hp pozitifliği %49.4, Hp negatifliği %50.9 saptandı. Yapılan çalışmalarda Hp pozitif çocuklarda en sık görülen gastrointestinal yakınma kronik tekrarlayıcı karın ağrısı olarak saptanmıştır (109-114). Ancak kronik tekrarlayıcı karın ağrısının Hp pozitif çocuklarda Hp negatiflerden daha sık olmadığı gösterilmiştir (109,114-116), populasyon çalışmaları kronik tekrarlayıcı karın ağrısı ve Hp enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi göstermeyi başaramamıştır (26,109,117). Yapılan çeşitli çalışmalarda kronik tekrarlayan karın ağrılı çocuklarda Hp enfeksiyonunun sıklığı değişik ülkelerde % 7 ile % 44.4 arasında bulunmuştur (13,40,45-49). Kronik tekrarlayan karın ağrısının etyolojisinde Hp enfeksiyonunun rol oynadığını destekleyen çeşitli çalışmaların (5,12,41,42-44) yanısıra bunun tersi olarak rol oynamadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (40,118-120). Kutlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik tekrarlayan karın ağrısı ile başvuran ve endoskopi yapılan çocukların % 65'inde Hp pozitifliği tespit etmişlerdir (44). Macarthur ve arkadaşlarının bildirdiği 45 çalışmayı içeren metaanalizde, kronik tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle endoskopi yapılan çocukların %22'sinde (%0-81) Hp pozitif saptanmıştır (121). Nijevitch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kronik tekrarlayan karın ağrısı olan 225 çocukta seroloji, histoloji ve PCR testleri ile Hp pozitifliğini %80 oranında tespit etmişlerdir (122). Yapılan dört çalışmada Hp enfeksiyonu ve kronik tekrarlayan karın ağrısı arasında ilişki bulunmamıştır (117,109,123,124). Raymond ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Hp pozitif çocukların %63'ünde, Hp negatif çocukların %49 unda kronik tekrarlayan karın ağrısı tespit edilmiştir (125). Nakayama ve arkadaşları tarafından çocuklarda kronik tekrarlayan karın ağrısında Hp pozitifliği %7 olarak bulunmuştur (40). Chong ve arkadaşları kronik tekrarlayan karın ağrılı çocuklarda Hp pozitifliğini %17,4 bulmuşlardır (29). Blecker ve arkadaşları çocuklarda kronik tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle yaptıkları endoskopi sonucunda %25,2'sinde Hp pozitifliği saptamışlardır (115). Hardikar ve arkadaşları çocuklarda Hp pozitifliği ile kronik tekrarlayan karın ağrısı arasında ilişki bulamamışlardır (13). Çalışmamızda üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp pozitifliği diğer yapılan birçok çalışmadan daha

yüksek oranda saptanmıştır. Bunun nedeni çalışmamızda üst Gİ yakınmalı grubu oluşturan çocukların kliniğimize refere edilen hastalardan oluşması, çocukların üst Gİ yakınmasını tanımlamalarındaki farklılıklar olabilir.

Çalışmamızda üst Gİ yakınmalı çocukları, Hp pozitifliğinin yakınmalara etkisini saptamak amacıyla inceledik. Yakınmalarının uyku düzeni, yemek yeme, okul hayatı gibi günlük aktivitelere etkisi açısından karşılaştırıldığında Hp pozitif grupta etkilenme daha fazlaydı, iki grup arasında anlamlı fark saptandı (**p=0.01**). Yakınmaların sıklığı ve yakınmalar nedeniyle okula devamsızlık açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte Hp pozitif grupta yakınmaların sıklığı ve okula devamsızlık oranı daha fazlaydı. Kronik tekrarlayan karın ağrısı ve nonülser dispepsisi olan çocuklarda Hp'nin rolü ve klinik olarak ortaya çıkışı net değildir (27). Gastrik veya duodenal ülser olmaksızın Hp gastritinin çocuklarda neden olduğu yakınmalar net olarak bilinmemektedir (126-129). De Giacomo ve arkadaşları kronik tekrarlayan karın ağrısı ve dispeptik yakınmaları olan çocukları incelemişler, şiddetli epigastrik ağrı ve ülser ile ilişkili dispepsisi olanları Hp ile ilişkili bulmuşlar, ama tek başına kronik tekrarlayan karın ağrısı ile Hp arasında ilişki saptamamışlardır (109). Nonülser dispepsili hastalarda Hp enfeksiyonunun tedavisi sonrasında hastalarda belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir. Başka bazı araştırmacılar ise bu durumun Hp ile ilişkisi olmadığını öne sürmektedir (118-120). Mahony ve arkadaşları (130) lokalize epigastrik ağrı ile, Gormally ve arkadaşları (131) ile Goggin ve arkadaşları (132) gece uyandıran karın ağrısı ile Hp enfeksiyonu arasında ilişki saptamışlardır. Glassman ve arkadaşları karın ağrısı ve kusması olan çocuklara endoskopi yapmışlar ve klinik ile Hp enfeksiyonu arasında ilişki bulamamışlardır (133). Blecker ve arkadaşları (115) ile Kalach ve arkadaşları (27) Hp pozitif ve negatif çocuklar arasında yakınmaların özelliği açısından fark saptamamışlardır. Kalach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yemek ile ilişkili epigastrik ağrı yakınması Hp pozitif çocuklarda daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Nonülser dispepsili çocuklarda Hp enfeksiyonunu düşündürecek spesifik klinik yakınma saptamamışlardır (27). Nijevitch ve

arkadaşlarının bildirdiği çalışmada yemekle azalan açlık karın ağrısı ve geceleri olan karın ağrısı Hp ile ilişkili faktörler olarak saptanmıştır (122). Çalışmamızda, önceki çalışmalarla benzer olarak üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp pozitifliğinin yakınmaların sıklığı ve günlük aktivite üzerine etkili olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda, HpSA testi ile üst Gİ yakınması olan çocukların %50,5'i, üst Gİ yakınması olmayan çocukların %18,9'u Hp enfeksiyonu pozitif. Fiedrek ve arkadaşları 245 sağlıklı çocuğu incelemişler ve %30'unda Hp kolonizasyonunun kanıtını bulmuşlardır (25). Bode ve arkadaşları sağlıklı çocuklarda yaptıkları epidemiyolojik çalışmada Hp pozitifliğinin gastrointestinal yakınmalara yol açmadığını saptamışlardır (26). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada üst Gİ yakınması olmayan çocuklarda Hp pozitifliği %20-50 oranında gösterilmiştir (44). Blecker ve arkadaşları 466 üst Gİ yakınması olmayan çocukta Hp pozitifliğini %5,4-13,4 oranında bulmuşlardır (7). Chong ve arkadaşları üst Gİ yakınması olmayan çocuklarda Hp pozitifliğini %10,5 olarak saptamışlardır (29). Çalışmamızda üst Gİ yakınması olmayan çocuklarda Hp pozitifliğini daha önceki bazı çalışmalarla ile benzer, bazı çalışmalardan ise daha düşük oranda tespit ettik. Hp pozitif kişilerde yakınmaların ortaya çıkışında mikroorganizmanın antijenik özellikleri, konakçının verdiği yanıt, sosyoekonomik koşullar ve psikolojik faktörler etkili olabilir.

Hp pozitif çocuklarda yakınmaların ortaya çıkışında sosyoekonomik koşulların önemini saptamak amacıyla üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınması olmayan Hp pozitif çocukları sosyoekonomik özellikleri açısından karşılaştırdık. Üst Gİ yakınmalı çocuklarda anne ve babanın eğitim düzeyi anlamlı olarak daha düşük orandaydı (sırasıyla **p=0.01** ve **p=0.00**). Üst Gİ yakınmalı çocuklarda tuvalet kağıdı kullanım oranı anlamlı olarak daha düşüktü (**p=0.039**). Üst Gİ yakınmalı grupta ortak tabak kullanımı, tuvaletin evin dışında yerleşimi, tuvalet temizliği yapmayanların oranı daha yüksek, babanın maddi durumu daha düşük orandaydı, ancak bu sonuçlar

anlamli değildi. Annenin alışma durumu, ailedeki kişi sayısı, aile genişliği, yaşanan yer, tuvalet sonrası el temizliği, içme suyu, ortak tabak kullanımı, diş temizliği açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark yoktu. Yapılan çalışmalarda kronik tekrarlayan karın ağrısı ile sosyoekonomik koşullar ve psikolojik olaylar arasında ilişki bildirilmiştir (4,11,33-39,134-138). Kronik tekrarlayan karın ağrısı ile çocuğun ailesel çevresinin ilişkili olduğunu gösterilmiştir (33,123,138,139). Apley ve arkadaşları 1950'li yıllarda yaptıkları bir çalışmada karın ağrısı olan çocukların %90'ından fazlasında organik bir neden bulamamış ve psikolojik faktörlerin rolünü ne sürmüşlerdir (134). Kronik tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda okula devamlılık ve okuldaki performansta, organizasyonlara ve spor aktivitelerine, kişisel veya ailesel aktivitelere katılımda azalma tespit edilmiştir (36-38). İki epidemiyolojik çalışmada erişkinde kronik tekrarlayan karın ağrısı ile psikolojik yakınmaların ilişkili olduğu gösterilmiştir (34,38). Hyams ve arkadaşları adolesanlarda anksiyete ve depresyonun kronik tekrarlayan karın ağrısı ile ilişkisini incelemişler, anksiyete skoruyla karın ağrısının şiddetini, sıklığını ve süresini ilişkili bulmuşlardır (39). Ebeveynlerdeki somatik yakınmaların ve sosyoekonomik çevrenin, çocuklarda kronik tekrarlayan karın ağrısı oluşumunda katkıda bulunduğu gösterilmiştir (33,35,39). Hotopf ve arkadaşları kronik tekrarlayan karın ağrısı olan çocukların annelerinde psikiyatrik hastalıkların daha sık olduğunu saptamışlardır (34). Çalışmamızda Hp pozitif çocuklarda anne ve baba eğitimi daha düşük düzeyde bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda kronik tekrarlayan karın ağrısı ile psikolojik faktörler arasında ilişki saptanmıştır. Eğitim düzeyi düşük anne ve babanın çocuklarında psikolojik destek eksikliği st Gİ yakınmalarının ortaya çıkışında kolaylaştırıcı faktör olabilir. Ayrıca eğitim düzeyi düşük anne ve babanın çocuklarının hijyen kurallarına uyumu daha düşük düzeyde olabilir, bu durum Hp enfeksiyonunun bulaşını kolaylaştırabilir.

Çalışmamızda st Gİ yakınmalı çocukların %60,9'unun ailesinde peptik ülser veya gastrit öyküsü mevcuttu. Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocukların %60,5'inde, st Gİ yakınmalı Hp negatif çocukların %61,4'nde



ailede öykü vardı. Kikuchi ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı çalışmada ailede gastrik hastalıklar ile Hp pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (140). Özçay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 102 Hp pozitif çocuğun ailesinde dispeptik yakınmaların oranını %54 olarak saptamışlardır (99). Nijevitch ve arkadaşları ailesinde peptik ülser olan çocuklarda Hp pozitifliğinin daha sık olduğunu bildirmişlerdir (122). Monica ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ebeveynlerinden birisi Hp pozitif olan çocuklarda Hp pozitifliğini %85 bulmuşlardır. Ebeveynlerin ikisinde Hp negatif olduğu durumda çocukta Hp pozitifliğini %25 oranında olduğunu saptamışlardır (141). Daha önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocuklarla, üst Gİ yakınmalı Hp negatif çocuklar arasında ailede peptik ülser ve gastrit öyküsü açısından anlamlı fark saptamadık. Bunun nedeni; aile bireylerine peptik ülser ve gastrit tanısı konurken spesifik tanı testlerinin uygun şekilde kullanılmamış olması olabilir.

Çalışmamızda üst Gİ yakınmalı Hp pozitif amoksisilin, klaritromisin ve lansoprazol tedavisi alan çocukların %73,5'inde eradikasyon sağlandı. Hp tedavisi ile sıklıkla hastaların %80'inde eradikasyon sağlanır (142). Kato ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada 149 çocuk hasta incelenmiş; PPI, amoksisilin, klaritromisin veya metronidazol ile eradikasyon oranı %77-87 saptanmıştır (143). Gottrand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 73 çocuk incelenmiş omeprazol, klaritromisin ve amoksisilin ile eradikasyon oranı %74.2-80 saptanmıştır (144). Gisbert ve arkadaşlarının bildirdiği yayında Hp eradikasyon oranı %91-92 bildirilmiştir (145). Türkiye'den bildirilen iki erişkin çalışmasında üçlü tedavi rejimi Hp enfeksiyonunun eradikasyon oranları %63,6 ve %45 olarak saptanmıştır (146,147). Oderda ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada 43 çocuk hasta incelenmiş ve üçlü tedavi rejimi ile %72.7 oranında eradikasyon sağlanmıştır (142). Çocuklarda lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin tedavisi ile Hp eradikasyon oranını Shashidhar ve arkadaşları %54 (103), Koçak ve arkadaşları (148) ile Kalach ve arkadaşları %74 (149) bulmuşlardır. Çalışmamızda üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocukların tedavi sonrası eradikasyon oranı diğer birçok çalışma ile

benzer bulunmuştur. Hp eradikasyonunun %100 oranında sağlanamaması; Hp enfeksiyonunun tedavisinde çoklu ilaç rejiminin kullanılması, hastaların bu tedaviye uyum sorunu, Hp enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçların çeşitli hastalıklarda sıklıkla kullanılması nedeniyle gelişen antibiyotik direnci ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda üst GI yakınmalı Hp pozitif tedavi verilen çocuklarda tedaviye uyum %85.3 oranında tespit edildi. Hp eradikasyonu sağlanamayan çocukların %55,5'inde tedaviye uyumsuzluk gözlemlendi. Hp eradikasyonu sağlanan çocuklara göre Hp eradikasyonu sağlanamayan çocuklarda tedaviye uyumsuzluk anlamlı olarak daha fazlaydı (**p=0.00**). Yapılan çalışmalarda özellikle küçük çocuklarda Hp eradikasyon tedavisinde başarısızlığın ana nedenlerinden birinin tedaviye uyumsuzluk olduğu bildirilmiştir (8,9,16,17,23,52,57,77,78). Çalışmamızda, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi Hp eradikasyondaki başarısızlığın en önemli nedenin tedaviye uyumsuzluk olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni Hp eradikasyonunda önerilen tedavi rejiminde çoklu ilaç kullanılması, tedavinin diğer enfeksiyon tedavilerinden daha uzun süreli olması olabilir.

Çalışmamızda üst GI yakınmalı Hp pozitif tedavi alan çocuklar arasında tedavi sonrasında tedaviye uyumlu olup eradikasyon sağlanamayanların oranı %11.7 idi. Yapılan çalışmalarda Avrupa genelinde ve Japonya'da Hp'nin amoksisiline karşı rezistansı saptanmamıştır. Bunun yanı sıra Hp'nin amoksisiline direnci doğu Avrupa'da %0.9, Meksika'da %15.7 ve Amerika'da %4.6 saptanmıştır (150-153). Watanabe ve arkadaşları Japonya'dan bildirdikleri çalışmada 1985'ten 2003'e kadar izole edilmiş Hp suşlarında amoksisiline direncin giderek arttığını göstermişlerdir. Hp'nin amoksisikline karşı direnci 1985-1996 yılları arasında gözlenmemişken, 1997'den sonra %0-%8,8 arasında değişik oranda direnç bulunmuştur (153). Gelişmekte olan ülkelerde (Yeni Zelanda ve Finlandiya) metronidazol direnci %20 ile %38 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (155,156). Megraud ve arkadaşları Hp eradikasyon oranını metronidazole duyarlı Hp suşlarında

%97, dirençli Hp suşlarında %25 oranında saptamışlardır (156). Hp eradikasyon tedavisinde metronidazole direnç Belçika'da %18, Portekiz'de %19, İspanya'da %23, Avusturya'da %25, Almanya'da %32, Fransa'da %43, doğu Avrupa'da %31.2 ve Japonya'da %24, Vietnamda %76, Doğu Hindistanda %41.9 saptanmıştır (152-159). Branca ve arkadaşları Hp enfeksiyonunun tedavisinde metronidazol direncini %77.6 bulmuşlardır (160). Hp enfeksiyonunun tedavisinde klaritromisin direnci Belçika'da %16.6, Fransa'da %21, İspanya'da %21.1, Almanya'da %22, Polonya'da %23.5, Portekiz'de %44.8, doğu Avrupa'da %9,5, Japonya'da %29, Meksika'da %21.6 ve Amerika'da %41 oranında saptanmıştır (151-153,161). Megraud ve arkadaşları Hp enfeksiyonunun eradikasyon oranını klaritromisine duyarlı Hp suşlarında %87.8, klaritromisine dirençli Hp suşlarında %18.3 oranında saptamışlardır (156). Branca ve arkadaşları Hp enfeksiyonunun tedavisinde klaritromisin direncini %91 oranında tespit etmişlerdir (160). Shimoyama ve arkadaşları doğu Japonya'da Hp eradikasyonunda başarısızlığın major nedenin %83.9 oranındaki klaritromisin direnci olduğunu bildirmişlerdir (162). Çalışmamızda üst Gİ yakınmalı Hp pozitif tedavi alan çocuklar arasında tedavi sonrasında tedaviye uyumlu olup Hp eradikasyonu sağlanamayanlarda antibiyotik direncinin neden olabileceği düşünülmüştür. Daha önceki çalışmalarda değişik ülkelerde antibiyotik direnci değişik oranlarda saptanmıştır. Bu oranlardaki farklılıklar Hp suşları arasındaki farklılıklara, Hp eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin değişik ülkelerde kullanım sıklığına, sosyokültürel özelliklere bağlı olabilir.

Sonuç olarak; HpSA testi üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir. HpSA testinin Hp enfeksiyonunun tanısında farklı yaş gruplarında benzer duyarlılık ve özgünlük ile kullanılabileceği düşünülmüştür. HpSA testine göre daha düşük duyarlılık nedeniyle HplgG testinin, Hp enfeksiyonunun tanısında özellikle küçük yaş gruplarında, noninvaziv bir yöntem olarak tek başına kullanımı tanı açısından bazı sorunlar yaratabilir. Yöremizdeki üst Gİ yakınmalı çocuklarda; Hp enfeksiyonunun da bir etken

olarak akla getirilmesi gerektiği ve yakınmaların ortaya çıkışında özellikle ailenin eğitim düzeyinin önemli bir faktör olabileceği saptanmıştır. Yöremizde Hp eradikasyonu yapılırken tedavide başarının sağlanması için tedaviye uyumsuzluğu giderecek tedbirlerin alınmasının önemli olduğu görölmüştür.

## 6. ÖZET

### Üst gastrointestinal yakınmalı çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde dışkı antijen testi ve serolojinin önemi

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmadaki amaç; üst gastrointestinal (Gİ) yakınmalı çocuklarda *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde HpSA (*Helicobacter pylori* stool antigen) ve HplgG (*Helicobacter pylori* immunglobulin G) testlerinin önemini belirlemek, tedavi sonrasında Hp enfeksiyonunun eradikasyon oranını tespit etmek, üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonunun yakınmaların özellikleri üzerinde etkisi olup olmadığını ve Hp enfeksiyonlu çocuklarda yakınmaların ortaya çıkışında sosyoekonomik koşulların etkili olup olmadığını saptamaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2003 ile Aralık 2005 tarihleri arasında, 5-18 yaş arası üst Gİ yakınmalı 87 çocuk, üst Gİ yakınması olmayan 95 çocuk çalışmaya alındı. Üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonu Üre nefes testi (ÜNT) (*Helicobacter Test Infai*) ile tespit edildi. Tüm çocuklara HpSA (*Diagnostic Bioprobes Srl, Milano, Italy*) ve HplgG (*Radim, Roma, Italy*) testleri uygulandı. Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif 34 çocuğa iki hafta amoksisilin, klaritromisin ve lansoprazolden oluşan tedavi rejimi uygulandı. Bu çocuklar tedaviden 4-6 hafta sonra ÜNT, HpSA ve HplgG testleri ile değerlendirildiler. Üst Gİ yakınması olan çocuklar yakınmalarının özellikleri ve aile öyküsü açısından sorgulandı. Tüm çocuklar sosyoekonomik özellikler açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonunun tanısında HpSA testinin duyarlılığı, özgünlüğü, PPD'i, NPD'i, yalancı pozitifliği ve yalancı negatifliği sırasıyla %86, 84.1, %84, %86, %15.9 ve %14 saptandı. Üst Gİ yakınmalı çocuklarda Hp enfeksiyonunun tanısında HplgG testinin duyarlılığı, özgünlüğü, PPD'i, NPD'i, yalancı pozitifliği ve yalancı negatifliği

sırasıyla %76.7, %90.9, %89, %80, %9.1 ve %23.3 saptandı. Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocuklarda tedavi sonrasında eradikasyon tespitinde HpSA testinin duyarlılığı, özgünlüğü, PPD'i, NPD'i, yalancı pozitifliği ve yalancı negatifliği sırasıyla %88.9, %84, %66, %95, %16 ve %11,1 saptandı. Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocuklarda tedavi sonrasında eradikasyon tespitinde HplgG testinin duyarlılığı, özgünlüğü, PPD'i, NPD'i, yalancı pozitifliği ve yalancı negatifliği sırasıyla %77.8, %36, %30, %81, %64 ve %22.2 saptandı. Üst Gİ yakınmalı çocuklarda  $\leq 10$  yaş ve  $> 10$  yaş grupları arasında HpSA testinin duyarlılığı, özgünlüğü, PPD'i, NPD'i, yalancı pozitifliği ve yalancı negatifliği açısından fark yoktu. Üst Gİ yakınmalı çocuklarda HplgG testinin duyarlılığı anlamlı olmamakla birlikte  $\leq 10$  yaş'da daha düşüktü. Üst Gİ yakınmalı çocuklarda HpSA testi ile Hp pozitifliği %50.5, üst Gİ yakınması olmayan çocuklarda Hp pozitifliği %18.9 saptandı. Üst Gİ yakınmalı çocuklar arasında Hp pozitif olanlarda uyku düzeni, yemek yeme, okul hayatı gibi günlük aktivitelerin daha yüksek oranda etkilendiği tespit edildi (**p=0.01**). Üst Gİ yakınmalı çocuklarda anne ve babanın eğitim düzeyi anlamlı olarak daha düşük orandaydı (sırasıyla **p=0.01** ve **p=0.00**). Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif çocuklar ile üst Gİ yakınması olmayan Hp negatif çocuklar arasında ailede peptik ülser ve gastrit öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. Üst Gİ yakınmalı Hp pozitif tedavi alan çocukların %73,5'inde Hp eradikasyonu sağlandı, %85.3'ünde tedaviye uyum tespit edildi. Hp eradikasyonu sağlanamayan çocukların %55,5'inde tedaviye uyumsuzluk gözlemlendi. Çalışmamızda üst Gİ yakınmalı Hp pozitif tedavi alan çocuklar arasında tedavi sonrasında tedaviye uyumlu olup eradikasyon sağlanamayanların oranı %11.7 idi.

**Tartışma ve Sonuç:** HpSA testi üst Gİ yakınmalı çocuklarda farklı yaş gruplarında Hp enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir. HpSA testine göre daha düşük duyarlılık nedeniyle HplgG testinin, Hp enfeksiyonunun tanısında özellikle küçük yaş gruplarında, noninvaziv bir yöntem olarak tek başına kullanılması tanı açısından bazı sorunlar yaratabilir. Yöremizdeki üst Gİ yakınmalı çocukların ayırıcı

tanısında; Hp enfeksiyonunun da bir etken olarak akla getirilmesi gerektiği ve yakınmaların ortaya çıkışında özellikle ailenin eğitim düzeyinin önemli bir faktör olduğu saptanmıştır. Hp eradikasyonu yapılırken tedavide başarının sağlanması için tedaviye uyumsuzluğu giderecek tedbirlerin alınmasının önemli olduğu görülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** *Helicobacter pylori*, çocuk, *Helicobacter stool antigen test*, Üre nefes testi,

## 6. İNGİLİZCE ÖZET

### **The importance of stool antigen testing and serology in diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in children with upper gastrointestinal complaints**

**Introduction and Aim:** The aim of this study; to determine the importance of HpSA (*Helicobacter pylori* stool antigen) ve HplgG (*Helicobacter pylori* immunoglobulin G) tests in diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in children with upper gastrointestinal (GI) complaints, to find the rate of eradication of Hp infection after treatment, to establish whether Hp infection influences the characteristics of complaints in children with upper GI complaints and whether the socioeconomic conditions have an effect on appearance of complaints in children with Hp infection.

**Material and Methods:** Between January 2003 and December 2005, 87 children with upper GI complaints and 95 children without upper GI complaints aged between 5-18 years were included. Hp infection was detected by Urea Breath Test (UBT) (*Helicobacter Test Infai*) in children with upper GI complaints. HpSA (*Diagnostic Bioprobes Srl, Milano, Italy*) and HplgG (*Radim, Roma, Italy*) tests were applied to all the children. Two weeks treatment regimen of amoxicillin, clarithromycin and lansoprazole were given to the 34 Hp positive children with upper GI complaints. These children were re-evaluated 4-6 weeks after treatment with UBT, HpSA and HplgG tests. Children with upper GI complaints were questioned about the characteristics of their of complaints and family history. All children were evaluated about socioeconomic characteristics.

**Results:** In children with upper GI complaints sensitivity, specificity, PPV, NPV, false positivity and false negativity of HpSA test were found to be 86%, 84.1%, 84%, 86%, 15.9% and 14% respectively. In children with upper



GI complaints sensitivity, specificity, PPV, NPV, false positivity and false negativity of HplgG test were detected to be 76.7%, 90.9%, 89%, 80%, 9.1% and 23.3% respectively. In Hp positive children with upper GI complaints sensitivity, specificity, PPV, NPV, false positivity and false negativity of HpSA test in determination of eradication after treatment were found to be 88.9%, 84%, 66%, 95%, 16% and 11.1% respectively. In Hp positive children with upper GI complaints sensitivity, specificity, PPV, NPV, false positivity and false negativity of HplgG test in determination of eradication after treatment were found to be 77.8%, 36%, 30%, 81%, 64% and 22.2% respectively. There was no significant difference in sensitivity, specificity, PPV, NPV, false positivity and false negativity of HpSA test in children with upper GI complaints  $\leq 10$  years age and  $>10$  years age. The sensitivity of HplgG test in children with upper GI complaints was lower in  $\leq 10$  years age group though insignificantly. With the HpSA test, Hp positivity in children with upper GI complaints was found to be 50.5% and Hp positivity in children without upper GI complaints was found to be 18.9%. Among children with upper GI complaints, sleep pattern, eating habits and school life was found to be affected at a higher rate in the ones who are Hp positive ( **$p=0.01$** ). Hp infection was positive in 50.57% of children with upper GI complaints and in 18.9% of children without upper GI complaints. Educational level of mothers and fathers were significantly lower in children with upper GI complaints ( **$p=0.01$**  and  **$p=0.00$**  respectively). There was no significant difference of family history of peptic ulcer and gastritis in Hp positive children with upper GI complaints and Hp negative children without upper GI complaints. In Hp positive children with upper GI complaints eradication was achieved in 73.5% and compliance to treatment was 85.3%. Non-compliance to treatment was observed in 55.5% of children in whom Hp eradication could not be achieved. The rate of eradication failure after treatment in Hp positive children with upper GI complaints who were compliant to treatment were %11.7.

**Discussion and Conclusion:** HpSA test can be used as a noninvasive method in diagnosis and treatment of Hp infection in different

age groups of children with upper GI complaints. Use of the HplgG test as a single noninvasive method in diagnosis of Hp infection may be problematic especially in younger age groups because of the low sensitivity compared to the HpSA test. It was detected that in our region, Hp infection is needed to be remembered as a potential etiology in differential diagnosis of children with upper GI complaints and that especially the educational level of the family is an important factor in appearance of the complaints. It was seen that, in order to achieve success in Hp eradication, it is important to take precautions that will prevent non-compliance.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, child, *Helicobacter stool antigen test*, Urea breath test.

## KAYNAKLAR

1. Kikuchi S, Dore MP. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005;10:1–4.
2. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:73-88.
3. Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics. *Helicobacter* 2005;10:47-53
4. Nilsson HO, Pietroiusti A, Gabrielli M, Zocco MA. *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases—Other *Helicobacters*. *Helicobacter* 2005;10;54-65.
5. Hardikar W, Davidson PM, Cameron DJS, Gilbert GL, Campbell PE, Smith AL. *H.pylori* infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:450-4.
6. Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:169-82.
7. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Peeters S, Suys B, Vandenplas Y. The prevalence of *Helicobacter pylori*-positive serology in asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:252–6.
8. Logan R, Walker MM. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve tanısı. In: Logan R, Haris A, Misiewicz JJ, Baron JH. ABC of the uppergastrointestinal tract. İstanbul: Ladin yayıncılık; 2002. p.16-8.
9. Dalgıç B. Çocukluk çağında gastrit ve peptik ülser. *Klinik pediatri* 2003;2:26-32.
10. Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, Evans DJ, Klein PD, Graham DY. The role of *Helicobacter pylori* in recurrent, functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol* 1992;87:347-9.
11. Boyle JT. Recurrent abdominal pain: an update. *Ped Rev* 1997;18:310-20.

12. Murphy MS. Management of recurrent abdominal pain. Arch Dis Child 1993; 69:409-15.
13. Hardikar W, Feekery C, Smith A, Aberkaid F, Grimwood K. *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;22:148-52.
14. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut 1999;45:60–8.
15. Hyams JS, Treem WR, Justinich CJ, Davis P, Shoup M, Burke G. Characterization of symptoms in children with recurrent abdominal pain: Resemblance to irritable bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;20:209–14.
16. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: Detection, Investigation and Management. J Pediatr 2005;146:21-6.
17. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005;10;5–13.
18. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter Pylori* Infection. N Engl J Med 2002;347:1176-86
19. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassal E, Macarthur C, Snyder J, Sherman PM. *Helicobacter pylori* Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:490–7
20. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyoloji. In: Köksal F. *Helicobacter pylori*. İstanbul: Nobel yayıncılık; 2002.p.1643-7.
21. Özden A. *Helicobacter pylori*'nin yüzyıllık hikayesi. İşte *Helicobacter pylori*. In: Özden A. İşte *Helicobacter pylori*. Ankara: Nurol yayıncılık;1995.p.1-3.
22. Özden A. *Helicobacter pylori* epidemiyolojisi. In: Özden A. İşte *Helicobacter pylori* Ankara: Nurol yayıncılık;1995.p.18-26.

23. Bytzer P, Morain CO. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2005;10:40-6.
24. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005;10;14-20.
25. Fiedorek SC, Malaty HL, Evans DL, Pumphrey CL, Casteel HB, Evans DJ, Graham DY. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* in children. *Pediatrics* 1991;88:578-82.
26. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 1998;101:634-7
27. Kalach N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Spyckerelle C, Gottrand F *Helicobacter pylori* Infection Is Not Associated With Specific Symptoms in Nonulcer-Dyspeptic Children. *Pediatrics* 2005;115;17-21.
28. Dodge JA. Recurrent abdominal pain in children. *BMJ* 1976;1:385-7.
29. Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, Zimmerman SE, Croffie JM, Lee CH, Fitzgerald JF. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995;96:211-5.
30. Pineiro-Carrero VM, Andres JM, Davis RH, Mathias JR. Abnormal gastroduodenal motility in children and adolescents with recurrent functional abdominal pain. *J Pediatr* 1988;113:820-5.
31. Kopel FB, Kim IC, Barbero GJ. Comparison of rectosigmoid motility in normal children, children with recurrent abdominal pain, and children with ulcerative colitis. *Pediatrics* 1967;39:539-45.
32. Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L, Scharff L, Griffiths J, Wald A. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. *J Pediatr* 2001;139:838-43.
33. Alfven G. The covariation of common psychosomatic symptoms among children from socio-economically differing residential areas; An epidemiological study. *Acta Paediatr* 1993;82:484-7.

34. Hotopf M, Carr S, Mayou R, Wodsworth M, Wessely S. Why do children have chronic abdominal pain, and what happens to them when they grow up? Population based cohort study. *BMJ* 1998;316:1196-2000.
35. Groholt EK, Stigum H, Nordhagen R, Kohler L. Recurrent pain in children, socio-economic factors and accumulation in families. *Eur J Epidemiol* 2003;18:965–75.
36. Walker LS, Garber J, Greene JW. Psychosocial correlates of recurrent childhood pain: a comparison of pediatric patients with recurrent abdominal pain, organic illness, and psychiatric disorders. *J Abnorm Psychol* 1993;10:248-58
37. Walker LS, Garber J, Greene JW. Somatization symptoms in pediatric abdominal pain patients: relation to chronicity of abdominal pain and parent somatization. *J Abnorm Child Psychol* 1991;19:379-94.
38. Garber J, Zeman J, Walker LS. Recurrent abdominal pain in children: psychiatric diagnoses and parental psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:648-56.
39. Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: A community-based study. *J Pediatr* 1996;129:220-6.
40. Nakayama Y, Horiuchi A, Kumagai T, Kubota S, Taki Y, Oishi S, Malaty HM. Psychiatric, somatic, gastrointestinal disorders and *Helicobacter pylori* infection among children with recurrent abdominal pain. *Arch. Dis. Child.* 2006; [cited 2006 May 2] Available from: URL: <http://adc.bmjournals.com/cgi/content/abstract/adc.2005.089847v1>
41. Ashorn M, Maki M, Ruuska T, Kankoski Leo R, Hallstrom M, Kokki M, Miettinenen A, Visakorpi JK. Upper gastrointestinal endoscopy in recurrent abdominal pain of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:273-7.

42. Blecker U, Lanciers S, Vandenplas Y. The role of *H.pylori* in children with recurrent abdominal pain: The Brussels experience. *Int Pediatr* 1994;9:276-9.
43. Bourke B, Jones N, Sherman P. *H.pylori* infection and peptic ulcer disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1-13.
44. Kutlu T, Çullu F, Tümay GT, Erkan T, Göksel S, Öztürk R, Sezgiç N. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tanı ve tedavisi. *Ist Çocuk Klin Derg* 1994;29:230-5.
45. Wever V, Andersen LP, Paerregaard A, Garnow AB, Hart Hansen JP, Matzen P, Krasilnikoff PA. The prevalence and related symptomatology of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1998;87:830-5.
46. Roma E, Panayiotou Kafritsa Y, Van-Vliet C, Gianoulia A, Constantopoulos A. Upper gastrointestinal disease, *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1999;88:598-601.
47. Macarthur C, Saunders N, Feldman W, Ipp M, Winders-Lee P, Roberts S, Best L, Sherman P, Pencharz P, Veldhuyzen Van Zauten SV. *Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. *BMJ* 1999;319:822-3.
48. Kimia A, Zahavi I, Shapiro R, Rosenbach Y, Hirsh A, Druzd T, Yahav J, Dinari G. The role of *Helicobacter pylori* and gastritis in children with recurrent abdominal pain. *Isr Med Assoc J* 2002;2:126-8.
49. Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:424-7.
50. Linna SL, Moilanen I, Keistinen H, Ernvall ML, Karppinen MM. Prevalence of psychosomatic symptoms in children. *Psychother Psychosom* 1991;56:85-7.
51. Petersen S, Bergstrom E, Brulin C. High prevalence of tiredness and pain in young schoolchildren. *Scandinavian J Public Health* 2003;31:367-74.

52. Day AS, Mitchell HM, Bohane TD. Management guidelines for *Helicobacter pylori* infection: Utilization by paediatric gastroenterologists in Australasia. *J Paediatr Child Health* 2004;40:195–200.
53. Özden A. *Helicobacter Pylori* ve Mide Hastalıkları. *Güncel gastroenteroloji* 2005;9:19-28.
54. Dixon MF. Histological responses to *H pylori* infection gastritis atrophy and preneoplasia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:467-86
55. Dimson SB. Transit time related to clinical findings in children with recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 1971;47:666-74.
56. Değertekin H. *Helicobacter pylori*'de tanı yöntemleri. In: Özden A. *İşte Helicobacter pylori*. Ankara: Nurol yayıncılık;1995.p.27-32.
57. Elitsur Y. *Helicobacter pylori* diagnostic tools: is it in the stool? *J Pediatr* 2005;146:164-7.
58. Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetherington C, Durnin M, Drumm B. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1997;131:815-20.
59. Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L, Dall'Antonia M, De Giacomo C, Fossi S, Casali LG, Gullini S, Lazzari R, Legger G, Lerro P, Valdambrini V, Mandrioli G, Marani M, Martelli P, Miano A, Nicolini G, Oderda G, Pazzi P, Pozzato P, Ricciardiello L, Roda E, Simoni P, Sottili S, Zagori RM. Validation of the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:646-50.
60. Kato S, Ozawa K, Konno M, Tajiri H, Yoshimura N, Shimizu T, Fujisawa T, Abukawa D, Minoura T, Inuma K. Diagnostic accuracy of the 13C-urea breath test of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1668-73.



61. Sherman P, Hassall E, Hunt RH, Fallone CA, Veldhuyzen Van Zanten S, Thomson AB. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference on the Approach to *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999;13:553-9.
62. Kawakami E, Machado RS, Reber M, Patricio FRS. 13C-urea breath test with infrared spectroscopy for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:39–43.
63. Saltik IN, Demir H, Kocak N, Ôzen H, Gürakan F, Yüce A. Diagnostic accuracy of 13C-urea breath test for Turkish children with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2002;98:222–3.
64. Machado RS, Patricio FR, Kawakami E. 13C -urea breath test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in children aged up to 6 years. *Helicobacter* 2004;9:39-45.
65. Drumm B, Day AS, Gold B, Gottrand F, Kato S, Kawakami E, Madrazo A, Synder J, Thomas J. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:626-31.
66. Raguza D, Francisco C, Granato H, Kawakami E. Evaluation of the Stool Antigen Test for *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents. *Dig Dis Sci* 2005;50:453-7.
67. Sabi T, Angelis P, Colistro F, Oglio LD. Efficacy of Noninvasive Tests in the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric Patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:238-41
68. Kato S. Comparison between the 13C-urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004;39:1045–50
69. Megraud F. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr* 2005;146:198-203

70. De Carvalho Costa Cardinali L, Rocha GA, Rocha AM, de Moura SB, de Figueiredo Soares T, Esteves AM, Nogueira AM, Cabral MM, de Carvalho AS, Bitencourt P, Ferreira A, Queiroz DM. Evaluation of (13C) urea breath test, and *Helicobacter pylori* stool antigen test for diagnosis of H. pylori infection in children from a developing country. J Clin Microbiol 2003;41:3334–5.
71. Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, Valadè A. *Helicobacter pylori* stool antigen test: A method to confirm eradication in children. J Pediatr 2002;140:775-7.
72. Konstantopoulos N, Rusmann H, Tasch C, Sauerwald T, Demmelmair H, Autenrieth I, Koletzko S. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. Am J Gastroenterol 2001;96:667-83.
73. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A, de'Angelis GL, Strisciuglio P. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. Br Med J 2000;320:347-8.
74. Gosciniak G, Przondo-Mordarska A, Iwanczak B, Blitek A. *Helicobacter pylori* antigens in Stool Specimens of Gastritis Children Before and After Treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36:376-80.
75. Gatta L, Perna F, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Bernabucci V, Miglioli M, Vaira D. A rapid immunochromatographic assay for *Helicobacter pylori* in stool before and after treatment. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:469-74.
76. Kato S, Ozawa K, Okuda M, Nakayama Y, Yoshimura N, Konno M, Minoura T, Iinuma K. Multicenter comparison of rapid lateral flow stool antigen immunoassay and stool antigen enzyme immunoassay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2004;9:669-73.

77. Özden A. *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan ilaçlar. In: Özden A. *İşte Helicobacter pylori*. Ankara: Nurol yayıncılık;1995.p.114-26.
78. Kato S, Sherman PM. What Is New Related to *Helicobacter pylori* Infection in Children and Teenagers? Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:415-21.
79. Sylvester FA. Peptic Ulcer Disease. In: Richard EB, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics-17th edition. 2004.p.1244-47
80. Jones J, Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton Pompası İnhibitörleri: Farmakolojileri ve Gastrointestinal Hastalıklarda Kullanılma Gerekçeleri. In: Peters DC. Gastroenterolojide tedavi seçenekleri. Turgut yayıncılık; 2002. p.1-33.
81. Makristathis A, Pasching E, Schutze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1998;36:2772–4.
82. Braden B, Posselt HG, Ahrens P, Kitz R, Dietrich CF, Caspary WF. New immunoassay in stool provides an accurate non invasive diagnostic method for *Helicobacter pylori* screening in children. Pediatrics 2000;106:115–7.
83. Gosciniak G, Przondo-Mordarska A, Iwanczak B, Blitek A *Helicobacter pylori* antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:376-80.
84. Kato S, Ozawa K, Okuda M, Fujisawa T, Kagimoto S, Konno M, Maisawa S, Inuma K. Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. Am J Gastroenterol 2003;98:296–300.
85. Makristathis A, Barousch W, Pasching E, Binder C, Kuderna C, Apfalter P, Rotter ML, Hirschl AM Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. J Clin Microbiol 2000;38:3710–14.

86. Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, Feydt-Schmidt A, Van der Ende A, Kalach N, Raymond J, Russmann H. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2000;52:804–6.
87. Kalach N, Nguyen VB, Bergeret M, Boutros N, Dupont C, Raymond J. Usefulness and influence of age of a novel rapid monoclonal enzyme immunoassay stool antigen for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:157-60.
88. Hino B. Comparison of Invasive and Non-Invasive Tests Diagnosis and Monitoring of *Helicobacter Pylori* Infection in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:519-23.
89. Koletzko S. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2003;52:804–6.
90. Megraud F. On behalf of the European Pediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multi-center European study. *J Pediatr* 2005;146:198–203.
91. Husson MO, Rolland C, Gottrand F, Guimber D, Kalach N, Spyckerelle C, Lenaerts C, Ganga-Zandzou PS. Evaluation of the *Helicobacter pylori* Stool antigen Test for the Diagnosis and Follow-Up of Infections in Children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:787-9.
92. Antos D, Crone J, Konstantopoulos N, Koletzko S. Evaluation of a Novel Rapid One-Step Immunochromatographic Assay for Detection of Monoclonal *Helicobacter pylori* Antigen in Stool Samples from Children. *J Clin Microbiol* 2005;43:2598-601
93. Bonamico M. Evaluation of Stool Antigen Test, PCR on Oral Samples and Serology for the Noninvasive Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Helicobacter* 2004;9:69–76

94. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347–68.
95. Orsini B, Nuti M, Ottanelli B, Ortolani M, Surrenti E, Milani S, Surrenti C. *Helicobacter pylori* stool antigen test before and after formed on DNA extracted from fecal samples, as previous eradication therapy. *Dig Liver Dis* 2003;35:127–9.
96. Arikan S, Kocakusak A, Barut G, Sengoz G, Yucel AF, Gokturk K. *Helicobacter pylori* stool antigen test: results of a prospective study. *SurgToday* 2004;34:318–22.
97. Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Dirican A, Kocazeybek B. Comparison of two different stool antigen tests for the primary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter* 2004;9:657–62
98. Matsuda M, Noda Y, Takemori Y. Utility and limitations of a method for detecting *Helicobacter pylori* specific antigens in the stool. *J Gastroenterol* 2003;38:222-8.
99. Ozcay F, Kocak N, Saltik Temizel IN, Demir H, Ozen H, Yuce A, Gurakan F. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: Comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004;9:242–8.
100. Oleastro M, Matos R, Cabral J, Barros R, Lopes AI, Ramalho P, Monteiro L. Evaluation of a Western Blot Test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a pediatric population. *Helicobacter* 2002;7:210–5.
101. Day AS, Sherman PM. Accuracy of office-based immunoassays for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2002;7:205–9.
102. Odaka T, Yamaguchi T, Koyama H, Saisho H, Nomura F. Evaluation of the *Helicobacter pylori* Stool antigen Test for Monitoring Eradication Therapy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:594-9.

103. Shashidhar H, Peters J, Lin CH, Rabah R, Thomas R, Tolia V. A prospective trial of lansoprazole triple therapy for pediatric *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:276–82.
104. Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A, Miglioli M. Invasive and noninvasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:13-22.
105. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:16-23.
106. Vakil N, Robinson J, Sundararam M, Phadnis S. Prospective blinded trial of a fecal antigen test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1699-701.
107. Ni YH, Lin JT, Huang SF, Yang JC, Chang MH. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. *J Pediatr* 2000;136:823-7.
108. Vaira D, Ricci C, Gatta L, Tampieri A, Miglioli M. Stool test for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1935-8
109. De Giacomo CD, Valdambri V, Lizzoli F, Gissi A, Palestra M, Tinelli D, Zagari M, Bazzoli F. A Population-Based Survey on Gastrointestinal Tract Symptoms and *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. *Helicobacter* 2002;7:356-63.
110. Czinn SJ, Dahms BB, Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of *Helicobacter pylori* in children. *J Clin Microbiol* 1994;32:461–3.
111. Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987;316:1557–61.
112. Oderda G, Holton J, Altare F, Vaira D, Ainley C, Ansaldi N. Amoxicillin plus tinidazole for *Campylobacter pylori* gastritis in children: assessment by serum IgG antibody, pepsinogen I, and gastrin levels. *Lancet* 1989;1:690–3.

113. De Giacomo C, Fiocca R, Villani L, Lisato L, Licardi G, Diegoli N, Donadini A, Maggiore G. *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;11:310–6.
114. Glassman MS, Schwarz SM, Medow MS, Beneck D, Halata M, Berezin S, Newman LJ. *Campylobacter pylori*-related gastrointestinal disease in children. Incidence and clinical findings. *Dig Dis Sci* 1989;34:1501–4.
115. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Keymolen K, Vandenplas Y. Symptomatology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr* 1996;85:1156–58.
116. Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM. Management and response to treatment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Arch Dis Child* 1992;67:940–3.
117. O'Donohoe JM, Sullivan PB, Scott R, Rogers T, Brueton MJ, Baltrop D. Recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* in a communitybased sample of London children. *Acta Paediatr* 1996;85:961–4.
118. Wewer V, Andersen LP, Paerregaard A, Gernow A, Hansen JP, Matzen P, Krasilnikoff PA. Treatment of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Helicobacter* 2001; 6: 244-8.
119. Lynch T, Lynch P. *Helicobacter pylori* infection: not associated with recurrent abdominal pain in children. *Br. J Gen Pract* 2000; 50: 578.
120. Hyams JS, Davis P, Sylvester FA, Zeiter DK, Justinich CJ, Lerer T. Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:413-8.
121. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995; 273:729-34

122. Nijevitch AA, Shcherbakov PL. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in school children in Russia. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:490-6.
123. Bode G, Brenner H, Adler G, Rothenbacher D. Recurrent abdominal pain in children-Evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not *Helicobacter pylori* infection. J Psychosom Res 2003;54:417-21.
124. Kokkonen J, Haapalahti M, Tikkanen S, Karttunen R, Savilahti E. Gastrointestinal complaints and diagnosis in children: A populationbased study. Acta Paediatr 2004;93:880-6.
125. Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of *Helicobacter pylori* in children. J Clin Microbiol 1994;32:461-3
126. Gormally S, Drumm B. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms. Arch Dis Child. 1994;70:165–6.
127. Macarthur C. Is there an infectious etiology to abdominal pain in children? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:112.
128. Macarthur C. *Helicobacter pylori*, non-ulcer dyspepsia, and childhood recurrent abdominal pain. Pediatr Res. 2001;49:140.
129. Sherman PM, Macarthur C. Current controversies associated with *Helicobacter pylori* infection in the pediatric population. Front Biosci. 2001;6:187-92.
130. Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM. Campylobacter pylori gastritis. Arch Dis Child. 1988;63:654–5.
131. Gormally SM, Prakash N, Durnin MT, Daly LE, Clyne M, Kierce BM, Drumm B. Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr 1995;126:753–6.
132. Goggin N, Rowland M, Imrie C, Walsh D, Clyne M, Drumm B. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. Arch Dis Child 1998;79:502–5.



133. Glassman MS, Dallal S, Berezin SH, Bostwick HE, Newman LJ, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal disease in children: diagnostic utility of enzyme-linked immunosorbent assay. *Dig Dis Sci* 1990;35:993-7.
134. Apley I, Naish JM. Children with recurrent abdominal pain: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33: 167-70.
135. Walker LS, Greene JW. Children with recurrent abdominal pain and their parents: More somatic complaints, anxiety, and depression than other patient families? *J Pediatr Psychol* 1989;14:231-43.
136. Olafsdottir E, Ellertsen B, Berstad A, Fluge G. Personality pro-files and heart rate variability (vagal tone) in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 2001;90:632-7.
137. Dorn LD, Campo JC, Thato S, Dahl RE, Lewin D, Chandra R, Di Lorenzo C. Psychological comorbidity and stress reactivity in children and adolescents with recurrent abdominal pain and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:66-75.
138. Zuckerman B, Stevenson J, Bailey V. Stomachaches and headaches in a community sample of preschool children. *Pediatrics* 1987;79:677-82.
139. Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, Hunfeld JA, Bohnen AM, van Suijlekom-Smit LW, Passchier J, van der Wouden JC. Pain in children and adolescents: A common experience. *Pain* 2000;87:51-8.
140. Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T. *Helicobacter pylori* risk associated with sibship size and family history of gastric diseases in Japanese adults. 1998;89:1109-12.
141. Moraes MM, da Silva GA. Risk factors for helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:21-8.
142. Oderda G, Marinello D, Lerro P, Kuvidi M, de'Angelis GL, Ferzetti A, Cucchiara S, Franco MT, Romano C, Strisciuglio P, Pensabene L. Dual vs. triple therapy for childhood *Helicobacter pylori* gastritis: a double-blind randomized multicentre trial. *Helicobacter* 2004;9:293-301.

143. Kato S, Konno M, Maisawa S, Tajiri H, Yoshimura N, Shimizu T, Toyoda S, Nakayama Y, Inuma K. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multi-center study. *J Gastroenterol* 2004;39:838–43.
144. Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C, Guimber D, Mougnot JF, Tounian P, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: a prospective randomized double-blind trial. *J Pediatr* 2001;139:664-8.
145. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:795–804.
146. Sivri B, Simsek I, Hulagu S, Kadayifci A, Tozun N, Akarsu M, Uraz S, Savas MC, Koruk M, Bozbas A. The efficacy, safety and tolerability of pantoprazole-based one-week triple therapy in *H. pylori* eradication and duodenal ulcer healing. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1301–7.
147. Altintas E, Sezgin O, Ulu O, Aydin O, Camdeviren H. Maastricht Treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2004;10:1656-8.
148. Kocak N, Saltik IN, Ozen H, Yuce A, Gurakan F. Lansoprazole triple therapy for Turkish children with *Helicobacter pylori* infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:614.
149. Kalach N, Raymond J, Benhamou PH. Course and diagnostic significance of nodular gastritis in children with *Helicobacter pylori* infection. *Annales Pediatrice* 1998;45:694–701.
150. Wewer V, Kalach N. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2003;8:61-7.
151. Dupont C, Kalach N, Raymond J. *Helicobacter pylori* and antimicrobial susceptibility in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:311-3.

152. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic S, Goral V, Kupcinskas L, Kantarceken B, Aydin A, Archimandritis A, Dzierzanowska D, Vcev A, Ivanova K, Marina M, Mitov I, Petrov P, Ozden A, Popova M. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe. Clin Microbiol Infect 2002;8:388-96.
153. Watanabe K, Tanaka A, Imase K, Tokunaga K, Sugano H, Kai A, Ishida H, Itoh T, Takahashi S. Amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*: studies from Tokyo, Japan from 1985 to 2003. Helicobacter 2005;10:4-11.
154. Ahmed D, Brooks H, McConnell M, Barbezat G. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: is it a problem in New Zealand? N Z Med J 2004;117:1022.
155. Koivisto TT, Rautelin HI, Voutilainen ME, Niemela SE, Heikkinen M, Sipponen PI, Farkkila MA. Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population. Aliment Pharmacol Ther 2004;19: 1009-17.
156. Mégraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004;53:1374-84.
157. Kato S, Fujimura S, Udagawa H, Shimizu T, Maisawa S, Ozawa K, Iinuma K. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. J Clin Microbiol 2002;40:649-53.
158. Bhatia V, Ahuja V, Das B, Bal C, Sharma MP. Use of imidazole-based eradication regimens for *Helicobacter pylori* should be abandoned in North India regardless of in vitro antibiotic sensitivity. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:619-25.
159. Wheeldon TU, Granstrom M, Hoang TT, Phuncarg DC, Nilsson LE, Sorberg M. The importance of the level of metronidazole resistance for the success of *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:1315-21.

160. Branca G, Spanu T, Cammarota G, Schito AM, Gasbarrini A, Gasbarrini GB, Fadda G. High levels of dual resistance to clarithromycin and metronidazole and in vitro activity of levo-floxacin against *Helicobacter pylori* isolates from patients after failure of therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:433-8.
161. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, Song Q, Swerdlow D, Friedman C, Sulka A, Swaminathan B, Taylor T, Hoekstra M, Griffin P, Smoot D, Peek R, Metz DC, Bloom PB, Goldschmidt S, Parsonnet J, Triadafilopoulos G, Perez-Perez GI, Vakil N, Ernst P, Czinn S, Dunne D, Gold BD. Antimicrobial resistance, incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1088-94.
162. Shimoyama T, Fukuda S, Mikami T, Fukushi M, Munakata A. Efficacy of metronidazole for the treatment of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2004;39:927-30.

## EKLER

### EK-1

#### ÜST Gİ YAKINMALI ÇOCUK HASTALAR

<b>Ad – Soyad:</b>		<b>Telefon:</b>	
<b>Doğum tarihi:</b>		<b>Başvuru tarihi:</b>	
<b>1. Sosyokültürel özellikler</b>			
<b>Baba mesleği</b>	1-Yönetici-memur 2-Esnaf-çiftçi-işsiz	<b>Tuvalet yeri</b>	a. Evde b. Dışarıda
<b>Anne mesleği</b>	1- Çalışıyor 2- Çalışmıyor	<b>Tuvalet tem.</b>	a. Tuvalet kağıdı b. Bez c. Su
<b>Baba eğitimi</b>	1- Ortaokul ve üstü 2- İlkokul/okuma-yazma yok	<b>Tuv. Sonrası tem</b>	a. Sabun b. Su c.Yok
<b>Anne eğitimi</b>	1- Ortaokul ve üstü 2- İlkokul/okuma-yazma yok	<b>İçme suyu</b>	1- Hazır su 2- Şebeke suyu 3- Kuyu suyu
<b>Ailede kişi sayısı</b>	1- 3 kişi 2- 3'den fazla	<b>Tabak kullanımı</b>	1- Ortak 2- Ayrı
<b>Aile genişliği</b>	1- Çekirdek 2- Geniş	<b>Diş temizliği</b>	1- Temizleyen 2-Temizlemeyen
<b>Yaşanan yer</b>	1- Şehir 2- İlçe 3- Köy		
<b>2. Üst Gİ yakınmalı grubun özellikleri</b>			
<b>Semptom sıklığı</b>	1-Hemen her gün 2-Daha az sıklıkta		
<b>Etkilenme</b>	1-Sürekli 2-Bazen veya hiç		
<b>Okula devamsızlık</b>	1-Yok 2-Var		
<b>3. Ailede öykü</b>	1-Yok 2-Var		
<b><u>Tedavi öncesi</u></b>		<b><u>Tedavi sonrası</u></b>	
ÜNT	1-pozitif 2-negatif	ÜNT	1-pozitif 2-negatif
HpSA testi	1-pozitif 2-negatif	HpSA testi	1-pozitif 2-negatif
.HplgG testi	1-pozitif 2-negatif	HplgG testi	1-pozitif 2-negatif
<b>Tedaviye uyumsuzluk</b>	1-var 2- yok		

## EK-2

### ÜST Gİ YAKINMASI OLMAYAN ÇOCUKLAR

Ad – Soyad:

Doğum tarihi:

:

#### 2. Sosyokültürel özellikler

**Baba mesleği**

1-Yönetici-memur

2-Esnaf-çiftçi-işsiz

**Anne mesleği**

1- Çalışıyor

2- Çalışmıyor

**Baba eğitimi**

1- Ortaokul ve üstü

2- İlkokul/okuma-yazma yok

**Anne eğitimi**

1- Ortaokul ve üstü

2- İlkokul/okuma-yazma yok

**Ailede kişi sayısı**

1- 3 kişi

2- 3'den fazla

**Aile genişliği**

1- Çekirdek

2- Geniş

**Yaşanan yer**

1- Şehir

2- İlçe

3- Köy

Telefon:

Başvuru tarihi

**Tuvalet yeri**

a. Evde

b. Dışarıda

**Tuvalet tem.**

a. Tuvalet kağıdı

b. Bez

c. Su

**Tuv. Sonrası tem**

a. Sabun

b. Su

c.Yok

**İçme suyu**

1- Hazır su

2- Şebeke suyu

3- Kuyu suyu

**Tabak kullanımı**

1- Ortak

2- Ayrı

**Diş temizliği**

1- Temizleyen

2-Temizlemeyen

**HpSA testi**

1-pozitif

2-negatif

**.HplgG testi**

1-pozitif

2-negatif

### EK-3

#### Üst Gi yakınması olan Hp(+) çocuklar

Hasta No	Cins	Yaş	Hp IgG	HpSA
1	K	8	+	+
2	K	5,5	+	+
3	K	16	+	+
4	K	10	+	+
5	K	15	+	+
6	K	8	+	+
7	E	13	-	+
8	E	12	+	+
9	K	7	-	-
10	K	9	+	+
11	K	17	+	+
12	E	15	+	+
13	K	13,5	+	+
14	E	12	+	+
15	K	15	+	-
16	E	12	-	+
17	K	10	-	+
18	K	11	+	-
19	E	16	+	+
20	K	13,5	-	+
21	E	13	+	+
22	E	11	+	+
23	E	9,5	-	-
24	K	12,5	+	+
25	K	9	+	+
26	K	12	+	+
27	E	11,5	+	+
28	K	9,5	-	+
29	K	10,5	+	+
30	K	12,5	+	+
31	E	13	+	+
32	K	13	-	+
33	E	10,5	-	-
34	E	16	+	-
35	K	8	+	+
36	E	11	+	+
37	E	14	-	+
38	E	17	+	+
39	K	13,5	+	+
40	K	9	+	+
41	K	17	+	+
42	E	12,5	+	+
43	E	9,5	+	+

## EK-4

### Üst Gi yakınması olan Hp(-) çocuklar

Hasta No	Cins	Yaş	Hp IgG	HpSA
1	E	5	-	-
2	K	6	-	-
3	K	6,5	-	-
4	K	6	-	-
5	K	15	+	+
6	K	14	-	-
7	K	13	-	+
8	K	11,5	-	-
9	K	5	-	-
10	E	12	-	-
11	K	7	-	-
12	K	5	-	-
13	E	11	-	-
14	K	7	-	+
15	E	11,5	-	+
16	E	6,5	-	+
17	K	11,5	-	-
18	K	8,5	-	-
19	K	8,5	-	-
20	K	8	-	-
21	E	12,5	-	+
22	K	8,5	-	-
23	E	6	-	-
24	K	5,5	-	-
25	K	5	-	-
26	K	7	-	-
27	K	13,5	-	-
28	K	7,5	-	-
29	K	10	-	-
30	K	10,5	+	-
31	K	12	-	-
32	K	10,5	-	-
33	K	10,5	-	-
34	E	5,5	-	-
35	E	6	+	-
36	K	10,5	-	-
37	K	5,5	-	+
38	K	7	-	-
39	E	12,5	-	-
40	E	16	-	-
41	K	15	+	-
42	E	17	-	-
43	K	15	-	-
44	K	12	-	-



EK-5

Üst Gi yakınmalı Hp(+) tedavi alan hastalar

	Hasta no	Cins	Yaş	T.Ö. HpSA	T.Ö. HplgG	T.S. ÜNT	T.S. HpSA	T.S. Hplg	2.T.S. ÜNT	2.T.S. HpSA	2.T.S. Hplg
1	1	K	8	+	+	-	-	+			
2	2	K	5,5	+	+	+	+	+	+	+	+
3	3	K	16	+	+	-	+	+			
4	4	K	10	+	+	-	-	+			
5	5	K	15	+	+	-	+	+			
6	6	K	8	+	+	-	-	+			
7	7	E	13	-	+	-	-	-			
8	8	E	12	+	+	-	-	+			
9	9	K	7	-	-	-	-	-			
10	10	K	9	+	+	+	-	+	-	-	+
11	11	K	17	+	+	+	+	+			
12	12	E	15	+	+	-	-	+			
13	13	K	13,5	+	+	+	+	+			
14	14	E	12	+	+	-	-	-			
15	15	K	15	+	-	-	-	+			
16	16	E	12	-	+	-	-	-			
17	17	K	10	-	+	+	+	-	-	-	-
18	18	K	11	+	-	-	-	+			
19	19	E	16	+	+	-	-	+			
20	20	K	13,5	-	+	-	-	-			
21	21	E	13	+	+	-	-	+			
22	22	E	11	+	+	-	-	+			
23	23	E	9,5	-	-	+	+	-			
24	25	K	9	+	+	+	+	+			
25	27	E	11,5	+	+	+	+	+			
26	28	K	9,5	-	+	-	+	-			
27	29	K	10,5	+	+	+	+	+			
28	32	K	13	-	+	-	-	-			
29	33	E	10,5	-	-	-	-	-			
30	34	E	16	+	-	-	-	+			
31	35	K	8	+	+	-	-	+			
32	36	E	11	+	+	-	-	+			
33	37	E	14	-	+	-		-			
34	38	E	17	+	+	+	+	+			

(T.Ö: tedavi öncesi, T.S: tedavi sonrası)