



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI**  
SANCAKTEPE  
ėEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK  
EğİTİM VE ARAğTIRMA HASTANESİ

**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,**  
**SANCAKTEPE ėEHİT PROFESÖR DR. İLHAN VARANK EğİTİM VE**  
**ARAğTIRMA HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**HELİCOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONUNUN ÇOCUKLARDA**  
**KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜSTÜNDEKİ ETKİLERİNİN ARAğTIRILMASI**

**Dr. Fatıma Reyhan DEMİR**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2022**



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI**  
SANCAKTEPE  
ėEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK  
EğİTİM VE ARAğTIRMA HASTANESİ

**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,**  
**SANCAKTEPE ėEHİT PROFESÖR DR. İLHAN VARANK EğİTİM VE**  
**ARAğTIRMA HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**HELİCOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONUNUN ÇOCUKLARDA**  
**KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜSTÜNDEKİ ETKİLERİNİN ARAğTIRILMASI**

**Dr. Fatıma Reyhan DEMİR**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esra POLAT**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimdeki desteklerinden ve emeklerinden dolayı, en başta tez danışmanım **Prof. Dr. Şirin Güven** ve **Doç. Dr. Esra Polat** hocama,

Bütün **çalışma arkadaşlarıma**,

Her daim yanımda olan **aileme** sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatıma Reyhan DEMİR

İSTANBUL 2022

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada H.pylori (HP) infeksiyonunun çocuklarda kardiyovasküler sistem üstündeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu vaka kontrol çalışması İstanbul Sancaktepe Şehit Profesör Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Haziran 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın evrenini 4-18 yaş arasında olan ve ilgili tarihlerde endoskopi yapılan 40 HP pozitif olgu (HP pozitif grup) ve 38 HP negatif olgu (kontrol grubu) oluşturmaktadır. Olgulara ait sosyodemografik özellikler, şikayet, laboratuvar bulguları ve elektrokardiyografi (EKG) bulguları kaydedilmiştir.

**Bulgular:** HP pozitif grubun %33,3'ü, kontrol grubunun %44,7'si erkekti ( $p=0,288$ ). HP pozitif grup ile karşılaştırıldığında kontrol grubunun beden kitle indeksi (BKİ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ( $p = 0,019$ ). HP pozitif grupta en sık görülen ilk üç semptom %48,9 mide yanması, %22,2 mide bulantısı ve %17,8 karın ağrısıydı. HP pozitif grup ile kontrol grubu arasında semptomların görülme sıklığı, laboratuvar parametreleri, kalp hızı ve EKG'de dalga süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). HP pozitif grupta R amplitüdünde artış sıklığı %4,4, S amplitüdünde artış sıklığı %6,7 idi. Kontrol grubunda ise R amplitüdünde artış görülmezken, S amplitüdünde artış sıklığı %2,6 idi ( $p>0,05$ ). HP pozitif olguların ferritin değeri ile PR arasında negatif yönde ( $r=-0,382$ ,  $p=0,014$ ), QT arasında pozitif yönde ( $r=0,321$ ,  $p=0,040$ ) korelasyon ilişkisi vardı. Lökosit değeri ile QRS arasında ( $r=0,317$ ,  $p=0,038$ ) ve nötrofil değeri ile BKİ arasında pozitif yönde ( $r=0,323$ ,  $p=0,030$ ) korelasyon ilişkisi saptandı. Ayrıca hemoglobin değeri ile PR arasında negatif yönde korelasyon ilişkisi vardı ( $r=-0,321$ ,  $p=0,036$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada HP pozitif olgular ile kontrol grubu arasında EKG bulguları, laboratuvar parametreleri ve semptom görülme sıklıkları bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu konuda yapılacak çok merkezli ve daha fazla sayıda olgunun dahil edildiği, HP pozitif olguların prospektif olarak takip edildiği, randomize kontrollü çalışmalarla, HP'nin çocuklarda kardiyovasküler etkileri daha detaylı olarak incelenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk hastalıkları, helicobacter pylori, kardiyovasküler sistem

## ABSTRACT

**Aim:** In this study, it was aimed to examine the effects of H.pylori (HP) infection on the cardiovascular system in children.

**Methods:** This case-control study was carried out in Istanbul Sancaktepe Şehit Professor Dr., İlhan Varank Training and Research Hospital Pediatrics Clinic between June 2021 and January 2022. The population of the study consists of 40 HP positive cases (HP positive group) and 38 HP negative cases (control group) between the ages of 4-18 and undergoing endoscopy on the relevant dates. Sociodemographic characteristics, complaints, laboratory findings and electrocardiography (ECG) findings of the cases were recorded.

**Results:** Thirty-three point three percent of the HP positive group and 44.7% of the control group were male ( $p=0.288$ ). Compared to the HP positive group, the body mass index (BMI) value of the control group was statistically significantly higher ( $p = 0.019$ ). The three most common symptoms in the HP positive group were heartburn in 48.9%, nausea in 22.2% and abdominal pain in 17.8%. There was no statistically significant difference between the HP positive group and the control group in terms of the frequency of symptoms, laboratory parameters, heart rate and wave durations in the ECG ( $p>0.05$ ). The frequency of increase in R amplitude was 4.4%, and the frequency of increase in S amplitude was 6.7% in the HP positive group. In the control group, there was no increase in R amplitude, while the frequency of increase in S amplitude was 2.6% ( $p>0.05$ ). There was a negative correlation between ferritin value and PR in HP positive cases ( $r=-0.382$ ,  $p=0.014$ ), and a positive correlation between ferritin and QT ( $r=0.321$ ,  $p=0.040$ ). A positive correlation was found between leukocyte value and QRS ( $r=0.317$ ,  $p=0.038$ ), and between neutrophil value and BMI ( $r=0.323$ ,  $p=0.030$ ). In addition, there was a negative correlation between hemoglobin value and PR ( $r=-0.321$ ,  $p=0.036$ ).

**Conclusion:** In this study, no significant difference was found between the HP positive cases and the control group in terms of ECG findings, laboratory parameters and symptom frequency. The cardiovascular effects of HP in children can be examined in more detail with multicenter randomized controlled studies in which more cases are included and HP positive cases are followed prospectively.

**Keywords:** Pediatric diseases, helicobacter pylori, cardiovascular system

## İÇİNDEKİLER

|                                                                           |          |
|---------------------------------------------------------------------------|----------|
| TEŞEKKÜR .....                                                            | i        |
| ÖZET.....                                                                 | ii       |
| İÇİNDEKİLER .....                                                         | iv       |
| TABLOLAR .....                                                            | vi       |
| ŞEKİLLER .....                                                            | vii      |
| KISALTMALAR VE SİMGELER .....                                             | viii     |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>                                             | <b>1</b> |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                                             | <b>3</b> |
| 2.1. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI.....                                          | 3        |
| 2.2. <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....                                     | 4        |
| 2.2.1. Epidemiyoloji.....                                                 | 5        |
| 2.2.2. Tanı .....                                                         | 5        |
| 2.2.3. Tedavi .....                                                       | 6        |
| 2.3. <i>H.PYLORI</i> ve GASTROİNTESTİNAL SİSTEM DIŞI TUTULUM.....         | 7        |
| 2.3.1. <i>H.pylori</i> ve Metabolik Bozukluklar .....                     | 7        |
| 2.3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar.....                                   | 9        |
| 2.3.3. Hepatobilier Hastalıklar .....                                     | 10       |
| 2.3.4. Diğer Hastalıklar .....                                            | 11       |
| 2.4. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞINDA DİĞER ETYOLOJİLER ve KLİNİK .....          | 11       |
| 2.4.1. Zollinger-Ellison Sendromu .....                                   | 11       |
| 2.4.2. Antral G Hücre Hiperplazisi(Psödo-Zollinger-Ellison Sendromu)..... | 11       |
| 2.4.3. Sistemik Mastositoz .....                                          | 11       |
| 2.4.4. Stress Ülserleri .....                                             | 12       |
| 2.4.5. Portal Hipertansiyon/Siroz .....                                   | 12       |
| 2.4.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları .....                           | 12       |
| 2.4.7. Eozinofilik Gastrit .....                                          | 13       |
| 2.4.8. Henoch-Schonlein Gastriti .....                                    | 13       |
| 2.4.9. Graft- Versus- Host hastalığı.....                                 | 13       |
| 2.4.10. Otoimmün Hastalık .....                                           | 13       |
| 2.4.11. Çölyak Hastalığı.....                                             | 13       |
| 2.4.12. Aspirin ve Steroid olmayan Antiinflamatuvar ajanlar.....          | 14       |
| 2.4.13. Korozif Gastropati.....                                           | 14       |
| 2.4.14. Safra asidi gastropatisi (Alkalen Gastropati).....                | 14       |
| 2.4.15. Radyasyon Gastropatisi.....                                       | 15       |
| 2.4.16. Enfeksiyonlar .....                                               | 15       |
| 2.4.17. Klinik Bulgular .....                                             | 16       |
| 2.4.18. Peptik Ülserde Tanı.....                                          | 17       |
| 2.4.19. Peptik Ülser Tedavisi .....                                       | 21       |

|           |                                                  |           |
|-----------|--------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.</b> | <b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                      | <b>24</b> |
| 3.1.      | ARAŞTIRMA TİPİ, YERİ, ZAMANI .....               | 24        |
| 3.2.      | ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....            | 24        |
| 3.3.      | VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI ..... | 24        |
| 3.4.      | ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ.....                | 25        |
| 3.5.      | İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                       | 25        |
|           | <b>BULGULAR.....</b>                             | <b>26</b> |
| <b>4.</b> | <b>TARTIŞMA .....</b>                            | <b>36</b> |
| <b>5.</b> | <b>SONUÇLAR .....</b>                            | <b>42</b> |
| <b>6.</b> | <b>KAYNAKLAR .....</b>                           | <b>43</b> |

## TABLÖLAR

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Gastrit, gastropati ve peptik ülser hastalığının nedenleri (4,12).....                                           | 4  |
| <b>Tablo 2:</b> H.pylori tanısında kullanılan testler (9) .....                                                                  | 6  |
| <b>Tablo 3:</b> Çocuklarda H.pylori eradikasyon rejimleri (4,9,21) .....                                                         | 7  |
| <b>Tablo 4:</b> Gastrit ve gastropatiye neden olan enfeksiyonlar (12).....                                                       | 15 |
| <b>Tablo 5:</b> Gastrit ve peptik ülser için alarm semptomları (12). .....                                                       | 16 |
| <b>Tablo 6:</b> HP pozitif grup ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı .....                                                      | 26 |
| <b>Tablo 7:</b> HP pozitif grup ve kontrol grubunun yaş ve beden kitle indeksinin dağılımı .....                                 | 27 |
| <b>Tablo 8:</b> HP pozitif grup ve kontrol grubunda semptomların dağılımı .....                                                  | 28 |
| <b>Tablo 9:</b> HP pozitif grup ve kontrol grubunda laboratuvar parametrelerin dağılımı. 29                                      |    |
| <b>Tablo 10:</b> HP pozitif grup ve kontrol grubunda kalp sayısı ve EKG’de dalga sürelerinin dağılımı .....                      | 30 |
| <b>Tablo 11:</b> HP pozitif grup ve kontrol grubunda saptanan EKG değişikliklerinin dağılımı .....                               | 31 |
| <b>Tablo 12:</b> HP pozitif olan olguların BKİ ve EKG değerleri ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon ilişkisi. .... | 32 |
| <b>Tablo 13:</b> Kontrol grubunda BKİ ve EKG değerleri ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon ilişkisi. ....          | 34 |

## ŞEKİLLER

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Sydney sistemi tarafından gastrit sınıflandırması için önerilen biyopsi bölgeleri(79).....  | 19 |
| <b>Şekil 2.</b> Gastrik paryetal hücrelerde H <sup>+</sup> iyonlarının üretilmesi (96) .....                | 22 |
| <b>Şekil 3.</b> HP pozitif grup ve kontrol grubunun beden kitle indeksi değerinin grafiksel gösterimi ..... | 27 |



## KISALTMALAR ve SİMGELER

|                                      |                                         |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| AF                                   | : Atrial fibrilasyon                    |
| BKİ                                  | : Beden kitle indeksi                   |
| COX                                  | : Siklooksijenaz                        |
| CRP                                  | : C-reaktif protein                     |
| DM                                   | : Diabetes mellius                      |
| EKG                                  | : Elektrokardiyografi                   |
| ESH                                  | : Eritrosit sedimentasyon hızı          |
| FDA                                  | : Gıda ve İlaç İdaresi                  |
| <i>H.Pylori; HP</i>                  | : <i>Helicobacter pylori</i>            |
| H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPaz | : Proton pompası                        |
| H2                                   | : Histamin-2                            |
| HDL                                  | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein         |
| IL                                   | : İnterlökin                            |
| IR                                   | : İnsülin direnci                       |
| KE                                   | : Kapsül endoskopi                      |
| KKH                                  | : Koroner kalp hastalığı                |
| LDL                                  | : Düşük yoğunluklu lipoprotein          |
| MI                                   | : Miyokard enfarktüsü                   |
| NSAİİ                                | : Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç |
| PPI                                  | : Proton pompa inhibitörü               |
| TNF                                  | : Tümör nekrosis faktörü                |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

*Helikobakter pylori* (*H.pylori*), gram negatif (-) basil şeklinde olan mikraerofil spiral bir bakteri türüdür. Gastrointestinal sistemde en sık saptanan enfeksiyon *H.pylori*'dir. Tarihte ilk olarak Marshall ve Warren 1983 senesinde gastrit şikâyetleri olan bir hastadan mide biyopsisi gerçekleştirmiş ve biyopsi materyalinde *H.pylori* izole edilmiştir (1-3). Kronik aktif gastrit ve duodenum ülseri olan hastalarda %80-95 sıklığında *H.pylori* pozitifliği saptanmaktadır. *H.pylori* ile enfekte peptik ülserli hastalarda eradikasyon tedavisinden sonra iyileşme oranlarının arttığı, ülser rekürrensının ve komplikasyon oranlarının azaldığı bilinmektedir (2). Dünya popülasyonunun yaklaşık olarak yarısından fazlasının bu bakteri ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. *H.pylori* çocuklarda %5-27, 50 yaş üstünde ise %70, hatta gelişmekte olan ülkelerde %80-90'lara kadar ulaşan sıklıkta görülmektedir. Bakteri genel olarak oral yolla alınmaktadır. Aile içi bulaş enfeksiyonunun yayılmasında önemli bir yoldur (1).

*H. pylori* enfeksiyonu gastrik ve duodenal ülser, kronik gastrit, gastrik kanser ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma gibi gastrointestinal sistem hastalıklarına yol açtığı gibi, büyüme geriliği, bazı hematolojik hastalıklar (demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemi, B12 vitamin eksikliği, megaloblastik anemi, idiopatik trombositopenik purpura), immünolojik ve alerjik hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları gibi gastrointestinal sistem dışı hastalıklar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4,5). İlk kez Mendal ve arkadaşları 1994 yılında koroner kalp hastalığı bulunan hastalarda *H. pylori* seropozitivitesinin kontrol hastalarına göre iki kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (6). *H. pylori* enfeksiyonunun yol açtığı inflamatuvar ve immünolojik etkiler kardiyovasküler fizyoloji üzerine direkt ve indirekt etkilere sahiptirler. Yapılan çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonunda, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, tümör nekrosis faktörü (TNF), interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-12 düzeylerinin değişiklik gösterebileceği gösterilmiştir. Enfeksiyonun direkt etkisi, endotoksin aracılı endotelial hasar ve fonksiyon bozukluğu, düz kas proliferasyonu, lokal inflamasyon şeklinde gerçekleşirken, indirekt etkisi de proinflamatuvar hiperkoagülopati, çapraz etkili antikorların oluşumu, düşük dansiteli lipoproteinlerin oluşumu, moleküler taklit, oksidatif modifikasyon, mineral ve vitamin

malabsorbsiyonu ve fazla amonyak üretimi ile meydana gelir (6,7). Erşkinlerde yapılan farklı alışmalar, *H.pylori* enfeksiyonunun koroner kalp hastalığı gelişmesindeki etkilerini göstermiştir. Başta atrial fibrilasyon olmak üzere, *H.pylori* enfeksiyonu ve kardiyak aritmiler arasında ilişki gösterilmiş olup eradikasyon tedavisi ile aritmi insidansında azalma olduğu belirtilmiştir (8).

*H.pylori* ve kardiyak etkileri ile ilgili yapılan çalışmaların hemen hemen tamamının erişkin olgular ile yapıldığı görölmektedir. Pedyatrik popölasyonda *H.pylori* enfeksiyonunun kardiyovasküler sistem etkileri ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle ocuklarda *H.pylori* enfeksiyonunun kardiyak etkilerinin incelenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu alışmada *H.pylori* enfeksiyonunun çocuklarda kardiyovasküler sistem üstündeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

Mide ve duodenum mukozasında akut veya kronik inflamasyon kaynaklı ülser oluşmasına peptik ülser hastalığı adı verilmektedir(9). Erişkinlerle karşılaştırıldığında çocukluk çağında daha az görülse de, sıklık net olarak bilinmemektedir(9). Adolesanlar arasında duodenal ülser insidansında artış görülür. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı kaynaklı ortaya çıkan duodenal ülser hastalıkları dışında, mide ülseri ile gastrik ülserle karşılaştırıldığında duodenal ülser insidansı çok daha yüksektir. Lokalizasyon olarak midede görülen ülserler küçük kurvaturda yer alırken, duodenumda görülen ülserlerin tamamına yakını bulbusta yer almaktadır (10,11).

Gastrointestinal sistem (GİS) içerisinde sitotoksik faktörler sitoprotektif faktörler ile denge içerisinde. Bu dengede meydana gelen sorunlar asit artışı ve peptik inflamasyona neden olmaktadır. Genel olarak sitotoksik faktörleri; asit artışı, çeşitli ilaçların kullanımı (NSAİİ), safra asitleri, pepsin, ve *H.pylori* enfeksiyonu olarak özetleyebiliriz. Sitoprotektif faktörler ise gastrointestinal sistemde bulunan mukoza tabakası, bikarbonat salgılanması ve mukozada devamlı olan kan dolaşımıdır (4).

Peptik ülser sınıflandırmasında altta yatan nedenler göz önünde bulundurulmaktadır (**Tablo 1**). En sık görülen peptik ülser nedenleri ve sınıflandırmaları ise *H.pylori*, çeşitli ilaçların kullanımı, eşlik eden bazı hastalıklar ve strese bağlı ortaya çıkan peptik ülserlerdir (4,12).

**Tablo 1.** Gastrit, gastropati ve peptik ülser hastalığının nedenleri (4,12)

| <b>Mekanizma</b>        | <b>Etyoloji</b>                                                                                                                                        |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enfeksiyonlar           | <i>H.pylori</i> , sitomegalovirus, herpes simpleks, influenzaA, treponema pallidum, candida albicans                                                   |
| Hipersekretuar durumlar | Zollinger-Ellison sendromu, G hücre hiperplazisi, sistemik mastositoz, hiperparatiroidizm, kısa bağırsak sendromu, böbrek yetmezliği , kistik fibrozis |
| Stres                   | Çoklu travma , nörocerrahi, hepatik yetmezlik/siroz                                                                                                    |
| Granulomatöz            | Yabancı cisim, sarkoidoz, Histoisitoz X, tüberküloz, Crohn hastalığı                                                                                   |
| İmmunolojik/alerjik     | Eozinofilik gastrit, graft versus host hastalığı, Henoch-Schonlein vaskülit, çölyak hastalığı                                                          |
| İlaçlar                 | Aspirin, NSAİİ, valproik asit, deksametazon, kemoterapi, alkol, potasyum klorid                                                                        |
| Fiziksel ajanlar        | Korozifler, safra asidi gastropatisi, egzersiz, radyasyon                                                                                              |

## **2.2. *HELICOBACTER PYLORI***

*H. pylori*, son iki dekatta en sık incelenen bakteri olarak belirtilebilir. *H.pylori* konusunda bu sıklıkta çalışma yapılması, sadece sıklıkla görülmesi değil, aynı zamanda kanserojenik etkilere sahip olmasıdır. Bununla birlikte klinik olarak rahatsız edici bulgular veren bir hastalık olan peptik ülser ile ilişkisi bir sık çalışılma nedenidir. Bu bakterinin her iki kişiden birinde bulunduğu düşünülse de, çoğu vaka asemptomatiktir. Genellikle çocukluk döneminde mide mukozasında kolonize olmaktadır. Erişkinlik döneminde gösterildiği gibi, pediyatrik popülasyonda da *H.pylori*’nin peptik ülser neden olduğu gösterilmiştir. *H.pylori* konusunda sıklıkla yayın yapılma nedenleri olan ülser ve kanser sıklıkları incelendiğinde, enfekte olan her yedi kişiden birinde peptik ülser gelişimi beklenirken, enfekte her bin kişiden yaklaşık birinde sınırlı düzeyde de olsa neoplazi görülebilmektedir (13).

### 2.2.1. Epidemiyoloji

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu, genellikle çocukluk döneminde ; özellikle 5 yaşından önce kazanılmaktadır. Yaşla birlikte enfeksiyon insidansı da artmaktadır. Tedavi edilmediğinde yaşam boyu vücutta kalabilen bu bakteri, nadir de olsa erişkin yaşta da kazanılabilir. Gelişmiş ülkelere kıyasla gelişmekte olan toplumlarda çocukluk çağından itibaren görülme sıklığı daha fazladır. Libya’da 1-9 yaş arası asemptomatik çocuklarda *H.pylori* seroprevalansı %50 olarak bulunmuş iken, Güney Amerika’da yaşayan çocukların %80’inde 3 yaşından önce *H.pylori* saptanmıştır (14,15).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda da *H.pylori* sıklığı benzer düzeylerde rapor edilmiştir. Gürakan ve arkadaşları, Türk çocuklarda *H.pylori* seropozitifliğini dispeptik yakınmaları olanlarda %52.5, dispeptik şikayetleri olmayanlarda ise %41.7 olarak bulmuştur (16). Ertem ve arkadaşları, İstanbul’da yaşayan 3- 12 yaş arası 327 çocukta üre soluk testi ile, *H.pylori* enfeksiyonu oranını %49.5 olarak saptamıştır (17). İstanbul’da çeşitli nedenlerle endoskopi yapılan 464 çocukta histoloji ve hızlı üreaz testi ile belirlenen *H.pylori* enfeksiyonu oranı ise %27.8 olarak bulunmuştur (18). Sökücü ve arkadaşları tarafından 180 çocuk ile yapılan çalışmada endoskopik bulguları normal olan çocukların %20’sinde *H.pylori* pozitif saptanırken, duodenal ülseri olanların %71.4’ünde pozitiflik olduğu rapor edilmiştir (19).

### 2.2.2. Tanı

*H. Pylori* enfeksiyonlarının tanısında kullanılan testler invazif ve noninvazif testler olarak iki gruptur. İnvazif testler; histopatoloji, kültür ve üreaz testi gibi endoskopik incelemeye dayanan testlerdir. Non-invazif testler ; serolojik testler, üre-nefes testleri ve dışkı antijeni testleridir. Pediyatrik yaş grubunda ESPGHAN’ın kılavuzu non invazif testleri *H. Pylori* tanısında önermemektedir (20). Non invazif testler, eradikasyon tedavisi sonrası, tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir (21). Bu testler peptik ülserli hastalarının tedavi sonrası izlemlerinde de yararlıdır (21). Tanıda kullanılan testler **Tablo 2**’de özetlenmiştir (9).

**Tablo 2.** *H.pylori* tanısında kullanılan testler (9)

| İnvaziv testler                                                       | İnvaziv olmayan testler                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endoskopik biyopsi ve histopatoloji                                   | <i>H.pylori</i> antikorü<br><ul style="list-style-type: none"><li>• Serumda</li><li>• Tükürükte</li><li>• İdrarda</li></ul> |
| Hızlı üreaz testi                                                     | <i>H.pylori</i> antijeni (gaitada)                                                                                          |
| Bakteri kültürü                                                       | Üre nefes testi                                                                                                             |
| Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile bakteri DNA'sının araştırılması |                                                                                                                             |

### 2.2.3. Tedavi

Pediyatrik yaş grubunda *H.pylori* enfeksiyonunun tedavisinde ikili antibiyotik ve proton pompa inhibitöründen (PPI) oluşan tedavi kullanılır. İlk basamak tedaviyle *H.pylori* eradike edilememişse hastalara ikinci basamak tedavi verilir (**Tablo 3**). Eradikasyon tedavisinin başarısızlığından birçok faktör sorumlu tutulmuştur. Bu faktörler arasında en önemlileri; tedaviye uyumsuzluk, uygunsuz ilaç alımı ve antibiyotik direncidir (4,22).

**Tablo 3.** Çocuklarda *H.pylori* eradikasyon rejimleri (4,9,22)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Birinci basamak eradikasyon tedavisi (7-14 gün)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Standart üçlü tedavi</b><br>1- PPI (1-2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün) 10-14 gün<br>2- PPI (1-2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + klaritromisin (20 mg/kg/gün) 10-14 gün<br>3- Bizmut tuzları + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün) 10-14 gün<br><b>Ardışık tedavi</b><br>- PPI (1-2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) 5 gün sonra<br>- PPI (1-2 mg/kg/gün) + klaritromisin (20 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün) 5 gün |
| <b>İkinci basamak eradikasyon tedavisi (10-14 gün)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| •PPI + amoksisilin + metronidazol (birinci basamak tedavide klaritromisin kullanıldıysa)<br>• Dörtlü tedavi: PPI + amoksisilin + metronidazol + koloidal bizmut subsitrat (480 mg/1.73 m <sup>2</sup> vücut yüzeyi veya 2x120 mg/gün, > 10 yaş ise 2x240 mg/gün, en yüksek 4x480 mg)                                                                                                                                                                                                                        |

### 2.3. *H.PYLORI* ve GASTROİNTESTİNAL SİSTEM DIŞI TUTULUM

Son yıllarda çok sayıda araştırma, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile çeşitli gastrointestinal sistem dışı belirtiler arasında bir bağlantı olduğunu bildirmiştir (23). Bununla birlikte, yapılan çalışmaların epidemiyolojik olarak sınırlı bir dizayna sahip olması ve araştırılan hastalıkların çoklu etiyolojisi nedeniyle gastrointestinal sistem dışı bulgular için bakterilerin rolü net olarak doğrulanmamıştır (24).

#### 2.3.1. *H.pylori* ve Metabolik Bozukluklar

##### 2.3.1.1. Metabolik sendrom ve obezite

İnsülin direnci (IR) sendromu veya X sendromu olarak 1988 yılında tanımlanan metabolik sendrom tanısı; obezite, dislipidemi, hiperglisemi, yüksek tansiyon ve IR tanılarını içeren kompleks bir tanıdır (24). Bu bileşenlerin birlikte bulunması, hem

diabetes mellitus (DM) hem de koroner kalp hastalığı (KKH) riskinin artmasıyla ilişkilidir (25).

Kore’de bir sağlık kurumuna sağlık kontrolü için başvuran 21.106 katılımcının dahil edildiği çok merkezli çalışmada, *H.pylori* seropozitifliği, kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyinde artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinde ise azalma ile ilişkilendirilmiştir. *H.pylori* seropozitif kişilerde metabolik sendrom prevalansının negatif olanlara göre daha yüksek olduğu (sırasıyla %27,2 ve %21), metabolik sendrom (MS) olasılığının 1,2 kat arttığı belirtilmiştir. Bu ilişki, 65 yaş ve üzerinde olan kişilerde saptanmamıştır (26).

Çin’de, yetişkinler arasında *H.pylori* enfeksiyonu ile obezite arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir derlemede, *H.pylori* prevalansının %42 olduğu, *H.pylori* enfeksiyonu olan ve olmayan kişiler arasındaki ortalama beden kitle indeksi (BKİ) farkının 0,94 olduğu belirtilmiştir. Aynı derleme, *H.pylori* seropozitifliği saptanan olgular arasında obezite riskinin 1,2 kat arttığını ve *H.pylori* enfeksiyonunun obezite için bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür (27).

Buna karşılık, Kore’de yapılan kesitsel, prospektif bir çalışmada, *H.pylori* seropozitifliği ile BKİ ve tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, gut veya artmış ürik asit gibi metabolik hastalıklar ve metabolik hastalık risk faktörleri arasında bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (28).

#### **2.3.1.2. Diabetes Mellitus**

Bazı çalışmalar *H. pylori* enfeksiyonu ile insülin direnci (IR) arasındaki ilişkiyi doğrulasa da, sıklıkla tartışmalı sonuçlar bildirilmektedir. *H. Pylori*’nin yol açtığı kronik inflamasyon ve ilerleyici IR, dünyadaki en yaygın diyabet türü olan tip 2 diabetes mellitusun gelişimine sebep olur (23).

Birçok çalışma diabetes mellitus (DM) ile *H.pylori* arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. DM ile *H.pylori* arasındaki ilişkiyi inceleyen 41 vaka kontrol çalışmasının toplu olarak değerlendirildiği bir sistematik derlemede, DM olguları arasında *H.pylori* riskinin 1,27 kat arttığını rapor etmiştir. Çalışmada DM tiplerine göre analiz yapıldığında ise bu ilişkinin sadece tip 2 DM olgularında geçerli olduğu (1,43 kat) ; özellikle Asyalı bireylerde daha belirgin olduğu belirtilmiştir (29). Bu çalışmayla

uyumlu olarak, toplam 4401 diyabetik hastanın değerlendirildiği 35 çalışmayı içeren bir meta-analiz, DM tipinden bağımsız olarak, *H.pylori* ile enfekte olan hastalarda hemoglobin A1c düzeylerinin *H.pylori* ile enfekte olmayan deneklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (30).

Suudi Arabistan'da, 40 yaş ve üzeri 212 tip 2 DM hastası ve 209 diyabetik olmayan kontrol grubunun dahil edildiği bir kohort çalışmasında, her iki grupta da obez katılımcıların daha yüksek *H.pylori* prevalansına sahip olduğu, *H.pylori* ile DM'nin ilişkili olmadığı, *H.pylori* ile obezite arasında ise anlamlı derecede ilişkili olduğu belirtilmiştir(31). Kore' de DM tanısı olmayan 16.091 kişi ile yapılan bir retrospektif çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Takipler sırasında 1338 katılımcıda, *H.pylori* seropozitifliği olmadan DM geliştiği belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca, *H.pylori* 'nin bozulmuş glukoz toleransı, diyabetik nefropati ve zayıf glisemik kontrol ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir(32). Çin'de 58.482 yetişkin ile yapılan kesitsel bir çalışmada, *H.pylori* pozitif katılımcılar arasında DM sıklığı, açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyi anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bildirilmiştir.(33)

Bazı çalışmalar *H.pylori* eradikasyonu sonrasında DM riskinin de azaldığını ileri sürmüştür. Çin' de *H.pylori* enfeksiyonunun DM ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. (33). Japonya'da *H.pylori* eradikasyon programından sonra DM riskinin 1,36 kattan 0,92 kata gerilediği belirtilmiştir(34). Diğer bir çalışma, *H.pylori* eradikasyonunun diyabetik hastalarda HbA1c düzeylerini düşürdüğü ileri sürmüştür (35).

### **2.3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar**

Çeşitli çalışmalarda *H.pylori* enfeksiyonu ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olabileceği vurgulansa da, bu mekanizma net olarak ortaya konamamıştır. Birçok kalp hastalığı için tanımlanan klasik risk faktörleri hakkındaki bilgiler zamanla detaylandırılmasına rağmen, gözlemlenen tüm epidemiyolojik ve klinik durumların açıklaması hala net olarak yapılamamaktadır (36).

*H.pylori* enfeksiyonu ve KKH arasındaki ilişkinin yayınlandığı 1994'teki ilk rapordan sonra, bu ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları kafa karıştırıcıdır(37). Yapılan çalışmaların çoğunda bakterinin akut koroner sendrom (AKS) gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüş ve bazı çalışmalar aterosklerotik süreçte patojenik bir rol

oynadığını göstermiştir. *H.pylori* enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan kronik inflamasyon, kan dolaşımında IL-6(interlökin) ve tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  seviyelerini yükseltebilmekte, sitokin artışı, fibroblast ve düz kas hücresi proliferasyonunu aktive edebilmektedir (37).

*H. pylori* enfeksiyonu ile KAH gelişimi arasındaki ilişkiyi 45-65 yaş arası erkeklerde yapılan prospektif bir çalışma ile tanımlayan ilk kişiler Mendall ve arkadaşlarıdır (6). Koroner arter hastalığı patogenezinde sigara, arteriyel hipertansiyon, dislipidemi varlığı, obezite, diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi varlığı ve artmış pıhtılaşma faktörleri gibi risk etkenleri vardır. Lai ve arkadaşları, *H. pylori* enfeksiyonunun, risk faktörlerinin yokluğunda bile akut koroner arter hastalığı riskini arttırdığını göstermiştir (38).

*Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonunun, sistemik inflamatuvar yanıt yoluyla atriyal fibrilasyona neden olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (39). Whang ve arkadaşları 285 hastadan oluşan bir Çin popülasyonunda ve Franceschi ve arkadaşları 50 sağlıklı kontrole kıyasla 54 aritmik hastada HP ile AF dahil supraventriküler aritmiler ve ventriküler aritmiler arasında epidemiyolojik bağlantı olduğunu bulmuştur (40,41). Bunch ve arkadaşları, AF'si olan hastaların HP pozitif olma olasılığının AF'si olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu bulmuştur (42).

### **2.3.3. Hepatobilier Hastalıklar**

Farklı *Helicobacter* türleri hepatobilier sistemi kolonize edebilir ; ayrıca kronik aktif hepatite neden olabilir ve hepatoselüler tümörlerde ciddi düzeyde bir artışa neden olabilir (43). Sirozlu ve hepatoselüler karsinomlu insanlardan alınan karaciğer örneklerinde *Helicobacter* türlerine rastlanmıştır (43).

Yakın tarihli bir fare çalışmasında Cao ve arkadaşları, *H.hepaticus* enfeksiyonunun kronik hepatit ve karaciğer kanseri gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. *H.hepaticus* ile enfekte karaciğerlerde enfeksiyondan 24 hafta sonra nekroz veya siroz geliştiği gösterilmiştir (44).Son zamanlarda viral hepatitte belirgin azalma ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı prevalansındaki artış göz önüne alınarak *H.pylori* enfeksiyonu ile alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

arasındaki ilişki birçok çalışmada değerlendirilmiş ve anlamlı sonuçlar rapor edilmiştir (45–54).

#### **2.3.4. Diğer Hastalıklar**

Yapılan çeşitli çalışmalarda *H.pylori* enfeksiyonunun migren, parkinson, Guillain-Barré sendromu, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı gibi nörolojik hastalıklarla, psöriazis, ürtiker, pitriasis versicolor gibi deri hastalıkları, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar ve çeşitli alerjik bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (55–69).

### **2.4. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞINDA DİĞER ETYOLOJİLER ve KLİNİK**

#### **2.4.1. Zollinger-Ellison Sendromu**

Çocukluk döneminde nadir olarak görülür. Şiddetli ve tekrarlayıcı gastrik veya duodenal ülserlerde, proton pompa inhibitörlerine direnç görüldüğünde, çoklu ülserlerde bu tanı akılda bulundurulmalıdır. Bu hastalığı bulunan çocukların ailelerinde ülser öyküsü ve eşlik eden endokrin hastalıklar (multipl endokrin neoplazi-1) sık görülür. Bazal gastrin ve stimulasyon sonrası gastrin düzeyleri yüksektir (> 1.000 ng/L). Plazmada kalsiyum, paratiroid hormon ve prolaktin düzeyleri eşlik eden tümörlerin araştırılması için kullanılır. Görüntüleme yöntemleri primer tümör veya metastazların yerinin belirlenmesinde yardımcı olur. Gastrinomaların tipik yerleşim yeri pankreastır. Cerrahi tedavi öncesi yüksek dozda PPI (60- 80 mg/gün) verilmesi gerekir (70,71).

#### **2.4.2. Antral G Hücre Hiperplazisi (Psödo-Zollinger-Ellison Sendromu)**

Peptik ülserasyon, hiperklorhidri ve abartılı postprandiyal gastrin yanıtı ile karakterize bir hastalıktır. Cerrahi antrektomiden fayda görebilirler (70,71).

#### **2.4.3. Sistemik Mastositoz**

Asit hipersekresyonu ile birlikte mast hücrelerinin deride, kemik iliğinde, karaciğer, dalak ve gastrointestinal traktüste depolandığı bir hastalıktır. Dispeptik semptomlar genellikle duodenal erozyon veya ülserler ile beraberdir (70,71).

#### **2.4.4. Stress Ülserleri**

Çoğunlukla fizyolojik stresin mevcut olduğu şok, hipoksemi, asidoz, sepsis, yanık, kafa travması, ensefalopati, major cerrahi ve çoklu organ yetmezliği gibi durumların başlamasını takip eden 24 saat içinde ortaya çıkar. Curling ülserleri yanıklarda görülür ve asid sekresyonu normaldir. Cushing ülserleri ise kafa travması, ensefalopati, santral sinir sistemine ait cerrahi girişimlerden sonra asid hipersekresyonuyla beraber görülen bir durumdur. Gastrik kan akımının azalması sonucu mukozada iskemiye ve mukoza savunmasının bozulmasına sebep olarak stres oluştururlar. Stres erozyonları çoğunlukla bulgu vermezler ve sayıca fazladır. Perforasyon oluşumu seyrek olarak görülür. Yenidoğan ve infantlar ise perforasyona daha fazla meyillidir. Semptom oluşturdıkları takdirde belirgin bir şekilde üst gastrointestinal sistem kanaması yaparlar (70,71).

#### **2.4.5. Portal Hipertansiyon/Siroz**

Portal Hipertansiyonu olan çocuklarda gastrik ve duodenal hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Bu çocuklardaki duodenal ülser sıklığı karaciğer sirozunun şiddetinden, *H.pylori* enfeksiyonundan ve serum gastrin düzeylerinden bağımsız olarak yüksektir. Peptik ülser hastalığı mevcut ise tedavinin histamin-2 (H2) reseptör blokerlerine cevabı çoğunlukla iyi değildir (70,71).

#### **2.4.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları**

Çocuk ve erişkin Crohn hastalarının % 25-40'ında gastrit ve gastrik mukozal ülserasyon görülür. Üst gastrointestinal semptomları bu hastalarda sıklıkla mevcuttur. Crohn hastalığında görülen gastroduodenal tutulum pediatrik yaş grubunda erişkinlere göre daha sıktır. Semptomlar asit-peptik hastalıkta görülene benzerdir. Mide boşalmasında gecikme, melena ve hematemez seyrek olarak görülür. Crohn hastalığındaki gastroduodenal ülserasyon genellikle yüzeysel olmasına rağmen duodenumda peptik ülser hastalığına benzer şekilde derin ülserler de görülebilir. Crohn hastalığına bağlı gastrik inflamasyon omeprazol gibi anti-ülser ilaçlara ve kortikosteroidlere iyi cevap verir (70,71).

#### **2.4.7. Eozinofilik Gastrit**

Gastrik mukozanın yoğun eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Mukozal formlarının başlangıç bulguları kusma, karın ağrısı ve kan kaybıdır. Çocuklarda erozyonlar, genç bir erişkinde ise refrakter dev bir gastrik ülser tanımlanmıştır. Hipoalerjik diyetler, topikal ve sistemik steroidler, lökotrien inhibitörleri ve mast hücre stabilizatörleri gibi ilaçlar tedavide kullanılır (70,71).

#### **2.4.8. Henoch-Schonlein Gastriti**

Henoch-Schonlein tanısı ile takipli olan epigastrik ağrı, hematemez ve kusma nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan çocuklarda özellikle antral mukozada kanama noktaları, erozyonlar ve ülserler gözlenmiştir. Mide mukoza biyopsilerinde deridekine benzer şekilde lökositoklastik vaskülit görülebilir (70,71).

#### **2.4.9. Graft- Versus- Host hastalığı**

Akut graft-versus-host hastalığı, transplantasyondan 3-4 hafta sonra başlayan mukozit, dermatit ve hepatik fonksiyonlarda bozulma ile ortaya çıkar. Endoskopi yapıldığında bazı hastalarda erozyonlu yama tarzında eritemler, yaygın mukozal çamurlaşma ve ülserasyonlar saptanabilir (70,71).

#### **2.4.10. Otoimmün Hastalık**

İnsülin bağımlı diyabetes mellitus tanılı bir grup çocuğun % 7'sine üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve bunların yarısında *H.pylori*'den kaynaklanmayan ülserler saptanmıştır (70,71).

#### **2.4.11. Çölyak Hastalığı**

Lenfositik gastriti olan çölyaklı çocuklarda epigastrik ağrı ve kusma gibi dispeptik semptomların görülmesi daha sıktır. Anemi, ishal ve büyüme geriliği nedeniyle endoskopi yapılan bir çocukta çok sayıda duodenal erozyon ve intestinal biyopside villöz atrofi görülmüştür. Glutensiz diyetle tam bir düzelme sağlanmıştır (70,71).

#### **2.4.12. Aspirin ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar**

Pediyatrik popülasyonda sıklıkla kullanılan ilaçlar arasında NSAİİ, analjezikler ve antipritikler yer almaktadır. Bu ilaçların kullanımına bağlı meydana gelen peptik ülserlerde altta yatan ana mekanizma siklooksijenaz enzimlerinin (COX-1 ve COX-2) inhibisyonudur. NSAİİ'ler, COX enzimlerini inhibe etmeleri sonucunda prostaglandin sentezi azalır. Normal fizyolojide prostaglandinler (COX-1 kaynaklı) mide mukozasında kan dolaşımını ve diğer bariyerlerin sürekliliğinde etkili olmaktadır. Tek doz kullanılan ilaç bile kısa bir süre içerisinde noktasal hemorajilere neden olabilmekte, yaklaşık bir gün içerisinde ise erozyonlara yol açabilmektedir. Özellikle son yıllarda çocuklarda görülen ateşli herhangi hastalığın tedavisinde bu tip ilaçların kullanımının yaygınlaşması bu açıdan önemli bir sorundur. Bu ilaçlar arasında özellikle de ibuprofen kaynaklı gastroduodenal mukozada meydana gelen lezyonlarda ciddi artış olmuştur. İlaç kullanımı kaynaklı oluşan ülserlerde kanama meydana gelebilir ve ileri düzey ülserlerde perforasyon görülebilir. Bu nedenle NSAİİ kullanan olgulara, bu ilaçlarla birlikte mide koruyucu (proton pompa inhibitörü ya da asit baskılayıcı ilaçlar) tedaviler önerilebilir (70,71).

#### **2.4.13. Koroziif Gastropati**

Koroziif maddeler arasında en sık karşılaşılanlar güçlü alkaliler, demir ve asitlerdir. Alkali maddeler temelde yemek borusunda hasara neden olmaktadır. Midede hasar meydana gelmişse pilorospazm ve sekresyonların birikmesi sonucunda prepilorik belgedeki etkilenim daha fazla olmaktadır (70,71).

#### **2.4.14. Safra asidi kaynaklı gastropati**

Safra asidi kaynaklı gastropatinin asıl nedeni duodenogastrik reflü meydana gelmesidir. Güncel olarak pediyatrik popülasyonda piloroplasti ve gastrektomi gibi operasyonların daha nadir yapılması safra asidi kaynaklı gastropati görülme sıklığını da azaltmıştır. Lizolesitin ve diğer safra tuzları gibi çeşitli maddeler mide mukozasının fizyolojik sitoprotektif bariyerlerinde hasara neden olmaktadır. Bu durumda H<sup>+</sup> iyonlarının daha rahat diffüzyonu ve hücrel olarak hasar oluşmasına neden olmaktadır. Safra asidi kaynaklı gastropatinin kliniğinde bol safra içerikli kusma, ağza

safra sıvısının gelmesi, antiasit tedavisine cevap veren spesifik olmayan reflü hastalığı bulunmaktadır. Endoskopik incelemede erozyonların yanısıra eritemle karşılaşılabilir. Proton pompa inhibitörü tedavisiyle dudenumdan mideye olan reflü miktarı azaltılabilir (70,71).

#### 2.4.15. Radyasyon kaynaklı gastropati

Abdominal bölgeye yüksek düzeyde radyasyon uygulanan kanser olgularında özellikle de midede antrum ve/veya prepilorik alanlarda erozyon ve ülserler oluşabilir. Nadir görülür (70,71).

#### 2.4.16. Enfeksiyonlar

Birçok enfeksiyon gastrointestinal sistemi de etkileyebilmekte ve gastrit ile ilişkili olabilmektedir (**Tablo4**) (12).

**Tablo 4.**Gastrit ve gastropatiye neden olan enfeksiyonlar (12)

|            |                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bakteriyel | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <i>H.pylori</i> / diğer <i>Helicobacter</i> türleri</li><li>✓ <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li><li>✓ <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li><li>✓ Flegmonöz ve amfizematöz gastrit</li></ul> |
| Viral      | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Sitomegalovirüs</li><li>✓ Epstein Barr Virüsü</li><li>✓ İnfluenza A</li><li>✓ Uçuk virüsü</li><li>✓ Hepatit C virüsü</li></ul>                                                              |
| Mantar     | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <i>Candida albicans</i></li><li>✓ Histoplazmoz</li><li>✓ <i>Cryptosporidium</i></li></ul>                                                                                                   |
| Parazit    | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <i>Giardia lamblia</i></li><li>✓ Askariasis</li></ul>                                                                                                                                       |

#### 2.4.17. Klinik Bulgular

Mide patolojilerinde görülen klinik semptomlar pediatrik popülasyonda farklılık göstermektedir ve genellikle spesifik değildir. Küçük çocuklar genellikle semptomlarını tarif etmekte güçlük çekeceklerinden, semptomların çoğu irritabilite, yaygın yada lokalize karın ağrısını içerir. Bazı çocuklar epigastrik karın ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma ve gastroözofageal reflü ile başvurabilir. Hematemez, istemsiz kilo kaybı, iştahsızlık ve gece uyanma gibi alarm semptomları bir çocuğun gerçekten gastrit veya peptik ülser hastası olabileceği konusunda hekimi uyarmalıdır (**Tablo 5**). Yine de bu semptomlar, Crohn hastalığı, bağırsak bozuklukları, bulaşıcı gastrointestinal hastalıklar ve malignite gibi başka hastalıklarda da ortaya çıkabilir. Bir çocukta gastrit ve peptik ülser gibi durumlardan şüpheleniliyorsa ve ayrıntılı inceleme yapılacaksa, en başta ayrıntılı öykünün alınması ve fizik muayenenin yapılması çok önemlidir. Pediatrik gastroenterologlara abdominal semptomlar ile başvuran çoğu çocukta fonksiyonel karın ağrısı saptanmaktadır (72). Bu nedenle fizik muayeneleri normal olan ve geçmişte alarm semptomları olmayan hastalar muhtemelen daha ileri invaziv araştırmayı (endoskopik değerlendirme) gerektirmez (73).

**Tablo 5.**Gastrit ve peptik ülser için alarm semptomları (12).

|                                        |
|----------------------------------------|
| İnatçı bulantı, kusma                  |
| Hematemez                              |
| Melena                                 |
| İstenmeyen kilo kaybı                  |
| Karın ağrısı nedeniyle gece uyanmaları |
| İştahsızlık ve erken doyma             |
| Anemi (demir eksikliği)                |
| Epigastrik hassasiyet                  |

Travma ve sepsis gibi sistemik hastalıklar sonucu, hipersekretuar hastalıklar veya enflamatuar bağırsak hastalığı gibi diğer altta yatan durumların neden olduğu asit hipersekresyonu ile ilerleyen sekonder gastrit ve peptik ülser hastalığı nedeniyle çok sayıda çocuk hastanelere başvurmaktadır. Sıklıkla kronik, spesifik olmayan ve daha az şiddetli karın ağrısı ile başvuran primer peptik ülserli çocuklara kıyasla ikincil peptik ülseri olan çocuklar gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi daha akut ve şiddetli bir kliniğe sahip olabilir. (74,75). Çocuklarda saptanan primer gastrit ve peptik ülser etiyojisinin aydınlatılması oldukça zordur (76). Bu iki durumun sıklığının incelendiği bir çalışmaya göre primer/sekonder peptik ülser oranının 1: 1 olduğu gösterilmiştir (74).

#### **2.4.18. Peptik Ülserde Tanı**

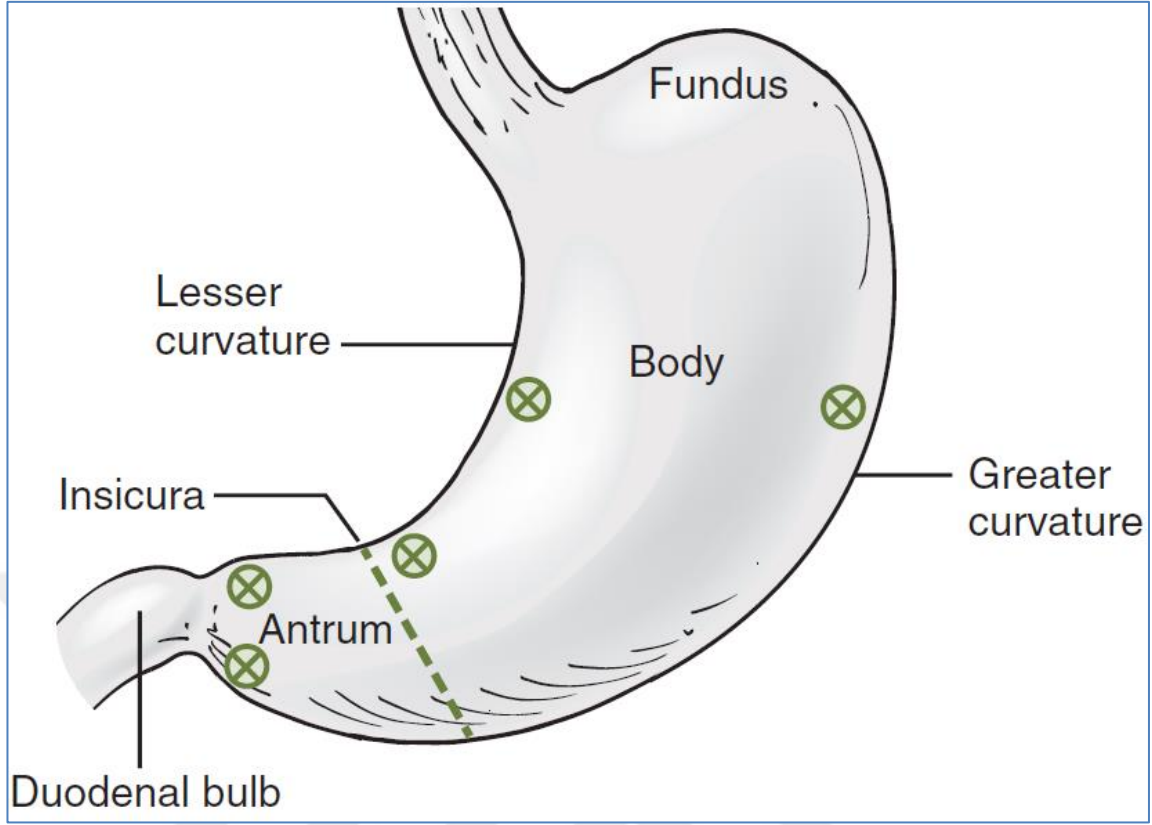
##### **2.4.18.1. Radyolojik görüntüleme**

Gastrit veya peptik ülserin teşhisi için hiçbir radyografik görüntüleme yöntemi güvenilir değildir ve kesin sonuç vermez. Endoskopinin rutin kullanımından önce yapılan klinik araştırmalarda, mukozal defekt oluşan büyük ülserleri tespit etmek için baryumlu üst gastrointestinal seriler kullanılmıştır. Endoskopinin gelişmesi ve sık kullanılması ile birlikte yapılan çalışmalar biyopsili endoskopiye kıyasla baryumlu radyografik incelemelerin mide veya duodenal ülserlerin saptanmasında duyarlılığının ve özgüllüğünün oldukça düşük olduğunu göstermiştir (74,75).

##### **2.4.18.2. Endoskopi**

Gastrit tanısında endoskopinin rolü, lezyonların saptanması için mide mukozasının görselleştirilebilmesi, ancak daha da önemlisi doku biyopsilerinin elde edilebilmesidir. Çalışmalar, endoskopik görselleştirmenin çocuklarda gastrointestinal hastalıkları teşhis etmek veya dışlamak için tek başına yeterli olmadığını ve dikkat çekici olmayan endoskopik bulgularda bile biyopsilerin önerildiğini göstermiştir (77,78). Pediyatrik üst endoskopi sırasında, endoskopik anormallikler olmasa bile rutin olarak biyopsi almanın bir başka nedeni, çocuklarda sedasyon ile tekrar endoskopi riskinin biyopsi almaktan kaynaklanan komplikasyon riskine göre daha ağır basmasıdır (79).

Biyopsi yapıldığında, endoskopi yapan klinisyen patoloğun doğru histolojik tanı sağlaması için yeterli doku elde etmelidir. Bu nedenle çocuğun büyüklüğüne uygun biyopsi forsepsleri kullanılmalıdır. Ek olarak, biyopsiler uygun yerlerden alınmalıdır. Sydney sistemi gastritin sınıflandırılması için topografik, morfolojik ve etiyolojik bilgileri birleştirerek tekrarlanabilir ve doğru bir tanı sağlar (80). Pediyatrik gastriti değerlendirmek için uygulanmasına rağmen (81,82) bu sistem daha yaygın olarak erişkinlerde kronik gastrit ve *H.pylori* hastalığı için kullanılmaktadır. Sydney sisteminde gastritin en iyi şekilde sınıflandırılabilmesi için antrum bölgesinde küçük ve büyük kurvaturdan birer biyopsi, mide korpus bölgesinde küçük ve büyük kurvaturdan bir biyopsi ve incisuradan bir biyopsi olmak üzere toplam 5 biyopsi alınmasını önerir (**Şekil 1**) (80). Hekimin klinik deneyimine ve takdirine bağlı olarak ek biyopsiler de alınabilir. Endoskopi sırasında, özellikle üst gastrointestinal kanaması olan hastalarda duodenal bulbus peptik ülser ve kanama lezyonları açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Standart bir ileri görüşlü (forward-viewing) endoskopun, şekli ve pozisyonu nedeniyle duodenal bulbusun tüm mukozasını tam olarak görselleştiremediği durumlar olabilir. Yandan görüşlü (side-viewing) duodenoskop, bu zor görüş açılarında olan duodenal bulbus lezyonlarının görselleştirilmesi ve tedavisinde faydalı olabilir (83).



**Şekil 1.** Sydney sistemi tarafından gastrit sınıflandırması için önerilen biyopsi bölgeleri(80)

Biyopsi bölgeleri daire içine alınmış ve "X" ile belirtilmiştir. Bu bölgeler şu şekildedir: her biri pilordan 2 ila 3 cm uzaklıkta, antrumun büyük ve küçük kurvatüründen birer biyopsi; incisuradan yaklaşık 4 cm uzaklıkta, küçük kurvatüründen bir biyopsi; kardiyadan yaklaşık 8 cm uzaklıkta, büyük kurvatüründen bir biyopsi; ve incisuradan bir biyopsi (12).

Gastritin endoskopik görünümü, yaralanmanın ciddiyetine ve etiyolojisine göre değişebilir. Endoskopi yapan klinisyen, bulguların görsel tanımını (örn. Eritem, erozyon, nodülerite) rapor etmelidir. "gastrit" veya "duodenit" gibi histolojik bulgu ya da terimleri kullanmamalıdır. Dohil ve ark. gastritin eroziv / hemorajik olup olmadığına dair endoskopik bulgulara dayalı bir pediatrik gastrit sınıflandırması önermiştir (84). Ancak, şu anda gastrik endoskopik sınıflandırma için bir fikir birliği yoktur. Endoskopik bulguları tanımlamak için kabul edilmiş ve yaygın olarak kullanılan bir terminoloji bulunmaktadır (85).

Eritem veya kızarıklık, mukozanın kırmızı rengini tanımlar ve hafif, orta veya belirgin olarak derecelendirilebilir. Eritem, kılcal damar büyümesi ve mukus azalmasının bir sonucu olabilir, ışık yansımalarını değiştirir ve daha kırmızı bir endoskopik görünüm ortaya çıkarır (12).

Erozyonlar, tanımı gereği muskularis mukozanın bozulmadığı mukozal lezyonlardır. Erozyonlar yüzeyseldir ve büyük veya çoklu olabilir. Bu nedenle, bir erozyon büyük olsa bile, lezyon submukozaya nüfuz etmedikçe ülser olarak kabul edilmemelidir. Endoskopik olarak, ülser derin ve krater benzeri olmadığı sürece erozyonları ülserlerden ayırt etmek zor olabilir. Ek olarak, erozyonlar genellikle çokludur (multiple), düz ve yüzeysel görünür (12).

Granülarite veya nodülarite, *H.pylori* 'de yaygın olarak görülebilen inişli çıkışlı ve nodüler mukozayı tanımlar. Kanama noktaları veya kanamalar, kılcal kanamaya bağlı kırmızı peteşiyal mukozal lezyonları tanımlamak için kullanılır (12).

Rugal hiperplazi (Hyperrugosity), belirgin veya büyük mide kıvrımlarını ifade eder ve kıvrım atrofisi, ince veya mevcut olmayan mide kıvrımlarını belirtmek için kullanılır (12).

Çalışmalar histolojik patolojinin endoskopik görünüm önemsiz olsa bile mevcut olabileceğini göstermiştir (78,86). "Nonspesifik kronik gastrit" bulgusu nadir değildir ve klinik dispepsi ve gastrit semptomları olmayan hastalarda mide biyopsilerinde saptanabilmektedir. Bu nedenle hekim, endoskopik ve histolojik bulguları her zaman hastanın öyküsü, fizik muayenesi ve laboratuvar bulgularını da göz önünde bulundurarak değerlendirmelidir (12).

Kapsül endoskopi (KE), yetişkin hastalarda yemek borusu, ince bağırsak ve kolonu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. KE, gastroskopi muayenesinde görülemeyen mide lezyonlarını tespit edebilmesine rağmen (87), şu anda mide lezyonlarının değerlendirilmesi için primer test olarak yetersizdir. Mide kapsülü teknolojisi geliştirilme aşamasındadır ve şu anda klinik uygulama için mevcut değildir (88,89). KE teknolojinin en büyük dezavantajı, gastrit ve inflamatuvar bağırsak

hastalığı gibi diğer hastalıkların histolojik tanısı için gerekli olan doku biyopsisinin elde edilememesidir (12).

#### **2.4.19. Peptik Ülser Tedavisi**

Gastrit ve peptik ülser hastalığı için çeşitli ilaçlar ve tedavi modaliteleri vardır. İkincil gastrit ve peptik ülserde altta yatan etiyoloji ele alınmalıdır. Altta yatan hastalığın tedavisinde bile, genellikle asit baskılama söz konusudur. Diğer yöntemler arasında aside nötralize edici antasit ilaçlar bulunur. Şiddetli ve karmaşık olgularda, terapötik endoskopi ile daha invaziv tedavi yöntemleri gerekli olabilir. Cerrahi yaklaşımlar da düşünülebilir, ancak terapötik endoskopinin ortaya çıkması ve gelişmesi ile cerrahi yaklaşımlar çok daha az kullanılmaya başlanmıştır (12).

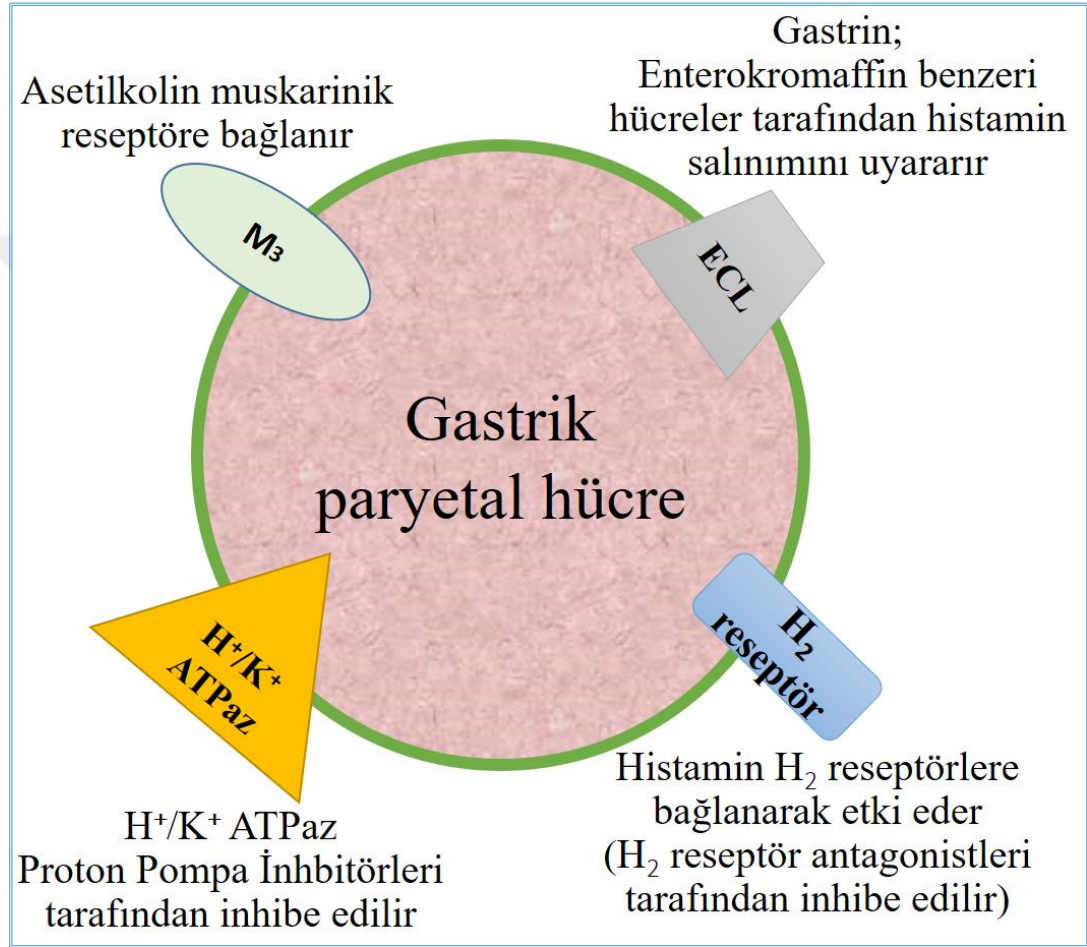
##### **2.4.19.1. Asid baskılama**

Gastrit ve peptik ülser tedavisinin temel basamaklarından biri asit baskılayıcı ilaçların kullanılmasıdır. Mide pH'ını etkileyen iki ana ilaç sınıfı, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri (PPI)'dir. PPI'lardan önce H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri, asit sekresyonunun histamin reseptör yolunu inhibe ederek asit baskılayan temel ilaçlardı. H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri bebeklerde ve çocuklarda iyi tolere edilir ve uygun doz verildiğinde mide pH'ını yükseltmede etkilidir (90–93). Bununla birlikte, hastalar kronik H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti kullanımıyla taşifilaksi ve geri tepme etkileri (rebound effect) geliştirebilirler. H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ayrıca, parietal hücrenin histamin reseptöründe proton pompasını dolaylı olarak inhibe eder (12).

Proton pompası (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz) paryetal hücrelerde gastrik asit sekresyonunun son basamağıdır (94). Bu enzim parietal hücrelerin apikal membranında bulunur. Proton pompası lümene proton salarken gerekli enerji ATP'den sağlanır. ATPaz fosforile ve defosforile olurken gastrik lümene H<sup>+</sup> (ya da H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>) salınır ve karşılığında K<sup>+</sup> hücreye alınır. Bu işlem sırasında Cl<sup>-</sup> iyonları da H<sup>+</sup>'e eşlik eder. Bu iyon hareketleri ile 160 milyon H<sup>+</sup> lümene salgılanır (95,96).

Gastrik mukozada paryetal hücrelerde H<sup>+</sup> iyonlarının üretimi başlıca 3 yolla olmaktadır. Asetilkolin M<sub>3</sub> reseptörlerini uyarır, Histamin H<sub>2</sub> reseptörlerine

bağlanarak etki gösterir, gastrin, gastrik korpus ve fundusta yer alan enterokromaffin benzeri hücreler tarafından histamin salınımını uyararak doğrudan ya da dolaylı olarak rol alır. Gastrik enzim  $H^+/K^+$  ATPaz asit sekresyonunun son aşamasını oluşturur. PPI'lar  $H^+/K^+$  ATPaz'ı inhibe ederek etki gösterirler (Şekil 2) (97).



**Şekil 2.** Gastrik paryetal hücrelerde H<sup>+</sup> iyonlarının üretilmesi (97)

Çalışmalar, mide ve duodenal mukozal hasarın engellenmesi için PPI'lerin H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerine kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir (98,99). Bu nedenle peptik ülser ve stres gastrit gelişimi için yüksek risk altındaki hastalar genellikle PPI'larla profilaktik olarak tedavi edilir. Barkun ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde, H<sub>2</sub>-reseptör antagonistlerine göre PPI'lerin solunum yolu enfeksiyonlarını veya ölüm oranlarını artırmadan, gastrointestinal kanamanın profilaksisinde daha etkili olduğunu

ortaya koymuştur (100). Fakat bu asit baskılayıcı ilaçların yan etkileri olabilmektedir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından yapılan bir güvenlik duyurusuna göre, Clostridium difficile ishalinin PPI kullanımı ile olası bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (101). alışmalar ayrıca uzun süreli PPI asit baskılaması ile pnömoni insidansının arttığını ve kalsiyum ve magnezyum metabolizması üzerinde etkileri olduğunu ortaya koymuştur (102–105). Yetişkin hastalar ile yapılan büyük çalışmada, MacLaren ve ark. H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ile PPI kullanan kritik hastalarda komplikasyon oranlarını incelemiştir. Barkun ve ark.'nın bulgularının aksine, yazarlar, H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ile karşılaştırıldığında, PPI kullanan hastalarda daha yüksek oranda gastrointestinal kanama, enfeksiyonlar ve Clostridium difficile enfeksiyonu olduğunu bulmuşlardır (106).

Antasitler, genellikle dispepsi ve gastroözofageal reflünün semptomatik rahatlaması için daha çok kullanılan bir grup asit nötrleştirici ilaç içerir. Grup, karbonat ve bikarbonat tuzlarını, alüminyum ve magnezyum hidroksitleri ve sükroz sülfat-alüminyum komplekslerini içerir. Bu ilaçların aktivasyonu için asidik bir pH gerekmektedir ve genellikle iyi tolere edilir. Alüminyum kompleksi içeren antasitler idrardan atılır ve alüminyum toksisitesi potansiyeli nedeniyle böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda tercih edilmemelidir (12).

#### **2.4.19.2. Endoskopik Tedavi**

Daha önce de belirtildiği gibi, endoskopi, biyopsi almak ve durumun boyutunu belgelemek için primer araç olduğu için çocuklarda gastrit ve peptik ülser tanısında önemli bir role sahiptir. Kanayan ülser gibi komplike olguların tedavisinde terapötik endoskopi, hayati bir rol oynar (107). Birçok alışma, zamanında endoskopik müdahalenin etkinliğini ortaya koymuştur. şu anda epinefrin enjeksiyonu, termal koagülasyon ve mekanik tamponad gibi çeşitli modalitelerle terapötik endoskopi, kanamalı peptik ülserlerin yönetiminde ilk adım olarak kabul edilmektedir (100).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ARAŞTIRMA TİPİ, YERİ, ZAMANI

Bu vaka kontrol çalışması İstanbul Sancaktepe Şehit Profesör Dr. İlhan Varank Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Haziran 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

#### 3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmanın evrenini 4-18 yaş arasında olan ve ilgili tarihlerde endoskopi yapılarak tespit edilen 45 *H.pylori* pozitif olgu (HP pozitif grup) ve 38 *H.pylori* negatif olgu (kontrol grubu) oluşturmaktadır.

Araştırmada çalışmanın gücü G Power 3.1.9.2 paket programı ile hesaplanmıştır. Buna göre Longo-Mbenza ve ark.'ın çalışması göz önünde bulundurularak yapılan analizde; hata payı 0,05 (alfa), etki büyüklüğü 0,30 (effect size, orta düzey), serbestlik derecesi 1 ve araştırmanın gücü (power) 0,90 olarak hesaplama yapıldığında her grupta 22'ser kişinin yer almasının gerektiği belirlenmiştir (61).

##### **Dahil etme kriterleri:**

- Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında hastanemizde endoskopi yapılan olgular,
- 4-18 yaşında olanlar,
- Velisi/kendisi çalışmaya katılmayı kabul edenler

Bu kriterleri karşılamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Bu araştırmada aşağıda belirtilen değişkenler kaydedildi:

- Kişiye ait özellikler (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ)),
- Şikayeti,
- Laboratuvar bulguları (ferritin, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), İnterlökin (IL)-6, lökosit, nötrofil, lenfosit, hemogloblin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hematokrit, platelet)
- Kalp hızı

- Elektrokardiyografi (EKG) bulguları (PR, QRS, QT, QTC, ST elevasyonu, ST depresyonu, t segmenti, R amplitüd, S amplitüd).

Veriler araştırmacı (FRD) tarafından klinik şartlarında toplanarak veri toplama formuna girilmiştir. Sonrasında veriler excell ve SPSS dosya ortamına aktarılarak ilgili analizler gerçekleştirilmiştir.

### **3.4. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ**

Çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Sancaktepe Şehit Profesör Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan etik kurul izni alındı.

### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Analizlerin gerçekleştirilmesinde SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler frekans, yüzde değerleri ile, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca gibi merkez ve yaygınlık ölçütleriyle sunuldu. Kategorik değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi kullanılarak kontrol edildi. Normal dağılan verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklemeler (student's) t testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal veriler arasında dağılım ilişkisi Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Bütün analizler için p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

*Helicobacter pylori* pozitif olan 45 olgu ile HP negatif 38 kontrol grubunun değerlendirildiği bu çalışmada HP pozitif grubun %33,3'ü, kontrol grubunun %44,7'si erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p = 0,288$ ). HP pozitif grubunun tamamı *H.pylori* tedavisi almışken, kontrol grubunda tedavi alan kişi yoktu.

**Tablo 6.** HP pozitif grup ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

| Değişkenler     | HP Pozitif<br>(n = 45) |       | Kontrol<br>(n = 38) |       | <i>p</i> |
|-----------------|------------------------|-------|---------------------|-------|----------|
|                 | Sayı                   | Yüzde | Sayı                | Yüzde |          |
| <b>Cinsiyet</b> |                        |       |                     |       |          |
| Erkek           | 15                     | 33,3  | 17                  | 44,7  | 0,288    |
| Kız             | 30                     | 66,7  | 21                  | 55,3  |          |

Ki-kare testi kullanılmıştır.

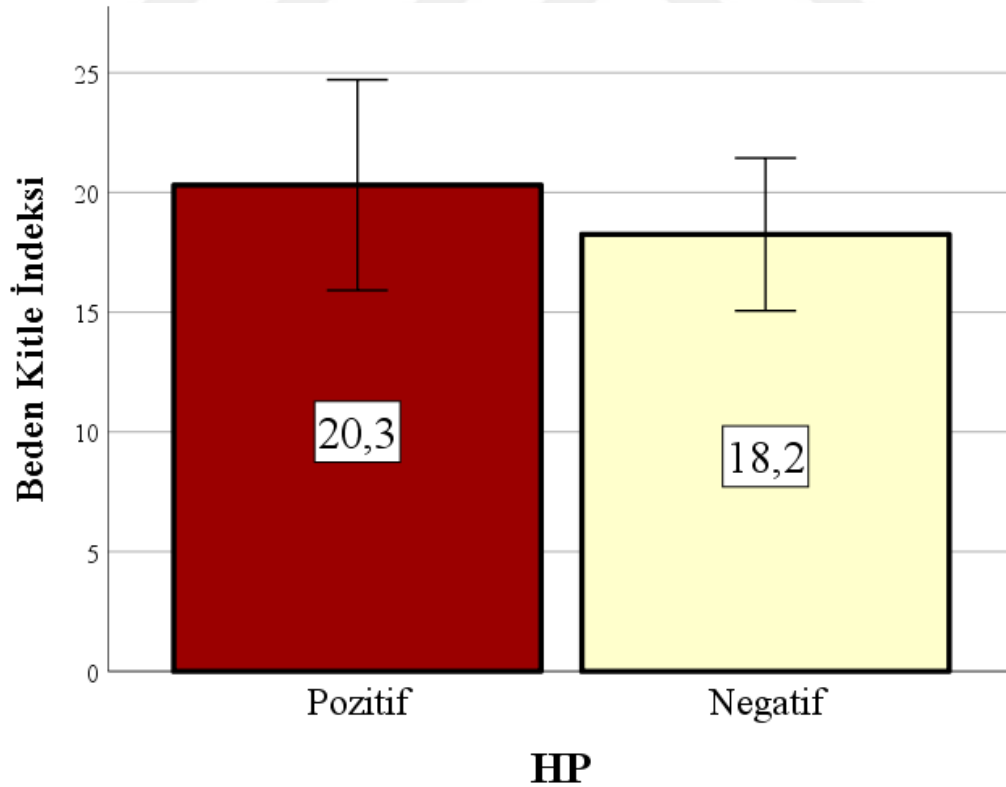
**Tablo 7.** HP pozitif grup ve kontrol grubunun yaş ve beden kitle indeksinin dağılımı

| Değişkenler              | HP Pozitif (n = 45) |        | HP Negatif (n = 38) |        | p             |
|--------------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------|
|                          | Ort ± SS            | Median | Ort ± SS            | Median |               |
| Yaş (yıl)                | 14,02 ± 3,49        | 15     | 12,65 ± 4,5         | 14     | 0,216         |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 20,31 ± 4,4         | 20     | 18,25 ± 3,19        | 18,59  | <b>0,019*</b> |

BKİ: Beden kitle indeksi

\*Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Diğer analizlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

HP pozitif grup ile karşılaştırıldığında kontrol grubunun BKİ değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p = 0,019). Gruplar arasında yaş dağılımı bakımından anlamlı fark yoktu (p = 0,216).



**Şekil 3.** HP pozitif grup ve kontrol grubunun beden kitle indeksi değerinin grafiksel gösterimi

**Tablo 8.** HP pozitif grup ve kontrol grubunda semptomların dağılımı

| Semptom                 | HP Pozitif<br>(n = 45) |       | Kontrol<br>(n = 38) |       | p     |
|-------------------------|------------------------|-------|---------------------|-------|-------|
|                         | Sayı                   | Yüzde | Sayı                | Yüzde |       |
| Mide yanması            | 22                     | 48,9  | 22                  | 57,9  | 0,413 |
| Mide bulantısı          | 10                     | 22,2  | 12                  | 31,6  | 0,336 |
| Karın ağrısı            | 8                      | 17,8  | 5                   | 13,2  | 0,564 |
| Ağızdan su gelme        | 7                      | 15,6  | 9                   | 23,7  | 0,350 |
| Kilo kaybı              | 5                      | 11,1  | 10                  | 26,3  | 0,073 |
| Kusma                   | 5                      | 11,1  | 1                   | 2,6   | 0,137 |
| Demir eksikliği anemisi | 3                      | 6,7   | 1                   | 2,6   | 0,392 |
| Vitamin B12 eksikliği   | 3                      | 6,7   | 1                   | 2,6   | 0,392 |
| Ağız kokusu             | 2                      | 4,4   | 2                   | 5,3   | 0,862 |
| Öksürük                 | 0                      | 0     | 1                   | 2,6   | 0,274 |

Ki-kare testi kullanılmıştır

HP pozitif grupta en sık görülen ilk üç semptom %48,9 mide yanması, %22,2 mide bulantısı ve %17,8 karın ağrısıyken, kontrol grubunda %57,9 mide yanması, %31,6 mide bulantısı, %26,3 kilo kaybıydı. HP pozitif grup ile kontrol grubu arasında semptomların görülme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9.** HP pozitif grup ve kontrol grubunda laboratuvar parametrelerin dağılımı

| Değişkenler        | HP Pozitif (n = 45) |        | Kontrol (n = 38) |        | p      |
|--------------------|---------------------|--------|------------------|--------|--------|
|                    | Ort ± SS            | Median | Ort ± SS         | Median |        |
| CRP (mg/L)         | 2,75 ± 7,87         | 0,6    | 2,25 ± 4,24      | 0,6    | 0,771  |
| ESR (mm/sa)        | 19,79 ± 21,1        | 13,5   | 14,78 ± 13,3     | 10     | 0,275  |
| Ferritin (ng/mL )  | 33,9 ± 24,48        | 29,49  | 35,34 ± 25,82    | 29,66  | 0,776  |
| Fibrinojen (mg/dL) | 314,02 ± 70,13      | 300,5  | 294,46 ± 61,54   | 290    | 0,256  |
| IL-6 (pg/mL)       | 4,57 ± 2,61         | 4      | 8,19 ± 14,33     | 3      | 0,937  |
| Lökosit (x109/L)   | 7,92 ± 1,61         | 7,69   | 8,05 ± 2,37      | 7,92   | 0,769* |
| Nötrofil (x109/L)  | 4,59 ± 1,43         | 4,46   | 4,76 ± 2,04      | 4,55   | 0,934  |
| Lenfosit (x109/L)  | 2,59 ± 0,9          | 2,46   | 2,59 ± 1,13      | 2,37   | 0,746  |
| Hemoglobin (g/dL)  | 13,12 ± 1,55        | 13,2   | 13,24 ± 1,44     | 13,1   | 0,708* |
| Hematokrit (%)     | 39,39 ± 4,01        | 39,5   | 39,6 ± 4,13      | 39,15  | 0,812* |
| Platelet (x103/μL) | 302,58 ± 62,1       | 299    | 314,08 ± 80,66   | 286    | 0,784  |

\*Bağımsız örneklemeler (student) t testi kullanılmıştır. Diğer analizlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında incelenen laboratuvar parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 10.** HP pozitif grup ve kontrol grubunda kalp sayısı ve EKG’de dalga sürelerinin dağılımı

| Değişkenler     | HP Pozitif (n = 45) |        | Kontrol (n = 38) |        | p      |
|-----------------|---------------------|--------|------------------|--------|--------|
|                 | Ort ± SS            | Median | Ort ± SS         | Median |        |
| Kalp hızı (/dk) | 82,21 ± 12,73       | 83     | 88,58 ± 20,11    | 88     | 0,268  |
| PR (s)          | 0,14 ± 0,03         | 0,14   | 0,14 ± 0,02      | 0,14   | 0,881  |
| QRS (s)         | 0,06 ± 0,02         | 0,06   | 0,07 ± 0,02      | 0,06   | 0,626  |
| QT (s)          | 0,34 ± 0,03         | 0,32   | 0,34 ± 0,04      | 0,32   | 0,691  |
| QTC (s)         | 396,37 ± 30,2       | 393    | 402,21 ± 33,13   | 398,5  | 0,409* |

\*Bağımsız örneklem (student) t testi kullanılmıştır. Diğer analizlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında kalp hızı ve EKG’de dalga süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11.** HP pozitif grup ve kontrol grubunda saptanan EKG değişikliklerinin dağılımı

| <b>EKG değişikliği</b> | <b>HP Pozitif<br/>(n = 45)</b> |              | <b>Kontrol<br/>(n = 38)</b> |              | <b>p</b> |
|------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|----------|
|                        | <b>Sayı</b>                    | <b>Yüzde</b> | <b>Sayı</b>                 | <b>Yüzde</b> |          |
| <b>ST elevasyonu</b>   | 0                              | 0            | 0                           | 0            | -        |
| <b>ST depresyonu</b>   | 0                              | 0            | 0                           | 0            | -        |
| <b>T negatifliği</b>   | 0                              | 0            | 0                           | 0            | -        |
| <b>R amplitüd</b>      |                                |              |                             |              |          |
| Artmış                 | 2                              | 4,4          | 0                           | 0            | 0,498    |
| Normal                 | 43                             | 95,6         | 38                          | 100          |          |
| <b>S amplitüd</b>      |                                |              |                             |              |          |
| Artmış                 | 3                              | 6,7          | 1                           | 2,6          | 0,621    |
| Normal                 | 42                             | 93,3         | 37                          | 97,4         |          |

Fisher's exact testi kullanılmıştır

Her iki grupta da ST elevasyonu, ST depresyonu ve T negatifliği görülmedi. HP pozitif grupta %4,4 R amplitüdünde, %6,7 S amplitünde artış saptanırken, kontrol grubunda R amplitüdünde artış görülmedi, %2,6 S amplitünde artış saptandı. Gruplar arasında R ve S amplitüd artış sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12.** HP pozitif olan olguların BKİ ve EKG değerleri ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon ilişkisi.

| Parametre         | BKİ          | Nabız  | PR           | QRS          | QT           | QTC    |
|-------------------|--------------|--------|--------------|--------------|--------------|--------|
| <b>CRP</b>        |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | 0,175        | -0,101 | 0,030        | 0,185        | 0,015        | -0,173 |
| <i>p</i>          | 0,257        | 0,523  | 0,848        | 0,241        | 0,924        | 0,273  |
| <b>Sedim</b>      |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | 0,161        | 0,193  | 0,222        | -0,265       | -0,223       | -0,132 |
| <i>p</i>          | 0,309        | 0,233  | 0,169        | 0,099        | 0,167        | 0,417  |
| <b>Ferritin</b>   |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | -0,052       | -0,258 | -0,382       | 0,192        | 0,321        | 0,105  |
| <i>p</i>          | 0,739        | 0,104  | <b>0,014</b> | 0,230        | <b>0,040</b> | 0,512  |
| <b>Fibrinojen</b> |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | 0,202        | 0,039  | 0,152        | -0,133       | 0,040        | -0,044 |
| <i>p</i>          | 0,200        | 0,812  | 0,350        | 0,415        | 0,806        | 0,787  |
| <b>IL-6</b>       |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | -0,043       | -0,160 | <0,001       | 0,314        | 0,215        | 0,067  |
| <i>p</i>          | 0,823        | 0,397  | 0,999        | 0,091        | 0,253        | 0,725  |
| <b>Lökosit</b>    |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | 0,143        | 0,087  | -0,110       | 0,317        | 0,015        | 0,142  |
| <i>p</i>          | 0,349        | 0,578  | 0,483        | <b>0,038</b> | 0,923        | 0,363  |
| <b>Nötrofil</b>   |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | 0,323        | -0,080 | -0,069       | 0,285        | -0,019       | -0,018 |
| <i>p</i>          | <b>0,030</b> | 0,610  | 0,661        | 0,064        | 0,906        | 0,908  |
| <b>Lenfosit</b>   |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | -0,146       | 0,172  | -0,167       | 0,213        | 0,118        | 0,273  |
| <i>p</i>          | 0,339        | 0,270  | 0,284        | 0,169        | 0,449        | 0,076  |
| <b>Hemoglobin</b> |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | 0,077        | -0,279 | -0,321       | 0,124        | 0,218        | -0,092 |
| <i>p</i>          | 0,615        | 0,070  | <b>0,036</b> | 0,428        | 0,159        | 0,557  |
| <b>Hematokrit</b> |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | 0,074        | -0,262 | -0,298       | 0,137        | 0,173        | -0,132 |
| <i>p</i>          | 0,630        | 0,090  | 0,053        | 0,382        | 0,268        | 0,397  |
| <b>Platelet</b>   |              |        |              |              |              |        |
| <i>r</i>          | -0,237       | 0,213  | 0,183        | 0,061        | -0,040       | 0,111  |
| <i>p</i>          | 0,117        | 0,171  | 0,241        | 0,699        | 0,801        | 0,477  |

HP pozitif olguların ferritin değeri ile PR arasında negatif yönde ( $r = -0,382$ ,  $p = 0,014$ ), QT arasında pozitif yönde ( $r = 0,321$ ,  $p = 0,040$ ) korelasyon ilişkisi vardı.

Lökosit değeri ile QRS arasında ( $r = 0,317$ ,  $p = 0,038$ ) ve nötrofil değeri ile BKİ arasında pozitif yönde ( $r = 0,323$ ,  $p = 0,030$ ) korelasyon ilişkisi saptandı. Ayrıca hemoglobin değeri ile PR arasında negatif yönde korelasyon ilişkisi vardı ( $r = -0,321$ ,  $p = 0,036$ ).



**Tablo 13.** Kontrol grubunda BKİ ve EKG değerleri ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon ilişkisi.

| Parametre         | BKİ    | Nabız        | PR     | QRS    | QT     | QTC          |
|-------------------|--------|--------------|--------|--------|--------|--------------|
| <b>CRP</b>        |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | 0,134  | -0,053       | -0,163 | 0,120  | -0,134 | -0,215       |
| <i>p</i>          | 0,429  | 0,757        | 0,335  | 0,479  | 0,428  | 0,202        |
| <b>Sedim</b>      |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | 0,197  | 0,184        | -0,050 | -0,099 | 0,107  | 0,291        |
| <i>p</i>          | 0,242  | 0,275        | 0,769  | 0,561  | 0,530  | 0,081        |
| <b>Ferritin</b>   |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | -0,094 | -0,212       | -0,235 | -0,028 | 0,106  | -0,171       |
| <i>p</i>          | 0,581  | 0,208        | 0,161  | 0,867  | 0,532  | 0,313        |
| <b>Fibrinojen</b> |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | 0,101  | 0,021        | -0,050 | 0,038  | 0,135  | 0,117        |
| <i>p</i>          | 0,551  | 0,900        | 0,768  | 0,825  | 0,425  | 0,491        |
| <b>IL-6</b>       |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | -0,065 | 0,179        | 0,068  | 0,002  | -0,067 | 0,107        |
| <i>p</i>          | 0,725  | 0,328        | 0,711  | 0,991  | 0,714  | 0,559        |
| <b>Lökosit</b>    |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | -0,159 | 0,232        | -0,064 | 0,247  | -0,132 | 0,082        |
| <i>p</i>          | 0,339  | 0,161        | 0,703  | 0,134  | 0,430  | 0,624        |
| <b>Nötrofil</b>   |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | -0,135 | 0,092        | -0,011 | 0,242  | 0,091  | 0,201        |
| <i>p</i>          | 0,419  | 0,581        | 0,946  | 0,144  | 0,587  | 0,227        |
| <b>Lenfosit</b>   |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | -0,050 | 0,182        | -0,072 | 0,085  | -0,298 | -0,217       |
| <i>p</i>          | 0,768  | 0,275        | 0,666  | 0,613  | 0,069  | 0,191        |
| <b>Hemoglobin</b> |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | 0,172  | -0,340       | -0,039 | -0,097 | 0,085  | -0,381       |
| <i>p</i>          | 0,302  | <b>0,036</b> | 0,817  | 0,562  | 0,612  | <b>0,018</b> |
| <b>Hematokrit</b> |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | 0,323  | -0,325       | -0,081 | -0,062 | 0,094  | -0,338       |
| <i>p</i>          | 0,051  | 0,051        | 0,631  | 0,710  | 0,575  | <b>0,038</b> |
| <b>Platelet</b>   |        |              |        |        |        |              |
| <i>r</i>          | -0,222 | 0,362        | 0,150  | 0,066  | -0,274 | 0,053        |
| <i>p</i>          | 0,181  | <b>0,026</b> | 0,369  | 0,695  | 0,096  | 0,752        |

Kontrol grubunda hemoglobin değeri ile nabız ( $r = -0,340$ ,  $p = 0,036$ ) ve QTC değeri ( $r = -0,381$ ,  $p = 0,018$ ) arasında negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı.

Ayrıca hematokrit değeri ile QTC değeri arasında negatif yönde ( $r = -0,338$ ,  $p = 0,038$ ) ve platelet değeri ile nabız arasında pozitif yönde ( $r = 0,362$ ,  $p = 0,026$ ) koralasyon ilişkisi vardı.



## 5. TARTIŞMA

Yaygın çocukluk çağı enfeksiyonlarından biri olan *H.pylori* enfeksiyonunun çocuklarda kardiyovasküler sistem üstündeki etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada, HP pozitif grup ve kontrol grubu arasında kardiyovasküler parametreler açısından herhangi anlamlı fark bulunmamıştır. HP pozitif grup ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda BKİ değeri daha fazla iken, yaş, semptom dağılımı ve laboratuvar parametrelerinin düzeyi gruplar arasında benzerdi.

Çalışmamızda HP pozitif olgular ile kontrol grubu arasında yaş anlamlı düzeyde farklı değildi. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda *H. pylori*'nin yaş arttıkça görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir (108,109). Türkiye'de yapılan bir çalışmada endoskopide alınan biyopsilerin sonuçlarına göre *H. pylori* pozitifliği 0-6 yaş arasında %20,7, 7-12 yaş arasında %28,9 ve 13-18 yaş aralığında %47 olarak rapor edilmiştir. Bu sıklıkların yaşın artması ile *H.pylori* pozitifliği arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte olduğu yorumu yapılmıştır (110). Bu çalışmanın aksine, Koca ve ark. *H.pylori* pozitif ve negatif olgu grupları arasında yaş dağılımı bakımından anlamlı fark saptamamışlardır (111). Bu çalışmayla uyumlu olarak çalışmamızda da gruplar arasında yaş bakımından anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda HP pozitif grup ile karşılaştırıldığında kontrol grubunun BKİ değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı. HP'nin çocuklarda endotel disfonksiyonuyla ilişkisini araştıran bir çalışmada yaşları altı ile on iki arasında değişen elli çocuk değerlendirilmiş, HP pozitif ve negatif grup arasında yaş ortalaması ve BKİ açısından anlamlı fark gözlenmediği belirtilmiştir (112). Güney Kore'de, Mart 2016 ile Haziran 2017 arasında yıllık sağlık kontrolleri için sağlık merkezine başvuran 16 yaş ve üstü yetişkinlerde yapılan çok merkezli bir kesitsel çalışmada *H. pylori*'ye özgü IgG antikoru ile serum tanı yöntemi ile tespit edilen HP pozitif olanlarda BKİ anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (26). Çin'de, 22 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği geniş kapsamlı bir çalışmada HP enfeksiyonu ile BKİ ilişkisi incelenmiş, HP pozitif 70.761 olgu ve kontrol grubunun dahil olduğu toplam 178.033 kişinin sonuçları bu açıdan değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda HP pozitif olanlarda BKİ değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (27). Çalışmamızda her ne kadar

kontrol grubunda BKİ değeri daha yüksek saptansa da, bu çalışmanın kesitsel özelliği olmadığı ve bu durumun genellenemeyeceği söylenebilir.

Çocuklarda mide patolojilerinde görülen klinik semptomlar genellikle hastalığa spesifik olmayıp yetişkinlerden farklıdır. Çocukların yaşadıkları semptomları net olarak ifade edememesi tanıya yönelmede klinisyeni kısıtlayıcı bir durumdur. Genellikle irritabilite, yaygın ya da lokalize karın ağrısı tarif edilmektedir. Klinisyen bu konuda özellikle alarm semptomlarına (inatçı bulantı kusma, hematemez, melena, istenmeyen kilo kaybı, karın ağrısı nedeniyle gece uyanması, iştahsızlık ve erken doyma, demir eksikliği anemisi, epigastrik hassasiyet) dikkat etmelidir (12). Bu semptomlar bağırsak bozuklukları, bulaşıcı gastrointestinal hastalıklar ve malignite gibi başka hastalıklarda da ortaya çıkabileceği için spesifik değildir (72). Çalışmamızda HP pozitif grupta en sık görülen üç semptom %48,9 mide yanması, %22,2 mide bulantısı ve %17,8 karın ağrısıydı. Bu konuda yapılan çalışmalarda HP'de görülen semptomların enfeksiyonun düzeyine göre değiştiği belirtilmiş, gastrit ve ülser gibi kliniklerde ve farklı yaş gruplarında semptomların farklı düzeylerde olduğuna dikkat çekilmiştir (113–115).

Çalışmamızda HP pozitif grup ile kontrol grubu arasında incelenen kardiyovasküler parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda HP pozitifliği ile kardiyovasküler sonuçlar açısından çalışmamızdan farklı olarak anlamlı sonuçlar rapor edilmiştir. Chlamydia pneumoniae, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, insan immün yetmezlik virüsü, Herpes simpleks ve Helicobacter pylori gibi bazı mikroorganizmalar kalp hastalıklarının gelişiminde risk faktörü olarak kabul edilir. Son yirmi yılda H. pylori enfeksiyonunun kalp hastalığının patogeneğinde önemli rol oynayabileceği savunulmuştur (116). HP enfeksiyonu gibi kronik bakteriyel enfeksiyon ve buna eşlik eden inflamasyonun akut koroner sendrom başlangıcı ve atriyal fibrilasyonun patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (8,39,117). Fang ve arkadaşları yayınladıkları meta-analiz ve sistematik derlemede, H.pylori enfeksiyonunun 2,03 kat artmış AKS riski ile ilişkili olduğunu ve bu riskin gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (117). Choi ve arkadaşları kardiyovasküler olayların bir göstergesi olan arteriyel sertliği anti- H.pylori IgG antikoruna ile ilişkilendirmiştir.

*H.pylori* seropozitif olan olgular arasında yaş, sistolik kan basıncı, LDL seviyeleri ve arter sertliği anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (118). Hipertansiyon tedavisi gören 198.487 olgunun dahil edildiği diğer bir çalışmada, *H.pylori* eradikasyonunun serebrovasküler hastalığa bağlı ölüm riskini anlamlı düzeyde azalttığı, KKH'ye bağlı ölümü ise değiştirmedeği bildirilmiştir (119).

Testerman ve arkadaşları yayınladıkları hayvan çalışmasında, menopoz öncesi ve sonrası sinomolgus maymunlarında ateroskleroz gelişiminde *H. pylori*'nin rolünü değerlendirmiştir. Koroner ateromlu maymunların %46'sında *H. pylori* enfeksiyonu saptanmış ve menopoz durumundan ve diyetten bağımsız olarak artan intimal plak kalınlığı ile korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Ek olarak, plazma lipid profilinin, *H.pylori* ile enfekte hayvanlarda, diyet veya hormonal durumdan bağımsız olarak bozulduğu rapor edilmiştir (120).

Hem karotis ultrasonografi (USG) muayenesi hem de üre nefes testi ile taranan 17.613 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, *H.pylori* enfeksiyonu, yalnızca 50 yaşın altındaki erkeklerde ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (121).

Bir meta-analiz çalışmasında atriyal fibrilasyon (AF) ile ilgili olan 6 retrospektif gözlemsel çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş ve AF'li ve AF tanısı olmayan olgu grupları arasında *H.pylori* prevalansının anlamlı düzeyde farklı olmadığı bildirilmiştir (39).

*H.pylori* enfeksiyonunun aterosklerozdaki olası rolü, bu durumun patogenezinde inflamasyonun etkisi göz önüne alınarak incelenmesi gereken bir konudur. Yapılan çeşitli çalışmalarda, *H.pylori* enfeksiyonu ile DM ve hipertansiyon birlikteliği olduğu ileri sürülmüş ve bu birliktelik sonucu *H.pylori* pozitif olgularda karotis intima ve karotis medya kalınlığında anlamlı düzeyde artış olduğu rapor edilmiştir. *H.pylori* olgularında oluşan kardiyovasküler sonuçların altında yatan nedenin eşlik eden hastalıklar ve meydana gelen damar sertliği olabileceği ileri sürülmüştür (122–125).

ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ile başvuran 181 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, *H.pylori* seropozitifliği, daha önce

geçirilmiş AKS öyküsü ve major kardiyovasküler olay ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (126). Jukic ve arkadaşları, koroner arter baypas cerrahisi planlanan hastalarda *H.pylori* pozitifliği ile koroner anjiyogram sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Damar ateroskleroz düzeyi ile *H.pylori* arasında bir ilişki bulunmazken, arteriyel hipertansiyon ile *H.pylori* enfeksiyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır (127). Yayınlanan bir meta-analizde Yu ve ark. KAH ve *H.pylori* ilişkisinin incelendiği 26 kesitsel çalışmanın sonuçlarını incelemişler, *H.pylori* enfeksiyonu olan olgularda KAH riskinin diğer değişkenlerden bağımsız olarak 1,42 kat arttığını bildirmişlerdir (128). Benzer şekilde Rahmani ve arkadaşları, *H.pylori* enfeksiyonu ile miyokard enfarktüsü (MI) arasındaki ilişkinin incelendiği 11 makaleyi incelemiş ve *H.pylori* pozitif olgularda MI riskinin iki kat arttığını bildirmişlerdir (129).

Çalışmamızda HP pozitif grup ve kontrol grubu arasında, karşılaştırılan laboratuvar parametreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat *H.pylori* 'nin bir enfeksiyona ve inflamasyona neden olduğu düşünüldüğünde bu durum şaşırtıcı olarak yorumlanabilir. Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda da *H.pylori* ile birlikte artan akut faz reaktan düzeyleri gösterilmiştir. *H.pylori* enfeksiyonu sonucu başlayan inflamatuvar yanıtlar ile fibrinojen seviyeleri, proinflamatuvar sitokinler (interlökin, lenfositler) ve diğer sitotoksik ajanlar, serum CRP düzeyi, kan lökosit ve homosistein düzeyleri artmaktadır (129). *H.pylori* enfeksiyonu ile salınan sitokinlerin lipoprotein lipazı inhibe etmesi ve serbest radikal oluşumuna sebep olması sonucu lipid ve lipoprotein metabolizmasını bozar. Serbest radikaller ayrıca trombosit ve lökosit kemotaksisini aktive ederek trombüs oluşumuna katkıda bulunur ve aterosklerozu kolaylaştırır (116). Fibrinojen, CRP, tümör nekroz faktörü (TNF), IL-6 ve beyaz kan hücresi sayımı gibi çeşitli faktörlerin artan salınımı protrombotik duruma ve bu da vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonuna sonucu kalp krizine neden olabilmektedir (116,128,129). *H.pylori* enfeksiyonu sonucu oluşan inflamatuvar belirteçlerdeki artış ile KAH arasındaki ilişki yapılan farklı çalışmalarda gösterilmiştir (130). Li ve ark. KAH ile CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi en önemli inflamasyon belirteçlerinin aterosklerozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde olduğunu vurgulamıştır (131). Manolakis ve arkadaşları çalışmamızla uyumlu olarak CRP düzeyleri ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir (132).

Benzer şekilde, Carter ve arkadaşları *H. pylori* enfeksiyonu ile fibrinojen veya von Willebrand faktör düzeyleri arasında herhangi bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir (133).

Çalışmamızda HP pozitif grup ile kontrol grubu arasında ferritin düzeyi ve demir eksikliği anemisi görülme sıklıkları benzerdi. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda *H.pylori* ile demir eksikliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (134–137). *H.pylori* enfeksiyonu ile azalmış demir depoları arasındaki ilişkinin nedenleri olarak, gastrointestinal sistemden demir kaybı, gastrit ilişkili kanama, gastrit sonucu gastrik asit sekresyonu ve demir emilimi üzerindeki enfeksiyonun olumsuz etkileri sorumlu tutulmuştur (138). Choe ve arkadaşlarının *H. pylori* ile ilişkili demir eksikliği anemili çocuklar arasında gerçekleştirdikleri çalışmada, gaitada gizli kan testlerinin tamamının negatif olduğu, mide ve duodenum mukozasında kanama olduğuna dair bir bulgu saptanmadığı belirtilmiştir (139). Hem pediatrik hem de yetişkin hastalarda yapılan dört farklı meta-analizde, *H. pylori* enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi görülmesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (134–137). Kore’de yapılan randomize kontrollü bir çalışmada endoskopi ile HP pozitif olduğu tespit edilen adolesanlar 3 gruba ayrılmıştır. Demir tedavisi verilen 3 gruptan, HP eradikasyon tedavisi alan 2 gruptaki hastaların Hb düzeyi, eradikasyon tedavisi almayan hastalara göre önemli düzeyde artış göstermiş, bu durum *H.pylori* ve demir eksikliği arasında bir ilişki olduğu şeklinde yorumlanmıştır (140).

Araştırdığımız kadarıyla, daha önce HP pozitif çocuklarda laboratuvar değerleri ile EKG parametrelerinin ilişkisini değerlendiren çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda HP pozitif çocuklarda ferritin değeri ile PR arasında negatif yönde korelasyon ilişkisi olması daha önce yapılmış çalışmaları desteklemekle birlikte (141), ferritin değeri ile QT arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi olması farklı bir bulgudur. Çalışmamızda Hb değeri ile PR arasında negatif yönde korelasyon ilişkisi olması daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (142).

*H. pylori* enfeksiyonu sonucu lökosit düzeylerinin arttığı bilinmektedir (129). Çalışmamızda HP pozitif çocuklarda lökosit değeri ile QRS arasında pozitif

korelasyon ilişkisi bulunmuş ve bu ilişki HP enfeksiyonu sonucu lökosit düzeylerinin artması beraberinde QRS mesafesinin artmasını desteklemektedir.

Anemide Hb seviyelerinde azalma gözlenir. Hb seviyelerindeki düşüş ile vücuda sağlanan oksijen miktarında azalma sonucu kompanse edici hemodinamik mekanizmalar devreye girer ve kalp hızını artırır (143). Çocuklarda demir eksikliği anemisinin kardiyak etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada anemi sonucunda kalp hızı ve kontraktilitenin artmasının bir sonucu olarak kalpte hipertrofi meydana geldiği ancak tedavi ile düzeldiği gözlenmiştir (143). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda hemoglobin değeri ile nabız ve QTC değeri arasında negatif yönde korelasyon ilişkisi, hematokrit değeri ile QTC değeri arasında negatif yönde korelasyon ilişkisi saptanmıştır. Kontrol grubunda ise tespit edilen bir demir eksikliği anemisi bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmada kişi sayısının görece olarak az olması ve çalışmanın tek merkezli, belirli bir zaman dilimini kapsayan dizaynı nedeniyle sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Kişi sayısının az olması nedeniyle sonuçlar açısından istatistiksel anlamlılığın gösterilmesi sınırlı olmuş olabilir. Veriler COVID-19 pandemi döneminde toplanmıştır; bu nedenle çalışmada saptanan sonuçlar farklı zaman dilimlerinde yapılan çalışmalardan farklılık göstermiş olabilir. HP pozitif grup ile kontrol grubu arasında BKİ değerinin anlamlı düzeyde farklı olması sonuçları etkilemiş olabilir.

## 6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, bu çalışmada HP pozitif olgular ile kontrol grubu arasında EKG bulguları, laboratuvar parametreleri ve semptom görülme sıklıkları bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu konuda yapılacak çok merkezli ve daha fazla sayıda olgunun dahil edildiği, HP pozitif olguların prospektif olarak takip edildiği, randomize kontrollü çalışmalarla, *H. pylori* ve kardiyovasküler etkileri daha detaylı olarak incelenebilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Kalach N, Bontems P, Raymond J. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 2017; 22: e12414.
2. Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. *Helicobacter pylori* in Human Diseases. 2019; 107-120.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1(8390): 1311-5.
4. Rowland M, Bourke B. *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer Disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson I, Sherman P, Shneider B (editors). *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 6 th ed. Ontario: BC Decker Inc, 2018: 593-704.
5. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. *Helicobacters* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2009;14:58-68.
6. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1994; 71: 437- 439.
7. Lee SY, Kim DK, Son HJ, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection on coronary heartdisease in Korean Population. *Korean J Gastroenterol*2004;44:193–8.17.
8. Yan J, She Q, Zhang Y, Cui C, Zhang G. The Association between Arrhythmia and *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(11):1139.
9. Polat E, Ertem D. Peptik Ülser Hastalığı. *Klinik Tıp Pediatri*. 2015;7(5):16-22.
10. Quinn S, Rowland M, Drumm B. Peptic ulcer disease in children. *Current Paediatrics* 2003; 13: 107-113.
11. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-1461.
12. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 5th ed. United States: Elsevier, 2015: 421-442.
13. Vandenplas Y. The role of *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 315-321., Hassal E. Peptic ulcer disease and current approaches to *Helicobacter pylori*. *J Pediatr* 2001; 138: 462-468.
14. Bakka AS, Salih BA. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic subjects in Libya. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 265-268.
15. Robinson LG, Black FL, Lee FK, Sousa AO, Owens M, Danielsson D, et al. *Helicobacter pylori* prevalence among indigenous peoples of South America. *J Infect Dis* 2002; 186: 1131-1137.
16. Gurakan F, Kocak N, Yuce A. *Helicobacter pylori* serology in childhood. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 329-334.
17. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003; 45:114-122.
18. Saner G, Elkabes B, Ocal C, Suoglu OD, Sokucu S. *Helicobacter Pylori* Infeciton in Turkish Children Undergoing Endoscopical Investigation. 10th International Congress

of Infectious Diseases, Singapore, Abstract Book, 2002:175.

19. Sökücü S, Süoğlu ÖD, Türkkan E, Elkabes B, Özden T, Saner G. Helicobacter pylori infection in Turkish children with gastrointestinal symptoms and evaluation of serology. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 102-108.
20. Sibylle K, Nicola J, Karen G, et al. Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori Infection in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;53:230-243.
21. Kasırğa E. Çocukluk Çağında Peptik Ülser Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8: 11-16.
22. De Giacomo CH. pylori gastritis and peptic ulcer disease. Guandalini S (editor). *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. London: Taylor & Francis, 2004: 73-93.
23. de Korwin J-D, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A Helicobacter pylori and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter*. 2017; 22(S1):e12411.
24. Pellicano R, Laniro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2020;25(1).e12741.
25. De Sensi F, Costantino S, Limbruno U, Paneni F. Atrial fibrillation in the cardiometabolic patient. *Minerva Med*. 2019; 110: 157- 167.
26. Lim SH, Kim N, Kwon JW, et al. Positive association between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome in a Korean population: a Multicenter Nationwide Study. *Dig Dis Sci*. 2019; 64: 2219- 2230.
27. Xu X, Li W, Qin L, Yang W, Yu G, Wei Q. Relationship between Helicobacter pylori infection and obesity in Chinese adults: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14:e0221076.
28. Wawro N, Amann U, Butt J, et al. Helicobacter pylori seropositivity: prevalence, associations, and the impact on incident metabolic diseases/risk factors in the population-based KORA Study. *Front Public Health*. 2019; 7: 96.
29. Mansori K, Moradi Y, Naderpour S, et al. Helicobacter pylori infection as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 77.
30. Chen J, Xing Y, Zhao L, Ma H. The association between Helicobacter pylori infection and glycated hemoglobin A in diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2019; 2019: 3705264.
31. Alzahrani AM, Al Zaidi AA, Alzahrani SM, Binmahfouz SA, Farahat FM. Association between type 2 diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection among Saudi patients attending National Guard Primary Health Care Centers in the Western Region, 2018. *J Fam*.
32. Pyo JH, Lee H, Choi SC, et al. Lack of association between past Helicobacter pylori infection and diabetes: a two-cohort study. *Nutrients*. 2019; 11(8): E1874.
33. Wan Z, Song L, Hu L, et al. Helicobacter pylori infection is associated with diabetes among Chinese adults. *J Diabetes Invest*. 2020; 11: 199- 205.
34. Kato M, Toda A, Yamamoto-Honda R, Arase Y, Sone H. Association between Helicobacter pylori infection, eradication and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2019; 10: 1341- 1346.
35. Cheng KP, Yang YJ, Hung HC, et al. Helicobacter pylori eradication improves

- glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active *Helicobacter pylori* infection. *J Diabetes Investig.* 2019; 10: 1092- 1101.
36. Aiello AE, Diez-Roux A, Noone A-M, et al. Socioeconomic and psychosocial gradients in cardiovascular pathogen burden and immune response: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Brain Behav Immun.* 2009; 23: 663- 671.
  37. Pellicano R, Fagoonee S, Rizzetto M, Ponzetto A *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? *Crit Rev Microbiol.* 2003; 29: 351-359.
  38. Lai CY, Yang TY, Lin CL, Kao CH. *Helicobacter pylori* infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:69–74.
  39. Tetta C, Moula AI, Matteucci F, et al. Association between atrial fibrillation and *Helicobacter pylori*. *Clin Res Cardiol.* 2019.
  40. Wang D-Z, Chen W, Yang S, et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients with atrial fibrillation. *Clin Interv Aging.* 2015;10:813–819.
  41. Franceschi F, Brisinda D, Buccelletti F, et al. Prevalence of virulent *Helicobacter pylori* strains in patients affected by idiopathic dysrhythmias. *Intern Emerg Med.* 2013;8:333–337.
  42. Bunch TJ, Day JD, Anderson JL, et al Frequency of *helicobacter pylori* seropositivity and C-reactive protein increase in atrial fibrillation in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2008;101:848–851.
  43. Pellicano R, Ménard A, Rizzetto M, Mégraud F *Helicobacter* species and liver diseases: association or causation? *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 254- 260.
  44. Cao S, Zhu C, Feng J, et al. *Helicobacter hepaticus* infection induces chronic hepatitis and fibrosis in male BALB/c mice via the activation of NF- $\kappa$ B, Stat3, and MAPK signaling pathways. *Helicobacter.* 2020; 25:e12677.
  45. Saracco GM, Evangelista A, Fagoonee S, et al. Etiology of chronic liver diseases in the Northwest of Italy, 1998 through 2014. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 8187- 8193.
  46. Liu R, Liu Q, He Y, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver: a meta-analysis. *Medicine.* 2019; 98:e17781.
  47. Mantovani A, Turino T, Altomari A, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and risk of nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis. *Metabolism.* 2019; 96: 56- 65.
  48. Zhou BG, Yang HJ, Xu W, Wang K, Guo P, Ai YW. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Helicobacter.* 2019; 24:e12576.
  49. Ning L, Liu R, Lou X, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 31: 735- 742.
  50. Abo-Amer YE, Sabal A, Ahmed R, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a developing country: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 619- 625.
  51. Chen C, Zhang C, Wang X, et al. *Helicobacter pylori* infection may increase the severity of nonalcoholic fatty liver disease via promoting liver function damage, glycometabolism, lipid metabolism, inflammatory reaction and metabolic syndrome.

52. Doulberis M, Srivastava S, Polyzos SA, et al. Active *Helicobacter pylori* infection is independently associated with nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *J Clin Med*. 2020; 9(4): 933.
53. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, et al. *Helicobacter pylori* as an initiating factor of complications in patients with cirrhosis: a single-center observational study. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 96.
54. Cherif S, Rais H, Hakmaoui A, Sellami S, Elantri S, Amine A. Linking *Helicobacter pylori* with gallbladder and biliary tract cancer in Moroccan population using clinical and pathological profiles. *Bioinformation*. 2019; 15: 735- 743.
55. Kyburz A, Fallegger A, Zhang X, et al. Transmaternal *Helicobacter pylori* exposure reduces allergic airway inflammation in offspring through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 1496- 1512.
56. Melby KK, Carlsen KL, Håland G, Samdal HH, Carlsen KH *Helicobacter pylori* in early childhood and asthma in adolescence. *BMC Res Notes*. 2020; 13(1): 79.
57. Cárdenas VM, Boller F, Román GC *Helicobacter pylori*, vascular risk factors and cognition in U.S. older adults. *Brain Sci*. 2019; 9(12): E370.
58. Dardiotis E, Sokratous M, Tsouris Z, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and Guillain-Barré syndrome: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020; 2:e13218.
59. Fu P, Gao M, Yung KKL. Association of intestinal disorders with Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11: 395- 405.
60. Hormati A, Akbari N, Sharifipour E, et al. Migraine and gastric disorders: are they associated? *J Res Med Sci*. 2019; 24: 60.
61. Longo-Mbenza B, Nsenga JN, Mokondjimobe E, et al. *Helicobacter pylori* infection is identified as a cardiovascular risk factor in Central Africans. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;6:455-61.
62. Yu Y, Yao X, Liang J, Lu C, Yan T, Lin J. Is *Helicobacter pylori* associated with Behçet's syndrome? A meta-analysis. *Helicobacter*. 2019; 24(6):e12663.
63. Santambrogio E, Orsucci L *Helicobacter pylori* and hematological disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019; 65: 204- 213.
64. Dash NR, Khoder G, Nada AM, Al Bataineh MT. Exploring the impact of *Helicobacter pylori* on gut microbiome composition. *PLoS One*. 2019; 14:e0218274.
65. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647.
66. Tepler A, Narula N, Peek RMJ, et al. Systematic review with meta-analysis: association between *Helicobacter pylori* CagA seropositivity and odds of inflammatory bowel disease. *Alim Pharmacol Ther*. 2019; 50: 121- 131.
67. Kutlu Ö, Doğan Z, Ekşioğlu HM, Kekilli M. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and pityriasis versicolor: can *Helicobacter pylori* infection be a new etiologic factor for pityriasis versicolor? *Turk J Med Sci*. 2020; 50(4): 771- 775.
68. Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ, et al. Systematic review and meta-analysis: effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter*. 2019;

24(6):e12661.

69. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G Helicobacter pylori infection and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10): E645.
70. Cucchiara S, Borrelli O. Other gastritides. In: Guandalini S (editor). *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. London: Taylor & Francis, 2004: 95-111.
71. Ooi CY, Lemberg DA, Day AS. Other causes of gastritis. Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G (editors). *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 5th ed. Ontario: BC Decker Inc, 2008: 165-174.
72. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, et al. Chronic abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(3):245–8.
73. Tam YH, Chan KW, To KF, et al. Impact of pediatric Rome III criteria of functional dyspepsia on the diagnostic yield of upper endoscopy and predictors for a positive endoscopic finding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(4):387–91.
74. Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA, et al. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. *Pediatrics* 1988;82(3 Pt 2):410–14.
75. Nord KS, Rossi TM, Lebenthal E. Peptic ulcer in children: the predominance of gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1981;75(2): 153–7.
76. Gottrand F. Acid-peptic disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, et al., editors. *Pediatric gastrointestinal disease*, vol. 1. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA; 2008. p. 153–64.
77. Hummel TZ, ten Kate FJ, Reitsma JB, et al. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(6):753–7.
78. Kori M, Gladish V, Ziv-Sokolovskaya N, et al. The significance of routine duodenal biopsies in pediatric patients undergoing upper intestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(1):39–41.
79. Lightdale JR, Acosta R, Shergill AK, et al. Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2014; 79(5):699–710.
80. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161–81.
81. Cohen MC, Rua EC, Balcarce N, Donatone J, Drut R. Assessment of the Sydney System in Helicobacter pylori-associated gastritis in children. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000;30(1):35–40.
82. Langner M, Machado RS, Patricio FR, Kawakami E. Evaluation of gastric histology in children and adolescents with Helicobacter pylori gastritis using the updated Sydney System. *Arq Gastroenterol* 2009;46(4):328–32.
83. Billi P, Bassi M, Luigiano C, et al. Secondary aortoduodenal fistula in the duodenal bulb: role of side-viewing endoscopy. *Endoscopy* 2012;44(Suppl. 2 UCTN):E98.
84. Dohil R, Hassall E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and gastropathy of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(4):378–94.
85. Tytgat KM, Tytgat GN. Gastric diseases. In: Classen M, Tytgat GN, Lightdale CJ, editors. *Gastroenterological endoscopy*. 2nd ed. New York, NY: Thieme; 2010. p. 511–54.

86. Badizadegan K, Thompson KM. Value of information in nonfocal colonic biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(6):679–83.
87. Ohira T, Hokama A, Kinjo N, et al. Detection of active bleeding from gastric antral vascular ectasia by capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2013;5(3):138–40.
88. Hosoe N, Naganuma M, Ogata H. Current status of capsule endoscopy through a whole digestive tract. *Dig Endosc*. 2015;27(2): 205–15.
89. Kobayashi Y, Watabe H, Yamada A, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy for gastric diseases. *Abdom Imaging* 2012; 37(1):29–34.
90. Khan S, Shalaby TM, Orenstein SR. The effects of increasing doses of ranitidine on gastric pH in children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2004;9(4):259–64.
91. Lambert J, Mobassaleh M, Grand RJ. Efficacy of cimetidine for gastric acid suppression in pediatric patients. *J Pediatr* 1992; 120(3):474–8.
92. Orenstein SR, Shalaby TM, Devandry SN, et al. Famotidine for infant gastro-oesophageal reflux: a multi-centre, randomized, placebo-controlled, withdrawal trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(9):1097–107.
93. Orenstein SR, Blumer JL, Faessel HM, et al. Ranitidine, 75 mg, over-the-counter dose: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in children with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(5):899–907.
94. Schaffalitzsky de Muckadell OM, Havelund T, Harling H, et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:320-327.
95. Bjorkman D. Endoscopic diagnosis and treatment of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. In: Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW (eds). *Textbook of Gastroenterology*, 5th ed. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2009:3018-3031.
96. Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:255-299.
97. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJD. Proton pump inhibitors: Do Differences in Pharmacokinetics Translate into Differences in Clinical Outcomes?. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (1).
98. Bardhan KD. The role of proton pump inhibitors in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl. 1):15–25.
99. Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, et al. Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001;46(9):1924–36.
100. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(4):507–20, quiz 521.
101. FDA Drug Safety Communication: clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). 2013; <http://www.fda.gov .libproxy.usc.edu/drugs/drugsafety/ucm290510.htm>.
102. Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Crit Care* 2014;29(4):696 e111–95.

103. de Blank P, Zaoutis T, Fisher B, et al. Trends in *Clostridium difficile* infection and risk factors for hospital acquisition of *Clostridium difficile* among children with cancer. *J Pediatr* 2013; 163(3):699–705 e691.
104. Mezzoff EA, Cohen MB. Acid suppression and the risk of *Clostridium difficile* infection. *J Pediatr* 2013;163(3):627–30.
105. Nylund CM, Eide M, Gorman GH. Association of *Clostridium difficile* infections with acid suppression medications in children. *J Pediatr* 2014;165(5):979–84.
106. MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med* 2014;174(4):564–74.
107. Adler DG, Leighton JA, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):497–504.
108. Domşa AT, Lupuşoru R, Gheban D, Şerban R, Borzan CM. *Helicobacter pylori* gastritis in children-the link between endoscopy and histology. *J Clin Med*. 2020;13(9):784.
109. Erdoğan Durmuş Ş, Balta H, Akalp Özmen S, Kurt A, Çalık İ, Bilici AE, Erdoğan F. Erzurum ilinde 1-18 yaş çocuklarda histopatolojik olarak *Helicobacter pylori* sıklığı. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi* 2016;6:73-7.
110. Tosun Yıldırım H. Çocuklarda *Helicobacter pylori* Enfeksiyon Sıklığı: 10 Yıllık Tek Merkez Deneyimi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2020;10(2):184-9.
111. Koca T, Serdaroğlu F, Dereci S, Akcam M. Peptic ulcers and erosions in children at a pediatric unit in Turkey. *Indian Pediatr*. 2016;53:692–694.
112. Pourmoghaddas Z, Ansari N, Dehghan B, Famori F, Saneian H. The Association of *Helicobacter pylori* Infection with Endothelial Dysfunction in Pediatric Patients. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2019;7(1):e82540.
113. Sierra D, Wood M, Kolli S, Felipez LM. Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. *Pediatrics in review*. 2018;39(11):542-549.
114. Blanchard SS, Czinn SJ. Peptic ulcer disease in children. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2015:1816–1819.
115. Dunlap JJ, Petterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterology Nursing*. 2019;42(5):451-454.
116. Jamkhande PG, Gattani SG, Farhat SA. *Helicobacter pylori* and cardiovascular complications: a mechanism based review on role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular diseases. *Integr Med Res*. 2016;5(4): 244–249.
117. Fang Y, Fan C, Xie H. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98:e18348.
118. Choi JM, Lim SH, Han YM, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness: results from a large cross-sectional study. *PLoS One*. 2019; 14(8):e0221643.
119. Kim YI, Kim YA, Lee JW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on long-term mortality in patients with hypertension. *Gut Liv*. 2020; 14: 47- 56.
120. Testerman TL, Semino-Mora C, Cann JA, et al. Both diet and *Helicobacter pylori* infection contribute to atherosclerosis in pre- and postmenopausal cynomolgus

monkeys. *PLoS One*. 2019; 14(9):e0222001.

121. Zhang L, Chen Z, Xia X, et al. Helicobacter pylori infection selectively increases the risk for carotid atherosclerosis in young males. *Atherosclerosis*. 2019; 291: 71- 77.
122. Feng L, Deng C, Li Y. Assessment of the relationship between carotid intima-media thickening and early-stage diabetic kidney disease coupled with Helicobacter pylori infection. *Dis Markers*. 2018; 2018: 3793768.
123. Karadag Z, Sehitoglu T, Cure MC, et al. Helicobacter pylori can be related to carotid intima-media thickness, epicardial adipose tissue thickness and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels. *Bratisl Lek Listy*. 2018; 119: 302- 307.
124. Kutluana U, Kilciler AG. Is there a possible relationship between gastric intestinal metaplasia and systemic arterial stiffness? *Rev Esp Enferm Dig*. 2019; 111.
125. Wan Z, Hu L, Hu M, et al. Helicobacter pylori infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults. *J Hum Hypertens*. 2018; 32: 158- 164.
126. Niccoli G, Roberto M, D'Amario D, et al. Cytotoxin-associated gene antigen-positive strains of Helicobacter pylori and recurring acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017; 6: 535- 544.
127. Jukic A, Bozic D, Kardum D, et al. Helicobacter pylori infection and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 933- 938.
128. Yu XJ, Yang X, Feng L, Wang LL, Dong QJ. Association between Helicobacter pylori infection and angiographically demonstrated coronary artery disease: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2017; 13: 787- 793.
129. Rahmani Y, Mohammadi S, Babanejad M, Rai A, Zalei B, Shahmohammadi A. Association of Helicobacter pylori with presence of myocardial infarction in iran: a systematic review and meta-analysis. *Ethiop J Health Sci*. 2017; 27: 433- 440.
130. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, et al. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(29):3204-3221.
131. Li J, Li JJ, Li Q, Li Z, Qian HY. A rational connection of inflammation with peripheral arterial disease. *Med Hypotheses*. 2007;69:1190–1195.
132. Manolakis A, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. A review of the postulated mechanisms concerning the association of Helicobacter pylori with ischemic heart disease. *Helicobacter*. 2007;12:287–297.
133. Carter AM, Moayyedi P, Catto A, Heppell RM, Axon AT, Grant PJ. The influence of Helicobacter pylori status on circulating levels of the coagulation factors fibrinogen, von Willebrand factor, factor VII, and factor VIII. *Helicobacter*. 1996;1:65–69.
134. Muhsen K, Cohen D. Helicobacter pylori infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2008;13:323–340. 122.
135. Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:886–896.
136. Huang X, Qu X, Yan W, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of Helicobacter pylori. *Postgrad Med J*. 2010;86:272–278.
137. Yuan W, Li Yumin D, Yang L. Iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:665–676.

138. Pasifico L, Osborn JF, Tromba V, et al. *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: A critical update. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14; 20(6): 1379–1401.
139. Choe YH, Oh YJ, Lee NG et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:980–985.
140. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter*. 1999;4:135–139.
141. Yilmaz E, Aydin E. The effect of low iron storage without Anaemia on electrocardiography. *Journal of Electrocardiology*. 2021;64:76-79.
142. Shashikala GV, Shashidhar PK, Anita H, et al. Correlation Between Haemoglobin Level and Electrocardiographic (ECG) Findings in Anaemia: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(4):BC04–BC06.
143. Köse D, Arslan D, Kaya F, et al Cardiac functions in children with iron deficiency anemia . *Gaziantep Med J* 2014;20(4):303-308.

## **Ek 1: Etik Kurul İzni**

