



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA**  
**MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**GASTRİT VE PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI SAPTANAN ÇOCUKLARDA**  
**HELICOBACTER PYLORI SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ümmüsenä KAVCAR**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2023**



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA**  
**MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**GASTRİT VE PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI SAPTANAN ÇOCUKLARDA**  
**HELICOBACTER PYLORI SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ümmüsenä KAVCAR**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimlik hayatıma ışık tutan saygıdeğer hocam Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Klinik Őefi Prof. Dr. Sadık Sami HATIPOĐLU'na,

Tez hazırlama sürecimde emeği olan Doç. Dr. Hasret AYYILDIZ CİVAN'a,

En zor ve özel anlarımı paylaştığım, tez hazırlama sürecimde yanımda olan Dr. Ceren DALKIRAN'a,

Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Aileme,

Sevgili eşim Uzm. Dr. Zübeyr KAVCAR'a ve canım kızım minik kelebeğim Duru'ma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. HELICOBACTER PYLORI.....	2
2.1.1. Helicobacter Pylori Tarihçesi.....	2
2.1.2. Helicobacter Pylori Mikrobiyolojik Özellikleri.....	2
2.1.3. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Patogenezi.....	4
2.1.4. Helicobacter Pylori Bulaş Yolları .....	6
2.1.5. Helicobacter Pylori Epidemiyolojik Özellikleri.....	6
2.1.6. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Klinik Bulgular .....	8
2.1.7. Helicobacter Pylori Tanı Yöntemleri.....	10
2.1.8. Helicobacter Pylori Tedavi Yöntemleri .....	17
2.5. HELICOBACTER PYLORI VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR .....	20
2.5.1. Gastrit.....	20
2.5.2. Peptik Ülser Hastalığı .....	22
2.5.3. Mide Kanseri ve MALT lenfoma.....	23
2.5.4. Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
4. BULGULAR.....	27

5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇLAR .....	38
7. KAYNAKLAR .....	39



## KISALTMALAR

<b>13C</b>	Karbon-13
<b>14C</b>	Karbon-14
<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>BabA</b>	Blood Group Antigen Binding Adhesin A (Kan Grubu Antijen Bağlayıcı Adhezin A)
<b>CagA</b>	Cytotoxin Associated Gene A (Sitotoksin İlişkili Gen A)
<b>CEACAM</b>	Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecules
<b>CO2</b>	Karbondioksit
<b>DEA</b>	Demir Eksikliği Anemisi
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>DupA</b>	Duodenal Ulcer Promoting Gene A
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>GGT</b>	Gama Glutamil Transpeptidaz
<b>GİS</b>	Gastrointestinal Sistem
<b>H. pylori</b>	Helicobacter Pylori
<b>HE</b>	Hematoksilin ve Eozin
<b>İTP</b>	İdiyopatik Trombositopenik Purpura
<b>MALT</b>	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (Mukoza İle İlişkili Lenfoid Doku)
<b>OipA</b>	Outer İnflammatory Protein A (Dış Zar İnflamatuar Protein A)
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>PPI</b>	Proton Pompa İnhibitörü
<b>RT-PCR</b>	Real Time Polymerase Chain Reaction (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>Th1</b>	T helper 1
<b>VacA</b>	Vacuolating Cytotoxin A (Vakuolatör Sitotoksin A)

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Helicobacter Sınıflandırılması .....	3
Tablo 2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Oluşmasında Rol Alan Faktörler .....	5
Tablo 3. Türkiye'deki Helicobacter Pylori Prevalans Dağılımı .....	8
Tablo 4. Helicobacter Pylori Tanısal Testleri <sup>(44)</sup> <sup>(57)</sup> <sup>(43)</sup> .....	16
Tablo 5. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Birinci Basamak Tedavi .....	19
Tablo 6. Birinci Basamak Tedavisinin Başarısız Olduğu Çocuk Hastalarda Kurtarma Tedavileri .....	20
Tablo 7. Güncellenmiş Sydney Sınıflaması .....	21
Tablo 8. Helicobacter Pylori Varlığı ve Cinsiyet Arasındaki İlişki .....	27
Tablo 9. Helicobacter pylori şiddeti ile Cinsiyet Arasındaki İlişki .....	27
Tablo 10. Helicobacter Pylori (H. Pylori) Varlığına Göre Yaş Ortalaması .....	27
Tablo 11. Yaş Dağılımına Göre Helicobacter Pylori (H. Pylori) Varlığı .....	28
Tablo 12. Yaş Dağılımına Göre Helicobacter Pylori (H. Pylori) Şiddeti .....	28
Tablo 13. Mide Ülseri ve Duodenal Ülser Varlığının Helicobacter Pylori Varlığıyla İlişkisi .....	29
Tablo 14. Ülser Lokalizasyonu ile Helicobacter Pylori (H. pylori) İlişkisi .....	29
Tablo 15. Aktivasyon Şiddeti ile Helicobacter Pylori (H. Pylori) Varlığı Arasındaki İlişki .....	29
Tablo 16. Aktivasyon Şiddeti ile Helicobacter Pylori (H. Pylori) Şiddeti Arasındaki İlişki .....	30
Tablo 17. İnflamasyon Şiddeti ile Helicobacter Pylori (H. Pylori) Varlığı Arasındaki İlişki .....	30
Tablo 18. İnflamasyon Şiddeti ile Helicobacter Pylori (H. Pylori) Şiddeti Arasındaki İlişki .....	30
Tablo 19. Başvuru Şikayet ve Helicobacter Pylori Varlığı .....	32

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Correa Kaskadı.....	24
Şekil 2. Başvuru Şikayeti Dağılımı.....	31



## ÖZET

**Amaç:** Çocuklarda *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sıklığının histopatolojik olarak incelendiği çalışmalar sınırlıdır. *H. pylori* prevalansı coğrafi bölge, yaş, ırk, etnik köken ve sosyoekonomik düzeye göre farklılıklar göstermektedir. Genellikle bulaş çocukluk döneminde meydana gelmektedir (1). Çalışmamızda gastrit ve peptik ülser hastalığı saptanan çocuklarda *H. pylori* sıklığının histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çocuk gastroenteroloji polikliniğinde 01.04.2017-01.04.2018 tarihleri arasında gastroskopi ile gastrit ve peptik ülser tanısı alan ve takip edilen 0-18 yaş arası 310 hastanın arşiv kayıtları, endoskopi ve patoloji raporları retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Aktif gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, portal hipertansiyonu, malignite öyküsü olan, antiagregan ve antikoagulan tedavi alan, koroziv madde alımı nedeniyle gastroskopi yapılan, *H. pylori* eradikasyon tedavisi aldığı bilinen ve herhangi bir nedenle gastroskopi işlemi başarıyla uygulanamayan hastalar çalışmaya alınmadı. *H. pylori* varlığı histopatolojik olarak tespit edildi.

**Bulgular:** Kronik gastrit tanılı hastalarda *H. pylori* sıklığı %27,1, eşlik eden peptik ülseri olan hastalarda *H. pylori* sıklığı %35 olarak saptandı. Peptik ülser görülen hastaların %35'i *H. pylori* pozitif idi. Peptik ülser hastalarından mide ülseri olanların %28,5'i *H. pylori* pozitif iken; duodenal ülseri olanların ise %38,5'inde *H. pylori* pozitif saptandı. *H. pylori* varlığıyla yaş ve cinsiyet arasında ilişki bulunmadı. Yaş grubu ve *H. pylori* şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Hem aktivasyon şiddeti hem de inflamasyon şiddetiyle *H. pylori* varlığı ve *H. pylori* şiddeti arasında ilişki saptandı. Hastalarımızda metaplazi ve atrofi nadirdi.

**Sonuç:** Çalışmamızın *H. pylori* enfeksiyonunu etkin bir şekilde önlemeye ve tedavi stratejilerini yönlendirilmeye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çocuk hasta grubunda sınırlı araştırma olmasından dolayı; ülkemizdeki araştırmacıların çok merkezli, standardize edilmiş, ulusal düzeyde temsili çalışmalar yapmaları önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, çocuk gastroenteroloji, gastrit, peptik ülser hastalığı, *Helicobacter pylori*

## ABSTRACT

**Objective:** Studies investigating the histopathological frequency of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in children are limited. The prevalence of *H. pylori* varies according to geographical region, age, race, ethnic origin, and socioeconomic level. Infection usually occurs during childhood (1). The aim of our study was to evaluate the frequency of *H. pylori* histopathologically in children diagnosed with gastritis and peptic ulcer disease.

**Materials and methods:** The archive records, endoscopy and pathology reports of 310 patients aged 0-18 years who were followed with a diagnosis of gastritis and peptic ulcer disease between 01.04.2017 and 01.04.2018 at Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital were retrospectively evaluated. Patients with active gastrointestinal bleeding, portal hypertension, history of malignancy, receiving antiplatelet and anticoagulant therapy, corrosive substance intake, undergoing eradication treatment, and those in whom gastroscopy was not successfully performed were not included in the study. The presence of *H. pylori* was determined histopathologically.

**Results:** We found the frequency of *H. pylori* in patients diagnosed with chronic gastritis to be 27,1% and in patients with accompanying peptic ulcer disease to be 35%. Among patients with peptic ulcer disease, *H. pylori* was positive in 28,5% of those with gastric ulcers and in 38,5% of those with duodenal ulcers. There was no relationship between the presence of *H. pylori* and age or gender. Only a statistically significant difference was found between age group and *H. pylori* severity. There was a relationship between the presence and severity of *H. pylori* and both activation and inflammation severity. Metaplasia and atrophy were rare in our patients.

**Conclusion:** We believe that our study will contribute to the effective prevention of *H. pylori* infection and to guide treatment strategies. Due to limited research in the pediatric patient group; It is recommended that researchers in our country conduct multicenter, standardized, nationally representative studies.

**Keywords:** Child, pediatric gastroenterology, gastritis, peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aktif gastritli hastaların mide mukozasından 1980'li yıllarda *Campylobacter jejuni* benzeri kıvrımlı spiral basil tespit edildi. 1982'de Avustralyalı patolog Robin Warren ve mikrobiyolog Barry Marshall gastrit ve peptik ülserli 34 hastanın mide biyopsi örneklerini standart *Campylobacter* kültür ortamına ve selektif olmayan besiyerlerine ekerek bakteriyi izole etmeyi başardı (3). 1994 yılında DSÖ'ye bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından, *H. pylori* grup 1 karsinojen (insanda kesin karsinojen) olarak sınıflandırıldığı bilinmektedir (4).

*Helicobacter pylori* spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif, hareketli 4-6 adet unipolar flagellaya sahip bir bakteridir (5). Üreaz, katalaz, oksidaz pozitifdir (5). Üreaz enzimi, düşük pH'lı ortamda organizmanın hayatta kalmasını sağlayan ve mide mukozasında kolonizasyona yardımcı olan en önemli enzimdir (6). *H. pylori*'ye bağlı enfeksiyon meydana gelmesinde bakteriyel virülans faktörler, konağa ait faktörler ve çevresel faktörler arasındaki ilişkiyle ilgilidir (6).

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu peptik ülser hastalığının, mide adenokarsinomasının ve midenin mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasının başlıca nedenidir. GİS dışında da *H. pylori*'nin İmmün trombositopenik purpura (İTP) ve tedaviye dirençli demir eksikliği anemisindeki (DEA) rolü güçlü kanıtlarla ispat edilmiştir (7).

*Helicobacter pylori*'nin kesin bulaş yolları henüz kanıtlanmamıştır. Çalışmalar bakterilerinin insandan insana doğrudan veya enfekte bir kişiden çevreye dolaylı olarak yayılabileceğini göstermiştir. İnsandan insana bulaş, fekal-oral veya oral-oral olabilir (8). Gelişmiş ülkelerde erişkinlerde *H. pylori* prevalansı %10-50 iken gelişmekte olan ülkelere prevalans %80-90'a kadar ulaşmaktadır (19). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H. pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. *H. pylori* prevalansı coğrafi bölge, yaş, ırk, etnik köken ve sosyoekonomik düzeye göre büyük farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelere bulaş genellikle çocukluk döneminde meydana gelmektedir. *H. pylori* özellikle mide lenfoması, mide kanseri ve mide ülseri oranlarının yüksek olduğu bölgelerde; *H. pylori* sıklığının bilinmesi riskli popülasyonların belirlenmesinde faydalı olabilir (1).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HELICOBACTER PYLORI

#### 2.1.1. Helicobacter Pylori Tarihçesi

*Helicobacter pylori* İtalyan anatomist Giulio Bizzozero tarafından ilk kez 1893 yılında köpek midesinde, Salamon tarafından ise 1896 yılında fare ve kedi midesinde gösterilmiştir. Donges 1938'de otopsilerden aldığı mide içeriklerinde bu bakteriyi tespit edebilmiş, ancak mide-bağırsak hastalıkları ile ilişkisini bulamamıştır. 1975'te gastrik ülserli hastaların gastrik mukozalarından alınan biyopsilerde bakteri varlığı gösterilmiş fakat bakteriyi kültürde üretememişlerdir (9). Aktif gastritli hastaların mide mukozasından 1980'li yıllarda *Campylobacter jejuni* benzeri kıvrımlı spiral basili tespit edilmiş, 1982'de Avustralyalı patolog Robin Warren ve mikrobiyolog Barry Marshall gastrit ve peptik ülserli 34 hastanın mide biyopsi örneklerini standart *Campylobacter* kültür ortamına ve selektif olmayan besiyerlerine ekerek bakteriyi izole etmeyi başarmıştır (3). *H. pylori* antrumda yerleşmesi nedeni ile ilk *Campylobacter pylori* adını almış ancak yapılan çalışmalar sonucunda yağ asitleri, deoksiribonükleik asit (DNA) zincir yapısı ve enzimlerinde birçok farklılıklar olduğu anlaşılmış. *H. pylori*'nin *Campylobacter* cinsine ait olmadığı gösterilmiştir. 1989'da uluslararası uzlaşma ile bu bakteriyeye helikal görüntüsü ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edilmesinden dolayı *Helicobacter* olarak tanımlanan bir cins içerisinde (Tablo 1) yer verilmiş "*Helicobacter pylori*" olarak isimlendirilmiştir (10, 11). Bu araştırmaları sonucunda Robin Warren ve Barry Marshall 2005 yılında "Fizyoloji ve Tıp Bilimleri" alanında nobel ödülü almışlardır. 1994 yılında DSÖ'ye bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından *H. pylori*'nin "grup 1 karsinogen (insanda kesin karsinogen)" olarak sınıflandırıldığı bilinmektedir (4).

#### 2.1.2. Helicobacter Pylori Mikrobiyolojik Özellikleri

*Helicobacter pylori* spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif, hareketli 4-6 adet unipolar flagellaya sahip bir bakteridir. Üremesi optimal 6.9-8.0 pH aralığında gerçekleşir (12). *H. pylori* çevresel adaptasyon için oluşturduğu kok formunda da

görülebilmektedir. Kok formu daha dirençli bir form olup dışkıda veya sularda uzun süre canlı kalmasını sağlar (10). Mide biyopsi örneklerinde 2,5 ile 5,0 mm uzunluğunda ve 0,5 ile 1,0 mm genişliğinde, keskin yuvarlak uçlu spiral şeklinde olup katı veya sıvı ortamda uzun süreli kültürden sonra kokoid formlar tipik olarak baskındır (13). Koloni morfolojisi görünüşte dairesel konveks ve yarı saydamdır. İn vitro kanlı agar besiyerinde spor formu oluşturmaz ve kolonilerinin etrafında grimsi bir hemoliz görülür (14).

**Tablo 1. Helicobacter Sınıflandırılması (11)**

<b>Alem</b>	Bacteria
<b>Şube</b>	Proteobacteria
<b>Sınıf</b>	Epsilon proteobacteria
<b>Takım</b>	Campylobacterales
<b>Aile</b>	Helicobacteraceae
<b>Cins</b>	Helicobacter
<b>Tür</b>	Helicobacter pylori

*Helicobacter pylori* üreaz, katalaz, oksidaz pozitifdir (5). Midenin asidik koşullarına karşı dirençlidir (15). Üreaz enzimi, düşük pH'lı ortamda organizmanın hayatta kalmasını sağlayan ve mide mukozasında kolonizasyona yardımcı olan *H. pylori* tarafından üretilen en önemli enzimdir (6). Üreaz enzimi, üreyi amonyak ve karbondioksit parçalar (6). Amonyak ortamı alkalileştirir, asidik mide içeriğini nötralize eder. Üreaz, mide patolojilerinde *H. pylori*'nin tanı amaçlı kullanılan ilk virülans faktörüdür (6). *H. pylori* üreaz enziminin aktivitesiyle mide ortamının asiditesini tamponize ederek mikroorganizmanın kolonizasyonuna katkıda bulunur (16). Flagellası sayesinde mide içeriğinde hareket edebilir ve mide mukozasının yüzeyindeki koruyucu mukus tabakasına ulaşabilir (15). Mukus tabakası içinde genellikle serbest olarak yaşamakla birlikte adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışabilir ve hücre içine endositoz ile girebilir (17).

Tüm *H. pylori* bakterileri fenotipik olarak benzer olmakla birlikte genotiplerinde bazı farklılıklar vardır. Genotipindeki bu farklılıklar ülser yapıcı etkisiyle de ilgilidir. Başlıcaları sitotoksin ilişkili gen A (CagA), vakuolatör

sitotoksin (VacA), lipopolisakkaritlerdir (17). *H. pylori* yüksek asiditeye sahip zorlu mide ortamında kolonizasyonu ve yaşamayı sağlayan gelişmiş hareketlilik, epitel hücrelere sağlam yapışma ve enfeksiyonun devamı için uygun bir mikro ortamın kurulmasına izin veren çok çeşitli mekanizmalara sahiptir (16). *H. pylori* patojenitesi CagA, VacA, duodenal ülseri destekleyen gen A proteini (DupA), dış zar inflamatuvar protein (OipA) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) gibi belirli virülans faktörleri tarafından sağlanır (16). Konakçının bağışıklık sistemi, muhtemelen patojene karşı Th1 aracılı bir yanıt vasıtasıyla enfeksiyonun seyrinde çok önemli bir rol oynar (16). Adhezyon molekülleri ve mide hücrelerinin yüzey reseptörleri bakteri-konak arasındaki etkileşimde önemlidir (16). En iyi karakterize edilmiş moleküllerden biri olan kan grubu antijen bağlayıcı adhezin A (BabA), Lewis H-1 antijenlerine spesifik bağlanmayı gerçekleştirir (16). BabA ekspresyonu yüksek olan bakteriler virülansı daha yüksektir, duodenal ülser ve gastrik adenokarsinom patogeneğinde rol oynar (16). Bakteriyel adhezin HopQ ile karsinoembriyonik antijenle ilişkili hücre adezyon molekülü (CEACAM) ailesi üyeleri arasında yeni bir etkileşim yakın zamanda tanımlanmıştır (16). Bu adhezinler, CEACAM 1, 3, 5 ve 6'ya bağlanır (16). Bu bağlanma, ana virülans faktörü olan CagA'nın translokasyonunu sağlayan HopQ-CEACAM etkileşiminin aracılık ettiği hücre sinyalizasyonuna yol açar (16). *H. pylori*, böylece konakçı hücrede proinflamatuvar mediatörleri arttırır (16).

### **2.1.3. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Patogenezi**

*Helicobacter pylori* ile bulaş gerçekleştikten sonra hastalık meydana gelmesi bakteriyel virülans faktörleri, konakçı ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Bakterinin mideye ulaştıktan sonra kolonizasyon, enfeksiyon ve hastalık oluşturma patogeneğinde dört adım kritiktir: Asidik mide ortamında hayatta kalma, flagella aracılığıyla epitel hücrelerine doğru hareket, adhezinle ve reseptör etkileşimi ile konakçı hücrelere bağlanma, toksin salınımı ile doku hasarına neden olması. *H. pylori* mideye ulaştıktan sonra, üreaz enzimi sayesinde midenin asidik ortamını nötralize etmesi enfeksiyonun başlangıcıdır. Mide epitel hücrelerine doğru hareket edebilmesi flagella aracılığıyla olur. Ardından bakteriyel adhezinler ve konak hücre

reseptörleri arasındaki spesifik etkileşimler başarılı kolonizasyona ve kalıcı enfeksiyona yol açar. Son olarak, *H. pylori* CagA ve VacA dahil olmak üzere çeşitli efektör proteinleri/toksinleri salgılar ve konak doku hasarına neden olur. Mide epitel hücreleri doğal bağışıklığı başlatmak ve nötrofilleri aktive etmek için kemokinler salgılar, gastrit ve ülser gibi klinik hastalıkların oluşumuna yol açar. Başarılı kolonizasyondan sonra CagA, VacA ve toksinler başta olmak üzere konak doku hasarında ve hücre içi replikasyonda rol oynar (18). *H. pylori* enfeksiyonu oluşmasında kolonizasyon, patojenite ve immünolojik yola ait faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir (16).

**Tablo 2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Oluşmasında Rol Alan Faktörler**

Kolonizasyon	Patojenite	İmmünolojik Yol
Flagella	CagA	TLRs
Kemotaksis	VacA	NF-κB ve JNK yolu
Demir	DupA	Nötrofil ve mononükleer hücre
Yapışma	OipA	CD4+ ve CD8+ hücreler
Hp HopQ	GGT	Th1 aracılı yanıt

Hp: Helicobacter pylori; CagA: Cytotoxin associated antigen A; VacA: Vacuolating cytotoxin; DupA: Duodenal ulcer promoting gene A protein; OipA: Outer inflammatory protein; GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase; TLRs: Toll-like receptors; NF-κB: Nükleer faktör kappa b; JNK: c-Jun N-terminal kinase; CD: Cluster of Differentiation; Th1: Type 1 T helper

Son 20 yılda, *H. pylori* patogenezinin anlaşılması epidemiyoloji araştırmaları, moleküler mekanizma araştırmaları sayesinde konak ve bakteriyel faktörlere odaklanan çalışmalarla sağlanmıştır. Yeni virülans faktörlerinin rollerini ve bunların farklı hastalık sonuçları, özellikle bakteriyel adhezinler, CagA, VacA ile ilişkisini tanımlayan çalışmaları içerir. Son zamanlarda, *H. pylori* enfeksiyonundaki karmaşık gen düzenleme mekanizmalarını belirlemek için, proteomik ve transkriptomik araçlar dahil olmak üzere büyük ölçekli tarama yöntemlerinin geliştirilmesi kullanılmıştır.

Ek olarak, dünya çapında farklı gastrointestinal hastalıkları olan hastalardan izole edilen *H. pylori* suşlarının daha erişilebilir eksiksiz bir genomik veri tabanı, bu bakteriyi daha iyi tanımlamaya yardımcı olur (18).

#### **2.1.4. Helicobacter Pylori Bulaş Yolları**

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun kesin bulaş yolları henüz kanıtlanmamıştır. Çalışmalar insandan insana doğrudan veya enfekte bir kişiden çevreye dolaylı olarak yayılabileceğini göstermiştir. İnsandan insana bulaş esas olarak fekal-oral veya oral-oral olabilir (8). *H. pylori* için insan ana kaynaktır. *H. pylori* prevalansı coğrafi bölge, yaş, ırk, etnik köken ve sosyoekonomik düzeye göre büyük farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bulaş genellikle çocukluk döneminde meydana gelmektedir. Gelişmiş ülkelere göre bu oran daha yüksek olup hijyen önlemlerinin yaygınlaşmasıyla bu oran azalmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık aile, kötü hijyen koşulları daha yüksek *H. pylori* prevalansı ile ilgili görülmektedir. İnsandan insana bulaşma esas olarak fekal-oral veya oral-oral olabilir. İnsandan insana bulaşmayı, kurumda kalan çocuklar ve yetişkinler arasında daha yüksek enfeksiyon insidansı ve ailelerde enfeksiyonunun kümelenmesi ile desteklenmektedir. Kusmuk, tükürük, diş plağı, mide suyu ve dışkıda *H. pylori* DNA'sının saptanması bu durumu desteklemektedir. Muhtemelen fekal kontaminasyon nedeniyle, özellikle arıtılmamış suyun yaygın olduğu bazı bölgelerde, önemli bir enfeksiyon kaynağı olabilir. *H. pylori*'nin epidemiyolojisi ve bulaşma şekli hakkında bilgi sahibi olunması yayılmasını önlemek için önemlidir ve özellikle mide lenfoması, mide kanseri ve mide ülseri oranlarının yüksek olduğu bölgelerde yüksek riskli popülasyonların belirlenmesinde faydalı olabilir (1).

#### **2.1.5. Helicobacter Pylori Epidemiyolojik Özellikleri**

Dünya nüfusunun yarısından daha fazlası *H. pylori* ile enfekte olup enfekte kişilerin sadece bir kısmında ileriki dönemde peptik ülser ve gastrik malignite gibi hastalıklar gelişmektedir (2). *H. pylori* enfeksiyonu, özellikle erişkin dönemde gastroenterolojik hastalıkların morbidite ve mortalitesini etkileyen önemli bir

nedendir (2). Yapılan geniş çaplı bir meta-analizde *H. pylori* sıklığı bölgeler ve ülkeler arasında değişikliklere sahiptir (2). *H. pylori* sıklığı Afrika (%79,1), Latin Amerika ve Karayipler (%63,4) ve Asya'da (%54,7) en yüksektir (2). Buna karşılık, *H. pylori* sıklığı Kuzey Amerika(%37,1) ve Okyanusya'da(%24,4) en düşüktür (2). Aynı bölgede bile *H. pylori* prevalansında önemli farklılıklar vardır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD'deki) farklı ırk gruplarının farklı *H. pylori* prevalansı vardır. Hispanik olmayan beyazlarda %18,4 ile %26,2 arasında değişmekte iken beyaz olmayanlarda bu oran %34,5 ile %61,6 arasında değişmektedir. Alaska yerlilerinde yaygınlık %75'e kadar çıkabilmektedir (2). Almanya'da yapılan üç çalışmada, Almanya'da doğan Alman uyruklu çocuklarda seroprevalans %2-5 arasında oldukça düşük iken Alman uyruklu ancak yurtdışında doğan çocuklarda (daha çok Doğu Avrupa ülkelerinden Almanya'ya göç eden ailelerin çocukları) *H. pylori* seroprevalansı %40-47 arasında bir sıklık saptanmıştır. Almanya'da yaşayan Türk çocukları arasında seroprevalans %45, Türk veya Alman uyruklu olmayan çocuklar %22 ile %31 arasında bir prevalans görülmüştür. Almanya'da yaşayan Türk uyruklu 1-4 yaş çocuklarda dışkı antijen testi yoluyla yapılan prevalans çalışmasında 1 yaşındakilerde %9, 2 yaşındakilerde %36, 4 yaşındakilerde %32 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda etnik gruba göre prevalans değiştiği görülmektedir (9). Etnik köken, çevresel ve sosyodemografik faktörlerin *H. pylori* seropozitifliği üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan seroepidemiolojik bir çalışmada Almanya'da yaşayan Alman ırkında %13,4, Almanya'da doğup büyüyen Türklerde %30,4 ve Türkiye'de yaşayan Türklerde %44,5 olarak bulunmuştur (10).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda *H. pylori* prevalansı bölgeden bölgeye yıllar içinde değişmektedir. Ankara'da yapılan çalışmada *H. pylori* prevalansı 1990 yılında %78,5 iken 2000 yılında %66,3'e gerilemiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Ceylan ve arkadaşları çocuklarda *H. pylori* sıklığını %23,6 tespit etmiştir (19). Aydın ve arkadaşları ise çocuklarda *H. pylori* sıklığını %92 olarak saptamıştır (20). Ülkemizde yapılan *H. pylori* prevalans çalışmaları Tablo 3'te verilmiştir.

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülür (21). Son yıllarda hem erişkin hem de çocuklarda yapılan çalışmalarda erkeklerde daha yaygın olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (22). Ancak erkeklerde

hakimiyetinin daha sık olması, çocuklarda daha az belirgin olduğu düşünülmektedir (23).

**Tablo 3. Türkiye'deki Helicobacter Pylori Prevalans Dağılımı**

Araştırmacı	Bölge	Yıl	Tanı metodu	Yaş	Sayı (n)	Prevalans
Özden ve ark. (24)	Ankara	1990	anti-HP Ig G antikor	7-14 yıl	n: 219	%78,5
Us ve ark. (25)	Ankara	1998	anti-HP Ig G antikor	0-80 yıl	n: 657	%53,0
Özden ve ark. (24)	Ankara	2000	anti-HP Ig G antikor	7-14 yıl	n: 184	%66,3
Söğüt ve ark. (26)	Zonguldak	2004	anti-HP Ig G antikor	6 ay-15 yıl	n: 301	%19,6
Öztürk ve ark. (27)	İzmir	2004	Hızlı antijen testi, Histoloji	6-17 yıl	n: 182	%56,0
Özen ve ark. (28)	İstanbul	2006	Üre nefes testi	3-12 yıl	n: 327	%56,6
Arslan ve ark. (29)	Kayseri	2006	anti-HP Ig G antikor	8 ay-16 yıl	n: 221	%58,4
Ceylan ve ark. (19)	Van	2007	Dışkıda antijen testi, anti-HP Ig G antikor	1-15 yıl	n: 275	%23,6
Salih ve ark. (30)	Bursa	2007	Hızlı üreaz Testi	16-83 yıl	n: 4193	%63,1
Erbey ve ark. (31)	İstanbul	2010	Dışkıda antijen testi	1-18 yıl	n: 1510	%39,9
Aydın ve ark. (20)	Van	2011	Üre nefes testi anti-HP Ig G antikor	3-15 yıl	n: 100	%92,0
Demir ve ark. (32)	Van	2011	Dışkıda antijen testi	3-86 yıl	n: 592	%25,2
Ağın ve ark. (33)	İzmir	2020	Histoloji	2-18 yıl	n: 361	%63,3
Erdemir ve ark. (34)	Erzurum	2022	anti-HP Ig G antikor	6-16 yıl	n: 489	%43,9

Düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyen koşullar, temiz içme suyunun olmayışı, hazır gıda tüketimi *H. pylori* enfeksiyonu için risk faktörleridir (35). Gelişmiş kentsel bölgelerde aile içinde kişiden kişiye bulaş daha sık iken, gelişmekte olan kırsal alanlarda bulaş yolu daha karmaşık olduğu düşünülmektedir. Kontamine yiyecek, kontamine su veya ebeveyn olmayan bakıcı ile çocuk arasındaki yoğun temas ile gerçekleşen bulaş; aile içi bulaştan daha büyük bir etkiye sahip olabilir (35). Sağlık koşullarındaki iyileşme ve hijyen koşullarının artması dünyanın birçok yerinde enfeksiyonun yaygınlığının azalmasını sağlamıştır (36).

### 2.1.6. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Klinik Bulgular

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu peptik ülser hastalığı, mide adenokarsinomu ve MALT lenfomanın başlıca nedenidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, *H. pylori*'nin birçok biyolojik sürece etki edebileceğini ve mide dışında da birçok

hastalığın oluşumuna neden olabileceğini göstermiştir. *H. pylori*'nin İTP ve DEA'daki rolü güçlü kanıtlarla ispat edilmiştir (7).

*Helicobacter pylori* pozitif bireylerde çeşitli klinik belirtiler görülmektedir. Enfeksiyonun seyri değişkendir ve büyük ölçüde konak faktörlerine bağlıdır. Bunun yanı sıra gastrik mukozal tutulum paterni, farklı gastrik bozuklukların başlaması ve ilerlemesini belirler. Antral baskın gastrit gelişimi, duodenal ülserlerle ilişkili iken; korpus baskın gastrit ve multifokal atrofi daha çok mide ülseri, mide atrofisi, metaplazi ve mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir. GİS hastalıkları arasında dispepsi ve peptik ülser hastalığı klinik uygulamada sıklıkla gözlenir. *H. pylori*'nin tanısının konulması ve ardından enfeksiyonun eradikasyonu hastalık yönetiminde çok önemli adımlardır. Ek olarak, son çalışmalar *H. pylori* enfeksiyonunu çok çeşitli hastalıklarla ilişkilendirmiştir. Nörolojik, dermatolojik, hematolojik, kardiyovasküler, oküler, metabolik, hepatobilyer ve alerjik hastalıkların patofizyolojisi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (16).

*Helicobacter pylori* pozitif bireylerin çoğu asemptomatik olsa da, *H. pylori* peptik ülser ve mide adenokarsinomu gibi hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (16). Doğru konulmuş bir tanı, uygun klinik yönetim ve ardından etkili tedavi, hastanın klinik sonucunun iyileştirilmesinde önemli adımlardır (16). *H. pylori* tespiti için çeşitli invaziv ve invaziv olmayan tanı yöntemleri kullanılmıştır ve tedavi ile ilgili olarak, bakteri direnci enfeksiyon eradikasyonunda önemli bir zorluk teşkil etmektedir (16). Bu anlamda tedavi sonuçlarını iyileştirmek için yeni tedavi rejimleri denenmiştir (16). Ayrıca, birçok araştırmacının çabaları *H. pylori* enfeksiyonuna karşı aşılarda geliştirilmesine yöneliktir (16).

*Helicobacter pylori* ile ilişkili peptik ülser hastalığında özellikle yemeklerden sonra karın ağrısı, gece saatlerinde epigastrik ağrı, açıklanamayan bulantı ve/veya kusma, anoreksi, hematemez ve DEA görülebilir (37). Bulantı, kusma ve diyare *H. pylori* enfeksiyonu ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Ancak karın ağrısı veya mide yanması şikayetleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (38). Yapılan bir meta-analizde çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı ve *H. pylori* enfeksiyonu arasında bir ilişki bulunmamış ve epigastrik ağrı ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında

ise çelişkili veriler bulunmuştur. Tanımlanmamış karın ağrısı olan çocuklarda *H. pylori* ile ilişki olduğuna dair kanıt bulunmuş ancak bulgular doğrulanamamıştır (39). Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu ve büyüme geriliği arasındaki ilişki tartışmalıdır (37). Bununla birlikte, sosyoekonomik düzeyi düşük yerlerde yetersiz beslenme ve *H. pylori* enfeksiyonu bir arada bulunduğundan *H. pylori* çocuklarda büyüme geriliğinde rol oynayabilir (37). Yemek yeme isteği ve iştah azalmasını gastrointestinal bir hormon olan ghrelin düzenler (37). Ghrelin yemek yeme isteğini artırır (37). Yapılan bir çalışmada *H. pylori* ile enfekte olmuş çocuklarda düşük plazma ghrelin seviyeleri tespit edilmiş ve *H. pylori* eradikasyonu sonrasında normale dönmüştür (37).

*Helicobacter pylori* çeşitli mekanizmalarla DEA'ya neden olabilir. Birincisi hemorajik gastrit, peptik ülser hastalığı ve mide adenokarsinomu nedeniyle artmış demir kaybına bağlı olabilir. İkincisi *H. pylori*'nin CagA proteininin interstisyel holotransferrinden demir alımına katılmasıdır. *H. pylori* tarafından demir kullanımı, bakterilerin büyümesi sırasında artar. Üçüncüsü, *H. pylori* ilişkili korpus gastriti bez atrofisi nedeniyle asit sekresyonunu azaltabilir ve diyetten demirin emilim azalmasına neden olur. *H. pylori* ve DEA birlikteliği, çok sayıda çalışmayla kesin olarak kanıtlanmıştır. Güncel uluslararası ve ulusal kılavuzlar, açıklanamayan DEA hastalığı olan hastalarda *H. pylori* enfeksiyonunun eradike edilmesini önermektedir (7).

### **2.1.7. Helicobacter Pylori Tanı Yöntemleri**

Gastrointestinal sistemle ilişkili semptomların klinik araştırmasının birincil amacı, sadece *H. pylori* varlığını tespit etmek değil semptomların altında yatan nedeni belirlemektir. *H. pylori* enfeksiyonu endoskopide rastlantısal olarak saptanmışsa, *H. pylori* tedavisinin yarar ve zararları hasta/ebeveynlerle ayrıntılı bir şekilde tartışıldıktan sonra; tedavi başlanmasının değerlendirilmesi önerilmektedir. Erişkinlerin aksine, çocuklarda "test et ve tedavi ver" yöntemi önerilmez. Gastrik veya duodenum ülseri olan çocuklarda *H. pylori* testi yapılması önerilir. *H. pylori* enfeksiyonu saptanırsa tedavi edilmeli ve tedavi sonrası eradike edildiği denetlenmelidir. Fonksiyonel karın ağrısı, kısa boy, DEA olan çocuklarda ilk etapta

tanı testi olarak *H. pylori* enfeksiyonunun tetkik edilmesi önerilmemektedir. Tedaviye dirençli DEA'lı çocuklarda diğer nedenler dışlandığında, gastroskopi işlemi sırasında *H. pylori* testinin yapılmasına karar verilebileceği önerilmektedir. Kronik İTP nedenlerini araştırırken, *H. pylori* enfeksiyonu için girişimsel olmayan tanı testleri düşünülebilir (40).

*Helicobacter pylori*'ye yönelik tanısal testler yapılmadan önce proton pompa inhibitörlerinin (PPI) en az iki hafta ve antibiyotiklerin ise en az dört hafta öncesinde kesilmesi gerekmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu tanısının histopatolojiye (*H. pylori* pozitif gastrit) ve en az bir başka biyopsi temelli pozitif teste veya olumlu kültür sonucuna dayanması önerilir. Gastroskopi sırasında *H. pylori* enfeksiyonu tanısı için en az altı mide biyopsi örneği alınması önerilir. Kan, idrar ve tükürükte *H. pylori* tanısı için antikor temelli testlerin (IgG, IgA) kullanılması önerilmez. Enfeksiyon nedeni olan *H. pylori* türü/türleri için antimikrobiyal duyarlılık testi yapılması, eradikasyon tedavisinin buna dayandırılması önerilir. *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinin etkinliği, tedavinin tamamlanmasından dört hafta sonra üre nefes testi veya iki basamaklı monoklonal dışkı antijen testi ile kontrol edilebilir (40).

Günümüzde *H. pylori* enfeksiyonu tespitinde kullanılan pek çok tanı testi vardır. Ancak her birinin avantajları ve dezavantajları (Tablo 4) olduğu gibi tercih edilmesinde çeşitli sınırlamalar da vardır (41, 42). Bir veya daha fazla testin tanı için kullanılması testlerin erişilebilirliğine, laboratuvar ekipmanlarına ve hastaların klinik koşullarına bağlıdır. Tanı testleri invaziv olan ve olmayan yöntemlere dayanmaktadır. İnvaziv olmayan yöntemler arasında üre nefes testi, gaita antijen testi ve serolojik testler bulunur. İnvaziv yöntemler endoskopik inceleme gerektiren tanı testleri olup bunlar histopatolojik inceleme, hızlı üreaz testi ve kültürdür. Moleküler tanı yöntemleri hem invaziv hem de invaziv olmayan tanısal testlerdir. İnvaziv yöntemler endoskopik değerlendirme gerektirmektedir. Hasta işbirliğini gerektirmesi nedeniyle çocuklarda zorlukları vardır. Bu nedenle çocuklarda çok güvenilir olmasa da bazı durumlarda invaziv olmayan testler yaygın olarak kullanılmaktadır (41).

### 2.1.7.a. İnvaziv Olmayan Testler

İnvaziv olmayan testler aktif veya pasif olabilir. Dışkı antijen testi *H. pylori*'nin bakteriyel antijen varlığını tespit eder, enfeksiyon tedavi edilirse bu antijenler kaybolur. Üre nefes testi, *H. pylori* enfeksiyonu olan bireylerde üreaz aktivitesini gösteren aktif bir testtir. Dışkı antijen testi ve üre nefes testi aktif enfeksiyonu gösterir. Ancak pasif testler belirli bir dönemde *H. pylori*'ye maruz kalındığını gösterir ve enfeksiyonun aktif olup olmadığı hakkında fikir vermez. Pasif testler *H. pylori*'ye karşı oluşan antikörlerin tespitine dayanan serolojik testlerdir (43).

#### 1. Üre nefes testi:

Üre nefes testi güvenilir ve invaziv olmayan bir testtir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Küçük çocuklarda duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %95-97 ve %97-98 olarak bulunmuştur. Bunun yanında altı yaş altındaki çocuklarda doğruluğu daha düşüktür (44). Test izotipik olarak işaretlenmiş karbon içeren üre kullanılarak yapılmaktadır. Radyoaktif olan karbon-14 (14C) izotopu ve radyoaktif olmayan karbon-13 (13C) izotopu olmak üzere iki tip karbon izotopu kullanılabilir. 13C ve 14C ile işaretlenmiş üre, ağız yoluyla alımından sonra midede bakteriler tarafından üreaz enzimi varlığında amonyak ve karbondioksit çevrilir ve dolaşıma geçer. İşaretli karbondioksit solunum havasında ölçülür. 14C işaretli üre radyoaktif özellikte olduğu için nükleer tıp bölümü olan hastanelerde uygulanır. Hamile kadınlar ve çocuklar için kullanımı uygun değildir. Ekspiryum havasında 13C işaretli karbondioksit (CO<sub>2</sub>) gaz izotopu oranı kütle spektrometresi ile ölçülürken, radyoaktif 14C işaretli CO<sub>2</sub> sıvı sintilasyon sayacı ile analiz edilebilir (45). Küçük çocuklarda yetişkinlere göre işaretlenmiş karbon içeren CO<sub>2</sub> oranı daha yüksek olabilir. Bu durum küçük çocuklarda daha düşük özgüllüğe ve yüksek oranda yanlış pozitifliğe neden olur. Ağız boşluğunda üreaz üreten bakterilerin varlığı da (*Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* gibi) yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Antibiyotik veya PPI kullanımı yanlış negatifliklere neden olabilir. Test öncesi antibiyotiklerin en az dört hafta, PPI'nın da en az iki hafta öncesinden bırakılmış olması önerilmektedir (44). Eradikasyon tedavisi sonrası

eradikasyonu doğrulamak için; tekrar endoskopik incelemenin gerekli olduğu durumlar dışında invaziv olmayan testler tercih edilmelidir. Üre nefes testi %94 duyarlılık ve %95 özgüllük ile en iyi seçenektir. Dışkı antijen testinin doğruluk oranı daha azdır. Ancak üre nefes testinin yapılamadığı durumlarda tercih edilebilir. *H. pylori* eradikasyonunun doğrulanması en az tedaviden dört hafta sonra yapılmalıdır (46).

## 2. Serolojik Yöntemler:

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tanısı için serolojik testler ortaya çıktığından beri, rutin olarak pratikte düşük maliyet ve kolay ulaşılabilir olmaları nedeniyle en sık kullanılan testler haline gelmiştir. Serolojik testler hastanın serumunda *H. pylori* IgG antikorları tespitine dayanır. Bazı serolojik testler idrarda IgG veya tükürükte IgA varlığını tespit eder. Serolojik testlerin avantajı özel teknik ve ekipman gerektirmemesidir (43). Serum IgA veya IgM antikorlarının testleri, gastrik kolonizasyonu saptamak için güvenilir değildir ve bu nedenle klinik laboratuvar uygulamasında yalnızca ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) kullanılarak ölçülen IgG antikorları kullanılır. *H. pylori*'ye karşı IgG antikor pozitifliği, enfeksiyonun eradike edilmesinden sonra bile aylarca devam edebilir (47). Pozitif bir serolojik test aktif bir enfeksiyon varlığını kesin olarak göstermez (47). Serolojik testlerin %55,6'dan %100'e kadar farklı duyarlılık oranları ve %59,6'dan %97,9'a kadar farklı özgüllükleri vardır (41). Enfeksiyon prevalansının düşük olduğu bölgelerde seroloji testleri kullanışlı değildir (41). Diğer bir dezavantajı, aktif enfeksiyon ile geçirilmiş enfeksiyon arasında ayrımın yapılamamasıdır (41).

## 3. Gaita Antijen Testi:

Gaita örneğinde *H. pylori* antijeninin varlığını poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılarak tespit eder. *H. pylori*'nin tanısı ve eradikasyon tedavisi sonrası kontrolde kullanılmaktadır. Poliklonal testlerin özgüllüğü oldukça yüksekken, duyarlılığı değişken olarak saptanmıştır. Monoklonal testler yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Hasta başı test olarak geliştirilen monoklonal antikor testleri oldukça duyarlı ve özgül olarak saptanmıştır (48) Çocuklarda üre nefes testi

ve gaita antijen testinin eradikasyon tedavisi sonrası kontrol amaçlı yapılması önerilir (40). Gaita antijen testi, çocuk hastalar gibi üre nefes testinin uygulanmasının zor olduğu durumlarda tercih edilebilir (49).

### 2.1.7.b İnvaziv Testler

Endoskopi sırasında alınan biyopsi örneğiyle tedaviye rehberlik edecek kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testleri, enfeksiyon şiddetinin histolojik değerlendirmesi, hızlı üreaz testi veya PCR testleri gibi ek testlerin yapılmasına olanak tanır (50).

#### 1. Kültür:

*Helicobacter pylori* kültürleri mide biyopsilerinden elde edilir. Gram boyama ve biyokimyasal testler ile koloniler tanımlanır. Koloniler gram negatif, üreaz pozitif, oksidaz pozitif ve katalaz pozitifdir. Gastrik ortamda *H. pylori* çok hassastır. Bu nedenle kültürün mümkün olan en kısa sürede ekilmesi gerekir. Bakterinin üremesi için optimal ortam koşullarında (37°C'de, %10 CO<sub>2</sub>, %5 O<sub>2</sub> değerlerinde) en az beş gün süreyle inkübe edilir. Kültürün özgülüğü yüksek olmasına rağmen (%100), duyarlılık genellikle daha düşüktür. Yetersiz sayıda biyopsi alınması, kültürün laboratuvara taşınmasında gecikme, kültürün aerobik bir ortama maruz bırakılması veya kültürlerin deneyimsiz bir mikrobiyolog tarafından yanlış değerlendirilmesi daha düşük duyarlılığa neden olmaktadır. Antibiyotikler, PPI ve H2-reseptör antagonistleri kültürün duyarlılığını azalttığı için en az iki hafta önceden bu ilaçlar alınmamalıdır. Kültür yöntemi, *H. pylori*'nin eradikasyonuna yönelik uygun tedaviyi seçmeye yardımcı antibiyotik duyarlılığını belirler (43).

#### 2. Histopatolojik İnceleme:

*Helicobacter pylori* tanısı için kullanılan ilk yöntemdir. Histolojik değerlendirmede *H. pylori*, geleneksel hematoksilin ve eozin (HE) ile boyanmış kesitlerle büyük büyütmede görüntülenebilir. Bakteriler, mukus tabakasında yüzey epiteline yapışık ve genellikle kriptlerin derinliklerinde bulunur. Az yoğunlukta bakteri olduğunda HE ile boyanma güvenilir olmayabilir. HE ile boyalı kesitlerde lümendeki kalıntılar ile *H. pylori* karıştırılabilir. Warthin-Starry ve modifiye Giemsa boyaları gibi özel boyaların kullanılması, bakterilerin histolojik olarak tanımlanmasını kolaylaştırır (13). Rutin olarak daha basit, hassas ve ucuz olması

nedeniyle *H. pylori*'yi tespit etmede rutin olarak Giemsa boyaması kullanılır. HE boyası bakterilerin tespiti ile inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur. Histolojik incelemenin duyarlılık oranı; genellikle toplanan biyopsi materyalinin yeri, sayısı ve boyutundan etkilenir. Düzensiz kolonizasyon bazen yanlış tanıya neden olabilir (51). Mide biyopsi örneklerinin incelenmesi, %95 duyarlılık ve %98 özgüllük ile *H. pylori*'nin saptanması için altın standart olmaya devam etmektedir (52). Histopatolojik inceleme gastritin yeri, tipi (kronik veya akut), lenfoid foliküllerin varlığı, bağırsak metaplazisi, mide mukozası atrofisi ve intestinal metaplazi dahil olmak üzere *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili patolojik değişikliklerin kapsamlı bir şekilde değerlendirmesini sağlar (36).

### 3. Hızlı Üreaz Testi:

Üreaz testi *H. pylori* tanısında kullanılan hızlı, basit ve ucuz bir yöntemdir. Pozitiflik mide biyopsisindeki bakteri yoğunluğuna bağlıdır (53). Özellikle çoklu biyopsi örneği almak gerektiği için beş yaş altındaki çocuklarda kullanımında zorluk olabilir. Kombine antral ve korpus biyopsileri, basit bir antral biyopsiye kıyasla önemli ölçüde duyarlılığı artırır (53). Biyopsi örneğinde bulunan bakteri yoğunluğu, reaksiyon süresini ve tanı doğruluğunu etkiler (54). Hızlı üreaz testi, minimum 10.000 organizma varlığında genellikle pozitif bir sonuç verir. H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri, PPI, bizmut bileşikler, antibiyotikler, aklorhidri yanlı negatif sonuçlara neden olabilir. Ayrıca formalin kontaminasyonu da biyopsi örneklerinin duyarlılığını azaltır (54). Hızlı üreaz testleri %95-100'ün üzerinde özgüllüğe ve %85-95'in üzerinde duyarlılığa sahiptir (54). *H. pylori* üreaz enzimi sayesinde üreyi hidrolize ederek karbondioksit ve amonyak oluşturur (51). Amonyak salınımı pH'ı artırır. Test ortamında pH göstergesi sayesinde renk değişikliği tespit edilir. Üreaz enziminin tespiti, bakterinin varlığını gösterir (51).

### 2.1.7.c. Moleküler Tanı Yöntemleri:

Moleküler tanı yöntemleri, geleneksel bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) kullanılarak nükleik asidin amplifikasyonuna dayanır (55). *H. pylori*'nin genetik materyali (DNA'sı) gastrik biyopsi, tükürük, dışkı veya diş örneklerinde saptanabilir (55). Moleküler tanı yöntemleri, numunenin elde

edilme yöntemine bağlı olarak invaziv ya da invaziv olmayan bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Moleküler yöntemler diğer yöntemlere göre daha pahalıdır. Laboratuvarın uygun donanımına ve deneyime sahip olması gerekir. Moleküler tanı yöntemleri, antibiyotik direncine yol açan spesifik mutasyonların, CagA ve VacA gibi bakteriyel virülans faktörlerinin saptanmasına izin verir. %95'e varan duyarlılık ve %95'e varan özgüllük gösterir. Bazı çalışmalar, DNA ekstraksiyon yöntemi ve kullanılan PCR testine bağlı olarak farklı duyarlılık ve özgüllük oranları bulmuştur. Dışkı DNA PCR'sinin *H. pylori* tanısında %71 duyarlılığa ve %96 özgüllüğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Testin yüksek özgüllüğüne rağmen, bazı araştırmalar özellikle başarılı eradikasyon tedavisinden 4-6 hafta sonra test yapıldığında, yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlar ortaya koymuştur. Tedavi edilen hastalarda yanlış pozitif sonuçlar, zamanla azalmaya başlayan ve 8-12 haftalarda tamamen kaybolan *H. pylori*'nin kokoidal formlarının dışkıda kalıcılığı ile açıklanabilir (55). Uygunsuz şekilde transport edilen numunelerde *H. pylori*'nin üretilmediği veya ciddi kontaminasyon nedeniyle *H. pylori* izolasyonunun mümkün olmadığı durumlarda, moleküler testlerin tercih edilmesi önem kazanır (56).

**Tablo 4. Helicobacter Pylori Tanısal Testleri** <sup>(44)</sup> <sup>(57)</sup> <sup>(43)</sup>

**1. İnvaziv Olmayan Testler (Endoskopi Gerektirmeyen)**

Test	Duyarlılık	Özgüllük	Avantajı	Dezavantajı
<b>Üre Nefes Testi</b>	%95	%96	Yüksek özgüllük ve duyarlılık Aktif enfeksiyonu gösterir. Eradikasyon tedavisi öncesinde ve sonrasında kullanılabilir. Düşük maliyet	PPİ veya antibiyotik kullanımı testin doğruluğunu etkiler. Diğer Helicobacter türlerinde üreaz varlığı özgüllüğü etkiler.
<b>Serolojik yöntemler</b>	%85-92	%79-83	PPİ veya antibiyotik kullanımından etkilermez.	Zayıf pozitif prediktif değer Aktif ve geçmiş enfeksiyonu ayırt edemez. Eradikasyon tedavisinde önerilmez.

<b>Gaita Antijen Testi</b>	%95	%94	Yüksek özgüllük ve duyarlılık Eradikasyon tedavisinde önerilir.	PPİ veya antibiyotik kullanımı testin doğruluğunu etkiler. Numune verme rahatsız edicidir.
----------------------------	-----	-----	--	---

## 2. İnvaziv Testler (Endoskopi Gerektiren)

Test	Duyarlılık	Özgüllük	Avantajı	Dezavantajı
<b>Kültür</b>	%70-90	%100	Yüksek özgüllük. Aktif enfeksiyonu gösterir. Antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesine olanak sağlar. Eradikasyon tedavisinde önerilir.	Endoskopi gerektirir. Sonucun çıkması birkaç gün sürer. Biyopsi bölgesi, bakteri yükü ve taşıma sırasındaki organizma canlılığı duyarlılığı etkiler. PPİ ve antibiyotik kullanımı testin doğruluğunu etkiler.
<b>Histopatolojik inceleme</b>	>%95	>%95	Morfolojiyi gösterir. Aktif enfeksiyonu gösterebilir. Eradikasyon tedavisinde önerilir.	Endoskopi gerektirir. PPİ ve antibiyotik kullanımı testin doğruluğunu etkiler.
<b>Hızlı Üreaz Testi</b>	%98	%99	Yüksek duyarlılık ve özgüllük Aktif enfeksiyonu gösterebilir. Eradikasyon tedavisinde önerilir.	Endoskopi gerektirir. PPİ ve antibiyotik kullanımı durumunda testin doğruluğu daha azdır. Diğer üreaz üreten bakterilerin (Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae) varlığı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.

## 3. Moleküler Yöntem

Test	Duyarlılık	Özgüllük	Avantajı	Dezavantajı
<b>PCR</b>	%95*	%95*	Yüksek özgüllük ve duyarlılık Mutasyon ve antibiyotik direncini saptayabilir.	Pahalıdır. Özel ekipman, teknik gerektirir.

\* DNA ekstraksiyon yöntemi ve kullanılan PCR testine bağlı olarak farklı hassasiyet ve duyarlılık olabilir.

### 2.1.8. Helicobacter Pylori Tedavi Yöntemleri

*Helicobacter pylori* enfeksiyonuna bağlı semptomlar genellikle bakterinin bulaşından yıllar sonra ortaya çıkar. *H. pylori* pozitif bireyler asemptomatik

olabileceği gibi gastrit, peptik ülser hastalığı ya da mide atrofisi (ve bazen kanser) tablolarıyla da karşımıza çıkabilir (57). *H. pylori* pozitifliğinde mikroskopik olarak gastrik inflamasyon varlığı tespit edilse de çoğu çocuk hasta asemptomatik seyretmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun tekrarlayan karın ağrısı gibi fonksiyonel bozukluklardaki rolü henüz kesin olarak gösterilmemiştir. Bu nedenle çocuklarda *H. pylori* tanısı ve tedavi kararına, hasta için bireysel fayda gözetilerek karar verilmelidir (40). Primer koruma kapsamında Çin'de yapılan bir aşı çalışmasının sonuçları umut vadetmektedir. Geliştirilen aşının *H. pylori* insidansını önemli ölçüde azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak bunu kanıtlamak için hastaların daha uzun süre takip edilmesi gerekmektedir. Ayrıca bu aşılama stratejisinin klinik uygulamada benimsenip kullanılmasından önce farklı coğrafi bölgelerde etkinliğini gösteren çalışmalar da gereklidir (58).

*Helicobacter pylori* tedavi hedefi toplumda %90 eradikasyon elde etmektir. Bu sayede daha ileri araştırma ve antibiyotik kullanımının azaltılması amaçlanmaktadır. Daha önceki kılavuzlarda önerilen birinci basamak tedaviler kabul edilemez başarısızlık oranlarına sahipti. Bazı ülkelerde enfeksiyon prevalansının azalması ve bununla beraber bazı ülkelerde ise daha önce önerilen birinci basamak eradikasyon tedavilerinin etkisizliği nedeniyle; Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN) tarafından çocuk ve adolesan tedavi protokolleri 2016 yılında güncellendi (40).

*Helicobacter pylori* suşu klaritromisin ve metronidazole duyarlıysa, 14 gün süreyle PPI (1-2 mg/kg/gün), amoksisilin (50 mg/kg/gün) ve klaritromisin (20 mg/kg/gün) içeren üçlü tedavi tercih edilen tedavidir. Bu rejim başarısız olursa, klaritromisin antibiyotik duyarlılık testi yapılmadan metronidazol (20 mg/kg/gün) ile değiştirilebilir. Diğer bir tedavi seçeneği, tamamen duyarlı suşlarla enfekte pediatrik hastalarda 10 gün boyunca ardışık tedavidir (5 gün boyunca amoksisilin ile PPI, ardından 5 gün boyunca metronidazol ile PPI ve klaritromisin). Suş klaritromisine ve metronidazole dirençli ise ardışık tedavi verilmemelidir; ancak bu tedavi rejimi çocuğu üç farklı antibiyotiğe maruz bırakır. İlaç dozları çocuğun ağırlığına göre hesaplanmalı ve daha küçük çocuklarda, adolesanlara ve yetişkinlere kıyasla mide

asidini yeterince bastırmak için daha yüksek dozda PPI önerilir. Hem klaritromisin hem de metronidazole direnç olması durumunda veya antimikrobiyal duyarlılığın bilinmediği durumlarda bizmut tuzları (8 mg/kg/gün), PPI, amoksisilin (8 yaşından küçük çocuklarda) veya tetrasiklin (8 yaşından büyük çocuklarda) ve metronidazolden oluşan bizmutlu dördü tedavi etkilidir. Klaritromisin ve metronidazole direnç olması durumunda önerilen bir diğer rejim ise yüksek doz amoksisilin içeren üçlü tedavinin, metronidazol ile kombinasyonudur. Antibiyotiklere direnç gelişimi bölgeden bölgeye değişen ciddi bir sorundur. Makrolid grubu antibiyotiklerin solunum yolu enfeksiyonu için kullanılması *H. pylori*'de klaritromisin direncinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tedavi başarısızlığı durumunda, kurtarma tedavisi antibiyotik duyarlılığına göre bireyselleştirilmelidir (59). *H. pylori* enfeksiyonunda birinci basamak tedavi Tablo 5'te ve birinci basamak tedavi başarısız olan çocuk hastalarda kurtarma tedavileri Tablo 6'da özetlenmiştir (40).

**Tablo 5. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Birinci Basamak Tedavi**

Antibiyotik Duyarlılığı	Tedavi Önerisi
Klaritromisin ve metronidazole duyarlı	14 gün standart dozda proton pompa inhibitörü (PPI), amoksisilin ve klaritromisin*
Klaritromisine dirençli ve metronidazole duyarlı	14 gün PPI, amoksisilin ve metronidazol veya bizmutlu tedavi**
Klaritromisine duyarlı ve metronidazole dirençli	14 gün PPI, amoksisilin ve klaritromisin veya bizmutlu tedavi**
Klaritromisine ve metronidazole dirençli	Yüksek doz amoksisilin ve metronidazol veya bizmutlu tedavi**, ***
Antibiyotik duyarlılığı bilinmiyorsa	14 gün yüksek doz PPI, amoksisilin ve metronidazol veya bizmutlu tedavi **, ***

\*veya 10 gün ardışık tedavi (5 gün PPI + amoksisilin ardından 5 gün PPI + klaritromisin + metronidazol) verilebilir. Ardışık tedavi ile kıyaslandığında, standart tedavi ile metronidazole direnç gelişmesi beklenmez. Tedavi başarısız olursa, duyarlılık bakılmadan PPI, amoksisilin ve metronidazole geçilebilir.

\*\*Penisilin alerjisi varsa: alt tür klaritromisin ve metronidazole duyarlı ise, standart doz üçlü tedavide amoksisilin yerine metronidazol verilebilir. Klaritromisine direnç varlığında ise bizmutlu tedavi bir seçenek olabilir. Hasta sekiz yaşından büyükse, amoksisilin yerine tetrasiklin kullanılabilir.

\*\*\* Ya da birleşik tedavi PPI, amoksisilin, metronidazol ve klaritromisin verilebilir.

**Tablo 6. Birinci Basamak Tedavisinin Başarısız Olduğu Çocuk Hastalarda Kurtarma Tedavileri**

	<b>Başlangıçtaki antibiyotik duyarlılığı</b>	<b>Önceki tedavi düzeni</b>	<b>Kurtarma tedavisi</b>
1	Klaritromisin ve metronidazol duyarlı	Amoksisilin ve klaritromisin içeren üçlü tedavi  Amoksisilin ve metronidazol içeren üçlü tedavi	Amoksisilin ve metronidazol içeren üçlü tedavi  Amoksisilin ve klaritromisin içeren üçlü tedavi
2	Klaritromisin ve metronidazol duyarlı	Ardışık tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp 14 gün kişiye özel tedaviyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et*
3	Klaritromisin dirençli	Metronidazol kullanarak üçlü tedavi	İkili direnç varmış gibi tedavi et*
4	Metronidazol dirençli	Klaritromisin kullanarak üçlü tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp 14 gün kişiye özel tedaviyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et*
5	Primer antibiyotik direnci bilinmiyor	Üçlü tedavi veya ardışık tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp ikincil antibiyotik duyarlılığını değerlendirmeyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et*

\* Adolesanlarda levofloksasin veya tetrasiklin düşünülebilir.

## **2.5. HELICOBACTER PYLORI VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR**

### **2.5.1. Gastrit**

Bağırsak mukozası epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç katmandan oluşur. Mide mukozasının mukozal hasar ile ilişkili inflamasyonuna gastrit denilirken, inflamasyon olmaksızın oluşan epitel hücre hasarı gastropati olarak adlandırılır (60). Schindler'in 1947'deki çalışması gastrit sınıflamasında modern çağın başlangıcı olarak kabul edilebilir. Schindler gastroskopi ve intraoperatif biyopsi kullanarak midenin makroskopik ve mikroskopik görünümünü incelemeye çalıştı. Gastrit ilk kez akut ve kronik gastrit olarak tanımlandı, kronik yüzeysel gastrit ve kronik atrofik gastrit terimleri oluştu (61). Marshall ve Warren tarafından 1983'te *C. pylori* adlı bir bakterinin (sonradan *H. pylori* olarak adlandırıldı) gastrite neden olduğunu göstermesiyle, etiyojoloji odaklı bir sınıflandırma eğilimi başlamıştır. Bu amaçla, gastrit bir grup gastropatolog tarafından 1990'da Sydney'de ilk kez sınıflandırıldı (62). Sydney sınıflaması ile gastritlerin klinik, endoskopik ve morfolojik açılardan tanımlanması konusunda kolaylık sağlanmıştır (62). 1994 yılında Sydney sınıflamasının genel prensipler korunarak

histopatolojik görüntülerin standart derecelendirilmesi için görsel analog skala hazırlanmıştır (62). Atrofik gastrit ve mide kanseri arasındaki ilişki çok sayıda epidemiyolojik ve patolojik çalışmada kanıtlanmıştır (63). Atrofinin tanımlanması ve derecelendirilmesi, kanser riskini belirlemede ve mide kanserinin önlenmesinde son derece önem taşır (63). Atrofi derecelendirilmesinde yetersizlik nedeniyle 2002 yılında Sydney sınıflamasını (Tablo 7) yapan ekip metaplastik ve nonmetaplastik atrofi terimini önermiştir (63). Günümüzde bu sınıflama kullanılmakta olup yeni güncellemeler yapılmaktadır.

Mide mukoza lamina propriasının normal hücresel içeriğinin tanımlanması konusunda patoloğlar arasında anlaşmazlık vardır. Literatürde bazı patoloğlar tarafından, aslında tamamen normal olan mukozanın; *H. pylori* benzeri bulgular varlığı yönünde raporlanması patoloğlar arasındaki bu anlaşmazlık nedeniyledir. Çok az sayıda lenfosit ve plazma hücrelerinin homojen dağılımı normal kabul edilebilir. Korpustaki mukozanın tabanında ara sıra lenfoid agregat bulunabilir, ancak lenfoid foliküller çoğunlukla anormaldir. Nadir ve izole nötrofil granülosit normal olarak kabul edilebilir (61).

**Tablo 7. Güncellenmiş Sydney Sınıflaması**

Histolojik özellik	Tanımlama	Derece			
		Yok	Hafif	Orta	Ağır
Kronik inflamasyon	Lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propriadaki yoğunluğu	-	+	++	+++
Aktivasyon	Lamina propria ve yüzeysel epiteline nötrofil infiltrasyonu	-	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Atrofi	Antrum ve korpusta glandların kaybı	-	+	++	+++
Metaplazi	Mukoza epitelinde intestinal metaplazi	-	<1/3	1/3-2/3	>2/3
<i>Helicobacter pylori</i> varlığı	Epitelde <i>Helicobacter pylori</i> bakteri yoğunluğu	-	+	++	+++

Akut gastrit genellikle geçici bir durum olduğundan patolojik tanısı nadirdir. Tanı için ağırlıklı olarak nötrofil granülositlerinden oluşan, artmış plazma hücrelerinin eşlik ettiği, lenfositlerin eşlik etmediği ya da minimal görüldüğü

mukozaal inflamasyon gerekir. Ödem, kanama ve erozyon gibi durumlar sık görülür. Akut gastrit geçici bir süreç olsa da, bazı kronik gastrit çeşitlerinin başlangıcı ya da doğal süreci açısından önemlidir (61).

### 2.5.2. Peptik Ülser Hastalığı

Normalde sindirime yardımcı olan asidik mide içeriği, asit üretiminin artması veya koruyucu faktörlerin bozulması durumunda aşındırıcı hale gelir. Vagal uyarıyla salgılanan asetilkolin, enterokromaffin hücrelerinden salgılanan histamin ve G hücrelerinden salgılanan gastrine yanıt olarak midenin parietal hücreleri proton pompaları (H/K/ATPaz) yoluyla gastrik asit üretir. Epitel hücreleri, ek bir koruma bariyeri görevi gören sıkı bağlantılara sahiptir. Midenin zengin kanlanması lamina propria'ya ulaşan fazla protonları yeniden dağıtır. Sonuç olarak zarar veren faktörler ile koruyucu mekanizmalar arasındaki denge bozularak peptik ülseler oluşur (60). Mukus tabakası ve epitel tabakası, hidrojen iyonları ve diğer kimyasallara karşı mide mukozasını koruyan bir örtüdür. Mide epiteli, mukus tabaka içine salgıladığı bikarbonat ile midenin asidik ortamını nötralize eder. Prostaglandin-E2 asit sekresyonunu azaltır; bikarbonat sekresyonu, mukus üretimi ve sekresyonunu uyararak mide asidinin zararlı etkilerini azaltır. Midede asit ve pepsin salgısı gibi ülserojenik faktörler ile; mukus tabakası, bikarbonat sekresyonu ve mide kan akımı gibi mukoza koruyucu mekanizmalar (Tablo 8) denge halindedir (64). Herhangi bir nedenle bu dengenin bozulması mide ve duodenum inflamasyonu ile başlayıp peptik ülserle doğru ilerleyecek bir süreci başlatır. *H. pylori* CagA, VacA, lipopolisakkaritler, üreaz, katalaz, müsinaz gibi enzimlerle mide epiteline yapışarak mide mukozasının bütünlüğünü bozar, müsin sentezini inhibe eder ve pepsinojen salgısını artırarak mukozada inflamasyona yol açar. Yanıklar, travma ve şok gibi artmış stres durumlarında, hipoperfüzyon ve reperfüzyon hasarı ile mide mukozasında epitel bütünlüğü, mukus ve bikarbonat sekresyonu bozulur ve ülserle yatkınlık artar. Anti-inflamatuar ilaçlar, siklo-oksijenaz inhibisyonu ve prostaglandin sentezini azaltarak ülserle yatkınlık yaratır (65).

**Tablo 8. Mide Bariyer Yapısını Ve Fonksiyonunu Etkileyen Faktörler**

Koruyucu Faktörler	Saldırgan Faktörler	Diğer Faktörler
Epitel hücreler arasındaki sıkı bağlantılar	Helicobacter Pylori	Endokrin Sistem (Adrenal Glukokortikoidler)
Müsin tabakası	Gastrik Asit	Merkesi Sinir Sistemi (Hipotalamus, Dorsal Vagal Kompleks)
Bikarbonat salgısı	Pepsin	Çevresel Etkiler
Mukozal kan akışı	İlaçlar (NSAİİ, Aspirin, SSRI)	Hereditör
Epitel rejenerasyon kapasitesi	Alkol, kahve, baharatlar, tuzlu yiyecekler	
Prostaglandin stimülasyonu	Stres	

Peptik ülser hastalığının yaygın nedenleri arasında *H. pylori* enfeksiyonu, ilaç kullanımı ve strese bağlı mide hasarı yer alır (60). Nadir nedenleri arasında koroziv maddelerin yutulması, Zollinger-Ellison sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sistemik mastositoz, kronik böbrek yetmezliği ve hiperparatiroidizm yer alır (60).

Peptik ülser hastalığı, mide veya duodenal inflamasyonun muskularis mukozaya ulaşır ilerlemesidir (60). Gastrit, gastropati ve peptik ülser hastalığı "asit-peptik hastalık" olarak bilinen aynı hastalığın spektrumları olarak tanımlanır. Gastrit tedavi edilmezse peptik ülser hastalığına ilerleyebilir. Perforasyon, kanama, bağırsak darlıkları ve tıkanıklık gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Asit-peptik hastalıkların insidansı yetişkinlerde daha sık olmasına rağmen; hastalığın komplikasyonlarını önlemek açısından pediatrik popülasyonda sıklığının bilinmesi daha önemlidir. Direkt görüntüleme ve endoskopi ile biyopsi alınabilmesi bu hastalıkların tanı ve tedavisinde devrim yarattı (60). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı *H. pylori* ile enfekte olup enfekte olan kişilerin yaklaşık %15'inde mide ülseri gelişir. *H. pylori* enfeksiyonu asemptomatik seyretse bile peptik ülser ve mide kanserine yol açabilir (66).

### 2.5.3. Mide Kanseri ve MALT lenfoma

Mide kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir. Mide kanserlerinin %95'inden fazlası adenokarsinomlardır (67). Çocuklarda

mideden kaynaklanan maligniteler literatürde nadiren tanımlanmıştır. Bildirilen pediatrik mide malignitelerinden en yaygın olanları gastrik stromal tümörler, teratomlar ve lenfomadır (68). Epidemiyolojik çalışmalara göre *H. pylori* ile enfekte kişilerin %2-3'ünde mide adenokarsinomu ve %0,1'inde MALT lenfoma gelişir. *H. pylori* virülans faktörleri CagA, VacA ve dış zar proteinleri mide kanseri gelişiminde rol oynar (66). Sınıf 1 karsinojen olarak sınıflandırılan *H. pylori* ile enfekte mukoza; kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, bağırsak metaplazisi, displazi, hiperplazi ve adenokarsinoma kadar ilerleyebilir (69). Bu değişimler dizisi sıklıkla Correa kaskadı (Şekil 1) olarak adlandırılır (70).

Sydney sınıflamasının güncellenen uluslararası kriterleri, endoskopik muayene ve mide biyopsisi gerektirerek gastritin kantitatif olarak değerlendirmesini sağladı. Gastritin değerlendirilmesi ve kontrolü, mide kanseri önleme ve taramada pratik açıdan önemlidir. MALT lenfoma ve gastrik marjinal zon B hücreli lenfoması, primer gastrointestinal lenfomalar içinde en sık görülenlerdendir. Kronik *H. pylori* enfeksiyonu, MALT lenfoma gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Gastrik MALT lenfoma tedavisinde amaç kür sağlamak olmalıdır. İlk tedavi seçeneği *H. pylori* eradikasyonudur. Başarılı *H. pylori* eradikasyonu ve endoskopik bulguların normale dönmesi sonrası, histolojik olarak kalıcı rezidüel lenfomalı hastalar "izle ve bekle stratejisi" ile yönetilmelidir. *H. pylori* eradikasyonuna yanıt vermeyen hastalar radyasyon veya kemoterapi için sevk edilmelidir (71). Erken klinik aşamada saptanan, *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili primer mide düşük dereceli MALT-Hodgkin dışı lenfomalarda; yalnızca *H. pylori*'nin eradikasyonu ile vakaların yaklaşık %77'sinde tam remisyon elde edildiği gösterilmiştir (72).



Şekil 1. Correa Kaskadı

#### **2.5.4. Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar**

*Helicobacter pylori*'nin bazı GİS dışı hastalıkları tetikleyici olarak olası rolü araştırılmıştır. Kalp ve damar hastalıkları, nörolojik hastalıklar, diabetes mellitus, kulak ve göz hastalıkları, immünolojik ve hematolojik bozukluklar, karaciğer ve safra yolları hastalıkları, kadın hastalıkları ve solunum yolu patolojileri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlar arasında idiyopatik DEA ve İTP en yüksek olası ilişki sonuçları gösteren mide dışı hastalıklar olarak saptanmıştır. Diğer hastalıklar açısından önerilen ilişkinin kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (73,74).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.05.2019 tarih ve 2019-09-04 numaralı kararı ile onay alındı ve çalışmamıza başlandı. Hastanemiz çocuk gastroenteroloji polikliniğinde 01.04.2017-01.04.2018 tarihleri arasında gastroskopi (Pentax 2990 Gastroskop SN A112730) ile gastrit ve peptik ülser tanısı alan ve takip edilen 0-18 yaş arası 310 hastanın arşiv kayıtları, endoskopi ve patoloji raporları retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Aktif GİS kanaması, portal hipertansiyonu, malignite öyküsü olan, antiagregan ve antikoagulan tedavi alan, koroziv madde alımı nedeniyle gastroskopi yapılan, *H. pylori* eradikasyon tedavisi aldığı bilinen ve herhangi bir nedenle gastroskopi işlemi başarıyla uygulanamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

*Helicobacter pylori* varlığı, gastroskopi sırasında alınan biyopsi örneklerinin HE ve modifiye Giemsa yöntemiyle boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirilmesiyle histopatolojik olarak tespit edildi. Çalışmamızda cinsiyet, yaş gibi demografik özelliklerin yanı sıra; hastaların başvuru şikayetleri, endoskopi bulguları, patolojik tanıları ve Sydney sınıflamasına göre aktivasyon, inflamasyon, *H. pylori*, metaplazi, atrofi varlığı ve derecesi kaydedildi.

#### **İstatistiksel Analiz:**

İstatistiksel analizler için SPSS 2017 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum değer, maksimum değer) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niceliksel olmayan, kategorik verilerin grup karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.04.2017-01.04.2018 tarihleri arasında gastroskopi ile gastrit ve peptik ülser tanısı alan ve takip edile 310 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tamamının endoskopik olarak kronik gastrit tanısı mevcuttu ve tamamından patolojik değerlendirme amacıyla biyopsi alınmıştı.

Hastaların %56,1'i (n=174) kız, %43,9'u (n=136) erkek idi. *H. pylori* pozitif hastaların 50(%59,5)'si kız, 34(%40,5)'ü erkek iken; *H. pylori* negatif hastaların 124(%54,9)'ü kız, 102(%45,1)'si erkek olarak saptandı (Tablo 8). *H. pylori* varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). *H. pylori* şiddeti ile cinsiyet arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8. Helicobacter Pylori Varlığı ve Cinsiyet Arasındaki İlişki**

		Kız		Erkek		p
		n	%	n	%	
Helicobacter pylori	Negatif	124	54,9	102	45,1	p = 0.462
	Pozitif	50	59,5	34	40,5	

**Tablo 9. Helicobacter pylori şiddeti ile Cinsiyet Arasındaki İlişki**

Helicobacter pylori şiddeti	Yok		Hafif		Orta		Ağır		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kız (n:174)	124	71,3	17	9,8	21	12,0	12	6,9	p = 0.641
Erkek(n:136)	102	75,0	14	10,3	15	11,0	5	3,7	

Hastalarımızın yaş ortalaması  $11,2\pm 4,5$  yıl (median: 12,6 yıl) idi. *H. pylori* negatif hastaların ortalama yaşı  $11,0\pm 4,7$  yıl (median: 12,3 yıl) iken; *H. pylori* pozitif hastaların ortalama yaşı  $12,0\pm 4,0$  yıl (13,4 yıl) olarak saptandı (Tablo 10). *H. pylori* varlığı ve hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10. Helicobacter Pylori (H. Pylori) Varlığına Göre Yaş Ortalaması**

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
Yaş	<i>H. pylori</i> negatif	226	11,0±4,7 yıl	0-18(12,3) yıl	p=0,13
	<i>H. pylori</i> pozitif	84	12,0±4,0 yıl	2,2-17,4 (13,4) yıl	

Kruskal Wallis Testi

Çalışma hasta grubumuzu 0-7 yaş, 8-12 yaş, 13-15 yaş, 16-18 yaş olarak gruplandırdık. 0-7 yaş arası 65(%21) hasta, 8-12 yaş arası 77(%24,8) hasta, 13-15 yaş 101(%32,6) hasta, 16-18 yaş 67(%21,6) hasta mevcuttu. 0-7 yaş 65 hastanın 12(%18,5)'sinde; 8-12 yaş 77 hastanın 18(%23,4)'inde; 13-15 yaş 101 hastanın 36(%35,6)'sında; 16-18 yaş 67 hastanın 18(%26,9)'inde *H. pylori* mevcut idi (Tablo 11). *H. pylori* pozitifliği 13-15 yaş aralığında yüksek olmakla birlikte, yaş grupları ile *H. pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Çalışma hastalarımızı oluşturan kronik gastrit tanılı çocukların 84(%27,1)'ü *H. pylori* pozitif idi. *H. pylori* enfeksiyonu saptanan hastaların %36,9'unda hafif derecede; %42,9'unda orta derecede; %20,2'sinde ağır derecede *H. pylori* varlığı tespit edilmiştir. 0-7 yaş aralığındaki hastaların %1,5'inde ağır derecede *H. pylori* saptanırken, 16-18 yaş aralığında hastaların %11,9'unda ağır derecede *H. pylori* saptanmıştır (Tablo 12). Yaş grubu ve *H. pylori* şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 11. Yaş Dağılımına Göre Helicobacter Pylori (H. Pylori) Varlığı**

	H. Pylori Negatif		H. Pylori Pozitif		<i>p</i>
	n	%	n	%	
<b>0-7 YAŞ</b>	53	81,5	12	18,5	<i>p</i> = 0.081
<b>8-12 YAŞ</b>	59	76,6	18	23,4	
<b>13-15 YAŞ</b>	65	64,4	36	35,6	
<b>16-18 YAŞ</b>	49	73,1	18	26,9	

**Tablo 12. Yaş Dağılımına Göre Helicobacter Pylori (H. Pylori) Şiddeti**

H. Pylori Şiddeti	0-7 YAŞ		8-12 YAŞ		13-15 YAŞ		16-18 YAŞ		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yok	53	81,5	59	76,6	65	64,3	49	73,1	<i>p</i> = 0.025
Hafif	7	10,8	7	9,1	12	11,9	5	7,5	
Orta	4	6,2	7	9,1	20	19,8	5	7,5	
Ağır	1	1,5	4	5,2	4	4,0	8	11,9	

Çalışmamıza dahil edilen kronik gastrit hastalarından 20(%6,5)'sine mide veya duodenal ülseri eşlik etmekteydi. Peptik ülser görülen hastaların %35(7/20)'i *H. pylori* pozitif idi. Peptik ülser hastalarının 7'si mide ülseri olup 2(%28,6)'sinde *H.*

*pylori* pozitif iken; 13 duodenal ülser hastasının ise 5(%38,5)'inde *H. pylori* pozitif saptandı (Tablo 13). Mide ülseri varlığı ile *H. pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Duodenal ülser varlığı ile *H. pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ülser lokalizasyonu ile *H. pylori* varlığı arasında ilişki saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo 13. Mide Ülseri ve Duodenal Ülser Varlığının Helicobacter Pylori Varlığıyla İlişkisi**

		H. Pylori Negatif		H. Pylori Pozitif		<i>p</i>
		n	%	n	%	
Mide ülseri	<i>Var</i>	5	71,5	2	28,5	$p=0,929$
	<i>Yok</i>	221	73	82	27	
Duodenal Ülser	<i>Var</i>	8	61,5	5	38,5	$p=0,346$
	<i>Yok</i>	218	73,4	79	26,6	

**Tablo 14. Ülser Lokalizasyonu ile Helicobacter Pylori (H. pylori) İlişkisi**

Ülser lokalizasyonu	H. Pylori Negatif		H. Pylori Pozitif		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Mide Ülseri	5	71,5	2	28,5	$p=0,658$
Duodenal Ülser	8	61,5	5	38,5	

Ağır derecede aktivasyon saptanan 9 gastrit hastasının tamamında *H. pylori* saptanırken, aktivasyon saptanmayan hastaların %95,5'inde *H. pylori* enfeksiyonu görülmedi (Tablo 15). *H. pylori* şiddeti ağır olan hastaların tamamında aktivasyon saptandı (Tablo 16). Aktivasyon şiddeti ile *H. pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ( $p<0,01$ ). Ayrıca aktivasyon şiddeti ile *H. pylori* şiddeti arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ( $p<0,01$ ).

**Tablo 15. Aktivasyon Şiddeti ile Helicobacter Pylori (H. Pylori) Varlığı Arasındaki İlişki**

		H. Pylori Negatif		H. Pylori Pozitif		<i>p</i>
		n	%	n	%	
Aktivasyon Şiddeti	<i>Yok</i>	214	95,5	10	4,5	$p=0,001$
	<i>Hafif</i>	10	28,6	25	71,4	
	<i>Orta</i>	2	4,8	40	95,2	
	<i>Ağır</i>	0	0	9	100	

**Tablo 16. Aktivasyon Şiddeti ile Helicobacter Pylori (H. Pylori) Şiddeti Arasındaki İlişki**

H. pylori Şiddeti		Yok		Hafif		Orta		Ağır		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Aktivasyon Şiddeti	Yok	214	95,5	9	4	1	0,5	0	0	p=0,001
	Hafif	10	28,6	17	48,6	6	17,1	2	5,7	
	Orta	2	4,8	3	7,2	29	69	8	19	
	Ağır	0	0	2	22,2	0	0	7	77,8	

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptanan hastaların tamamında inflamasyon bulguları mevcut idi. İnflamasyon şiddeti hafif olan hastalarda *H. pylori* pozitifliği %9,8 iken, orta ve ağır derece inflamasyon saptanan hastalarda *H. pylori* varlığı sırasıyla %78,1 ve %100'dür (Tablo 17). İnflamasyon şiddeti ile *H. pylori* varlığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p<0,01). İnflamasyon şiddeti ile *H. pylori* şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo 18).

**Tablo 17. İnflamasyon Şiddeti ile Helicobacter Pylori (H. Pylori) Varlığı Arasındaki İlişki**

		H. Pylori Negatif		H. Pylori Pozitif		p
		n	%	n	%	
İnflamasyon Şiddeti	Yok	83	100	0	0	p=0,001
	Hafif	129	90,2	14	9,8	
	Orta	14	21,9	50	78,1	
	Ağır	0	0	20	100	

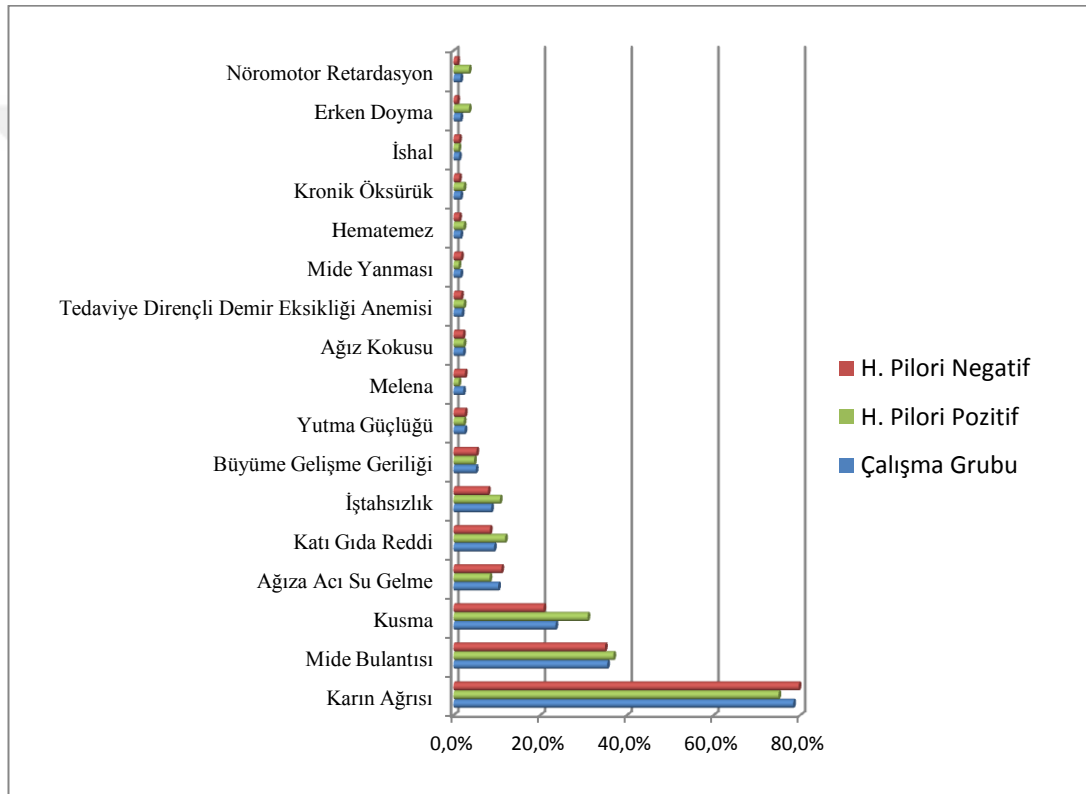
**Tablo 18. İnflamasyon Şiddeti ile Helicobacter Pylori (H. Pylori) Şiddeti Arasındaki İlişki**

H. pylori Şiddeti		Yok		Hafif		Orta		Ağır		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
İnflamasyon Şiddeti	Yok	83	100	0	0	0	0	0	0	p=0,001
	Hafif	129	90,2	11	7,7	2	1,4	1	0,7	
	Orta	14	21,9	15	23,4	28	43,8	7	10,9	
	Ağır	0	0	5	25	6	30	9	45	

Kronik gastrit çalışma hastalarımızın 4'ünde metaplazi saptanırken, atrofi saptanan 2 hastamız mevcut idi. Metaplazi saptanan hastaların tamamı *H. pylori* negatif iken, atrofi saptanan hastaların tamamı *H. pylori* pozitif idi. Peptik ülser eşlik eden hastaların hiçbirinde metaplazi veya atrofi saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde sıklık sırasıyla 243(%78,4)'ünde karın ağrısı, 110(%35,5)'ünde mide bulantısı, 73(23,5)'ünde kusma, 32(%10,3)'ünde ağza acı su gelme şikayeti mevcuttu. *H.*

*pylori* negatif ve pozitif hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de sırasıyla en sık karın ağrısı, mide bulantısı, kusma şikayeti olduğu görüldü (Tablo 19). Mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, katı gıda reddi şikayeti *H. pylori* pozitif grupta, *H. pylori* negatif gruba göre daha sık görülmekte idi. Karın ağrısı şikayeti, *H. pylori* negatif grupta daha sık olduğu görüldü (Şekil 2). Ancak başvuru şikayeti ve *H. pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak ilişki görülmedi ( $p>0,05$ ).



Şekil 2. Başvuru Şikayeti Dağılımı

**Tablo 19. Başvuru Şikayet ve Helicobacter Pylori Varlığı**

		H. Pylori Negatif		H. Pylori Pozitif		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Karın Ağrısı</b>	Var	180	79,6	63	75,0	0,377
	Yok	46	20,4	21	25,0	
<b>Mide Bulantısı</b>	Var	79	35,0	31	36,9	0,75
	Yok	147	65,0	53	63,1	
<b>Kusma</b>	Var	47	20,8	26	31,0	0,061
	Yok	179	79,2	58	69,0	
<b>Ağza Acı Su Gelmesi</b>	Var	25	11,1	7	8,3	0,483
	Yok	201	88,9	77	91,7	
<b>Ağız Kokusu</b>	Var	5	2,2	2	2,4	0,929
	Yok	221	97,8	82	97,6	
<b>Erken Doyma</b>	Var	2	0,9	3	3,6	0,095
	Yok	224	99,1	81	96,4	
<b>Melena</b>	Var	6	2,7	1	1,2	0,44
	Yok	220	97,3	83	98,8	
<b>Hematemez</b>	Var	3	1,3	2	2,4	0,513
	Yok	223	98,7	82	97,6	
<b>İştahsızlık</b>	Var	18	8,0	9	10,7	0,445
	Yok	208	92,0	75	89,3%	
<b>Büyüme gelişme geriliği</b>	Var	12	5,3	4	4,8	0,846
	Yok	214	94,7	80	95,2	
<b>Nöromotor Retardasyon</b>	Var	2	0,9	3	3,6	0,095
	Yok	224	99,1	81	96,4	
<b>Tedaviye Dirençli DEA</b>	Var	4	1,8	2	2,4	0,729
	Yok	222	98,2	82	97,6	
<b>Katı Gıda Reddi</b>	Var	19	8,4	10	11,9	0,347
	Yok	207	91,6	74	88,1	
<b>Yutma Güçlüğü</b>	Var	6	2,7	2	2,4	0,892
	Yok	220	97,3	82	97,6	
<b>Kronik Öksürük</b>	Var	3	1,3	2	2,4	0,513
	Yok	223	98,7	82	97,6	
<b>Mide Yanması</b>	Var	4	1,8	1	1,2	0,719
	Yok	222	98,2	83	98,8	
<b>İshal</b>	Var	3	1,3	1	1,2	0,924
	Yok	223	98,7%	83	98,8%	

DEA: Demir eksikliği anemisi

## 5. TARTIŞMA

Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansı bazı ülkelerde %10'dan az görülürken bazı ülkelerde ise %80'den fazla görülmektedir. Avrupa ve Japonya'da yaygınlık oranı düşük iken; Hindistan, Bangladeş, Latin Amerika ve Afrika'da yüksektir (75). Semptomatik enfekte çocuklarda en sık kronik gastrit gelişir (50). Çocuklarda *H. pylori*'nin ilk tanısı üst GİS endoskopi bulgularına dayanmalıdır (50). Gastritin histopatolojik değerlendirmesinde standardizasyon için güncellenmiş Sydney 0-3 dereceli (0:yok, 1:hafif derece, 2:orta derece, 3:ağır derece) sınıflandırması önerilir (76). Çalışmamızda retrospektif olarak gastrit ve peptik ülser tanılı çocuk hastaların üst GİS endoskopisi sırasında alınan biyopsileri *H. pylori* sıklığını belirlemek amacıyla histopatolojik olarak incelendi. Patoloji sonuçlarını, Sydney kriterlerine göre değerlendirdik ve *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkisini inceledik.

Literatürde çocuk hastalarda *H. pylori* prevalansı değişkendir. Ülkeler arasında, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı İsviçre'de %18,9 ve Nijerya'da %87,7 gibi oldukça farklı oranlardadır (2). ABD'de çocuklarda *H. pylori* %17,2 seropozitif saptanmış; bölgeler arasında seropozitiflik oranında %8,3'ten %38,6'ya kadar değişkenlik görüldüğü tespit edilmiş (77). Romanya'da çocuk hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu sıklığını histopatolojik yöntemle %33,06 olarak tespit edilmiştir (76). Lübnan'da yapılan bir çalışmada çocuklarda histopatolojik yöntemle *H. pylori* genel prevalansı %16,5 bulunmuştur (78). Başka bir Lübnan çalışmasında da dışkı antijen testi kullanılarak *H. pylori* prevalansı %21 bulunmuştur (79). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kırşehir bölgesinde 1-9 yaş arasında *H. pylori* prevalansı %16,6; 10-19 yaş arasında ise %25 olarak saptanmıştır (80). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada çocuklarda *H. pylori* sıklığını %23,6 olarak tespit edilmiştir (19). Aydın ve arkadaşları ise çocuklarda *H. pylori* sıklığını %92 olarak saptamıştır (20).

Bulgar çocuklarla yapılan çalışmada peptik ülser hastalarında %77,8 ve kronik gastrit tanılı hastalarda ise %64,5 oranında *H. pylori* enfeksiyonu saptanmıştır (81). Nijerya'da kronik gastrit hastalarının %78'inde *H. pylori* saptanmıştır (82). Brezilya'da pangastrit hastalarının ise %88'inde *H. pylori* pozitif bulunmuş (83).

Yakoob ve arkadaşları kronik gastritli hastalarda *H. pylori* sıklığını %62,5 saptamıştır (84). Hızarcıoğlu ve arkadaşlarının kronik gastrit saptanan çocuklarla yaptığı çalışmada hastaların %65,1'inde *H. pylori* varlığı saptanmıştır (85). Çalışmamızda ise kronik gastrit tanısı olan hastalarımızın %27,1'inde *H. pylori* saptadık.

Peptik ülser hastalığı olan çocuklarda, *H. pylori* yaygınlığını araştırmak için literatürde yayınlanmış veriler sınırlıdır (86). Çocukluk çağda peptik ülser hastalığı nadirdir ve çoğunlukla peptik ülser olmadan gastrit daha sık görülür. Avrupa'da çok merkezli yürütülen bir çalışmada çocuk hastaların %10,6'sında ülser tespit edilmiş ve bunların sadece %26,7'sinde *H. pylori* enfeksiyonu görülmüştür (87). Çin'de çocuk hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada 43 peptik ülser hastasının 37'sinde duodenum ülseri ve 6'sında mide ülseri saptanmış; duodenum ülseri (%56,8) mide ülserinden (%33,3) daha sık bulunmuş. (88). Ülkemizde kronik gastrit saptanan hastalarla yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamızdaki gibi duodenal ülserin, mide ülserinden daha sık izlendiği görülmüş (85). Türkiye'nin doğusunda endoskopik muayene yapılan çocukların %13,2'sinde peptik ülser hastalığı saptanmıştır; ülser saptanan hastaların %80,8'inde *H. pylori* tespit edilmiştir (89). Çalışmamızda peptik ülser görülen hastaların %35'i *H. pylori* pozitif idi. Peptik ülser hastalarından mide ülseri olanların %28,5'i *H. pylori* pozitif iken; duodenal ülser olanlarının ise %38,5'inde *H. pylori* pozitif saptandı. Hem mide ülseri hem de duodenal ülser varlığı ile *H. pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ülser lokalizasyonu ile de *H. pylori* varlığı arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bunun nedeni hasta sayısının azlığı olabilir; çalışmamızda kronik gastrit hastalarının sadece 20 (%6,5)'sinde mide ülseri veya duodenum ülseri eşlik etmekteydi.

Çalışma hasta grubumuzdaki hastaların *H. pylori* sıklığı 0-7 yaş aralığında %18,5; 8-12 yaş aralığında %23,4; 13-15 yaş aralığında %35,6; 16-18 yaş aralığında ise %26,9 olduğu görüldü (Tablo 11). Çalışmamızda belirli yaş grubu ile *H. pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ( $p>0,05$ ). Buna karşılık daha önceki çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda ileri yaş enfeksiyon için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (76) (90). Mukherjee ve arkadaşlarının çoğunluğu (%96'sı) Suudi çocuklarla yaptığı çalışmada gastrit prevalansını 5 yaşın altındaki

çocuklarda %9, 16-18 yaş arası ergenlerde %42 bulmuş ve yaşla birlikte yükseldiğini belirtmişlerdir (91). Aynı çalışmada *H. pylori* gastrit prevalansını 5 yaş altı çocuklarda %47, 6-15 yaş grubunda %62 ve 16-18 yaş adolesanlarda %69 yaşla birlikte yükselmiştir (91). Alborzi ve arkadaşları çocuklarda, *H. pylori* prevalansında belirli yaş grubunda anlamlı yükseklik saptamamıştır ancak 15 yaş grubunda anlamlı bir düşüş olduğunu görmüşlerdir (75). Çalışmamızda da 15 yaş sonrası *H. pylori* sıklığında düşüş gördük ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 11). Lübnan çalışmasında 1 ay-17 yaş hasta arasında en yüksek prevalans 6-10 yaş aralığındaki hastalarda görülmüştür (78).

*Helicobacter pylori* ile ilişkili hastalıkların çoğu erkek cinsiyeti ile ilişkilendirilmesine rağmen, *H. pylori* enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak cinsiyetin rolü hala tartışılmaktadır. *H. pylori* ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan bir meta-analizde yetişkinlerde *H. pylori* enfeksiyonunun erkeklerde daha baskın olduğunu doğrulamaktadır; bu baskınlık çocuklarda belirgin olmadığı saptanmıştır (23). Romanya'da yapılan çalışmada *H. pylori* ile cinsiyet arasında herhangi bir istatistiksel ilişki saptanmamıştır (76). Yine Lübnan'da yapılan çalışmada da cinsiyet ile *H. pylori* arasında ilişki saptanmamıştır (78). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak cinsiyet ve *H. pylori* enfeksiyonu ile ilgili ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). *H. pylori* şiddeti ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda endoskopi yapılan hastalar çeşitli şikayetlerle başvurmuştur (Şekil 2). Sıklık sırasıyla, çalışma grubumuzu oluşturan kronik gastrit hastalarının %78,4'ünde karın ağrısı, %35,5'inde mide bulantısı, %23,5'inde kusma, %10,3'ünde ağza acı su gelme şikayeti mevcuttu ve literatürle uyumlu idi (85). *H. pylori* negatif ve pozitif hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de sırasıyla en sık karın ağrısı, mide bulantısı, kusma şikayeti olduğu görüldü. Çalışmamızda mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, katı gıda reddi şikayeti *H. pylori* pozitif grupta *H. pylori* negatif gruba göre daha sık görülürken; karın ağrısı *H. pylori* negatif grupta daha sık olduğu görüldü. Ancak başvuru şikayeti ve *H. pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak ilişki görülmedi ( $p<0,05$ ). Romanya'da endoskopi yapılan 0-18 yaş 248 çocuk hastayla yapılan çalışmada *H. pylori* pozitif ve *H. pylori* negatif gruplar arasında GİS

semptomları açısından fark saptanmamış, hastaların yarısından fazlasının başvuru şikayeti dispeptik semptom olarak saptanmıştır (76). Carvalho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu saptanan hastalarda en sık %87 epigastrik ağrı , %13 epigastrik olmayan karın ağrısı, %39 kusma, %53 retrosternal ağrı ve %40 anoreksi şikayeti saptanmış (92). Aynı çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu saptanmayan hastalarda %85 epigastrik ağrı , %15 epigastrik olmayan karın ağrısı, %52 kusma, %54 retrosternal ağrı ve %32 anoreksi şikayeti saptanmış (92). Ecevit ve arkadaşları peptik ülserli çocuk hastalarda yaptığı çalışmada GİS semptomları ile *H. pylori* pozitif ve negatifliği arasında ilişki saptamamıştır (93). Ancak Amerika'da yapılan çalışmada *H. pylori* pozitifliği ile GİS semptomlarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır (77).

*Helicobacter pylori* kolonizasyonu mide mukozasında bakterinin virülans faktörlerine, konağın immünolojik yanıtına ve hastanın yaşına göre değişken bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Çocuk yaş grubunda, gastroskopi yapılmasının zorluğu nedeniyle *H. pylori* enfeksiyonuna sekonder histopatolojik bulgularının incelendiği çalışmalar sınırlıdır (94). Üst GİS endoskopi yapılan ve kronik gastrit saptanan çocuk hastalarla yapılan bir çalışmada Sydney sınıflamasına göre değerlendirilmiş; *H. pylori* pozitif kronik gastrit hastalarında kronik inflamasyon varlığının ve aktivasyonun daha sık olduğunu saptamıştır (85). Yakoob ve arkadaşları *H. pylori* enfeksiyonu ile kronik gastritin aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit etmiş (84). Domsa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktivasyonun varlığı, kolonizasyon derecesi ne olursa olsun *H. pylori*'nin varlığı ile ilişkilendirilmiş. Aktivasyon şiddetinin de *H. pylori* yoğunluğu ile arttığı bulunmuş. Aynı çalışmada kronik inflamasyonun şiddeti, *H. pylori* kolonizasyon derecesi ile birlikte arttığı görülmüştür (76). Carvalho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamasyon şiddeti ve *H. pylori* şiddetiyle ilişki bulmuştur (92). 1994-2017 yılları arasında 25.867 çocukla yapılan bir meta-analizde kronik inflamasyon ve aktivasyon durumu yüksek oranda *H. pylori* ilişkili bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak aktivasyon şiddeti ile *H. pylori* varlığı ve şiddeti arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ). İnflamasyon şiddeti ile *H. pylori* varlığı ve şiddeti arasında da istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ).

*Helicobacter pylori*'ye bağlı kanser riski çocukluk döneminden itibaren artar. Eradikasyon tedavisi kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının uzun süreli iyileşmesini sağlar (96). Gastrik glandüler atrofi ve/veya intestinal metaplazi erişkin dönemde sıklıkla *H. pylori* enfeksiyonuyla ilişkilidir ve her ikisi de preneoplastik lezyonlar olarak kabul edilir. Ancak pediatrik popülasyonda bu ilişki hala tartışmalıdır; gastrik atrofi ve/veya intestinal metaplazi insidansı yayınlanmış çalışmalar arasında tutarlı değildir. Bildirilen pediatrik çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu ile gastrik glandüler atrofi ve/veya intestinal metaplazi arasında tutarlı bir ilişkinin olmaması, geçmişte enfeksiyon olup olmadığını belirlemek için *H. pylori* tespiti yapılmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir (97). Usta ve arkadaşlarının *H. pylori* pozitif kronik gastritli Türk çocuklarla yaptığı çalışmada hastaların %2,8'inde (n=5) gastrik atrofi ve/veya intestinal metaplazi saptamıştır; bu beş hastanın üçünde tek başına atrofi, birinde intestinal metaplazi ve birinde hem atrofi hem de intestinal metaplazi bildirmiştir (98). Başka bir Türk çalışmasında *H. pylori* yoğunluğu ile glandüler atrofi ve intestinal metaplazi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (99). Shabib ve arkadaşları, *H. pylori* pozitif ve negatif gastritli iki çocuk grubunu karşılaştırarak sırasıyla %42 ve %6 oranında intestinal metaplazi sıklığı bildirmişlerdir (100). Çocuk hastalarda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada atrofi nadir olup *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (95). Kronik gastrit 310 hastamızın 4'ünde metaplazi saptandı ve tamamı *H. pylori* negatif idi; atrofi saptanan 2 hastamız vardı ve tamamı *H. pylori* pozitif idi. Peptik ülser eşlik eden hastaların hiçbirinde metaplazi veya atrofi saptanmadı.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonucunda kronik gastrit tanılı hastalarda *H. pylori* sıklığını %27,1; eşlik eden peptik ülseri olan hastalarda *H. pylori* sıklığını %35 olarak saptadık. Peptik ülser hastalarından mide ülseri olanların %28,5'i *H. pylori* pozitif iken; duodenal ülser olanların ise %38,5'inde *H. pylori* pozitif saptandı. Çalışmamızın hastane tabanlı olması ve endoskopi yapılan hastaların çeşitli GİS semptomları olması ve vakaların büyük çoğunluğunda enfeksiyonu asemptomatik olduğunun bilinmesi nedeniyle, çalışma verilerimizle genel pediatrik popülasyon prevalansı ile korele olmayabilir. Çalışmamız sınırlı sayıda vaka ile ve kısa zaman aralığında yapılan tek merkezli, retrospektif bir çalışmaydı. Çalışmamızın *H. pylori* enfeksiyonunu etkin bir şekilde önlemeye ve tedavi stratejilerini yönlendirilmeye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamız ve diğer çalışmalar arasındaki fark; yaş grubu, kullanılan tanı testindeki farklılık ve hasta sayısından kaynaklanabilir. Türkiye'de *H. pylori* yüksek bir prevalansa sahiptir (2). Bu durum göz önüne alındığında, çocuk hasta grubunda sınırlı sayıda araştırma olması nedeniyle; ülkemizdeki araştırmacıların çok merkezli, standardize edilmiş, ulusal düzeyde temsili çalışmalar yapmaları önerilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):283-97.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017 Aug;153(2):420-429.
3. Marshall BJ WJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-75.
4. Correa, P. (2003). *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 12(3), 238s-241s.
5. Nilus M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Apr;10 Suppl 1:65-71.
6. Radosz-Komoniewska H, Bek T, Józwiak J, Martirosian G. Pathogenicity of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Aug;11(8):602-10.
7. Tsay FW, Hsu PI. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci.* 2018 Aug 29;25(1):65.
8. Mladenova I, Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018 Sep;64(3):251-254.
9. Dooley CP. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:1-4.
10. Dzierzanowska K. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005;26:230- 34.
11. Polat M, Köksoy S. 2015. Gastrointestinal sistemde Tip 1 kanserojen bir bakteri; *Helicobacter pylori*. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.* 3(2): 84-96.
12. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22(1):5-19.

13. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev. 1997 Oct;10(4):720-41.
14. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut, 1997; 41:8–13.
15. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2017 Sep;22 Suppl 1.
16. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, Neves PHM, de Melo FF. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. World J Gastroenterol. 2019 Oct 7;25(37):5578-5589.
17. Altındış M, Özdemir M, *Helicobacter pylori* ve tanısı, Kocatepe Tıp Dergisi 2003; 2: 1-12.
18. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J. 2016 Feb;39(1):14-23. .
19. Ceylan A, Kirimi E, Tuncer O, Turkdogan K, Ariyuca S, Ceylan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children and their family members in a district in Turkey. J Health Popul Nutr 2007;25(4):422-7.
20. Aydın F. S. , Demirkıran N., Yenici, F. Ü. (2011). Pediatrik Yaş Grubunda Helikobakter Piloni Kaynaklı Gastrit Tanısında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması Ve Tedavi Sonrası Takipte Noninvaziv Bir Test Olarak Üre Nefes Testinin Kullanılabilirliği . Duzce Medical Journal , 13 (1) , 6-14 .
21. Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2018 Sep;23 Suppl 1:e12514.
22. Ibrahim, A., Morais, S., Ferro, A., Lunet, N., & Peleteiro, B. (2017). Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. Digestive and Liver Disease, 49(7) 742-749.

23. de Martel C, Parsonnet J. Helicobacter pylori infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci.* 2006 Dec;51(12):2292-301.
24. Ozden A, Bozdayi G, Ozkan M, Kose KS. Changes in the seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori infection over the last 10 years. *Turk J Gastroenterol* 2004;15(3):156-8. .
25. Us D., Hascelik G. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in an Asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998;37(2):148-50.
26. Söğüt A, Acun C, Cavuldak Ş, Komşu Z, Tomaç N. Zonguldak ilinde 6 ay-15 yaş grubu çocuklarda Helicobacter pylori seropozitifliği ve risk etmenlerinin incelenmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39:152-157. .
27. Öztürk Y, Büyükgebiz B, Arslan N, Özer E (2004). Upper Gastrointestinal Endoscopic Findings And Helicobacter Pylori İnfection İn Children With Recurrent Abdominal Pain. *Ege Tıp Dergisi*, 43(3), 165 - 168.
28. 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 Apr;42(4):398-404. .
29. Arslan D, Tahan F, Demir F, Taşkın İ (2006). Erciyes Üniversitesi tıp fakültesi çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı çocuklarda helikobakter pilori enfeksiyonunun seroprevalansı ve bunu etkileyen faktörler. *Erciyes Tıp Dergisi*, 28(4), 192 - 196.
30. Salih BA, Abasiyanik MF, Bayyurt N, Sander E. H pylori infection and other risk factors associated with peptic ulcers in Turkish patients: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2007;13:3245-3248.
31. Erbey F, Acar MN, Okur M, Güven A. Van Gölü Havzasında 1-18 Yaş Grubu Çocuklarda Helicobacter pylori Sıklığı. *Çocuk Enf Derg* 2010;4:93-95.
32. Demir, T. , Turan, M. & Tekin, A. (2011). Kırşehir bölgesindeki dispeptik hastalarda Helicobacter pylori antijen prevalansı . *Dicle Tıp Dergisi* , 38 (1) .
33. Agın M, Kayar Y, Dertli R, Konür Ş, Bilgili M (2020). Çocuklarda Helicobacter Pylori Varlığı ile Reflü Özofajiti Arasındaki İlişki. *Van Tıp Dergisi*, 27(2), 184 - 189.

34. Erdemir, G. , Özkan, T. , Özgür, T. , Arsoy, H. A. & Çakar, S. (2022). Çocuklarda Helicobacter pylori Enfeksiyonunda Risk Faktörleri ve Klinik Bulgular . Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi , 9 (2) , 290-295 .
35. Vale FF, Vitor JM. Transmission pathway of Helicobacter pylori: does food play a role in rural and urban areas? Int J Food Microbiol. 2010 Mar 31;138(1-2):1-12.
36. Aguilera Matos, I.; Diaz Oliva, S.E.; Escobedo, A.A.; Villa Jiménez, O.M.; Velazco Villaurrutia, Y.D.C. Helicobacter Pylori Infection in Children. BMJ Paediatr. Open 2020, 4, e000679.
37. Iwańczak, B., & Francavailla, R. (2014). Helicobacter pylori Infection in Pediatrics. Helicobacter, 19, 46–51.
38. Dore MP, Fanciulli G, Tomasi PA, Realdi G, Delitala G, Graham DY, Malaty HM. Gastrointestinal symptoms and Helicobacter pylori infection in school-age children residing in Porto Torres, Sardinia, Italy. Helicobacter. 2012 Oct;17(5):369-73.
39. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children. Pediatrics. 2010 Mar;125(3):e651-69.
40. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, Czinn S, Gold BD, Guarner J, Elitsur Y, Homan M, Kalach N, Kori M, Madrazo A, Megraud F, Papadopoulou A, Rowland M. ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jun;64(6):991-1003. .
41. Cardos AI, Maghiar A, Zaha DC, Pop O, Fritea L, Miere Groza F, Cavalu S. Evolution of Diagnostic Methods for Helicobacter pylori Infections: From Traditional Tests to High Technology, Advanced Sensitivity and Discrimination Tools. Diagnostics (Basel). 2022 Feb 16;12(2):508.
42. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. Mo Med. 2018 May-Jun;115(3):219-224. .

43. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):299-313.
44. Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jun;38(6):1035-1045.
45. O'Connor A. The Urea Breath Test for the Noninvasive Detection of *Helicobacter pylori*. *Methods Mol Biol*. 2021; 2283:15-20.
46. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.
47. Rajindrajith S, Devanarayana NM, de Silva HJ. *Helicobacter pylori* infection in children. *Saudi J Gastroenterol*. 2009 Apr;15(2):86-94.
48. Akyön Y. *Helicobacter pylori* mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35; 182-6.
49. M. Hamidullah Uyanık, Osman Aktaş. Microbiological Diagnosis of *Helicobacter Pylori*. s.l. : The Eurasian Journal of Medicine, 2007. s. 205-209.
50. Galicia Poblet G, Alarcón Cavero T, Alonso Pérez N, Borrell Martínez B, Botija Arcos G, Cilleruelo Pascual ML, González Martín LM, Hernández Hernández A, Martínez Escribano B, Ortola Castells X, Rizo Pascual J, Urruzuno Tellería P, Vegas Álvarez AM. Management of *Helicobacter pylori* infection in the pediatric age. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Nov;95(5):383.e1-383.e9.
51. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28;20(36):12847-59.
52. Dore MP, Pes GM. What Is New in *Helicobacter pylori* Diagnosis. An Overview. *J Clin Med*. 2021 May 13;10(10):2091.
53. Mégraud F, Floch P, Labenz J, Lehours P. Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016 Sep;21 Suppl 1:8-13.

54. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 28;21(40):11221-35.
55. Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;18(9):613-629.
56. Hirschl, A. M., & Makristathis, A. (2007). Methods to Detect *Helicobacter pylori*: From Culture to Molecular Biology. *Helicobacter*, 12(s2), 6–11.
57. Chelimsky G, Blanchard SS, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* in children and adolescents. *Adolesc Med Clin*. 2004 Feb;15(1):53-66.
58. Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1457–64.
59. Parikh NS, Ahlawat R. *Helicobacter Pylori*. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
60. Sierra D., Wood M., Kolli S., Felipez L. M. (2018). Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. *Pediatrics in Review*, 39(11), 542–549.
61. Ashley B. Price, The Sydney System: Histological division. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (1991) 6:209-222.
62. Gürsan N., Gastritlerin Sınıflandırılması ve Derecelendirilmesi, Aralık2006, *EAJM*:38, 113-118.
63. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, Leandro G, Price AB, Sipponen P, Solcia E, Watanabe H, Genta RM. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jul;16(7):1249-59.
64. Niv Y, Banić M. Gastric barrier function and toxic damage. *Dig Dis*. 2014;32(3):235-42.
65. Sarı S, Yurdakök Pediatri, Murat Yurdakök, Editör, Güneş Tıp Kitabevleri, 2017: 3525-3529.

66. Alipour, M. (2020). Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*.
67. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, Das P, Enzinger PC, Enzler T, Fanta P, Farjah F, Gerdes H, Gibson MK, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kim S, Kleinberg LR, Klemptner SJ, Lacy J, Ly QP, Matkowskyj KA, McNamara M, Mulcahy MF, Outlaw D, Park H, Perry KA, Pimiento J, Poultides GA, Reznik S, Roses RE, Strong VE, Su S, Wang HL, Wiesner G, Willett CG, Yakoub D, Yoon H, McMillian N, Pluchino LA. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Feb;20(2):167-192.
68. Tessler RA, Dellinger M, Richards MK, Goldin AB, Beierle EA, Doski JJ, Goldfarb M, Langer M, Nuchtern JG, Raval MV, Vasudevan S, Gow KW. Pediatric gastric adenocarcinoma: A National Cancer Data Base review. *J Pediatr Surg*. 2019 May;54(5):1029-1034.
69. Kumar S, Patel GK, Ghoshal UC. Helicobacter pylori-Induced Inflammation: Possible Factors Modulating the Risk of Gastric Cancer. *Pathogens*. 2021 Aug 29;10(9):1099.
70. P. Correa, M.B. Piazuolo / *Digestive and Liver Disease* 40 (2008) 490–496.
71. Fischbach W. Gastric mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):371-80.
72. Morgner A, Bayerdörffer E, Neubauer A, Stolte M. Gastric MALT lymphoma and its relationship to Helicobacter pylori infection: management and pathogenesis of the disease. *Microsc Res Tech*. 2000 Mar 15;48(6):349-56.
73. Rabelo-Gonçalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol*. 2015 Dec 28;7(30):2968-79.
74. Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2010 Sep;15 Suppl 1:60-8.

75. Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, Oboodi B, Haghghat M, Hayati M, Rashidi M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Apr;54(4):259-61.
76. Domşa AT, Lupuşoru R, Gheban D, Şerban R, Borzan CM. *Helicobacter pylori* Gastritis in Children-The Link between Endoscopy and Histology. *J Clin Med*. 2020 Mar 13;9(3):784. .
77. Chong SK, Lou Q, Zollinger TW, Rabinowitz S, Jibaly R, Tolia V, Elitsur Y, Gold BD, Rosenberg A, Johnson A, Elkayam O, Rosenthal P, Gilger M, Li BU, Peacock JS. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a referral population of children in the. United States. *Am J Gastroenterol*. 2003 Oct;98(10):2162-8.
78. Al Kirdy F, Rajab M, El-Rifai N. *Helicobacter pylori* Infection: Clinical, Endoscopic, and Histological Findings in Lebanese Pediatric Patients. *Int J Pediatr*. 2020 May 11;2020:4648167.
79. Naous A, Al-Tannir M, Naja Z, Ziade F, El-Rajab M. Fecoprevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic children in Lebanon. *J Med Liban*. 2007 Jul-Sep;55(3):138-44.
80. Demir T. , Turan M., Tekin A. (2011). Kırşehir bölgesindeki dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* antijen prevalansı . *Dicle Tıp Dergisi* , 38 (1).
81. Boyanova L, Lazarova E, Jelevev C, Gergova G, Mitov I. *Helicobacter pylori* and *Helicobacter heilmannii* in untreated Bulgarian children over a period of 10 years. *J Med Microbiol*. 2007 Aug;56(Pt 8):1081-1085.
82. Badmos KB, Ojo OS, Olasode OS, Arigbabu AO. Gastroduodenitis and *Helicobacter pylori* in Nigerians: histopathological assessment of endoscopic biopsies. *Niger Postgrad Med J*. 2009 Dec;16(4):264-7.
83. Carelli AP, Patrício FR, Kawakami E. Carditis is related to *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic children and adolescents. *Dig Liver Dis*. 2007 Feb;39(2):117-21.

84. Yakoob MY, Hussainy AS. Chronic gastritis and *Helicobacter pylori*: a histopathological study of gastric mucosal biopsies. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010 Nov;20(11):773-5. Erratum in: *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012 Jul;22(7):477.
85. Hızarcıoğlu Gülşen H, Celepli P. Does *Helicobacter Pylori* Infection Make a Difference in Symptoms and Findings of Chronic Gastritis in Children? *İKSSTD* 2022;14(3):227-236.
86. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2010; 16(41): 5181-5194 .
87. Kalach N, Bontems P, Koletzko S, Mourad-Baars P, Shcherbakov P, Celinska-Cedro D, Iwanczak B, Gottrand F, Martinez-Gomez MJ, Pehlivanoglu E, Oderda G, Urruzuno P, Casswall T, Lamireau T, Sykora J, Roma-Giannikou E, Veres G, Wewer V, Chong S, Charkaluk ML, Mégraud F, Cadranel S. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct;22(10):1174-81.
88. Tam YH, Lee KH, To KF, Chan KW, Cheung ST. *Helicobacter pylori*-positive versus *Helicobacter pylori*-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:299-305. .
89. Uğraş M, Pehlivanoğlu E. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer in eastern Turkish children: is it more common than known? *Turk J Pediatr*. 2011 Nov-Dec;53(6):632-7. .
90. Burgard M, Kotilea K, Mekhael J, Miendje-Deyi VY, De Prez C, Vanderpas J, Cadranel S, Bontems P. Evolution of *Helicobacter pylori* associated with gastroduodenal ulcers or erosions in children over the past 23 years: Decline or steady state? *Helicobacter*. 2019 Oct;24(5):e12629.
91. Mukherjee P, Chacko B, Singh T, Pawar G, Kaur H. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children with recurrent abdominal pain. *Trop Gastroenterol*. 2005 Apr-Jun;26(2):102-4.

92. Carvalho, M.A.; Machado, N.C.; Ortolan, E.V.; Rodrigues, M.A. Upper gastrointestinal histopathological findings in non-ulcer dyspeptic children and adolescents with helicobacter pylori infection. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2012, 55, 523–529.
93. Ecevit Ç, Özgenç F, Yüksekaya H, Ünal F, Arıkan Ç, Yağcı R (2012). Peptic Ulcer Disease İn Children: An Uncommon Disorder With Subtle Symptomatology. *Turkish Journal Of Gastroenterology*, 23(6), 666 - 669.
94. Jaramillo-Rodríguez Y, Nares-Cisneros J, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Márquez FC, Manríquez-Covarrubias LE. Chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* in Mexican children: histopathological patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2011 Mar-Apr. ;14(2):93-8.
95. Kalach N, Zrinjka M, Bontems P, Kori M, Homan M, Cabral J, Casswall T, Chong S, Cilleruelo ML, Faraci S, Megraud F, Papadopoulou A, Pehlivanoglu E, Raymond J, Rea F, Maria R, Roma E, Tavares M, Ugras M, Urbonas V, Urruzuno P, Gosset P, Creusy C, Delebarre. M, Verdun S; on behalf the ESPGHAN-*Helicobacter pylori* Special Interest Group (ESPGHAN- *H. pylori*-SIG). Systematic Review and Meta-analysis of Histological Gastric Biopsy Aspects According to the Updated Sydney System in Children. *J Pediatr Gastroenterol . Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):13-19.
96. Vandenplas, Y. (2001). The role of *Helicobacter pylori* in paediatrics. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 14(3), 315–321. doi:10.1097/00001432-200106000-00012 .
97. Kalach N, Papadopoulos S, Asmar E, Spyckerelle C, Gosset P, Raymond J, Dehecq E, Decoster A, Creusy C, Dupont C. In French children, primary gastritis is more frequent than *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci.* 2009 Sep;54(9):1958-65.
98. Usta Y, Saltk-Temizel IN, Ozen H. Gastric atrophy and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 May;38(5):548. .
99. Oztürk Y, Büyükgebiz B, Arslan N, Ozer E. Antral glandular atrophy and intestinal metaplasia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Jul;37(1):96-7; author reply 97-8. .

100. Shabib SM, Cutz E, Drumm B, et al. Association of gastric metaplasia and duodenitis with *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:188–191.