



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇOCUKLARDA HELİCOBACTER PYLORİ
ENFEKSİYONUNDA KLASİK L TEDAVİ İLE BİZMUT
TUZU İLAVE EDİLMİş DÖRTLÜ TEDAVİNİN
ERADİKASYON ORANLARININ KARşILAşTIRILMASI

Dr. Ahmet Saki OğUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOCUKLARDA HELİCOBACTER PYLORI
ENFEKSİYONUNDA KLASİK ÜÇLÜ TEDAVİ İLE BİZMUT
TUZU İLAVE EDİLMİŞ DÖRTLÜ TEDAVİNİN
ERADİKASYON ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Saki OĞUZ

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Suna SELBUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde bilgi ve deneyimlerinden her fırsatta faydalandığım, desteğini ve sabrını benden esirgemeyen, bilimsel bakış açısını öğreten tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Suna Selbuz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişim ve yeterliliğimiz için her daim desteklerini hissettiren, öğrenmenin ve bilginin kıymetini öğreterek mesleki ufkumuzu genişleten, gerek bizlere gerek hastalara içten bir ilgi ve şefkat ile yaklaşan, farklı bakış açıları ve klinik deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım; Prof. Dr. Dilek Sarıcı, Doç. Dr. Ayşe Derya Buluş, Doç. Dr. Fatih Mehmet Kışlal, Doç. Dr. Şeyma Kayalı'ya,

Tez sürecimde değerli desteklerini esirgemeyen ve veri toplamada yardımcı olan Uzm. Dr. Neslihan Gürcan Kaya'ya,

Bu süreçte kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli uzmanlarıma, beraber çalışma fırsatı bulduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim ve tez yazma sürecimde de en büyük destekçim olan yol arkadaşım; sevgili eşim Betül ve biricik kızımız Zehra'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Saki OĞUZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. MİKROBİYOLOJİ.....	4
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.4. PATOGENEZ	5
2.4.1. Bakteriyel faktörler	7
2.4.1.1. Kolonizasyon	7
2.4.1.2. Enzimlerin salınması	9
2.4.1.3. Bakteriyel bağlanma	10
2.4.1.4. Bakteriyel suş farklılıkları	10
2.4.2. İnflamatuar Yanıt (Konakçı Yanıtı).....	11
2.4.3. Antikor Yanıt	12
2.5. TANI YÖNTEMLERİ.....	12
2.5.1. Girişimsel Olmayan Testler	14
2.5.2 Girişimsel Testler	15
2.6. ÇOCUKLARDA HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU	18
2.6.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	18
2.7. HELİCOBACTER PYLORİ TEDAVİSİ	20
2.7.1. Tedavi Rejimleri	20
2.7.2. Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi.....	22
2.7.3. Tedavi Başarısızlığı.....	22
2.7.4. Antibiyotik Direnci ve Tedavi Rejimi Seçimi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26

4. BULGULAR.....	30
5. TARTIşMA.....	39
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR.....	46
8. ÖZGEÇMİş	61
9. EKLER.....	62



KISALTMALAR

AMO	: Amoksisilin
ark	: Arkadaşları
Bab A	: Bağlayıcı adhezin A
Cag A	: Sitotoksin ilişkili gen A
CEACAM	: Karsinoembriyonik antijene ilişkin hücre adezyon molekülleri
DEA	: Demir eksikliği anemisi
Dup A	: Duodenal ülser oluşumunu destekleyen gen A
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
GAT	: Gaita antijen testi
GGT	: Gamma-glutamil transpeptidaz
GIS	: Gastrointestinal sistem
H. pylori	: Helicobacter pylori
HÜT	: Hızlı üreaz testi
IL	: İnterlökin
ITP	: İmmun trombositopeni
KLA	: Klaritromisin
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MET	: Metronidazol
NASPGHAN	: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
NF-kB	: Nükleer faktör kappa B
Oip A	: Dış inflamatuvar protein A
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PPI	: Proton pompa inhibitörü
TLRs	: Toll benzeri reseptör
ÜNT	: Üre nefes testi
Vac A	: Vakuolize edici sitotoksin A

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Helicobacter pylori adezyon molekülleri.	8
Tablo 2.	H pylori tanısında kullanılan testler	13
Tablo 3.	Çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavi rejimleri.....	21
Tablo 4.	Çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antibiyotik dozları.....	22
Tablo 5.	Çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonunda kurtarma tedavileri.....	24
Tablo 6.	Hastaların demografik verileri.....	31
Tablo 7.	Çalışmaya alınan hastaların başvuru yakınmaları	32
Tablo 8.	Hastaların endoskopik bulguları	33
Tablo 9.	Histopatolojik bulgular (Sydney skorlaması)	34
Tablo 10.	H. pylori yoğunluğu, gastrik aktivite ve inflamasyon skorunun antral nodularite ile ilişkisi	35
Tablo 11.	H. pylori yoğunluğu, gastrik aktivite ve inflamasyon skorunun antral görünüm ile ilişkisi	36
Tablo 12.	Tedavi sonrası her iki grupta tedavi etkinlik değerlendirmesi amaçlı yapılan üre nefes testi ve gaita antijen testi detayları	37
Tablo 13.	Hastaların aldıkları tedavi ve semptomatik rahatlama arasındaki ilişki ...	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Helicobacter pyloriyi ilk izole eden bilim adamları, Robin Warren (soldaki resim), Barry Marshall (sağdaki resim).	4
Şekil 2. Helicobacter pylori enfeksiyonu patogeneğine bakış.	7
Şekil 3. H. pylori ile ilişkili endoskopik bulgu (Antral nodülerite)	16
Şekil 4. Güncellenmiş Sydney Sistemi Standardize edilmiş görsel analog skalası ..	17
Şekil 5. Hastaların başvuru yakınmaları şematik görünümü	32
Şekil 6. Hastaların endoskopik bulguları şematik görünümü	34
Şekil 7. Her iki tedavi grubunun etkinliği.....	37

ÖZET

Çocuklarda Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Klasik Üçlü Tedavi ile Bizmut Tuzu İlave Edilmiş Dörtlü Tedavinin Eradikasyon Oranlarının Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Çocuklarda Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonunda birinci basamak tedavi olarak kabul edilen klasik tedavinin eradikasyon oranları son yıllarda artan antibiyotik direnci nedeniyle düşmektedir. Bu nedenle özellikle klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde bizmutlu dörtlü tedavi rejimi ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Çalışmamızda, klasik üçlü tedavi ile bizmutlu dörtlü tedavinin etkinliğinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine 2018-2023 tarihleri arasında başvuran, dispeptik yakınmaları sebebiyle endoskopi yapılan ve histopatolojik olarak H. pylori enfeksiyonu tanısı alan 12-18 yaş arasındaki 142 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavisini tamamlamayan, tedavi bitiminde teste gelmemiş olan ve kronik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır. Birinci gruba; klasik üçlü tedavi olarak belirtilen, amoksisilin (50mg/kg/gün, 14 gün) + klaritromisin (15mg/kg/gün, 14 gün) + lansoprazol (1mg/kg/gün, 1 ay) ilaçlarından oluşan tedavi rejimini kullanan 70 hasta dahil edildi. İkinci gruba ise bizmutlu dörtlü tedavi olarak belirtilen tetrasiklin (50mg/kg/gün, 14 gün) + metronidazol (20mg/kg/gün, 14 gün) + bizmut (524mg/günde 4 kez, 14 gün) + esomeprazol (2mg/kg/gün, 1ay) ilaçlarından oluşan tedavi rejimini kullanan 72 hasta dahil edildi. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra gaita H. pylori antijen testi veya üre nefes testi (ÜNT) yapıldı. Test sonuçları negatif bulunan hastalarda H. pylori eradikasyonunun sağlandığı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 70'i klasik üçlü tedavi, 72'si bizmutlu dörtlü tedavi alan toplam 142 hasta dahil edildi. Her iki grup arasında demografik özellikler, iştahsızlık dışında endoskopi endikasyonları ve endoskopik bulgular açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Bizmutlu dörtlü tedavi alan grupta semptomatik rahatlama oranı klasik üçlü tedavi alan gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı($p<0,001$). H.

pylori eradikasyon oranı klasik üçlü tedavi alan grupta %61,4 (n=43), bizmutlu dörölü tedavi alan grupta ise %95,8(n=69) olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,001$).

Sonuç: Çocuklarda H. pylori enfeksiyonunda kullanılan bizmutlu dörölü tedavi hem tedavi sonrası semptomatik rahatlama da hem de H. pylori eradikasyonunda klasik üçlü tedaviye göre daha başarılı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori, bizmutlu dörölü tedavi, klasik tedavi, çocuk



ABSTRACT

The comparison of eradication rates between the classic triple therapy and the quadruple therapy with the addition of bismuth salt for *Helicobacter pylori* infection in children

Introduction and Aim: In children, the eradication rates of the classic triple therapy, which is considered as the first-line treatment for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, have been declining in recent years due to increasing antibiotic resistance. Especially in regions with high clarithromycin resistance, the bismuth quadruple therapy is recommended as the first-choice treatment. In our study, the effectiveness of the classic triple therapy and the bismuth quadruple therapy was retrospectively compared.

Materials and Methods: A total of 142 children aged between 12-18, who presented to the Pediatric Gastroenterology Clinic at Ankara Atatürk Sanatorium Education and Research Hospital between 2018 and 2023 with dyspeptic symptoms, underwent endoscopy and were diagnosed with *H. pylori* infection based on histopathological findings, were included in the study. Children who did not complete the treatment, did not follow up for testing after treatment completion, and had chronic illnesses were excluded from the study. Seventy patients were included in the first group, which received the classic triple therapy consisting of amoxicillin (50 mg/kg/day, 14 days) + clarithromycin (15 mg/kg/day, 14 days) + lansoprazole (1 mg/kg/day, 1 month) as the treatment regimen. The second group included 72 patients who received the bismuth quadruple therapy consisting of tetracycline (50 mg/kg/day, 14 days) + metronidazole (20 mg/kg/day, 14 days) + bismuth (524 mg four times a day, 14 days) + esomeprazole (2 mg/kg/day, 1 month) as the treatment regimen. To evaluate treatment effectiveness, *H. pylori* stool antigen test or urea breath test (UBT) was performed 4-6 weeks after treatment completion. If the test results were negative in patients, it was accepted that *H. pylori* eradication was achieved.

Results: A total of 142 patients were included in the study, with 70 receiving the classic triple therapy and 72 receiving the bismuth quadruple therapy. There were no statistically significant differences between the two groups in terms of demographic

characteristics, endoscopic indications except for decreased appetite, and endoscopic findings. The rate of symptomatic relief was significantly higher in the group receiving the bismuth quadruple therapy compared to the group receiving the classic triple therapy ($p<0.001$). The *H. pylori* eradication rate was 61.4% ($n=43$) in the group receiving the classic triple therapy, while it was 95.8% ($n=69$) in the group receiving the bismuth quadruple therapy. The difference between the two groups was statistically significant ($p<0.001$).

Conclusion: The bismuth quadruple therapy used in children with *H. pylori* infection has been found to be more successful than the classic triple therapy in both post-treatment symptomatic relief and *H. pylori* eradication.

Key words: *Helicobacter pylori*, the bismuth quadruple therapy, the classic triple therapy, child

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) enfeksiyonu; peptik ülser hastalığı ile ilişkili dünyada en yaygın görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur, dünya nüfusunun yaklaşık olarak %50'sinin *H. pylori* ile enfekte olduğu kabul edilmekte olup, enfekte kişilerin çoğunluğunda asemptomatik olarak seyretmektedir [1, 2].

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda %90'lara varabilen yüksek prevalans bildirilmektedir [2]. Bununla birlikte, pediatrik hastalarda şiddetli gastroduodenal hastalık nadirdir. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocukların duodenal ve mide ülseri gibi enfeksiyon komplikasyonları geliştirme olasılığı çok daha düşüktür. [3].

H. pylori enfeksiyonu çoğunlukla 10 yaş civarında kazanılır, çocukluk çağında mide mukozasında kolonize olur ve çoğu hastada asemptomatik olarak geçer ve eradikasyon tedavisi olmadığında yaşam boyu midede kalır [4, 5]. Klinik belirtiler genellikle özgül değildir. Çocuklarda, çoğu *H. pylori* enfeksiyonu mikroskopik gastrik inflamasyonla ilişkili olmasına rağmen asemptomatiktir ve çocuklarda nadiren enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar gelişir. Enfekte hastalarda kronik aktif gastrit, peptik ülser, mide kanseri ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gelişebilir. Tüm bu komplikasyonların büyük çoğunluğu yetişkinlikte ortaya çıkar [6].

Çocukluk çağında *H. pylori* enfeksiyonunun test endikasyonları, mutlak ve rölatif endikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir: Mutlak endikasyonlar; peptik ülser varlığı ve MALT lenfoma varlığıdır. Rölatif endikasyonlar ise; nodüler gastropati, kronik immün trombositopeni (ITP) ve dirençli demir eksikliği anemisidir [4, 7, 8].

H. pylori tedavi endikasyonları, test endikasyonları ile benzerdir. Rölatif tedavi endikasyonları, endoskopi sırasında saptanan insidental *H. pylori* enfeksiyonu, kronik immün trombositopeni (ITP) ve dirençli demir eksikliği anemisidir.

Çocukluk döneminde edinilen *H. pylori* enfeksiyonu tedavi edildiğinde mide kanseri öncüsü olduğu bilinen atrofik gastritin iyileştiği, peptik ülserin tekrarlamasının önlendiği ve hatta erişkinlerde düşük dereceli gastrik lenfomaların bu şekilde tedavi edildiği öne sürülmektedir. Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisi tüm dünyada ve her yaş grubunda önem taşımaktadır. Artan antibiyotik direnci nedeniyle, peptik ülser hastalığı yokluğunda test ve eradikasyon tedavisi önerilmez, yalnızca peptik ülser

hastalığı şüphesi yüksek olan hasta alt grubu için önerilir. Yapılan çalışmalar neticesinde, H. pylori enfeksiyonunun rolünü desteklemediği için tekrarlayan karın ağrısı gibi fonksiyonel bozukluklarda H. pylori enfeksiyonu için test önerilmemektedir [9].

H. pylori enfeksiyonunda uygulanacak tedavi protokolleri, 10- 14 gün süren en az üç ilaçtan oluşmaktadır. Klasik üçlü tedavi olarak da bilinen tedavi rejimi proton pompa inhibitörü (PPI), amoksisilin ve klaritromisinden (veya metronidazol) oluşmaktadır ve şu anda en sık reçete edilen tedavidir. Ancak son yıllarda antibiyotiklere dirençli suşların gelişmesi nedeni ile bu tedavinin başarı oranı düşmektedir. Özellikle %21'e varan H. pylori klaritromisin dirençlilik oranı tedavi başarısızlığında en önemli faktör olarak tanımlanmaktadır [10, 11].

H. pylori ilaç direnci coğrafik olarak farklılık göstermekte ve ülkemizde tedavi öncesi ilaç direnci rutin olarak bakılmamaktadır. Ayrıca ülkemiz gibi yüksek H. pylori prevalansı ve reçete dışı antibiyotik kullanımı olan ülkelere, antibiyotiklere direnç gelişimi ve tedavi başarısızlığının diğer ülkelere göre çok daha önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir [12, 13].

Antibiyotik direncindeki artış ile tedavi başarısındaki bu düşüş, tedavide alternatif arayışlarını beraberinde getirmiştir. 2016 yılında güncellenen Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği/Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği kılavuzları (ESPGHAN/NASPGHAN); Özellikle direnç oranlarının yüksek olduğu bölgelerde PPI, amoksisilin, bizmut ve bir antibiyotik tedavi düzeni, birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir [4].

Çocuklarda bizmut içeren tedavi rejimleri, sekiz yaşından küçük çocuklarda bizmut, PPI, amoksisilin ve metronidazol; sekiz yaşından büyük çocuklarda ise, amoksisilin yerine tetrasiklin kullanılabilir şeklindedir [4].

Çalışmamızda H. Pylori ile enfekte pediatrik yaş grubundaki hastalarda klasik üçlü tedavinin etkinliğinin gösterilmesi ve PPI, bizmut, tetrasiklin ve metronidazolden oluşan bizmutlu dördü tedavi ile klasik tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Helicobacter pylori (H. pylori) ilk olarak 1982 yılında Barry Marshall ve Robin Warren tarafından kronik gastrit ve peptik ülser hastalarının mukozasından izole edilerek tanımlanan, gram negatif mikroaerofilik bir bakteridir [14]. H. pylori'nin ilk izolasyonu gastrik mikrobiyolojide yeni bir çağ başlatmıştır. 1982 yılında, Perth'de bir patolog olan Robin Warren, mide biyopsi örneğinin mukozal tabakasında kıvrımlı bir bakteri varlığını bildirmiştir. Marshall ve Warren, laboratuvar ortamında ürettikleri basili içerek kendilerini enfekte etmişler ve sonrasında adını *Helicobacter pylori* olarak belirledikleri gram (-) basilin peptik ülseri neden olduğunu saptamışlardır [14].

Marshall ve Warren ayrıca C. pylori (H. pylori) enfeksiyonunun gastrik ve duodenal ülser ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [14]. Bu buluşlarıyla 2005 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüşlerdir. Buluşları, gastrik mikrobiyoloji alanına yeni bir ilgi başlatmıştır. 1994'te Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüsü konsensüs konferansı, H. pylori ile peptik ülser hastalığı arasında bir ilişki olduğunu ilan etmiştir [15]. Aynı yıl içinde, H. pylori'nin gastrik adenokarsinom ve gastrik non-Hodgkin lenfoma ile ilişkili bir kanserojen olduğu tespit edilmiştir [16, 17]. H. pylori ile mide mukozası ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALToma) arasındaki ilişki 1991'de tanımlanmıştır [18].

Warren ve Marshall'ın dönüm noktası niteliğindeki makalesinden kısa bir süre sonra, H. pylori, üst gastrointestinal endoskopi yapılan ve kronik aktif gastritin histolojik özelliklerine sahip çocuklarda da ilk kez tanımlanmıştır [19]. Bunu, çocuklarda organizmanın gastroduodenal inflamasyon ile ilişkisini açıklayan başka bir çalışma izlemiştir [20]. Sonuç olarak, Kanadalı bir araştırma grubu, antral gastrit ve duodenum ülseri olan çocukların mide mukozasında organizmanın varlığını tanımlamıştır. Ayrıca iki hastada duodenum ülserlerinin organizmanın eradikasyonundan sonra iyileştiğini de göstermişlerdir [20]. Bu bulgular, H. pylori'nin pediatrik gastroenterolojide önemli bir patojen olduğunu kesin olarak ortaya koymuştur.



Şekil 1. *Helicobacter pylori*yi ilk izole eden bilim adamları, Robin Warren (soldaki resim), Barry Marshall (sağdaki resim).

2.2. MİKROBİYOLOJİ

H. pylori, yaklaşık 3,5 mikron uzunluğunda ve 0,5 mikron genişliğinde spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. İn vitro olarak, kanlı agarda veya Skirrow's besiyeri gibi seçici besiyerinde kültürlenebilen, 37°C'de yüzde 5 oksijen atmosferinde üç ila yedi gün süreyle inkübe edilen, yavaş büyüyen bir organizmadır. *H. pylori* besi yerinde küçük, tek biçimli, yarı saydam bakteri kolonileri oluşturur ve morfolojik olarak tipik spiral veya çubuk şeklindeki görünimleri ile karakterize edilir. Yüksek çözünürlüklü mikroskopi, *H. pylori*'nin hareketliliğini artıran iki ila yedi tek kutuplu kılıflı kamçıya sahip olduğunu göstermiştir [21].

Morfolojik karakterizasyona ek olarak, organizma biyokimyasal olarak katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif olarak karakterize edilebilir. Üreaz, hayatta kalması ve kolonizasyonu için hayati görünmektedir. Bakteriyel üreaz aktivitesi, tanıda kullanılan invaziv ve invaziv olmayan testlerin temelini oluşturduğu için klinik olarak da önemlidir. Yüksek asidik mide ortamında bakteri kolonizasyonu sırasında üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyum ve bikarbonata dönüştürerek gastrik asidi nötralize eder. Oluşan amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde önemli rol oynar. Böylece bakteri, enfeksiyonun ilk adımı olan mukus tabakasına geçebilir. Spiral yapıda olması ve kamçıları sayesinde mukus tabakası içinde yüzebilir ve mide epiteline tutunabilir. Kolonize olan bakterilerin %90'ı mukus içinde yüzer durumda, %10'u ise epitele yapışmış durumdadır. *H. pylori* ekstrasellüler bir bakteridir ve invaziv olmadığından epitel altına geçemez [22, 23].

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

H. pylori enfeksiyonu, insanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir [24, 25]. İyimser tahminler, dünya nüfusunun yüzde 50'sinin enfekte olduğunu göstermektedir. Enfeksiyon, gelişmemiş ülkelerde daha sık görülür ve daha erken yaşta kazanılır [2, 25, 26].

H. pylori prevalansı gelişmiş ülkelerde azalma eğiliminde iken, gelişmekte olan ülkelerde hala yüksek seyretmektedir [27, 28]. Gelişmemiş ülkelerde, yetişkinlerdeki H. pylori prevalansı 50 yaşından önce %80'in üzerine çıkmaktadır, çocukların çoğunluğu ise 10 yaşından önce H. pylori ile enfekte olmaktadır [25, 29]. İrlanda'dan bir raporda, H. pylori enfeksiyonlarının çoğunun beş yaşından önce kazanıldığı ve daha sonra insidansın azaldığı bildirilmiştir [30]. Bu nedenle, herhangi bir bölgedeki H. pylori enfeksiyonu sıklığı, aynı zamanda o bölgedeki çocukluk yıllarında bakteri edinme oranını da yansıtır [31]. Organizmalar, kusmuk veya ishalli dışkılarından kültürlenebilir, bu da hastalık dönemlerinde aile üyeleri arasında bulaşma potansiyelini göstermektedir [32, 33].

H. pylori enfeksiyonunun bulaş riski, yaşamın erken dönemlerinde sosyoekonomik durum ve yaşam koşulları ile ilişkilidir. Aynı evde yaşayan kişi sayısı, kardeş sayısı, aynı yatağı paylaşma ve temiz su kaynaklarının olmaması gibi faktörlerin tümü, daha yüksek bir bulaş oranıyla ilişkilendirilmiştir [34-37]. Japonya'da 1950'den önce doğan yetişkinlerin yüzde 70 ila 80'inin, 1950 ile 1960 arasında doğanların yüzde 45'inin ve 1960 ile 1970 arasında doğanların yüzde 25'inin enfekte olduğu bildirilmiştir [38]. Enfeksiyondaki bu hızlı düşüş, Japonya'nın savaş sonrası ekonomik ilerlemesine ve sanitasyondaki iyileşmeye bağlanmaktadır [38].

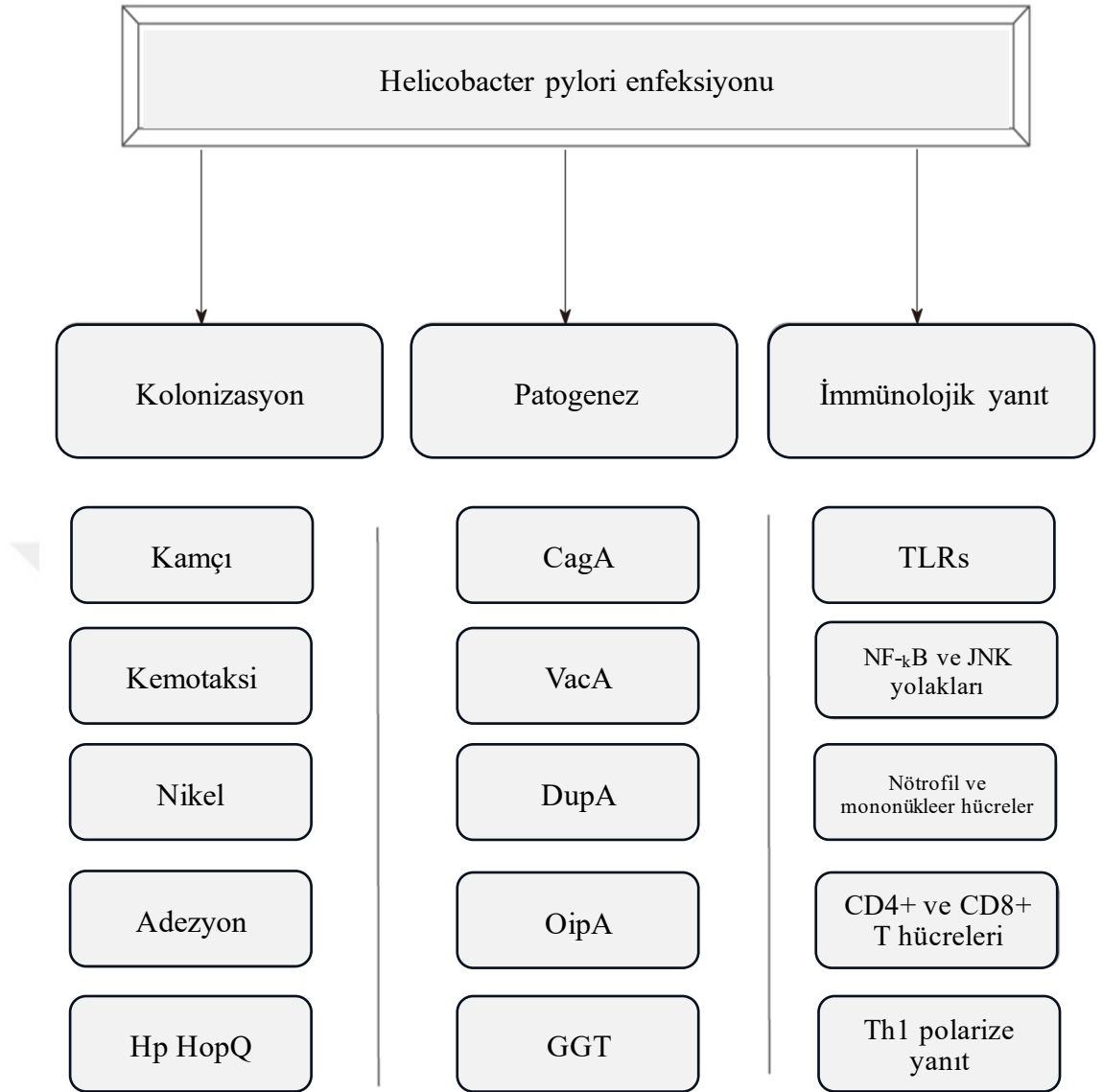
2.4. PATOGENEZ

Warren ve Marshall'ın mide mukozasındaki H. pylori enfeksiyonunu keşfetmesine kadar, mide ortamının yüksek asidite nedeniyle steril olduğuna inanılıyordu [39, 40]. H. pylori, mide mukus tabakasının içinde veya altında yaşadığı mide ortamına büyük ölçüde adapte olur. Bakteri genellikle gastroduodenal dokuya invazyon yapmaz. Bunun yerine, mukoza tabakasını bozarak, enzimler ve toksinler salarak ve mide epitelyumuna yapışarak, altta yatan mukozayı asitli peptik hasara daha savunmasız hale getirir [41]. Bu kadar zorlu koşullar altında başarılı bir şekilde

yerleşmek için bakteri, daha iyi hareketlilik sağlayan, epitelyal hücrelere güçlü bir adezyon sağlayan ve enfeksiyonun sürdürülmesi için uygun bir mikroçevre oluşturmayı sağlayan geniş yelpazede mekanizmalar kullanır [42-44].

H. pylori enfeksiyonunun patogeneğinde, sitotoksin ilişkili gen A (Cag A), vakuolize edici sitotoksin A (Vac A), duodenal ülser oluşumunu destekleyen gen A (Dup A), dış inflamatuvar protein A (Oip A) ve gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) gibi belirli virulans faktörleri rol alır [45-49]. Ayrıca, konak bağışıklık sistemi, olası bir patojene karşı Th1 yanıt aracılığıyla enfeksiyon sürecinde önemli rol oynar (Şekil 2) [50].

H. pylori pozitif bireylerin çoğu asemptomatik olmasına karşın, enfeksiyon peptik ülser ve mide adenokarsinomu gibi hastalıkların gelişimine yol açabilir [51]. Bu nedenle, iyi yönetim, doğru teşhis ve etkili bir tedaviyle birlikte hastanın klinik sonucunun iyileştirilmesi önemlidir [52].



CagA: Sitotoksin ilişkili gen A; VacA: vakuolize edici sitotoksin A; DupA: Duodenal ülser oluşumunu destekleyen gen A; OipA: Dış inflamatuvarprotein A; GGT: Gamma-glutamil transpeptidaz; TLRs: Toll benzeri reseptör

Şekil 2. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu patogenezinin bakış.

2.4.1. Bakteriyel faktörler

2.4.1.1. Kolonizasyon

H. pylori'nin zorlu mide ortamında başarılı bir şekilde yerleşmesi için özel mekanizmalara ihtiyaç vardır. İlk olarak, mide ortamına ulaştıktan sonra, *H. pylori*, kamçılarını kullanarak mide içeriğinde hareket eder ve bakterinin mide mukus tabakasına girişine olanak sağlar [42]. Dört ila sekiz kılıflı kamçı, bakterinin tek veya her iki kutbunda bulunan kamçı grubunu oluşturur [53, 54]. *H. pylori* kamçıları aynı

zamanda bakterinin bulunduğu ortama bağlı olarak farklı hareketler de sağlayabilir. Sıvı ortamda "yüzme hareketi" görülürken, yumuşak agar ve katı ortam yüzeyinde sırasıyla "yayılma" ve "sürünme" hareketleri gözlemlenebilir [54].

Kamçıların yanı sıra, *H. pylori*'nin hareketliliği ayrıca musin, sodyum bikarbonat, üre, sodyum klorür ve bazı özel amino asitler gibi farklı moleküllere yanıt olarak kemotaktik etkileşime dayanır [55, 56]. En az on *H. pylori* geni, kemotaktik uyarıların alınması, sinyal iletimi ve işlenmesi ile ilişkilidir [57].

Ayrıca, bazı metaller canlı organizmalar için hayati öneme sahiptir. Özellikle genetik materyal replikasyonu ve transkripsiyonu gerçekleştiren enzimler için enzimatik reaksiyonların ve bazı fizyolojik süreçlerin kofaktörleri olarak hizmet ederler ve oksidatif stresin azaltılması ve hücresel enerji üretiminde rol alırlar. Bakterilerde, bu metaller hayatta kalma ve başarılı enfeksiyon için kritik öneme sahiptir [58]. Nikel, *H. pylori* için vazgeçilmez bir metaldir, çünkü üreaz ve hidrojenaz için kofaktördür. Bu enzimler, enfeksiyon sürecinde güçlü bir rol oynarlar [44]. *H. pylori* üreaz aktivitesi, bu enzimin üreyi karbon dioksit ve amonyak hidrolizine katalize etmesiyle mikroorganizmanın yerleşimine katkıda bulunur [59]. Hidrojenaz ise, *H. pylori* metabolizması için bir enerji kaynağı olarak moleküler hidrojeni kullanmasını sağlayan sinyal kaskadının bir parçasıdır [60].

Adezyon molekülleri (Tablo 1) ve gastrik hücrelerin yüzey reseptörleri, bakteri ve konak arasındaki etkileşimde önemlidir [43, 61]. En iyi tanımlanan moleküllerden biri, Lewis H-1 antijenlerine spesifik olarak bağlanan kan grubu antijen bağlayıcı adezin A (BabA) molekülüdür [62, 63]. Yüksek BabA ekspresyonuna sahip bakteriler daha virülenttir ve duodenal ülser ve mide adenokarsinom patogeneğinde rol alırlar [64]. Son zamanlarda, dış membran Hp HopQ'nun adezyonu aracılığıyla başka bir bakteri-konak etkileşimi tanımlanmıştır. Bu adezinler, CEACAM'ler (karsinoembriyonik antijene ilişkin hücre adezyon molekülleri) 1, 3, 5 ve 6'ya bağlanır. Bu bağlanma, HopQ-CEACAM etkileşimi aracılığıyla hücre sinyalleşmesine yol açar ve *H. pylori*'nin başlıca virülans faktörü olan CagA'nın translokasyonuna olanak sağlar, böylece konak hücrelerinde proinflamatuvar mediatörlerin artmasını sağlar [64-66].

Tablo 1. *Helicobacter pylori* adezyon molekülleri.

Adezin	Fonsiyon
--------	----------

BabA	Gastrik epitelyal hücrelerin yüzeyinden b ve H-1 Lewis antijenlerine özgül bağlanma.
SabA	BabA tarafından başlatılan kolonizasyon sonrasında, H. pylori tarafından gastrik epitelyal hücrelerde up regüle edilen Le ^x e bağlanma. Aynı zamanda bakterinin laminin adlı ekstraselüler matriks proteinine yapışmasına olanak sağlar.
AlpA ve AlpB	Gastrik mukoza hücrelerine yapışmaya aracılık etme ve inflamatuvar hücre içi sinyal iletim kaskadlarının desteklenmesi (IL-8 ve IL-6'yı indükleyebilir).
OipA	Gastrik mukoza hücrelerine yapışma ve proinflamatuvar ortamın desteklenmesi (IL-8 artışı, mukozal hasar ve duodenal ülser ile ilişkilidir).
HopQ	Gastrik mukozal hücrelerin CEACAM ailesi proteinleri ile etkileşim sağlayarak CagA translokasyonuna izin verir. Naturel killer hücrelerin ve T hücrelerinin aktivitesini inhibe edebilir.
HopZ	Gastrik hücrelere yapışmayı düzenleyen, belirlenemeyen reseptörlerle etkileşim.

CagA: Sitotoksin ilişkili gen A; IL: İnterlökin; BabA: Bağlayıcı adezin A; OipA: Dış inflamatuvar protein A

2.4.1.2. Enzimlerin salınması

H. pylori, hücresel hasara neden olabilen çeşitli enzimler üretir. Bunlardan Üreaz, bakterinin toplam protein ağırlığının yüzde 5'inden fazlasını oluşturur. Bakteriyel üreaz, üreyi hidrolize ederek amonyum klorür ve monokloramin gibi bileşikler oluşturarak gastrik asidi nötralize eder, bu da bakterinin mukus tabakası içerisinde canlılığını sürdürmesi ve mukus tabakasını geçerek mide epiteline tutunmasına aracılık eder. Aynı zamanda da epitelyum hücrelerine zarar vermesinde rol oynar. Ayrıca, üreaz enziminin kendisi antijeniktir, konak bağışıklık sistemini uyarır ve inflamatuvar hücreleri uyarak dolaylı hasara neden olur [67, 68].

Bakteriyel fosfolipazlar, mide mukozal bariyerinin fosfolipid içeriğini değiştirerek yüzey gerilimini, hidrofobitesini ve geçirgenliğini etkiler. Lesitin'in fosfolipaz A2 tarafından lisesitine (toksik bir bileşik) dönüştürülmesi hücre hasarına yol açar, ayrıca lipoliz gastrik mukusun yapısını ve bütünlüğünü bozar. H. pylori, diğer birçok bakteriden daha fazla katalaz enzimi üretir. Bu antioksidan enzim, aktive olan nötrofiller tarafından salınan toksik oksijen metabolitlerinden korunmaya yardımcı olur ve inflame ve hasarlı mide mukozasında bakterinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını sağlar [69].

2.4.1.3. Bakteriyel bağlanma

H. pylori, özellikle gastrik tip epitel kolonize eder, bu da hücre tipinin bakteri tarafından spesifik olarak tanındığını düşündürür. Bakteriyel bağlanma, bir grup adezin ve dış membran proteini aracılığıyla gerçekleşir. *H. pylori* enfeksiyonunun patogeneğinde BabA (HopS), OipA (HopH) ve SabA (HopP) adlı üç Hop proteini rol alır. BabA, konak hücrelerindeki fukozile Lewis b (Le(b)) kan grup antijenlerine bağlanmayı sağlar. OipA bir adezin olarak işlev görür, aynı zamanda da IL-8 ekspresyonunu artırarak inflamasyona neden olur. SabA, sialik asit içeren glikokonjugatlara bağlanmayı sağlar [64, 70, 71].

H. pylori ayrıca gastrik epitel hücrelerinin yüzeyindeki sınıf II MHC moleküllerine bağlanarak apoptozise neden olabilir. Aslında, organizmanın üreazının yüzeydeki sınıf II MHC'ye bağlanması apoptozisi tetiklemek için yeterlidir [72].

2.4.1.4. Bakteriyel suş farklılıkları

H. pylori suşları arasında bakterinin virülansı ve doku hasarı ile ilişkili olabilecek fonksiyonel farklılıklar bulunmaktadır. Vac A, *H. pylori* patogeneğinde belirleyici bir proteindir ve genellikle tüm bakteri suşlarında bulunur. Sitotoksinle ilişkili gen A (Cag A) *H. pylori* suşlarının bazılarında bulunur. Vac A, gastrik epitelyumun üre geçirgenliğini potansiyel olarak artırabilen ve böylece *H. pylori* enfektivitesi için elverişli bir ortam yaratan pasif bir üre taşıyıcısı gibi davranır. Vac A, gastrik epitelyal hücrelerin sitoplazmasında asidik vakuollerin oluşumunu uyarır. Sonuç olarak, mitokondri, sitoplazmik zar ve endomembran yapıların bütünlüğü bozulur ve hücreler çöker [73]. Ayrıca, bu protein, T hücreleri ve antijen sunan hücreler üzerindeki etkinlikleri aracılığıyla bağışıklık yanıtının aktivasyonunu ve baskılanmasını sağlayarak persistan *H. pylori* enfeksiyonunu indükleyebilir [74]. Bu virülans faktörü tarafından gerçekleştirilen değişiklikler, artmış gastritin yanı sıra ülser ve kanser gelişimine katkıda bulunur [49].

Cag A bakteriyel bir proteindir, sitotoksik değildir ancak antijeniktir ve serolojik olarak saptanabilir. İşlevi tam olarak bilinmemektedir. Epitelyal hücrelerin morfolojisinde belirli değişikliklere neden olarak hücre polaritesini değiştirir ve "sinek kuşu (humming bird)" fenotipine yol açar. Bu virülans faktörü aynı zamanda mide adenokarsinomunun gelişimiyle ilişkili olan sitoskeleton değişikliklerini tetikleyebilir

[75]. Ayrıca Vac A ekspresyonu için gerekli olduğu için Vac A sitotoksininin transkripsiyonunda, atılımında veya işlevinde rol oynar. Vac A ve Cag A üreten suşlar, daha yoğun doku enflamasyonuna neden olurlar ve sitokin üretimini indükler. Ek olarak, Cag A eksprese eden bakteriler IL-8'in güçlü indükleyicileridir [68, 76-79]

2.4.2. İnflamatuvar Yanıt (Konakçı Yanıtı)

H. pylori invaziv olmayan bir organizma olmasına rağmen, inflamatuvar ve immün yanıt güçlü bir şekilde uyarır. H. pylori'ye karşı B hücre yanıtı (IgG ve IgA antikorlarının üretimi ile) gastroduodenal mukozada lokal olarak ve sistemik olarak gerçekleşir [80, 81]. Gastrik B hücrelerinin, aktive T hücreleri tarafından uzun süreli stimülasyonu nadir durumlarda MALT lenfoma oluşumuna yol açabilir [82].

H. pylori'ye karşı hücrel bağışıklık yanıtı, özellikle sitotoksik T hücreleri (CD8+ T hücreleri) ve doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) tarafından sağlanır. Bu hücreler, enfekte hücreleri tanıyarak ve doğrudan öldürerek enfeksiyonun kontrolünü sağlamaya çalışırlar. T hücreleri enfeksiyon sırasında aktive olurlar ve salgıladıkları sitokinler sınıf II MHC'yi indükleyerek bakteriyel bağlanmayı artırır. T hücre inhibisyonu ile ilişkili B7 proteini, H. pylori enfeksiyonu sırasında T hücre çoğalmasına ve IL-2 sentezinin baskılanmasına neden olarak enfeksiyonun kronikleşmesine katkıda bulunur. [83, 84].

H. pylori ile enfekte olmuş tüm bireyler klinik olarak hastalık geliştirmeyebilir. Konak genetiği, enfeksiyona karşı fizyolojik ve klinik yanıtı belirlemede önemlidir. IL-1 beta'nın (ve muhtemelen IL-10'un) konakçı polimorfizmi, asit sekresyonunda değişikliklere (hiper veya hiposekresyon) ve ardından mide kanseri riskine yol açan enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıtın derecesini belirler [85].

H. pylori enfeksiyonu, enfekte mide dokusunda proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açabilir. Özellikle IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin artan seviyeleri enfeksiyonun inflamatuvar yanıtını güçlendirir. IL-8 güçlü bir kemotaktik faktördür, nötrofilleri aktive eder ve akut inflamatuvar hücreleri mukozaya toplar. H. pylori, IL-8 üretimini artıran transkripsiyon faktörü NF-kB'yi (nükleer faktör kappa B) aktive eder. NF-kB ayrıca ek inflamatuvar yanıt genlerinin ekspresyonunu da düzenler ve H. pylori'ye ek olarak diğer bakteriyel enfeksiyonlara karşı mukozal epitelyal yanıtta rol oynar. Cag A ve Vac A'yı eksprese eden bakteriler, IL-8'in daha güçlü

indükleyicileridir. Cag A/Vac A pozitif suşlar ayrıca H. pylori enfeksiyonunun klinik belirtileri olan hastalarda daha sık bulunur, bu da dolaylı olarak IL-8'in gastroduodenal hastalıkta önemli bir patofizyolojik rol oynayabileceğini düşündürür [78, 86, 87].

2.4.3. Antikor Yanıt

Enfekte olmuş bireylerin çoğu, çeşitli H. pylori antijenlerine karşı sistemik olarak spesifik antikorlar üretir. Antikor yanıtı, enfeksiyon akut bir aşamadan kronik bir aşamaya doğru ilerledikçe değişir [88].

- IgM antikorlarının saptanması, akut enfeksiyonun duyarsız bir göstergesidir ve genellikle çocuklarda bile klinik olarak yararlı değildir [89].
- IgA ve IgG antikorları enfeksiyona yanıt olarak üretilir, enfeksiyon aktif olduğu sürece varlığını sürdürür ve enfeksiyon iyileştikten sonra kantitatif olarak azalır [90].
- CagA proteinine karşı antikorlar, mide dokusunda ve serumda saptanabilir ve bu sayede daha virülan organizmaların enfeksiyonunun tespiti mümkün olabilir [91].

Lokal antikorların gastroduodenal mukozal hasarın immünopatogeneziindeki rolü belirsizdir. Hemen hemen tüm enfekte kişilerde spesifik bir mide mukozal IgA ve IgG yanıtı vardır. IgA antikorları, antijen alımını inhibe ederek, bakteri adezyonu ve motilitesini bozarak ve çeşitli toksinleri nötralize ederek mukozal hasarı modüle edebilir. IgG komplemanı aktive ederek ve nötrofil aktivasyonunu kolaylaştırarak inflamatuvar hasarı artırır.

Antikor yanıtı ayrıca otoantijenlere karşı da görülebilir. Bu otoantijenler arasında IL-8, antral epitelyum ve benzer konak ve bakteriyel epitoplara (örneğin LewisX, lipopolisakkarit ve ısı şok protein) karşı antikorlar yer alır. MALT lenfomasının immünoglobulin spesifitesi bu tür otoantijenlere karşı olabilir [92-95].

2.5. TANI YÖNTEMLERİ

Bilinen peptik ülser, radyolojik olarak gösterilmiş duodenal ülser, histolojik olarak gastrik MALT lenfoması bulgularının saptanması, patolojik olarak kanıtlanmış gastrik metaplazi veya atrofik gastrit, açıklanamayan tedaviye dirençli demir eksikliği

anemisi öyküsü olan çocuklarda H. pylori enfeksiyonu açısından tarama endikasyonu bulunmaktadır [4].

Pediyatrik popülasyonda, kronik karın ağrısı (alarm belirtileri olmadan), gastroözofageal reflü hastalığı veya diğer peptik semptomlar (asit baskılanmasına yanıt verip vermediğine bakılmaksızın), büyüme geriliği veya boy kısalığı, demir eksikliği anemisi (ilk başvuru ve alarm belirtileri olmadan) H. pylori için tanısal test endike değildir [96, 97].

Gastrointestinal kanama, inatçı kusma veya anoreksi gibi belirli alarm belirtileri varsa endoskopik değerlendirme endike olabilir. Endoskopinin amacı, H.pylori ile ilişkili gastroduodenal hastalığa ek olarak H. pylori ilişkili semptomların nedenini belirlemektir [4, 98].

H. pylori enfeksiyonu tanısında kullanılan testler girişimsel ve girişimsel olmayan testler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2). Girişimsel testler için endoskopi yapılması gereklidir.

Tablo 2. H pylori tanısında kullanılan testler

Girişimsel testler	Girişimsel olmayan testler
Üst GİS Endoskopisi	Üre nefes testi
Hızlı üreaz testi	Dışkı antijen testi
Histopatoloji	Serolojik testler
Bakteri kültürü	
Moleküler testler; FISH ve gerçek zamanlı PCR	

GİS; gastrointestinal sistem, FISH; fluorescence in situ hybridization, PCR; polymerase chain reaction

2.5.1. Girişimsel Olmayan Testler

Girişimsel olmayan testler çocuklarda birincil olarak tedavi kararı vermek amacıyla kullanılmazlar, tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilirler [4]. Çocuklara yönelik kılavuzların aksine, erişkinlerde H. pylori'nin ilk teşhisi için genellikle invaziv olmayan testler kullanılır [99]. Bunun nedeni, erişkin yaş grubunda H. pylori taraması için daha geniş endikasyonların olmasıdır ve bunların birçoğunun endoskopi gerektirmemesidir.

H. pylori dışkı antijen testi

Dışkıda H. pylori antijenini (katalaz) saptamaya yarayan bir testtir. Ucuz, birçok laboratuvarında yapılabilen girişimsel olmayan bir testtir. İki aşamalı bir monoklonal enzim testinden oluşur. Bu test tüm yaş grupları için geçerlidir ve daha küçük çocuklar için tercih edilir (üre nefes testi yerine) [100]. Çalışmalar, monoklonal dışkı antijen testinin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğunu göstermiştir. Dışkı antijen testlerinin ucuz, daha kolay ulaşılabilir ve küçük çocuklarda kolay uygulanabilir olması üre nefes testine göre avantaj oluşturur [101, 102].

Üre nefes testi

Bu test, test protokolüyle iş birliği yapabilen 6 yaşından büyük çocuklar için kabul edilebilir bir alternatiftir; daha küçük veya iş birliği yapmayan çocuklarda daha yüksek yanlış pozitif oranına sahiptir (oral üreaz üreten organizmalardan kontaminasyon nedeniyle) [103]. Testin altı yaşından büyük çocuklarda olumlu ve olumsuz öngörme değeri %100'e ulaşmaktadır. Üre nefes testi, sadece tedavi sonucunun değerlendirilmesinde kullanılır.

Dışkı antijen testi ve üre nefes testi uygulanmadan önce, hastalar en az dört hafta süreyle antibiyotiklere, en az iki hafta süreyle proton pompa inhibitörlerine ve en az bir gün boyunca histamin 2 reseptör antagonistlerine maruz kalmamalıdır. Bu ilaçlara maruz kalma, aktif enfeksiyon için bahsedilen testlerin duyarlılığını azaltır [4].

Seroloji

H. pylori'nin yönetiminde yeri yoktur. Çocuklarda tanı veya tedavi sonrası takip için önerilmemektedir [104]. Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü zayıftır ve bu nedenle düşük prevalanslı ortamlarda düşük pozitif tahmin değeri vardır. Ek olarak, bu testler aktif ve geçmiş enfeksiyon arasında ayrım yapamazlar.

Endoskopinin endike olmadığı veya kontrendike olduğu hastalarda üre nefes testi veya dışkı antijen testi (tercihen monoklonal test) aktif enfeksiyon için güvenilir kanıt sağlar.

Bu testler, aşağıdaki durumlarda çocuklarda H. pylori enfeksiyonunu teşhis etmek için kullanılabilir [4]:

- Kronik immün trombositopenik purpura (İTP) olan hastalar
- Belirlenmiş H. pylori enfeksiyonu için tedaviden sonra eradikasyonu doğrulamak için takip testi.

Bu çocuklarda invaziv olmayan testlerin kullanımı, yalnızca H. pylori ile ilişkili patolojiye dair güçlü kanıtlar varsa önerilmektedir.

2.5.2 Girişimsel Testler

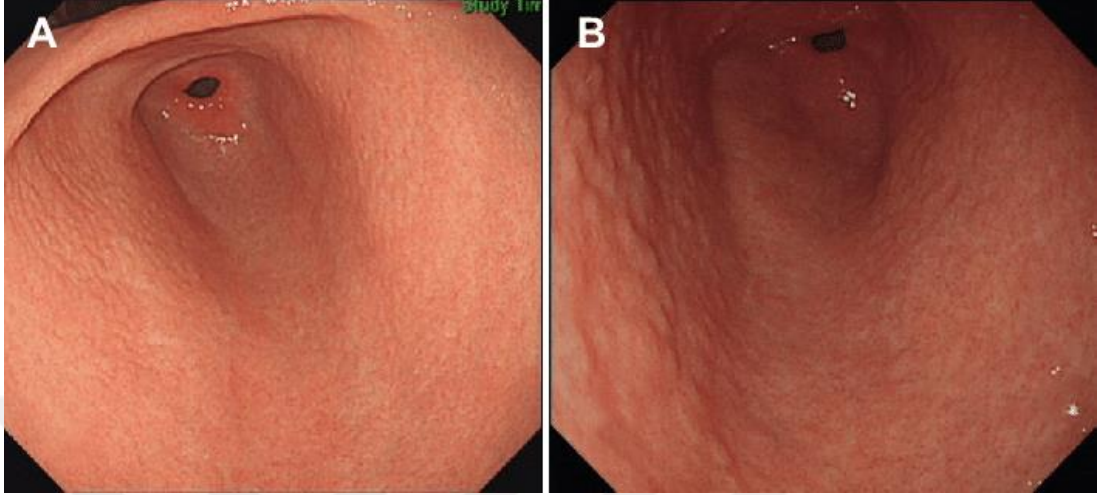
Üst sindirim sistemi endoskopisi

H. pylori tanısı için çocuklarda noninvaziv testlerden ziyade endoskopik testler kullanılmalıdır. Çünkü H. pylori için test endikasyonu genellikle peptik ülser hastalığı veya nodüler gastrit tanındığında tanısal endoskopi sırasında ortaya çıkar. Ayrıca, endoskopik testler antibiyotik duyarlılık testine izin verir ve noninvaziv testlerle karşılaştırıldığında en yüksek tanısal kesinliği sağlar. H. pylori için endoskopik test yapıldığında, histoloji, hızlı üreaz testi ve H. pylori kültürü için örneklerle birlikte en az altı mide biyopsisi alınmalıdır [105, 106].

Endoskopik incelemede, özgül olmasa da H. pylori enfeksiyonunu düşündürecek makroskopik bulgular görülebilir. Çoğu çocukta gastritin hem endoskopik (nodülerite, hiperemi ve ödem gibi bariz gözle görülür değişiklikler) hem de histolojik kanıtları vardır. Antral nodülerite olarak adlandırılan, antrum mukozasındaki düzgün zeminde görülen 1-4 mm boyutlarındaki nodüller ile kaldırım taşı benzeri görünüm bunun tipik örnekleridir (Şekil 3). Antral nodülerite ile histolojik olarak gastrit derecesi arasında pozitif bir ilişki vardır [107, 108]. Yine de bazılarının mukozası normal görünmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı araştırılması gibi gereklilikler nedeni ile yapılan endoskopik incelemelerde özellikle H. pylori prevalansının yüksek olduğu toplumlarda rastlantısal olarak H. pylori saptanabilir. Peptik ülser hastalığı dışında, H. pylori'yi yok etme, hastanın belirtilerinde iyileşme sağlamamaktadır [109].

Bu nedenle endoskopik inceleme sırasında hızlı üreaz testi ve kültür için biyopsi alınması, yalnızca eğer *H. pylori* enfeksiyonu saptandığında tedavi verilecek ise önerilir [4].



Şekil 3. *H. pylori* ile ilişkili endoskopik bulgu (Antral nodülerite)

Hızlı üreaz testi

Hızlı üreaz testi (HÜT), endoskopi ile alınan mide mukozası örneğinde üreaz enzimi varlığını tespit etmek amacıyla kullanılır. Üreaz, üreyi çözerek amonyak ve karbondioksit oluşturur ve ortamın pH'sının artmasına neden olur. Endoskopi sırasında, mide mukozasından bir veya daha fazla biyopsi örneği alınır. Endoskopi esnasında alınan mide biyopsi örneği, üre ve bir pH ayıracı bulunan özel bir test kitine yerleştirilir. Eğer *H. pylori* bakterisi bulunuyorsa, üreaz enzimi üretir ve test kitindeki reaktif madde ile etkileşime girer. Test kitindeki reaktif madde ile üreaz enzimi etkileşime girdiğinde renk değişimi olur. Bu renk değişimi, *H. pylori* enfeksiyonunun varlığını veya yokluğunu gösterir [110].

HÜT, *H. pylori* enfeksiyonunu teşhis etmek için güvenilir ve hızlı bir yöntemdir. Endoskopiye bağlı olması nedeniyle invaziv bir testtir. Hızlı üreaz testinin duyarlılık ve özgüllüğünün %100'lere ulaşabildiği belirtilmektedir [110].

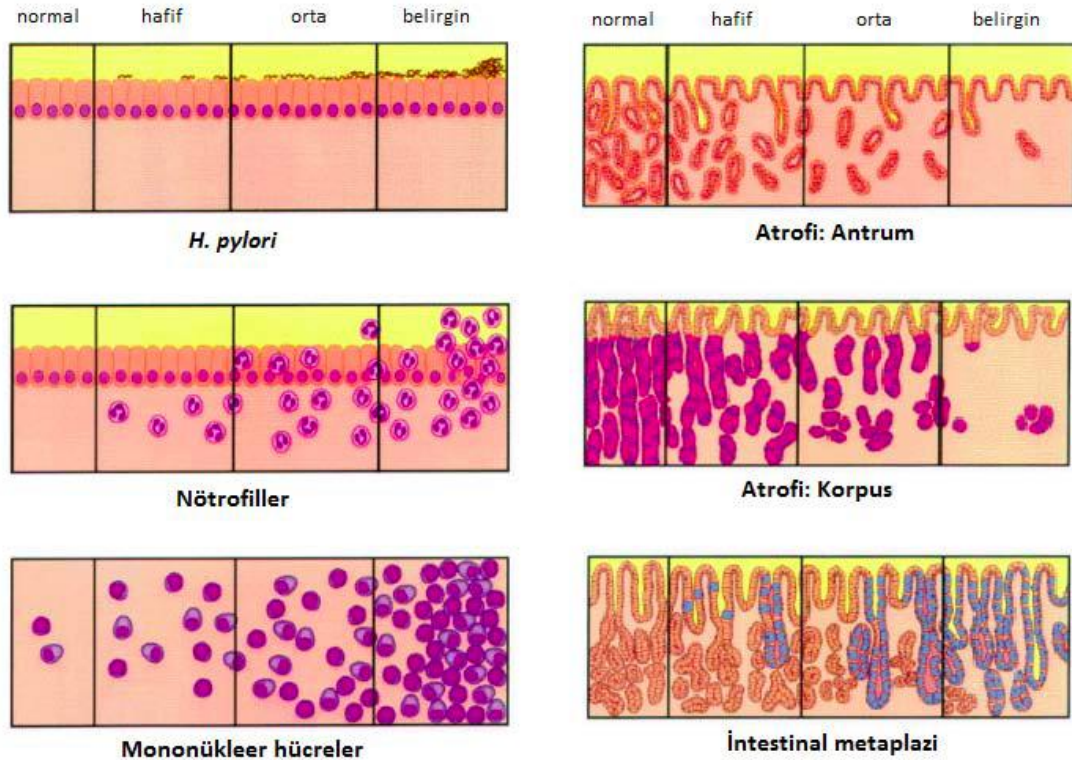
Histopatoloji

Histopatolojik değerlendirme için bazı boyama yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar Hematoksilen-eozin, modifiye Romanovsky (Giemsa ve Diff-3) ve gümüş boyama (Dieterle, Warthin-Starry, Steiner ve Genta) yöntemleridir. Gümüş boyama, *H. pylori* tespiti için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olsa da teknik olarak zor ve

maliyetli bir yöntemdir. Modifiye Giemsa ise hem ekonomik hem de teknik olarak kolay kullanılabilen, duyarlı ve özgül bir boyama yöntemidir.

H. pylori tanısında histopatolojinin duyarlılığı, özgüllüğünden daha düşük bulunmuştur [110, 111]. Bu nedenle, histopatolojiye ek olarak üre nefes testi, hızlı üreaz testi, seroloji veya moleküler teknikler gibi diğer tanı yöntemleri kullanılabilir.

Histopatoloji, gastrit için güncellenmiş Sydney Sistemi sınıflandırması kullanılarak skorlanır (Şekil 4) [112, 113].



0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: belirgin (veya şiddetli)
Dixon ve ark.'dan alınmıştır.

Şekil 4. Güncellenmiş Sydney Sistemi Standardize edilmiş görsel analog skalası

Bakteri kültürü

H. pylori, özel kültür koşulları altında yetiştirilebilir. Mide biyopsi materyali, taşıma ortamında 2-3 saat içinde laboratuvar ortamına ulaştırılır ve naldiksik asit ve vankomisin içeren kanlı agar (Skirrow ortamı) üzerine inoküle edilir (oro-faringeal floranın çoğalmasını baskılamak için). İlk kolonilerin oluşması için 5-7 gün inkübasyon gereklidir. Çocuklarda bakteri yükü düşük olabileceğinden, daha uzun

süreler gerekebileceği bilinmelidir. Doğrulama, üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif mikroorganizmaların görünümüyle yapılır. H. pylori tanısında kültürün özgüllüğü %100 olmasına rağmen, duyarlılığı düşüktür. Kültürün en önemli avantajı, antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılabilmesine olanak sağlamasıdır [4, 114].

Moleküler testler

H. pylori, biyopsi örneklerinde flüoresans in situ hibridizasyon (FISH) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri kullanılarak araştırılabilir. Biyopsi örneğinin en az iki farklı bölgeden (örneğin antrum ve korpus) alınması ve besi yeri içerisinde laboratuvara iletilmesi önerilir. Moleküler testler için ticari kitler mevcuttur. Ayrıca, parafin bloklarından da başarılı bir şekilde moleküler testler yapılabilir. Bu yöntemler, günümüzde önemli bir sorun haline gelen antibiyotik direncinin araştırılmasına olanak sağlar [115, 116]. Moleküler testler yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip testlerdir.

Üst sindirim sistemi endoskopisi yapılan hastalarda H. pylori tanısı için altın standart, gastrik antrum biyopsilerine dayanan testlerdir. Çocuklarda H. pylori enfeksiyonunun ilk teşhisi için kriterler şunlardır:

- H. pylori için pozitif kültür veya
- Histopatolojide H. pylori kanıtı artı aşağıdaki biyopsiye dayalı testlerden biri (varsa): Hızlı üreaz testi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH).

Tanı konulduktan sonra, takip testi için invaziv olmayan bir test (üre nefesi veya dışkı antijen testi) kullanılmalıdır [4].

2.6. ÇOCUKLARDA HELICOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU

2.6.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

H. pylori enfeksiyonunun bulaşma şekli tam olarak bilinmemektedir. H. pylori genellikle oral/oral veya fekal/oral maruziyet yoluyla kişiden kişiye bulaşır [25, 117]. İnsanlar, enfeksiyonun başlıca rezervuarıdır. Özellikle gelişmemiş ülkelerdeki kirli su kaynakları, çevresel bir bakteri rezervuarı olabilir. Organizma suda birkaç gün canlı kalabilir. Enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerden alınan çoğu belediye suyu örneğinde polimeraz zincir reaksiyonu teknikleri kullanılarak H.

pylori'nin kanıtı bulunabilir. Düzenli olarak nehirlerde, akarsularda, havuzlarda yüzen, nehir suyu içen veya pişmemiş sebze yiyen çocukların enfekte olma olasılığı daha yüksektir. Gelişmemiş ülkelerde kişilerin dışkı örneklerinden ve kirli su kaynaklarından yapılan çalışmalarda H. pylori bakterisine sıkça rastlanmaktadır. Batı Afrika'daki yaşayanların neredeyse tamamı beş yaşına kadar enfekte olmaktadır [118-120]. Enfeksiyonun aile içi kümelenmesi, kişiden kişiye bulaşmayı daha da destekler. Enfekte bireylerin, enfekte olmayan bireylere göre enfekte eş ve çocuklara sahip olma olasılığı daha yüksektir [36].

İyatrojenik enfeksiyon, yeterince dezenfekte edilmemiş çeşitli gastrik cihazların, endoskopların ve endoskopik aksesuarların kullanılmasının ardından belgelenmiştir. Ek olarak, gastroenterologlar ve hemşirelerin H. pylori ile enfekte olma riski enfekte gastrik sekresyonlara mesleki maruziyetten dolayı daha yüksek görünmektedir [121].

2.6.2. Klinik

H. pylori ile enfekte olan çocukların çoğu asemptomatiktir. Enfeksiyonu olan çoğu çocukta, tipik olarak kronik-aktif ve/veya nodüler gastrit olarak tanımlanan, çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın olan gastrik mukozal inflamasyon vardır [122, 123]. Çoğu durumda, nodüler gastrit asemptomatiktir ve enfeksiyon komplikasyonları oluşmaz. Bununla birlikte, az sayıda vakada belirgin mukozal erozyonlar ve duodenal veya daha az ölçüde mide ülserleri gelişir.

Gastroduodenal ülserler epigastrik karın ağrısına neden olabilir. Bununla birlikte, gastrik veya duodenal ülseri olan çocuklar, onları fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklardan ayıran alarm bulgularına (örneğin, dışkıda gizli kan, kilo kaybı veya kusma veya gece ağrı ile uyanma) daha sık sahiptir. Bu nedenle alarm işaretleri olmaksızın tipik bir kronik karın ağrısı şikâyeti olan çocuklar için H. pylori enfeksiyonu için tarama önerilmemektedir [4, 124].

H. pylori enfeksiyonu, yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da peptik ülser hastalığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, kronik immün trombositopenik purpura (ITP) ve tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, düşük kaliteli kanıtlara dayalı olsa da ilişkilendirilmiştir. Bu durumlar, çocuklarda test endikasyonlarını oluşturur [78, 86, 125].

Gastrik kanser dünya genelinde en sık görülen solid tümörler arasında yer almaktadır. Uluslararası Kanser Çalışma Grubu 1994'te H. pylori'yi grup 1 karsinogenik olarak bildirmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar da gastrik kanserle H. pylori enfeksiyonu arasında bağlantı olduğunu göstermektedir [126]. Önceki rehberlerde birinci derece akrabalarda mide kanseri öyküsü varlığında H. pylori araştırılması için zayıf öneri varken güncel rehberlerde bu öneri yer almamaktadır [4].

Gastrik MALT lenfoma, H. pylori enfeksiyonu ile direkt ilişkilendirilen mukoza ile ilişkili lenfoid doku tümörüdür (MALTOMA). Mukoza ile ilişkili lenfoid doku tümörünün H. pylori ile ilişkisi mide kanserinden çok daha belirgindir; öyle ki MALTOMA'lı hastaların %72-98'inde H. pylori pozitifliği, ortalama %70'inde ise Cag A pozitifliği saptanmış, H. pylori eradikasyonundan sonra da olguların %70-80'inde gerileme olduğu gözlenmiştir. Patogeneizde H. pylori'ye sekonder inflamatuvar sürecin poliklonal lenfoid yanıtı uyardığı, sonrasında neoplastik transformasyonun geliştiği ileri sürülmektedir [17].

2.7. HELICOBACTER PYLORİ TEDAVİSİ

Dökümanite edilmiş peptik ülser, histolojik olarak kanıtlanmış gastrik metaplazi ve atrofi, MALT lenfoması, geçirilmiş gastrik veya duodenal ülser sonrasında gelişen aktif H. pylori enfeksiyonu H. pylori için kesin tedavi endikasyonlarıdır. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, kronik ITP ve endoskopi sırasında saptanan rastlantısal H. pylori enfeksiyonu ise rölatif tedavi endikasyonlarıdır [127-129].

Tedavi, hastaların en az yüzde 20'sinde H. pylori'yi yok etmekte başarısız olmaktadır. Tedavinin semptomları (özellikle spesifik olmayan karın ağrısı) iyileştirmeyebileceği bilinmelidir. Etkili tedavi, iki hafta boyunca en az üç ilaçtan oluşan bir rejime sıkı sıkıya bağlı kalmayı gerektirir. Eksik dozlar, tedavi başarısızlığı ve antibiyotik direnci riskini artırır. Eradikasyon başarılı olsa bile, bazı hastalar, özellikle küçük çocuklar, yeniden enfekte olabilir [97]. Tüm hastalar ve ailelerine, tedaviye başlamadan önce bu bilgilendirmeleri yapmak önem arz eder.

2.7.1. Tedavi Rejimleri

Antibiyotik direnci yaygın olduğu için, uygun bir rejimin seçimi, mümkünse, her hasta için antibiyotik duyarlılık testine dayalı olarak yapılmalıdır [4, 129]. Bu bilgi

mevcut değilse, özellikle klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde bizmut ile dördütlü tedavi (bizmutun mevcut olduğu yerlerde) birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir [4]. Makrolid direnci için risk faktörleri olan erişkinlerdeki dolaylı karşılaştırmalara ve Koreli çocuklarda yapılan küçük bir çalışmaya dayalı olarak, bizmut bazlı dördütlü tedavi ile eradikasyon oranları, yüksek doz amoksisilin üçlü rejiminden üstündür [130]. Amoksisilin direnci nadir olduğundan, amoksisilin daha önce kullanılması, kullanımını engellemez.

Çocuklar için uygun tedavi rejimleri Tablo 3 ve 4'te özetlenmiştir [4]. Çeşitli kanıtlara dayanarak bu rejimlerden herhangi biri için 14 günlük bir tedavi önerilmektedir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalara göre üçlü tedavi için 14 günlük tedavi süresi daha kısa tedavi kürleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek eradikasyon oranlarına sahiptir [131, 132].

İkibin on üç yılında yapılan bir meta-analizin sonuçları, bizmut bazlı dördütlü tedavi için, daha kısa bir tedavi kürüne karşı 14 günlük bir tedavinin 7 güne kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir eradikasyon oranı olduğunu göstermektedir. [132]. Ayrıca, bu çalışmaların yapılmasından bu yana antibiyotiğe dirençli suşların prevalansının artmaya devam etmesiyle 14 günlük kürün faydasının daha da artması beklenmektedir [130]. Tedaviye uyum, eradikasyonu optimize etmek ve antibiyotik direnç gelişimini azaltmak için kritik öneme sahiptir [133].

Tablo 3. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavi rejimleri

KLA	MET	Önerilen tedavi rejimi
Penisilin alerjisi olmayan hasta		
Duyarlı	Duyarlı	▪ PPI- AMO- KLA
Dirençli	Duyarlı	▪ PPI- AMO- MET
Duyarlı	Dirençli	▪ PPI- AMO- KLA
Dirençli veya bilinmiyor	Dirençli veya bilinmiyor	▪ PPI- MET- TETRA- Bizmut (≥ 8 yaş), veya ▪ PPI- AMO- MET- Bizmut (< 8 YAŞ), veya ▪ PPI- AMO- MET (yüksek doz AMO)
Penisilin alerjisi olan hasta		
Duyarlı	Duyarlı	▪ PPI- MET- KLA
Dirençli	Duyarlı	▪ PPI- MET- TETRA- Bizmut (≥ 8 yaş)
Duyarlı	Dirençli	▪ PPI- KLA- TETRA- Bizmut (≥ 8 yaş)

Dirençli veya bilinmiyor

Dirençli veya bilinmiyor

▪ PPI- MET- TETRA- Bizmut (≥ 8 yaş)

KLA: klaritromisin; MET: metronidazol; PPI: proton pompa inhibitörü; AMO: amoksisilin; TETRA: tetrasiklin

Tablo 4. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antibiyotik dozları

	Hastanın vücut ağırlığı		
	15- <25 kg	25- 34 kg	≥ 35 kg
Proton pompa inhibitörü (omeprazol veya esomeprazol)	20 mg günde 2 kez	30 mg günde 2 kez	40 mg günde 2 kez
Amoksisilin			
Standart doz	500 mg günde 2 kez	750 mg günde 2 kez	1000 mg günde 2 kez
Yüksek doz	750 mg günde 2 kez	1000 mg günde 2 kez	1500 mg günde 2 kez
Klaritromisin	250 mg günde 2 kez	Sabah 500 mg, akşam 250 mg	500 mg günde 2 kez
Metronidazol	250 mg günde 2 kez	Sabah 500 mg, akşam 250 mg	500 mg günde 2 kez
	Hastanın yaşı		
	<10 yaş	≥ 10 yaş	
Bizmut	262 mg günde 4 kez	524 mg günde 4 kez	

2.7.2. Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi

H. pylori tedavisi gören tüm çocuklar, enfeksiyonun ortadan kaldırılıp kaldırılmadığını belirlemek için değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, tedavinin tamamlanmasından en az dört hafta sonra, dışkı antijen testi veya üre nefes testi kullanılarak yapılmalıdır (takip endoskopisi gerektirmeyen durumlar hariç) [4, 110, 134]

2.7.3. Tedavi Başarısızlığı

İlk tedaviyi tamamladıktan sonra kalıcı H. pylori enfeksiyonu olan çocuklar, alternatif bir rejimle tekrar tedavi edilmelidir. Kurtarma tedavisi hastanın yaşı, antibiyotik duyarlılığı ve uygun antibiyotik seçenekleri göz önüne alınarak planlanmalıdır [4]. Kurtarma tedavileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Yetişkinlerle kıyaslandığında, çocuklarda kurtarma tedavisi için daha az seçenek mevcuttur ve bu da en iyi başarı şansına sahip ilk tedavi rejiminin seçilmesinin önemini vurgulamaktadır. Daha önce H. pylori eradikasyon tedavisi başarısız olan

hastalarda, kurtarma tedavisi seçiminde başlangıçtaki antibiyotik duyarlılık durumu (biliniyorsa) ve kullanılan birinci basamak rejimler dikkate alınmalıdır [135]. Mümkünse, kurtarma tedavisi antibiyotik direnç profillerine dayandırılmalıdır. Enfekte edici suşun sekonder direnç geliştirme olasılığı yüksek olan antibiyotiklerden (örneğin, klaritromisin, metronidazol) ilk rejimde kullanılmışlarsa kaçınılmalıdır. Yetişkinlerde yapılan çalışmalar, asit baskılanmasının ve metronidazol dozunun artırılmasının eradikasyon tedavisinin etkinliğini artırabileceğini düşündürmektedir [4, 135]. Çocuklarda kurtarma tedavisi için bu konuyu ele alan hiçbir veri olmamasına rağmen, daha yüksek dozlarda PPI ve metronidazol kullanılması düşünülebilir (Tablo 5).

Tablo 5. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda kurtarma tedavileri

H. pylori antibiyotik duyarlılığı	Önceki tedavi	Kurtarma tedavisi
KLA ve MET duyarlı	PPI- AMO- KLA	PPI- AMO- MET
KLA ve MET duyarlı	PPI- AMO- MET	PPI- AMO- KLA
KLA dirençli, MET duyarlı	PPI- AMO- MET	İkili direnç varmış gibi tedavi et
KLA duyarlı, MET dirençli	PPI- AMO- KLA	İkili direnç gibi tedavi et veya endoskopiye tekrarlayıp kişiye özel tedaviyi düşün
Bilinmiyor veya ikili direnç	Üçlü tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp kişiye özel tedaviyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et

KLA: klaritromisin; MET: metronidazol; PPI: proton pompa inhibitörü; AMO: amoksisilin

*İkili direnç tedavi rejimleri:

- Bizmut- PPI- MET- Tetra (≥ 8 yaş), veya
- Bizmut- PPI- AMO- MET (< 8 yaş), veya
- PPI- MET – yüksek doz AMO)

2.7.4. Antibiyotik Direnci ve Tedavi Rejimi Seçimi

H. pylori'nin birinci basamak tedavisinde anahtar rolü üstlenen antibiyotiklerden klaritromisin ve metronidazolün toplumda diğer enfeksiyonlarda da sıkça kullanılması H. pylori suşlarında antibiyotik direncini artırmıştır [136].

Özellikle ülkemiz gibi yüksek H. pylori prevalansı ve reçete dışı antibiyotik kullanımı olan ülkelerde, antibiyotiklere direnç gelişimi ve tedavi başarısızlığının diğer ülkelere göre çok daha önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde genelde erişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda klaritromisin direnci 2000'li yılların başında %16 civarında iken [137] 2009 yılında yayınlanan yeni bir çalışmada klaritromisin direnci %41.9, metronidazol direnci % 41.9, amoksisilin direnci ise %3.2 olarak bulunmuştur [138].

Son yıllarda antibiyotik direncindeki progresif artış nedeni ile standart eradikasyon tedavilerinin başarısı düşmektedir. Özellikle klaritromisin direnci tedavi başarısızlığında en etkin faktör olarak tanımlanmaktadır [139]. Standart üçlü tedavi klaritromisin direncinin %15'in altında olduğu ülkelerde ilk seçenek olarak tercih edilebilir; bununla birlikte klaritromisin direnci %15'in üstünde ve metronidazol direnci %40'ın altında ise bu bölgelerde standart tedavide klaritromisin yerine metronidazol tercih edilmelidir [140]. Standart üçlü tedavilerin eradikasyonda yetersiz kalması tedavide yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Erişkin popülasyonda bu sebeple bizmutlu 4'lü tedavi H. pylori eradikasyon tedavisinde birinci seçenek tedavi rejimi olmuştur. Pediatrik yaş grubunda da bu tedavi giderek yaygınlaşmaktadır ve

2016 yılında yayınlanan ESPGHAN/NASPGHAN kılavuzunda bizmutlu 4'lü tedavi pediatrik hastalarda kullanımı önerilmiştir [4]. Bizmut bazlı tedavinin etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir, ne yazık ki bu çalışmaların çoğunluğu erişkin popülasyonda yapılmıştır [132, 141]. Çocuklarda klaritromisin bazlı tedaviyle bizmutlu 4'lü tedavinin etkinliğini karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

8 yaşından küçük çocuklar için, bizmut dörtlü terapisi bizmut, proton pompa inhibitörü (PPI), amoksisilin (AMO) ve metronidazolü (MET) ifade eder. 8 yaşından büyük çocuklarda, bizmut dörtlü tedavisi bizmut, PPI, MET ve tetrasiklin anlamına gelir [4].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, 2018- 2023 tarihleri arasında Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine başvurup, yapılan fizik muayene ve tetkik sonuçları neticesinde histopatolojik olarak H. pylori enfeksiyonu tanısı alan 12-18 yaş arasındaki hastaları içermektedir. Hasta grubu toplam 142 hastadan oluşmaktadır. Çalışma Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından 2012-KAEK-15/2669 karar numarasıyla onaylandı.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

Çalışmaya son 5 yıl içerisinde Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine başvurarak üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve histopatolojik olarak H. pylori etkeni gösterilerek H. pylori enfeksiyonu tedavisi için klasik üçlü tedavi veya bizmutlu dördütlü tedavi almış olan 12-18 yaşları arasında çocuk hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma Dahil Edilmeme Kriterleri:

Histopatolojik olarak H. pylori etkeni gösterilemeyen, tedavisini önerildiği şekilde almamış ya da tedavisini tamamlamamış olan, tedavi sonrası üre nefes testi yapılamayan veya dışkıda H. pylori antijen testi bakılamayan hastalar ile 12 yaşından küçük veya 18 yaşından büyük olan hastalar ve kronik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta yönetimi

Hasta takip formunda belirtilen hastaların demografik verileri, semptomları, endoskopi endikasyonları, endoskopik ve histopatolojik sonuçları, H. pylori eradikasyon tedavi detayları, tedavinin etkinliğini gösteren başlıca ölçütler olan üre nefes testi veya dışkıda H. pylori antijen test sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinde kayıtlı hasta dosya bilgilerinden elde edildi. Tüm hastalarda tanı endoskopik biyopsi ile alınan materyallerden yapılan histopatolojik inceleme ile konuldu.

Hastalar almış oldukları tedavi seçeneğine göre klasik üçlü tedavi ve bizmutlu dördütlü tedavi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba; klasik üçlü tedavi olarak belirtilen, amoksisilin (50mg/kg/gün, 14 gün) + klaritromisin (15mg/kg/gün, 14 gün) + lansoprazol (1mg/kg/gün, 1 ay) ilaçlarından oluşan tedavi rejimini kullanan,

araştırma dahil olma ve dışlama kriterlerini karşılayan 70 hasta dahil edildi. İkinci gruba ise bizmutlu dörtlü tedavi olarak belirtilen tetrasiklin (50mg/kg/gün, 14 gün) + metronidazol (20mg/kg/gün, 14 gün) + bizmut (524mg günde 4 kez, 14 gün) + esomeprazol (2mg/kg/gün, 1ay) ilaçlarından oluşan tedavi rejimini kullanan 72 hasta dahil edildi.

Tedavi etkinliğini değerlendirmek için tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra gaita H. pylori antijen testi veya üre nefes testi (ÜNT) yapılan ve test sonuçları negatif bulunan hastalarda, H. pylori eradikasyonunun sağlandığı kabul edildi.

Test sonuçları ile hastaya ait semptom ve bulgulardaki düzelme de istatistiksel olarak karşılaştırılarak iki tedavi seçeneği arasında anlamlı bir fark olup olmadığı saptandı.

Üst sindirim sistemi endoskopisi

Anestezi uzmanı eşliğinde propofol/midazolam sedasyonu ile Olympus marka videoendoskop ile işleme başlandı. Tüm işlemler deneyimli endoskopistler tarafından yapıldı ve endoskopik görüntüler çocuk gastroenteroloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Endoskopi işlemi sırasında midenin korpus bölgesinden dört ve antrum bölgesinden de yine dört adet doku biyopsisi alındı. Alınan doku örneklerinden birer tanesi EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit) çözeltisi içine koyularak daha sonra H. pylori DNA ekstraksiyonu ve antibiyotik direnci açısından değerlendirilmek üzere - 20°C’de donduruldu, birer tanesi hasta başı hızlı üreaz testi için kullanıldı, korpus ve antrum bölgesinden alınan diğer ikişer örnek ise formol içine koyularak histopatolojik inceleme için patoloji ünitesine gönderildi.

Gaita Antijen Testi

Gaita HP antijen testi enzim immünoassay yöntemiyle monoklonal antikorlar baz alınan yöntemle değerlendirildi.

Üre Nefes Testi

ÜNT, 8 saatlik açlığı takiben 1µCi 14C-Üre kapsül (Helicap™) 50 ml su ile içirildi. Yaklaşık 10-30 dakika beklendikten sonra hasta özel nefes toplayıcı kuru kartuş sistemine (Heliprobe BreathCard™) indikatör rengi turuncudan sarıya dönene kadar 1-4 dakika süre ile üfledi. İndikatör rengi değiştiğinde kartuş analiz için hazır kabul edildi ve özel analizöre (Heliprobeanalyser™) yerleştirildi. Analiz işlemi

sonrası sonuç cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. HeliprobeTM 0: Enfeksiyon yok, HeliprobeTM 1: şüpheli (bu hastalarda hiçbir ilaç kullanmadan 2 hafta sonra test tekrar edildi), HeliprobeTM 2: Enfeksiyon var olarak kabul edildi.

Histopatolojik inceleme

Histopatolojik inceleme için biyopsi materyali %10'luk formalin solüsyonunda fikse edildikten sonra patoloji ünitesine gönderildi. Doku örnekleri fiksasyon işleminden sonra sırasıyla alkol ile dehidratasyon, ksilol ile saydamlaştırma, 58-65°C sıcaklıkta parafin içinde 2 saat bekletilerek parafinizasyon işleminden geçirildi ve bloklar hazırlandı. Bloklar hematoksilin-eosin ve May-Giemsa gibi birleşik boyama yöntemleri ile boyandı. Hazırlanan doku örnekleri patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Histopatolojik incelemede saptanan H. pylori gastriti bulguları Sydney sınıflamasına göre skorlandı. Sydney sınıflamasındaki skortlama sistemine ait özellikler olarak H. pylori yoğunluğu, gastrit aktivitesi, inflamasyon şiddeti, atrofi ve intestinal metaplazi derecelendirildi. Buna göre: H. pylori yoğunluğu bakterinin mukoza yüzeyinde bulunma oranına göre negatif=0, hafif=1+, orta=2+, şiddetli yoğun=3+ olarak, gastrit aktivitesi lökositlerin mukozadaki oranına veya polimorf nüveli lökositlerin (PNL) sayısına göre inaktif=0, hafif=1+, orta=2+ ve şiddetli=3+ olarak, enflamasyon şiddeti ise mononükleer hücrelerin (lenfositler, plazma hücreleri, monositler, mast hücreleri ve eosinofiller) mukozadaki artış miktarına göre yok=0, hafif=1+, orta=2+, şiddetli=3+ veya sadece foveolar mukozadaki yayılım özelliğine göre hafif yüzeyel= 1+, orta= 2+, şiddetli (diffuz, tam kat tutulum)= 3+ olarak değerlendirildi. Atrofinin derecelendirilmesi gland kaybının tüm biyopsi kesit yüzeyindeki miktarına göre hafif=1+, orta=2+, ağır=3+ olarak skorlandı. İntestinal metaplazide ince barsak mukozasının fırçası kenarında siyalomusun salgılayan goblet hücrelerinin görülmesi komplet tip (Tip I), siyalomusun içeren goblet hücreleri arasında mide kolumnar hücrelerinin varlığı ince barsak tipi inkomplet (Tip II), sulfamisin içeren yüksek kolumnar hücrelerin görülmesi kolon tipi inkomplet (tip III) metaplazi olarak tanımlanmaktadır. Sydney sınıflamasına göre ise komplet tip (Tip I) = 1+, inkomplet tip (tip II+tip III) = 2+ olarak skorlandı ve kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin analizinde SPSS Version 28.0 programı kullanıldı. Verilerin özetlenmesinde sayısal veriler için ortalama, median (minimum- maksimum) standart deviasyon, niteliksel veriler için sayı ve yüzde kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak, normal dağılım göstermeyenler ise “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve “Fisher’s Exact test” tercih edildi. Grup içi analizlerde “eşlerde t testi” ve “Wilcoxon t testi” kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2018 – Nisan 2023 yılları arasında Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, dispeptik yakınmaları (mide ağrısı, epigastrik yanma, ağza acı su gelmesi, karında şişkinlik, iştahsızlık bulantı, kusma vb.) sebebiyle endoskopi yapılan ve histopatolojik olarak *H. pylori* (+) olan 142 hasta değerlendirildi. Tüm olguların %72,5'i kız (n=103), %27,5'i erkekti (n=39). Hastaların yaşları 12-18 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaşları 15,3 yıldır. Hastaların yaşa göre ortalama vücut ağırlığı z skoru -0,28, boy z skoru -0,20, vücut kitle indeksi z skoru -0,29 olarak saptandı. Hastaların %19'u (n=27) daha önce *H. pylori* eradikasyon tedavisi aldığını belirtti. Hastaların %32,4'ünün (n=44) ailesinde gastrit/peptik ülser ve %11,8'inde (n=16) ise *H. pylori* gastriti öyküsü mevcuttu.

Hastalar klasik tedavi; amoksisilin (50mg/kg/gün, 14 gün) + klaritromisin (15mg/kg/gün, 14 gün) + lansoprazol (1mg/kg/gün, 1 ay) alanlar ve bizmutlu dörtlü tedavi; tetrasiklin (50mg/kg/gün, 14 gün) + metronidazol (20mg/kg/gün, 14 gün) + bizmut (524mg günde 4 kez, 14 gün) + esomeprazol (2mg/kg/gün, 1ay) alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların %49,3'üne (n=70) klasik tedavi, %50,7'sine (n=72) bizmutlu dörtlü tedavi verilmişti.

Klasik tedavi verilen gruptaki hastaların %75,7'si kız (n=53), %24,3'ü erkekti (n=17), bizmutlu dörtlü tedavi verilen gruptaki hastaların %69,4'ü kız (n=53), %30,6'sı erkekti (n=22). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,403).

Klasik tedavi alan grubun yaşa göre ortalama vücut ağırlığı z skoru -0,25, boy z skoru -0,44, vücut kitle indeksi z skoru -0,14 olarak saptanırken bizmutlu dörtlü tedavi alan grubun yaşa göre ortalama vücut ağırlığı z skoru -0,30, boy z skoru -0,03 ve vücut kitle indeksi z skoru -0,46 olarak saptandı. Gruplar arasında her üç değişken açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,662, p=0,640, p=0,401).

Hastaların demografik verileri ve tedavi deneyimleri Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Hastaların demografik verileri

	Tüm hastalar (n=142)	Klasik üçlü tedavi alanlar (n=70)	Bizmutlu dördümlü tedavi alanlar (n=72)	p değeri
Yaş*(ay)	184,78	184,57	184,97	0,267
Cinsiyet ^ψ (kız)	72,5	75,7	69,4	0,403
Yaşa göre boy* (z skoru)	-0,20	-0,441	-0,033	0,640
Yaşa göre ağırlık* (z skoru)	-0,28	-0,259	-0,305	0,662
Yaşa göre VKİ* (z skoru)	-0,29	-0,144	-0,460	0,401
H. pylori eradikasyon tedavi deneyimi alanlar ^ψ	19,9	17,9	21,7	0,576

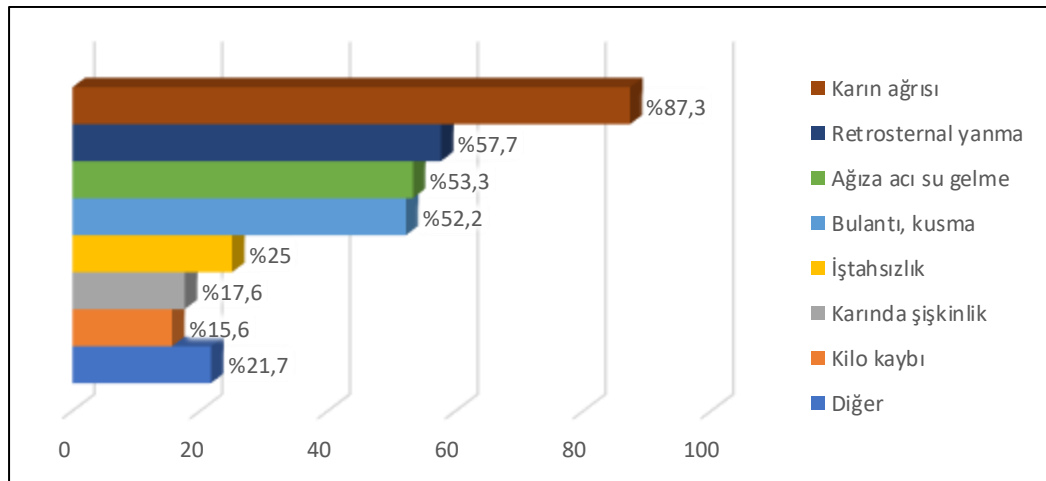
*: Ortalama, ^ψ: yüzde, H. pylori: Helicobacter pylori.

Hastaların başvuru semptomları Tablo 7’de gösterildi. En sık başvuru yakınması mide bölgesine lokalize karın ağrısı (n=124 (%87,3)) idi. Bunu sırasıyla retrosternal yanma (n=79 (%57,7)) ve ağıza acı su gelmesinin (n=73 (%53,3)) izlediği tespit edildi (Şekil 5). Bizmutlu dördümlü tedavi grubunda iştahsızlık yakınması klasik tedaviye göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,002). Her iki tedavi grubunda diğer yakınmalar açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Mide ağrısının başlama süresi ortalama 12 ay (1-120 ay) idi ve ağrının süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,99).

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların başvuru yakınmaları

Semptom	Tüm hastalar (n, %)	Klasik tedavi alanlar (n, %)	üçlü Bismutlu dörtlü tedavi alanlar (n,)	p değeri
Karın ağrısı	124 (%87,3)	59 (%84,3)	65 (%90,3)	0,283
Retrosternal yanma	79 (%57,7)	39 (%57,4)	40 (%58)	0,942
Ağza acı su gelme	73 (%53,3)	33 (%48,5)	40 (%58)	0,268
Bulantı	71 (%52,2)	34 (%50,7)	37 (%53,6)	0,737
Kusma	34 (%24,6)	15 (%22,1)	19 (%27,1)	0,488
İştahsızlık	34 (%25)	9 (%13,4)	25 (%36,2)	0,002
Karında şişkinlik	24 (%17,6)	8 (%11,9)	16 (%23,2)	0,085
Kilo kaybı	21 (%15,6)	7 (%10,6)	14 (%20,3)	0,121
Disfaji/Odinofaji	9 (%6,6)	3 (%4,5)	6 (%8,5)	0,357
Ağız kokusu	8 (%6)	3 (%4,5)	5 (%7,2)	0,521
Kanlı kusma	4 (%2,9)	3 (%4,5)	1 (%1,4)	0,296
Dirençli DEA	3 (%2,2)	0(%0,0)	3 (%4,3)	0,089

DEA: Demir eksikliği anemisi



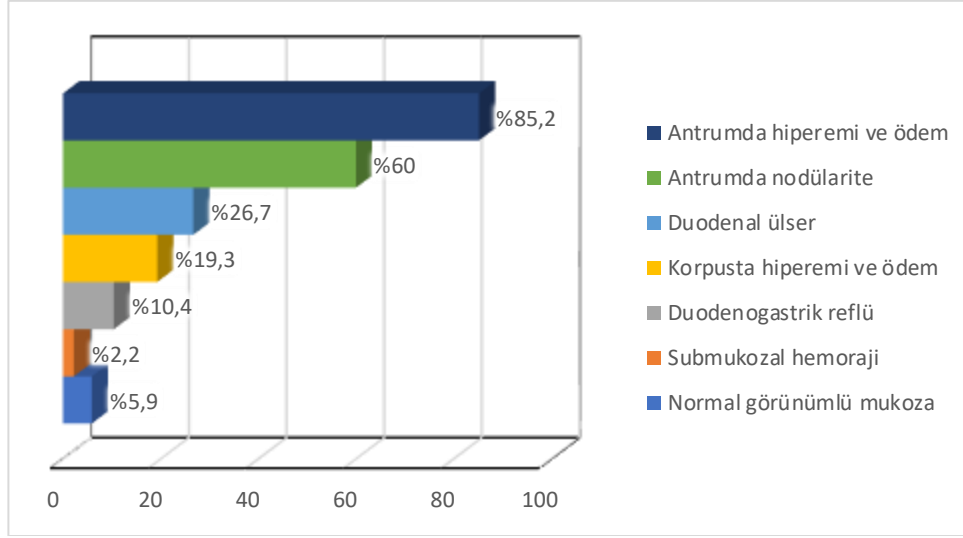
Şekil 5. Hastaların başvuru yakınmaları şematik görünümü

Hastaların %83,1'inde (n=118) fizik muayenede epigastrik hassasiyet saptandı. Epigastrik hassasiyet klasik tedavi alan gruptaki hastaların %92,6'sında (n=63), bizmutlu dörtlü tedavi alan gruptaki hastaların %78,6'sında (n=55) mevcuttu. Fizik muayene bulguları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,028).

Hastaların endoskopik bulguları değerlendirildiğinde hastaların %85,2'sinde (n=115) antral hiperemi ve/veya ödem mevcut iken ikinci en sık bulgu olan antral nodülerite ise hastaların %60'ında (n=81) saptandı. Her iki tedavi grubunda endoskopik bulgular açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (tüm parametreler p>0,05). (Tablo 8) Endoskopik bulguların ayrıntılı dağılımı Şekil 6'da verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların endoskopik bulguları

	Tüm hastalar (n, %)	Klasik üçlü tedavi alanlar (n, %)	Bizmutlu dörtlü tedavi alanlar (n, %)	p değeri
Antrumda hiperemi ve ödem	115 (%85,2)	56 (%88,9)	59 (%81,9)	0,257
Antrumda nodülerite	81 (%60)	42 (%66,7)	39 (%54,2)	0,139
Duodenal ülser	36 (%26,7)	18 (%28,6)	18 (%25)	0,640
Korpusta hiperemi ve ödem	26 (%19,3)	9 (%14,3)	17 (%23,6)	0,170
Duodenogastrik reflü (safra reflüsü)	14 (%10,4)	6 (%9,5)	8 (%11,1)	0,763
Submukozal hemoraji	3 (%2,2)	2 (%3,2)	1 (%1,4)	0,483
Normal görünümlü mukoza	8 (%5,9)	2 (%3,2)	6 (%8,3)	0,205



Şekil 6. Hastaların endoskopik bulguları şematik görünümü

Hastaların Sydney sınıflamasına göre histopatolojik bulguları Tablo 9’da gösterildi. Histopatolojik bulgular, inflamasyon, aktivite ve H. pylori kolonizasyon şiddeti, ile tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,69$, $p=0,60$, $p=0,06$).

Tablo 9. Histopatolojik bulgular (Sydney skorlaması)

	Hafif		Orta		Şiddetli	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İnflamasyon	28	19,7	53	37,3	45	31,7
Aktivite	43	30,3	53	37,3	6	4,2
Atrofi	0	0	0	0	0	0,0
İntestinal metaplazi	1	0,7	0	0	0	0,0
H. pylori kolonizasyonu	51	35,9	46	32,4	45	31,7

H. pylori: Helicobacter pylori.

Endoskopik inceleme neticesinde antrumda nodularite varlığı ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki olup olmadığı incelendiğinde antrumda nodularite görülen ve görülmeyen hastalar arasında H. pylori yoğunluğu, aktivite ve inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (Tablo 10). Antral nodularitenin gözlendiği hasta grubunda her üç histopatolojik bulgunun şiddeti daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 10. H. pylori yoğunluğu, gastrik aktivite ve inflamasyon skorunun antral nodularite ile ilişkisi

Histopatolojik bulgular		Sydney Skorları				
Sınıflaması	Sydney Antral nodularite	0	1	2	3	p değeri
H. pylori yoğunluğu	Patolojik	0 (%0,0)	20 (%14,8)	33 (24,4)	28 (%20,7)	0,001
	Normal	0 (%0,0)	30 (%22,2)	11 (%8,1)	13 (%9,6)	
Aktivite	Patolojik	15 (%11,1)	28 (%20,7)	35 (%25,9)	3 (%2,2)	0,001
	Normal	25 (%18,5)	11 (%8,1)	15 (11,1)	3 (%2,2)	
İnflamasyon	Patolojik	3 (%2,2)	12 (%8,8)	34 (%25,1)	32 (%23,7)	0,001
	Normal	13 (%9,6)	16 (%11,8)	17 (%12,5)	8 (%5,9)	

H. pylori: Helicobacter pylori

Endoskopik inceleme neticesinde antrumda patolojik görünüm saptanan hastalarla histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi araştırdık. Antral patolojinin gözlemlendiği hasta grubunda histopatolojik aktivite ve inflamasyon şiddeti daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,016$). Antral patolojinin gözlemlendiği ve gözlenmediği hasta grupları arasında H. pylori yoğunluğu açısından fark saptanmadı ($p=0,264$) (Tablo 11).

Tablo 11. H. pylori yoğunluğu, gastrik aktivite ve inflamasyon skorunun antral görünüm ile ilişkisi

Histopatolojik bulgular Sınıflaması	Sydney Antral görünüm	Sydney Skorları				p değeri
		0	1	2	3	
H.pylori yoğunluğu	Patolojik	0 (%0)	43 (%31,8)	41 (%30,3)	39 (28,8)	0,264
	Normal	0 (%0)	7 (%5,1)	3 (%2,2)	2 (%1,4)	
Aktivite	Patolojik	32 (%23,7)	38 (%28,1)	49 (36,2)	4 (%2,9)	0,003
	Normal	8 (%5,9)	1 (%0,7)	1 (%0,7)	2 (%1,4)	
İnflamasyon	Patolojik	12 (8,8)	24 (%17,7)	48 (%35,5)	39 (%28,8)	0,016
	Normal	4 (%2,9)	4 (%2,9)	3 (%2,2)	1 (%0,7)	

Tedavi alan toplam 142 hastanın özofagus mukozasının histopatolojik bulguları değerlendirildiğinde, hastaların %13,4'ünde (n=19) özofajit, %0,7'sinde (n=1) Barret özofagusu saptanırken, %85,9'unun (n=122) özofagusu histopatolojik olarak normal saptanmıştı.

Mide mukozası histopatolojik bulguları değerlendirildiğinde hastaların %67,6'sında (n=96) aktivasyon gösteren kronik gastrit, %19,7'sinde (n=28) kronik gastrit, %0,7'sinde (n=1) intestinal metaplazi ve %0,7'sinde (n=1) eroziv gastrit saptandı. Hastaların %11,3'ünün (n=16) ise mide mukozası histopatolojisi normal olarak değerlendirildi.

Duodenum mukozası histopatolojik incelemesinde hastaların %5,6'sında (n=8) kronik duodenit saptanırken, %94,4'ünde (n=134) patolojik bulgu saptanmadı.

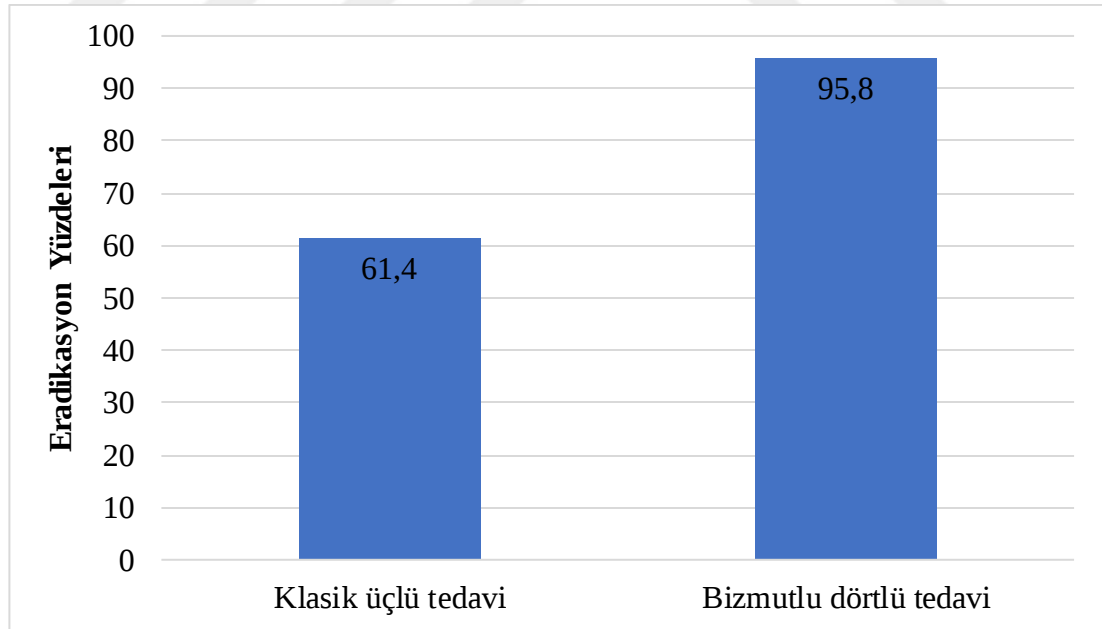
H. pylori eradikasyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için eradikasyon tedavisinin bitiminden 1 ay sonra hastaların %23,2'sine (n=33) üre nefes testi (ÜNT) ve %76,8'ine (n=109) gaita antijen testi (GAT) yapıldı, Her iki grupta ÜNT ve GAT yapılan hasta sayıları Tablo 12'de gösterildi. Klasik tedavi alan hasta grubunda ÜNT

yapılan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı fazla iken, bizmutlu dörtlü tedavi alan hasta grubunda ise GAT yapılan hasta sayısı istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p<0,001$).

Tablo 12. Tedavi sonrası her iki grupta tedavi etkinlik değerlendirmesi amaçlı yapılan üre nefes testi ve gaita antijen testi detayları

Test	Klasik çl tedavi alanlar (n, %)	Bizmutlu dörtlü tedavi alanlar (n, %)	p değeri
Üre nefes testi	32 (%45,7)	1 (%1,4)	0,001
Gaita antijen testi	38 (%54,3)	71 (%98,6)	

Gruplar arasında tedavi etkinliği açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Bizmutlu dörtlü tedavi alan grupta *H. pylori* eradikasyon oranı %95,8, klasik tedavi alan grupta %61,4 olarak saptandı. Bizmutlu dörtlü tedavi alan grupta eradikasyon oranı klasik tedavi alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,001$), (şekil 7).



şekil 7. Her iki tedavi grubunun etkinliği

Gruplar arasında semptomatik iyileşme açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Bizmutlu dördlü tedavi alan gruptaki hastaların %88,9'u (n=64) şikayetlerinin gerilediğini veya azaldığını belirtirken, klasik tedavi alan grupta bu oran %65,7 (n=46) idi. Bizmutlu dördlü tedavi alan grupta semptomatik iyileşme oranı klasik tedavi alan gruptan anlamlı olarak yüksek oranda saptandı ($p<0,001$), (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların aldıkları tedavi ve semptomatik rahatlama arasındaki ilişki

Semptomatik rahatlama	Klasik üçlü tedavi alanlar (n, %)	Bizmutlu dördlü tedavi alanlar (n, %)	p değeri
Evet	46 (%65,7)	64 (%88,9)	0,001
Hayır	24 (%34,3)	8 (%11,1)	

5. TARTIŞMA

H. pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan enfeksiyonlardan biridir. Bugün dünya nüfusunun yaklaşık yarısının H. pylori ile enfekte olduğu kabul edilmektedir [1, 2]. Hastalık prevalansının özellikle düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyenik yaşam koşulları ve kalabalık ev ortamı ile birebir ilişkili olduğu bilinmektedir [37, 142]. Buna bağlı olarak H. pylori enfeksiyonu prevalansı gelişmiş ülkelerde azalma eğiliminde iken, gelişmekte olan ülkelerde hala yüksek seyretmektedir [27, 28]. Bakterinin bulaşma şekli tam olarak bilinmemekle birlikte, epidemiyolojik çalışmalar, insandan insana, özellikle de anneden çocuğa gibi aile üyeleri arasında oral-oral veya fekal-oral yolla bulaştığını göstermektedir [32, 143]. Araştırmalar çocukların enfeksiyonu sıklıkla aile içi bulaşla küçük yaşlarda, hatta süt çocukluğu döneminde edindiklerini, hastalık prevalansının ilerleyen yaş ile arttığını ve bakteri eradike edilmezse enfeksiyonun yaşam boyu devam edebileceğini göstermektedir [144, 145]. Ailesel ve çevresel risk faktörlerinin konu edildiği bir çalışmada H. pylori saptanan çocukların %7,3'ünün ebeveynlerinde de H. pylori tespit edilmiştir [146]. Ülkemizden Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında ise yaşları 6 ay ile 17 yaş arası değişen H. pylori enfekte hastaların annelerinin %85, babalarının %76,3 oranında seropozitif olduğu saptanmıştır [147]. Roma E. ve ark. çalışmasında H. pylori'ye bağlı peptik ülseri olan çocukların %48'inin ailesinde ülser öyküsü olduğu rapor edilmiştir [148]. Çalışmamızda da hastalarımızın %32,4'ünün (n=44) ailesinde gastrit/peptik ülser ve %11,8'inde (n=16) ise H. pylori gastriti öyküsü mevcuttu.

Pediyatrik yaş grubunda H. pylori ilişkili gastrointestinal semptomlar, erişkin yaş grubuyla kıyaslandığında daha az görülmekle beraber, en sık görülen semptomlar; mide bölgesine lokalize karın ağrısı, retrosternal yanma, bulantı ve iştahsızlıktır [149, 150]. Singh ve ark.'nın çalışmasında üst GİS endoskopisi ile H. pylori saptanan 240 çocuk hastanın 58'inde epigastrik ağrı olduğu bildirilmiştir. [151]. Ülkemizden Ozbey G. ve ark. H. pylori ile enfekte 101 çocuk hastayı değerlendirdikleri prospektif bir çalışmada hastaların %57,4'ünde karın ağrısı olduğu gösterilmiştir [152]. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada Arslan M. ve ark. H. pylori ile enfekte 71 çocuk hastadan %74,8'inde epigastrik bölgeye lokalize karın ağrısı şikayeti olduğunu bildirmiştir [153]. Çalışmamızda da ülkemizde yapılmış diğer iki pediyatrik çalışmaya benzer şekilde hastalarımızda en sık karşılaşılan semptom karın ağrısı olup; klasik üçlü tedavi

alan gruptaki hastaların %87,3'ünde, bizmutlu dörtlü tedavi alan gruptaki hastaların %84,3'ünde mevcut idi. Karın ağrısı en sık epigastrik bölgeye lokalize idi.

Çocukluk yaş grubunda H. pylori erişkinlerden farklı olarak tipik yakınmalara neden olmayabilir. Erişkinlerden farklı olarak retrosternal yanma hissinin daha az, gece uykudan uyandıran ağrının daha sık olduğu bildirilmiştir [154]. Bizim çalışmamızda retrosternal yanma hissi klasik üçlü tedavi alan gruptaki hastaların %57,4'ünde, bizmutlu dörtlü tedavi alan hastaların %58'inde saptanmıştır.

Üst GİS endoskopisi, hem H. pylori tanısının konulmasında gerekli olan doku örneğinin alınması için, hem de gastroduodenal mukozanın değerlendirilmesi için kullanılan invaziv bir tanı yöntemidir. H. pylori'ye baēlı endoskopik gastrit bulgularının daha çok midenin antrum bölgesinde görülmesi ve çocuklarda özellikle antrumda nodüler görünümün olması tipiktir. Yaş büyüdükçe H. pylori için tipik olan bu görünümün sıklığı azalır ve erişkinlerde hemen hemen hiç görülmez [155]. H. pylori enfeksiyonu erişkinlerde daha çok ülsere neden olmakta iken çocuklarda daha çok antral nodüler gastrite neden olmaktadır [156]. Sabbi T. ve ark.'nın çocukluk yaş grubunda yaptıkları bir çalışmada H. pylori pozitif 93 olgunun %29'unda mukozal hiperemi, %52'sinde mikronodüler görünüm, %19'unda ise normal mukoza görünümü saptanmıştır [157]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise H. pylori pozitif 102 olgunun %64,7'sinde antral nodularite, %5,9'unda antral hiperemi, %1,96'sında duodenal ülser, %27,5'inde normal endoskopik görünüm saptanmıştır [158]. Bir diēer çalışmada endoskopi esnasında olguların %73,6'sında antral nodularite, %10'unda antral hiperemi, %13'nde mide ülseri, %1,2'sinde duodenal ülser saptanmıştır [159]. Çalışmamızda hastaların %85,2'sinde mide mukozasında hiperemi, %60'ında antral nodularite ve %26,7'sinde gastroduodenal ülser saptandı. Çocuklarda endoskopik olarak duodenum ve mide ülserine erişkinlere göre daha az sıklıkla rastlanır. Bunun nedeni antrumdaki H. pylori yoğunluēunun erişkinlere göre belirgin olarak daha az olmasıyla açıklanabilir [160]. Bizim çalışma grubumuzda her iki grupta 18'er kişide duodenum ve antrumda ülser saptanmıştır. Çalışmamızda bu oranın daha yüksek olmasını hasta yaş gruplarının adölesan yaş çocuklardan oluşmasına baēlı olduğunu düşünmekteyiz.

H. pylori gastritinin histopatolojik özellikleri bakteri yoğunluēu, aktif gastriti gösteren nötrofil aktivitesi, kronik mononükleer inflamasyon, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi aēısından Sydney sınıflamasına göre skorlanarak

değerlendirilmektedir [113]. Çalışmamızda her iki tedavi grubunda H. pylori yoğunluğu skoru açısından fark gözlenmedi. Endoskopide antral nodülerite saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında H. pylori yoğunluğu ve inflamasyon şiddeti değerlendirildiğinde, antral nodülerite saptanan grupta H. pylori yoğunluğu ve inflamasyon şiddeti skoru istatistiksel olarak daha fazlaydı. Antral nodüleritenin varlığı sıklıkla H. pylori kolonizasyonuna işaret ederken aynı zamanda çalışmamızda inflamasyonun şiddetinin de göstergesi idi [161-163].

Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gastrik kanser açısından predispozan histopatolojik değişikliklerdir [126, 164]. İntestinal metaplazi ve atrofik gastrit görülme sıklığı pediatrik yaş grubunda düşük oranda saptanmaktadır [165-167]. H. pylori zemininde gelişen intestinal metaplazi ve gastrik atrofi, H. pylori enfeksiyonuna sekonder pariyetal hücre hasarına bağlı ortaya çıkan bulgulardır ve sıklıkla uzun süreli enfeksiyonun sonucunda ortaya çıkmaktadırlar [168]. Pediatrik yaş grubunda, erişkinlere kıyasla enfeksiyon süresi daha kısa olduğundan intestinal metaplazi ve atrofi daha az saptanmaktadır. Nitekim çalışma grubumuzda gastrik atrofi hiç saptanmadı ve sadece 1 hastada intestinal metaplazi vardı.

H. pylori ile gastrointestinal semptomlar arasındaki ilişki net olmasa bile gastrointestinal semptomları olan H. pylori enfeksiyonlu çocuklara eradikasyon tedavisi önerilmektedir. H. pylori enfeksiyonunda peptik ülser varlığı, gastrik metaplazi ve atrofi, MALT lenfoması, geçirilmiş gastrik veya duodenal ülser sonrasında gelişen aktif H. pylori enfeksiyonu varlığı kesin tedavi endikasyonlarıdır. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, kronik ITP ve rastlantısal olarak saptanan H. pylori enfeksiyonu ise rölatif tedavi endikasyonlarıdır [6, 127-129]. Avrupa’da çocuk hastalarda H. pylori eradikasyon tedavisinde dirençli suşların gelişmesini önlemek amacıyla birinci basamak tedavi olarak PPI ve ikili antibiyotik olarak amoksisilin ve klaritromisini (ya da metronidazol) içeren klasik üçlü tedavi önerilmektedir. H. pylori tedavi protokolleri 10-14 gün süreyle alınan en az 3 ilaçtan oluşmaktadır [4]. H. pylori’ye karşı etkili 5 antibiyotik tanımlanmıştır. Amoksisilin, klaritromisin, metronidazol, tetrasiklin ve levofloksasin [169, 170]. Tedavide kullanılan diğer bir ajan olan bizmut bileşikler, antibiyotik olmamasına rağmen H. pylori üzerine bakteriyostatik etkiye sahiptir [171, 172]. Bizmut, H. pylori üzerindeki etkisini dört farklı şekilde göstermektedir; (1) bakteriyel duvar ve periplazmik alanında kompleksler oluşturarak, (2) üreaz, fumaraz, alkol dehidrogenaz ve fosfolipaz

gibi H. pylori enzimlerini inhibe ederek, (3) bakterilerin ATP sentezini engelleyerek ve (4) H. pylori'nin gastrik mukozaya yapışmasını inhibe ederek [173]. Ek olarak, sitoprotektif ve ülser iyileştirici etkileri ile mukozada gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir [174]. Ayrıca, bizmut bileşikleri antibiyotiklerle de sinerjistik bir etkiye sahiptir [175]. Kotilea K. ve ark. 2021 yılında çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada 10 günlük bizmut ve amoksisilin içeren dördümlü tedavinin etkinliğini %97,2 olarak bulmuşlardır [176]. Amoksisilin ve klaritromisin tüm yaş gruplarında H. pylori enfeksiyonuna karşı etkinliği birçok çalışmada gösterilmekle birlikte zamanla gelişen antibiyotik direncine bağlı olarak klasik üçlü tedavinin etkinliği düşmeye başlamıştır [3, 177-180]. Bu tedavi yönteminin eradikasyondaki başarısı ile ilgili literatürde çok değişik oranlar bildirilmekle beraber, artık bu tedavinin klaritromisin direncinin %15-20, metronidazol direncinin %40'ın üzerinde olduğu coğrafik bölgelerde kullanılması önerilmemektedir [6]. Ülkemizde erişkinlerde yapılan çalışmalarda H. pylori eradikasyon tedavilerinin başarısının özellikle 2000 yılından sonra belirgin olarak azaldığı eradikasyon oranının %84'ten %55'e kadar düştüğü bildirilmiştir [181]. 2020 yılında yayınlanmış çocuklarda H. pylori tedavisinde klasik tedavinin eradikasyon başarısının değerlendirildiği sistemik derlemede çocuklarda eradikasyon oranının %46-76,4 aralığında olduğu ve en düşük eradikasyon oranlarının Çin, Hindistan, Kenya ve Türkiye'de gözlemlendiği bildirilmiştir [182]. Kuloglu ve ark. H. pylori ile enfekte 109 çocuk olguda klasik üçlü tedavi ile eradikasyon oranını %70,5 olarak bulmuşlardır [183]. Bizim hastalarımızda da klasik üçlü tedavi ile eradikasyon oranı literatürle uyumlu şekilde %61,4 olarak saptanmıştır.

Klaritromisin direnci gelişiminde en önemli risk faktörlerinden birinin makrolid grubu antibiyotiklerin özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılıyor olması olduğu düşünülmektedir. Koletzko ve ark. 17 pediatrik merkez ve 1233 hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada klaritromisin ve metronidazole karşı sırasıyla %24 ve %25 oranında direnç göstermiştir [10]. Megraud ve ark.'nın 2008-2009 yılları arasında 18 Avrupa ülkesinde 32 merkezi kapsayan çok merkezli çalışmasında klaritromisine karşı direnç oranının %7-21 aralığında, metronidazole karşı direnç oranının ise %28-43 oranında olduğu gösterilmiştir [11]. Ülkemizde yapılmış 2 meta analizde ise H. pylori'nin klaritromisine direnç oranı %24,8- 36,7 aralığında, metronidazole karşı %33,7- 35,5 aralığında, Levofloksasin için %23,7, Amoksisilin için %0,9 ve Tetrasiklin için %3,5 olarak bulunmuştur [12,

13]. Ülkemiz gibi reçete dışı antibiyotik kullanımı olan ülkelerde veya özellikle solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde daha etkili fakat daha pahalı olan makrolid grubu antibiyotik reçete edilmesi eğilimi olan gelişmiş ülkelerde, klaritromisine karşı direnç gelişiminin diğer ülkelere göre çok daha önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir [184, 185]. Bu nedenlerle de ülkemiz gibi antibiyotik direnç oranlarının yüksek olduğu bölgelerde tedavi yaklaşımlarını tekrar gözden geçirmeye ve daha yüksek oranlarda eradikasyon sağlayan tedavi şekillerinin arayışına neden olmuştur. Son yıllarda klasik tedaviye alternatif olarak ampirik olarak verilecek ardışık tedavinin veya bizmutlu dörtlü tedavinin H. pylori eradikasyon tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak kullanılması erişkin hasta grubunda önerilmektedir [137, 186]. Bizmutlu dörtlü tedavinin klasik tedavi ile karşılaştırıldığı çalışmalar daha çok erişkinlerde yapılmıştır. Çocukluk yaş grubunda bu konu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizden Erdoğan ve ark. klasik üçlü tedavi ve bizmut içeren dörtlü protokolü karşılaştırmış ve eradikasyon oranlarını sırası ile %52,6 ila %72,4 gösterirken; Etik ve ark. 10 ve 14 gün bizmut içeren dörtlü protokol ile sırasıyla %92 ve %96 eradikasyon oranları ve Yozgat ve ark. 14 gün bizmut içeren dörtlü protokoller (pantoprozol + bizmut + tetrasiklin + klaritromisin / pantoprozol + bizmut + amoksisilin + klaritromisin) ile sırasıyla %90,6 ve %95,7 eradikasyon oranları bildirmişlerdir [187-189]. Uygun ve ark.'nın 240 H. pylori pozitif hasta ile yaptıkları klasik üçlü tedavi ile bizmut içeren dörtlü tedaviyi karşılaştırdıkları çalışmada grupların eradikasyon oranları sırasıyla %62,7 ve %82,3 bulunmuştur ($p=0,002$) [190]. Çalışmamızda pediatrik yaş grubunda da erişkin hasta gruplarında yapılan çalışma sonuçlarına benzer şekilde, bizmutlu dörtlü tedavi alan grupta H. pylori eradikasyon başarısı klasik tedavi alan gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla %95,8 ve %61,4 $p<0,001$). Buna paralel olarak hastaların tedavi sonrasında semptomatik rahatlama sorgulandığında bizmutlu dörtlü tedavi alan grupta semptomatik rahatlama klasik üçlü tedavi alan grupta kıyaslandığında istatistiksel olarak daha fazla saptandı ($p<0,001$).

2016 yılında güncellenen ESPHGAN/NASPHGAN kılavuzunda, H. pylori eradikasyon tedavisi sonrasında, tedavi başarısının güvenilir bir testle değerlendirilmesi gerektiği, sadece yakınmaların düzelmesinin tedavinin başarısını göstermeyeceği belirtilmekte ve eradikasyon tedavisinin başarılı olup olmadığının değerlendirmesi için ^{13}C -üre nefes testi ya da dışkı antijen testinin kullanılması önerilmektedir [4]. Bizim çalışmamızda da tedavinin etkinliğini değerlendirmek için

hastaların %23,2'sine (n=33) ÜNT ve %76,8'ine (n=109) GAT yapıldığı saptandı. Klasik tedavi alan grupta hastaların %45,7'sine (45,7) ÜNT yapılırken, %54,3'üne (n=38) GAT yapıldığı; bizmutlu dörtlü tedavi alan grupta ise %1,4 (n=1) hastaya ÜNT yapılırken, %98,6 (n=71) hastaya GAT yapılmış olduğu saptandı. Eradikasyon tedavisi sonrası tedavi etkinliğinin değerlendirildiği testlerin dağılımının her iki grupta farklı olması 3 nedene bağlanmıştır; Covid-19 pandemisi süresince ÜNT testinin yerini GAT testinin almış olması, hastanemize dönemsel olarak ÜNT kitlerinin alınmamış olması ve H. pylori ile enfekte çocuklarda bizmut ve tetrasiklin içeren tedavi rejimlerinin etkinliğinin daha yüksek olduğunu gösteren güncel çalışmaların yayınlanmış olması nedeniyle tolere edebilen hastalarda son iki yılda bu tedavi rejiminin seçilmiş olmasıdır [153].

Sonuç olarak, çalışmamızda klasik üçlü tedavinin eradikasyon başarısının çocuk hastalarda düşük olduğu ve bizmutlu dörtlü tedavinin klasik tedaviye göre daha üstün olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte bizmutlu dörtlü tedavinin H. pylori tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak önerilmesi için çok merkezli etkinlik ve yan etki çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada H. pylori enfeksiyonu tedavisinde bizmutlu dörtlü tedavi ile klasik üçlü tedavinin etkinlikleri karşılaştırıldı. Her iki grupta yaş, cinsiyet, VKİ ve H.

pylori eradikasyon tedavi deneyimi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Her iki grupta da en sık başvuru semptomları sırasıyla karın ağrısı ve retrosternal yanma idi. İki grup başvuru semptomları açısından karşılaştırıldığında sadece bizmutlu dörtlü tedavi alan grupta iştahsızlık istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p=0,002$). Hastaların endoskopik bulguları değerlendirildiğinde en sık antral hiperemi 115 (%85,2) saptanırken en sık ikinci bulgu ise antral nodülerite 81 (%60) idi. Her iki grupta endoskopik bulgular açısından istatistiksel fark görülmedi. Antral nodülerite saptanan hastaların Sydney skorlamasına göre histopatolojik değerlendirmesinde H. pylori yoğunluğu, aktivite ve inflamasyon, antral nodülerite saptanmayanlara göre istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p<0,001$). Gruplar arasında H. pylori eradikasyonun etkinliği değerlendirildi. Bizmutlu dörtlü tedavi alan grupta H. pylori eradikasyon oranı klasik üçlü tedavi alan gruptan anlamlı olarak yüksek oranda saptandı (sırasıyla %95.8 ve %61.4 $p<0,001$). Hastaların H. pylori eradikasyonu sonrası yapılan testler değerlendirildiğinde klasik üçlü tedavi alan hasta grubunda ÜNT yapılan hasta istatistiksel olarak daha fazla iken, bizmutlu dörtlü tedavi alan hasta grubunda ise GAT yapılan hasta sayısı istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p<0,001$). Hastaların tedavi sonrasında semptomatik rahatlamları sorgulandığında bizmutlu dörtlü tedavi alan grupta semptomatik rahatlama klasik üçlü tedavi alan gruba göre istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p<0,001$).

7. KAYNAKLAR

1. Misiewicz, J.J., *Helicobacter pylori: past, present, and future*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1992. **194**: p. 25-9.
2. Hooi, J.K.Y., et al., *Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis*. Gastroenterology, 2017. **153**(2): p. 420-429.
3. Aguilera Matos, I., et al., *Helicobacter pylori infection in children*. BMJ Paediatr Open, 2020. **4**(1): p. e000679.
4. Jones, N.L., et al., *Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016)*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017. **64**(6): p. 991-1003.
5. Okuda, M., Y. Lin, and S. Kikuchi, *Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents*. Adv Exp Med Biol, 2019. **1149**: p. 107-120.
6. Malfertheiner, P., et al., *Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report*. Gut, 2017. **66**(1): p. 6-30.
7. Hayashi, H., et al., *Helicobacter pylori infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. Pediatr Int, 2005. **47**(3): p. 292-5.
8. Al Furaikh, S.S., *Remission of high-grade B-cell lymphoma in a pediatric patient following Helicobacter pylori eradication*. Pediatr Int, 2011. **53**(1): p. 105-7.
9. Korotkaya, Y. and D. Shores, *Helicobacter pylori in Pediatric Patients*. Pediatr Rev, 2020. **41**(11): p. 585-592.
10. Koletzko, S., et al., *Prospective multicentre study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe*. Gut, 2006. **55**(12): p. 1711-1716.
11. Megraud, F., et al., *Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption*. Gut, 2013. **62**(1): p. 34-42.
12. Caliskan, R., et al., *Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2015. **48**: p. 278-284.
13. Kocazeybek, B. and H.B. Tokman, *Prevalence of primary antimicrobial resistance of H. pylori in Turkey: a systematic review*. Helicobacter, 2016. **21**(4): p. 251-260.

14. Marshall, B.J. and J.R. Warren, *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*. Lancet, 1984. **1**(8390): p. 1311-5.
15. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease*. JAMA, 1994. **272**(1): p. 65-9.
16. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. **61**: p. 1-241.
17. Parsonnet, J., et al., *Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma*. N Engl J Med, 1994. **330**(18): p. 1267-71.
18. Wotherspoon, A.C., et al., *Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma*. Lancet, 1991. **338**(8776): p. 1175-6.
19. Hill, R., et al., *Campylobacter pyloridis and gastritis in children*. The Lancet, 1986. **327**(8477): p. 387.
20. Drumm, B., et al., *Association of Campylobacter pylori on the gastric mucosa with antral gastritis in children*. N Engl J Med, 1987. **316**(25): p. 1557-61.
21. Goodwin, C.S. and B.W. Worsley, *Microbiology of Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am, 1993. **22**(1): p. 5-19.
22. Chan, W.Y., et al., *Modes of Helicobacter colonization and gastric epithelial damage*. Histopathology, 1992. **21**(6): p. 521-8.
23. Parsonnet, J., *Helicobacter pylori*. Infect Dis Clin North Am, 1998. **12**(1): p. 185-97.
24. Pounder, R.E. and D. Ng, *The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries*. Aliment Pharmacol Ther, 1995. **9 Suppl 2**: p. 33-9.
25. Cave, D.R., *Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori*. Am J Med, 1996. **100**(5A): p. 12S-17S; discussion 17S-18S.
26. Zamani, M., et al., *Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection*. Aliment Pharmacol Ther, 2018. **47**(7): p. 868-876.
27. Taylor, D.N. and M.J. Blaser, *The epidemiology of Helicobacter pylori infection*. Epidemiologic reviews, 1991. **13**: p. 42-59.
28. Jimenez-Guerra, F., P. Shetty, and A. Kurpad, *Prevalence of and risk factors for helicobacter pylori infection in school children in mexico*. Ann Epidemiol, 2000. **10**(7): p. 474.

29. Torres, J., et al., *A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico*. J Infect Dis, 1998. **178**(4): p. 1089-94.
30. Rowland, M., et al., *Age-specific incidence of Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 2006. **130**(1): p. 65-72; quiz 211.
31. Parsonnet, J., *The incidence of Helicobacter pylori infection*. Aliment Pharmacol Ther, 1995. **9 Suppl 2**: p. 45-51.
32. Parsonnet, J., H. Shmueli, and T. Haggerty, *Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults*. JAMA, 1999. **282**(23): p. 2240-5.
33. Perry, S., et al., *Gastroenteritis and transmission of Helicobacter pylori infection in households*. Emerg Infect Dis, 2006. **12**(11): p. 1701-8.
34. Webb, P.M., et al., *Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life*. BMJ, 1994. **308**(6931): p. 750-3.
35. Hunt, R.H., K. Sumanac, and J.Q. Huang, *Review article: should we kill or should we save Helicobacter pylori?* Aliment Pharmacol Ther, 2001. **15 Suppl 1**: p. 51-9.
36. Kivi, M., et al., *Helicobacter pylori status in family members as risk factors for infection in children*. Epidemiol Infect, 2005. **133**(4): p. 645-52.
37. Ertem, D., H. Harmanci, and E. Pehlivanoglu, *Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding*. Turk J Pediatr, 2003. **45**(2): p. 114-22.
38. Asaka, M., et al., *Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population*. Gastroenterology, 1992. **102**(3): p. 760-6.
39. Warren, J.R. and B. Marshall, *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*. Lancet, 1983. **1**(8336): p. 1273-5.
40. Wroblewski, L.E. and R.M. Peek, *Helicobacter pylori, cancer, and the gastric microbiota*. Stem Cells, Pre-neoplasia, and Early Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract, 2016: p. 393-408.
41. Alzahrani, S., et al., *Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cells*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(36): p. 12767-80.
42. Eaton, K., D. Morgan, and S. Krakowka, *Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori*. Journal of Medical Microbiology, 1992. **37**(2): p. 123-127.

43. Alm, R.A., et al., *Comparative genomics of Helicobacter pylori: analysis of the outer membrane protein families*. Infection and immunity, 2000. **68**(7): p. 4155-4168.
44. Camilo, V., T. Sugiyama, and E. Touati, *Pathogenesis of Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 2017. **22**: p. e12405.
45. Yamaoka, Y., D.H. Kwon, and D.Y. Graham, *AM r 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. **97**(13): p. 7533-7538.
46. Lu, H., et al., *Duodenal ulcer promoting gene of Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 2005. **128**(4): p. 833-848.
47. Shibayama, K., et al., *Metabolism of glutamine and glutathione via γ -glutamyltranspeptidase and glutamate transport in Helicobacter pylori: possible significance in the pathophysiology of the organism*. Molecular microbiology, 2007. **64**(2): p. 396-406.
48. Fischer, W., *Assembly and molecular mode of action of the Helicobacter pylori Cag type IV secretion apparatus*. The FEBS journal, 2011. **278**(8): p. 1203-1212.
49. Boquet, P. and V. Ricci, *Intoxication strategy of Helicobacter pylori VacA toxin*. Trends in microbiology, 2012. **20**(4): p. 165-174.
50. Bamford, K.B., et al., *Lymphocytes in the human gastric mucosa during Helicobacter pylori have a T helper cell 1 phenotype*. Gastroenterology, 1998. **114**(3): p. 482-492.
51. Malfertheiner, P., M. Venerito, and C. Schulz, *Helicobacter pylori infection: new facts in clinical management*. Current treatment options in gastroenterology, 2018. **16**: p. 605-615.
52. Abadi, A.T.B. and J.G. Kusters, *Management of Helicobacter pylori infections*. BMC gastroenterology, 2016. **16**(1): p. 1-4.
53. Ottemann, K.M. and A.C. Lowenthal, *Helicobacter pylori uses motility for initial colonization and to attain robust infection*. Infection and immunity, 2002. **70**(4): p. 1984-1990.
54. Gu, H., *Role of Flagella in the Pathogenesis of Helicobacter pylori*. Current microbiology, 2017. **74**: p. 863-869.
55. Mizote, T., H. Yoshiyama, and T. Nakazawa, *Urease-independent chemotactic responses of Helicobacter pylori to urea, urease inhibitors, and sodium bicarbonate*. Infect Immun, 1997. **65**(4): p. 1519-21.
56. Worku, M.L., et al., *Chemotactic response of Helicobacter pylori to human plasma and bile*. Journal of medical microbiology, 2004. **53**(8): p. 807-811.

57. Alm, R.A., et al., *Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen Helicobacter pylori*. Nature, 1999. **397**(6715): p. 176-180.
58. Becker, K.W. and E.P. Skaar, *Metal limitation and toxicity at the interface between host and pathogen*. FEMS microbiology reviews, 2014. **38**(6): p. 1235-1249.
59. Eaton, K.A., et al., *Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by Helicobacter pylori in gnotobiotic piglets*. Infect Immun, 1991. **59**(7): p. 2470-5.
60. Olson, J.W. and R.J. Maier, *Molecular hydrogen as an energy source for Helicobacter pylori*. Science, 2002. **298**(5599): p. 1788-90.
61. Kalali, B., et al., *H. pylori virulence factors: influence on immune system and pathology*. Mediators Inflamm, 2014. **2014**: p. 426309.
62. Oliveira, A.G., et al., *babA2- and cagA-positive Helicobacter pylori strains are associated with duodenal ulcer and gastric carcinoma in Brazil*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(8): p. 3964-6.
63. Bjornham, O., et al., *Dynamic force spectroscopy of the Helicobacter pylori BabA-Lewis b binding*. Biophys Chem, 2009. **143**(1-2): p. 102-5.
64. Mahdavi, J., et al., *Helicobacter pylori SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation*. Science, 2002. **297**(5581): p. 573-8.
65. Koniger, V., et al., *Helicobacter pylori exploits human CEACAMs via HopQ for adherence and translocation of CagA*. Nat Microbiol, 2016. **2**: p. 16188.
66. Zhao, Q., et al., *Integrin but not CEACAM receptors are dispensable for Helicobacter pylori CagA translocation*. PLoS Pathog, 2018. **14**(10): p. e1007359.
67. Hu, L.T. and H.L. Mobley, *Purification and N-terminal analysis of urease from Helicobacter pylori*. Infect Immun, 1990. **58**(4): p. 992-8.
68. Mobley, H.L., *The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration*. Aliment Pharmacol Ther, 1996. **10 Suppl 1**: p. 57-64.
69. Nilius, M. and P. Malfertheiner, *Helicobacter pylori enzymes*. Aliment Pharmacol Ther, 1996. **10 Suppl 1**: p. 65-71.
70. Ilver, D., et al., *Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging*. Science, 1998. **279**(5349): p. 373-7.
71. Yamaoka, Y., D.H. Kwon, and D.Y. Graham, *A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(13): p. 7533-8.

72. Fan, X., et al., *The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of Helicobacter pylori and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T helper cell type 1-mediated damage*. J Exp Med, 1998. **187**(10): p. 1659-69.
73. Atherton, J.C., et al., *Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 1997. **112**(1): p. 92-9.
74. Djekic, A. and A. Muller, *The Immunomodulator VacA Promotes Immune Tolerance and Persistent Helicobacter pylori Infection through Its Activities on T-Cells and Antigen-Presenting Cells*. Toxins (Basel), 2016. **8**(6).
75. Tsutsumi, R., et al., *Attenuation of Helicobacter pylori CagA x SHP-2 signaling by interaction between CagA and C-terminal Src kinase*. J Biol Chem, 2003. **278**(6): p. 3664-70.
76. Blaser, M.J., *Role of vacA and the cagA locus of Helicobacter pylori in human disease*. Aliment Pharmacol Ther, 1996. **10 Suppl 1**: p. 73-7.
77. Mobley, H.L., *Defining Helicobacter pylori as a pathogen: strain heterogeneity and virulence*. Am J Med, 1996. **100**(5A): p. 2S-9S; discussion 9S-11S.
78. Yamaoka, Y., et al., *Helicobacter pylori cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa*. Gastroenterology, 1996. **110**(6): p. 1744-52.
79. Letley, D.P., et al., *Determinants of non-toxicity in the gastric pathogen Helicobacter pylori*. J Biol Chem, 2003. **278**(29): p. 26734-41.
80. Ernst, P.B., et al., *The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1994. **205**: p. 22-8.
81. Crabtree, J.E., *Gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther, 1996. **10 Suppl 1**: p. 29-37.
82. Kuo, S.H., et al., *Novel Insights of Lymphomagenesis of Helicobacter pylori-Dependent Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma*. Cancers (Basel), 2019. **11**(4).
83. Wang, J., et al., *Negative selection of T cells by Helicobacter pylori as a model for bacterial strain selection by immune evasion*. J Immunol, 2001. **167**(2): p. 926-34.
84. Das, S., et al., *Expression of B7-H1 on gastric epithelial cells: its potential role in regulating T cells during Helicobacter pylori infection*. J Immunol, 2006. **176**(5): p. 3000-9.
85. Cadamuro, A.C., et al., *Helicobacter pylori infection: host immune response, implications on gene expression and microRNAs*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(6): p. 1424-37.

86. Tummuru, M.K., S.A. Sharma, and M.J. Blaser, *Helicobacter pylori picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells*. Mol Microbiol, 1995. **18**(5): p. 867-76.
87. Covacci, A. and R. Rappuoli, *Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell*. J Exp Med, 2000. **191**(4): p. 587-92.
88. Mitchell, H.M., et al., *Antigen recognition during progression from acute to chronic infection with a cagA-positive strain of Helicobacter pylori*. Infect Immun, 1996. **64**(4): p. 1166-72.
89. Blecker, U., et al., *The contribution of specific immunoglobulin M antibodies to the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1995. **7**(10): p. 979-83.
90. Kosunen, T.U., *Antibody titres in Helicobacter pylori infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy*. Ann Med, 1995. **27**(5): p. 605-7.
91. Cover, T.L., et al., *Serologic detection of infection with cagA+ Helicobacter pylori strains*. J Clin Microbiol, 1995. **33**(6): p. 1496-500.
92. Negrini, R., et al., *Helicobacter pylori infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa*. Gastroenterology, 1991. **101**(2): p. 437-45.
93. Crabtree, J.E., et al., *Gastric interleukin-8 and IgA IL-8 autoantibodies in Helicobacter pylori infection*. Scand J Immunol, 1993. **37**(1): p. 65-70.
94. Greiner, A., et al., *Idiotypic identity in a MALT-type lymphoma and B cells in Helicobacter pylori associated chronic gastritis*. Lab Invest, 1994. **70**(4): p. 572-8.
95. Negrini, R., A. Savio, and B.J. Appelmelk, *Autoantibodies to gastric mucosa in Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 1997. **2 Suppl 1**: p. S13-6.
96. Feydt-Schmidt, A., et al., *Reinfection rate in children after successful Helicobacter pylori eradication*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(10): p. 1119-23.
97. Sivapalasingam, S., et al., *Recurrence of Helicobacter pylori infection in Bolivian children and adults after a population-based "screen and treat" strategy*. Helicobacter, 2014. **19**(5): p. 343-8.
98. Morgan, D.R., et al., *Risk of recurrent Helicobacter pylori infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities*. JAMA, 2013. **309**(6): p. 578-86.
99. Moayyedi, P., et al., *ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia*. Am J Gastroenterol, 2017. **112**(7): p. 988-1013.

100. Gisbert, J.P. and J.M. Pajares, *Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review*. Helicobacter, 2004. **9**(4): p. 347-68.
101. Vaira, D. and N. Vakil, *Blood, urine, stool, breath, money, and Helicobacter pylori*. Gut, 2001. **48**(3): p. 287-9.
102. Kato, S., et al., *Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood Helicobacter pylori infection: a multicenter Japanese study*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(2): p. 296-300.
103. Kindermann, A., et al., *Influence of age on 13C-urea breath test results in children*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2000. **30**(1): p. 85-91.
104. Kindermann, A., et al., *Evaluation of two commercial enzyme immunoassays, testing immunoglobulin G (IgG) and IgA responses, for diagnosis of Helicobacter pylori infection in children*. Journal of clinical microbiology, 2001. **39**(10): p. 3591-3596.
105. Saez, J., et al., *Real-time PCR for diagnosing Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(10): p. 3233-7.
106. Rimbara, E., M. Sasatsu, and D.Y. Graham, *PCR detection of Helicobacter pylori in clinical samples*. Methods Mol Biol, 2013. **943**: p. 279-87.
107. Bahú, M.d.G.S., et al., *Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with Helicobacter pylori*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2003. **36**(2): p. 217-222.
108. Kalach, N., P. Bontems, and J. Raymond, *Helicobacter pylori infection in children*. Helicobacter, 2017. **22**: p. e12414.
109. Sierra, M.S., E.V. Hastings, and K.J. Goodman, *What do we know about benefits of H. pylori treatment in childhood?* Gut Microbes, 2013. **4**(6): p. 549-567.
110. Guamer, J., et al., *Helicobacter pylori diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009*. Eur J Pediatr, 2010. **169**(1): p. 15-25.
111. Yañez, P., et al., *Comparison of invasive and noninvasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of Helicobacter pylori infection in children*. Archives of medical research, 2000. **31**(4): p. 415-421.
112. Domsa, A.T., et al., *Helicobacter pylori Gastritis in Children-The Link between Endoscopy and Histology*. J Clin Med, 2020. **9**(3).

113. Dixon, M.F., et al., *Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994*. Am J Surg Pathol, 1996. **20**(10): p. 1161-81.
114. Ndip, R.N., et al., *Culturing Helicobacter pylori from clinical specimens: review of microbiologic methods*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2003. **36**(5): p. 616-622.
115. Feydt-Schmidt, A., et al., *Fluorescence in situ hybridization vs. epsilometer test for detection of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant Helicobacter pylori strains in gastric biopsies from children*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2002. **16**(12): p. 2073-2079.
116. Schabereiter-Gurtner, C., et al., *Novel real-time PCR assay for detection of Helicobacter pylori infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens*. Journal of clinical microbiology, 2004. **42**(10): p. 4512-4518.
117. Megraud, F., *Transmission of Helicobacter pylori: faecal-oral versus oral-oral route*. Aliment Pharmacol Ther, 1995. **9 Suppl 2**: p. 85-91.
118. Goodman, K.J., et al., *Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways*. Am J Epidemiol, 1996. **144**(3): p. 290-9.
119. Hulten, K., et al., *Helicobacter pylori in the drinking water in Peru*. Gastroenterology, 1996. **110**(4): p. 1031-5.
120. Queralt, N., R. Bartolome, and R. Araujo, *Detection of Helicobacter pylori DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain*. J Appl Microbiol, 2005. **98**(4): p. 889-95.
121. Tytgat, G.N., *Endoscopic transmission of Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther, 1995. **9 Suppl 2**: p. 105-10.
122. Bahu Mda, G., et al., *Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. **36**(2): p. 217-22.
123. Broide, E., et al., *Lymphoid follicles in children with Helicobacter pylori-negative gastritis*. Clin Exp Gastroenterol, 2017. **10**: p. 195-201.
124. Spechler, S.J., L. Fischbach, and M. Feldman, *Clinical aspects of genetic variability in Helicobacter pylori*. JAMA, 2000. **283**(10): p. 1264-6.

125. Nogueira, C., et al., *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. Am J Pathol, 2001. **158**(2): p. 647-54.
126. Uemura, N., et al., *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med, 2001. **345**(11): p. 784-9.
127. Bontems, P., et al., *Helicobacter pylori* Infection in European children with gastro-duodenal ulcers and erosions. Pediatr Infect Dis J, 2013. **32**(12): p. 1324-9.
128. Burgard, M., et al., *Evolution of Helicobacter pylori associated with gastroduodenal ulcers or erosions in children over the past 23 years: Decline or steady state?* Helicobacter, 2019. **24**(5): p. e12629.
129. Saleem, N. and C.W. Howden, *Update on the Management of Helicobacter pylori Infection*. Curr Treat Options Gastroenterol, 2020. **18**(3): p. 476-487.
130. Chey, W.D., et al., *ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection*. Am J Gastroenterol, 2017. **112**(2): p. 212-239.
131. Hong, J. and H.R. Yang, *Efficacy of Proton Pump Inhibitor-based Triple Therapy and Bismuth-based Quadruple Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Korean Children*. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2012. **15**(4): p. 237-42.
132. Yuan, Y., et al., *Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. CD008337.
133. Schwarzer, A., et al., *Sequential Therapy for Helicobacter pylori Infection in Treatment-naïve Children*. Helicobacter, 2016. **21**(2): p. 106-13.
134. Pacheco, S.L., et al., *Diagnosis of Helicobacter pylori infection by means of reduced-dose (1)(3)C-urea breath test and early sampling of exhaled breath*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **57**(5): p. 607-11.
135. Molina-Infante, J., et al., *Optimised empiric triple and concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in clinical practice: the OPTRICON study*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **41**(6): p. 581-9.
136. Vakil, N. and F. Megraud, *Eradication therapy for Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 2007. **133**(3): p. 985-1001.
137. Simsek, H., et al., *Alarming clarithromycin resistance of Helicobacter pylori in Turkish population*. Helicobacter, 2005. **10**(4): p. 360-1.

138. Bakir Ozbey, S., C. Ozakin, and M. Keskin, [*Antibiotic resistance rates of Helicobacter pylori isolates and the comparison of E-test and fluorescent in situ hybridization methods for the detection of clarithromycin resistant strains*]. Mikrobiyol Bul, 2009. **43**(2): p. 227-34.
139. Megraud, F. and H.P. Doermann, *Clinical relevance of resistant strains of Helicobacter pylori: a review of current data*. Gut, 1998. **43 Suppl 1**(Suppl 1): p. S61-5.
140. Oderda, G., et al., *Results from the pediatric European register for treatment of Helicobacter pylori (PERTH)*. Helicobacter, 2007. **12**(2): p. 150-6.
141. Li, B.Z., et al., *Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis*. BMJ, 2015. **351**: p. h4052.
142. Tam, Y.H., et al., *A population-based study of Helicobacter pylori infection in Chinese children resident in Hong Kong: prevalence and potential risk factors*. Helicobacter, 2008. **13**(3): p. 219-224.
143. Leung, W.-K., et al., *Isolation of Helicobacter pylori from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission*. The American journal of gastroenterology, 1999. **94**(10): p. 2881-2884.
144. Sullivan, P., et al., *Helicobacter pylori in Gambian children with chronic diarrhoea and malnutrition*. Archives of disease in childhood, 1990. **65**(2): p. 189-191.
145. Bhuiyan, T.R., et al., *Infection by Helicobacter pylori in Bangladeshi children from birth to two years: relation to blood group, nutritional status, and seasonality*. The Pediatric infectious disease journal, 2009. **28**(2): p. 79-85.
146. Wizla-Derambure, N., et al., *Familial and community environmental risk factors for Helicobacter pylori infection in children and adolescents*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001. **33**(1): p. 58-63.
147. Yilmaz, E., et al., *Seroprevalence of Helicobacter pylori infection among children and their parents in eastern Turkey*. J Paediatr Child Health, 2002. **38**(2): p. 183-6.
148. Roma, E., et al., *Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms?* Eur J Pediatr, 2001. **160**(8): p. 497-500.
149. Malfertheiner, P., et al., *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report*. Gut, 2007. **56**(6): p. 772-781.
150. Spee, L.A., et al., *Association between Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children*. Pediatrics, 2010. **125**(3): p. e651-e669.

151. Singh, M., et al., *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2006. **100**(3): p. 227-33.
152. Ozbey, G., et al., *Prevalence of Helicobacter pylori in children in eastern Turkey and molecular typing of isolates*. Braz J Microbiol, 2015. **46**(2): p. 505-11.
153. Arslan, M., N. Balamtekin, and A. Gunal, *Efficacy of a novel sequential treatment regimen containing bismuth for Helicobacter pylori eradication in Turkish children*. Helicobacter, 2020. **25**(6): p. e12757.
154. Malfertheiner, P., et al., *Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG)*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997. **9**(1): p. 1-2.
155. Elitsur, Y., Z. Lawrence, and W.E. Triest, *Distribution of Helicobacter pylori organisms in the stomachs of children with H. pylori infection*. Hum Pathol, 2002. **33**(11): p. 1133-5.
156. Yorulmaz, A., et al., *The relationship between helicobacter pylori infection and nodular antral gastritis in pediatric patients*. J Natl Med Assoc, 2022. **114**(4): p. 440-450.
157. Sabbi, T., et al., *Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in pediatric patients*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2005. **159**(3): p. 238-41.
158. Ozcay, F., et al., *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. Helicobacter, 2004. **9**(3): p. 242-8.
159. Doğan, Y., et al., *Çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonu: Yakınma endoskopik bulgu tanı yöntemleri ve tedavi sonrası eradikasyon oranlarının değerlendirilmesi Orijinal Araştırma*. Türk Pediatri Arşivi, 2007. **42**(3): p. 98-102.
160. Rowland, M., B. Bourke, and B. Drumm, *Helicobacter pylori and peptic ulcer disease*. Pediatric Gastrointestinal disease. Ontario: BC Decker Inc, 2004: p. 491-512.
161. Khan, M.Q., et al., *Endoscopic features of Helicobacter pylori induced gastritis*. Saudi Journal of Gastroenterology, 1999. **5**(1): p. 9-14.
162. Mrad, S.M., et al., *Nodular gastritis: an endoscopic indicator of Helicobacter pylori infection in children*. La Tunisie Médicale, 2012. **90**(11): p. 789-792.
163. Łazowska-Przeorek, I., et al., *Value of antral nodularity for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children*. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2015. **21**: p. 1827.

164. Kato, S., et al., *Association between gastric atrophy and Helicobacter pylori infection in Japanese children: a retrospective multicenter study*. Digestive diseases and sciences, 2006. **51**: p. 99-104.
165. Kamada, T., et al., *Evaluation of endoscopic and histological findings in Helicobacter pylori-positive Japanese young adults*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2006. **21**(1): p. 258-261.
166. Koh, H., et al., *Nodular gastritis and pathologic findings in children and young adults with Helicobacter pylori infection*. Yonsei Medical Journal, 2007. **48**(2): p. 240-246.
167. Tutar, E., et al., *Endoscopic and histopathologic findings associated with H. pylori infection in very young children*. Digestive diseases and sciences, 2009. **54**: p. 111-117.
168. Pimentel-Nunes, P., et al., *Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps II): European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European Helicobacter and microbiota Study Group (EHMSG), European Society of pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019*. Endoscopy, 2019. **51**(04): p. 365-388.
169. Mascellino, M.T., et al., *Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in Helicobacter pylori infection*. Drug design, development and therapy, 2017: p. 2209-2220.
170. Botija, G., et al., *Antibiotic resistances and eradication rates in Helicobacter pylori infection*. Anales de Pediatría (English Edition), 2021. **95**(6): p. 431-437.
171. Wagner, S., et al., *Bismuth subsalicylate in the treatment of H2 blocker resistant duodenal ulcers: role of Helicobacter pylori*. Gut, 1992. **33**(2): p. 179-183.
172. Svensson Grape, E., et al., *Structure of the active pharmaceutical ingredient bismuth subsalicylate*. Nature Communications, 2022. **13**(1): p. 1984.
173. Alkim, H., et al., *Role of Bismuth in the Eradication of Helicobacter pylori*. Am J Ther, 2017. **24**(6): p. e751-e757.
174. Ge, R., Z. Chen, and Q. Zhou, *The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infections: an update*. Metallomics, 2012. **4**(3): p. 239-43.
175. Dore, M.P., H. Lu, and D.Y. Graham, *Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy*. Gut, 2016. **65**(5): p. 870-8.
176. Kotilea, K., et al., *Efficacy and safety of bismuth-based quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication in children*. Helicobacter, 2021. **26**(4): p. e12825.

177. Pounder, R. and M. Williams, *The treatment of Helicobacter pylori infection*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 1997. **11**(S1): p. 35-41.
178. Qasim, A. and C. O'Morain, *Treatment of Helicobacter pylori infection and factors influencing eradication*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2002. **16**: p. 24-30.
179. Vaira, D., et al., *Helicobacter pylori infection from pathogenesis to treatment—a critical reappraisal*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2002. **16**: p. 105-113.
180. Savoldi, A., et al., *Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions*. Gastroenterology, 2018. **155**(5): p. 1372-1382. e17.
181. Kadayifci, A., et al., *Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years*. Clin Ther, 2006. **28**(11): p. 1960-6.
182. da Silva, F.A.F., et al., *Treatment of Helicobacter pylori infection in children: A systematic review*. World Journal of Meta-Analysis, 2020. **8**(4): p. 292-308.
183. Kuloglu, Z., et al., *A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and (14)C-urea breath test for the diagnosis and eradication of Helicobacter pylori infection in children*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008. **62**(4): p. 351-6.
184. Kalach, N., et al., *Helicobacter pylori primary resistant strains over 11 years in French children*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2007. **59**(2): p. 217-222.
185. Vécsei, A., et al., *Time trends of Helicobacter pylori resistance to antibiotics in children living in Vienna, Austria*. Helicobacter, 2010. **15**(3): p. 214-220.
186. Sezgin, O., et al., *Detection of point mutations on 23S rRNA of Helicobacter pylori and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey*. Turk J Gastroenterol, 2008. **19**(3): p. 163-7.
187. ERDOĞAN, A.F., et al., *Birinci tercih Helikobakter pilori eradikasyon tedavileri alarm mu veriyor? Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2009. **8**(2): p. 59-62.
188. Ozer Etik, D., et al., *Can the treatment duration be shortened in bismuth-containing therapies for Helicobacter pylori eradication? Turk J Gastroenterol*, 2019. **30**(8): p. 667-672.
189. Yozgat, A., et al., *Modified quadruple therapy or bismuth-containing quadruple therapy in the first-line treatment of Helicobacter pylori in Turkey*. Revista Espanola De Enfermedades Digestivas, 2020.

190. Uygun, A., et al., *The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for Helicobacter pylori*. J Dig Dis, 2007. **8**(4): p. 211-5.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ahmet Saki OĞUZ
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : TC
Medeni durumu :
İletişim adresi :
Yabancı dili : İngilizce

II. EĞİTİMİ

Tıpta Uzmanlık : SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği (2019-)
Lisans : Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006-2014)
Lise : Kırıkkale Fen Lisesi (2002-2006)

III. ÜNVANLARI

Asistan Doktor
Pratisyen Hekim

IV. MESLEKİ DENEYİMİ

Şanlıurfa Harran Devlet Hastanesi (2014-2016)
Bursa Yıldırım İlçe Sağlık Müdürlüğü (2016-2019)
SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2019-2022)
SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2022-)

V. ÜYE OLDUĞU MESLEKİ KURULUŞLAR

VI. BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

VII. BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

VIII. DİĞER BİLGİLER

1. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (ÇİYAD), Aralık 2019
2. Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Kursu, Ekim 2021
3. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Sempozyumu, Haziran 2022
4. Neonatal Resüsitasyon Programı (NRP), Mayıs 2023
5. 58. Türk Pediatri Kongresi, Mayıs 2023

9. EKLER

EK 1: AKADEMİK KURUL KARARI

EK 2: ETİK KURUL KARARI

EK 3: HASTA TAKİP FORMU



EK 1: AKADEMİK KURUL KARARI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Atatürk Sanatoryum
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-53610172-799-209621796
Konu : Tez Konusu Onayı Hk. (Dr Ahmet Saki OĞUZ)

21.02.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği uzmanlık öğrencisi Dr Ahmet Saki OĞUZ'un "Çocuklarda helicobacter pylori enfeksiyonunda klasik üçlü tedavi ile bizmut tuzu ilave edilmiş dörtlü tedavinin eradikasyon oranlarının karşılaştırılması " başlıklı tez konusunun tez danışmanının Doç Dr Suna SELBUZ olacak şekilde hastanemiz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 777-a no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir. Tezinin 17.02.2023 tarihinde akademik kurul kararı gelmiş olup, Klinik Araştırmalar yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatılması ve aynı yönetmeliğin 1.bendi uyarınca bütçesinin sorumlu araştırmacı tarafından karşılanması hususunda;

Gereğini rica ederim.

Uzm. Dr. Osman ÖRSEL
Başhekim a.
Başhekim Yardımcısı

Ek: GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları 17.02.2023.pdf

Dağıtım:

Gereği

Dr Ahmet Saki Oğuz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Bilgi

Doç Dr Suna Selbuz Çocuk Gastroenteroloji Kliniği

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: 0BAEAA12-8628-4B13-8F29-32B6119EE57F

Belge doğrulama adresi: <https://www.tuzkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>

Kuşcağz Mah. Sanatoryum Caddesi No: 271 06280 Keçiören/ANKARA 06280

Telefon No:

e-Posta: Internet.Adresi:https://www.saglik.gov.tr/

Kep Adresi:

Bilgi için: Semra TEMÜR

Birim Sorumlusu

Telefon No: 03125677000



EK 2: ETİK KURUL KARARI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2669
Konu: Etik Kurul Kararı

05.04.2023

**ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

“Çocuklarda Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Klasik Üçlü Tedavi ile Bizmut Tuzu İlave Edilmiş Dörtlü Tedavinin Eradikasyon Oranlarının Karşılaştırılması” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25 Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

EK 3: HASTA TAKİP FORMU

Hasta No: Yaş: Cinsiyet: ☐ K ☐ E

Kilo:kg(.....SDS) Boy:cm(.....SDS) VKI:
.....kg/m2(.....SDS)

Tedavi: ☐ PPI + Amoksisilin + Klaritromisin /Metronidazol ☐ PPI +Bizmut + Tetrasiklin +
Metronidazol

Mide ağrısı ne kadar süredir var? ☐ Var ☐ Yok		Süre:	
Mide ağrısı nasıl geçiyor/azalıyor ☐ kendiliğinden ☐ ilaçla ☐ dışkılama ☐ gaz çıkarma ile			
Kullandığı ilaç var mı?			
Semptom – Şikâyet		Semptom – Şikâyet	
Yemekle ilişkili mi?	☐ Evet ☐ Hayır	Disfaji	☐ Evet ☐ Hayır
Yiyeceklerle ağrı artıyor mu?	☐ Evet ☐ Hayır	Odinofaji	☐ Evet ☐ Hayır
Bulantı	☐ Evet ☐ Hayır	Ağız kokusu	☐ Evet ☐ Hayır
Kusma	☐ Evet ☐ Hayır	Kanlı kusma	☐ Evet ☐ Hayır
İshal	☐ Evet ☐ Hayır	Dirençli DEA	☐ Evet ☐ Hayır
Kabızlık	☐ Evet ☐ Hayır	Ağrılı dışkılama	☐ Evet ☐ Hayır
Karında şişlik	☐ Evet ☐ Hayır	Mide ağrısı nedeniyle tedavi kullanmış mı?(PPI)	☐ Evet ☐ Hayır
Ağza acı su gelme şikâyeti	☐ Evet ☐ Hayır	HP Eradik. tedavi almış mı?	☐ Evet ☐ Hayır
Epigastrik yanma, retrosternal yanma şikâyeti	☐ Evet ☐ Hayır	Bilinen hastalık/SKİ	☐ Evet ☐ Hayır
Epigastrik hassasiyet şikâyeti	☐ Evet ☐ Hayır	Gelişme geriliği	☐ Evet ☐ Hayır
İştahsızlık	☐ Evet ☐ Hayır	Kilo kaybı	☐ Evet ☐ Hayır
Ailede Peptik Ülser, reflü olan var mı?	☐ Evet ☐ Hayır		
Ailede HP gastriti olan var mı?	☐ Evet ☐ Hayır	Şikayet gerilemiş mi?	☐ Evet ☐ Hayır %
Tedavi bitiminde yapılan test:	☐ ÜNT ☐ Gaita HP	Sonuç: ☐ Pozitif ☐ Negatif	

Endoskopi bulguları		Sydney klasifikasyonu	
Antral hiperemi ve ödem	☐ Evet ☐ Hayır	Aktivasyon	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Antral nodularity	☐ Evet ☐ Hayır	Atrofi	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

Corpus hiperemi ve ödem	☐ Evet ☐ Hayır	İntestinal metaplazi	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Safra reflü	☐ Evet ☐ Hayır	H. pylori	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Bulbar ülcer	☐ Evet ☐ Hayır	İnflamasyon	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Hemorajik lezyon	☐ Evet ☐ Hayır		
Endoskopi sonuçları			
Antral gastrit	☐ Evet ☐ Hayır		
Antral hemorajik gastrit	☐ Evet ☐ Hayır		
Pangastrit	☐ Evet ☐ Hayır		
Bulbar ülcer	☐ Evet ☐ Hayır		
Safra reflü	☐ Evet ☐ Hayır		