



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

Rehber Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI

**HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN
SERUM DEMİR VE VİTAMİN B 12
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Gonca ALTUN

**ANKARA
2014**



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

Rehber Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI

**HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN
SERUM DEMİR VE VİTAMİN B 12
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. Zeynep Gonca ALTUN

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Ceyda Tuna KIRSAÇLIOĞLU**

**ANKARA
2014**

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi **Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Ceyda Tuna KIRSAÇLIOĞLU

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi

Üye

Doç. Dr. Neşe YARALI

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi

Üye

Doç. Dr. Suna EMİR

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgisinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocamız Sayın Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI'ya,

Tezimin yazım sürecinde değerli vaktini bana ayırarak ilgiyle, sabırla yardım eden, yaptığımız işi her aşamada kolaylaştıran Sayın Uzm. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma ve uzmanlara,

Bu sürece birlikte başladığım ve bir zamanlar ailemden de çok vakit geçirdiğim, bana her zaman destek olan dönem arkadaşlarıma,

Her konuda, karşılıksız ve koşulsuz yanımda olan, sabırla ve sevgiyle bana destek veren, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme,

Hep yanımda olan, beni sevgisiyle güçlü kılan, her zaman ve her konuda beni destekleyen sevgili eşime sonsuz teşekkürler...

ÖZET

HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN SERUM DEMİR VE VİTAMİN B 12 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Helikobakter Piloni dünyada yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Erken yaşta edinilmekte ve tedavi edilmediğinde yaşam boyu devam etmektedir. Bu çalışmada Helikobakter Piloni enfeksiyonunun demir ve vitamin B12 eksikliği ile ilişkisi, enfeksiyonun eradikasyonu sonrası demir ve vitamin B12 eksikliğinin tekrar değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastanemiz Gastroenteroloji Polikliniğine Haziran 2012-Ağustos 2013 tarihleri arasında dispeptik şikâyetlerle başvuran, yaşları 3 ile 18 arasında değişen 1500 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. İlk başvuru sırasında eş zamanlı olarak tam kan sayımı, serum ferritin, vitamin B12 düzeyi, üre nefes testi yapılmış olan 519 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların %37,5'inde Hp enfeksiyonu tespit edildi. Enfeksiyonu olan çocukların yaşları daha büyük bulundu ($p = 0.001$). Cinsiyet, malnütrisyon, obezite, boy kısalığı, evde yaşayan kişi sayısı, sosyoekonomik düzey, anne sütü ve karın ağrısıyla ilişkisi saptanmadı. Geliş Hb ve MCV değerlerinde Hp varlığına göre farklılık saptanmadı. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastaların başvuruındaki serum ferritin ve vitamin B12 değerleri daha düşüktü (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$). Eradikasyon tedavisi olarak Amoksisilin, PPI ve ek olarak hastaların %26'sına Klaritromisin, %74'üne Metronidazol verildi ve eradikasyon oranları sırasıyla %56 ve %66 bulundu ($p>0.05$). Hastaların %74'üne sadece eradikasyon tedavisi verilirken, %26'sına ilave demir ve/veya vitamin B12 tedavisi verildi. Eradike olan çocuklarda sadece eradikasyon tedavisiyle Vitamin B12 düzeyinde yükselme saptanırken ($p=0.001$), ferritin düzeyinde fark bulunmadı. Ancak eradikasyona ilave ek demir tedavisi ve/veya vitamin B12 tedavisi alanlarda hem serum ferritin hem de vitamin B12 düzeyinde yükselme bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$). Eradike olmayan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında ek tedavi alsalar da fark bulunmadı.

Bu alışmada; Helikobakter Pilon enfeksiyonunun demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliğine yol açabileceği saptandı. Helikobakter Pilon enfeksiyonu olan çocukların demir eksikliği açısından araştırılması ve eksiklik saptanan olgularda eradikasyon tedavisi ile birlikte demir tedavisi verilmesi, ayrıca tedaviye dirençli demir ve Vitamin B12 eksikliği saptanan çocuklarda da Helikobakter Pilon araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter Pilon, demir eksikliği, vitamin B 12 eksikliği



ABSTRACT

THE EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON SERUM IRON AND VITAMIN B12 LEVELS

Helicobacter pylori (Hp) is one of the common bacterial infections all over the world. It is obtained at early ages and goes on lifelong if not treated. In this study it is aimed to evaluate the relationship between Hp infection and iron and vitamin B12 deficiency. We also aimed to reevaluate iron and vitamin B12 deficiency after eradication of the infection.

We evaluated 1500 patients ranging from 3 to 18 years of age who were admitted to our gastroenterology polyclinic with dyspeptic symptoms between June 2012 and August 2013. Five hundred nineteen patients who had complete blood count, serum ferritin levels, vitamin B12 levels and urea breath test in the first visit were included in the study.

We identified Hp infection in 37,5 %of patients. The ages of children who had infection were older ($p=0,001$). There was no relation between Hp infection and gender, malnutrition, obesity, short stature, number of people living in the house, socioeconomical status, breastfeeding and abdominal pain. There was no difference in hemoglobin (Hb) and mean corpuscular volume (MCV) values in the first visit according to the presence of Hp infection. Serum ferritin and vitamin B12 levels in the first visit were lower in patients who had Hp infection ($p=0,001$; $p<0,001$ respectively). The eradication therapy consisted of amoxicillin and proton pump inhibitors in all patients, clarithromycin in 26%of patients, metronidazole in 74%of patients. The eradication rates were %56 and %66 respectively. The only applied therapy was eradication therapy in %74 of patients while additional iron and/or vitamin B12 therapy was given to %26 of patients. Vitamin B12 levels rised after eradication with only eradication therapy ($p=0,001$); while there was no difference in ferritin levels in patients who had iron and/or vitamin B12 therapy in addition to eradication therapy, both serum ferritin and vitamin B12 levels rised after eradication($p=0,002$; $p<0,001$ respectively). In patients in whom Hp couldn't be eradicated there was no difference before and after eradication therapy whether they had additional therapy or not. In this study we found out that Hp infection can result

in iron and vitamin B12 deficiency. We concluded that in children with Hp infection, iron deficiency should be investigated, iron therapy should be given to iron deficient patient additional to eradication therapy, Hp infection should be investigated in treatment resistant iron and vitamin B12 deficiency.

Key words: Helicobacter pylori, iron deficiency, vitamin B12 deficiency



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HELİKOBAKTER PİLORİ	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Mikrobiyolojik Özellikler	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Bulaşma Yolları ve Risk Faktörleri	5
2.1.5. Patogenez	6
2.1.5.1. Virülans Faktörleri	7
2.1.5.2. Enflamatuvar Cevap	11
2.1.6. Klinik	12
2.1.7. Tanı	13
2.1.7.1. Girişimsel Olmayan (Noninvaziv) Testler	14
2.1.7.2. Girişimsel (İnvaziv) Testler.....	15
2.1.8. Tedavi	17
2.2. B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN)	19
2.2.1. B12 Vitamini Emilim ve Metabolizması	20
2.2.2. B12 Vitamin Eksikliği Nedenleri	21
2.2.2.1. Yetersiz Alım	22
2.2.2.2. Emilim Bozukluğu	22
2.2.2.3. Transport Bozuklukları.....	23
2.2.3. B12 Vitamin Eksikliğinde Klinik Bulgular	24
2.2.4. B12 Vitamin Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı.....	25

2.2.5. B12 Vitamin Eksikliği İle Helikobakter Piloni Arasındaki İlişki	25
2.2.6. B12 Vitamin Eksikliğinin Tedavisi	27
2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	27
2.3.1. Vücutta Demir Dağılımı ve Demir Metabolizması.....	28
2.3.2. Demir Emilimi	28
2.3.3. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri	30
2.3.4. Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Klinik Bulgular	31
2.3.5. Demir Eksikliği Anemisinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı.....	31
2.3.6. Demir Eksikliği Anemisi ile Helikobakter Piloni Enfeksiyonu Arasındaki İlişki.....	32
2.3.7. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi	33
3. MATERYAL VE METOD	35
3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER.....	35
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	37
4. BULGULAR.....	39
4.1. ERADİKASYON TEDAVİSİ ÖNCESİ HASTA VERİLERİ.....	39
4.2. HASTALARA VERİLEN 1. BASAMAK ERADİKASYON TEDAVİSİ ..	45
4.4. EK TEDAVİ (DEMİR VE/VEYA VİTAMİN B12) VERİLEN VE VERİLMEYENLERİN HASTA VERİLERİ.....	48
4.5. HELİKOBAKTER PİLORİ VARLIĞINA GÖRE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN İRDELENMESİ	51
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	61
7. KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

Ca	: Kalsiyum
Cag A	: Sitotoksin İlişkili Antijen
DE	: Demir Eksikliği
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DMT1	: İki Değerli Metal Taşıyıcısı
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
Hp	: Helikobakter Piloni
Fe	: Demir
IF	: İntrensek Faktör
IFN-γ	: İnterferon gama
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MMA	: Metil Malonik Asit
PMN	: Polimorfonükleer Lökosit
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
RA	: Rölatif Ağırlık
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
TC II	: Transkobalamin II
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TNF α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
ÜNT	: Üre Nefes Testi
Vag A	: Vakuolize Edici Sitotoksin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Helikobakter Piloni.....	3
Şekil 2.2. Helikobakter Piloni'nin virulans faktörleri.....	10
Şekil 2.3. Helikobakter Piloni'ye karşı enflamatuvar cevap	11
Şekil 4.1. Olguların cinsiyet dağılımı	39
Şekil 4.2. Olguların Hp enfeksiyonuna göre yakınmaları.....	42
Şekil 4.3. Helikobakter Piloni enfeksiyonuna göre karın ağrısı lokalizasyonu	43
Şekil 4.4. Dispeptik yakınmalarla başvuran olguların dağılımı.....	45

TABLÖLAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Çocuklarda Hp enfeksiyonu ile ilgili en son çalışmalar	5
Tablo 2.2. Helikobakter Piloni'nin Virulans Faktörleri	7
Tablo 2.3. Hp enfeksiyonunu ne zaman araştırmalıyız? (ESPGHAN / NASPGHAN önerileri esas alınarak)	13
Tablo 2.4. Helikobakter Piloni tanısında kullanılan testler	14
Tablo 2.5. Çocuklarda Hp eradikasyonu için 1. basamak tedavi önerileri	18
Tablo 2.6. 1. basamak tedavi başarısız olan çocuklarda 2. basamak tedavi	18
Tablo 2.7. Çocuklarda B12 vitamin eksikliklerinin nedenleri	21
Tablo 2.8. Çocukluk Çağı B12 vitamini eksikliğinde sık görülen bulgular	24
Tablo 3.1. Hemoglobin ve MCV'nin yaşlara göre ortalama ve alt sınır değerleri	36
Tablo 3.2. Serum Ferritin'in yaşlara ve cinsiyete göre alt sınır değerleri	36
Tablo 3.3. Hastaların hematolojik parametrelere göre gruplandırılması	36
Tablo 4.1. Helikobakter Piloni enfeksiyon varlığına göre yaş ortalaması	39
Tablo 4.2. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı	40
Tablo 4.3. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun rölatif ağırlık (RA) ile ilişkisi	40
Tablo 4.4. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun boy SD ile ilişkisi	40
Tablo 4.5. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun VKİ ile ilişkisi	41
Tablo 4.6. Anne sütü alımının Hp enfeksiyonuna etkisi	41
Tablo 4.7. Evde yaşayan kişi sayısının Hp enfeksiyonuna etkisi	41
Tablo 4.8. Sosyoekonomik düzeyin Hp enfeksiyonuna etkisi	42
Tablo 4.9. Olguların ailelerinde gastrit, peptik ülser ve Hp enfeksiyonu öyküsü	43
Tablo 4.10. Olgulardaki Hp enfeksiyonu ile ailede mide kanseri varlığının değerlendirilmesi	44

Tablo 4.11.	Olgulardaki Hp enfeksiyonu ile Başvuru Hb, MCV, Ferritin ve Vitamin B12 değerleri	44
Tablo 4.12.	Birinci basamak eradikasyon tedavi gruplarına göre Hp eradikasyon oranları	45
Tablo 4.13.	Helikobakter Piloni eradike olan ve olmayan iki grubun tedavi öncesi demografik ve hematolojik parametreleri	46
Tablo 4.14.	Hp enfeksiyonunun tedavi sonrası Hb, MCV, Ferritin ve Vitamin B12 değerleri	47
Tablo 4.15.	Hp eradike olan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri	47
Tablo 4.16.	Helikobakter Piloni eradike olmayan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri	48
Tablo 4.17.	Helikobakter Piloni enfeksiyon durumuna göre ek tedavi verilen/verilmeyen olguların tedavi öncesi hematolojik parametreleri	48
Tablo 4.18.	Helikobakter Piloni eradike olan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri	49
Tablo 4.19.	Helikobakter Piloni eradike olmayan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri	50
Tablo 4.20.	Helikobakter Piloni eradike olan grup ile Hp eradike olmayan grup arasında fark (kontrol-başvuru) hematolojik parametreleri	50
Tablo 4.21.	Hematolojik parametrelerdeki kontrol ve başvuru değerleri arasındaki farkın ek tedavi almalarına göre karşılaştırılması	51
Tablo 4.22.	Olguların Hp enfeksiyonuna göre hematolojik bozukluklar	52
Tablo 4.23.	Helikobakter Piloni eradike olmayan hastalarda verilen tedavi şekline göre hematolojik bozukluklar	52
Tablo 4.24.	Helikobakter Piloni eradike olan hastalarda verilen tedavi şekline göre hematolojik parametreleri	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter Piloni (Hp) tüm dünyada en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayı taşımaktadır (1). Helikobakter Piloni erken yaşta edinilmekte (<10 yaş) ve tedavi edilmediğinde yaşam boyu devam etmektedir (2).

Helikobakter Piloni'nin gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom, mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoma (MALT lenfoma) ile ilişkisi bilinmektedir.

Midenin sekresyon ve asitleştirme fonksiyonlarını değiştirebilir ve bazı besin maddelerinin sindirim ve emilimini etkileyebilir (3).

Helikobakter Piloni'nin hem B12 vitamin emilimini etkileyerek hem de immünolojik yolla B12 vitamin eksikliğine neden olabileceği düşünülmektedir (4).

Son 20 yılda çocuklarda tedaviye dirençli demir eksikliğinin, Hp enfeksiyonu ile ilişkisi bildirilmiştir. Diğer nedenlerin dışlandığı tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olan çocuklarda Hp enfeksiyon taraması önerilmektedir (5). Ancak çocuklarda demir eksikliği anemisinde ve demir depolarının arttırılmasında Helikobakter eradikasyonunun etkinliği hala tartışmalıdır (2).

Bu çalışmada Hp enfeksiyonunun demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliği ile ilişkisi, Hp eradikasyonunun serum demir ve vitamin B12 düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HELİKOBAKTER PİLORİ

Helikobakter Piloni tüm dünyada en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayı taşımaktadır (1). Helikobakter Piloni enfeksiyonu hem sanayileşmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde en sık erken çocukluk döneminde görülmektedir. Çocuklarda Hp enfeksiyonu yaygınlığı, klinik bulguları, tanı yöntemleri, komplikasyonları gibi bazı noktalarda erişkinlerden ayrılır (6).

2.1.1. Tarihçe

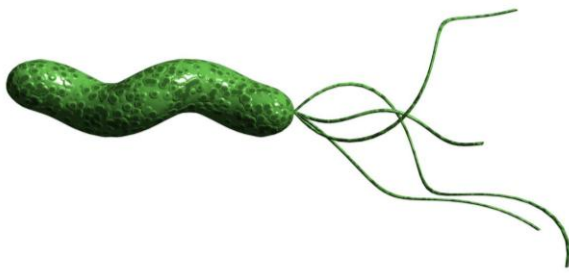
Helikobakter Piloni ilk kez 1893 yılında İtalya’da Bizzozero tarafından köpek midesinde, 1896 yılında Salamon tarafından ise fare ve kedi midesinde gösterilmiştir. Krenitz 1906’da insanlarda benzer mikroorganizmalar tanımlamış, mide kanserli hastaların mide içeriklerinde bakteri bulunduğunu belirtmiştir. Helikobakter Piloni’nin salgıladığı üreaz enzimini ise ilk kez 1924 yılında Luck ve Seth tanımlamıştır. Donges 1938’de otopsilerden aldığı mide içeriklerinde bu bakterinin sıklığını %43 olarak saptamış, ancak mide hastalıkları ile ilişkisini bulamamıştır. Steer ve Collin-Jones 1975’de mide ülserli hastaların mide mukozalarından alınan biyopsilerde, mukus tabakası altında bakteri varlığını göstermişler fakat bakteriyi kültüre edemedikleri için konu tartışmalı olarak kalmıştır (7).

Warren 1980’li yıllarda Avustralya’da aktif gastritli hastaların mide mukozasında, Campilobakter Jejuni benzeri kıvrımlı spiral basili gözlemiş, 1982’de Avustralya’lı Patolog Robin Warren ve Mikrobiyolog Barry Marshall, standart Campilobakter kültür ortamına ve seçici olmayan besi yerlerine antral biyopsi örneklerini ekerek bakteriyi izole etmeyi başarmıştır (8). Önceleri Campilobakter benzeri mikroorganizmalar olarak isimlendirilen bakteri, daha sonra öncelikle antrumda yerleşmesi nedeni ile Campilobakter Piloni adını almış ancak yapılan çalışmalar sonucunda yağ asitleri, DNA zincir yapısı ve enzimlerinde birçok farklılıklar olduğu anlaşılmış ve bakterinin Campilobakter cinsine ait olmadığı gösterilmiştir.

İnvitro helikal görüntüsü ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edilmesinden dolayı 1989'da uluslararası uzlaşma ile bu bakteriye Helikobakter olarak tanımlanan bir cins içerisinde yer verilmiş, Hp olarak isimlendirilmiştir. Robin Warren ve Barry Marshall buluşları nedeni ile 2005 yılında Nobel ödülü almışlardır (9).

2.1.2. Mikrobiyolojik Özellikler

Helikobakter Piloni spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif 2.5-4 mikron uzunluğunda, 0,5-1 mikron genişliğinde hareketli bir bakteridir. 4-6 adet unipolar flagellaya sahiptir (Şekil 1). Helikobakter Piloni'nin, hücre duvarı 12-15 nm çapında alt ünitelerden oluşmaktadır. Yavaş üreyen bir bakteridir, kanlı agarda ya da özel bir besiyeri olan Skirrow'da 37° C'de %5'lik oksijenli ortamda 3-7 günde üretilir (10). Optimal üreme 6.9-8.0 pH aralığında gerçekleşir. Uzamış inkübasyon süresi, düşük pH derecesi ve oksijen ile temas gibi çevresel faktörlere son derece duyarlıdır. Helikobakter Piloni spiral ya da çomak şeklindedir Bazen çevresel faktörler uygun değilse kok formunda görülür. Bu kok görünümünün, bulunduğu çevreye adaptasyon için oluşturulduğu düşünülür, böylece oldukça dirençli bir hal alırlar ve organizma dışında feçeste ve sularda uzun süre canlı kalabilirler. Metabolizması için gerekli enerjiyi aminoasitlerden, üreden ve CO₂'den sağlarlar (9).



Şekil 2.1. Helikobakter Piloni

Biyokimyasal olarak da katalaz, oksidaz ve üreaz pozitifler. Üreaz pozitifliği yaşamı ve kolonizasyonu için oldukça büyük bir öneme sahiptir. Üreaz aktivitesi olması bazı tanı testlerin temelini oluşturduğu için klinik olarak çok önemlidir. Helikobakter Piloni'yi doku kesitleri ve yaymalarda görüntüleyebilmek

amacıyla Hematoksilen eosinin yanı sıra Warthin-starry gümüş boyası, akridin oranj, gram boyama ve giemza kullanılmaktadır. Bakteriler dokuda mukus altında, epitelyum hücrelerinin yüzeyinde görülürler (10).

2.1.3. Epidemiyoloji

İnsanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyon Hp'dir. Dünya popülasyonunun %50'den fazlası Hp ile enfektidir. Bu enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde daha sık ve daha erken yaşlarda gözlenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde çocukların çoğu 10 yaşından önce etkilenmektedir, adolesanların yaklaşık %65'i Hp ile enfektidir ve 50 yaşından önce %80'den sık pik yaptığı görülmektedir (11, 12). Avrupa'da Hp enfeksiyon sıklığı azalmakta iken, Asya'da ve gelişmekte olan ülkelerde halen yaygın görülmektedir (13).

Enfeksiyon sosyoekonomik durumla yakından ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde bile değişik ırklarda seroprevalans farklılıkları görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında Hp yaygınlığı düşüktür ve yaş ilerledikçe yaygınlık artsa da genelde görülme sıklığı %50'nin üzerine çıkmamaktadır (14).

Helikobakter Piloni yaygınlığındaki değişiklikler sadece coğrafik bölgelere ve sosyoekonomik duruma bağlı değil, aynı zamanda enfeksiyonu tespit etmek için kullanılan testin duyarlılığına da bağlıdır (13). Sağlıklı bireyler arasında Hp yaygınlığı ile ilgili farklı tarama yöntemleri kullanılarak yapılan literatür araştırması tablo 2.1'de sunulmuştur (13, 15).

Tablo 2.1. Çocuklarda Hp enfeksiyonu ile ilgili en son çalışmalar

Yazarlar	Ülke, Çalışma Grubu	Metot test	Tanısal aralığı sayısı	Yaş	Birey	HP %
Chi ve ark.2009 (16)	Taiwan, Sağlıklı okul çocuklarında	Belirli değil	ÜNT	ort.14.3	106	55
Dube ve ark.2009 (17)	Güney Afrika, Sağlıklı çocuk ve yetişkin	Belirli değil	Dışkı Ag Testi	0-60	356	87
Jafri ve ark.2009 (18)	Pakistan, Çocuklarda	Kümeleme	Serum IgG	1-15	1976	47
Santos ve ark.2009 (19)	Bolivia, Sağlıklı okul çocukları	Random	ÜNT	5-8	424	74
	Küba, Sağlıklı okul çocukları	Random	ÜNT	6-14	996	48
	Venezuela, Sağlıklı okul çocukları	Random	ÜNT	4-13	418	78
Sykora ve ark.2009 (20)	Çek Cumhuriyeti, Sağlıklı çocuklar	Random	Dışkı Ag Testi	0-15	1545	7
Özen ve ark.2006 (12)	Türkiye, Sağlıklı okul çocukları	Random	ÜNT	3-12	327	49.5
Tam ve ark.2008 (21)	Çin, Sağlıklı cocuklar	Random	ÜNT	6-19	2480	13.1

2.1.4. Bulaşma Yolları ve Risk Faktörleri

Helikobakter Piloni enfeksiyonu için temel rezervuar konak insanlardır. Enfeksiyon başlıca bakterinin oral yolla alımı ile bulaşır. Gelişmiş ülkelerde insandan insana kusmuk, tükürük ve dışkı ile bulaşırken, gelişmekte olan ülkelere ek olarak enfekte içme suyu bulaşmada rol oynayabilir. Helikobakter Piloni tükürük ve diş plaklarından izole edilmiştir (22). Helikobakter Piloni sularda birkaç gün canlı kalabilir ve bu sularla kontamine besinlerle bulaşabilmektedir (23). Farklı çalışmalarda, çeşitli mekanizmalarla anne sütünün Hp enfeksiyonuna karşı koruyucu etkileri gösterilmiştir. Anne sütü, özellikle IgA yoluyla ve Kappa- Kazein'in gastrik mukozaya Hp yapışmasını engelleyerek koruyucu rol alır (24). Kişiden kişiye en önemli bulaş şekli aile içi bireyleri arasında bulaş olarak görülmektedir (25).

Özellikle küçük çocuklar risk altında olup, aile bireyleri arasında anneden, babadan ve kardeşlerden kolaylıkla bulaşmaktadır. Çeşitli çalışmalarda çocukların Hp'yi en çok annelerinden edindikleri ileri sürülmüştür. Dolayısıyla enfekte anneler, Hp enfeksiyonu olan çocuklarda ana kaynaktır (24). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde besinlerin anne tarafından çiğnendikten sonra çocuğa verilmesinin, kalabalık ev ortamının, ortak kaplardan yemek yeme alışkanlığının enfeksiyonun bulaşma yolu olduğu üzerinde durulmaktadır (22). Ayrıca enfeksiyon yeterince sterilize edilmemiş endoskopi gibi girişimsel işleme bağlı olarak iyatrogenik yolla da bulaşabilir (26).

Helikobakter Piloni ile ilgili major risk faktörleri (13) (27);

- Sosyoekonomik düzey
- Aile gelirinin düşük olması
- Kalabalık bir ailenin bireyi olmak, aynı yatak, aynı odayı paylaşmak
- Aynı odayı paylaşan çocuk sayısı
- Ebeveynlerin eğitimi düzeyinin düşük olması
- Kültürel farkılar; farklı toplumlardaki çocuk yetiştirme şekli
- Yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması
- Aynı tabak, bardak, kaşık kullanımı
- Çocukların beslenmesinden önce yemeklerin tadına bakmak
- Kuyu suyu kullanımı
- Erkek cinsiyeti

2.1.5. Patogenez

Gastrik çevreye iyi adaptasyon sağlamış Hp, gastrik müköz katmanının altında veya içinde yaşar. Bakteri genellikle gastroduodenal dokuyu invaze etmez; bunun yerine, saldıgı enzim ve toksinlerle gastrik epitele yapışarak, müköz tabakayı parçalayarak alttaki mukozayı, peptik asid maruziyetine açık hale getirir. Ek olarak konak immün cevabı Hp'ye karşı enflamatuvar reaksiyonu tetikleyerek doku hasarının daha fazla olmasını sağlar. Gastrik asit sekresyon fizyolojisi Hp tarafından bozularak, değişik derecelerde kronik enflamasyona neden olur. Bu durum kişiden kişiye değişen klinik bulgulara yol açar. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun patofizyolojisi ve muhtemel klinik sonucu, konak ve bakteri arasındaki etkileşimle

görülür. Bakteriye ait virulans faktörleri, konağa ait enflamatuvar cevap ve asit regülasyonunun bozulması enfeksiyonun seyrinde etkilidir (28).

2.1.5.1. Virülans Faktörleri

Helikobakter Piloni'nin virulans faktörleri; kolonizasyonu sağlayıcı faktörler ve doku hasarından sorumlu olan faktörler olarak 2'ye ayrılır (tablo 2.2).

Tablo 2.2. Helikobakter Piloni'nin Virulans Faktörleri

Kolonizasyon sağlayıcı faktörler:

- Flagella
- Üreaz
- Katalaz, süperoksit dismutaz
- Adhezinler

Doku hasarından sorumlu faktörler:

- Lipopolisakkaritler
- Lökosit aktive edici faktörler
- Vakuolize edici sitotoksin (*VacA*)
- Sitotoksin ilişkili antijen (*CagA*)
- Dış membran inflamatuvar proteini (*OipA*)
- IceA geni
- Isı şok proteini (*HspA*, *HspB*)

Kolonizasyon Sağlayıcı Faktörler:

Helikobakter Piloni asidofilik bir bakteri olmamasına rağmen midedeki asit sekresyonu, hareketlilik ve kalın musin tabakasının yarattığı olumsuz şartlara rağmen mukus içerisinde kolonize olmayı başarır. Midede kardial ve antrum ile duodenumdaki gastrik hücre metaplazisi görülen alanlarında kolonize olan Hp, %80-98 mukus içerisinde, %2-20 oranında ise gastrik hücrelerin üzerinde yerleşirler (1).

- **Flagella:** Helikobakter Piloni spiral morfoloji ve flagellaları yardımıyla viskoz ortamda kolayca hareket edebilmektedirler. En önemli virulans faktörü hareket yeteneğidir, flagellalar kolonizasyonun en önemli aracıdır. Flagellalar pH bağımlıdır, pH: 4,1'in altında hareket durur. Üre ve sodyum bikarbonat hareketi uyararak pozitif kemotaksis özelliği gösterir. Flagellalar flaA, flaB ve flaE proteinleri tarafından oluşturulur. Hareketten flaA proteini sorumlu iken, flaE proteini uçlardaki karakteristik terminal soğanı oluşturur. Flagellası olmayan Hp mutantları, hayvan modellerindeki çalışmalarda hastalık oluşturmadağı gösterilmiştir (29).

- **Üreaz:** Helikobakter Piloni total proteinlerinin yaklaşık olarak %6'sından fazlasını oluşturan ve yapısında nikel bulunduran bir metalloenzim olan üreaz, bakterinin midenin asidik ortamında yaşaması için gereklidir. Üreaz enziminin eksprese edilebilmesi için kofaktör olarak nikel ihtiyacı duyulur. Üreaz enzimi mide hücrelerinden salınan üreyi parçalar. Ürenin parçalanması esnasında açığa çıkan bikarbonat ve amonyum bakteriyi mide asidinden koruduğı gibi, aynı zamanda mide epitelinde hasar yaptığı gösterilmiştir. Üreaz aktivitesi ile üreden oluşturulan amonyak ve karbondioksit invivo şartlarda bakterinin yaşaması için gereklidir (30).

- **Katalaz ve Superoksit Dismutaz:** Helikobakter Piloni'nin kendini savunma amacı ile geliştirdiğı uyum mekanizmalarından en önemlisi, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz üretmesidir. Bu iki enzim, Hp'nin, nötrofillerin fagositik vakuolünde yok edilmesini önlemektedir. Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksiti hidrojen peroksit'e dönüştürür, katalaz da hidrojen peroksiti, oksijen ve suya parçalar (1). Katalaz enzimi sayesinde nötrofillerde biriken reaktif oksijen metabolitlerinin toksik etkisinden korunur (31).

- **Adhezinler:** Helikobakter Piloni, adhezinleri sayesinde spesifik reseptörler aracılığı ile gastrik epitele tutunur (32). Bakteriyel bağlanma kısmen, birçok yapışıcı ve dış membran proteinleri aracılığıyla olur. Helikobakter Piloni'nin patogenezi içinde 3 hop proteini; BabA(HopS), Oip(HopH) ve SabA(HopP) vardır. BabA konak hücrelerinden kan grup antijeni Lewis b'ye bağlanmaya aracılık eder. OipA yapışıcı olarak görev yapar ancak aynı zamanda interlökin (IL)-8 ekspresyonu ile

enflamasyonu arttırır. SabA sialik asit içeren glikokonjugatlara bağlanmaya aracılık eder (33).

Doku Hasarından Sorumlu Faktörler:

Helikobakter Piloni'nin konak dokuda oluşturduğu hasar ve derecesi ile ilişkili olarak çok sayıda virulans faktörü suçlanır.

- **Lipopolisakkaritler:** Lipopolisakkarit özellikle lipid-A komponenti sitokin sekresyonunu uyarır ve endotoksik etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Lipopolisakkaritin diğer aktivasyonları mide hücre tabakaları ile etkileşmeyi de içerir ve bu etkileşim mukozal bariyerin bozulmasına neden olabilir. Musin sentezini inhibe eder ve pepsinojen sekresyonunu uyarır. Helikobakter Piloni lipopolisakkaritinin O zinciri yapı olarak Lewis kan grubu antijenlerini taklit etmektedir. Bu moleküler benzerlik, bakterinin kamuflajını ve böylelikle mide ortamında yaşamasını sağlamaktadır (34).

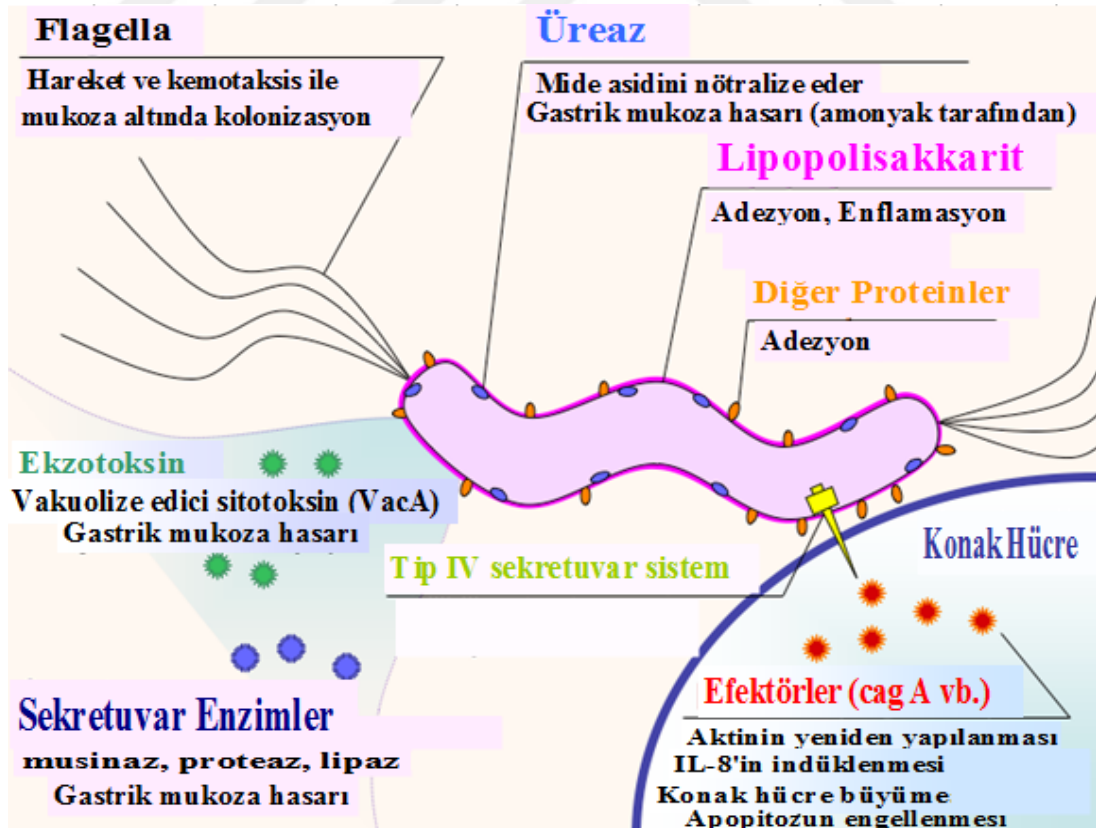
- **Sitotoksin ilişkili antijen (CagA):** Cag PaI, Hp kromozomunda bulunan yaklaşık 40 kb büyüklüğünde 30 kadar gen grubundan oluşmuştur. Cag PaI Hp'nin esas virulans faktörlerinden birisidir. Cag PaI üzerinde yer alan CagA geni tarafından 120-145 kDa büyüklüğünde CagA antijeni sentezlenmektedir (35). Cag PaI pozitif olan Hp suşlarının hepsinde CagA eksprese edilmektedir. CagA ekspresyonu yapan suşlar daha ciddi doku hasarı yapmakta, peptik ülser, mide adenokarsinomu, midede MALT lenfoma riskini arttırmaktadırlar (36). Helikobakter Piloni suşlarının %50-90'ında CagA proteini üretilir. IL-8, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proinflamatuvar kemokinlerin sekresyonunu uyaran CagA proteini sitotoksik özelliğinin yanı sıra epitele bağlanmada da rol oynar. CagA proteini Tip IV sekresyon sistemi yardımı ile hücre dışı ortama salınır. Yapısındaki fosforillenmiş tirozin rezidüleri mide epitelinde bakterinin bağlanma alanlarındaki proteinlerin fosforilasyonuna neden olarak sitokinlerin salınımını indükler (37).

- **Vakuolize edici sitotoksin (VacA):** Epitel hücrelerinde vakuolizasyona ve hücre ölümüne neden olan toksindir. Helikobakter Piloni suşlarının yaklaşık yarısında

pozitif olan CagA'dan farklı olarak tüm Hp suşlarının salgılanır (38). VacA epitelyal hücrelerde enflamasyon öncüsü sitokin salınımından daha ziyade epitelyum hücrelerinde gözenekler oluşturarak hücre hasarı yapmaktadır. Bu gözeneklerden üreye geçirgenlik artar, böylelikle Hp enfeksiyonuna uygun çevre oluşur. Membranda kanal oluşumu, mitokondrial sitokrom c salınımı ile apoptozise neden olur. Ayrıca mide epitelinde anormal sinyal oluşumuna yol açmaktadır (33, 39, 40). Aynı zamanda spesifik T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu inhibe eder (41).

- **Dış membran inflamatuvar proteini (OipA):** Gastrik epitelyum hücrelerinden IL8 üretimini azaltır (42).

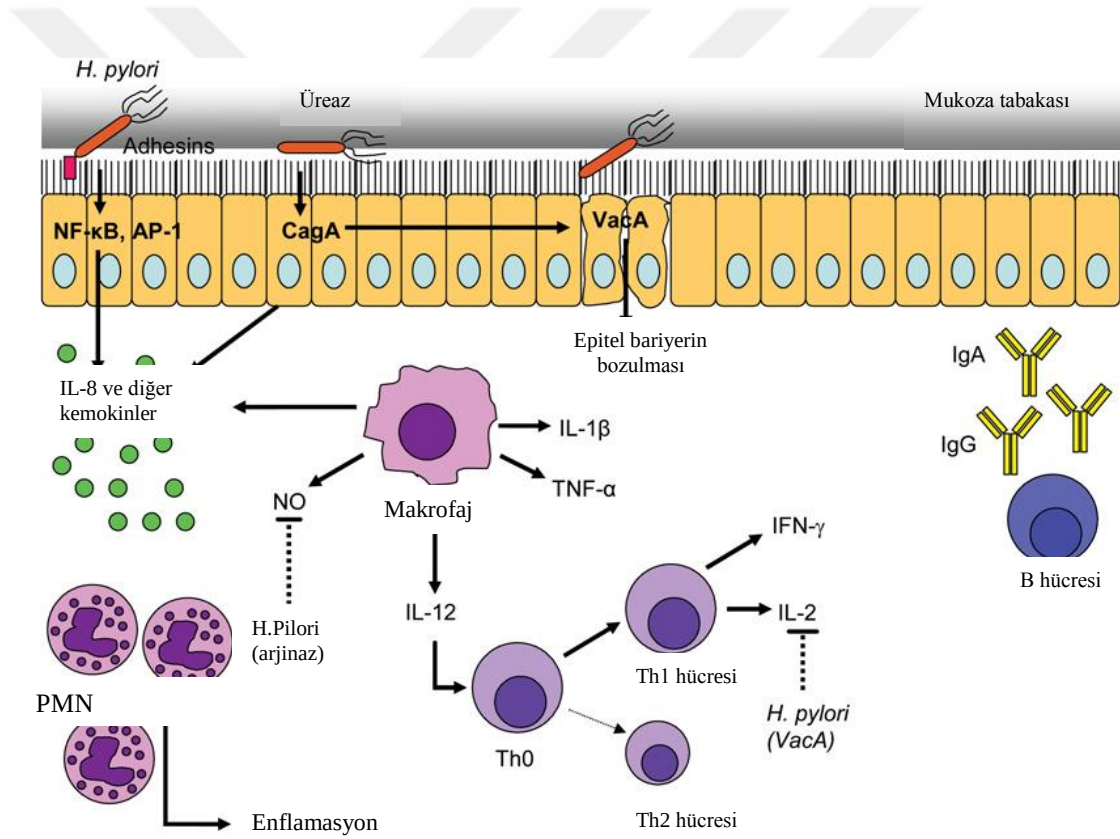
- **Epitele temas ile indüklenen gen (IceA):** Gastrik epitelin hücreyle temas sonrası uyarılan bir gendir. Yapılan çalışmalar CagA, VacA, IceA1 geni taşıyan Hp suşlarının daha virulan olduğu ve peptik ülserli hastaların sıklıkla bu suşlar ile enfekte olduğunu ortaya çıkarmıştır (43).



Şekil 2.2. Helikobakter Pylori'nin virulans faktörleri (44)

2.1.5.2. Enflamatuvar Cevap

Helikobakter Piloni noninvaziv bir organizma olmasına rağmen enflamasyonu ve immün cevabı güçlü bir şekilde stimüle eder. Helikobakter Piloni mide mukozasına ulaştınca epitel hücrelerine yapışır ve bazen epitel hücrelerinin yapışma yerleri (tight junctions) arasına penetre olur. Serbest kalan bakteri antijenleri, kemotaksinler ve diğer komponentler, özellikle polimorfonükleer lökositler (PMN) ve makrofajları aktive eder. Daha sonra interlökinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), Tümör nekroz faktör alfa (TNF α) sekrete edilir. Epitel hücresi ile ilk temasta, IL-8 sekresyonu olur. Polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların temas bölgesinde birikmesi ile enflamatuvar cevap başlar ve hayat boyu devam eder (45).



Şekil 2.3. Helikobakter Piloni'ye karşı enflamatuvar cevap

(PMN: Polimorfonükleer lökositler, Th: T yardımcı hücre, NO: Nitrik oksit, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, IFN- γ : İnterferon gama, IgA: İmmünglobulin A, IgG: İmmünglobulin G)

Fagositik hücreler, toksik oksidatif radikaller ile birlikte proteolitik enzimleri de sekrete eder. Gastrik mukoza epitel hücre yüzeyinde majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijenleri eksprese olurlar. Yine epitelde CD8, lamina propriada

CD4 karakterinde T lenfositleri artar. Th1 hücreleri TNF- α ve INF- γ vasıtasıyla hücre ilişkili immün cevabı artırır. Th2 hücreleri IL-4, IL-10 ve Transforming growth faktör beta (TGF β) üretirler. Epitelyal hücre enflamatuvar sitokin üretimini arttırmaktadır (INF- γ ve TNF- α tarafından IL-8 uyarılır) ve epitelyal apoptosis gelişir. Bu sitokinler B lenfositlerde farklılaşma, antikor sentez ve sekresyonuna yol açar. Helikobakter Piloni antijenlerine karşı hem sistemik hem de mukozal antikorlar oluşur. İlk antikor yanıtı IgM'dir. Daha sonra IgA ve IgG ortaya çıkar. Ortaya çıkan T ve B lenfositleri, enfeksiyonu kontrol edemediği için enfeksiyon kronikleşir (46).

2.1.6. Klinik

Helikobakter Piloni insanlarda gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak asemptomatik taşıyıcılıktan dispepsiye, kronik gastritten, aktif akut atrofik gastrite, peptik ülserden MALT (mukoza ile ilişkili lenfoid tümör) lenfoma ve gastrik karsinomaya kadar değişen bir yelpazede gastroduodenal patolojilerden sorumlu bulunmuştur (1). Helikobakter Piloni gastrik mukozada lenfoid doku ve foliküllerin oluşumuna neden olarak MALT lenfoma gelişme riskini artırır. Hp enfeksiyonunun gastrik kanser gelişiminde öncü lezyon olan gastrik atrofi ve intestinal metaplazi ile ilişkili olması nedeniyle gastrik kanser patogenezinde rolü olduğu düşünülmüştür. Ailesinde gastrik kanser öyküsü olan semptomatik çocuklarda Hp enfeksiyonunun araştırılması önerilir (22).

Çocuklarda Hp enfeksiyonu ile ilişkili özgül bir belirti yoktur. Özellikle yemeklerden sonra olan epigastrik ağrı, erken doyma, gece uyandıran ağrı, açıklanamayan bulantı ve/veya kusma, anoreksia, hematemez görülebilir (15).

Çocuklarda gastrik mukozadaki Hp kolonizasyonu hemen daima kronik gastrit ile ilişkilidir. Kronik gastrit, bazı kişilerde zamanla atrofik gastrite ilerleyebilir. Helikobakter Piloni duodenal ülser hastalığının gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Çocuklarda Hp gastriti, en sık antral gastrit şeklinde görülür. Çocuklarda Hp enfeksiyonu ve duodenal ülser gelişimi arasındaki güçlü ilişki, Hp'nin eradikasyonu ile duodenal ülser tekrarının belirgin olarak azalmasıyla kendini gösterir.

Son yıllarda Hp ile demir eksikliği anemisi ve B12 eksikliği arasında ilişki kurulmuştur. Çeşitli çalışmalarda Hp ile tekrarlayan karın ağrısı, otitis media, üst

solunum yolu enfeksiyonu, periodontal hastalık, gıda alerjisi, ani bebek ölüm sendromu, idiopatik trombositopenik purpura, boy kısalığı arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır (5, 15, 47).

2.1.7. Tanı

Çocuklarda Hp için test doğru seçilmiş hastalarda ve uygun tanı yöntemi ile yapılmalıdır. Güncel önerilerde “test ve tedavi” yaklaşımı onaylanmamaktadır ama ayrıntılı tıbbi öykü ve fizik muayeneye dayalı organik hastalık düşünülen hasta seçilmelidir. Bu nedenle tanı yöntemleri Hp’yi tespit etmek için değil, altta yatan hastalığı belirlemek için hedeflenmelidir. Helikobakter Piloni enfeksiyonunu araştıran klinik kapsamlı son yayınlanan kılavuzlar gözden geçirilmiş ve tablo 2.3’te özetlenmiştir (5).

Tablo 2.3. Hp enfeksiyonunu ne zaman araştırmalıyız? (ESPGHAN / NASPGHAN önerileri esas alınarak) (5)

-
- | |
|---|
| a) Hp enfeksiyonu için test yapılması gereken grup; |
| - Üst gastrointestinal sistem endoskopisiyle doğrulanacak kadar ciddi organik hastalık düşündüren gastrointestinal sistem nedeni araştırılan çocuklar |
| b) Hp enfeksiyonu için test yapılabilir grup; |
| - 1. derece akrabalarında mide kanseri olan çocuklar |
| - Diğer nedenlerin ekarte edildiği refrakter demir eksikliği anemisi olan çocuklar |
| c) Hp enfeksiyonu için test yapılması kanıtlanmamış grup; |
| - Fonksiyonel karın ağrısı |
| - Otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu, periodontal hastalık, gıda alerjisi, ani bebek ölüm sendromu, idiopatik trombositopenik purpura, boy kısalığı |
-

ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu,
NASPGHAN: Kuzey America Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu

Helikobakter Piloni enfeksiyonunun tanısı için girişimsel ve girişimsel olmayan testler kullanılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 2.4. Helikobakter Piloni tanısında kullanılan testler

Girişimsel olmayan testler	Girişimsel testler
1. Serolojik testler 2. Üre nefes testi 3. Dışkıda antijen arayan testler	1. Histolojik değerlendirme 2. Kültürde izolasyon 3. Hızlı üreaz testi 4. Moleküler tanı yöntemleri

2.1.7.1. Girişimsel Olmayan (Noninvaziv) Testler

- **Serolojik Testler:** Gerçekleştirmesi kolay, ucuz testlerdir. Kan ve vücut sıvılarında Hp'ye karşı gelişen IgG ve IgA saptanmasına dayanır (5). Diğer testlerde yanlış negatif sonuçlara yol açabilecek midedeki lokal değişikliklerden etkilenmeyen bir testtir (48). Serolojik testler, hastadaki antikorları saptayarak mikroorganizma ile teması işaret eder. Bu testler, geçirilmiş enfeksiyon ile halen devam eden enfeksiyonları ayırt edemediğinden kullanımı sınırlıdır. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (49).

- **Üre Nefes Testi (ÜNT):** Üreaz aktivitesini saptamaya yönelik bir yöntemdir. Aç olarak gelen hastaya C13 veya C14 ile işaretli üre içeren standart bir kapsül verilir. Üreaz aktivitesi varlığında üre, amonyak ve karbondioksit ayrışır. Açığa çıkan karbondioksit kana emilir ve solunumla atılır. Nefesteki işaretli karbondioksit 10-20 dakika sonra spektrometrik veya radyoaktif olarak ölçülür. C13 ÜNT radyoaktif madde çok az içermesi, çocuklarda kullanım güvenliği nedeniyle tercih edilmektedir (50). Tanısal >%95 doğruluk ile yaygın kullanılan bir testtir. Epidemiyolojik çalışmalarda, endoskopi öncesi ve eradikasyon tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek için yararlıdır. Üre nefes testinin pediatrik yaş grubunda doğruluğu değişkenlik göstermektedir. Küçük çocuklarda Hp tanısında doğruluğu daha azdır (51). Çok sayıda yapılan pediatrik çalışmada ÜNT biyopsi tabanlı testlere

karşı değerlendirilmiş, yüksek doğruluk, özgüllük ve duyarlılık tespit edilmiştir. Ancak pozitif ise ülser, gastrit, veya özofagus patolojilerinin varlığını doğrulamaz ya da dışlamaz (15). Yakın zamanda antibiyotik, proton pompa inhibitörü ve bizmut bileşikleri kullanan hastalarda tanı değeri sınırlıdır. Antibiyotik ve antiasit kullanımından sonra en az 15-30 ilaçsız gün sonrasında yapılması önerilmektedir (50).

- **Dışkıda Antijen Arayan Testler:** Monoklonal dışkı antijen testleri hem birincil hem de tedavi sonrası Hp enfeksiyon tanısında uygun ve yaygın olarak kullanılan testtir (48). Poliklonal ve monoklonal antikorlara dayalı Enzim İmmüno Assay (EİA) ve İmmünokromatografik test gibi yöntemler dışkıda Hp antijen tespiti için kullanılabilir. Şimdiye kadar sadece monoklonal antikorlara dayalı EİA, ÜNT doğruluğunu elde etmiştir (15). Özellikle, ÜNT'ne uyum problemi yaşayan küçük yaştaki çocuklar ve nörolojik defisiti olan hastalar için ideal bir yöntemdir. Başarılı Hp tedavisinden sonra bazı antijenlerin uzun süre dışkıda kalması ve bunların poliklonal antikorlarla tespit edilebilmesi dezavantajıdır (52). Üre nefes testi ve dışkı antijen testi çocuklarda eradikasyon oranı değerlendirilmesi için güvenilir yöntemler olarak tavsiye edilir (5).

2.1.7.2. Girişimsel (İnvaziv) Testler

Bu testler üst gastrointestinal endoskopi girişimi ve lezyondan alınan biyopsi materyalinin incelenmesi esasına dayalı testlerdir.

- **Histolojik değerlendirme:** Midenin farklı bölgelerinden alınan doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi hem bakteri hem de oluşan doku hasarı konusunda önemli bilgiler verir. Helikobakter Piloni tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (48). Giemsa boyama en çok kullanılan tekniktir ve immün boyama duyarlılık ve özgüllüğü daha da artırır (53). Ancak bazı konağa ait faktörler Hp'nin tespiti için histopatolojinin doğruluğunu etkileyebilir. Bu nedenle mümkünse proton pompa inhibitörleri histoloji işlemini gerçekleştirmeden 2 hafta önce kesilmesi önerilmiştir (48).

- **Kültürde İzolasyon:** Biyopsiden elde edilen örneklerle antibiyotik içeren kültür ortamlarında Hp üretilmektedir. (Antibiyotikler mide florasının ortamda çoğalmasını engellemek içindir). Zenginleştirilmiş besiyerleri kullanılır. Zor ürer ve çevre koşullarından olumsuz etkilenir (29). Kültür antibiyotik duyarlılık testinin yapılmasına, bakterinin patogenetik ve büyüme faktörlerinin, metabolik ürünlerinin araştırılmasına olanak sağlar.(54). Belirli bir coğrafi alanda klaritromisin direnci %20'yi aşması durumunda Hp kültür ve antibiyotik duyarlılık testinin yapılması önerilmektedir. Tüm bölgelerde birinci eradikasyon tedavisi başarısızlığından sonra 2. eradikasyon tedavisi başlamadan önce kültür yapılmalıdır (48). Özgüllüğü %100'dür, ancak duyarlılığı %77-92'dir (29).

- **Hızlı Üreaz Testi:** Gastrik biyopsi örneği üre içeren besiyerine alınır, 37°C' de inkübe edilir. Bakterinin üreaz aktivitesi ile ortamdaki üre, karbondioksit ve amonyağa dönüştürülür. Besiyerinin pH'sı artar, pH indikatörü ile renk değişikliği (sarıdan kırmızıya doğru) araştırılır. Genellikle iki saat içinde sonuç alınır. Duyarlılığı artırmak için inkübasyon süresini uzatmak gerekir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü bir saat içinde %60 iken, 24 saatte duyarlılık %90'dan fazladır. Hızlı, kolay, ucuz bir testtir. En önemli dezavantajı ise yalancı pozitif sonuçlarla karşılaşılabilmesidir. Yakın zamanda antibiyotik, bizmut tuzları, proton pompa inhibitörleri ve sükralfat kullanımı veya safra reflüsü durumunda üreaz aktivitesi değişikliğe uğrayacağından yanlış sonuçlarla karşılaşılabilir (54).

- **Moleküler Tanı Yöntemleri:** Helikobakter Piloni izolasyonunun zor ve zaman alıcı olması, antibiyotiklere karşı direncin artması nedeniyle moleküler yöntemler klinik örneklerde ve özellikle makrolid ve florokinolonlara karşı dirence neden olan mutasyonların tespiti için iyi bir alternatiftir. PCR ve Real Time PCR en sık kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntem PCR testin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmaktadır. Dışkı PCR testi de Hp genotiplemesi için kullanılan bir yöntemdir (51).

Helikobakter Piloni tanısını doğrulamak için tek bir test yeterli değildir. Güncel yayınlarda mide biyopsisi ile endoskopi ve enfeksiyonu doğrulamak için 2 farklı test: histopatoloji ve hızlı üreaz testi ya da kültür tavsiye edilmektedir (5).

2.1.8. Tedavi

Tedavinin amacı; ilk denemede Hp'nin en az %90 eradikasyon oranı elde etmek, böylece yüksek başlangıç eradikasyon oranıyla, toplumda antibiyotik direnç gelişimi ve dirençli Hp suşlarının yayılımını engellemektir. İlk basamak tedavi seçenekleri 3'lü tedavi: proton pompa inhibitörleri (PPI) ve 2 antibiyotik içerir. Son klavuzlarda birkaç alternatif, 1. basamak tedaviye eklenmiştir (Tablo 2.5). İlk basamak tedavi ile bizmut içeren 3'lü tedaviyi karşılaştıran iyi bir rdbomize çalışma olmamasına rağmen son yayınlarda bizmut tuzlarına, piyasada mevcut olduğu ülkelerde 1. basamak tedavide yer verilmiştir (5, 15). 3'lü tedavi süresi maliyet, uyum ve yan etkiler göz önüne alınarak 10-14 gün olmalıdır. Tetrasiklin dış gelişimi tamamlanmamış 12 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (15).

Standart 3'lü tedaviler sonrasında Hp eradikasyon oranları tüm dünyada azalmaktadır. Bu olay değişik bölgelerde bakteri direncinin giderek artması ile ilişkili bulunmuştur (55). Bu eradikasyon başarısızlığının en önemli nedeni antibiyotik direnci, özellikle Klaritromisin direncidir (56). Ondört Avrupa ülkesinden çocuklar dahil edilerek yapılan çok merkezli antibiyotik direnç çalışmasında, direnç oranları: Metronidazol için %25, Klaritromisin için %24, çift direnç için %6.9 saptanmıştır (57). Ülkemizde de Klaritromisin direnci giderek artmaktadır. Ülkemizde Klaritromisin direnci %8-56, Metronidazol direnci %40-85 arası bildirilmektedir (58). PPI içeren 3'lü standart tedavi Klaritromisin direncinin %15-20'den daha az olan bölgelerde ilk basamak tedavi olarak onaylanır (48). Helikobakter Piloni'nin Klaritromisine yüksek direnç oranının bilindiği (>%15-20) bölgelerde Klaritromisin içeren 3'lü tedavi öncesinde antibiyotik duyarlılık testi önerilmektedir. Amoksisilin, Metronidazol ve PPI kombinasyonu, Metronidazol direncinin <%40 olduğu alanlarda tercih edilir (5).

3'lü tedavi rejimleri ile azalan eradikasyon oranları, alternatif 1. basamak tedavi seçeneklerinin gelişmesine yol açmıştır. Ardışık tedavi PPI ve Amoksisilin 5 gün ardından PPI, Klaritromisin, Metronidazol 5 gün kullanılmasıdır. Ardışık tedavi yetişkinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. 7-10 günlük 3'lü tedavi rejimleri ile karşılaştırıldığında daha iyi eradikasyon oranları elde edilmiştir (59). Ancak Klaritromisin direncine sekonder eradikasyondaki başarısızlık ardışık tedavi için de hala bir sorundur (5).

Tablo 2.5. Çocuklarda Hp eradikasyonu için 1. basamak tedavi önerileri (15)

3'lü Tedavi	Doz	Tedavi Süresi
PPI Amoksisilin Klaritromisin	1-2 mg/kg/g 50 mg/kg/g (max 2 gr/g) 15 mg/kg/g (max 1 gr/g)	10-14 gün boyunca günde 2 kez
PPI Amoksisilin Metronidazol	1-2 mg/kg/g 50 mg/kg/g (max 2 gr/g) 20 mg/kg/g (max 1 gr/g)	10-14 gün boyunca günde 2 kez
Bizmut tuzları Amoksisilin Metronidazol	8 mg/kg/g 50 mg/kg/g (max 2 gr/g) 20 mg/kg/g (max 1 gr/g)	10-14 gün boyunca günde 2 kez
Ardışık Tedavi	Doz	Tedavi Süresi
PPI Amoksisilin PPI Klaritromisin Metronidazol	1-2 mg/kg/g 50 mg/kg/g (max 2 gr/g) 1-2 mg/kg/g 15 mg/kg/g (max 1 gr/g) 20 mg/kg/g (max 1 gr/g)	5 gün boyunca günde 2 kez 5 gün boyunca günde 2 kez

Birinci basamak eradikasyon tedavisi başarısız olursa 2. basamak tedavi farklı antibiyotikler içermelidir. Eğer standart 3'lü tedavi kullanıldıysa 2. girişim bizmut içeren 4'lü tedavi olmalıdır. Bizmut içeren 4'lü tedavi başarısız olursa Levofloksasin içeren 3'lü tedavi tercih edilmelidir (60)(Tablo 2.6). İkinci basamak tedavinin başarısız olması durumunda 3. basamak tedavi, antibiyotik duyarlılık testi yapılarak verilmelidir.

Tablo 2.6. 1. basamak tedavi başarısız olan çocuklarda 2. basamak tedavi (15)

4'lü Tedavi	Doz	Tedavi Süresi
PPI Amoksisilin Metronidazol Bizmut	1-2 mg/kg/g 50 mg/kg/g (max 2 gr/g) 20 mg/kg/g (max 1 gr/g) 8 mg/kg/g	14 gün
3'lü Tedavi	Doz	Tedavi Süresi
PPI Levofloksasin Amoksisilin	1-2 mg/kg/g 10 mg/kg/g (max 500 mg/g) 50 mg/kg/g (max 2 gr/g)	14 gün

Saccharomyces boulardii Hp eradikasyon tedavisine desteği 2000’li yılların başında alternatif olarak ortaya çıkmıştır (61). Yapılan çalışmaların sonucuna göre probiyotik bakteri ve mayalar (Lactobacillus spp., Saccharomyces spp., Bifidobacterium spp., Bifidobacterium clausii gibi) standart Hp tedavi rejimlerine eklendiğinde eradikasyon oranlarının değişmediği, ama mide bulantısı, tat bozukluğu, ishal, epigastrik ağrı gibi yan etkilerin azaldığı, böylece Hp tedavisinin tolere edilebilirliğinin arttığı gösterilmiştir (62).

Tedavi sonrası aynı tür Hp’nin tekrar kolonize olması, nks, yeni bir tür Hp ile kolonizasyon ise re-enfeksiyon olarak adlandırılır. Re-enfeksiyon için risk faktörleri düşük sosyoekonomik düzey ve toplumda yüksek Hp prevalansdır. Gelişmiş ülkelerde re-enfeksiyon riski yıllık kişi başi %3,4 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %8,7’dir (63).

Bugüne kadar belirlenen en uygun politika; mümkünse antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre çocukların tedavi edilmesidir. En azından o coğrafi bölgede Hp suşlarının kültürüne göre antibiyotik duyarlılık ile ilgili ne biliniyorsa ona göre tedavi seçilmelidir (5).

2.2. B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN)

B12 vitamini suda eriyen, yapısında kobalt iyonu bulunan, insanlar tarafından sentezlenemeyen kompleks bir koenzimdir. B12 vitamini esas olarak mikroorganizmalar tarafından sentezlenir. Hayvansal gıdalarda proteine bağlı olarak bulunur. İnsanlar B12 vitamin ihtiyaçlarını hayvansal gıda alımıyla karşırlar (64). Kobalamin bağlayıcı 3 protein kobalaminin alınması ve taşınmasında rol oynar;

1) Haptokorrin: Benzer yapıda olan fakat farklı derecelerde glikolizasyonları olan bir protein ailesidir. Transkobalamin I, Transkobalamin III, Kobalofilin ve R bağlayıcı proteinden oluşur. Haptokorrinler plazma, safra, tükrük, göz yaşi, anne sütü, amniyotik sıvı ve seminal sıvı gibi pek çok salgı içinde bulunmaktadır. Dolaşımdaki kobalaminin %70-90’ı haptokorrinlere bağlı şekilde taşınır. Geri kalanı da Transkobalamin II ile taşınır. Kobalamin bağlayıcı proteinler içinde kobalamine karşi en yüksek afiniteye haptokorrinler sahiptir (64).

2) Transkobalamin II: Plazmadaki kobalaminin %10-30'unun taşınmasının yanı sıra bu vitaminin kullanılacağı hücrelerin içine alınabilmesi için gerekli bir proteindir. Plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS), seminal sıvı ve transüdalarda bulunur. Fibroblast, makrofaj, enterosit, böbrek hücresi, hepatosit, dalak, kalp, gastrik mukoza ve entodel olmak üzere çeşitli dokularda sentezlenir. Transkobalamin II 'ye bağlı kobalamin hücrelere endositozla girer, lizozomlarda Transkobalamin sindirilerek kobalamin serbestlenir (64).

3) İntrensek Faktör (IF): İnsanlarda mide parietal hücrelerinde sentezlenir. Diyetle alınan kobalaminin barsaklara emilimi için gereklidir (64).

2.2.1. B12 Vitamini Emilim ve Metabolizması

Ağız yolundan gıdalarla alınan B12 vitamini mide içeriğindeki gastrik proteaz özellikle pepsin ve hidroklorik asit etkisiyle proteinlerden ayrılarak serbest kalır. Midede B12 vitaminine, tükürükte ve gastrik sekresyonlarda bulunan haptokorrinler bağlanır. (Kobalamin-R bağlayıcı protein kompleksi oluşur) Kobalamin haptokorrin kompleksi duodenumda pankreas salgısındaki proteaz enzimlerin (özellikle tripsin) etkisiyle haptokorrinlerden ayrılır. Serbestleşen kobalamin mide parietal hücrelerinde üretilen İntrensek Faktör (IF) ile bir kompleks oluşturur.

İntrensek Faktör-B12 vitamin kompleksi kalsiyum (Ca) aracılığıyla terminal ileumdaki spesifik reseptörlere (kubilin) bağlanır ve endositoz ile enterositlere geçer. Bu kompleks enterosit içinde lizozomlarda ayrışır ve serbest kalan B12 vitamini kendisini dokulara taşıyıcı protein olan Transkobalamin II' ye (TC II) bağlanarak portal dolaşıma girer (64, 65).

Plazmada Kobalamin-TC II kompleksi karaciğer, kemik iliği ve diğer doku depo alanlarına gider. TC II hücrelere reseptör yardımlı endositoz yoluyla girer ve kobalamin DNA sentezi ve metil grupları transferinde görev yapan aktif formlara (Metilkobalamin ve Adenosilkobalamin) dönüşür (66).

Günde 1-2 µg kadar B12 vitamini safra ile salgılanır. Safra ile atılan B12 vitamininin %65-75'i terminal ileumdan geri emilir (64). Günlük olarak alınması gereken B12 miktarı yetişkinler için 2.4 µg, gebeler için 2.6 µg, çocuklarda

gereksinim ilk aylarda 0.4 µg iken yaşla artarak puberte döneminde günlük 2.4 µg'a çıkar (67).

2.2.2. B12 Vitamin Eksikliği Nedenleri

Çocukluk çağı B12 vitamini eksikliği nedenleri 3 başlık altında incelenebilir (Tablo 2.7) (64, 65).

Tablo 2.7. Çocuklarda B12 vitamin eksikliklerinin nedenleri

Besinlerle yetersiz alım
Vejeteryan beslenme alışkanlıkları
B12 vitamin içeriği düşük gıdaların seçilmesi
Gebelik ve süt verme dönemlerinde annelerdeki eksiklik
Emilim defektleri
İntrensek Faktör yokluğu veya anormallığı
Pernisiyöz anemi
Konjenital İntrensek Faktör yokluğu veya anormallığı
Total gastrektomi
Mide asit salgısı eksikliği
Asit salgısını engelleyen ilaçların kullanımı
Cerrahi rezeksiyon
Pankreas yetersizliği
Barsak parazitleri (Difillobatrium latum, Giardia intestinalis, Himenolepis nana)
İnce barsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma
B12 vitamini emilimini azaltan ilaç kullanımı (metformin, simetidin, kolestiremin, kolşisin)
Crohn hastalığı, Gluten enteropatisi, Tropikal sprue
İleumun bir parçasının cerrahi olarak çıkarılması
İmmerslund-Grasbeck sendromu
Taşınma Defektleri
Transkobalamin II eksikliği
Haptokorrinlerin eksikliği
Metabolizma defektleri
Adenozil kobalamin sentezindeki bozukluklar
Metilkobalamin sentezindeki bozukluklar
Her iki kofaktörün sentezindeki bozukluklar

2.2.2.1. Yetersiz Alım

Çocuklarda ve yetişkinlerde yeterli B12 vitamin depoları 3-5 yılda sonlanır. Normalde bir çocuk birinci yaşının sonuna kadar yetecek miktarda B12 vitamin deposuna sahip olarak doğar. Ancak annesinde B12 vitamin eksikliği olan bebekler yaşamlarının ilk 4-5 aylık süresinde kobalamin eksikliğinin klinik bulgularını gösterirler (66). Bebeklik döneminde B12 eksikliğinin en önemli nedenidir (64).

Dünyanın birçok yerinde yoksulluk ve yetersiz beslenme anne ve çocuklarda kobalamin eksikliğine yol açar. Vejeteryanlar, makrobiyotik ve özel diyetlerle beslenenler risk altındadır (64).

2.2.2.2. Emilim Bozukluğu

a) İntrensek Faktör Yokluğu veya Anormalliği:

Pernisiyöz anemi: Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerde ciddi kobalamin eksikliğinin en sık nedenidir. On yaşından küçük çocuklarda nadirdir. Sıklığı yaşla birlikte artar. En sık tespit edilme yaşları 5-7. dekatlardır. Pernisiyöz anemi İntrensek Faktör üreten mide parietal hücrelerinin lenfosit aracılı immün yıkımı sonucunda oluşur. Sonuçta kobalamin malabsorbsiyonu gelişir. Gastrik rezeksiyon sonrası IF eksikliği olan hastalar ve IF’de oluşan genetik mutasyonlar pernisiyöz anemi olarak kabul edilmez. Pernisiyöz anemi mide parietal hücrelere (özellikle parietal hücre H-K-ATP az’a karşı) ve IF’ e karşı oluşan otoantikörler ile karakterizedir. Gastrik atrofi ve klinik anemiye ilerlemesi yıllar alır (64).

Konjenital İntrensek Faktör Yokluğu veya Anormalliği: Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İntrensek Faktör salgılanmaz veya fonksiyon görmeyen IF salgılanır (65).

b) Mide asit salgısı yetersizliği: Besinlerdeki proteinlerden B12 vitamininin serbestleşmesi için mide asidi gereklidir. Bu nedenle uzun süre gastrik asit salınımını etkileyen ilaç kullanımı, asit salgısını etkileyecek mide cerrahisi geçiren ve Hp enfeksiyonu olan çocuklarda B12 vitamini malabsorbsiyonu gelişme riski artmıştır. (65)

c) Pankreas yetersizlikleri: Çocuklardaki B12 vitamin eksikliğinin nadir nedenlerinden biridir. B12 vitamininin R proteininden ayrılmasında pankreatik proteazlar sorumludur (65).

d) Barsak parazitleri: Düşük B12 vitamin düzeyleri özellikle *Difillobatrium latum*, *Giardia intestinalis*, *Himenolepis nana* ve *Strongilodes stercoralis* enfeksiyonu vakalarında görülmüştür. Bunlar B12 vitamini için konakla yarışmayla veya barsak mukozasında inflamasyona neden olarak emilim bozukluğuna neden olabilir (65).

e) İnce barsaklarda bakteri aşırı çoğalmasına yol açan durumlar: İnce barsak divertikülü, Kör barsak sendromu, skleroderma, yapışıklıklar ve aklorhidri gibi durumlarda aşırı şekilde çoğalan bakterilerin B12 vitamini için konakla yarışması ve emilimi bozması ile eksiklik olabilir (65).

f) B12 emilimini azaltan ilaçlar: Metformin, simetidin, kolşisin, aminosalisilik asit, neomisin (64)

g) Barsak mukoza bozuklukları: Tropikal sprue, Crohn ve Çöliak hastalığı B12 vitamin eksikliği için risk altındadır (65).

ı) Imerslund-Grasbeck Sendromu: Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Kubilin'i kodlayan CUBN genindeki mutasyon sonucu oluşur. İleumdan B12 vitamini emilimi için reseptör olarak görev yapan kubilinin defekti nedeniyle selektif B12 malabsorbsiyonu oluşur (65).

2.2.2.3. Transport Bozuklukları

Transkobalamin II eksiklikleri: Otozomal resesif geçer. Bu hastalıkta B12 vitamininin hücrelere alınmasında da defekt olduğundan doğumdan sonraki ilk birkaç ay içinde ağır anemi gelişir. Fiziksel ve nöromotor gelişme geriliği, güçsüzlük, ishal gibi bulgularla ortaya çıkar (65).

2.2.3. B12 Vitamin Eksikliğinde Klinik Bulgular

Çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin sık görülen klinik bulguları tablo 2.8’de görülmektedir;

Tablo 2.8. Çocukluk Çağı B12 vitamini eksikliğinde sık görülen bulgular (65)

Genel Bulgular
Büyüme gelişme geriliği
İştahsızlık
Hipotoni
Letarji
Deride pigmentasyon artışı
İrritabilite
Güçsüzlük
Taşikardi
Kalpte sistolik üfürüm
Hepatomegali
Hematolojik Bulgular
Anemi
Ortalama eritrosit hacmi (MCV) artışı
Nötropeni
Trombositopeni
Pansitopeni
Nötrofillerde hipersegmentasyon
Gastrointestinal Bulgular
Bulantı, kusma
İshal
Aftöz stomatit
Glossit
Generalize malabsorbsiyon
Nörolojik Bulgular
Nöromotor gelişme geriliği
Duyusal kayıplar, Paralizi
Ataksi
Hafıza kayıpları, Okul başarısında azalma
Anormal hareketler ve tremor
Koma
Kişilik değişiklikleri, Depresyon

2.2.4. B12 Vitamin Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı

B12 vitamini eksikliğinde genellikle makrositer anemi oluşur. Nötropeni ve trombositopeni de eşlik eder. Demir eksikliği anemisi veya kronik enflamatuvar hastalık olmadığı sürece Ortalama Eritrosit Volümü (MCV) 120 fL ve daha yüksektir. Yaymada oval makrositler ve multiloblu nötrofiller görülür(64).

Kobalamin eksikliğinin en doğrudan kanıtı düşük serum kobalamin seviyesidir. Genel olarak normal serum B12 vitamin düzeyleri 200-900 pg/ml arasında değişir. 200 pg/ml'nin altı düşük olarak kabul edilir (65). Serum kobalamin düzeyi kobalamine bağlı megaloblastik anemisi olan hastalarda 100 pg/ml'nin altındadır. Fakat megaloblastik kemik iliği 100 pg/ml'nin altında olan hastaların %20-30'unda bulunur. Bu nedenle kobalamin eksikliği hematolojik belirtiler olmadan oluşabilir. Makrositoz ve klasik megaloblastik anemi gelişmeden önce kobalamin eksikliğine bağlı nörolojik bulgular gelişebilir (64).

Kobalaminin dokularda eksikliğinde kobalamine bağımlı enzimlerin substratları yeterince metabolize edilemez ve bu metabolik yolların iki prekürsörü Metil Malonik Asit (MMA) ve Homosistein düzeyleri yükselir. Homosistein metabolizması aynı zamanda folik asit ve B6 vitamini seviyesinden de etkilenir. Bu nedenle MMA düzeyi B12 vitamin eksikliği için yüksek derecede duyarlıdır (65).

LDH, bilirubin, demir düzeyleri ve transferrin saturasyonundaki artış inefektif eritropoezi gösteren bulgulardır. Bu değişiklikler kobalamin eksikliğine spesifik değildir ama kobalamin tedavisi ile düzelir. Folik asitin hücre içine alınıp kullanılması da bozulduğu için bu vitaminin serum düzeyleri artmış olarak saptanır. Serumdaki IF antikor varlığı oldukça spesifiktir, hastada kobalamin eksikliği olduğunu ya da gelişebileceğini gösterir (64).

2.2.5. B12 Vitamin Eksikliği İle Helikobakter Piloni Arasındaki İlişki

Helikobakter Piloni mide içine penetre olduğu için midenin sekresyon ve asitleştirme fonksiyonlarını değiştirebilir. Bu durum bazı besin maddelerinin sindirim ve emilimini etkileyebilir (3). Son yıllarda Hp hem immünolojik hem de kobalamin emilimini etkileyerek kobalamin eksikliğine neden olabileceği tartışılmış, çok sayıda çalışma halen yayınlanmaktadır (4).

B12 depolarının uzun süre yeterli olmasından dolayı ciddi eksiklikler çocukluk döneminde tespit edilmeyebilir. Tedavi edilmeyen Hp enfeksiyonu ömür boyu devam eder, ileri yaşlarda daha ciddi B12 vitamin eksikliğine yol açabilir. Helikobakter Piloni enfeksiyonu nedeniyle B12 vitamin emilim bozukluğu mekanizmaları belirsizdir (3).

Aşağıdaki mekanizmaların neden olduğu ile sürülmektedir;

1. Helikobakter Piloni kaynaklı gastritte asit salgısındaki azalma, B12 vitamininin gıdadan ayrılmasında ve R bağlayıcı proteine transferinde bozukluk
2. İntrinsik faktör (IF) sekresyonundaki bozukluk
3. Gastrik mukoza askorbik asit salgısında azalma ve mide pH'ında artış (3)

B12 vitamin eksikliğine yol açan en yaygın emilim bozukluğu vücudun kobalamini gıdadan elde etmesindeki yetersizliktir. Gıda-Kobalamin malabsorbsiyonu; gıda proteinlerinden kobalaminin serbest bırakılması için gerekli mide asit ve pepsin salgılanmasını olumsuz etkilemesi sonucunda oluşur (3, 68). Gıda-Kobalamin malabsorbsiyonu yaş ve Hp'ye bağlı olarak artar (69). Helikobakter enfeksiyonuna sekonder olan atrofik gastrit, asit ve pepsin salgılanmasında azalmaya yol açarak gıda proteinlerinden daha az serbest B12 vitamini oluşmasına sebep olur (70).

Helikobakter Piloni gastrik mukoza kolonizasyonu sonucu salgıladığı sitotoksik faktörlerle lokal ve sistemik immün yanıt geliştirir. Helikobakter Piloni suşlarının %80'inde lipopolisakkarit yapısı konak Lewis x ve y kan grubu antijenlerini taklit eder. Parietal hücrelerde proton pompasının β zincirindeki Lewis y epitopu çoğu Hp suşunda bulunmuştur (4). Vücudun Hp'ye karşı ürettiği antikorlar muhtemelen parietal hücrelerde epitopa karşı çapraz reaksiyon oluşturur ve IF'ün azalmasına neden olur. Buna ek olarak Hp antijenik taklit yoluyla pernisiyöz anemi patogeneze katkıda bulunur. Pernisiyöz anemide en sık H-K-ATPaz proteinine karşı otoantikorlar gözlenmektedir (71). Çalışmalarda Hp ile enfekte hastalarda, gastrik mukozada askorbik asit salgısındaki azalma ve IF inaktivasyonu, B12 absorpsiyonunu azalttığı söylenmektedir (3).

2.2.6. B12 Vitamin Eksikliğinin Tedavisi

Ağır anemisi olan çocuklarda kalp yetmezliği bulunabileceğinden hasta öncelikle stabilize edilmelidir. Gerekirse oksijen, diüretik verilebilir, az miktarda ve yavaş şekilde eritrosit transfüzyonu yapılabilir. Ağır anemisi olanlarda komplikasyonları önlemek için (hipokalemi gibi) tedaviye düşük dozlarda başlanması gerekir. İlk 2 gün 10 µg/g siyanokobalamin subkutan (sc.) verilir. Ciddi etkilenen çocuklar için kobalamin dozu 0.2 µg/kg/g sc. 2 gündür. Tedavi sırasında hipokalemi gelişebileceğinden gerektiğinde tedaviye potasyum eklenmelidir (64).

Klasik tedavi 1000 µg/gün siyanokobalamin veya hidrokobalamin 1 hafta boyunca her gün intramusküler enjekte edilir. Takibinde 100 µg/gün 1 ay boyunca haftalık, sonunda da aylık yapılır. Bu tedavi B12 depolarını doldurmak için yapılır (64).

Tedavinin 5.-7. günlerinde retikülosit artışının, hematolojik ve biyokimyasal bozukluğun düzeldiğini göstermek için tetkik yapılarak tanının doğrulanması gerekir. Yetersiz beslenmeye bağlı eksikliği olan hastalarda beslenme şekli eksikliğin yeniden ortaya çıkmasını önleyecek şekilde düzenlenmelidir. Malabsorbsiyona bağlı B12 vitamin eksikliğinde tedavi uzun süreli (neden ortadan kaldırılamıyorsa ömür boyu) verilmelidir (65).

Son zamanlarda siyanokobalamin veya hidrokobalamin oral ve parenteral tedavileri karşılaştırıldığında ve özellikle megaloblastik aneminin düzelmesiyle ilgili benzer faydalar sağlandığı bulunmuş. 1-2 mg oral kobalamin günlük kullanılması ucuz ve daha iyi tolere edildiği için birçok ülkede standart tedavi haline gelmiştir. Fakat tabletlerin nörolojik problemler için parenteral tedavi kadar hızlı olup olmadığı bilinmemektedir (64).

2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir dünyada bol bulunan bir element olmasına rağmen demir eksikliği (DE) dünyada en sık karşılaşılan beslenme sorunudur ve çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir. Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülür. Dördüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taramasına (NHANES IV) göre; anemi olmadan demir eksikliği 1 ile 2 yaş arası çocuklarda %7, adolesan kızlarda %9, ve doğurganlık çağındaki kadınlarda %16 görülmektedir (72). Büyümenin

hızlandığı dönemlerde daha sık görülmekte, beslenme biçimi, sosyoekonomik durum ve geçirilmiş enfeksiyonlar demir eksikliği gelişmesine katkıda bulunmaktadır (73).

2.3.1. Vücutta Demir Dağılımı ve Demir Metabolizması

Doğumda vücutta toplam demir (Fe) miktarı 80 mg/kg'dır. Sağlıklı bebeklerde bu Fe deposu, ilk 5-6 ay hemoglobin (Hb) yapımı için yeterlidir. İlk 2-3 ayda yenidoğanın yüksek Hb düzeyi hızla azalırken, yıkılan alyuvarlardan açığa çıkan Fe, depolarda toplanır, ancak doğum ağırlığı yaklaşık iki katına çıktığında kan hacmi de hızla arttığından Fe depoları tükenir. Çocukluk çağında günlük Fe ihtiyacı 0,8-1,5 mg/gündür. Diyetteki demirin %10'u emildiği için günlük beslenmede çocuk 8-15 mg Fe almalıdır. Süt çocukluğu ve ergenlik döneminde hızlı büyümeye bağlı olarak Fe ihtiyacı artar (72, 74).

Demirin en önemli özelliği Ferrik (Fe^{+++}) ve Ferröz (Fe^{++}) form olmak üzere iki oksidasyon durumunda da bulunabilmesidir. Ferrik haldeki demir non fonksiyoneldir. Demir serbest halde vücut için zararlıdır bu nedenle herhangi bir protein ile kompleks yapar. Demirin %75'i hemoglobin ve myoglobin gibi hem proteinlerine bağlı bulunur. %25'i ferritin ve hemosiderin gibi depo proteinleri ile sitokrom, katalaz gibi kritik enzim sistemleri içinde yer alır. Günlük demir kaybı en fazla gastrointestinal sistemden olmak üzere ortalama 1 mg'dır (73).

2.3.2. Demir Emilimi

Demir emilimi başlıca proksimal duodenumdan olur. Duodenuma gelen demirin durumu emilimi etkiler. Fizyolojik pH'da diyetle alınan ferröz demir hızla, çözünür olmayan ferrik demir şekline dönüşür. Midedeki asit duodenumda pH'ı düşürür ve demirin çözünürlüğünü ve emilimini artırır. Askorbat ve sitrat da demirin çözünürlüğünü ve emilimini artırır (72). Askorbat, sitrat, organik asitler, aminoasitler gibi uygun şelatörler yoksa çözünür olmayan ferrik demir şeklinde kalır. Organizmada demir absorpsiyonunu düzenleyen en önemli 3 faktör; diyetteki demir miktarı, demirin emilebilirliği ve organizmanın günlük demir ihtiyacıdır (75).

Gıda ile alınan demir başlıca iki şekilde bulunur:

1. Hem demir: Diyetteki demirin %10'u hem demiri şeklindedir. Hemoglobin ve miyoglobin hem proteini olup hayvansal kaynaklı

yiyeceklerde bulunur (74). Hücre duvarından ‘Hem Taşıyıcı Protein 1’ ile taşınmaktadır (76).

2. Non-Hem demir: Diyetteki demirin %90’ı hem-dışı demir şeklinde olup sebze, tahıl ve bitkilerde bulunur. Hem-dışı demir diyetinde ferrik bileşimler şeklinde bulunur. Non hem demirin barsaklardan enterosite geçişinde bilinen tek transport mekanizması Duodenal Demir Transporter’dir (DMT1).

Hem demiri emilimi hem-dışı demire göre yüksektir ve diyetdeki diğer etmenlerden ve duodenal pH’ dan etkilenmez. Hem demirin %30’u emilirken hem-dışı demirin ancak %5’i emilir (74).

Demir duodenum enterositi yüzeyine ferrik (Fe^{+3}) şekilde gelir. Burada ferrik redüktaz etkisi ile 2 değerlikli demire indirgenir, DMT1 aracılığı ile fırçamsı kenar hücre duvarından enterosit içine alınır (77). Enterosit içinden dolaşıma geçebilmek için bazolateral zara ulaşır (72). Demir ferroportin yardımıyla plazmaya transfer olmakta ve transferrine bağlanarak taşınmaktadır (77).

Demir-transferrin bileşiği dolaşıma geçerek, Fe gereksinimi olan tüm hücrelere, kemik iliğine ve karaciğere giderek transferin reseptörüne bağlanır. Normal koşullarda transferrinin yaklaşık 1/3’ü Fe ile doludur. Ve dolaşımda transferrine bağlı olmayan Fe bulunmaz. Transferrin üzerindeki Fe bağlayan bölgelerin toplamı plazmanın total demir bağlama kapasitesini (TDBK) yansıtır. Dolaşımda bulunan transferrine bağlı demirin %80’ni yeni eritrosit sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine gider (72, 74). Demir ferritin şeklinde depolanır. Karaciğer hastalıkları, enfeksiyonlar ve süregen inflamasyon yoksa serum ferritin düzeyi demir eksikliğini yansıtır (78).

Demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlardan çıkışını sağlayan tek protein olan ferroportin aracılı salınımı demir homeostazının önemli bir belirteçidir. Bu basamakta demir emilimini etkileyen diğer önemli molekül hepsidindir (79).

Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan, idrarla atılan bir peptid hormonudur. Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen

demirin makrofaj çıkışını, plazmaya verilmesini ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engeller. Hepsidin reseptörü bir bazolateral membran proteini olan ferroportindir. Hepsidin ferroportine bağlanması, ferroportinin lizozomal yıkımına ve membrandan kaybına yol açmaktadır. Ferroportinin kaybı demirin plazmaya geçişini engeller. Bunun sonucu olarak intestinal demir emilimi azalır, makrofajlarda ve enterositlerde demir birikimi artar, plazmaya daha az demir çıkar. Demir yüklenmesi, inflamasyon durumlarında hepsidin sentezi artar (80).

2.3.3. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

Çocuklarda demir eksikliği anemisi yapan neden 4 başlık altında toplanabilir:

1. Alım Yetersizliği: Bebeklerde özellikle 4-12 ay arasında hızlı gelişme evresinde olmasına rağmen diyet demir içeriğinin yeterli olmaması, anne sütünde demirin iyi emilmesine rağmen düşük miktarda bulunması, demir emilimini engelleyen ve iyi emilemeyen demire sahip inek sütü kullanılması, erken katı gıdaya başlama, çay alışkanlığı, et ve C vitamininden fakir beslenme sebebiyle demir eksikliği anemisi gelişme riski artmaktadır (81).

2. Artmış İhtiyaç: Süt çocuğu ve ergenlik döneminde büyüme hızı yüksek olduğu için ihtiyaç artmıştır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, prematürlerde, siyanotik konjenital kalp hastalıklarında ihtiyaç artar (73).

3. Kan Kaybı: Kan kaybının vücut demir dengesini bozacak şekilde artması demir eksikliği ile sonuçlanır. Bebeklik ve çocukluk çağında kronik gastrointestinal kanamaya neden olan hastalıklar demir eksikliğine yol açabilir. İnek sütü allerjisi, peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalıkları, Meckel divertikülü, intestinal parazitler gastrointestinal yolla, pulmoner hastalıklar, üriner sistem hastalıkları, epistaksis, kanama diatezleri kronik kan kaybına yol açabilir. Fetomaternal transfüzyon, hemoglobinüri, iatrojenik kan kayıpları ve kadınlarda menstrüasyon da demir eksikliği anemisi nedenleri arasındadır (75).

4. Emilim bozukluğu: Malabsorbsiyon sendromları, çöliak hastalığı, postgastrektomi, inflamatuvar barsak hastalıklar emilimi bozarak demir eksikliği anemisine neden olur (73).

2.3.4. Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görülen anemiye sekonder klinik bulgular olabileceği gibi, hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. Demir pek çok organ fonksiyonu için gerekli olduğundan eksikliğinde de birçok sistem etkilenir. Solukluk, palpasyon, taşikardi, kalp büyüklüğü, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, irritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk gibi tüm anemilerde görülen klinik bulgular olabilir. Bu klinik semptomlar aneminin meydana geliş süresine ve derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kronik demir eksikliği anemisinde dokulardaki işlevsel demirin azlığına bağlı sindirim sistemi bulgular olarak angular stomatit, dil papillalarında atrofi, glossit, gatsrik atrofi, özofagial striktür olabilir. Hepatosplenomegali %10-15 olguda olabilir (72,73). Normal nörolojik gelişim için demire ihtiyaç vardır. Motor gelişmede gecikme, nöropsikiyatrik bozukluklar ve davranış bozuklukları demir eksikliği anemisinde tarif edilen non hematolojik bulgulardır (73).

2.3.5. Demir Eksikliği Anemisinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı

Demir eksikliği anemisinin laboratuvar bulguları hastalığın dönemlerine göre değişebilir (72):

1. Prelatent dönem: Demir depoları tükenmiştir, fakat hemoglobin ve serum demir düzeyleri normaldir. Bu evrede demir eksikliği nadiren saptanabilir.

2. Latent dönem: Serum demir düzeyi azalmış, total demir bağlama kapasitesi artmış, hemoglobin normal düzeydedir. Bu evre transferrin saturasyonunun kontrolü ile saptanabilir.

3. Belirgin demir eksikliği anemisi dönemi: Hemoglobin düşmüş, eritrosit sayısı azalmıştır. Eritrosit morfolojisinde mikrositoz ve hipokromi belirgindir.

Demir eksikliği anemisinde hemoglobin ve hematokrit, yaş ve cinsiyete göre olması gereken değerinin 2 SD' sinden düşüktür. Ortalama eritrosit volümü (MCV),

ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) yaşa uygun değerlerin altındadır. Anizositozun göstergesi olan eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) artış demir eksikliğinde sık rastlanır. Ferritin vücut demir depolarının en önemli göstergesidir. Demir eksikliği anemisinde serum ferritin düzeyi azalır. Demir eksikliği anemisinde serum demiri düşük, demir bağlama kapasitesi yüksektir. Serum transferrin reseptör düzeyi artar, transferrin saturasyonu azalır. Periferik yaymada mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hipokromi görülür. Beyaz küre sayısı normaldir, trombositoz veya trombositopeni olabilir. Eritrosit protoporfirin düzeyi artar (73). Retikülosit sayısı azalmış, normal ya da yüksek olabilir fakat düzeltilmiş mutlak retikülosit sayısı normaldir (74).

Serum demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu rutin laboratuvar testleri olarak kullanılır. Eritrosit protoporfirin, serum transferrin reseptör ve retikülosit hemoglobin içeriği gibi testler daha duyarlı olmakla beraber rutin çalışılmamaktadır (73).

2.3.6. Demir Eksikliği Anemisi ile Helikobakter Piloni Enfeksiyonu Arasındaki İlişki

Son 20 yılda demir eksikliği anemisinin bilinen nedenlerine ek olarak çocuklarda refrakter demir eksikliğinde Hp enfeksiyonu ile ilişkisi bildirilmiştir (2). Çeşitli çalışmalarda Hp enfeksiyonunun konak demir depolarının azalmasına neden olmasında, değişik biyolojik mekanizmaların olduğu öne sürülmüştür (82):

1. Mide Fizyoloji ve Histolojisinde Değişiklikler: Mide asidik pH' sı demirin ferrik formunun ferröz forma dönüşümünde rol oynamakta böylece demirin gastrointestinal lümeninden emilimini sağlamaktadır. Askorbik asitte bu reaksiyonu güçlendirir. Bu nedenle intragastrik asidik ortam ve gastrik askorbik asit diyet demir emilimi için gereklidir (82). Helikobakter Piloni mide asit salgısını ve askorbik asit düzeyini azaltarak demir emilimini azaltır (83).

2. Helikobakter Piloni Tarafından Demir Alımı: Tüm bakterilerin büyümek için demire ihtiyacı vardır. Helikobakter Piloni de büyümesi için gerekli demire artan ihtiyacı nedeniyle, Hp enfeksiyonu varlığında demir depoları tükenebilir. Helikobakter Piloni'nin demir alımının regülasyonu diğer bakterilerden

farklıdır. Demir kısıtlı ortamda Hp insan laktoferrin tarafından desteklenerek büyüyebilir. Bunu laktoferrin spesifik reseptör aracılı sistem ile yapar. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olup demir eksikliği anemisi olan hastalarda, demir eksikliği olmayanlara göre daha yüksek mukozal laktoferrin düzeyi bulunmuştur. Helikobakter Piloni ile enfekte kişiler de demir eksikliği anemisi gelişimi, mide mukozasında laktoferrinin demir sekestrasyonu ve bakteri tarafından demir alımı sonucu olduğu düşünülür. Bu Hp–Demir eksikliği anemisi suşlarının napA genlerinin aşırı ekspresyonu mide mukozasında laktoferrinin demir sekestrasyonuna aracılık ettiği ileri sürülür (82).

3. Kronik Gizli Gastrointestinal Kan Kaybı: Mukozal kan kaybı gastrik erozyonlara bağlı oluşur (82). Fakat yayınlanmış birçok vaka serilerinde endoskopide kanama lezyonları bulunamamış, bakılan gaitada gizli kanın da negatif olması nedeniyle kronik gastrointestinal kanamaların suçlu olmadığı ileri sürülmüştür (2).

4. Serum Hepsidin Düzeyi: Hepsidin demir metabolizmasının ana düzenleyicisidir. Hepsidin barsaktan demir Emilimi ve hücrel demir depolarından demir mobilizasyonunu inhibe eder. Refrakter demir eksikliği anemisi ile Hp enfeksiyonu arasındaki ilişkinin inflamasyon odaklı Hepsidin üretimi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Hp enfeksiyonunun serum Hepsidin düzeyini arttırdığı ve demir eksikliği anemisi olan çocuklarda oral demir tedavisine azalmış yanıt ile ilişkili bulunmuştur (84).

2.3.7. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Tedavide en önemli adım eksikliğin nedenini anlamak ve ortadan kaldırmaktır. Demir eksikliği anemisinde demir preparatları oral veya parenteral yolla verilmektedir. Ağız yoluyla kullanılan demir tuzları ucuz ve etkin tedavi sağladığı için tercih edilir. Ferro-sülfat tuzları etkindir ancak bazen kabızlık, midede yanma, yumuşak dışkılama, dışkı renginde koyulaşma yapabilir (72). Enterik kaplı tabletlerin ve ferrik demirin Emilimi iyi değildir (78).

En sık kullanılan tedavi biçimi 3-6 mg/kg/g elementer demirin ağızdan, günde 2-3 doza bölünerek alınmasıdır. Diğer besinlerden etkilenmemesi için öğün aralarında yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. Hemoglobin o yaş için normal değerlere geldikten sonra 8-12 hafta daha demir depolarını doldurmak

için tedaviye devam edilir. Tedavinin 72-96. saatinde başlayan retikülosit artışının gözlenmesi en erken laboratuvar bulgusudur. Retikülosit artışı 5-7. günlerde en üst düzeydedir. Özellikle ilk 7-10 günde 0.5 gr/dl/g düzeyinde hızlı hemoglobın artışları görülebilir. Hastalar en azından tedavinin 4. haftasının sonunda kan sayımı ile kontrol edilmelidir. Parenteral demir tedavisi sindirim sistemi yoluyla demir kullanımının mümkün olmadığı hastalarda, kronik böbrek yetmezliğı olan hastalarda kullanılır (78).



3. MATERİYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Bu çalışmada T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine Haziran 2012-Ağustos 2013 tarihleri arasında dispeptik şikâyetlerle başvuran, yaşları 3 ile 18 arasında değişen 1500 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. İlk başvuru sırasında eş zamanlı olarak tam kan sayımı, serum ferritin, vitamin B12 düzeyi, üre nefes testi yapılmış olan 519 hasta çalışmaya alındı. Üre nefes testi pozitif saptanarak eradikasyon tedavisi verilenlerde, en az iki aylık izlem sonunda ÜNT, tam kan sayımı, serum ferritin ve vitamin B12 düzeyi tekrar değerlendirildi. Daha önce anemi nedeniyle tedavi ve takip edilenler ve kronik hastalığı olanlar ile son 1 ay içerisinde H2 reseptör antagonisti, antiasit, PPI ve antibiyotik kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Dosya ve bilgisayar kayıtlarından hastaların öyküsü, fizik incelemeleri ve laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Öyküde; başvuru anındaki yakınmaları, evde kaç kişinin yaşadığı, sosyoekonomik düzey, ailede Hp enfeksiyonu, benzer dispeptik yakınmalar, mide kanseri öyküsü ve anne sütü alımı telefonla aranarak tekrar sorgulandı. Sosyoekonomik düzeyler 1000 TL altı, 1000-2000 TL arası, 2000-3000 TL arası, 3000 TL ve üzeri olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Hastaların fizik incelemelerinde; vücut ağırlıkları ve boyları kaydedildi. Rölatif ağırlıkları ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Rölatif ağırlık <90 malnütrisyon, VKİ'ne göre >95 persentil obezite olarak kabul edildi.

Laboratuvar incelemelerinde; hastaların başvuru anında ve en az 2 ay sonra bakılan tam kan sayımı, serum ferritin, vitamin B12 düzeyi ve eş zamanlı heliprobe yöntemiyle C14 kullanılarak yapılan ÜNT sonuçları değerlendirildi.

Olguların hemoglobin değerleri Tablo 3.1'deki yaşa göre verilen Hb değerlerine göre düşük ise anemi olarak kabul edildi. Olguların MCV değerleri Tablo 3.1'deki yaşa göre MCV değerlerine göre karşılaştırılarak değerlendirildi. RDW %11.5-14.5 arası değerler normal olarak kabul edildi (72).

Tablo 3.1. Hemogloblin ve MCV'nin yaşlara göre ortalama ve alt sınır değerleri

YAŞ	HEMOGLOBİN (GR/DL)		MCV (fl)	
	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt Sınır
2-4	12.5	11.0	79	73
5-7	13.0	11.5	81	75
8-11	13.5	12.0	83	76
12-14 (kız)	13.5	12.0	85	78
12-14 (erkek)	14.0	12.5	84	77
15-17 (kız)	14.0	12.0	87	79
15-17 (erkek)	15.0	13.0	86	78

Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Orkin S, Nathan D, 7. baskı, 2009

Serum B12 vitamin düzeyleri Enzim İmmunoassay Kemilüminesans yöntemi kullanılarak çalışıldı, 200- 900 pg/ml arası normal değer olarak alındı (65). Serum ferritin düzeyi İmmunoassay yöntemi ile çalışıldı. Tablo 3.2'deki verilen değerler alt sınır alındı (85).

Tablo 3.2. Serum Ferritin'in yaşlara ve cinsiyete göre alt sınır değerleri

	<5 yaşı		>5 yaşı	
	Kız	Erkek	Kız	Erkek
Ferritin (ng/ml)	<12	<12	<15	<15

Hastalar hematolojik parametrelerine göre değerlendirilerek tablo 3.3'te gösterilen şekilde gruplandırılmıştır (72).

Tablo 3.3. Hastaların hematolojik parametrelere göre gruplandırılması

	Hb	MVC	RDW	Ferritin	Vitamin B12
Demir Eksikliği	N	N	N	↓	N
Demir Eksikliği Anemisi	↓	↓	↑	↓	N
Vitamin B12 Eksikliği	N	N	N	N	↓
Vitamin B12 Eksikliği Anemisi	↓	↑	N	N	↓
Miks Eksiklik	N	N	N	↓	↓
Demir Eksikliği Anemisi + Vitamin B12 Eksikliği	↓	↓	↑	↓	↓
Miks Anemi	↓	N	N, ↑	↓	↓

Hastalar, ilk başvuruda yapılan ÜNT'ne göre Hp enfeksiyonu olanlar ve Hp enfeksiyonu olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı.

Helikobakter enfeksiyonu olan grup, tek başına eradikasyon tedavisi verilenler ve eradikasyon tedavisi ile birlikte ek tedavi verilenler (demir eksikliği olanlara demir ve/veya vitamin B12 eksikliği olanlara B12 vitamini) olarak 2 alt gruba ayrıldı.

- Tek başına eradikasyon tedavisi verilenler
- Eradikasyon tedavisi + ek tedavi verilenler

Ayrıca Hp enfeksiyonu olanlara, verilen eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklere göre iki gruba ayrıldı;

- Klaritromisin (15 mg/kg/g, maks. 1 gr/g), Amoksisilin (50 mg/kg/g, maks. 2 gr/g), PPI (1-2 mg/kg/g) 14 gün boyunca günde 2 kez
- Metronidazol (20 mg/kg/g, maks. 1 gr/g), Amoksisilin (50 mg/kg/g, maks. 2 gr/g), PPI (1-2 mg/kg/g) 14 gün boyunca günde 2 kez

Tedavi sonrası ÜNT (-) olanlarda eradikasyon sağlanmış olarak kabul edildi. Ayrıca eradikasyon tedavisi yanı sıra ek tedavi verilen ve/veya verilmeyenlerin hematolojik parametreler üzerine etkisi değerlendirildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal verilerin normal dağılıma yakın dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu testiyle incelendi. Gruplar içerisinde giriş ve çıkış laboratuvar ölçümlerine ait ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Bağımlı t-testiyle

araştırılırken medyan değerler yönünden farkın önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi.

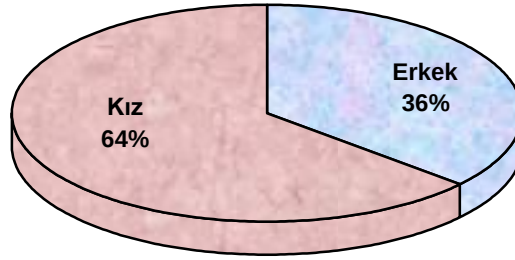
Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı. Helikobakter Piloni eradike olan ve olmayanlarda yapılan değerlendirmede $p < 0,025$, Hp eradike olanlarda ek tedavi verilen ve verilmeyenler ile Hp eradike olmayanlarda ek tedavi verilenler ve verilmeyenlerde yapılan değerlendirmede $p < 0.0125$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. ERADİKASYON TEDAVİSİ ÖNCESİ HASTA VERİLERİ

Çalışmaya alınan 519 hastanın ortalama yaşı $11.8 \pm 3,64$ (3- 18) yıl idi. Olguların 331'i (%64) kızdı (şekil 4.1). Kızların yaşları ($12,3 \pm 3,6$ yıl), erkeklerin yaşlarından ($10,8 \pm 3,4$ yıl) daha büyüktü ($p=0.001$).



Şekil 4.1. Olguların cinsiyet dağılımı

Hastaların 195'inde (%37,5) Hp enfeksiyonu tespit edildi. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan olguların yaşları, Hp enfeksiyonu olmayanlara göre istatistiksel daha büyük idi ($p=0.001$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Helikobakter Piloni enfeksiyonu varlığına göre yaş ortalaması

Yaş	Helikobakter Piloni		p
	Pozitif (n=195)	Negatif (n=324)	
Ortalama (yıl) $\pm$ SD	$12,9 \pm 3,3$	$11,1 \pm 3,6$	0.001
Min. – Maks.	4 - 18	3 - 18	

Cinsiyet açısından Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan grup ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca Hp enfeksiyonu (+) olan kızların yaşları $13,3 \pm 3,3$ yıl, Hp enfeksiyonu (-) olanların yaşları $11,6 \pm 3,6$ yıl idi ve istatistiksel fark saptanmadı. Hp enfeksiyonu (+) olan erkeklerin yaşları $12,2 \pm 3,2$ yıl, Hp enfeksiyonu (-) olanların yaşları $10,8 \pm 3,4$ yıl idi ve istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet		Helikobakter Piloni		p
		Pozitif	Negatif	
Kız	n	128	203	>0.05
	Yaş ort. $\pm$ SD (yıl)	13,3 $\pm$ 3,3	11,6 $\pm$ 3,6	
Erkek	n	67	121	>0.05
	Yaş ort. $\pm$ SD (yıl)	12,2 $\pm$ 3,2	10,8 $\pm$ 3,4	

Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastaların 42'si (%21,5) malnütre olup, Hp enfeksiyonu olmayan hastaların 80'i (%24,7) malnütre idi. İstatistiksel olarak Hp enfeksiyonunun malnütrisyon üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun rölatif ağırlık (RA) ile ilişkisi

Rölatif Ağırlık (RA)	Helikobakter Piloni				p
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
<90	42	21,5	80	24,7	0,412
>90	153	78,5	244	75,3	

Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastaların 18'inde (%9,2) boy kısalığı olup, Hp enfeksiyonu olmayan hastaların 18'inin (%5,6) boy kısalığı vardı. İstatistiksel olarak Hp enfeksiyonunun boy kısalığı üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun boy SD ile ilişkisi

Boy SD	Helikobakter Piloni				p
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
> -2 SD	177	90,8	306	94,4	0.110
≤ -2 SD	18	9,2	18	5,6	

Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastaların 14'ü (%7,2) obez olup, Hp enfeksiyonu olmayan hastaların 27'sinde (%8,3) obezite vardı. İstatistiksel olarak Hp enfeksiyonunun obezite üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun VKİ ile ilişkisi

VKİ	Helikobakter Piloni				p
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
< 95 persentil	181	92,8	297	91,7	0.637
> 95 persentil	14	7,2	27	8,3	

Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan ve olmayan olguların anne sütü alım süresi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Anne sütü alımının Hp enfeksiyonuna etkisi

Anne Sütü Alım Süresi	Helikobakter Piloni		p
	Pozitif (n=195)	Negatif (n=324)	
Ortalama (yıl) $\pm$ SD	18 $\pm$ 8,6	12 $\pm$ 7,5	0.329
Min. – Maks.	0 - 30	0 - 24	

İstatistiksel olarak evde yaşayan kişi sayısının Hp enfeksiyonu üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Evde yaşayan kişi sayısının Hp enfeksiyonuna etkisi

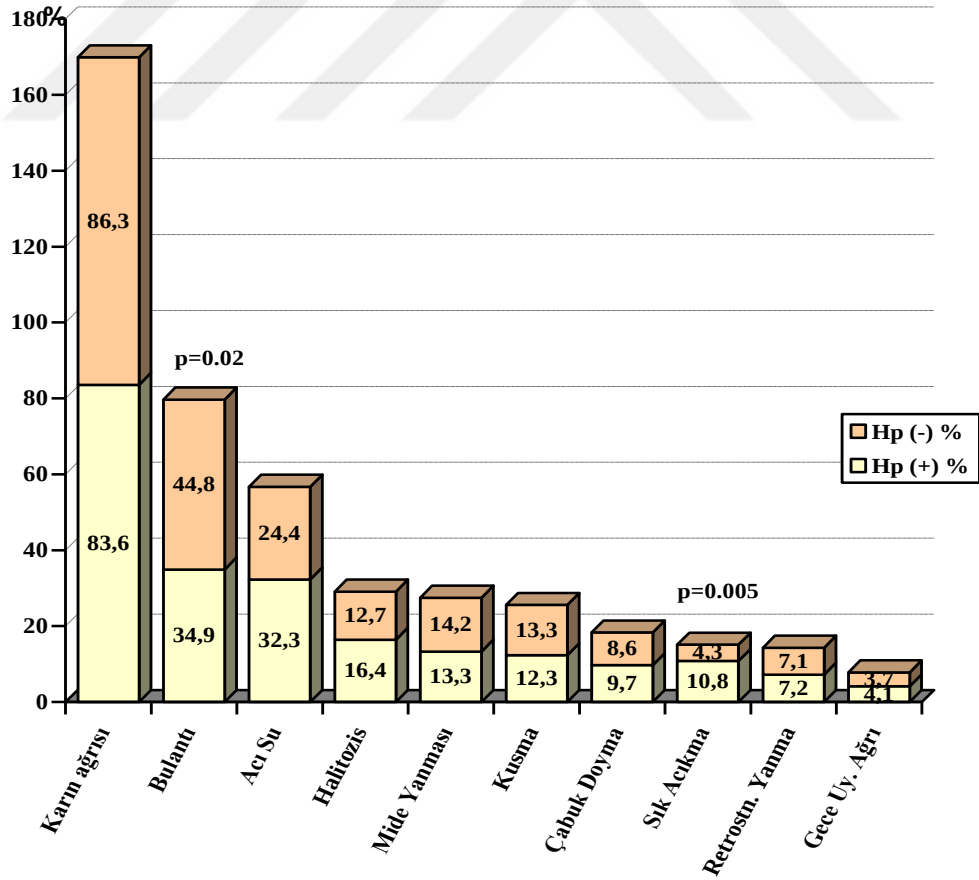
Evde Yaşayan Kişi Sayısı	Helikobakter Piloni		p
	Pozitif (n=195)	Negatif (n=324)	
Ortalama (yıl) $\pm$ SD	5 $\pm$ 1,02	5 $\pm$ 0,9	0.178
Min. – Maks.	3 - 8	3 - 8	

İstatistiksel olarak sosyoekonomik durumun Hp enfeksiyonu üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sosyoekonomik düzeyin Hp enfeksiyonuna etkisi

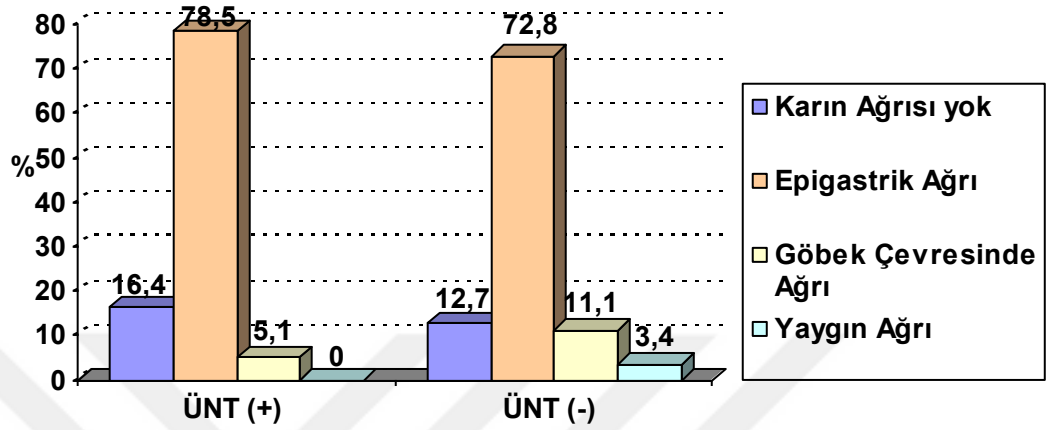
	Helikobakter Piloni				p
Sosyoekonomik Düzey (aylık gelir)	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
<1000 YTL	68	37,2	90	30,3	0.356
1000-2000 YTL arası	84	45,9	141	47,5	
2000-3000 YTL arası	26	14,2	55	18,5	
>3000 YTL	5	2,7	11	3,7	

Olguların en sık başvuru yakınması karın ağrısıydı. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olanlarda sık acıkma, Hp enfeksiyonu olmayanlarda bulantı istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.02$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Olguların Hp enfeksiyonuna göre yakınmaları

Olgular karın ağrısı lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde; en sık epigastrik bölgede ağrı olduğu saptanmış olup gruplar arasında farklılık görülmedi ($p>0.05$) (şekil 4.3).



Şekil 4.3. Helikobakter Piloni enfeksiyonuna göre karın ağrısı lokalizasyonu

Olguların ailede bilinen Hp enfeksiyonu sorgulandığında iki grup arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.9). Her iki grupta da ailede gastrit ve peptik ülser öyküsü açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Olguların ailelerinde gastrit, peptik ülser ve Hp enfeksiyonu öyküsü

Öykü	Hp (+)						Hp(-)					
	Anne		Baba		Kardeş		Anne		Baba		Kardeş	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gastrit	20	10,3	17	8,7	5	2,6	37	11,5	22	6,8	5	1,5
PÜ	4	2,1	7	3,6	1	0,5	8	2,5	4	1,2	2	0,6
Hp	7	3,6	4	2,1	7	3,6	13	4	5	1,5	5	1,5
P değeri	>0.05						>0.05					

Ailede mide kanseri sorgulandığında, Hp enfeksiyonu olanlarla olgularla, Hp enfeksiyonu olmayanlar olgular arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Olgulardaki Hp enfeksiyonu ile ailede mide kanseri varlığının değerlendirilmesi

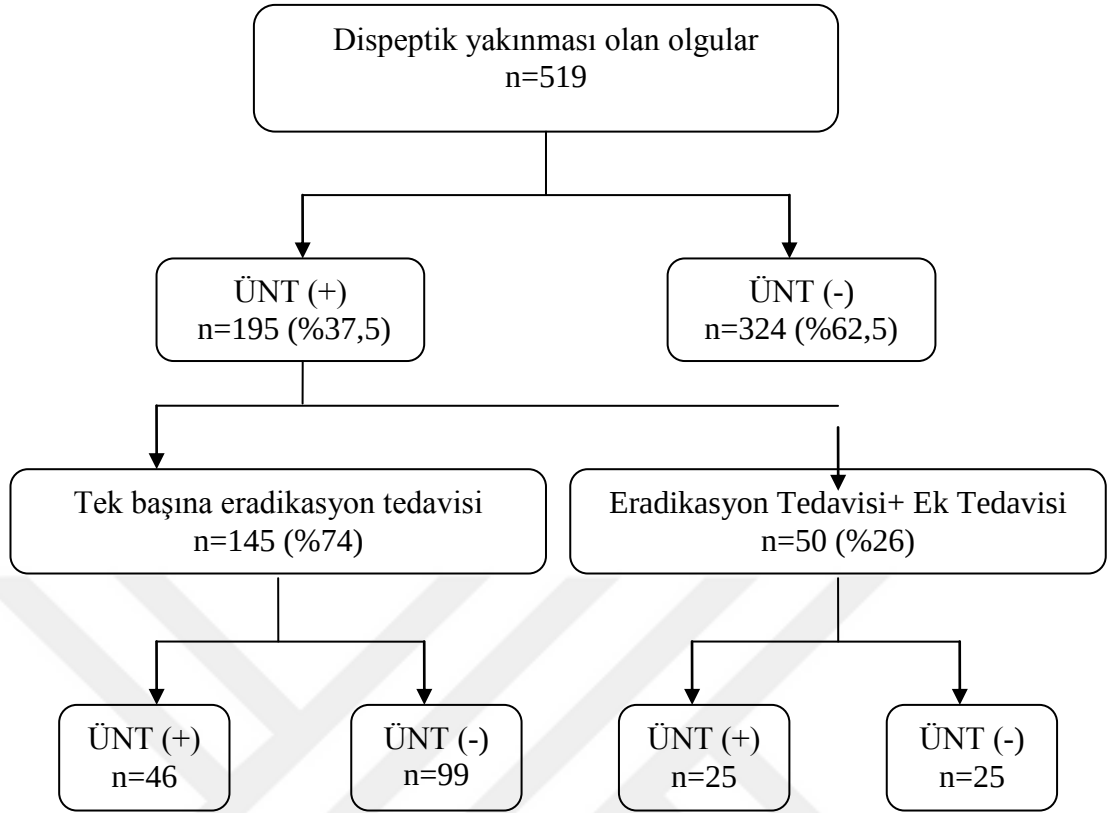
	Helikobakter Piloni				p
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
Ailede Mide Ca (+)	5	2,6	7	2,2	>0.05
Ailede Mide Ca (-)	190	97,4	317	97,8	

Helikobakter Piloni enfeksiyonu olanlarla, olmayanlar arasında başvuru Hb ve MCV değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.12). Ancak Hp enfeksiyonu olan hastaların başvuru serum ferritin ve vitamin B12 değerleri, Hp enfeksiyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Olgulardaki Hp enfeksiyonu ile Başvuru Hb, MCV, Ferritin ve Vitamin B12 değerleri

	Helikobakter Piloni		p
	Pozitif (n=195)	Negatif (n=324)	
Hb (g/dl) (Ort. $\pm$ SD)	13,3 $\pm$ 1,26	13,5 $\pm$ 1,17	0.052
MCV (fl) Ortc. (Min.-Maks.)	83,5 (60 - 93,5)	83,4 (57,4 - 99,3)	0.661
Ferritin(ng/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	15,5 (1 - 130)	18,1 (1,8-106)	0.001
B12(pg/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	210 (70 - 893)	268 (90 - 886)	<0.001

Dispeptik şikayetlerle başvuran hastalar ÜNT sonucuna göre ve sonrasında ÜNT (+) olan hastalarda aldıkları tedaviye göre şekil 4.4'te şematize edilmiştir.



Şekil 4.4. Dispeptik yakınmalarla başvuran olguların dağılımı

4.2. HASTALARA VERİLEN 1. BASAMAK ERADİKASYON TEDAVİSİ

Birinci basamak eradikasyon tedavisi olarak Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastaların %26'sına Klaritromisin, Amoksisilin ve PPI; %74'üne ise Metronidazol, Amoksisilin ve PPI verildi. Sonrasında eradikasyon oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.12. Birinci basamak eradikasyon tedavi gruplarına göre Hp eradikasyon oranları

Tedavi sonrası Hp	1. Basamak Eradikasyon Tedavisi		p
	Klaritromisin+ Amoksisilin+PPI	Metronidazol+ Amoksisilin+PPI	
Pozitif	22 (%44)	50 (%34)	0,138
Negatif	28 (%56)	95 (%66)	
Toplam	50	145	

4.3. ERADİKASYON TEDAVİSİ SONRASI HASTA VERİLERİ

Helikobakter Piloni saptanan 195 hastaya eradikasyon tedavisi verilmesine rağmen 71 hastanın (%36) Hp enfeksiyonu devam ediyordu. Helikobakter Piloni eradike olan grup ile Hp eradike olmayan iki grup arasında yaş ortalamaları açısından fark yoktu ($p=0.420$). Fakat kızlarda Hp eradikasyon oranı daha düşüktü ($p=0.008$). İki grup arasında hastaneye başvurdıklarında bakılan Hb, MCV ve vitamin B12 değerleri arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla $p=0.053$, $p=0.516$, $p=0.319$). Ancak Hp eradike edilemeyen grubun başlangıç Ferritin değerleri eradike edilen gruba göre daha düşük bulundu ($p=0.005$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Helikobakter Piloni eradike olan ve olmayan iki grubun tedavi öncesi demografik ve hematolojik parametreleri

	Hp eradike olan grup (n=124)	Hp eradike olmayan grup (n=71)	p
Yaş (yıl)	12,7±3.38	13,1±3.39	0.420
Cinsiyet			
Kız (%)	%58,5 (n=72)	%77,5 (n=55)	0.008
Erkek (%)	%41,5 (n=51)	%22,5 (n=16)	
Başvuru			
Hb (g/dl)			
(Ort. ±SD)	13,4±1,23	13,1±1,28	0.053
MCV (fl)			
Ortc. (Min.-Maks.)	83,1 (60 - 93,5)	83,6 (62 - 92,5)	0.516
Ferritin(ng/ml)			
Ortc. (Min.-Maks.)	17 (1,4 - 130)	11,7 (1 - 56)	0.005
Vitamin B12(pg/ml)			
Ortc. (Min.-Maks.)	206 (70 - 893)	214 (108 - 487)	0.319

Helikobakter Piloni eradike olmayan hastalarda, eradike olanlara göre Hb ve ferritin değeri istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.001$). Ancak MCV ve Vitamin B12 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.737$, $p=0.186$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hp enfeksiyonunun tedavi sonrası Hb, MCV, Ferritin ve Vitamin B12 değerleri

	Helikobakter Piloni		p
	Pozitif (n=71)	Negatif (n=124)	
Hb (g/dl) (Ort. $\pm$ SD)	13,1 $\pm$ 1,34	13,6 $\pm$ 1,03	<0.001
MCV (fl) Ortc. (Min.-Maks.)	82,8 (62,2 - 92,4)	83,5 (61,7 - 93,1)	0.737
Ferritin(ng/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	11,9 (1,7 - 58)	19,3 (3 - 199)	<0.001
B12(pg/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	224 (103 - 771)	250 (80 - 1325)	0.186

Helikobakter Piloni eradike olan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında Hb, MCV, Ferritin ve Vitamin B12 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla p= 0.005, p=0.001, p<0.001, p<0.001) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hp eradike olan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Hb (g/dl) (Ort. $\pm$ SD)	13,4 $\pm$ 1,23	13,6 $\pm$ 1,03	0.005
MCV (fl) Ortc. (Min.-Maks.)	83,1 (60 - 93,5)	83,5 (61,7 - 93,1)	0.001
Ferritin(ng/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	17 (1,4 - 130)	19,3 (3 - 199)	0.000
B12(pg/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	206 (70 - 893)	250 (80 - 1325)	0.000

Helikobakter Piloni eradike olmayan grupta ise tedavi öncesi ve tedavi sonrasında Hb, MCV, Ferritin ve Vitamin B12 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Helikobakter Piloni eradike olmayan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Hb (g/dl) (Ort. $\pm$ SD)	13,1 $\pm$ 1,28	13,01 $\pm$ 1,3	0.141
MCV (fl) Ortc. (Min.-Maks.)	83,6 (62 - 92,5)	82,8 (62,2 – 92,4)	0.053
Ferritin(ng/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	11,7 (1 - 56)	11,9 (1,7 - 58)	0.499
Vitamin B12(pg/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	214 (108 - 487)	224 (103 - 771)	0.294

4.4. EK TEDAVİ (DEMİR VE/VEYA VİTAMİN B12) VERİLEN VE VERİLMEYENLERİN HASTA VERİLERİ

Hem Hp eradike olan, hem de olmayan grupta hastaneye başvuruındaki ferritin ve vitamin B12 düzeyleri ek tedavi alanlarda daha düşük bulundu (sırasıyla p=0.001, p=0.006) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Helikobakter Piloni enfeksiyon durumuna göre ek tedavi verilen/verilmeyen olguların tedavi öncesi hematolojik parametreleri

	Hp eradike olan grup (n=124)		p	Hp eradike olmayan grup (n=71)		p
	Ek tedavi alan (n=25)	Ek tedavi almayan (n=99)		Ek tedavi alan (n=25)	Ek tedavi almayan (n=46)	
Başvuru;						
Hb (g/dl) (Ort. $\pm$ SD)	13,1 $\pm$ 1,8	13,5 $\pm$ 1,04	0.193	12,5 $\pm$ 1,6	13,4 $\pm$ 0.9	0.193
MCV (fl) Ortc. (Min.-Maks.)	84,9(60-92)	82,9(61-93)	0.208	84,3(62-90)	82,9(72-92)	0.928
Ferritin(ng/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	11(1,4-56)	18,2(3,3-130)	0.003	6,4(1-56)	15,3(2,6-54)	0.001
Vitamin B12(pg/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	133(70-277)	223(91-893)	0.000	197(108-450)	223(121-487)	0.006

Helikobakter Piloni eradike olan grupta ek tedavi alanlarda, tedavi öncesinde ve sonrasında Hb ve MCV değerlerinde fark saptanmadı ($p>0.125$), ferritin ve vitamin B12 değerlerinde ise ek tedavi verilenlerde istatistiksel olarak anlamlı yükselme bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$). Ek tedavi verilmeksizin sadece eradikasyon tedavisi verilenlerde ise Ferritin değerinde fark olmamasına rağmen, Vitamin B12 değerinde istatistiksel artış olduğu bulundu ($p=0.001$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Helikobakter Piloni eradike olan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri

	Hp Eradike Olan Grup					
	n=124					
	Ek tedavi alan (n=25)			Ek tedavi almayan (n=99)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Hb (g/dl)						
(Ort. $\pm$ SD)	13,5 $\pm$ 1,8	13,6 $\pm$ 1,3	0.057	12,5 $\pm$ 1,6	13,4 $\pm$ 0,9	0.037
MCV (fl)						
Ortc. (Min.-Maks.)	84,9(60-92)	84,8(72-92,4)	0.014	82,9(61-93,5)	83,2(62,7-92)	0.013
Ferritin(ng/ml)						
Ortc. (Min.-Maks.)	11(1,4-56,4)	20,4(4,1-49)	0.001	18,2(3,3-130)	18,7(3-199)	0.015
Vitamin B12(pg/ml)						
Ortc. (Min.-Maks.)	133(70-277)	299(123-1325)	0,000	223(91-893)	249(80-520)	0.001

Helikobakter Piloni eradike olmayan hastalarda ek tedavi verilse de, verilmese de tedavi öncesi ve sonrasında Hb, Ferritin ve Vitamin B12 değerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Helikobakter Piloni eradike olmayan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri

	Hp Eradike Olmayan Grup n=71					
	Ek tedavi alan (n=25)			Ek tedavi almayan (n=46)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Hb (g/dl) (Ort. $\pm$ SD)	12,5 $\pm$ 1,64	12,5 $\pm$ 1,76	0.902	13,4 $\pm$ 0.9	13,2 $\pm$ 0.97	0.050
MCV (fl) Ortc. (Min.-Maks.)	84,3(60-90,5)	82,8(62-89,4)	0.090	82,9(72-92,5)	82,9(72,5-92)	0.780
Ferritin(ng/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	6,4(1-56)	6,1(1,7-58)	0.925	15,3(2,6-54)	16,3(1,9-50)	0.364
Vitamin B12(pg/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	197(108-450)	212(120-472)	0,530	223(121-487)	235(103-771)	0,394

Helikobakter Piloni eradike edilen olgularda Hb, MCV, ferritin ve vitamin B12 değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0.004$, $p<0.001$, $p=0.041$, $p=0.010$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Helikobakter Piloni eradike olan grup ile Hp eradike olmayan grup arasında fark (kontrol-başvuru) hematolojik parametreleri

	Hp eradike olan grup n=124	Hp eradike olmayan grup n=71	p
FARK			
Hb (g/dl) (Ort. $\pm$ SD)	0,17 $\pm$ 0,68	-0,1 $\pm$ 0,61	0,004
MCV (fl) Ortc. (Min.-Maks.)	0,3 (-21 - 20)	-0,1 (-4,5 - 4,8)	0.000
Ferritin(ng/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	1,3 (-23,7 - 121)	0,2 (-13,3 - 23)	0.041
Vitamin B12(pg/ml) Ortc. (Min.-Maks.)	16 (-488- 1192)	4 (-233 - 353)	0.010

Helikobakter Piloni eradike olan grupta; eradikasyon tedavisine ek tedavi alanlarda, ek tedavi almayanlara göre kontrol ferritin ve vitamin B12 düzeyinde, geliş değerlerine göre anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Helikobakter Piloni eradike olmayan grupta ise başlangıç değerleri ile kontrol değerleri arasında ek tedavi alsalar da fark bulunmadı (hastaların dağılımından dolayı $p>0.0125$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Hematolojik parametrelerdeki kontrol ve başvuru değerleri arasındaki farkın ek tedavi almalarına göre karşılaştırılması

	Hp eradike olan grup (n=124)			Hp eradike olmayan grup (n=71)		
	Ek tedavi alan (n=25)	Ek tedavi almayan (n=99)	p	Ek tedavi alan (n=25)	Ek tedavi almayan (n=46)	p
FARK;						
Hb (g/dl) (Ort. $\pm$ SD)	0,42 $\pm$ 1,05	0,11 $\pm$ 0,54	0,171	0,01 $\pm$ 0,64	-0,17 $\pm$ 0,59	0,210
MCV (fl) Ort. (Min.-Maks.)	0,5 (-4_20)	0,2(-21,3_11)	0,107	-0,6(-3,6_2)	-0.05(-4_4,8)	0,026
Ferritin(ng/ml) Ort. (Min.-Maks.)	5(-15,8_33)	1 (-23,7_121)	0,000	-1 (-12,2_12)	0.3(-13,3_23)	0,474
Vitamin B12(pg/ml) Ort. (Min.-Maks.)	115(-5_1192)	10(-488_359)	0,000	3(-157_353)	5(-233_284)	0,986

4.5. HELİKOBAKTER PİLORİ VARLIĞINA GÖRE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN İRDELENMESİ

Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan ve Hp enfeksiyonu olmayanlar olarak iki gruba ayrılan 519 hasta, başvuru anındaki hematolojik parametrelerine göre değerlendirildi. Her iki grupta da başvuru anında demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, mikso eksiklik, mikso anemi oranı benzerdi ($p>0.05$). Sadece Hp enfeksiyonu olanlarda Vitamin B12 eksikliği başvuruda daha fazla saptandı ($p=0.007$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Olguların Hp enfeksiyonuna göre hematolojik bozukluklar

BAŞVURU ANINDA	Hp (+)		Hp (-)	
	n	%	n	%
Demir Eksikliği	47	24,1	72	22,2
Demir Eksikliği Anemisi	9	4,6	8	2,5
B12 Eksikliği	42	21,5	41	12,7
B12 Eksikliği Anemisi	1	0,5	0	0
Miks Eksiklik	29	14,9	27	8,3
Miks Anemi	2	1	2	0,6
Demir Eksikliği Anemisi + B12 Eksikliği	4	2,1	4	1,2
Normal	61	31,3	170	52,5
TOPLAM	195	100	324	100

Eradikasyon tedavisine rağmen Hp enfeksiyonu devam eden 71 hastanın 46'sında (%65) hematolojik bozukluklar devam etti. Bu 46 hastanın 25'i sadece eradikasyon tedavisi almışken, 21'i eradikasyona ilave ek tedavi almıştı. Eradikasyon tedavisine ilave ek tedavi verilen 25 hasta kendi içinde değerlendirildiğinde 21'ine (%84) demir ve/veya B12 tedavisi verilmesine rağmen eksiklikleri devam etti. Bu da bize Hp enfeksiyonu devam ettikçe ek tedavi versek de tedavimize direnç olduğunu gösterdi. Ek tedavi alanlarla, almayanlar arasında hematolojik bozukluklar açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Helikobakter Piloni eradike olmayan hastalarda verilen tedavi şekline göre hematolojik bozukluklar

	Hp eradike edilemeyen hastalar (n=71)			
	Ek tedavi alan		Ek tedavi almayan	
	n=25	%	n=46	%
Demir Eksikliği	6	24	13	28,3
Demir Eksikliği Anemisi	3	20	2	4,3
B12 Eksikliği	2	16	4	8,7
Miks Eksiklik	6	24	4	8,7
Miks Anemi	2	8	1	2,2
Demir Eksikliği Anemisi + B12 Eksikliği	2	8	1	2,2

Tedavisi sonrasında Hp eradike edilen 124 hastanın 56'sında (%45) hematolojik bozukluklar devam etti. Eradikasyon tedavisine ilave ek tedavi verilen 25 hasta kendi içinde değerlendirildiğinde 10'unda (%40) demir ve/veya vitamin B12 eksikliği devam etti fakat anemisi olan hastamız yoktu. Helikobakter Piloni eradike olan hastalar arasında hematolojik bozukluklar açısından ek tedavi alan ve almayanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Helikobakter Piloni eradike olan hastalarda verilen tedavi şekline göre hematolojik parametreleri

	Hp eradike edilen hastalar (n=124)			
	Ek tedavi alan		Ek Tedavi Almayan	
	n=25	%	n=99	%
Demir Eksikliği	5	20	21	21,4
Demir Eksikliği Anemisi	0	0	2	2
B12 Eksikliği	3	12	16	16,3
Miks Eksiklik	2	8	7	7,1
Miks Anemi	0	0	0	0
Demir Eksikliği Anemisi + B12 Eksikliği	0	0	0	0

5. TARTIŞMA

Helikobakter Piloni (Hp) tüm dünyada en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayı taşımaktadır (1). Helikobakter Piloni enfeksiyonunun yaygınlığı, klinik bulguları, tanı yöntemleri ve antibiyotik direnci yaşla değişmektedir (6).

Helikobakter Piloni enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde daha sık ve daha erken yaşlarda gözlenmektedir. (11). Toplum tabanlı yapılan kesitsel çalışmalarda Hp enfeksiyon sıklığı tüm dünyada %7-87 arasında değişmektedir. Avrupa’da yapılan çalışmalarda sıklığı %7-33 gibi daha düşük iken, Güney Afrika’da %87, Güney Amerika’da %48-78, Asya’da %37,5-66 arasındadır (13). Ülkeler arası prevalanstaki farklılık; değişik sosyoekonomik düzey, kültürel özellikler, aile büyüklüğü, evde yaşayan kişi sayısına bağlıdır (6). Türkiye’de Hp enfeksiyonunun tahmini prevalansı %50’nin üzerindedir. Bu sayının gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklar için bildirilen oranlardan daha yüksek, gelişmekte olan ülkelere bildirilen oranlardan daha düşüktür. Özen ve ark.’nın (86) 2011 yılında İstanbul’da 473 sağlıklı çocukta, Hp spesifik serum Ig G düzeyine bakılarak yaptığı çalışmada, Hp enfeksiyonu oranı %34 bulunmuştur. Bizim çalışmamıza alınan 519 hastaya yapılan ÜNT sonucunda 195 hastada (%37,4) Hp enfeksiyonu tespit edilmiştir.

Helikobakter Piloni ile ilgili risk faktörleri 11 kesitsel çalışmada bildirilmiş, fakat bunlardan hiçbirisi ile kesin ilişkisi bulunamamıştır (13). Ancak Amerika’da yapılan geniş kesitsel çalışmada yaşla birlikte enfeksiyon sıklığının arttığı, erkek cinsiyeti, düşük sosyoekonomik durum, kısa boy, obezitenin Hp ile ilişkisi bulunmuştur (13, 87). Queiroz ve ark.’nın (88) Brezilya, Santiago ve Londra’da yaptığı çok merkezli çalışmada ve İran’dan Soltani ve ark.’nın (89) yaptığı çalışmada Hp enfeksiyonunun yaşla birlikte arttığı, fakat cinsiyet açısından istatistiksel fark olmadığı bulunmuştur. Türkiye’den Özen ve ark. yaptığı çalışmada benzer sonuçlar bulunurken, Soylu ve Akçam’ın yaptığı çalışmalarda yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmamıştır (90, 91). Bizim çalışmamızda, Hp enfeksiyonu olan olguların yaşları istatistiksel olarak daha büyük bulundu. Hp enfeksiyonu olanlarla, enfeksiyonu olmayanlar arasında cinsiyet açısından farklılık saptanmadı.

Çocuklarda normal büyüme fiziksel ve sosyal çevre, genetik boy potansiyeli, hormonlar, beslenme ve stres koşullarını içeren birçok faktöre bağlıdır. Helikobakter Piloni'nin çocukluk çağında beslenme ve büyümeyi olumsuz yönde etkilediği öne sürülmektedir (86). Deng ve ark.'nın (92) çalışmasında ghrelin hormonunun, özellikle Hp eradike edilen grupta tedavi sonrasında, eradike olmayan gruba göre daha fazla arttığının tespit edilmesi, Hp'nin büyüme üzerine etkisi olduğunu düşündürmüştür (92, 93). Ghrelin hormonunun ana kaynağı midenin fundus ve pilor bölgelerindeki nöroendokrin hücrelerdir ve burada üretilerek dolaşıma salınmaktadır. Bu hormon gıda alımını düzenler, büyüme hormonu salınımı ve aktivitesinde güçlü etkisi vardır. Marcella ve ark. (94) çalışmasında Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan 15 yaş altı çocuklarda VKİ düşük bulunurken, 15 yaş üstünde VKİ daha yüksek bulunmuştur. Türkiye'den Özen ve ark. (86) ile Soylu ve ark. (90) tarafından yapılan çalışmalarda ise Hp enfeksiyonu ile boy, kilo ve VKİ arasında ilişki gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da Hp (+) ve Hp (-) hastalarda malnütrisyon, boy kısalığı ve obezite oranları benzer bulundu.

Kalabalık ev ortamı ve yetersiz hijyenle bağlantılı, düşük sosyoekonomik düzey Hp için risk faktörlerindendir. Bazı araştırmacılar Hp enfeksiyonu ile malnütrisyon arasında sebep-sonuç ilişkisi olmadığı, fakat düşük sosyoekonomik koşullarda ikisinin bir araya geldiğini söylemişlerdir (95). Özen ve ark. (86) Hp prevalansını düşük sosyoekonomik durumda ve kalabalık ailelerde anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda her iki grupta gelir düzeyi ve evde yaşayan kişi sayısı benzer bulunmuştur. Hastanemize başvuran hastaların aile gelirinin genellikle orta-düşük olduğu ve ailelerin yaklaşık yarısının evlerde kalabalık olarak yaşadığı tespit edilmiştir.

Anne sütünün farklı çalışmalarda, çeşitli mekanizmalarla, Hp enfeksiyonuna karşı koruyucu etkileri gösterilmiştir (24). Bazı çalışmalarda anne sütü alımının Hp enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisinden bahsedilirken, bazı çalışmalarda ise hiçbir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Türkiye'de 2010 yılında yapılan çalışmada, Hp enfeksiyonunun yaşamın 9. ayından sonra artış olduğu gösterilmiş ve ek gıdaların artması, emzirmede azalma, Hp enfeksiyonuna maruz kalma riskine yol açtığı belirtilmiştir (96). Ertem ve ark.(97) çalışmasında da anne sütü almayan çocuklarda Hp enfeksiyon riskinin yüksek olduğu bulunmuştur. Maryam ve ark. (98) çalışmada

doğumdan sonra ilk 6 ay içinde anne sütü alımının Hp kolonizasyonunu azalttığı ancak enfeksiyonu ileri yaşa ertelediği bulunmuştur. Türkiye’den ve İran’dan yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu Hp enfeksiyonu olanlarla, enfeksiyonu olmayanlar arasında anne sütü alım süresi açısından fark bulunmamıştır (86, 89).

Helikobakter Piloni enfeksiyonunda insan temel rezervuar konaktır. Özellikle küçük çocuklar risk altında olup, aile bireyleri arasında anneden, babadan ve kardeşlerden kolaylıkla bulaşmaktadır. Çeşitli çalışmalarda çocukların Hp’yi en çok annelerinden edindikleri ileri sürülmüştür (15, 24). Weyermann ve ark. (24) Hp enfeksiyonu açısından yenidoğan döneminden 4 yaşına kadar kardeşleri ve ebeveynleri ile izlenen 1066 çocukta enfeksiyon edinimi için en önemli risk faktörünün maternal enfeksiyon olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda çocuklarda Hp enfeksiyonu varlığı ile ailede Hp enfeksiyonu arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca her iki grubun ailelerinde gastrit, peptik ülser, mide kanseri görülme oranı benzerdi. Ancak çalışmamızda ailedeki Hp enfeksiyonu, gastrit ya da ülser varlığı sadece sorgulama ile değerlendirildiği için fark saptanmamış olabilir.

Tekrarlayan karın ağrısı ve yanma, bulantı, kusma gibi diğer gastrointestinal semptomlar çocuklarda sık görülen özgün olmayan yakınmalar olup, Hp’nin rolü tartışmalıdır. Toplam 38 çalışmanın alındığı meta analizde çocuklarda Hp enfeksiyonu ile tekrarlayan karın ağrısı ve diğer gastrointestinal semptomlar arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak 3 çalışmanın 2’sinde Hp ile epigastrik ağrı arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu nedenle tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda Hp enfeksiyonu için test ve tedavi stratejisi önerilmemektedir. Ancak üst gastrointestinal sistem semptomları olan çocukların diğer nedenler dışlandıktan sonra test edilmesi önerilmektedir (99).

Bizim çalışmamızda hem Hp enfeksiyonu olan olgularda, hem de Hp enfeksiyonu olmayan olgularda en sık başvuru yakınması tekrarlayan karın ağrısıydı. Karın ağrısı lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinden sık epigastrik bölgede olup Hp enfeksiyonu ile ilişkisi saptanmadı. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olanlarda sık acıkma, Hp enfeksiyonu olmayanlarda ise bulantı daha fazla bulundu. Diğer yakınmalar her iki grupta da benzerdi.

İlk basamak tedavi seçenekleri 3’lü tedavi: proton pompa inhibitörleri (PPI) ve 2 antibiyotik içerir. Ancak bu tedaviler sonrasında Hp eradikasyon oranları tüm

dünyada azalmaktadır. Bu da solunum yolu enfeksiyonu için makrolidlerin ve paraziter enfeksiyonlar için metronidazolün kullanımının artması sonucu gelişen antibiyotik direnci ilişkili bulunmuştur (6).

Antibiyotik direnci ülkeler arasında farklılık göstermekte olup, Hp enfeksiyon tedavisi başarısızlığının ana nedenidir. Bu nedenle farklı coğrafik bölgelerde antibiyotik direnç oranının izlemi önerilir (6). Ülkemizde klaritromisin direnci %8-56, metronidazol direnci %40-85 arası bildirilmiştir (58). Çalışmamızda Hp enfeksiyonu olan hastaların %26'sına 1. basamak eradikasyon tedavisi olarak klaritromisin, amoksisilin ve PPI verilirken, %74'üne metronidazol, amoksisilin ve PPI verildi. Tedavi sonrasında eradikasyon oranlarına klaritromisin alanlarda %56 oranında eradike edilirken, metronidazol alanlarda %66 oranında eradike edildi. İki grup arasında fark bulunmadı.

Demir eksikliği dünyada en yaygın görülen beslenme bozukluğudur ve çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir. Demir eksikliği anemisi özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve farklı nedenleri etyolojide rol alabilir. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun da bu nedenlerden biri olduğu düşünülmekte birlikte Hp enfeksiyonu ile anemi arasındaki ilişkiyi ayırt etmek zordur. Çünkü anemi, kötü beslenme veya altta yatan başka bir hastalık gibi faktörlere bağlı olabilir. Helikobakter Piloni kolonizasyonu gastrik mukozada demir alımını bozar ve demir kaybını arttırarak demir eksikliğine yol açabilir (100).

Muhsen ve ark tarafından (82) 12 olgu sunumu, 19 gözlemsel epidemiyoloji çalışma ve 6 klinik-girişimsel çalışmanın dâhil edildiği metaanalizde, Hp enfeksiyonunun çocuklarda ferritin düşüklüğü için risk faktörü olduğu kabul edilmiştir. Çalışmamızda Hp enfeksiyonu olan çocuklarda Hb ve MCV değerleri, Hp enfeksiyonu olmayan çocuklarla benzer sonuçlar elde edildi. Ancak Hp enfeksiyonu olanlarda ferritin düzeylerinin anlamlı derecede düşük bulunması diğer çalışmalara benzer olarak Hp enfeksiyonunun demir eksikliği ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Helikobakter Piloni enfeksiyonu serum hepsidin düzeyini artırarak demir eksikliği anemisi olan çocuklarda oral demir tedavisine yanıtın azalmasına neden olmaktadır (84). Bu nedenle Helikobakter Piloni eradikasyonu demir ile kombine

edildiğinde, demir eksikliğinin tedavisinde tek başına demir verilmesinden daha etkilidir.

Xin Hua ve ark. tarafından (101) yapılan metaanalizde de çocuklarda Hp enfeksiyonu ile DEA arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve eradikasyonu ile Hb ve ferritin konsantrasyonunun artabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada Helikobakter Piloni eradikasyonunun DEA'sini düzelttiği, demir eksikliği anemisi olanlarda Hp ve demir tedavisi beraber verilenlerin, belirgin derecede ferritin düzeyini artırdığı saptanmıştır.

Huang ve ark. tarafından (102), Asya'da DEA ve Hp enfeksiyon sıklığının yüksek olduğu bölgelerde yapılmış olan sekiz randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde Hp eradikasyonu ile Hb ve ferritin düzeyinin kontrol grubuna göre daha fazla yükseldiği tespit edilmiştir. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastalarda demir uygulaması ile birlikte Hp eradikasyon tedavisinin uygulanması, DEA'si için tek başına demir uygulamasından daha etkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastalarımızın %74'üne sadece eradikasyon tedavisi verilirken, %26'sına eradikasyon tedavisine ilave demir ve/veya vitamin B12 tedavisi verildi. Helikobakter Piloni eradikasyonu sağlanan olgularda, eradikasyon tedavisine ilave demir tedavisi verilenlerin, demir desteği almayanlara göre ferritin düzeyinde anlamlı yükselme olduğu saptandı. Helikobakter Piloni eradike olmayan hastalarda ise demir tedavisi verilse de, verilmese de tedavi öncesi ve sonrasında Hb, MCV, ferritin düzeyinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Helikobakter Piloni'yi eradike edemiyorsak, herhangi bir parametrede de düzelme sağlayamadığımızı, verdiğimiz demir tedavisine direnç olduğunu gözledik. Demir eksikliği anemisi için toplum tabanlı tarama, Hp tedavi stratejisi henüz tavsiye edilmemekle beraber refrakter DEA olan çocuklarda Hp değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir (5).

Vitamin B12 eksikliği, sıklıkla besinlerdeki proteinlerinden kobalaminin serbest bırakılması için gerekli gastrik asit ve pepsin sekresyonlarının bozukluğu sonucu gelişir. Erişkinlerde Hp eradikasyonunun Vitamin B12 üzerine etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda Hp eradikasyonu sonrasında Vitamin B12 düzeyinde iyileşme bulunurken, bazı çalışmalarda ilişki bulunmamıştır (103). Kaptan ve ark.'nın (4) vitamin B 12 eksikliği olan 138 hastanın %56'sında Hp

enfeksiyonu tespit etmiş ve bu hastaların %40'ında tek başına Hp eradikasyonunun anemi ve vitamin B12 eksikliğini düzelttiğini belirtmiştir.

Akcam M. ve ark. tarafından (3) 1990-2009 yılları arasındaki tüm yayınların araştırıldığı derlemede çocuklarda yeterli sayıda çalışma olmadığı bildirilmiştir. Rogers ve ark. (104) tarafından 2003 yılında yapılmış çalışmada, Hp ile vitamin B12 arasında doğrudan bir ilişki olmadığı, diyetle düşük B12 alımının en önemli risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Akcam M. ve ark (91) tarafından, 5-18 yaşları arasındaki dispeptik yakınmalar nedeniyle yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile Hp enfeksiyonu saptanan 50 çocukta, serum ferritin düzeylerinin etkilenmediği ancak gastrik atrofiye bağımsız olarak serum vitamin B12 düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. Ancak güçlü bir ilişki için daha büyük ölçekli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır, çünkü Vitamin B12 depoları uzun süre yeterlidir ve ciddi eksikliklerin çocukluk çağında olmayabileceği belirtilmiştir (3, 91).

Thankachan P. ve ark.'nın (105) randomize edilerek 11 ay süreyle yüksek ve düşük miktarda demir ve vitamin B12 içeren besinler verilen 543 çocuğun %79'unda ÜNT ile Hp enfeksiyonu saptanmıştır. Sonuç olarak besin desteği yapılan bu çocuklarda enfeksiyonun demir ve vitamin B12 düzeyini etkilenmediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda Hp enfeksiyonu olanlarda, başvuru Vitamini B12 değeri anlamlı derecede düşüktü, bu da Helikobakter Piloni enfeksiyonunun Vitamin B12 eksikliği ile ilişkili olabileceğini düşündürdü. Fakat çalışmamıza alınan hastaların beslenme durumlarını sorgulanmadığı için bu durum kesin ilişkilendirilemedi.

Helikobakter Piloni eradike olan ve olmayan 2 grubun hem hastaneye başvuru Vitamini B12 değeri ve hem de eradikasyon tedavisi sonrasında bakılan MCV ve Vitamin B12 değerleri arasında fark yoktu. Ancak Helikobakter Piloni enfeksiyonu eradike olanlarda tedavi sonrası, Vitamin B12 düzeyinde anlamlı yükselme gözledik. Helikobakter Piloni enfeksiyonu eradike olmayanlarda ise vitamin B12 düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Sadece eradikasyon tedavisi ile, Hp eradike edilen hastalarda Vitamin B12 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edilirken eradike edilmeyenlerde ise fark yoktu.

Bizim çalışmamızda hastaların Vitamin B12 açısından beslenme durumları ve diğer etyolojide yer alan nedenlerin olup olmadığı bilinmiyordu. Helikobakter Piloni

eradikasyon tedavisi sonrası serum B12 düzeyindeki yükselmenin neye bağlı olduğunu ve Hp eradikasyonu ile ilişkisini açıklayabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak elde edilen pozitif veriler ışığında vitamin B12 ile Hp enfeksiyonu arasında ilişki olabileceği ve Hp eradikasyon tedavisi sonrası Vitamin B12 tedavisine gerek kalmadan vitamin B12 düzeyinin yükselebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamıza alınan 519 hastadan, Hp enfeksiyonu olanlarla, Hp enfeksiyonu olmayanların başvuru anında demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, miks eksiklik, miks anemi oranı benzerdi. Ancak Hp enfeksiyonu olanlarda Vitamin B12 eksikliği %21,5 bulunurken, enfeksiyonu olmayanlarda %12,5 bulundu ($p=0.007$). Eradikasyon tedavisi alan hastaların %64'ünde Hp eradike olduğu görüldü. Hp eradike olan hastalarda ek tedavi verilenlerde tedavi sonrası anemi gözlenmezken, sadece eradikasyon tedavisi alanlarda, 2 hastada anemi devam etti. Eradike olmayan ve ek tedavi verilen hastaların %84'ünde hematolojik parametrelerde eksiklikleri devam etti ki bu da Hp enfeksiyonunun varlığında demir ve Vit B12 tedavisine direnç olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada Hp enfeksiyonu olan çocukların yaşları daha büyük bulunmasına rağmen cinsiyet, malnütrisyon, obezite, boy kısalığı, evde yaşayan kişi sayısı, sosyoekonomik düzey, anne sütü ve karın ağrısıyla ilişkisi bulunmadı. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliğine yol açabileceği saptandı. Hp enfeksiyonu olan çocukların demir eksikliği açısından araştırılması ve eksiklik saptanan olgularda eradikasyon tedavisi ile birlikte demir tedavisi verilmesi, ayrıca tedaviye dirençli demir ve Vitamin B12 eksikliği saptanan çocuklarda da Helikobakter Piloni araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada hastanemiz gastroenteroloji polikliniğine dispeptik şikâyetlerle başvuran 519 olgu incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

1. Çalışmaya alınan hastaların 195'inde (%37,5) Hp enfeksiyonu tespit edildi.
2. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan olguların yaşları $12,9 \pm 3,3$ iken, Hp enfeksiyonu olmayanların yaşları $11,1 \pm 3,6$ idi. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan olguların yaşları daha büyük bulundu ($p=0.001$).
3. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan olguların %65,6'sı kız, %34,4'ü erkekti.
4. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olanlarla, Hp enfeksiyonu olmayanlar arasında cinsiyet açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$)
5. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olanların 42'si (%21,5) malnütre olup, Hp enfeksiyonu olmayanların 80'i (%24,7) malnütre idi. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun malnütrisyon üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$).
6. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olanların 18'inde (%9,2) boy kısalığı olup, Hp enfeksiyonu olmayanların 18'inin (%5,6) boy kısalığı vardı. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun boy kısalığı üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$)
7. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastaların 14'ü (%7,2) obez olup, Hp enfeksiyonu olmayan hastaların 27'sinde (%8,3) obezite vardı. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun obezite üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$).
8. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan ve enfeksiyonu olmayan olguların ortalama anne sütü alım süresi benzerdi ($p>0.05$).

9. Evde yaşayan kişi sayısının Hp enfeksiyonu üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$).
10. Sosyoekonomik durumun Hp enfeksiyonu üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$).
11. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olanlarla, olmayanların ailelerinde Hp enfeksiyonu sorgulandığında fark bulunmadı. Her iki grupta ailede gastrit, peptik ülser, mide kanseri açısından fark bulunmadı ($p>0.05$).
12. Hem Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan olgularda, hem de Hp enfeksiyonu olmayan olgularda en sık başvuru yakınması karın ağrısıydı. Bunun dışında sıklık sırasına göre bulantı, ağza acı su gelme, halitozis, mide yanması, kusma, çabuk doyma, sık acıkma, retrosternal yanma ve gece uyandıran ağrı ile başvurdular.
13. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olanlarda sık acıkma ($p=0.005$), Hp enfeksiyonu olmayanlarda ise bulantı ($p=0.02$) daha fazla bulundu. Diğer yakınmalar her iki grupta da benzerdi.
14. Karın ağrısı lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinden sık epigastrik ağrı şikâyetiyle başvurdular. Fakat her iki grupta da sonuçlar benzer bulundu.
15. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olanlarla, enfeksiyonu olmayanlar arasında geliş Hb ve MCV değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Ancak Hp enfeksiyonu olan hastaların başvuruındaki serum ferritin ve Vitamin B12 değerleri daha düşüktü (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$).
16. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastaların 50'sine (%26) 1. basamak eradikasyon tedavisi olarak Klaritromisin, Amoksisilin ve PPI verildi. Kalan 145 hastaya (%74) Metronidazol, Amoksisilin ve PPI verildi. Klaritromisin alanlarda %56 oranında eradike edilirken, metronidazol alanlarda %66 oranında eradike edildi. İki grup arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

17. Tedavi sonrası toplamda 195 hastanın 124'ünde (%64) Hp eradike edilirken, 71 hastada (%36) Hp enfeksiyonu devam etti.
18. Helikobakter Piloni eradike olan grubun yaş ortalaması $12,7 \pm 3,3$ yıl iken, Hp eradike olmayan grubun yaş ortalaması $13,1 \pm 3,3$ yıl bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).
19. Helikobakter Piloni eradike olmayan 71 hastanın %77,5'i kız, %22,5'i erkekti. Kızlarda Hp eradikasyon oranı daha düşüktü ($p=0.008$).
20. Helikobakter Piloni eradike olan ve olmayan 2 grubun hastaneye başvurdıklarında bakılan Hb, MCV ve vitamin B12 değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Ancak Hp eradike edilemeyen grubun başlangıç ferritin değeri eradike edilen gruba göre daha düşük bulundu ($p=0.005$).
21. Helikobakter Piloni eradike olmayan grupta kontrolde bakılan Hb ve ferritin değeri daha düşüktü ($p>0.001$). Her iki grup arasında kontrol bakılan MCV ve vitamin B12 değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$).
22. Hem Hp eradike olan, hem de olmayan grupta hastaneye başvuruındaki ferritin ve vitamin B12 düzeyleri eradikasyon + ek tedavi alanlarda daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.006$).
23. Helikobakter Piloni eradike olanlarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında Hb, MCV, ferritin ve vitamin B12 düzeyinde anlamlı artış vardı (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$).
24. Helikobakter Piloni eradike olmayanların ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası Hb, MCV, ferritin ve vitamin B12 düzeyinde fark yoktu ($p>0.05$).
25. Helikobakter Piloni eradike olan grupta eradikasyon+ek tedavi alanlar tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında, Hb ve MCV değerinde fark bulunmazken, ferritin ve vitamin B12 değerinde anlamlı yükselme bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$).

26. Helikobakter Piloni eradike olan grupta sadece eradikasyon tedavisi alanlar tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında, vitamin B12 düzeyinde yükselme bulundu ($p=0.001$). Ferritin düzeyinde ise fark saptanmadı ($p>0.05$).
27. Helikobakter Piloni eradike olmayan hastalarda ise ek tedavi verilse de, verilme de tedavi öncesi ve sonrasında Hb, MCV, ferritin ve vitamin B12 düzeyinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)
28. Hp enfeksiyonu olanlarla, Hp enfeksiyonu olmayanların başvuru anında demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, miks eksiklik, miks anemi oranı benzerdi. Sadece Hp enfeksiyonu olanlarda Vitamin B12 eksikliği başvuruda daha fazla saptandı.
29. Hp eradike olan hastalarda ek tedavi verilenlerde tedavi sonrası anemi gözlenmezken, sadece eradikasyon tedavisi alanlarda, 2 hastada anemi devam etti.
30. Hp eradike olmayan hastalarda ise ek tedavi verilse de hastaların %84'ünde hematolojik bozuklukları devam etti

7. KAYNAKLAR

1. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002;347:1175-86.
2. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of Helicobacter pylori infection in children. World J Gastroenterol 2010;16:5181-94.
3. Akcam M. Helicobacter pylori and micronutrients. Indian Pediatr 2010;47:119-26.
4. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. Helicobacter pylori--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? Arch Intern Med 2000;160:1349-53.
5. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:230-43.
6. Homan M, Hojsak I, Kolacek S. Helicobacter pylori in pediatrics. Helicobacter 2012;17:43-8.
7. Dooley CP. Background and historical considerations of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:1-4.
8. Marshall BJ WJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983;1:1273-75.
9. Dzierzanowska K. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Poland: a multicentre study. International Journal of Antimicrobial Agents 2005;26:230-34.
10. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:5-19.

11. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:33-9.
12. Ozen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:398-404.
13. Ford AC, Axon AT. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2010;15:1-6.
14. Kikuchi S, Dore MP. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005;10:1-4.
15. Ertem D. Clinical Practice: *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Eur J Pediatr* 2012; 27:1-8
16. Chi H, Bair MJ, Wu MS, Chiu NC, Hsiao YC, Chang KY. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in high-school students on Lanyu Island, Taiwan: risk factor analysis and effect on growth. *J Formos Med Assoc* 2009;108:929-36.
17. Dube C, Nkosi TC, Clarke AM, Mkwetshana N, Green E, Ndip RN. *Helicobacter pylori* antigenemia in an asymptomatic population of Eastern Cape Province, South Africa: public health implications. *Rev Environ Health* 2009;24:249-55.
18. Jafri W, Yakoob J, Abid S, Siddiqui S, Awan S, Nizami SQ. *Helicobacter pylori* infection in children: population-based age-specific prevalence and risk factors in a developing country. *Acta Paediatr* 2010;99:279-82.
19. Santos IS, Boccio J, Davidsson L, Hernandez-Triana M, Huanca-Sardinas E, Janjetic M, et al. *Helicobacter pylori* is not associated with anaemia in Latin America: results from Argentina, Brazil, Bolivia, Cuba, Mexico and Venezuela. *Public Health Nutr* 2009;12:1862-70.
20. Sykora J, Siala K, Varvarovska J, Pazdiora P, Pomahacova R, Huml M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a

prospective population-based study from the Czech Republic. Application of a monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay. *Helicobacter* 2009;14:286-97.

21. Tam YH, Yeung CK, Lee KH, Sihoe JD, Chan KW, Cheung ST, et al. A population-based study of *Helicobacter pylori* infection in Chinese children resident in Hong Kong: prevalence and potential risk factors. *Helicobacter* 2008;13:219-24.
22. Özçay F. Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme 2013:49-62.
23. Queralt N, Bartolome R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* 2005;98:889-95.
24. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol* 2009;104:182-9.
25. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006;38:407-17.
26. Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:105-10.
27. DM, Carneiro JG, Braga-Neto MB, Fialho AB, Fialho AM, Goncalves MH, et al. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: eight-year follow-up cohort study in an urban community in northeast of Brazil. *Helicobacter* 2012;17:23-9.
28. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006;130:188-206
29. Köksal F. Topçu AW SG, Doğanay M.. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002;347:1175-86.

30. Petra V MZ, Nadia H, Christian P Human immune response towards recombinant *Helicobacter pylori* urease and cellular fractions Vaccine 2005;26:235-45.
31. Nilius M, Malferttheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:65-71.
32. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. Am J Med 1996;100:2-11
33. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:449-90.
34. Torres G, Perez-Perez, K J Goodman, Atherton J, Gold B, Harris P, Garza A, Guarner J and Munoz O,. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children.. Arch Med 2000;31:431-69.
35. Hatekeyama M, *Helicobacter pylori* CagA- a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis. Int J Cancer 2006;119:1217-23.
36. Minohara Y, Boyd DK, Hawkins HK, Ernst PB, Patel J, Crowe SE. The effect of the cag pathogenicity island on binding of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells and the subsequent induction of apoptosis. *Helicobacter* 2007;12:583-90.
37. Gabriele R JL, Merchant R,. *Helicobacter pylori* cag-Type IV Secretion System Facilitates Corpus Colonization to Induce Precancerous Conditions in Mongolian Gerbils Gastroenterology 2005;128:1229-42.
38. Wu AH, Crabtree JE, Bernstein L, Hawtin P, Cockburn M, Tseng CC, et al. Role of *Helicobacter pylori* CagA⁺ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. Int J Cancer 2003;103:815-21.
39. Lamarque D, M. Peek R J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003;8:21-30.

40. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* 2001;108:929-37.
41. Boncristiano M, Paccani SR, Barone S, Ulivieri C, Patrussi L, Ilver D, et al. The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms. *J Exp Med* 2003;198:1887-97.
42. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:7533-8.
43. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:649-70.
44. Atherton JC. H. pylori virulence factors. *Br Med Bull* 1998;54:105-20.
45. Malizia T, Tejada M, Marchetti F, Favini P, Pizzarelli G, Campa M, et al. Synergic interactions of macrolides and proton-pump inhibitors against *Helicobacter pylori*: a comparative in-vitro study. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:29-35.
46. Toracchio S, Marzio L. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in central Italy during the years 1998-2002. *Dig Liver Dis* 2003;35:541-5.
47. Sood MR, Joshi S, Akobeng AK, Mitchell J, Thomas AG. Growth in children with *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Arch Dis Child* 2005;90:1025-8.
48. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report 2012;61:646-64.
49. Manisha S KNP, Surender K Y, Ashish S, Narendra K. *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene
2006;100:227-33.

50. Megraud F. How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? *Gastroenterology* 1997;113:S93-8.
51. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012;17:1-8.
52. Aksoy DY, Aybar M, Ozaslan E, Kav T, Engin D, Ercis S, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for the detection of *Helicobacter pylori* infection and comparison with other methods. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1047-9.
53. Braden B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2012;344:828.
54. Blaser MJ MG, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. Principles of Practice of Infectious Diseases 6thed Philadelphia 2005:2557-67.
55. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010. *Helicobacter* 2010;15:46-52.
56. Hojsak I, Kos T, Dumancic J, Misak Z, Jadresin O, Jaklin Kekez A, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in pediatric patients 10 years' experience. *Eur J Pediatr* 2012;171:1325-30.
57. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006;55:1711-6.
58. Olcay Ö. *Helikobakter Piloni'de Antibiyotik direnci*. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:75-9.
59. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magista AM, Boscarelli G, Piscitelli D, et al. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter*

- pylori eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005;129:1414-9.
60. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378:507-14.
 61. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009;168:253-65.
 62. Wilhelm SM, Johnson JL, Kale-Pradhan PB. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for *Helicobacter pylori*. *Ann Pharmacother* 2011;45:960-6.
 63. Kasapoğlu B, *Helikobakter Piloni'de Tedavi ve Direnç*. *Güncel Gastroenteroloji* 12/3 2008:141-5.
 64. Whitehead VR, DS. Cooper, BA. Megaloblastic anemia. In Nathan DG, Orkin SH Nathan and Oski's Hematoloji of Infancy and Childhood (7thed), Philadelphia: WBSaunders Co 2009:467-501.
 65. Koç A, Çocukluk Çağında B12 Vitamin Eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:16-27.
 66. Glander B. Megalobalstik Anemiler. Behrman RE, Kliegman RM (eds)Nelson Textbook of Pediatrics philadelphia, WB Sounders 2003:1611-13.
 67. Coşkun T. B12 vitamini. *Katkı Pediatri dergisi* 2003;25:419-33.
 68. Scott JM. Bioavailability of vitamin B12. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:S49-53.
 69. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107:1673-9.
 70. Graham DY. Can therapy even be denied for *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997;113:113-7.

71. Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG, et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun* 1996;64:2031-40.
72. Andrews N UC, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia in Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Orkin S, Nathan D, et al 7th ed Philadelphia: Saunders 2009:521-70.
73. Öner AF, Demir Eksikliği Anemisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:7-15.
74. Yıldız İ, Demir Eksikliği Anemisi. *Türk Ped Arfl* 2009;44:14-8.
75. Provan D, Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 1999;105:19-26.
76. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122:789-801.
77. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999;21:195-9.
78. Sarper N, Demir Eksikliği Anemisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5:6-14.
79. Hugman A, Hpcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol* 2006;28:75-83.
80. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hpcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest* 2007;117:1755-8.
81. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49:1573-8.

82. Muhsen K, Cohen D. Helicobacter pylori infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-40.
83. Xia W, Zhang X, Wang J, Sun C, Wu L. Survey of anaemia and Helicobacter pylori infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by H. pylori eradication. *Br J Nutr* 2012;108:357-62.
84. Azab SF, Esh AM. Serum hepcidin levels in Helicobacter pylori-infected children with iron-deficiency anemia: a case-control study. *Ann Hematol* 2013; 1-6
85. Organization WH. Assessing The Iron Status Of Populations: Report of a Joint World Health Organization/ Centers of Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level Geneva 2005.
86. Ozen A, Furman A, Berber M, Karatepe HO, Mutlu N, Saricoban HE, et al. The effect of Helicobacter pylori and economic status on growth parameters and leptin, ghrelin, and insulin-like growth factor (IGF)-I concentrations in children. *Helicobacter* 2011;16:55-65.
87. Jackson L, Britton J, Lewis SA, McKeever TM, Atherton J, Fullerton D, et al. A population-based epidemiologic study of Helicobacter pylori infection and its association with systemic inflammation. *Helicobacter* 2009;14:108-13.
88. Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AM, et al. Iron status and Helicobacter pylori infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One* 2013;8:688-33.
89. Jafar S, Jalil A, Soheila N, Sirous S. Prevalence of helicobacter pylori infection in children, a population-based cross-sectional study in west iran. *Iran J Pediatr* 2013;23:13-18.
90. Soyly OB, Ozturk Y. Helicobacter pylori infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children. *Eur J Pediatr* 2008;167:557-62.

91. Akcam M, Ozdem S, Yilmaz A, Gultekin M, Artan R. Serum ferritin, vitamin B(12), folate, and zinc levels in children infected with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2007;52:405-10.
92. Deng ZH, Chu B, Xu YZ, Zhang B, Jiang LR. Influence of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin levels in children. *World J Gastroenterol* 2012;18:5096-100.
93. Alarcon T, Jose Martinez-Gomez M, Urruzuno P. *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter* 2013;18:52-7.
94. Kopacova M, Bures J, Koupil I, Rejchrt S, Vorisek V, Seifert B, et al. Body indices and basic vital signs in *Helicobacter pylori* positive and negative persons. *Eur J Epidemiol* 2007;22:67-75.
95. Oderda G, Palli D, Saieva C, Chiorboli E, Bona G. Short stature and *Helicobacter pylori* infection in italian children: prospective multicentre hospital based case-control study. The Italian Study Group on Short Stature and H pylori. *BMJ* 1998;317:514-5.
96. Hizel S, Ozden A, Tanzer F, Kisa U, Dibek Misirlioglu E, Buyukkayhan D, et al. *Helicobacter pylori* infection in mother and infant pairs in Anatolia. *Turk J Gastroenterol* 2010;21:113-8.
97. Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003;45:114-22.
98. Monajemzadeh M, Farahmand F, Vakilian F, Mahjoub F, Alam M, Kashef N. Breastfeeding and *helicobacter pylori* infection in children with digestive symptoms. *Iran J Pediatr* 2010;20:330-4.
99. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics* 2010;125:651-69.

100. Kindermann A, Lopes AI. Helicobacter pylori infection in pediatrics. *Helicobacter* 2009;14:52-7.
101. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886-96.
102. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of Helicobacter pylori. *Postgrad Med J* 2010;86:272-8.
103. Rasool S, Abid S, Iqbal MP, Mehboobali N, Haider G, Jafri W. Relationship between vitamin B12, folate and homocysteine levels and H. pylori infection in patients with functional dyspepsia: a cross-section study. *BMC Res Notes* 2012;5:206.
104. Rogers LM, Boy E, Miller JW, Green R, Rodriguez M, Chew F, et al. Predictors of cobalamin deficiency in Guatemalan school children: diet, Helicobacter pylori, or bacterial overgrowth? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:27-36.
105. Thankachan P, Muthayya S, Sierksma A, Eilander A, Thomas T, Duchateau GS, et al. Helicobacter pylori infection does not influence the efficacy of iron and vitamin B(12) fortification in marginally nourished Indian children. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1101-7.