T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
PEDİATRİK GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

3-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA *HELICOBACTER PYLORI* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE ARDIŞIK TEDAVİ İLE STANDART TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN ERADİKASYON BAŞARISI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. GÜNSEL KUTLUK

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2012

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
PEDİATRİK GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

3-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA *HELICOBACTER PYLORI* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE ARDIŞIK TEDAVİ İLE STANDART TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN ERADİKASYON BAŞARISI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. GÜNSEL KUTLUK

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. DENİZ ERTEM

Bu tez Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından SAG-C-TUP-070211-0032 nolu proje olarak desteklenmistir.

İSTANBUL, 2012

ÖNSÖZ

Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme yan dal ihtisasım süresince derin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime sonsuz katkı sağlayan, bu tezin yapım ve yazım aşamasında değerli fikirlerini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve hocam Prof.Dr.Deniz Ertem'e,

Her geçen gün tıp dünyasında yeni bir şeylerin keşfedildiğini ve güncel kalmanın önemini öğreten, görüşleri ve değerli önerileriyle bana yol gösteren hocam Prof. Dr. Ender Pehlivanoğlu'na,

Eğitimim süresince bilimsel desteklerini her zaman yanımda hissettiğim başta *Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Işıl Barlan olmak üzere tüm değerli hocalarıma,*

Tezimin her aşamasında çok büyük destek ve özverili katkılarını gördüğüm Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerinden Prof.Dr.Yakut Akyön Yılmaz'a ve Uzm.Dr.Engin Tutar ile Uzm.Dr.Sebahat Çam'a, tezimin istatistik değerlendirmesi ile bizzat ilgilenen Prof.Dr.Nural Bekiroğlu'na,

Birlikte zevkle ve uyum içinde çalıştığım; iyi, kötü günde hep yanımda olan değerli yan dal arkadaşlarım Uzm.Dr.Burcu Volkan, Uzm Dr.Nevzat Aykut Bayrak ve Uzm.Dr.Esra Polat ile anabilim dalımızdaki tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Gastroenterolojinin temeli olan endoskopi eğitimime içtenlikle destek veren başta Prof.Dr.Osman Cavit Özdoğan olmak üzere tüm Dahiliye Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyelerine ve uzmanlarına; Endoskopi ünitemizin özverili, candan hemşire ve personeline,

Her zaman büyük özveriyle yanımda duran aile büyüklerime, eşime ve canım oğullarım Mert ile Erkan Bora'ya,

En içten duygularımla teşekkür ederim.

Şubat, 2012 *Dr.GÜNSEL KUTLUK*

ÖZET

Giriş ve Amaç: Standart üçlü tedavi çocuklarda *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infeksiyonunda birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar antibiyotik direncindeki belirgin artış nedeni ile standart tedavinin eradikasyon başarısının düştüğünü bildirmektedir. Bu nedenle son yıllarda denenen ardışık tedavi yüksek eradikasyon oranları ile umut vaat etmektedir. Çalışmamızda çocuklarda *H. Pylori* eradikasyonunda ardışık tedavi ile standart tedavi yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırmayı ve klaritromisin (KLA) dirençli suşlarda eradikasyon başarısı açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada *H. Pylori* enfeksiyonu hızlı üreaz testi ve/veya histopatoloji ile kesinleştirilmiş 3-18 yaş arası çocuklar randomize olarak standart üçlü tedavi (lansoprazol, amoksisilin, KLA toplam 10 gün) veya ardışık tedavi (ilk 5 gün lansoprazol, amoksisilin, sonraki 5 gün lansoprazol, KLA, metronidazol, toplam 10 gün) almak üzere iki gruba ayrıldılar. Gastrik biyopsi örneklerinden Real-time polymerase zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile *H. pylori* suşlarında KLA direnci çalışıldı. Eradikasyon başarısı tedavi bitiminden 6 hafta sonra ^{14}C üre-nefes testi (^{14}C-ÜNT) ile değerlendirildi. Tedaviye uyum ve yan etkiler hastalar veya aileleri tarafından özel bir forma kayıt edildi.

Bulgular: Yüzonüç hasta çalışmayı tamamladı (61 kız, 52 erkek, yaş ortalaması 12.2±3.5). Tedavi grupları arasında demografik özellikler, klinik karakteristikler, yan etki ve tedaviye uyum açısından farklılık gözlenmedi. Tüm hasta grubunda genel *H.pylori* eradikasyon oranı %55.8 (63/113) bulundu. Her iki tedavi yönteminin de eradikasyon başarı oranı birbirine benzerdi (p=0.85) [ardışık tedavide %54.7 (29/53), standart tedavide %56.7 (34/60)]. Çalışma grubunda KLA direnci 113 hastanın 29'unda saptandı (%25.7). Klaritromisin duyarlı ve dirençli suşlarda ardışık tedavi ile eradikasyon sırasıyla %60.5 (23/38) ve %40 (6/15) oranında saptandı (p=0.23). Standart tedavi KLA duyarlı suşlarda %65.2 (30/46); KLA dirençli suşlarda ise %28.6 (4/14) oranında başarılı idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.029). Klaritromisin dirençli suşlarda ardışık tedavi ile standart tedaviye göre daha yüksek eradikasyon oranları (sırasıyla %40'a karşı %28.6) elde edilmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.82).

Sonuç: Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde standart tedavinin eradikasyon başarısı oldukça düşüktür ve ardışık tedavinin KLA dirençli suşları eradike etmede standart tedaviye çok az bir üstünlüğü mevcuttur. Bu çalışmada *H. pylori* eradikasyon oranları her iki tedavi ile de hedeflenenden çok daha düşük düzeyde bulunduğu için yüksek KLA direnci olan bölgelerde mevcut tedavi yöntemleri gözden geçirilmelidir.

Anahtar kelimeler: *H. pylori* enfeksiyonu, ardışık tedavi, standart tedavi, klaritromisin direnci, çocuk

ABSTRACT

Objectives and Study: Standart triple therapy remains the first choice treatment for *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection in children. Epidemiological studies reported that the success rate of the standard therapy for *H.pylori* infection has been decreasing because of the substantial increase in antimicrobial resistance. Hence, sequential therapy has gained attention as a promising treatment in recent years. The aim is to evaluate the efficacy of sequential therapy compared to the standart therapy in relation to clarithromycin (CLA) resistance.

Methods: In this study, children aging 3-18 years with *H.pylori* infection (confirmed with histopathology and/or rapid urease test) were randomised to receive either standard triple therapy (lansoprazole, amoxicillin and CLA for 10 days) or sequential therapy (lansoprazole, amoxicillin for 5 days, followed by lansoprazole with CLA and metronidazole for remaining 5 days). Real-time polymerase chain reaction for assessing CLA resistance was performed on gastric biopsy samples. *H. pylori* eradication was assessed by ^{14}C urea-breath test 6 weeks after the completion of the treatment. Side effects and adherence to the treatment was recorded.

Results: Hundred and thirteen children (61 female, 52 male, median age 12.2 ±3.5) completed the study. Therapy groups did not differ in any of the baseline demographic and clinical characteristics and secondary outcomes (i.e, advers effects, compliance with therapy). Overall eradication rate of *H. pylori* infection was 55.8% (63/113), and the success rate of either therapy [29/53 (54.7%) in sequential, 34/60 (56.7%) in standard therapy] was similar (p=0.85). Clarithromycin resistance was found in 29 out of 113 (25.7%) patients in the study group. Eradication was achieved by sequential therapy in 60.5% (23/38) and 40% (6/15) of CLA susceptible and resistant patients, respectively (p=0.23). The standard therapy was successful in 65.2% (30/46) of CLA sensitive and in 28.6% (4/14) of CLA resistant patients, and the difference was statistically significant (p=0.029). In CLA resistant strains, a higher rate of eradication (40%) was achieved by the sequential therapy compared to 28.6%, achieved by the standard therapy, however the difference was not statistically significant (p=0.82).

Conclusion: In the regions with high CLA resistance, the success of the standard therapy is very low and the sequential therapy have a little advantage over the standard triple therapy in eradicating CLA resistant strains. Since the overall eradication rate of either therapy is lower than expected in this study, the current treatment obtions should be revised in the areas with high CLA resistance.

Key words: *H. pylori* infection, sequential therapy, standart therapy, clarithromycin resistance, child

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
AMO : Amoksisilin
ark : Arkadaşları
BabA : Blood group antigen binding adhesin (kan grubu antijeni bağlayan adhezin) A
˚C : Derece santigrad
Cag A : Cytotoxin associated gene A (sitotoksin ilişkili gen) A
CLA : Clarithromycin
CLO test : Hızlı üreaz testi
cm : Santimetre
CTAB : Setiltrimetil-amonyum bromid
DEA : Demir eksikliği anemisi
DNA : Deoksiribonükleik asit
DOB : Delta over baseline
EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit
ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FISH : Floresan in situ hibridizasyon
FMF : Ailevi Akdeniz ateşi
frxA : Flavin oksidoredüktaz A
g : Gün
GERH : Gastroözofageal reflü hastalığı
GİS : Gastrointestinal sistem
gr : Gram
HpSA : Dışkıda *Helicobacter pylori* antijeni
H.pylori : *Helicobacter pylori*
H.Ü : Hacettepe Üniversitesi
İce A : Induced by contact with epitelium (epitele kontakt ile indüklenen) A
IF-γ : İnterferon-γ
IL : İnterlökin
KAH : Kronik akciğer hastalığı
kg : Kilogram
KLA : Klaritromisin
Kr : Kronik
M : Mol
MALT : Mucosa-associated lymphoid tissue (mukoza ilişkili lenfoid doku)
max : Maksimum
µCi : Mikroküri
MET : Metronidazol
mg : Miligram
MgCl2 : Magnezyum klorür
MHC : Major histokompatibilite kompleksi

MİK	**:** Minimal inhibitör konsantrasyon
min	**:** Minimum
µl	**:** Mikrolitre
ml	**:** Mililitre
mM	**:** Milimol
MUT	**:** Mutant
M.Ü.T.F	**:** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
NaCl	**:** Sodyum klorür
NADPH	**:** Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat dehidrogenaz
NASPGHAN	**:** North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ng	**:** Nanogram
Ort	**:** Ortalama
ÖGD	**:** Özofagogastroduodenoskopi
p	**:** Persantil
PAI	**:** Pathogenicity island (patojenisite adası)
PBP	**:** Penisilin bağlayıcı proteinler
PCR	**:** Polymerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
PNL	**:** Polimorf nüveli lökositler
PP	**:** Peyer plakları
PPI	**:** Proton pompa inhibitörü
PÜH	**:** Peptik ülser hastalığı
rdxA	**:** Nitroredüktaz A
RNA	**:** Ribonükleik asit
rpm	**:** Rate per minute
SDS	**:** Sodyum dodesil sulfat
SPSS	**:** Statistical Package for Social Sciences
T.C	**:** Türkiye Cumhuriyeti
TE	**:** Tris- Etilen diamin tetra asetik asit
Th	**:** T helper
TNF-α	**:** Tümör nekroz faktör-α
U	**:** Ünite
UHR	**:** Urea hydrolysis rate
ÜNT	**:** Üre-nefes testi
Vac A	**:** Vacuolating cytotoxin A (vakuolize edici sitotoksin) A
WT	**:** Wild type

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 1	*Helicobacter pylori* patogenezinde bakteriye ait ve konağa ait faktörler……..	5
Tablo 2	Çocuklarda *H.pylori* eradikasyonunda önerilen birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar…….	21
Tablo 3	Birinci basamak tedavi protokolleri…….	21
Tablo 4	Histopatolojik bulgular (Sydney skorlaması)……..	42
Tablo 5	Epigastrik ağrı ile endoskopik antral görünüm arasındaki ilişki…….....	43
Tablo 6	Dispeptik yakınmalar ve antral nodülarite arasındaki ilişki.	43
Tablo 7	*H.pylori* yoğunluğu ve gastrit aktivite skorunun antral görünüm ile ilişkisi……..	44
Tablo 8	*H. pylori y*oğunluğu ve kronik inflamasyon ile atral nodülarite ilişkisi……..	45
Tablo 9	Klaritromisin direnci ve histopatolojik bulgular……..	50
Tablo 10	Her iki tedavi grubunun klaritromisine duyarlı ve dirençli suşlardaki eradikasyon başarısının karşılaştırılması…….	52
Tablo 11	Tedavi gruplarında gözlenen yan etkilerin karşılaştırılması……	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1	Pediatrik yaş grubunda gastrointestinal semptomları olan hastalara *H. pylori* enfeksiyonu açısından yaklaşım……	19
Şekil 2	Pediatrik hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu tedavisinde önerilen algoritma……..	27
Şekil 3	Çalışma akış şeması……...	35
Şekil 4	Florokinolon ve klaritromisin direncini gösteren mutasyon sekanslarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılan örnek bant kalıpları modeli……..	38
Şekil 5	Hastaların ağırlık persantillerinin dağılımı……	39
Şekil 6	Hastaların boy persantillerinin dağılımı……	39
Şekil 7	Hasta grubunun yakınmaları……..	40
Şekil 8	Tedavi gruplarının yaş ve cins açısından karşılaştırılması…	46
Şekil 9	Kronik akciğer hastalığı olan grubun kronik hastalığı olmayan grupla eradikasyon başarısı açısından karşılaştırılması……...	47
Şekil 10	Tedavi gruplarının eradikasyon başarısı açısından karşılaştırılması……...	48
Şekil 11	Kronik akciğer hastalığı olan grubun kronik hastalığı olmayan grupla klaritromisin direnci açısından karşılaştırılması.……...	49
Şekil 12	Klaritromisin direnci ile eradikasyon başarısı ilişkisi…….	50
Şekil 13	Standart ve ardışık tedavi gruplarında klaritromisin duyarlı ve dirençli hastaların dağılımı…….	51
Şekil 14	Her iki tedavi grubunun klaritromisine duyarlı ve dirençli suşlardaki eradikasyon başarısının karşılaştırılması……	52

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz……	i
Özet……	ii
İngilizce özet (Abstract) ..…….	iv
Simgeler ve kısaltmalar…….	vi
Tablolar dizini..…….	viii
Şekiller dizini..……...	ix
İçindekiler..……	x
1.Giriş ve Amaç..……...	1
1.1.Giriş..……..	1
1.2.Amaç..…….....	2
2.Genel Bilgiler..……...	3
2.1.Helicobacter pylori..……...	3
2.1.1.Giriş..…….....	3
2.1.2.Mikrobiyoloji..……..	3
2.1.3.Patogenez……..	4
2.1.3.1.Virulans mekanizmaları……	5
2.2.Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu..……..	9
2.2.1.Epidemiyoloji..……..	9
2.2.2.Etiyoloji ve risk faktörleri..……...	10
2.2.3.Klinik..……..	11
2.2.3.1.GİS ilişkili bulgular ve hastalıklar.……...	11
2.2.3.2.Gastrointestinal sistem dışı bulgular……	14
2.2.3.3.Komplikasyonlar……	15
2.2.4.Tanı……	15
2.2.4.1.Non invazif tanı yöntemleri……...	16
2.2.4.2.İnvazif tanı yöntemleri……...	17
2.2.5.Tedavi…….	18
2.2.5.1.Eradikasyon tedavisi……...	20
2.2.5.1.1.Birinci basamak tedavi seçenekleri…….....	20
2.2.5.1.2.Antibiyotik direnci ve tedavi……...	22
2.2.5.1.3.Tedavi başarısızlığında izlenecek yöntemler, 2-3. basamak tedaviler……..	25
2.2.5.2.Destek tedavisi…….	28
2.2.6.Korunma…….	28

2.2.6.1. Hasta Eğitimi ve Önlemler…….. 28
2.2.6.2. Aşılama…… 28
3.Gereç ve Yöntem…… 30
3.1.Olgu seçimi ve çalışmaya alınma kriterleri…… 30
3.2.Çalışma gruplarının oluşturulması……. 33
3.3.Tedaviye uyum ve yan etkilerin değerlendirilmesi…… 34
3.4.Tedavi başarısının değerlendirilmesi……. 34
3.5.Bakteri DNA ekstraksiyonu ve antibiyotik direncinin belirlenmesi…… 36
3.6.İstatistiksel Analiz…….. 38
4.Bulgular…….. 39
4.1.Hasta grubunun demografik özellikleri…….. 39
4.2.Hasta grubunda endoskopi endikasyonu oluşturan yakınmaları…… 40
4.3.Hasta grubunda endoskopik bulgular……. 41
4.4.Hasta grubunda histopatolojik bulgular……. 41
4.5.Hasta grubunun hızlı üreaz testi (CLO test) sonuçları……... 42
4.6.Hasta grubunda endoskopi endikasyonu oluşturan yakınmalar ile endoskopik bulgular arasındaki ilişki……... 42
4.7.Hasta grubunda yakınmalar ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki…… 44
4.8.Hasta grubunda endoskopik ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişki…… 44
4.9.Tedavi grupları……... 45
4.10.Eradikasyon başarısı…… 46
4.11.Hasta grubunda antibiyotik direnci…….. 48
4.12.Tedavi gruplarında antibiyotik direnci ve tedavi başarısı üzerine etkisi……..... 51
4.13. Tedavi gruplarında tedaviye uyum ve yan etkiler……..... 53
5.Tartışma…….. 56
6.Sonuçlar…….. 71
7.Kaynaklar……... 73
8.Ekler……... 88
8.1.Ek-1: Etik kurul onayı……..... 88
8.2.Ek- 2: Hasta takip formu…… 89
8.3.Ek-3: Standart tedavi onam formu……. 93
8.4.Ek-4: Ardışık tedavi onam formu……..... 95
8.5.Ek-5: Standart tedavi hasta günlüğü..... 97
8.6.Ek-6: Ardışık tedavi hasta günlüğü……..... 99

1.GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Giriş

Helicobacter pylori (*H.pylori*) kronik gastrit, peptik ülser, gastrik lenfoma dahil olmak üzere ciddi mide hastalıkları ile ilişkisi olan bir bakteridir ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde prevalansın yüksek olması nedeniyle halk sağlığı açısından önemli bir sorun olarak kabul edilmektedir (1). Bakteri sıklıkla aile içi bulaşla yaşamın ilk yıllarında edinilmekte ve tüm yaşam boyunca devam edebilen kronik bir enfeksiyona yol açmaktadır (2). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda %90'lara varabilen yüksek prevalans bildirilmektedir (3,4).

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 (5). Bu nedenle *H.pylori* enfeksiyonunun tedavisi tüm dünyada ve her yaş grubunda önem taşımaktadır.

Son yıllarda antibiyotiklere dirençli suşların gelişmesi nedeni ile eradikasyon tedavilerinin başarısı azalmaktadır (5). Özellikle klaritromisin direnci tedavi başarısızlığında en etkin faktör olarak tanımlanmaktadır (6). Antibiyotik direncindeki artış ile birlikte tedavi başarısındaki bu düşüş, tedavide yeni alteratif arayışlarını beraberinde getirmiştir. Murakami ve ark.'larının çalışmasında klaritromisin ve imidazol türevlerinden farklı bakterisidal etki mekanizmasına sahip olan amoksisilin ile tedaviye başlamanın eradikasyon tedavisi sonrasında klaritromisine direnç geliştirme riskini azalttığı gösterilmiştir (7). Tüm bu bilgilere dayanarak son yıllarda geliştirilen ardışık tedavi standart tedaviye göre daha yüksek eradikasyon oranları ve benzer yan etki profili ile umut vaat etmektedir. Erişkin yaş grubunda her iki tedavi yöntemini karşılaştıran pek çok çalışma bulunmakla birlikte (8,9,10) pediatrik yaş grubunda bu alanda çalışmalar yeni yeni şekillenmektedir. Francavilla ve ark.'larının yaptığı çalışmada standart tedavi ile eradikasyon oranları %75 civarında iken, ardışık tedavi ile %97.3 oranında başarı elde edildiği belirtilmiştir (11). Yine aynı grubun yaptığı son çalışmada klaritromisin direncinin standart ve ardışık tedavi eradikasyon oranları ile ilişkisi araştırılmış ve dirençli

suşlarda standart tedavi ile eradikasyon başarısı %13 iken ardışık tedavi ile %81 gibi yüksek oranda tedavi başarısı elde edildiği bildirilmiştir (12).

Özellikle ülkemiz gibi yüksek *H.pylori* prevelansı ve reçete dışı antibiyotik kullanımı olan ülkelerde, antibiyotiklere direnç gelişimi ve tedavi başarısızlığının diğer ülkelere göre çok daha önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda pediatrik *H.pylori* enfeksiyonunda ardışık tedavi yönteminin ülkemizdeki etkinliğini göstermek amacı ile standart tedavi protokolü ile karşılaştırarak tedavi başarısı, tedaviye uyum ve yan etki profilinin değerlendirilmesi ve her iki tedavi metodunun antibiyotik dirençli suşlarda etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

1.2. Amaç

Bu çalışmanın amacı;

- Üst gastrointestinal sistemi (GİS) ilgilendiren yakınmalar nedeni ile endoskopi yapılan çocuklardan hızlı üreaz testi ve/veya histopatolojik inceleme sonucunda *H.pylori* ile enfekte olduğu saptanan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve daha önce eradikasyon tedavisi kullanmamış hastaların randomize edilerek iki ayrı tedavi grubuna ayrılması
  - Ardışık tedavi grubuna ilk 5 gün lansoprazol (proton pompa inhibitörü) ve amoksisilin, daha sonraki 5 gün boyunca da lansoprazol, klaritromisin ve metronidazolden oluşan toplam 10 günlük tedavi
  - Kontrol grubunu oluşturan standart tedavi grubuna ise lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan 10 günlük üçlü tedavi verilmesi
- Tedavi başlangıcından 8 hafta sonra hastalara ^{14}C üre-nefes testi (^{14}C-ÜNT) yaparak bakteri eradikasyon oranlarının saptanması
- Farklı tedavi protokollerini uygulayan hasta gruplarında tedaviye uyum, semptomların düzelmesi ve yan etkilerin hastalar veya ebeveynleri tarafından tutulan günlükler doğrultusunda değerlendirilmesi
- Çalışmaya alınan hastalarda etken *H.pylori* suşunda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile antibiyotik direncinin belirlenmesi,
- Hastalarda saptanan *H.pylori* suşunun antibiyotik direncinin tedavi protokolü ve tedavi başarısı ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Helicobacter pylori

2.1.1. Giriş

Helicobacter pylori gastrit, peptik ülser, mide kanseri ve gastrik lenfoma ile ilişkisi nedeni ile özellikle son yıllarda pek çok klinik ve mikrobiyolojik araştırmanın odak noktası olmuştur.

İlk kez 1982 yılında iki patolog, Marshall ve Waren (13), kronik gastrit ve peptik ülseri olan bir hastanın gastrik mukozasında spiral bir mikro-organizma göstermişler, böylece bakteri ve peptik ülser ilişkisini gün ışığına çıkarmışlardır. Bu bakteriye başlangıçta *Campylobacter* cinsine olan benzerliğinden dolayı "*Campylobacter-like* organism" adı verilmiştir. Daha sonra sırasıyla *Campylobacter pyloridis* ve *Campylobacter pylori* olarak adlandırılan bakteri yapılan genotipik ve fenotipik araştırmalarla 1989 yılında ayrı bir cins olduğu kabul edilerek *H.pylori* adını almıştır (14-16).

Keşfeden bilim adamlarına 2005 yılında Nobel ödülü kazandıran *H.pylori* bugün insanda en sık rastlanan enfeksiyon etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

2.1.2. Mikrobiyoloji

Helicobacter pylori gram negatif, kıvrık veya spiral biçimde, bir ucunda 4-7 flagellası bulunan, hareketli, oksidaz, katalaz, proteaz ve üreaz üreten mikroaerofilik bir organizmadır. İdeal olarak 37˚C, %98 nemli ve %5-15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda 4-7 günde ürer. Kültürde üreyen bakteriler uyku (dormant) formu olarak da adlandırılan kokoit formdadır.

Helicobacter pylori gram negatif olmakla beraber, doku örneklerinde Gram boyama tekniği ile saptanması güç olabilmektedir. Bu nedenle dokuda Warthin-Starry gümüş boyama, akridin-oranj boyama veya Giemsa boyama teknikleri kullanılarak mikroorganizma gösterilmeye çalışılmaktadır.

Helicobacter pylori'yi diğer *Campylobacter*lerden ayıran en önemli özellikleri, flagellaları sayesinde hareketli olması, farklı bir protein ve yağ asit

kompozisyonuna ve en önemlisi üreaz enzimine sahip olmasıdır. Düşük oksijen ihtiyacı, şekli ve hareketliliği, gastrik mukoza hücrelerine bağlanmayı sağlayan adhezyon molekülleri ve üreaz enzimi üretmesi, bakterinin midenin asidik ortamında yaşayabilmesini sağlayan en önemli adaptif özellikleridir. *H. pylori* midenin fundus, korpus, ve antrumunda mukus tabakasının altına; duodenumda ise gastrik metaplazinin olduğu bölgelerde mukus hücrelerinin üzerine yerleşmektedir (17,18).

Yüksek asidik mide ortamında kolonizasyonu sırasında organizma üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyum ve bikarbonata dönüştürerek gastrik asidi nötralize eder. Oluşan bu amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde önemli rol oynar. Böylece bakteri, infeksiyonun ilk adımı olan mukus tabakasına geçebilmektedir. 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. *Helicobacter pylori* ekstasellüler bir bakteridir ve invazif olmadığından epitel altına geçmez (18).

Üreaz enzimi bakterinin aynı zamanda çeşitli testler ile hızlı bir şekilde gösterilmesine de olanak sağlamaktadır. Bakterinin tanınmasına yardımcı olan diğer proteinler katalaz enzimi, gastrik mukus tabakasını sindirme özelliğine sahip proteaz enzimi, *H. pylori*'nin gastrik mukozaya kolay tutunmasını sağlayan hemaglütininler, monosit ve makrofajları aktive eden *H. pylori* lipopolisakkaritleri olarak sıralanabilir. Organizmanın bazı lipopolisakkaridlerinin yapısal olarak Lewis kan grubu antijenlerini eksprese ederek gastrik yüzey ve glandüler epitel bölgelerinde bulunan yüzey glikomoleküllerini taklit ettiği ve bu yolla vücudun savunma mekanizmalarından kurtularak kolonizasyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (19).

2.1.3. Patogenez

Helicobacter pylori ile infekte kişilerin tümünde gastrit gelişirken, neden sadece %20-30'unda peptik ülser, mide kanseri, MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoması gibi patolojilerin geliştiği tam olarak bilinmemekle birlikte, kişiye ait genetik, immünolojik özellikler, çinko, selenyum gibi element eksiklikleri, C, A ve E vitamin eksiklikleri, sigara, diyet gibi çevresel faktörler ve bakteriye ait patojenik özelliklerin rolü olduğu kabul edilmektedir (20).

Mide mukoza bariyeri bakteriyel enfeksiyonlara karşı oldukça iyi korunmuştur. Yoğun asidik ortam bunda önemli bir rol oynamaktadır. *Helicobacter pylori* mide asiditesinin daha düşük olduğu antrum bölgesine öncelikli olarak yerleşir, kendine has virülans faktörleri sayesinde immün savunma mekanizmalarından kaçarak inatçı bir kolonizasyona neden olur ve eradike edilmezse yıllar boyu persiste eder.

Helicobacter pylori enfeksiyonu patogenezinde gastrik mukozada inflamasyon ve hasar oluşumunda çevresel faktörler ve bakterinin fenotipik özelliklerinin yanı sıra konakta fizyolojik ve histolojik değişikliklerin gelişmesini tetikleyen inflamatuar mediatörlerin salınması da rol oynamaktadır. Konakta peptik ülser gibi doku hasarına neden olabilen bu histolojik değişikliklerin bakteriyel aktiviteden çok konağın immun cevabı sonrası geliştiği öne sürülmektedir (20,21).

2.1.3.1. Virulans mekanizmaları

Helicobacter pylori enfeksiyonunun patogenezinde rol oynayan faktörler bakteri ve konağa ait faktörler olmak üzere iki ayrı grupta incelenmektedir (Tablo1).

Tablo1. *Helicobacter pylori* patogenezinde bakteriye ait ve konağa ait faktörler

Helicobacter pylori	**Konak**
Ortak faktörler • Üreaz • Katalaz • Vakuolize edici sitotoksin • Lipopolisakkaridler • Flagellinler • Adhezinler Varlığı değişken olanlar • Cag A • Cag A PAI • Vac A alelleri • İce A varyantları • Lewis antijenleri	• Sitokinler • Büyüme faktörleri • Lewis antijenleri • Class II MHC • Epitel bariyeri • Asit sekresyonu • Mukus üretimi

PAI: pathogenicity island; MHC: major histocompatibility complex
Cag A: cytotoxin associated gene A; vac A: vacuolating cytotoxin A
İce A: induced by contact with epitelium

2.1.3.1.1. *Bakteri ilişkili faktörler*

Bakteriyel virulans faktörleri kolonizasyondan ve bakteri canlılığı ile enfeksiyonun devamlılığını sağlamadan sorumlu olanlar ve peptik hastalığı indükleyerek doku hasarından sorumlu olanlar olarak iki ana gruba ayrılabilir. Kolonizasyondan sorumlu olan faktörler bir çok enterik bakteri için yaşanması mümkün olmayan asidik ortamda *H.pylori*'nin yaşamını sürdürebileceği korunaklı bir ortam sağlayarak, zararlı etkenlerden uzak durabilmesine ve böylece kolonizasyonunu rahatça sürdürebilmesine neden olurken, doku hasarlanmasından sorumlu olan faktörler genel olarak intraepitelyal invazyonu olmayan bu bakterinin gastrik mukozada hasar oluşturmasına katkıda bulunurlar.

Virulans faktörleri aynı zamanda tüm *H. pylori* suşları arasında ortak olan faktörler ve tüm suşlarda bulunmayıp, değişik hastalık belirtileriyle ilişkili olan faktörler olarak da sınıflanabilir.

Helicobacter pylori'nin ürettiği ortak faktörler arasında üreaz, katalaz ve lipopolisakkaridler inflamasyonu indükleyerek de patogenezde önemli rol oynamaktadırlar. Üreaz midenin asit ortamına adaptasyonda rol oynar ve aynı zamanda immunglobulin G ve A üretimini indükleyen potent bir antijendir. Katalaz hidrojen peroksitten reaktif oksijen metabolitlerinin oluşmasını engelleyerek bakterinin konakta yaşamasını sağlar. *H. pylori*'nin dış membran lipopolisakkaritleri ise konağın immun sisteminde kompleman kaskadını zayıf da olsa aktive etmektedir. *H. pylori*'nin gastrik epitele tutunmasında aktif rol oynayan adhezinlerden birisi de BabA (blood group antigen binding adhesin A) olarak adlandırılan kan grubu antijeni bağlayıcı adhezindir. Bab A pozitifliğinin yüksek interlökin (IL)-8 yanıtına yol açtığı ve *H.pylori* ile enfekte olan hastalarda BabA ve BabA2 varlığında duodenal ülser ve gastrik adenokarsinom olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (22).

Değişken bakteriyel faktörler ise sitotoksin-ilişkili gen antijeni (cagA), vakuolize edici sitotoksin antijeni (vacA) ve epitele kontakt ile indüklenen antijeni (iceA) içeren virulans faktörleridir. Bu sitotoksik virulans faktörleri özellikle bakteriyel yapışma sonrasında mikrovillusları kaybolan bölgelerde epitel yıkımına yol açmakta ve açığa çıkan ürünler lamina propriada inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olmaktadır (23).

Sitotoksin-ilişkili gen antijeni (Cag A) *H. pylori*'nin en önemli virülans faktörlerinden biridir. Gastrik epitelyal hücrelere Cag A proteini translokasyonu konak hücresinin yaşam siklus kontrolunde karışıklığa ve iskelet yapısında yeniden düzenlenmeye neden olur. Sitotoksin-ilişkili gen antijeni (Cag A) pozitif suşlarda negatif olanlara göre daha güçlü bir IL-8 yanıtı vardır. Aynı zamanda Cag A pozitif suşların DNA-düzenleyici enzimlerin ekspresyonunu uyararak tümör supresör p 53 geninde mutasyonların birikimine neden olduğu da bilinmektedir (21). Peptik ülseri olan *H. pylori* ile enfekte çocuklarda Cag A'nın in situ ekspresyonunun arttığı gösterilmiş ve peptik ülser hastalığının patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (24).

H. pylori suşlarında bulunan VacA toksininin de patogenezde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Vakuolize edici sitotoksin (vac A) ekspresyonu inflamatuar sitokinlerin salınımını uyararak inflamasyonu arttırır ve gastrik hücrelerde mitokondriyal membrana etki ederek apopitozu indükler (25). Apopitoz toksin hasarını sınırlayan bir konak defans stratejisi olmakla beraber sonrasında gelişen otofagozom formasyonu bakterinin replikasyonunu ve sağkalımını arttırmaktadır (26). Vakuolize edici sitotoksinin epitelde vakuolizasyon yapması, apopitozu indüklemesinin dışında, asit sekresyonunu inhibe edici, pepsinojen salgısını artırıcı, hücre proliferasyonunu inhibe edici, parasellüler permeabiliteyi artırıcı, mitokondriyal hasar yapıcı etkisi vardır. Ayrıca epitelin apikal plazma membranında porların oluşmasına yol açarak, çeşitli anyonların lümene geçişine neden olmakta, böylece bakterinin besin sağlamasında önemli bir rol oynamaktadır (23).

Ice A geni restriksiyon endonükleaza benzer bir yapıdadır. Bazı bölgelerde peptik ülserli hastalarda daha sık olarak bulunduğundan Ice a1 allelik varyantın bu hastalığa yatkınlığı arttırdığı öne sürülmüştür (20).

Homan ve ark.'larının bir çalışmasında cag A ve vac A s1 genotiplerinin ciddi gastrit ve yoğun bakteri yükü ile ilişkisi gösterilmiş; virulans faktör gen ice A ise histopatolojik inflamasyonun şiddeti açısından prediktif bulunmamıştır (27).

2.1.3.1.2. *Konak İlişkili Faktörler*

Konak immün yanıtının ayrıntılı olarak bilinmesi bakterinin konak defans mekanizmalarını aşabilme, hücresel proliferasyon ve apoptozdaki rolünü anlamak açısından oldukça önemlidir. Konağın gastrik epitel hücreleri, *H. pylori* enfeksiyonuna verilen yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. *H. pylori* noninvazif bir bakteri olarak kabul edilmesine karşın, konakta oldukça yoğun bir immun yanıta neden olduğu bilinmektedir (21). İlk aşamada konak epitel hücreleri Lewis antijenleri ve sınıf II majör histokompatibilite kompleksi (MHC Class II) antijenlerini de içeren bazı molekülleri eksprese etmekte ve bu moleküller *H. pylori* için reseptör görevi görmektedir (28). *H. pylori*'nin bağlanması ile veya çözülebilen bakteriyel faktörler aracılığı ile epitel hücrelerin aktivasyonu gerçekleşmekte ve yakın zamanda anlaşılmaya başlanmış olan sinyal mekanizmalarının devreye girmesi ile hücre fonksiyonu ve fenotipinde değişimler oluşmaktadır. Enfeksiyon, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını uyarmanın yanı sıra, hücre yüzey proteinlerinin ekspresyonunu da indüklemekte ve diğer hücre tipleri ile etkileşime aracılık etmektedir. Enfeksiyonun direkt etkisi, immün hücrelerin aktivasyonundan kaynaklanan etkiler ile birlikte epitel hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve hücre ölümüne yol açmaktadır (21,22). Hasarlanmış epitel bölgesine nötrofillerin yanı sıra, T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar göç eder. IL-1β, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interferon-γ (IF-γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar. IL-8 epiteliyal kaynaklı nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi ile inflamatuar yanıtta önemli rol oynar. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu hücre büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırarak da hücre fonksiyonunu bozmaktadır (29). Bu yolla *H. pylori* gastrik mukozada meydana gelen hasarın onarılmasını da engellemektedir.

Gastrik epitelin en önemli fonksiyonu olan asit salgısı da nöral, endokrin ve immün faktörlerin kontrolü altındadır (21). Özellikle antral yerleşimli *H. pylori* enfeksiyonunda gastrin salınımının arttığı, asit salgısını inhibe eden somatostatin salınımının ise azaldığı belirlenmiştir (30). Bunun sonucunda artan gastrik asit üretimi peptik ülser hastalığına zemin hazırlamaktadır (30). Çocuklarda daha nadir görülen korpus predominan gastritte ise asit salgısı azalır ve intestinal metaplazi ile gastrik adenokarsinoma öncülü olan atrofik gastrit gelişimi riski artar (31).

Helicobacter pylori enfeksiyonu sırasında gastrik epitelin bariyer fonksiyonunda ve mukus üretiminde de değişiklikler oluşmakta (21,22) ve gastrik epitelin makromoleküllere karşı geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir (32).

Helicobacter pylori'nin etken olduğu gastrit patogenezinde Peyer plakları (PP) da önemli rol oynamaktadır. Kiriya ve ark. PP-null farelerde *H. pylori*'ye bağlı gastrit gelişmediğini göstermişlerdir (33) Bir başka çalışmada Nagai ve ark. Peyer plaklarının gastrik mukozada CD4 T-hücre cevabını düzenleyip indüklediğini destekleyen bulgular saptamışlardır (34).

2.2. Çocuklarda *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu

2.2.1. Epidemiyoloji

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan bakteriyel enfeksiyonlar arasındadır ve bu nedenle özellikle gelişmekte olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bugün dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H. pylori* ile infekte olduğu kabul edilmektedir.

Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde çocukluk çağındakilerin %0-5'i, 20 yaş civarındakilerin ise %10-20'sinin bakteri ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Seropozitivite yaşla birlikte her yıl %0,3-1 oranında artarak yetişkinlerde %30-50'e ulaşmaktadır (35).

Hastalık prevalansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da azalma eğiliminde iken, Asya ve gelişmekte olan ülkelerde hala yüksek seyretmektedir (36). Gelişmekte olan ülkelerde prevalans çok daha yüksektir ve çocuklar enfeksiyonu genelde küçük yaşlarda edinirler.

Gambia'da serolojik prevalans oranları 20 aydan küçük bebeklerde %15, 40-60 ay arası çocuklarda %46 olarak bulunmuştur (37). Adölesan çağa geldiklerinde çocuk nüfusun neredeyse %65'i *H. pylori* ile infekte olmaktadır (38). Ertem ve ark.'nın ülkemizde 320 sağlıklı okul çocuğunda *H. pylori* prevalansını araştırdığı çalışmada 29-51 ay arası çocuklarda prevalans %18.2 iken 10 yaşın üstünde bu oran %62.9'a çıkmaktaydı (4).

Endüstriyelleşmiş toplumlarda ise *H. Pylori* enfeksiyonu insidansındaki düşüş ile birlikte peptik ülser hastalığı ve gastrik kanser görülme sıklığında da

azalma gözlenmektedir. Bazı ırk ve etnik gruplarda prevalansın daha fazla saptanması genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmüş, ancak nedeni kesin olarak anlaşılamamıştır (35).

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar bakteriyel, konağa ait, genetik ve çevresel faktörler gibi çeşitli etmenlerin *H. pylori* enfeksiyonu etiyolojisinde rol aldığını göstermektedir.

İnsandan insana bulaşta olası yolların fekal-oral, oral-oral, ve gastro-oral olduğu düşünülmektedir. Bulgular muhtemelen dental plaklarda kolonize olan bakteriler aracılığı ile de insandan-insana yayılımı desteklemekle birlikte hala tam olarak kanıtlanamamıştır.

Aile içi bulaşla ilgili çalışmalarda çocukların *H. pylori* suşunu genellikle enfekte annelerinden edindikleri saptanmıştır (39). Nahar ve arkadaşlarının aile içi geçişi araştırdığı bir çalışmada etken *H. pylori* şuslarının genotipi DNA fingerprinting yöntemi ile belirlenmiş ve enfekte çocuklardan izole edilen suşların %46'sının annelerindeki suşlarla aynı olduğu saptanmıştır(40). İran'da yapılan bir çalışmada yemek alışkanlıkları ile ilişkili olarak ortak tabak ve bardak kullanan ailelerde aile içi *H. Pylori* enfeksiyonu prevalansının belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır(41).

Helicobacter pylori epidemiyolojisi ile ilgili son dönemde yapılan araştırmalarda hastalık prevalansının artan yaş ve özellikle düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyenik yaşam koşulları ve kalabalık ev ortamı ile birebir pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,42). Bu durum gelişmekte olan ülkelerde yaşam şartlarına bağlı daha belirgin iken ABD gibi gelişmiş ülkelerde de toplumun düşük sosyoekonomik düzeydeki kesiminde hastalık prevalansı ters orantılı olarak artmaktadır.

Bakteriyel faktörler de *H. Pylori* enfeksiyonunun klinik manifestasyonunda rol oynayabilir. Farklı fenotipik özellik gösteren bakteri suşlarında farklı klinik özellikler görülebilir. Örneğin vakuolize edici sitotoksin pozitif enfeksiyon etkeninde endoskopik olarak çok daha belirgin gastropati ve inflamasyon gözlenebilir.

Konağa ait faktörler özellikle *H. pylori* enfeksiyonu edinilmesinde rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonun spontan eradikasyonu çocuklarda erişkinlere göre

daha sık görülmektedir (yılda %2 oranında). Hipoklorhidri *H. pylori* kolonizasyonuna daha uygun bir zemin hazırlar. Bununla birlikte bakteri atrofik veya metaplastik epitel dokusuna yerleşemez, kolonize olması için normal gastrik epitel hücre yapısı gerekmektedir.

Genetik faktörler de *H.pylori* enfeksiyonunda rol oynar. Peptik ülser hastalığında monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek konkordans bulunmuştur.

Çevresel faktörlere yönelik çalışmalar da enfeksiyon edinilmesine ışık tutmaktadır. Su kaynaklarından (43) veya vektörler aracılığı ile enfeksiyon edinilmesine dair (44) çalışmalar bulunmaktadır.

2.2.3. Klinik

2.2.3.1. GİS ilişkili bulgular ve hastalıklar

2.2.3.1.1. *Tekrarlayan karın ağrısı*

Pediatrik yaş grubunda *H.pylori* enfeksiyonunu işaret eden belirli bir klinik tablo bulunmamakta ve çoğu çocuk hastada enfeksiyon asemptomatik seyredebilmektedir. Tekrarlayan karın ağrıları okul çocukluğu döneminde sık rastlanan bir semptom olmakla birlikte, *H. pylori* enfeksiyonu ile net olarak ilişkilendirilememiştir (45,46). Bu nedenle tekrarlayan fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda özellikle *H.pylori* enfeksiyonu araştırmaya yönelik non-invazif veya endoskopik incelemeye dayanan tetkikler önerilmemektedir. Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle epigastrik bölgeye lokalize ağrıların *H. pylori* ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir(47).

2.2.3.1.2. *Akut Enfeksiyon*

Akut dönem çoğunlukla asemptomatiktir. Bazı hastalarda bulantı, kusma, üst karın bölgesinde ağrı gibi semptomlarla karakterize üst gastro-intestinal sistem hastalığı gelişebilir. Semptomlar 3-14 gün, genellikle bir haftadan az sürer. Besin zehirlenmesi

tablosuna benzetilebilir. Alındıktan sonra bakteri yıllarca midede kalır, kolonizasyona karşı serolojik yanıt oluşur (48).

2.2.3.1.3. *Gastrit*

Helicobacter pylori ile kolonize çocukların tümünde kronik gastrit gelişir (49). Buna rağmen hastaların çoğu asemptomatik kalır ve klinik bulgu vermez. Bir kısım hastada ise gastritin oluştuğu bölgeye ve meydana gelen hasarın şiddetine göre duodenum ülseri, gastrik ülser, atrofik gastrit, mide kanseri, MALT lenfoması gibi patolojiler meydana gelir. Gastrik mukozadan *H. pylori*'nin eradike edilmesi sonucu mukozanın iyileştiği bilinmektedir (49,50), bu nedenle uzlaşı kararlarına göre endoskopik inceleme sırasında tesadüfen de olsa saptanan *H.pylori* gastritinde uzun dönem komplikasyon gelişmesini engellemek amaçlı tedavi önerilmelidir(51).

2.2.3.1.4. *Peptik ülser hastalığı*

Helicobacter pylori ile enfekte çocukların öyküsünde anoreksi, kilo kaybı, solukluk, yemeklerle ilişkili, özellikle gündüz sosyal hayatı etkileyen ve gece de devam edebilen epigastrik ağrı, hassasiyet, kusma, hematemez veya melena şeklinde tarif edilen GİS kanaması gibi yakınmalar peptik ülser hastalığının belirtisi olabilir. Uzlaşı kararlarına göre altta yatan peptik ülser gibi organik hastalıkları isaret eden durumlarda özofagogastroduodenoskopi yapılması önerilmektedir (51).

Gastrik ve duodenal ülser genel olarak peptik ülser hastalığı olarak adlandırılır. Erişkin çalışmalarında gastrik ülserin en sık nedeni olarak steroid dışı antiinflamatuar ilaç kullanımı kabul edilmekle birlikte gastrik ülserli hastaların %60'ında *H.pylori* enfeksiyonu da saptanmıştır (52). Çocuklarda ise gastrik ülser çok nadir görülmektedir ve genellikle sekonder nedenlere bağlıdır (49). Bu nedenle çocuklarda sadece gastrik ülser ile *H.pylori* ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Helicobacter pylori enfeksiyonu çocuklarda primer duodenal ülserlerin en önemli nedenidir. Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada peptik ülser saptanan 43 çocuğun %53'ünde *H. pylori* pozitif saptanmıştır (53). Rick ve ark.'nın çalışmasında ise 51 çocuğun 17'sinde peptik ülser bulunmuş; bu hastaların da 16'sında *H.pylori* saptanmıştır(54).

Duodenal ülserli çocuklarda *H.pylori* genellikle antral mukozada izlenmektedir (55). Antral mukozadaki bakteriyel enfeksiyonun hangi mekanizma ile duodenumda ülsere neden olduğu konusu tam olarak bilinmemekle birlikte antrumda *H.pylori* enfeksiyonu ile duodenumda gastrik metaplazi birlikteliğinin duodenal ülser riskini arttırdığı gösterilmiştir (56). Bunun sonucunda etiyolojide antral gastritin asit sekresyonunu arttırdığı ve *H.pylori*'nin duodenumda gastrik epitelin olduğu metaplazi adacıklarında kolonize olarak yüksek asidite ile birlikte doku hasarını başlattığı düşünülmektedir(56). Genellikle başlangıç bölgesi olarak bulbusda yerleşim söz konudur. Kolonizasyon ve gastrik metaplazi sonrasından ülserin öncü lezyonu olan aktif duodenit gelişir (57). *Helicobacter pylori* eradikasyonu ile duodenal ülserin tedavisi mümkündür (49). Ülser tedavi edilmediğinde kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.

2.2.3.1.5. *Gastrik kanser*

Dünya genelinde mide karsinomu en sık görülen solid tümörler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Uluslararası Kanser Çalışma Grubu 1994'de *H. pylori*'yi grup 1 karsinojenik olarak bildirmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar da gastrik kanserle *H. pylori* enfeksiyonu arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (58). Özellikle son yıllarda antrum ve mide korpus kanseri oranlarındaki düşüş *H. pylori* prevalansındaki azalma ile paraleldir (59). Bununla birlikte çocukluk çağında verilen *H. pylori* eradikasyon tedavisinin erişkin dönemde gastrik malignite gelişiminden koruduğunu gösteren bir çalışma da bulunmamaktadır. Çocuk yaş grubunda edinilen *H. pylori* enfeksiyonun erişkin yaşlarda gastrik kanser gelişimi riski ile ilişkisini göstermek için daha çok çalışma gereklidir. Yine de ailesinde gastrik kanser öyküsü olan semptomatik çocukların *H. pylori* açısından taranması önerilmektedir (60).

2.2.3.1.6. *Gastrik MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoması*

Helicobacter pylori infeksiyonu ile direkt ilişkilendirilen ikinci tümöral oluşum mide lenfoması yani mukoza ile ilişkili lenfoid doku tümörüdür (MALT). Mukoza ile ilişkili lenfoid doku tümörünün *H. pylori* ile ilişkisi mide kanserinden çok daha belirgindir; öyle ki MALT lenfoması olan hastaların %72-98'inde *H. pylori* pozitifliği, ortalama % 70'inde ise CagA pozitifliği saptanmış, *Helicobacter pylori*

eradikasyonundan sonra da olguların %70-80'inde gerileme olduğu gözlenmiştir. Patogenezde *H.pylori*'nin neden olduğu kronik antijenik stimülasyonun rol oynadığı, buna bağlı olarak poliklonal lenfoid yanıtın uyarıldığı, sonrasında neoplastik transformasyonun geliştiği ileri sürülmektedir (61).

2.2.3.1.7. *Gastroözofageal reflü hastalığı*

Gastroözofageal reflü hastalığı (GERH) ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki kesin değildir ve çocuklarda yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Moon ve ark. *H. pylori* enfeksiyonu olan 16 hastanın 13'ünde; 404 hastadan oluşan kontrol grubunda ise %38.1 hastada reflü özofajit saptamış ve GERH ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında pozitif ilişki olduğunu öne sürmüştür (62). Bununla birlikte GERH ile *H.pylori* arasında herhangi bir birliktelik saptamayan çalışmalar da mevcuttur (63).

2.2.3.2. Gastrointestinal sistem dışı bulgular

Son yıllarda *H. pylori* enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi (DEA), büyüme geriliği, astım, atopi gibi GİSdışı bulgular arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çok çalışma bulunmaktadır (64-68).

Helicobacter pylori enfeksiyonu ile DEA arasındaki ilişkiyi tanımlamak için iki farklı teori öne sürülmektedir. Birinci teoride kronik enfeksiyonun kemik iliğindeki demir depolarını azalttığı, ikinci teoride ise *H. pylori* enfeksiyonu sonucu gelişen pangastritin gastrik asiditeyi olumsuz etkileyerek non-heme demir absorpsiyonunu azalttığı öne sürülmektedir (64). Oldukça yeni tamamlanan randomize kontrollü bir çalışmada *H. pylori* eradikasyonunun hemoglobin ve serum ferritin düzeylerinde artış ve DEA'nde düzelme sağladığı bildirilmiştir (65). Bununla birlikte *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı DEA ile düşük sosyoekonomik düzey ve bununla ilişkili kötü beslenme, altta yatan başka bir kronik hastalık gibi diğer etiyolojik faktörlerin neden olduğu DEA'ni birbirinden ayırt etmek mümkün olmayabilir.

Büyüme geriliği ve *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki halen netleşmemiştir ve tartışılmaktadır (66,67). Bunun nedeni büyüme geriliğinin *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı malabsorpsyon ve azalmış iştaha bağlı olabileceği gibi düşük

sosyoekonomik düzey, beslenme eksikliği gibi farklı etmenlere de bağlı olabilmesidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* enfeksiyonu ile büyüme geriliği ilişkisini araştıran çalışmalar (66,67) bulunmakla birlikte eradikasyon sonrasında büyüme hızında artışı gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Gelişmiş ülkelerde alerjik hastalıklar artarken *H. pylori* prevalansı azalmaktadır. İmmun sistemi etkileyen her iki durumda da farklı sitokin yanıtları oluşmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonuna karşı Th1 bağışıklık yanıtı uyarılır. Çam ve ark.'nın yaptığı çalışmada çocukluk döneminde edinilen *H. pylori* enfeksiyonunun immün sistemi modüle ederek atopiye özgü Th2 yanıtını baskılayabildiği gösterilmiş (68), bununla birlikte *H. pylori* enfeksiyonunun atopik hastalıklardan koruduğuna ilişkin bir sonuç elde edilememiştir.

2.2.3.3. Komplikasyonlar

Perforasyon, üst GİS kanaması, kronik demir eksikliği anemisi, ülser sonrasında yara iyileşmesine sekonder mide-çıkış obstrüksiyonu gelişimi *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili peptik ülser hastalığının olası komplikasyonları arasında sayılmaktadır.

Yine *H.pylori* enfeksiyonunun indüklediği hipoklorhidrinin sekonder salmonelloz, giardiazis gibi enterik enfeksiyonlara neden olabileceği öne sürülmektedir (69).

Gastrik MALT lenfoması, mide korpus veya antrumundan köken alan adenokarsinom gibi maligniteler de uzun dönemde *H. pylori* enfeksiyona bağlı gelişebilecek komplikasyonlardandır (60,69).

2.2.4. Tanı

Tekrarlayıcı karın ağrısı olan veya aile içi enfeksiyon öyküsü olsa bile asemptomatik seyreden çocuklarda *H. pylori* açısından tarama yapılması önerilmemektedir (70). Bununla birlikte endoskopik olarak kanıtlanmış gastrik veya duodenal ülser, radyolojik olarak gösterilmiş duodenal ülser, histolojik olarak gastrik MALT lenfoması bulgularının saptanması, patolojik olarak kanıtlanmış gastrik metaplazi veya atrofik gastrit, gastrik kanser için pozitif aile öyküsü, tedaviye dirençli açıklanamayan DEA öyküsü olan çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu açısından tarama endikasyonu bulunmaktadır (69,70).

Helicobacter pylori eradikasyonunun önem taşıdığı komplike peptik ülser hastalığı veya gastrik lenfoması olan çocuklarda veya tedavi sonrası semptomları devam eden hastalarda da konfirmasyon amaçlı noninvazif tanı yöntemleri kullanılabilir (70).

2.2.4.1. Non invazif tanı yöntemleri

Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısı endoskopik biyopsi materyaline uygulanan hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme gibi invazif yöntemlerle konabildiği gibi; kanda seroloji bakılması, dışkıda *H. pylori* antijeni aranması, $^{13-14}$C üre-nefes testi gibi noninvazif tanı metodları da mevcuttur. *H. pylori* enfeksiyonu tanısında ideal test noninvazif, kolaylıkla ulaşılabilir, ucuz ve yüksek güvenirlikli olmalıdır. Bunların yanında *H. pylori* kolonizasyonu ile enfeksiyonunu ayırt edebilmelidir. Bu anlamda özellikle süt çocukluğu döneminde geçerli bir test bulunmamaktadır.

Pediatrik popülasyonda *H. pylori* immunglobulin G serolojik testin spesifitesi %78, sensitivitesi %69, pozitif prediktif değeri ise sadece %31'dir. Sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler etnik ve coğrafik popülasyonlara göre farklılık gösterebilir. Küçük çocuklarda antikor düzeyleri büyük çocuk ve erişkine göre daha düşüktür ve çocuklar için yaşa uyarlanmış standardize antikor değerleri henüz netleşmemiştir. Test negatif olduğunda *H. pylori* varlığını dışlamak açısından değerlidir. Antikor titreleri tedavi sonrasında da 6-12 aya kadar yüksek kalabilir, bu nedenle European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) ve North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) klinik kullanımda serolojik testleri önermemektedir (70).

Dışkıda *H. pylori* antijen tayini tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında tanısal amaçlı kullanılabilir. Tedavi öncesinde prevalans saptamaya yönelik epidemiyolojik çalışmalarda tarama amaçlı, tedavi sonrasında ise eradikasyonu değerlendirme ve takip amaçlı kullanılmaktadır. Raguza ve ark çalışmasında gelişmekte olan ülkelerde dışkıda monoklonal antijen tayini testi 7 yaşın altındaki çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu tanısında %100 sensitif ve %97.7 spesifik bulunmuştur. İki yaş altı çocuklarda ise sensitivite ve spesifite %100'ü bulmaktadır (71).

İdrarda, dışkıda ve tükürükte *H. pylori* DNA PCR yöntemi ile antijen tayini de (72) yapılabilmekle birlikte sensitivitesi serolojiden de düşüktür (73). Yine PCR yöntemi ile *H. pylori* üreaz geninin parçasına karşı üretilen antikor tayininin ise histolojik değerlendirmeye yakın bir sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmektedir, fakat yaygın kullanım alanı bulunmamaktadır.

Üre-nefes testinde pozitif sonuç üreaz aktivitesini ve *H. pylori* enfeksiyonunu konfirme eder. Bu test oldukça sensitif ve spesifik olmakla birlikte hasta uyumu açısından 6 yaşın altındaki çocuklarda uygulanması zordur. Özellikle infantlarda deneyim oldukça az ve sonuçlar yanıltıcıdır. Bununla birlikte üre- nefes testi sırasında delta over baseline (DOB) ve buna ek olarak üre hidroliz hızının (urea hydrolysis rate=UHR) da ölçülmesi özellikle küçük çocuklarda daha güvenilir sonuçlar vermektedir (74,75).

2.2.4.2. İnvazif tanı yöntemleri

2.2.4.2.1. *Özofagogastroduodenoskopi ve biyopsi*

Üst GİSendoskopisi ve biyopsi organik hastalığı çağrıştıran dispeptik yakınmaları olan çocuklarda tercih edilen tanı yöntemidir. *H. pylori* ilişkili patolojilerde mukozanın görüntülenmesi, varsa kanama odağının belirlenmesi, bakteri için oldukça spesifik olan üreaz aktivitesinin gösterilebildiği hızlı üreaz testi için veya histopatolojik inceleme, kültür, sitolojik analiz ve PCR yöntemi ile bakteri DNA'sının gösterilmesi amaçlı doku örneği alınmasına olanak sağladığı için tanı koymada altın standart kabul edilmektedir. Guarner ve ark. tanısal testleri değerlendirdikleri on yılı (1999-2009) kapsayan derlemelerinde histopatolojik değerlendirmeli endoskopinin *H. pylori* enfeksiyonu tanısı koymada ve atrofi, intestinal metaplazi gibi ilişkili lezyonları değerlendirmede tek ve en geçerli yöntem olduğunu bildirmişlerdir (76).

Helicobacter pylori enfeksiyonu çocukluk çağında genellikle diffüz antral gastrit ve pangastrite neden olmaktadır. Endoskopik bulgular %50 hastada normal olabileceği gibi hafif eritem veya erozyonlar görülebilir. Ülserler çocukluk çağında genellikle *H.pylori* enfeksiyonuna sekonder en çok bulbusta görülmekle birlikte özellikle antral nodülarite daha sık rastlanan, *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı gelişen ve lenfoid hiperplazi sonucu olduğu düşünülen spesifik bir endoskopik bulgudur (77).

Enfeksiyonun ve MALT lenfomasının yamasal tarzda tutulum göstermesi nedeni ile endoskopi sırasında başta prepilorik antrum olmak üzere, korpus ve hatta kardia bölgesinden multipl biyopsi alınması tanı olasılığını belirgin olarak arttırmaktadır.

2.2.4.2.2. *Doku Çalışmaları*

Histolojik bulgularda gastrik mukozada plazma hücreleri ve lenfosit ağırlıklı infiltrasyon izlenir. Sydney sınıflaması ile saptanan *H. pylori* gastritinde bakteri yoğunluğu, gastrit aklivitesi, inflamasyon şiddeti, atrofi ve intestinal metaplazi derecelendirilebilir (78).

Organizma Giemsa, Diff-Quick veya Hematoxylin ve Eosin boyaları ile görüntülenebilir. Düşük bakteri yoğunluğu durumunda az sayıdaki bakterilerin de görüntülenebilmesi için Genta veya Warthin-Starry gibi gümüş boyaları uygulanabilir (69). Alınan endoskopik biyopsi örneklerinden dokuda *H.pylori* varlığına bağlı üreaz aktivitesini gösteren hızlı üreaz testi de çalışılabilir. *H. pylori* yoğunluğu ile pozitif hızlı üreaz testi arasında belirgin ilişki gösterilmiştir (79).

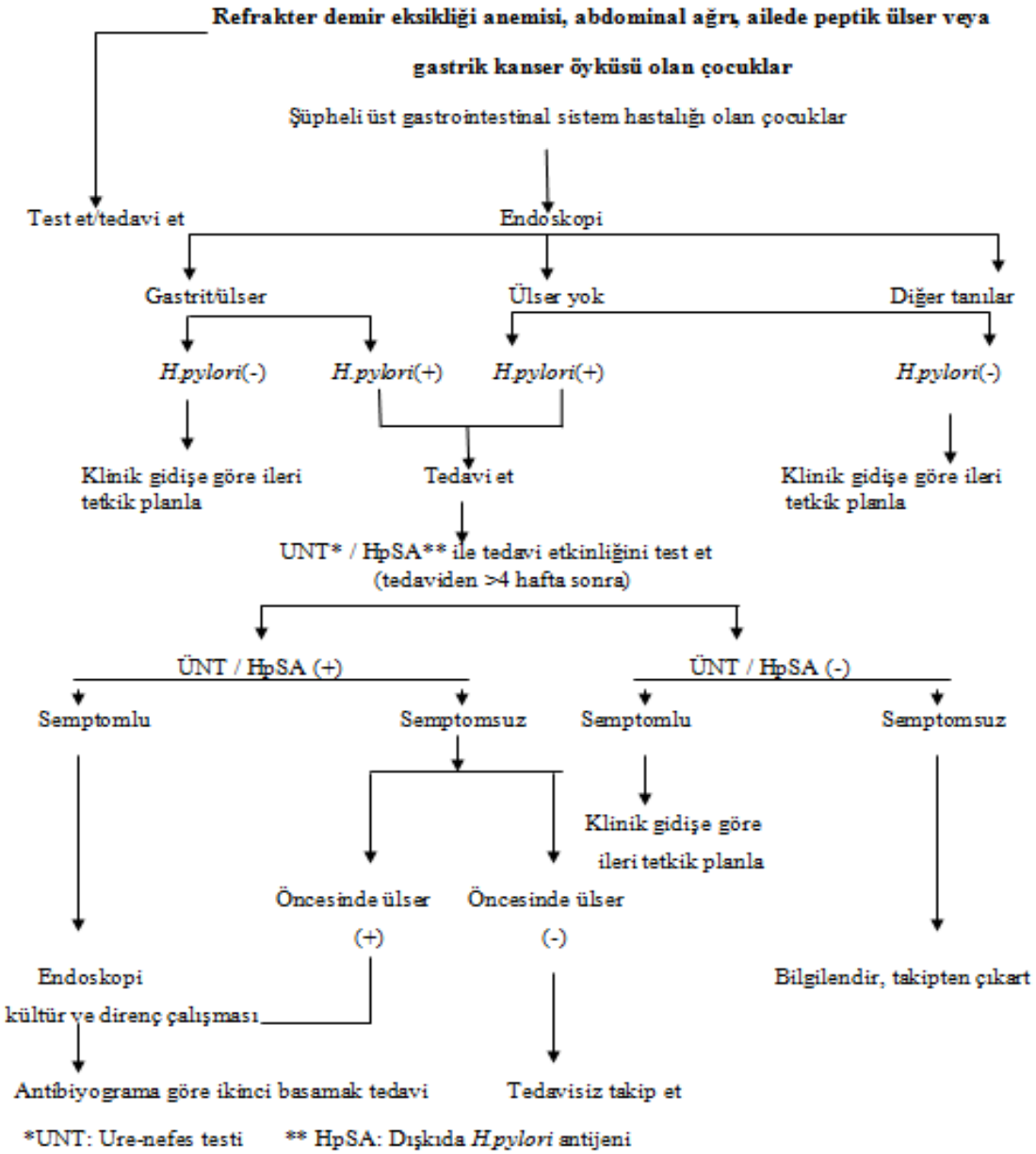
Parafin bloklardaki gastrik dokuda *H. pylori* varlığı ve etken suşun antibiyotik direncinin saptanmasına yönelik floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya PCR yöntemi bazı merkezlerde kullanılmakla birlikte çok yaygın değildir. Spesifitesi %100 olan tanı yöntemi bakterinin kültürde üretilmesidir, ancak kültür prosedürleri standardize edilmemiştir, bakteriyi izole edip, çoğaltıp, yaşatmak oldukça zordur (76) ve ülkemizde sadece sınırlı sayıdaki laboratuarlarda bu hizmet verilmektedir.

2.2.5. <u>Tedavi</u>

Çocukluk yaş grubunda erişkinlerden farklı olarak tekrarlayıcı karın ağrısı varlığında *H.pylori* açısından tarama ve tedavi etme önerilmemektedir (70). Nonülser dispepsi veya biyopsi ile kanıtlanmış gastritte tedavi verilmesi gerekliliği tartışmalı olmakla birlikte çoğu klinisyen semptomatik düzelme ve uzun dönem komplikasyon gelişmesini engellemek amaçlı enfeksiyonu tedavi etmektedir (69).

Dökümante edilmiş gastrik veya duodenal ülseri, histolojik olarak kanıtlanmış gastrik metaplazisi, MALT lenfoması, geçirilmiş gastrik veya duodenal ülser sonrasında gelişen aktif *H.pylori* enfeksiyonu, tedaviye refrakter demir eksikliği

anemisi olan hastalarda Maastricht III uzlaşı raporu (51), NASPGHAN ve ESPGHAN'ın önerileri doğrultusunda (70) *H.pylori* enfeksiyonunun tedavi edilmesi önerilmektedir. Pediatrik yaş grubunda gastrointestinal semptomları olan hastalara *H.pylori* enfeksiyonu açısından yaklaşım, tanı koyma ve tedavi stratejileri Maastricht III uzlaşı raporunda (51) bir algoritma olarak belirlenmiştir (Şekil1).



Şekil 1. Pediatrik yaş grubunda gastrointestinal semptomları olan hastalara *H. pylori* enfeksiyonu açısından yaklaşım (51).

2.2.5.1. Eradikasyon tedavisi

Helicobacter pylori enfeksiyonunun kronik gastritten gastrik kansere kadar pek çok hastalığın etiyolojisinde rol oynadığı keşfedildikten sonra eradikasyonu çok daha fazla önem kazanmıştır. Bir çok enfeksiyon hastalığında genel yaklaşımlar ile tedavi başarısı elde edilebilmekle birlikte *H. pylori* tedavisinde bu her zaman başarılamayabilir. Bu durumun bir nedeni midenin asidik ortamında aktive olup mukus tabakasının içinde yaşayan bakteriye etki edebilecek çok az antibiyotik bulunmasıdır (8). Bu nedenle *H. pylori* keşfedildiğinden beri eradikasyonunda farklı tedavi metodları ve ilaç kombinasyonları denenmekte yine de belirli bir tedavi ile eradikasyonda istenen başarı elde edilememektedir (5). Tedavi başarısında ilaç kombinasyonlarından oluşan rejimlere hasta uyumu, yaşanılan coğrafik bölge, hastanın içinde bulunduğu toplumda sık görülen enfeksiyonlar, buna bağlı olarak antibiyotik kullanımı alışkanlıkları ve *H.pylori* suşlarının geliştirdiği antibiyotik direnci önemli rol oynamaktadır.

Etkili tedavide naive hastalarda en az %90 eradikasyon başarısı hedeflenmektedir (51). İlk tedavi ile eradikasyonu sağlamak toplumda *H. pylori* yayılımını azaltmak ve antibiyotik direnci gelişimini engellemek açısından önem taşır. Çocuk hasta grubunda bu anlamda etkili tedavi yöntemini saptamaya yönelik çalışmalardan yapılan meta-analizde mevcut araştırmalar yeterli bulunmamış ve daha fazla randomize çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (80). Bu nedenle çocuk hastaların tedavi önerilerinde erişkin çalışmaları baz alınmakta iken 2011 yılında Koletzko ve ark. ESPGHAN ve NASPGHAN'ın önerileri ile çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde kanıta dayalı tedavi kılavuzu geliştirmiştir (70).

2.2.5.1.1. *Birinci basamak tedavi seçenekleri*

Standart üçlü tedavi 1990'ların ortasından bu yana birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Bu tedavide asit baskılayıcı ajan olarak proton pompa inhibitörü (PPI) (omeprazol/lansoprazol 1 mg/kg/gün); beraberinde amoksisilin 50 mg/kg/gün 2 dozda ve hastanın yaşadığı coğrafik bölgedeki *H.pylori* suşlarının antibiyotik direncine göre klaritromisin veya imidazol türevleri 20 mg/kg/gün 2 dozda kullanılmaktadır. Standart üçlü tedavilerin yanı sıra aslında dörtlü tedavinin dönüşümlü kullanılması esasına dayanan ardışık tedavi veya proton pompa inhibitörü

yerine bizmut tuzlarının amoksisilin ve imidazol türevleri ile birlikte kullanıldığı tedavi protokolleri de daha önce hiç eradikasyon tedavisi almamış çocuklarda birinci basamakta kullanılabilir (63) (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Çocuklarda *H.pylori* eradikasyonunda önerilen birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Doz	Veriliş sıklığı
Proton pompa inhibitörü		
Omeprazol	1-2 mg/kg/g	1 kez/gün
Lansoprazol	1-2 mg/kg/g	1 kez/gün
Bizmut tuzları		
bizmut subsalisiat/ subsitrat	8 mg/kg/g	2 kez/gün
Antibiyotikler		
Amoksisilin ve	50 mg/kg/g	2 kez/gün
Klaritromisin	20 mg/kg/g	2 kez/gün
Amoksisilin ve	50 mg/kg/g	2 kez/gün
Metronidazol	20 mg/kg/g	2 kez/gün

Maksimum günlük doz amoksisilin için 2000 mg, klaritromisin ve metronidazol için 1000 mg

Tablo 3. Birinci basamak tedavi protokolleri

PPI + amoksisilin + metronidazol (10-14 gün süre ile)
PPI + amoksisilin + klaritromisin (10-14 gün süre ile)
PPI + amoksisilin (1-5. gün), PPI + klaritromisin+metronidazol (5-10. gün)
Bizmut tuzları + amoksisilin + metronidazol (10-14 gün süre ile)

PPI= proton pompa inhibitörü.

Birinci basamak tedavilerin süresi ile ilgili birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur (80,81). Oderda ve ark.'nın sistematik derlemesinde 14 güne varan uzun tedavi sürelerinin ek bir avantaj sağlamadığı vurgulanırken (80); Khurana ve ark.'nın çocuk hasta grubunda *H.pylori* tedavisine yönelik çalışmalardan yaptıkları meta-

analizde tedavi süresini uzatmanın eradikasyon başarısını arttırdığı saptanmıştır (81). Erişkin ve çocuklarda standart ve ardışık tedavi yöntemini karşılaştıran çalışmalardan yapılan bir meta analizde de 14 günlük standart tedavi süresinin daha yüksek eradikasyon oranları ile birlikteliği saptanmıştır (82). Tüm bu verilerin sonucunda maliyet, yan etki, tedaviye uyum faktörleri de göz önüne alınarak tedavi süresinin 10-14 gün arasında planlanması uygun bulunmuştur (70). Çocuk hastalarda standart tedavi yöntemleri ile eradikasyon başarısı 2000'li yılların ortasında %75 iken (11), 11 Avrupa ülkesinde 23 merkezde yapılan bir çalışmada bu oranın son 5 yılda %65'e kadar gerilediği bildirilmiştir (83). Erişkin çalışmalarında da bu oranın benzer bir şekilde son 5 yılda %80'den %69'a gerilediği gözlemlenmiştir (84,85). Eradikasyon başarılarındaki bu düşüş yaşanılan coğrafik bölgeye göre değişebilmekle birlikte tüm dünyada belirgin olarak gözlenmekte ve uzlaşı raporlarına göre (51) *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde hedeflenen %90 ve üzerinde eradikasyon oranlarının oldukça altında kalmaktadır. Tedavi başarIsızlığında özellikle çocuk hastalarda uyum önemli bir faktör olmakla birlikte, hastanın yaşadığı toplumun antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve buna bağlı olarak *H.pylori* suşlarının geliştirdiği antibiyotik direnci de önemli rol oynamaktadır.

2.2.5.1.2. *Antibiyotik direnci ve tedavi*

*Helicobacter pylori'*nin birinci basamak tedavisinde anahtar rolü üstlenen antibiyotiklerden klaritromisin ve metronidazolün toplumda diğer enfeksiyonlarda da sıkça kullanılması *H. pylori* suşlarında antibiyotik direncini arttırmıştır (5). Özellikle ülkemiz gibi yüksek *H.pylori* prevelansı ve reçete dışı antibiyotik kullanımı olan ülkelerde, antibiyotiklere direnç gelişimi ve tedavi başarısızlığının diğer ülkelere göre çok daha önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir.

Sun ve ark.'nın Çin'de yaptığı çalışmada 2000-2009 yılları arasında klaritromisin direncinin %8.6'dan %20.7'e çıktığı, metronidazol direncinin ise 2009 yılı itibarı ile %50'i bulduğu; son yıllarda 2. basamak tedavide kullanılan kinolonlara karşı da direnç geliştiği bildirilmiştir (86).

Koletzko ve ark.'nın ondört Avrupa ülkesinde 1037 çocukta yaptığı araştırmada naive *H.pylori* suşlarının %23'ü metronidazole, %20'si klaritromisine, %5.3'ü ise her iki antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Bir tedavi başarsızlığından sonra

direnç oranları sırasıyla %35, %42 ve %15.3'e çıkmaktadır (87). Ülkemizde genelde erişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda klaritromisin direnci 2000'li yıların başında %16 civarında iken (88) 2009 yılında yayınlanan yeni bir çalışmada klaritromisin direnci %41.9, metronidazol direnci % 41.9, amoksisilin direnci ise %3.2 olarak bulunmuştur (89). Çocuk hastalarda Hacettepe Üniversitesi'nde (H.Ü.) yapılan çalışmada *H.pylori* klaritromisin direnç geni taşıma prevalansı 2003 yılında %18.2 iken 2008 yılında %60.9 olarak bulunmuştur (H.Ü. mikrobiyoloji laboratuarı verileri, yayınlanmamış bilgi).

2.2.5.1.2.1. Antibiyotik direnç mekanizmaları

Klaritromisin direnci: Klaritromisin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerinin 0.016-0.5mg/L gibi diğer moleküllere göre oldukça düşük olması nedeni ile halen *H. pylori* tedavisinde kullanılan en kuvvetli antibiyotik kabul edilmektedir. Klaritromisinin bakteriyostatik etkisi bakterinin 50S ribozom subünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe etmesi ile ilişkilidir. DNA PCR kökenli çalışmalarda makrolidlere karşı bakteriyel dirençten sorumlu 23S rRNA'da kodlanan peptidiltransferaz bölgesindeki nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu mutasyonlar klaritromisinin bakterinin ribozomal subünitesine bağlanmasını ve dolayısı ile bakteriyostatik etkisini inhibe eder (90). En sık rastlanan nokta mutasyonları rRNA'nın 2143 ve 2142 pozisyonundaki adeninin sitozine veya guanine dönüşmesi ile gelişir. A2143G nokta mutasyonu olan bakterinin eradikasyon oranları A2142G ve A2142C mutasyonlarına göre belirgin olarak daha düşüktür (91).

Metronidazol direnci: Uzun süreden beri araştırılmakta olan metronidazol direç mekanizması ile ilgili bilgiler yeni yeni elde edilmektedir. *H. pylori* suşlarında metronidazol için MİK değerleri 0.5-2 mg/L olarak bildirilmiştir. Antibiyotik direnci MİK değerleri 8 mg/L' nin üzerine çıktığında (özellikle 16-128 mg/L) görülmektedir (90). Metronidazol nitro-gruplarını indirger. Açığa çıkan nitroso deriveleri ve hydroxilaminler bakteri DNA'sının helikoid yapısının bozar ve bu mekanizma ile metronidazol bakterisid etki gösterir. NADPH nitro-redüktaz enzimini kodlayan rdxA geninde "frame shift" (çerçeve kaydıran) ve anlamsız mutasyonlar sonucu tüm bu indirgenme işleminde rol oynayan nitroredüktaz; frxA genindeki mutasyonlar sonucu ise flavin oksidoredüktaz enzimleri inaktive olur (92). Bu mekanizma ile *H.*

pylori metronidazole direnç geliştirir ve MİK değerleri çok yükselir. FrxA genindeki mutasyonlar daha düşük düzeyde dirençten sorumludurlar.

Amoksisilin direnci: Amoksisilin tüm tedavi rejimlerinde yer alan β-laktam grubundan antibiyotiktir. Bakteri duvar sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Doku penetrasyonu zayıftır ve MIK değerleri duyarlı suşlarda 0.06-0.25 mg/l düzeyindedir. MIK değerleri >1 olduğunda (1-8 mg/L) antibiyotik direncinden söz edilebilir. *H. pylori*'ye özgü beta-laktamaz aktivitesi gösterilmiştir. Direncin bu aktiviteyle ilgisi saptanmamıştır. Amoksisilin penisilin bağlayıcı proteinleri (PBP) bloke ederek peptidoglikan sentezini bozar (93); bunun sonucunda membran geçirgenliğinin azalması direnç gelişimine yol açar. *Helicobacter pylori*'de yedi tane PBP tanımlanmıştır. PBP1A da serinin arjinine değişiminin ise yüksek düzeyde amoksisilin direncine yol açtığı göstermiştir (94). Farklı coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarda diğer antibiyotiklerin tersine amoksisilin direnci %0.6-1.4 arasında değişen oranlarda oldukça düşük sıklıkta saptanmıştır (95,96).

2.2.5.1.2.2. Antibiyotik direncinde tedavi

Son yıllarda antibiyotik direncindeki progressif artış nedeni ile standart eradikasyon tedavilerinin başarısı düşmektedir. Özellikle klaritromisin direnci tedavi başarısızlığında en etkin faktör olarak tanımlanmaktadır (6). 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 (83).

Standart üçlü tedavilerin eradikasyonda yetersiz kalması tedavide yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Murakami ve ark.'nın çalışmasında klaritromisin ve imidazol türevlerinden farklı bakterisidal etki mekanizmasına sahip olan amoksisilin ile tedaviye başlamanın eradikasyon tedavisi sonrasında klaritromisin direnci gelişimi riskini azalttığı gösterilmiştir (7). Tüm bu bilgilere dayanarak son yıllarda geliştirilen ve 5 gün ikili (PPI+amoksisilin), arkasından 5 gün üçlü (PPI, klaritromisin, metronidazol) ilaç kombinasyonundan oluşan ardışık tedavi standart tedaviye göre daha yüksek eradikasyon oranları ve benzer yan etki profili ile umut vaat etmektedir. Erişkin populasyonda her iki tedavi modalitesini karşılaştıran pek çok çalışmalar

olmakla birlikte (8,9) pediatrik populasyonda bu alanda çalışmalar yeni yeni şekillenmektedir. Francavilla ve ark.'nın yaptığı çalışmada standart tedavi ile eradikasyon oranları %75 civarında iken ardışık tedavi ile %97.3 oranında başarı elde edildiği belirtilmiştir (11). Yine aynı grubun 2010 yılında yayınladığı çalışmada (12) *H. pylorinin* klaritromisin direncinden sorumlu mutasyonlarının standart ve ardışık tedavi eradikasyon oranları ile ilişkisi irdelenmiş ve ardışık tedavi ile klaritromisine dirençli suşlarda bile daha yüksek eradikasyon oranları elde edildiği gösterilmiştir. Albrecht ve arkadaşlarının Polonya'da yürüttüğü randomize, kontrollü, çift kör çalışmada ise ardışık tedavi ile elde edilen eradikasyon oranları standart tedaviye göre sınırda istatistiksel anlamlı olarak üstün bulunmuştur (97).

2.2.5.1.3. *Tedavi başarısızlığı veya reenfeksiyonda izlenecek yöntemler, 2. ve 3. basamak tedaviler*

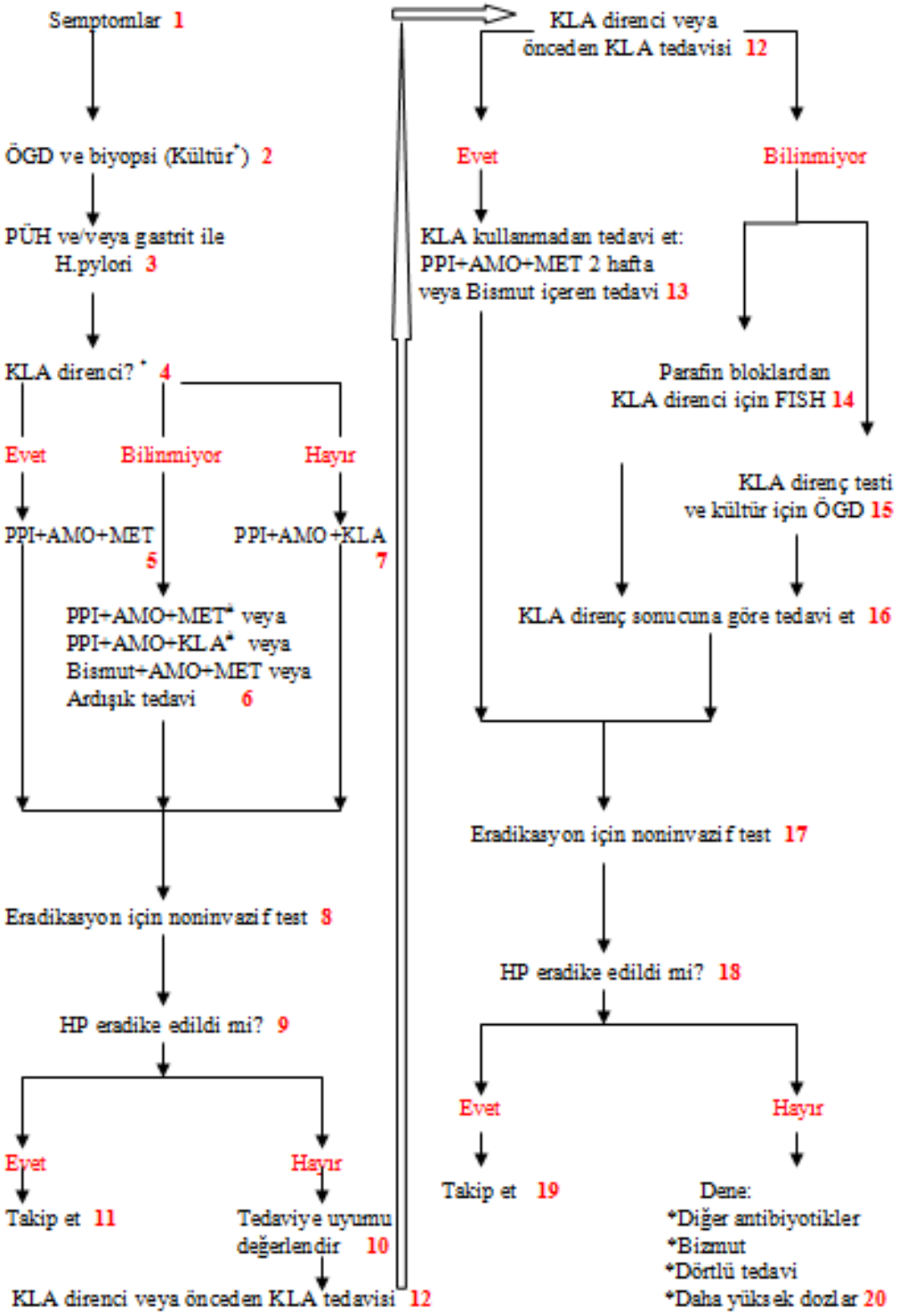
Günümüzde 1. basamak tedaviler erişkin ve çocuklarda ortalama %40 hastada eradikasyonu sağlayamamaktadır. Maastricht III uzlaşı raporuna göre (51) tedavi başarısızlığında bizmut içeren dörtlü tedavi (PPI, metronidazol, amoksisilin ve bizmut) en iyi 2. basamak tedavi seçeneği sayılmaktadır. Bizmut tuzları içeren preparatların bazı ülkelerde üretilmemesi veya tadının oldukça kötü olması ya da yan etkileri nedeni ile kullanılamaması durumunda PPI tedavisine ek olarak levofloksasin veya tetrasiklinin amoksisilin veya metronidazol ile kombine edilerek kullanılması önerilmektedir. İkinci basamak tedavilerde antibiyogram ile duyarlılık kanıtlanmadığı sürece klaritromisin verilmesi önerilmemektedir (51). Üçüncü basamak tedavide ise rifabutin, furazolidon, rifamisin gibi antibiyotiklerin kombinasyonlara eklenmesi önerilmekle birlikte henüz kullanımları yerleşmemiştir.

Tedavi başarısızlığı çocuk hastalarda daha ciddi bir sorun olarak görülmektedir, çünkü 2. ve 3. basamak tedavilerde yer alan bizmut tuzları, florokinolon, tetrasiklin, furazolidon, rifabutin gibi ajanların yan etki ve muhtemel riskleri nedeni ile belirli yaşın altındaki hastalarda kulanımı önerilmemektedir. Bu tedavi seçeneklerinin ancak seçili vakalarda yaş grubu ve yan etkileri göz önünde bulundurularak kullanılması denenebilir (98).

Pediatrik hastalar için NASPGHAN ve ESPGHAN ortak çalışması ile geliştirilen kanıta dayalı kılavuzda önerilen; *H.pylori* enfeksiyonu tedavisinin

özellikle klaritromisin resistansının %20 olduğu bölgelerde teknik olarak mümkün ise antibiyotik duyarlılık testlerine göre; değilse bulunulan coğrafi bölgenin antibiyotik direnci özelliklerine göre maliyet, yan etki ve hasta uyumu göz önünde bulundurularak 7-14 gün olarak planlanmasıdır (70). Birinci basamak tedavi sonrası eradikasyon başarısızlığı söz konusu ise antibiyotik direncini saptamaya yönelik yeniden endoskopi yapılıp taze dokudan kültür ve antibiyogram çalışılabilir veya ilk endoskopide alınan biyopsi örneklerinin parafin bloklarından FISH/PCR yöntemi ile antibiyotik direnci mutasyonlarına bakılabilir. Antibiyotik direnci çalışmak teknik olarak mümkün değil ise ilk aşamada kullanılan antibiyotiklerin tekrar verilmesinden kaçınarak 2. ve 3. basamak tedavilerin planlanması, hastanın yaşı uygunsa tedaviye bizmut tuzlarının eklenmesi ya da antibiyotik kombinasyonlarının tetrasiklin veya levofloksasin ile yapılması önerilmektedir (70). İn vivo metronidazol rezistansı doz arttırılarak aşılabildiğinden tedaviye cevapsız multiresistan suşlarda ilaç dozlarının yükseltilmesi ve özellikle tedavi süresinin 14 güne uzatılması da eradikasyon başarısını arttırabilir (99). Reenfeksiyon söz konusu ise ikinci basamak tedavide antibiyogram ile duyarlılık kanıtlanmadığı sürece klaritromisin verilmemesi; direnç çalışması yapılamıyorsa tedavinin eradikasyon başarısızlığı gibi planlanması önerilmektedir (51).

Pediatrik hastalar için NASPGHAN ve ESPGHAN üyelerinin ortak çalışması ile geliştirilen kanıta dayalı kılavuzda (70) önerilen *H.pylori* enfeksiyonu tedavi algoritması Şekil 2'de sunulmuştur.



HP: Helicobacter pylori, KLA: Klaritromisin, AMO: Amoksisilin, MET: Metronidazol. ÖGD: Özofagogastroduodenoskopi, PÜH: Peptik ülser hastalığı, PPI: Proton pompa inhibitörü.
*Primer klaritromisin direncinin >%20 olduğu bölgelerde kültür ve duyarlılık testi yapılıp sonuca uygun tedavi verilmelidir.
#Eğer duyarlılık testi yapılamıyorsa antibiyotikler çocuğun yaşadığı toplumdaki antibiyotik direncine göre planlanmalıdır.

Şekil 2.Pediatrik hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu tedavisinde önerilen algoritma (70).

2.2.5.2. Destek Tedavisi

Helicobacter pylori eradikasyon rejimlerine Saccharomyces boulardi eklenmesi 2000'li yılların başından beri uygulanmaktadır. Bununla birlikte klinik kullanımda probiyotiklerin ek terapötik yarardan çok antibiyotik kökenli yan etki insidansını azaltarak tedaviye destek olduğu gözlenmiştir(100).

Son dönemde yayınlanan prospektif bir çalışmada amoksisilin, metronidazol ve bizmut içerikli tedaviye C vitamini eklenmesinin eradikasyon oranını belirgin olarak arttırdığı öne sürülmüştür (101) .

Kırmızı meyve sularının ve süt ürünlerinin *H.pylori* üzerinde hafif derecede bakteriyostatik etkisi bulunduğu öne sürülmekle birlikte çalışmalarla desteklenmemiştir.

2.2.6. Korunma

2.2.6.1. Hasta Eğitimi ve Önlemler

Helicobacter pylori'nin insandan insana bulaş mekanizması tam olarak anlaşılamamışsa da fekal- oral, oral-oral veya gastro-oral yolla olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerden yola çıkarak kalabalık yaşam koşullarının iyileştirilmesi, çocukların uygun tuvalet eğitimi ve hijyen açısından eğitilmesi, aile içi veya çevrede yakın temastan kaçınılması önerilmektedir. Bu tür önlemler sadece *H. pylori* enfeksiyonundan değil gastrointestinal sistemi enfekte eden diğer patojenlerden de korunmayı sağlar (69).

2.2.6.2. Aşılama

Helicobacter pylori yapısı ve özellikleri nedeni ile tedavisinde çoklu ilaç gerektirir ve eradikasyonu zordur. *H.pylori* enfeksiyonu çocukluk çağında kazanıldığında ve tedavi edilmediğinde genellikle persiste etme eğilimindedir ve ilerleyen yaşla birlikte %10-15 hastada peptik ülser hastalığı, %1 hastada ise gastrik adenokarsinoma, MALT lenfoması gibi ciddi ve hayatı tehdit edici komplikasyonlara zemin hazırlar. Bu nedenle özellikle prevalansın yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde bebeklik döneminde uygulanabilecek profilaktik aşılama *H. pylori* enfeksiyonundan korunma

ve kontrolünde oldukça önemli bir adımdır (102). İlk çalışmalarda *H.pylori* antijeni ve adjuvan ile veya üreaz A/B subünite, Cag A, Vac A, katalaz gibi rekombinant antijenlerin bakteriyel toksinlerle kombinasyonu ile elde edilen sistemik veya mukozal aşıların hayvan deneylerinde gastrik *H. pylori* kolonizasyonunu azalttığı, insanlarda ise adjuvanlara bağlı yan etkiler görüldüğü ve etkinliğin de yeterli olmadığı bildirilmiştir (103,104). Hickey ve ark. lipid bazlı adjuvan içeren transkutanöz immünizasyonun *H.pylori* kolonizasyonunu azaltmada ve enfeksiyona bağlı gastrik inflamasyonu engellemede etkin olduğunu bildirilmişlerdir (105). Bununla birlikte transkutanöz aşının insanlarda etkinliği, güvenirliliği ve maliyet–etkinliği açısından ileri çalışmalar gerekmektedir. Bu çalışmalar halen Faz II klinik çalışma düzeyindedir (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın planlanması aşamasında çocuk hasta grubunda standart ve ardışık tedavi yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda, standart tedavi için %68.5, ardışık tedavi için %90.5 olarak bildirilen eradikasyon oranları dikkate alınarak alfa değeri 0.05, power %80 olarak kabul edildiğinde gereken en az örneklem sayısı StatsDirect version 2.3.8 yazılım programı kullanılarak hesaplandı. Örneklem sayısı her bir tedavi grubu için minimum 53 hasta olarak hesaplandı.

Çalışma için TC. Sağlık Bakanlığı'nın yönlendirmesi ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.01.2011 tarihinde onay alındı (Ek-1)

3.1. Olgu Seçimi ve Çalışmaya Alınma Kriterleri

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (M.Ü.T.F.) Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve herhangi bir yakınmadan dolayı (dispeptik yakınmalar, şiddetli epigastrik ağrı, ciddi reflü semptomları, büyüme geriliği, malabsorbsiyon bulguları, düzeltilemeyen demir ve/veya vitamin B12 eksikliği, şüpheli GİS kanama vb) üst GİS endoskopisi yapılmasına karar verilen 3-18 yaş arası çocuklar çalışma dahil edildi.

3.1.1. <u>Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:</u>

1. Hastadan ve/veya ebeveynlerinden çalışmaya katılmak için onam alınmış olması
2. Hasta yaşının 3-18 yaş arasında olması
3. Vücut ağırlığının 12 kg'dan fazla olması
4. Herhangi bir nedenden dolayı üst GİS endoskopik inceleme endikasyonu konmuş olması
5. Üst GİS endoskopi sonrasında *H. pylori* pozitifliği saptanmış olması

3.1.2. Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Hastanın ve/veya ebeveynlerinin çalışmaya katılmak için onam vermemiş olması
2. Eşlik eden karaciğer, böbrek veya kalp yetmezliği gibi ağır sistemik hastalığının bulunması
3. Hamilelik
4. Düzenli nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı
5. Tedavi protokolündeki ilaçlara karşı duyarlılık veya kontrendikasyon bulunması
6. Kanama veya perforasyonla komplike olmuş peptik ülser hastalığı varlığı
7. Gastrik rezeksiyon geçirme öyküsü
8. Hastada endikasyon konulduğu halde endoskopi yapılamaması, yapılmış olsa bile *H. pylori* için doku örneği alınamamış olması
9. Son 30 gün içinde herhangi bir başka klinik çalışmaya dahil olmak

3.1.3. Endoskopik inceleme

Hastalardan aydınlatılmış onam formu alınarak, anestezist tarafından uygulanan derin sedasyon altında yaşına uygun Fujinon videoendoskop ile özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Özofagus, mide ve duodenumda gözlenen makroskopik bulgular işlemi yapan endoskopist ve deneyimli öğretim üyesi tarafından değerlendirilerek kaydedildi.

Endoskopi işlemi sırasında midenin korpus bölgesinden dört ve antrum bölgesinden de yine dört adet doku biyopsisi alındı. Alınan doku örneklerinden birer tanesi 0.01 molar 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 laboratuarına gönderildi.

3.1.4. Hızlı üreaz testi

Mide mukozasında bulunan *H. pylori*'nin üreaz aktivitesine dayanarak ürenin hidrolizi yoluyla *H. pylori* varlığını tespit eden hızlı üreaz testi (Helident RTA Laboratuarları, Türkiye) için endoskopi sırasında midenin korpusundan bir adet ve antrumundan bir adet doku örneği alındı. Biyopsi ile alınan taze doku örnekleri test kitinde üre içeren sarı renkli jel karışımının içine gömüldü ve 37°C'de 2 saat bekletildi. Bu süre sonunda jel karışımının renginin indikatör yardımı ile sarıdan mora dönüşmesi *H.pylori'*nin üreaz aktivitesini gösterdiği için bakteri varlığı açısından pozitif; renk değişimi olmaması ise negatif kabul edildi ve alınan sonuç hasta takip formuna kaydedildi.

3.1.5. Histopatolojik inceleme

Histopatolojik inceleme için mide korpus ve antrum bölgesinden alınan ikişer tane doku örneği ayrıldı ve %10'luk formalin solüsyonunda fiske edildikten sonra M.Ü.T.F. Patoloji Ana Bilim Dalı'na işlenmek üzere 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. Bloklardan mikrotom ile alınan kesitlerdeki dokulara deparafinizasyon işlemi uygulandı, hematoksilen-eosin ve May-Giemsa gibi birleşik boyama yöntemleri ile boyandı. Hazırlanan doku örnekleri deneyimli bir öğretim üyesi tarafından değerlendirildi. Histopatolojik incelemede saptanan *H.pylori* gastriti bulguları Sydney sınıflamasının (78) özelliklerine göre skorlandı.

Sydney sınıflamasındaki skorlama sistemine ait özellikler olarak *H. pylori* yoğunluğu, gastrit aklivitesi, 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, plasma hücreleri, monositler, mast hücreleri ve eosinofiller) mukozadaki artış miktarına göre yok=0, hafif=l+, orta=2+,

şiddetli=3+ veya sadece foveolar mukozadaki yayılım özelliğine göre hafif yüzeyel= l+, orta= 2+, şiddetli (diffuz, tam kat tutulum)= 3+ olarak değerlendirildi. Atrofinin derecelendirilmesi gland kaybının tüm biyopsi kesit yüzeyindeki miktarına göre hafif=l+, orta=2+, ağır=3+ olarak skorlandı. İntestinal metaplazide ince barsak mukozasının fırçamsı kenarında siyalomusin salgılayan goblet hücrelerinin görülmesi komplet tip (Tip I), siyalomusin içeren goblet hücreleri arasında mide kolumnar hücrelerinin varlığı ince barsak tipi inkomplet (Tip II), sıılfamisin içeren yüksek kolumnar hücrelerin görülmesi kolon tipi inkomplet (tip III) metaplazi olarak tanımlanmaktadır (86). Sydney sınıflamasına göre ise komplet tip (Tip I)= 1+, inkomplet tip (tip II+tip III)= 2+ olarak skorlandı (106) ve kaydedildi.

Endoskopi işlemi sonrasında alınan sonuçlara göre hızlı üreaz testi pozitif olan veya histopatolojik incelemede *H. pylori* gastriti saptanan hastalar belirli kriterler doğrultusunda çalışmaya dahil edildiler veya çalışmaya alınmadılar.

3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan her hasta için takip formu (Ek-2) doldurudu. Bu forma hastanın kimlik ve iletişim bilgileri yazıldı, doğum tarihi, muayene tarihi kaydedildi, çalşmaya dahil edilme/dışlanma kriterleri ile uyumu not edildi, vücut ağırlığı, boyu ölçüldü ve persantilleri hesaplandı. Hastalar aile öyküsünde peptik ülser hastalığı, mide kanseri, *H. pylori* gastriti varlığı açısından sorgulandı ve edinilen bilgiler not edildi. Şiddetli epigastrik ağrı, şişkinlik, erken doyma, meteorizm gibi dispeptik yakınmalar, bulantı, kusma, retrosternal yanma, regürjitasyon, yutma güçlüğü gibi reflü semptomları, büyüme geriliği, malabsorbsyon bulguları, kronik ishal, düzeltilemeyen demir ve/veya vitamin B12 eksikliği, şüpheli GİS kanaması gibi başvuru yakınmaları belirlendi. Endoskopik bulgular, hızlı üreaz testi (CLO test) sonucu, histopatolojik bulgularda Sydney sınıflaması kaydedildi.

Hastalar endoskopi sonrasında sonuç getirme sıralarına göre randomize edilerek standart veya ardışık tedavi almak üzere iki gruba ayrıldılar. Katıldıkları tedavi grubuna göre hastaların ailesine ve 12 yaşından büyükse kendisine aydınlatılmış onam formu (Ek-3 ve 4) okutturularak onaylatıldı, kullanacağı ilaçlar ve çalışma ile ilgili bilgi verildi.

Ardışık tedavi grubuna ilk 5 gün lansoprazol (1mg/kg/g) ve amoksisilin (50mg/kg/g), daha sonraki 5 gün boyunca da lansoprazol (1mg/kg/g), klaritromisin (15mg/kg/g) ve metronidazol'den (30 mg/kg/g) oluşan toplam 10 günlük tedavi, kontrol grubunu oluşturan standart tedavi grubuna ise lansoprazol (1mg/kg/g), amoksisilin (50mg/kg/g) ve klaritromisin'den (15mg/kg/g) oluşan 10 günlük üçlü tedavi verildi. Hastaların tedavi grupları, kullanacağı ilaçlar, dozları ve süresi ile tedavi başlangıç ve bitiş tarihleri takip formlarına kayıt edildi.

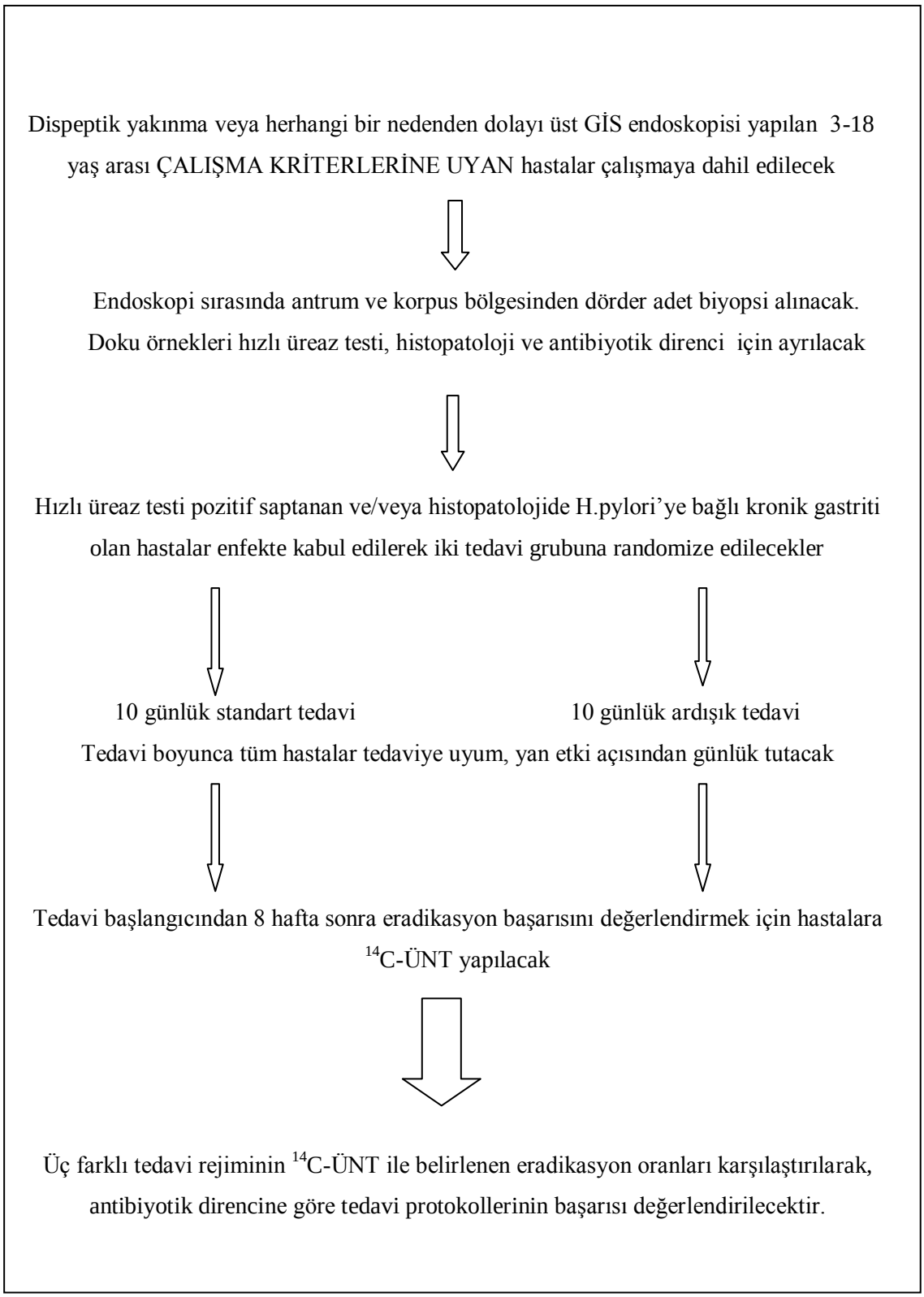
3.3. Tedaviye Uyum ve Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Tüm hastalara tedavi boyunca kendisi veya ebeveyni tarafından doldurulacak ve tedaviye uyumu, semptomları ve yan etkileri (epigastrik ağrı, bulantı ve kusma, retrosternal yanma, ağızda kötü metalik tat ve ishal gibi) sorgulayan günlükler (Ek-5 ve 6) verildi ve tedavi bitiminde bu günlükler değerlendirildi.

3.4. Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi

Tedavi başlangıcından 8 hafta sonra hastalara tedavinin etkinliği ve eradikasyon başarısını değerlendirmek amacı ile üre nefes testi yapıldı. En az 4 haftadır antibiyotik ve asit baskılayıcı ilaç kullanmayan hastalara 8 saatlik açlığı takiben 1 µCi ^{14}C-Üre kapsül (Helicap^{TM}) 50 ml su ile içirildi. Yaklaşık 10-30 dakika beklendikten sonra hasta özel nefes toplayıcı kuru kartuş sistemine (Heliprobe BreathCard^{TM}) indikatör rengi turuncudan sarıya dönene kadar 1-4 dakika süre ile üfledi. İndikatör rengi değiştiğinde kartuş analiz için hazır kabul edildi ve özel analizöre (Heliprobe-analyser^{TM}) yerleştirildi. Analiz işlemi sonrası sonuç cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Heliprobe^{TM} 0: Enfeksiyon yok, Heliprobe^{TM} 1: şüpheli (bu hastalarda hiçbir ilaç kullanmadan 2 hafta sonra test tekrar edildi), Heliprobe^{TM} 2: Enfeksiyon var olarak kabul edildi.

Hastaların üre nefes testi sonuçları, tedaviye uyum ve düzenli ilaç kullanımları hasta takip formlarına kayıt edildi. Çalışmanın akış şeması Şekil 3'de sunulmuştur.



Şekil 3. Çalışma akış şeması.

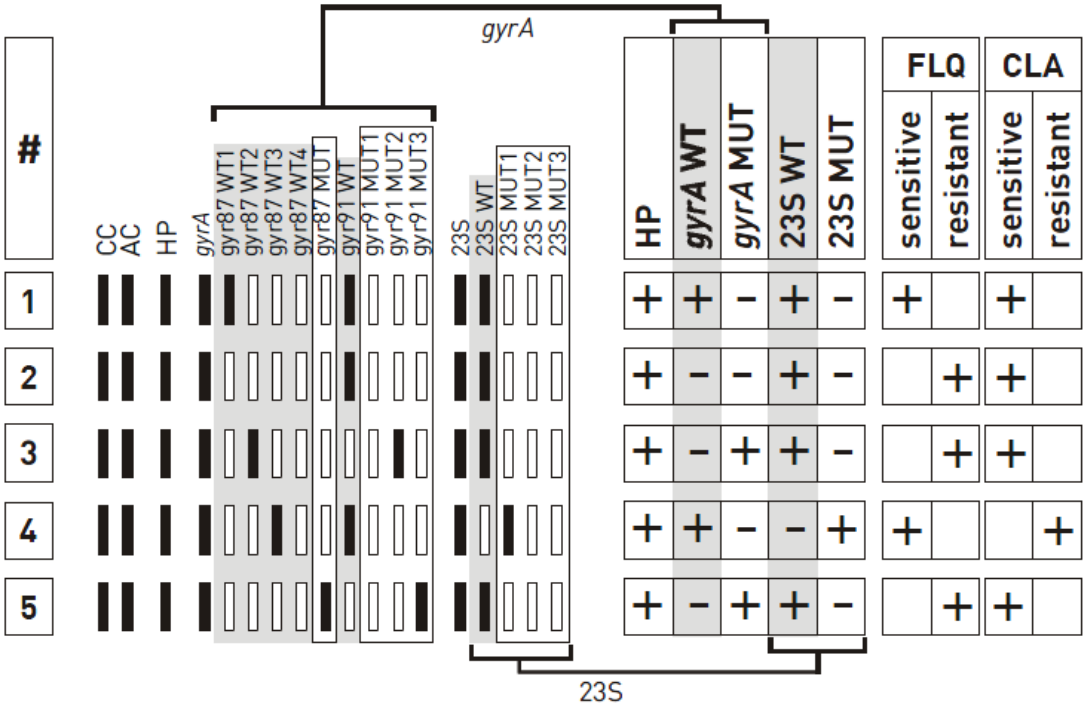
3.5. Bakteri DNA Ekstraksiyonu ve Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi

Endoskopi işlemi sırasında mide korpus ve antrumundan alınan ve dondurulan tüm doku örnekleri hedeflenen hasta sayısına ulaşıldığında DNA izolasyonu ve *H. pylori* antibiyotik direnci çalışılmak üzere Hacettepe Üniversitesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'na gönderildi.

Doku örneklerinden bakteri DNA'sının elde edilmesi setiltrimetil-amonyum bromid (CTAB) DNA ekstraksiyon yöntemi kullanılarak yapıldı. Bu işlem için öncelikle 4.1 gr sodyum klorür (NaCl), 80 ml suda çözülüp içerisine 10 gr CTAB, 65^0C'lik su banyosunda yavaş yavaş ilave edilerek CTAB solüsyonu hazırlandı. Biyopsi örneği 500 µl tris-EDTA (TE) tamponu içine konuldu, 30 µl %10 SDS (sodyum dodesil sulfat) solüsyonu içine 20 mg/ml Proteinaz K solüsyonundan 3 µl eklenip pipetlemeyle iyice karıştırıldı ve bir gece 37^0 C'de inkübe edildi. Sonrasında 5M NaCl 100 µl eklendi, vorteksle karıştırıldı, CTAB solüsyonu 80 µl eklendi, vorteksle karıştırıldı ve 65^0 C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kloroform 750-800 µl eklendi, vorteksle karıştırıldı ve 8 dakika (1600 rpm) santrifüj edildi. Süpernatan karıştırmamaya dikkat edilerek yeni bir mikrosantrifüj tüpüne alındı, 24ml kloroform / 1ml izopropanol karışımından süpernatana eşit miktarda (yaklaşık 600-700 µl) eklendi, vorteksle karıştırıldı, 8 dakika (1600 rpm) santrifüj etdildi. Yine süpernatan karıştırmamaya dikkat ederek yeni bir mikrosantrifüj tüpüne alındı, izopropanol'dan süpernatana eşit miktarda (yaklaşık 600-700 µl) eklendi ve 3M pH 5,2 sodyum asetatdan 3 µl eklenerek yavaşça sallayarak karıştırıldı. DNA iplikçik şeklinde yada hava kabarcıkları şeklinde görüldü. Santrifüj işlemi 13 dakika uygulandıktan sonra santrifüj tüpünün dibinde çökelti görüldü. Pipet yardımıyla, çok nazik olarak, süpernatan alındı ve atıldı. Kalan çökeltinin üzerine 200 µl % 70'lik etanol eklendi, 6 dakika santrifüj edildi. Çökeltiye dokunmadan pipet yardımıyla etanol alındı ve atıldı. Çökeltinin kuruması için oda ısısında 2,5 saat bekletildi. Çökelti üzerine 50 µl TE eklendi ve hemen kullanılmak üzere $+4^0$C'de bekletildi.

Doku örneklerinden ekstrakte edilen *H. pylori* suşunun genomik DNA'sı PCR yöntemi ile çoğaltıldı. Bu işlem için 35 µl 5'-biotinilize primerler ve nükleotide karışımına, 5 µl polimeraz tamponu, 2 µl 25 mM'lük magnezyum klorür (MgCl2) solüsyonu, 3 µl su ve 5 µl total DNA (20-100 ng) eklenerek reaksiyon başına 1 U Hot Star Taq (Qiagen) polimeraz solüsyonu ile karıştırıldı. Biyopsi materyalleri için

bir PCR döngüsü 35 siklüsten oluşuyordu. Döngü başlangıçta 95°C'de 15 dakika süren denatürasyon siklüsünü takiben 95°C'de 30 saniye ve 58°C'de 2 dakika süren 10 siklüs ve sonrasında birinci basamakta 95°C'de 25 saniye, ikinci basamakta 53°C'de 40 saniye, üçüncü basamakta ise 70°C'de 40 saniyeden oluşan 25 siklustan oluşmaktaydı. Polimeraz zincir reaksiyonu 70°C'de 8 dakikada sonlandıktan sonra elde edilen *H.pylori* suşunun genomik DNA'sında klaritromisin veya florokinolon direncine neden olan mutasyonların varlığını göstermek amacı ile Geno Type® Helico DR DNA çubuk testi kiti (Hain Lifescience Factory; Nehren, Germany) ile 45°C ısıya ayarlanmış TwinCubator'de hibridizasyon işlemi yapıldı. Bu çubuklar DNA strip teknolojisi kullanılarak farklı spesifik oligonükleotidlerle kaplanmıştı (DNA probları). Bu problar bakteri DNA'sındaki vahşi tip (wild-type) alellerin (WT probları) ve mutant alellerin (MUT probları) sekansını hibridize etmek üzere tasarlanmıştı. Hibridizasyon işlemi sonrasında çubuk üzerinde bandlar kit ile birlikte verilen değerlendirme kağıtları ile karşılaştırılarak WT ve MUT alellerin sekanslar belirlendi. Çubuk üzerindeki CC bandı konjugat kontrolünü, AC bandı amplifikasyon kontrolünü, HP bandı *H.pylori* DNA'sı varlığını, gyrA WT bandı florokinolon direnci açısından mutasyona uğramamış vahşi tip aleli, gyrA MUT 1-2-ve 3 bantları florokinolon direnci için mutant alelleri, 23S WT bandı klaritromisin direnci açısından mutasyona uğramamış vahşi tip aleli, 23S MUT 1-2-ve 3 bantları ise klaritromisin için mutant alelleri gösteriyordu (Şekil 4).



Şekil 4. Florokinolon ve klaritromisin direncini gösteren mutasyon sekanslarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılan örnek bant kalıpları modeli.

Her bir hastadan izole edilen ve çoğaltılan bakteri DNA'sı Geno Type® Helico DR kitindeki test çubukları ile hibridize edilerek belirli sekanslardaki mutasyonlarla klaritromisin ve/veya florokinolon direnci değerlendirildi ve kayıt edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

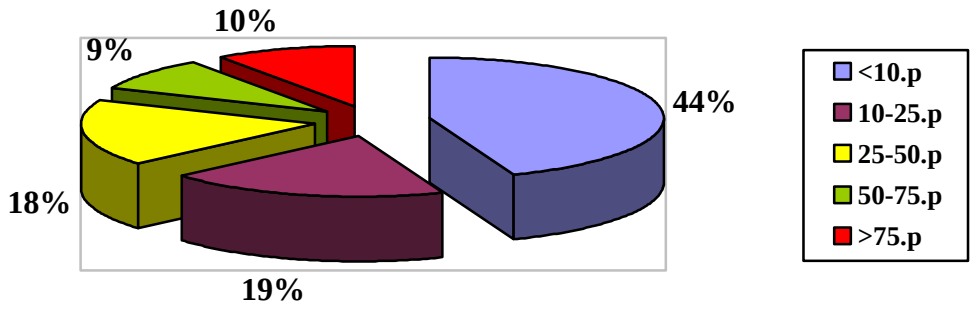
Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra nicel verilerin grup ortalama karşılaştırmasında Student's t-testi; nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

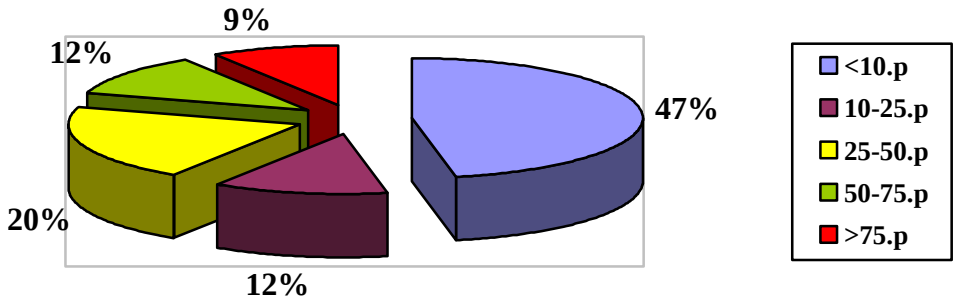
4.1. Hasta Grubunun Demografik Özellikleri

Çalışmaya herhangi bir gastrointestinal sistem yakınması nedeni ile yapılan endoskopi sonrasında *H.pylori* enfeksiyonu tanısı almış olan 61 kız (%54), 52 erkek (%46) toplam 113 hasta alındı. Olguların yaş ortalaması 12.18± 3.51 yıl (min 3 yaş, max 17.7 yaş) idi.

Hastaların ağırlık ortalamaları 36.3 ± 14.3 kg (min 12.1kg, max 72 kg), boy ortalamaları ise 140.2 ± 20.0 cm (min 84 cm, max 180 cm) olarak saptandı. Ağırlık ve boylar yaşa uygun persantil eğrilerine göre değerlendirildiğinde hastaların %44.2'sinin ağırlığı, % 46.9'unun ise boyu 10. persantilin altında idi. Şekil 5 ve 6'da hastaların ağırlık ve boy persantilerinin dağılımı görülmektedir.



Şekil 5. Hastaların ağırlık persantillerinin dağılımı.



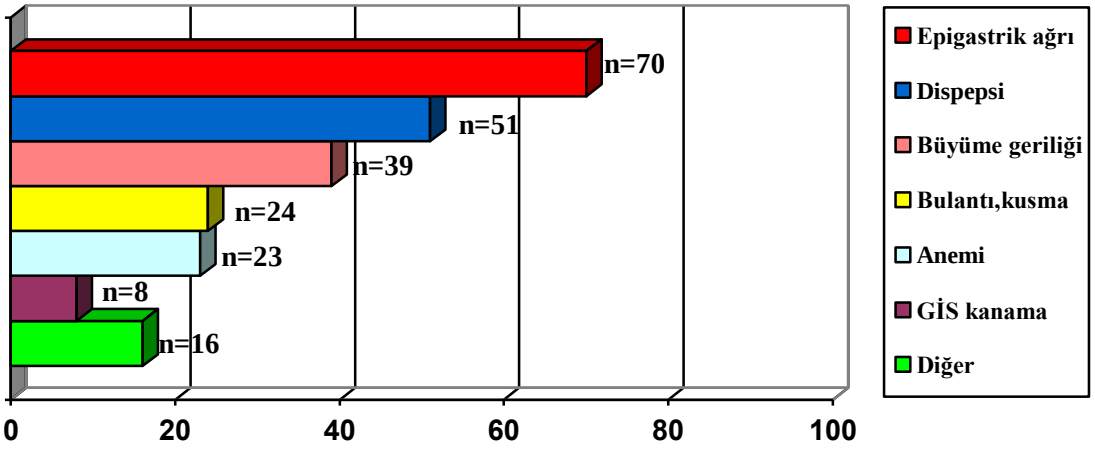
Şekil 6. Hastaların boy persantillerinin dağılımı.

Olgular kronik hastalık açısından değerlendirildiğinde 12 hastada (%10.6) kronik akciğer hastalığı, 8 hastada (%7.1) çölyak, inflamatuar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal sistemi ilgilendiren kronik hastalık, 10 hastada (%8.8) Tip I diabet, epilepsi, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), genetik bozukluk gibi gastrointestinal sistem dışı kronik hastalık mevcuttu. Hastaların %73.4'ünde (83 hasta) herhangi bir hastalık bulunmamaktaydı.

Helicobacter pylori ilişkili mide hastalıklarına yönelik alınan aile öykülerinde %44.3 hastanın (50/113) ailesinde peptik ülser (%12.4 birinci derece akrabada), %15 hastanın (17/113) ailesinde mide kanseri (%2.7 birinci derecede akrabada), %30.1 hastanın (34/113) ailesinde ise *H. pylori* gastriti (%20.4 birinci derece akrabada) saptandı.

4.2. Hasta Grubunda Endoskopi Endikasyonu Oluşturan Yakınmaları

Epigastrik ağrı %61.9 (70/113) oranı ile en sık gözlenen yakınma idi. Şişkinlik, erken doyma, aşırı gaz çıkarma gibi dispeptik yakınmalar %45.1 hastada (51/113) izlendi. Hastaların %39'unda (44/113) her iki yakınma birden mevcuttu. Büyüme ve gelişme geriliği %34.5 (39/113), bulantı, kusma, regürjitasyon, retrosternal yanma, yutma güçlüğü gibi reflü semptomları (24/113), anemi (23/113) sık görülen diğer yakınmalardı. İştahsızlık, ishal vb. diğer yakınmalar hastaların %14'ünde (16/113) mevcutu. Hastalarda endoskopi yapılmasını gerektiren yakınmaları Şekil 7'de sunulmuştur.



Şekil 7. Hasta grubunun yakınmaları.

4.3. Hasta Grubunda Endoskopik Bulgular

Endoskopik incelemede özofagus bulguları 113 hastanın 59'unda (%52.2) normaldi. Elli hastada hiperemi (%44.2), 17 hastada (%15) erozyon saptandı. Bu hastaların 12'sinde hiperemi ve erozyon birlikte görüldü. Nodülarite (6/113) ve ülser (6/113) özofagusta gözlenen diğer endoskopik bulgulardı.

Midenin korpus bölgesi 65 hastada (%57.5) normaldi. Hiperemi 47 hastada (%41.6), nodülarite ise 12 (%10.6) hastada gözlendi. Nodülarite görülen hastaların hemen hemen tümünde (11 hasta) hiperemi de izlendi.

Midenin antrum bölgesinde 113 hastanın 102'sinde (%90.3) patoloji gözlendi. Hiperemi 94 hastada (%83.2), görüldü. Çoğunlukla *H.pylori* enfeksiyonuna özgü olduğu kabul edilen antral nodülarite 88 hastada (%77.9) mevcuttu. Hiperemi ve nodülarite 82 hastada (%72.5) birlikte gözlendi. Erozyon 5 hastada, ülser ise 1 hastada görüldü.

Bulbus ve duodenum 85/113 hastada (%75.2) normaldi. Nodülarite 11 hastada (%9.7), ülser 10 hastada (%8.8) gözlendi. Erozyon 8 hastada (%7.1) mevcuttu, bu hastaların 4'ünde erozyon ve ülser ile birlikte izlendi. Sadece hiperemi ise 8 hastada (%7.1) görüldü.

4.4. Hasta Grubunda Histopatolojik Bulgular

Hastaların mide korpus ve/veya antrum bölgesinden alınan biyopsi örneklerinde yapılan histopatolojik incelemede saptanan *H. pylori* gastriti Sydney sınıflaması ile skorlanıp değerlendirildi ve Tablo 4'te sunuldu.

Lenfoid agregat ve lenfoid folikül açısından değerlendirilebilen 82 hastanın %72'sinde lenfoid patoloji saptandı. Lenfoid agregat 40 hastada (% 48.8), lenfoid folikül ise 36 hastada (% 43.9) gözlendi. Bu hastaların 17'sinde (% 15) hem lenfoid agregat hem de lenfoid folikül mevcuttu.

Histopatolojik bulgulardan özellikle *H. pylori* yoğunluğunda hastaların ilerleyen yaşı ile birlikte artış gözlendi. Hastalar yaş aralığına göre 3 gruba ayrılıp incelendiğinde *H. pylori* yoğunluğu 6 yaş altında %83 oranında hafif (1+) iken bu oranın 6-12 yaş aralığında %28.2'ye, 12 yaş üstündeki hastalarda ise %20.6'ya gerilediği saptandı. Şiddetli (3+) *H. pylori* yoğunluğu 6 yaş altında %17, 6-12 yaş

arasında %30.8, 12 yaş üstü hastalarda ise %33.8 oranında gözlendi. Yaş gruplarına göre *H. pylori* yoğunluğunda anlamlı bir fark mevcuttu (p=0.021).

Tablo 4. Histopatolojik bulgular (Sydney skorlaması).

Histopatolojik Bulgular	**n / %**	**Sydney Skorlaması**			
		0	**1**	**2**	**3**
***H.pylori* yoğunluğu**	**n**	0	30	47	36
	%	0	26.5	41.6	31.9
Aktivite	**n**	1	58	47	7
	%	0.9	51.3	41.62	6.2
İnflamasyon	**n**	0	33	64	16
	%	0	29.2	56.6	14.2
Atrofi	**n**	106	5	1	1
	%	93.8	4.4	0.9	0.9
İntestinal metaplazi	**n**	105	7	1	-
	%	92.9	6.2	0.9	-

(0= negatif, 1=hafif, 2= orta, 3= şiddetli, İntestinal metaplazi: 1= komplet, 2= inkomplet)

4.5. Hasta Grubunun Hızlı Üreaz Testi (CLO Test) Sonuçları

Hızlı üreaz testi (CLO test) 95/113 (% 84.1) hastada pozitif, 13/113 hastada (% 11.5) negatif bulundu, 5 hastada ise (%4.4) test yapılamadı.

Hızlı üreaz testi pozitifliğinin histopatolojik bulgulardan *H. pylori* yoğunluğu ile ilişkisi istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bulundu (p<0.001).

4.6. Hasta Grubunda Endoskopi Endikasyonu Oluşturan Yakınmalar ile Endoskopik Bulgular Arasındaki İlişki

Hastaların tanı öncesi yakınmaları ile endoskopik bulgularının ilişkisi değerlendirildiğinde epigastrik ağrının antral patolojilerle (hiperemi, nodülarite, erozyon-ülser) ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02) (Tablo 5). Epigastrik ağrının tek tek endoskopik bulgularla ilişkisi incelendiğinde spesifik bir bulgu ile anlamlı birliktelik saptanmadı.

Tablo 5. Epigastrik ağrı ile endoskopik antral görünüm arasındaki ilişki.

Epigastrik Ağrı	Antral görünüm		$F\ x^2$
	Patolojik	Normal	
Var	67 (% 59.3)	3 (%2.7)	**p= 0.02**
Yok	35 (%31)	8 (%7)	
Toplam	102 (%90.3)	11 (%9.7)	

(F x^2: Fisher's Exact test)

Dispeptik yakınmalar ile özellikle antral nodülaritenin istatistiksel olarak anlamlı birlikteliği saptandı (p=0.022) (Tablo 6). Dispeptik yakınmaların diğer endoskopik bulgular ile anlamlı ilişkisi gözlenmedi.

Tablo 6. Dispeptik yakınmalar ve antral nodülarite arasındaki ilişki.

Dispeptik Yakınma	Antral Nodülarite		$F\ x^2$
	Var	Yok	
Var	45 (%39.8)	6 (%5.3)	**p= 0.022**
Yok	43 (%38.1)	19 (%16.8)	
Toplam	88 (%77.9)	25 (%22.1)	

(F x^2: Fisher's Exact test)

Epigastrik ağrının antrumda erozyon veya ülserle, bulbus veya duodenumdaki erozyon veya ülserle istatistiksel anlamlı bir ilişkisi saptanmadı.

Gastrointestinal kanama yakınması bulunan hastalarda antral ülser-erozyon görülme olasılığı ve bulbus/dudenumda erozyon ve ülser görülme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer yakınmalar ile endoskopik bulgular arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı.

4.7. Hasta Grubunda Yakınmalar ile Histopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

Endoskopi endikasyonu olan yakınmalar ile histopatolojik bulguların ilişkisi değerlendirildiğinde dispeptik yakınmanın histopatolojide saptanan *H. pylori* yoğunluğu ile anlamlı bir ilişkisi bulunamadı. Epigastrik ağrının histopatolojide saptanan *H. pylori* yoğunluğu, aktivite ve inflamasyon ile anlamlı bir ilişkisi bulunamadı. Hastaların diğer yakınmaları ile histopatolojik bulgular arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı.

4.8. Hasta Grubunda Endoskopik ve Histopatolojik Bulgular Arasındaki ilişki

Endoskopik incelemede antrumda patolojik görünüm saptanan hastalarla histopatolojik bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde antrumu normal görünümde ve patolojik olan hastalarda *H.pylori* yoğunluğu ve aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla p=0.009 ve p=0.017)
(Tablo 7).

Tablo 7. *H.pylori* yoğunluğu ve gastrit aktivite skorunun antral görünüm ile ilişkisi.

Histopatolojik Bulgular Sydney Sınıflaması	**Antral görünüm**	**Sydney Skorları**				
		0	**1**	**2**	**3**	X^2
***H.pylori* yoğunluğu**	patolojik	0 (%0)	24 (%21.2)	47 (%41.6)	31 (%27.4)	p=0.009
	normal	0 (%0)	6 (%5.3)	0 (%0)	5 (%.4.4)	
Aktivite	patolojik	0 (%0)	53 (%46.9)	42 (%37.2)	7 (%6.2)	p=0.017
	normal	1 (%0.9)	5 (%4.4)	5 (%4.4)	0 (%0)	

(0= negatif, 1= hafif, 2= orta, 3=şiddetli, X^2*:* Ki-Kare testi)

Endoskopik olarak saptanan antral nodülaritenin *H. pylori* yoğunluğu ve kronik inflamasyon skorları ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptandı (sırasıyla p=0.022 ve p=0.031) (Tablo 8).

Tablo 8. *H. pylori y*oğunluğu ve kronik inflamasyon ile atral nodülarite ilişkisi.

Histopatolojik Bulgular Sydney Sınıflaması	**Antral nodülarite**	**Sydney Skorları**				
		0	**1**	**2**	**3**	X^2
***H.pylori* yoğunluğu**	Var	0 (%0)	18 (%15.9)	40 (%35.4)	30 (%26.5)	p=0.022
	Yok	0 (%0)	12 (%10.6)	7 (%6.2)	6 (%5.3)	
İnflamasyon	Var	0 (%0)	22 (%19.5)	50 (%44.2)	16 (%14.2)	p=0.031
	Yok	0 (%0)	11 (%9.7)	14 (%12.4)	0 (%0)	

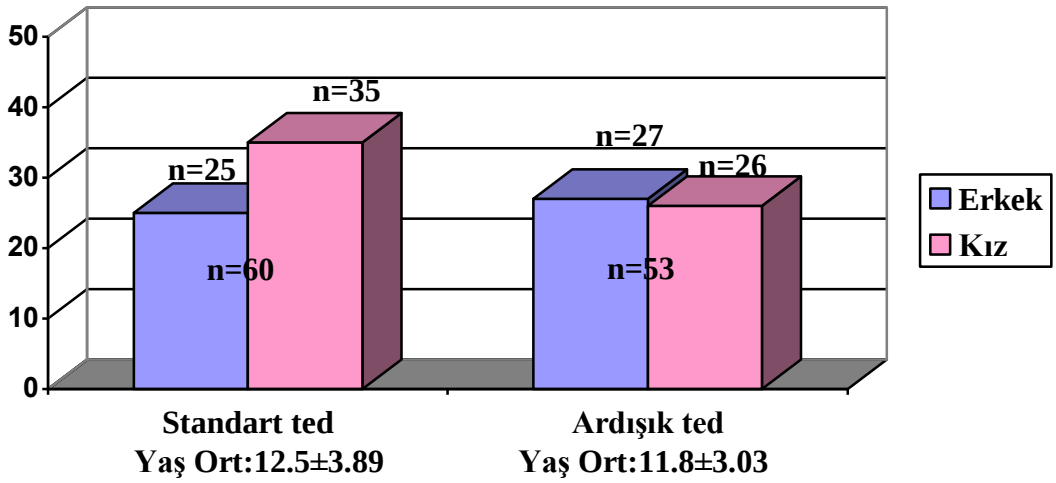
(0= negatif, 1= hafif, 2= orta, 3=şiddetli, X^2*:* Ki-Kare testi)

Antral nodülaritenin histopatolojide izlenen lenfoid agregat veya lenfoid folikül ile istatistiksel anlamlı bir ilişkisi bulunamadı. Antrumda görülen hiperemi ve erozyonun *H. pylori* yoğunluğu, aktivite ve inflamasyon skorları ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmadı. Antrumda ülseri saptanan bir hastada *H.pylori* yoğunluğu, aktivite ve inflamasyon skorlarının tümü 3+ yani şiddetli idi.

4.9. Tedavi Grupları

Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısı alan hastalar iki ayrı tedavi grubuna ayrıldı. Standart tedavi grubu 60, ardışık tedavi grubu 53 hastadan oluştu.

Tedavi grupları arasında cins, yaş, boy, ağırlık, kronik hastalık, aile öyküsünde peptik ülser, mide kanseri, *H. pylori* gastriti varlığı, yakınmalar, endoskopik bulgular, hızlı üreaz testi pozitifliği, histopatolojik bulgular açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tedavi gruplarının yaş ve cins açısından karşılaştırılması Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Tedavi gruplarının yaş ve cins açısından karşılaştırılması.

4.10. Eradikasyon Başarısı

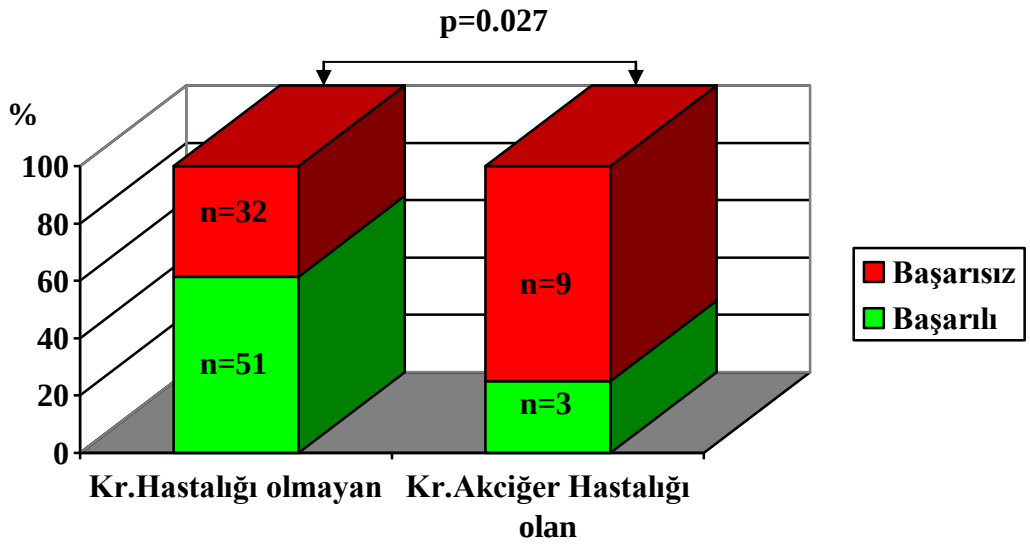
4.10.1. Hasta grubunda eradikasyon başarısı

Her iki hasta grubunda tedavi başlangıcından 8 hafta sonra ^{14}C-ÜNT yapıldı. Negatif test sonucu eradikasyon başarısı olarak değerlendirildi. Tüm hastaların 63'ünde (%55.8) eradikasyon başarısı sağlandı. Elli hastada (% 44.2) ise bakteri eradike edilemedi. Kız ve erkek hastalar arasında tedavi başarısı açısından istatistiksel bir fark bulunmadı.

Hasta grubu yaşlarına göre 6 yaş altı, 6-12 yaş arası, 12 yaş üstü olarak üç yaş grubuna ayrılıp eradikasyon başarısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastaların boy ve ağırlık persantillerinin eradikasyon başarısı ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Kronik hastalığı bulunan 30 çocukta elde edilen eradikasyon başarısı kronik hastalığı olmayan 83 çocuk ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte (p=0.183); sık antibiyotik kullanımı olduğu bilinen kronik akciğer hastalığı olan 12 hastalık grupta eradikasyon başarısı sadece 3/12 hastada (%25), kronik hastalığı olmayan grupta ise 51/83 hastada (%61.5) elde edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.027) (Şekil 9).



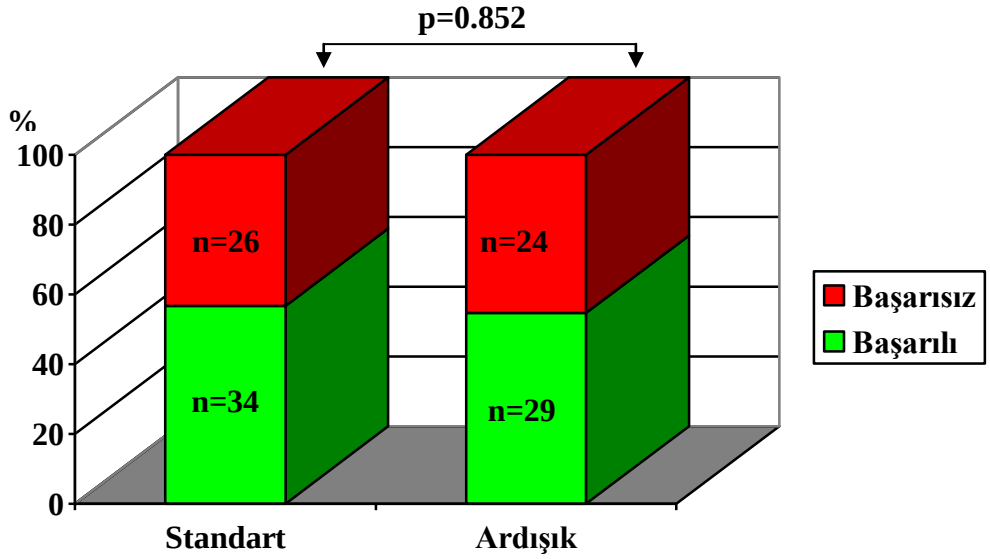
Şekil 9. Kronik akciğer hastalığı olan grubun kronik hastalığı olmayan grupla eradikasyon başarısı açısından karşılaştırılması.

Histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde eradikasyon başarısı ile *H.Pylori* yoğunluğu, aktivite, atrofi ve intestinal metaplazi skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte inflamasyonu hafif (1+) olan hastalarda eradikasyon başarısı %78 iken orta ve şiddetli (2+ ve 3+) olan hastalarda %50 düzeyinde idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.018)

Eradikasyon başarısı ile hızlı üreaz testin pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

4.10.2. Tedavi gruplarında eradikasyon başarısı

Eradikasyon başarısı standart tedavi grubunda %56.7 hastada (34/60), ardışık tedavi grubunda ise %54.7 hastada (29/53) elde edildi. Tedavi gruplarına göre eradikasyon başarısı değerlendirildiğinde standart tedavi grubunda hastaların %43.3'ünde (26/60), ardışık tedavi grubunda ise %45.3 (24/53) hastada eradikasyon sağlanamadı. İki grup arasında eradikasyon başarısı açısından fark yoktu (Şekil 10).



Şekil 10. Tedavi gruplarının eradikasyon başarısı açısından karşılaştırılması.

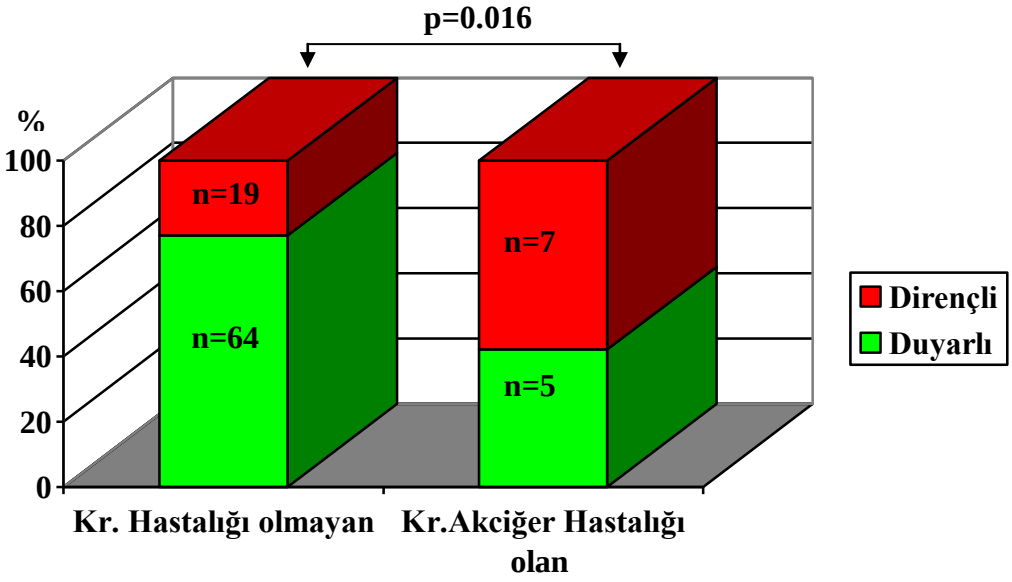
4.11. Hasta Grubunda Antibiyotik Direnci

4.11.1. Hasta grubunda klaritromisin direnci

Tüm hastaların %25.7'sinde (29/113) klaritromisin direnci saptandı. Klaritromisin direnci olan ve olmayan hastalarada cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Klaritromisin direnci olan hasta grubu ile duyarlı grup arasında boy, ağırlık, ailede peptik ülser, mide kanseri, *H. pylori* gastriti öyküsü gibi demografik özellikler açısından bir fark yoktu.

Hastalar 6 yaş altı- 6-12 yaş arası ve 12 yaş üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldıklarında klaritromisin direnci ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Kronik hastalığı olmayan gruba göre, sık antibiyotik kullanan kronik akciğer hastalığı olan grupta klaritromisin direnci (7/12) anlamlı olarak yüksekti (p=0.016) (Şekil 11). Diğer hastalık gruplarında ise kronik hastalığı olmayan gruba göre klaritromisin direnci açısından anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 11. Kronik akciğer hastalığı olan grubun kronik hastalığı olmayan grupla klaritromisin direnci açısından karşılaştırılması

Klaritromisin direnci olan hasta grubu ile duyarlı grup arasında endoskopi endikasyonu olan yakınmalar, endoskopik bulgular, hızlı üreaz testi pozitifliği, tedaviye uyum açısından da bir farklılık yoktu.

Klaritromisin dirençli hasta grubunda mide ve duodenumda erozyon veya ülser görülmesi açısından duyarlı gruba göre anlamlı bir farklılık yoktu.

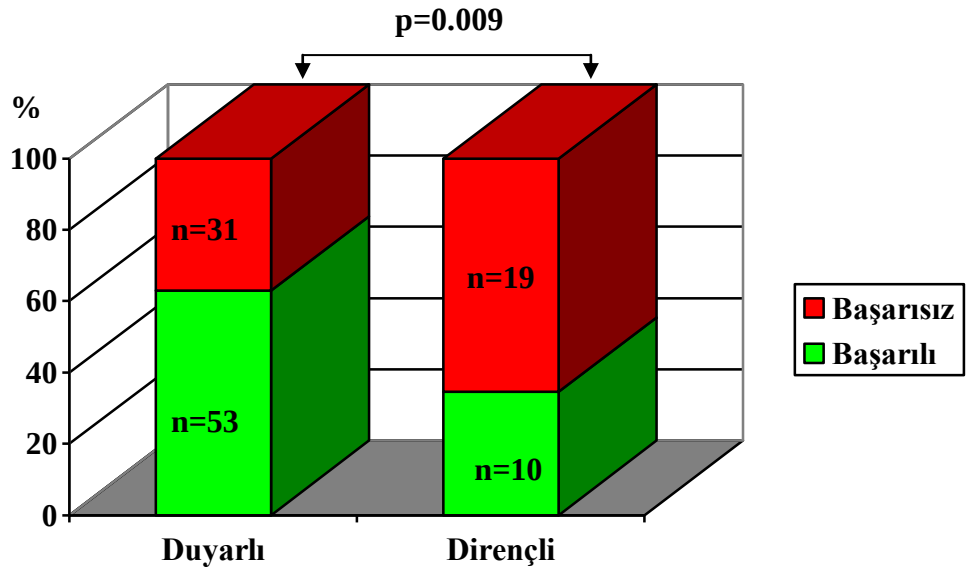
Klaritromisin dirençli suşla enfekte olan hastaların histopatolojik bulguları klaritromisin duyarlı hastaların bulguları ile karşılaştırıldığında *H. pylori* yoğunluğu, atrofi veya intestinal metaplazi açısından anlamlı bir fark görülmemekle birlikte, aktivite ve inflamasyon skoru açısından klaritromisin dirençli grup ile duyarlı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu (sırasıyla p=0.028 ve p=0.017) (Tablo 9).

Tablo 9. Klaritromisin direnci ve histopatolojik bulgular.

Histopatolojik Bulgular	Klaritromisin direnci	Sydney Skorları				
		0	1	2	3	X^2
Aktivite	Duyarlı	0 (%0)	48 (%57.1)	33 (%39.3)	3 (%3.6)	p=0.028
	Dirençli	1 (%3.4)	10 (%34.5)	14 (%48.3)	4 (%13.8)	
İnflamasyon	Duyarlı	0 (%0)	29 (%34.5)	47 (%56)	8 (%9.5)	p=0.017
	Dirençli	0 (%0)	4 (%13.8)	17 (%58.7)	8 (%27.5)	

(% klaritromisin duyarlı/direnci, 0= negatif, 1+ = hafif, 2+ = orta, 3+ = şiddetli, X^2= Ki-Kare Testi)

Tedavi yönteminden bağımsız olarak 29 klaritromisin dirençli hastada elde edilen eradikasyon başarısı oranları klaritromisin duyarlı hastalar (84) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.009) (Şekil 12).



Şekil 12. Klaritromisin direnci ile eradikasyon başarısı ilişkisi.

4.11.2. Hasta grubunda florokinolon direnci

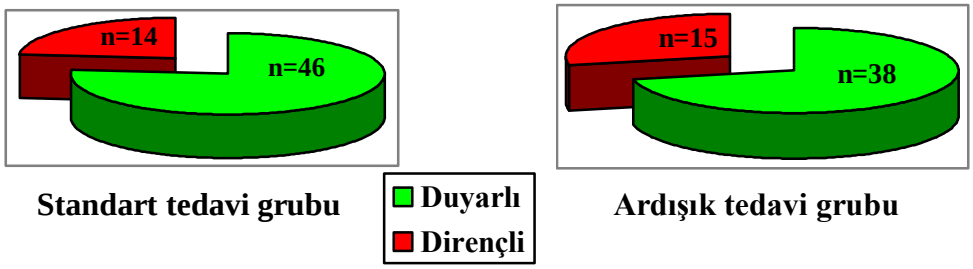
Tüm hastaların %8'inde (9/113) florokinolon direnci saptandı.

Florokinolon direnci olan ve olmayan hastalar arasında cins, yaş, boy, ağırlık, kronik hastalık, ailede peptik ülser, mide kanseri, *H. pylori* gastriti öyküsü, endoskopi endikasyonu olan yakınmalar, endoskopik bulgular, histopatolojik bulgular, hızlı üreaz testi pozitifliği ve tedaviye uyum açısından da bir farklılık yoktu. Tedavi yönteminden bağımsız olarak florokinolon dirençli ve duyarlı hasta grubunda eradikasyon başarısı oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4.12. Tedavi Gruplarında Antibiyotik Direnci ve Tedavi Başarısı Üzerine Etkisi

4.12.1. Tedavi gruplarında klaritromisin direnci ve tedavi başarısı üzerine etkisi

Standart tedavi grubunda 14/60 (%23.3) hastada klaritromisin direnci pozitif bulundu. Ardışık tedavi grubunda 15/53 hastada (%28.3) hastada klaritromisin direnci pozitif bulundu (Şekil 13). Klaritromisin direnci görülmesi açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 13. Standart ve ardışık tedavi gruplarında klaritromisin duyarlı ve dirençli hastaların dağılımı.

Standat tedavi grubunda klaritromisine duyarlı 46 hastanın 30'u (% 65.2), klaritromisine dirençli 14 hastanın ise 4 tanesi (%28.6) tedaviye cevap verdi. Standart tedavinin klaritromisin duyarlı ve dirençli suşlar arasındaki eradikasyon başarısı istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.029).

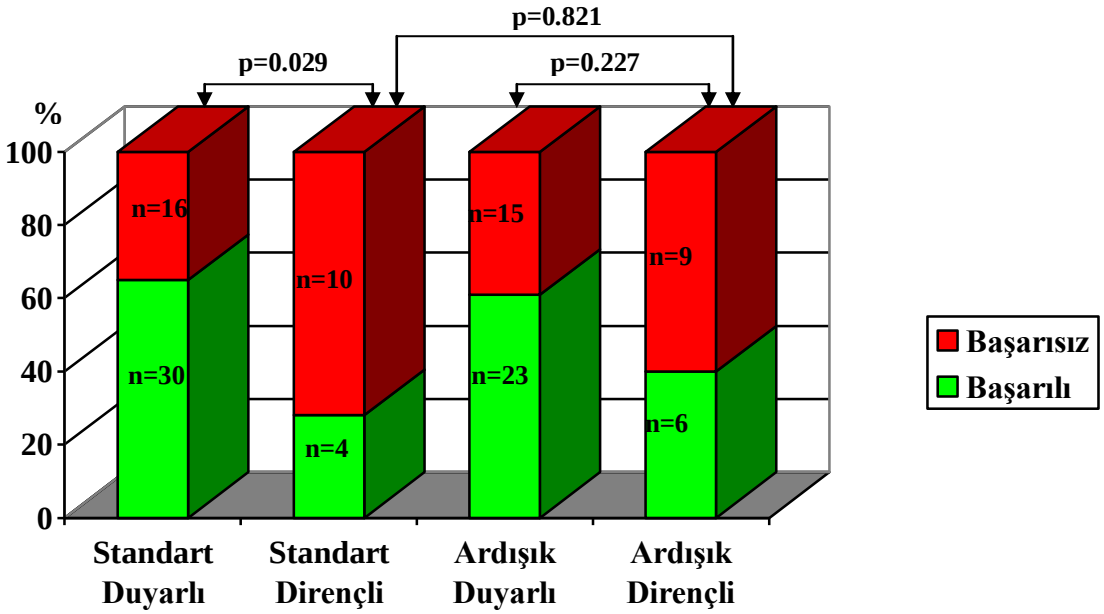
Ardışık tedavi grubunda klaritromisine duyarlı 38 hastanın 23'ü (% 60.5), klaritromisine dirençli 15 hastanın ise 6 tanesi (%40.0) tedaviye cevap verdi. Ardışık

tedavinin klaritromisin duyarlı ve dirençli suşlar arasındaki eradikasyon başarısı istatistiksel olarak anlamlı değil idi. (p=0.227). Her iki tedavi grubunun klaritromisine duyarlı ve dirençli suşlardaki eradikasyon başarısının karşılaştırılması Tablo 10 ve Şekil 14'de sunulmuştur.

Tablo 10. Her iki tedavi grubunun klaritromisine duyarlı ve dirençli suşlardaki eradikasyon başarısının karşılaştırılması.

Tedavi Yöntemi	**Klaritromisin Direnci**				***F X²***
	Duyarlı		**Dirençli**		
	Eradikasyon Başarılı	***Eradikasyon Başarısız***	***Eradikasyon Başarılı***	***Eradikasyon Başarısız***	
Standart (n=60)	30 (%65.2)	16 (%34.8)	4 (%28.6)	10 (%71.4)	**p= 0.029**
Ardışık (n=53)	23 (%60.5)	15 (%39.5)	6 (%40)	9 (%60)	p= 0.227

(% = Klaritromisin direnci/duyarlılığı olan hastalarda, FX^2 = Fisher's Exact test)



Şekil 14. Her iki tedavi grubunun klaritromisine duyarlı ve dirençli suşlardaki eradikasyon başarısının karşılaştırılması.

Ardışık tedavi yönteminin klaritromisine dirençli suşlarda eradikasyon oranı (%40) standart tedaviye göre daha yüksek (%28.6) olmakla birlikte her iki tedavi yönteminin klaritromisine dirençli suşları eradike etmedeki başarılarının birbirine üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4.12.2. Tedavi gruplarında florokinolon direnci ve tedavi başarısı üzerine etkisi

Standart tedavi grubunda 4 (% 6.7) hastada florokinolon direnci pozitif bulundu. Ardışık tedavi grubunda 5 (% 9.4) hastada florokinolon direnci pozitif bulundu. Florokinolon direnci görülmesi açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Standat tedavi grubunda florokinolona duyarlı 56 hastanın 32'si (% 57.1), florokinolona dirençli 4 hastanın ise 2 tanesi (% 50) tedaviye cevap verdi. Standart tedavinin florokinolon duyarlı ve dirençli suşlar arasındaki eradikasyon başarısı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ardışık tedavi grubunda florokinolon duyarlı 48 hastanın 27'si (% 56.3), florokinolon dirençli 5 hastanın ise 3 tanesi (% 60.0) tedaviye cevap verdi. Ardışık tedavinin florokinolon duyarlı ve dirençli suşlar arasındaki eradikasyon başarısı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki tedavi yönteminin florokinolona dirençli ve duyarlı suşlarda eradikasyon başarıları istatistiksel olarak birbirine üstün değildi.

4.13. Tedavi Gruplarında Tedaviye Uyum ve Yan Etkiler

Hastaların %90.3'ü (103/113) kendilerine tedaviye uyum ve yan etkileri değerlendirme amaçlı verilen formu doldurarak geri getirdiler. Formu geri getirmeyen 10 hasta özellikle tedaviye uyum ve düzenli ilaç kullanımı açısından sözel olarak sorgulandı.

Formlardan ve sözel beyanlardan edinilen bilgilere göre hastaların tedaviye uyumu % 95.6 olarak bulundu. Her iki grupta da tedaviye uyum hemen hemen eşitti (standart tedavide %95, ardışık tedavide %96.2). Tedaviye uyum açısından standart ve ardışık tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Yan etki nedeni ile hiçbir hasta tedaviyi bırakmadı fakat 5 hastada düzensiz ilaç kullanımı ve doz atlama mevcuttu. Bu hastalardan 4 tanesinde eradikasyon başarısı elde edilemedi. Tedavisini düzenli kullanan hastalar ile düzensiz kullanan 5 hasta arasında eradikasyon başarısı açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Tedaviye bağlı yan etkiler karın ağrısı, bulantı kusma, retrosternal yanma, ağızda kötü tad ve dışkılama paterninde değişiklik olarak kategorize edildi.

En sık gözlenen yan etki ortalama % 42.7 (44/103) hastada gözlenen karın ağrısı idi. Karın ağrısı % 19.4 hastada hafif derecede, %17.5 hastada orta derecede, %5.8 hastada şiddetli olarak gözlendi. Tedavi grupları arasında karın ağrısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Karın ağrısı en sık %52 oranında umblikal bölgede 2. sıklıkta ise %18 oranında epigastrik bölgede izlendi. Tedavi yöntemi ile karın ağrısı lokalizasyonları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Mide bulantısı ortalama %13.6 hastada hafif, %5.8 hastada orta , %6.8 hastada şiddetli olarak gözlendi. Tedavi grupları arasında bulantı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

Retrosternal yanma ortalama %3.9 hastada hafif, %5.8 hastada orta, %1 hastada şiddetli olarak gözlendi. Tedavi grupları arasında retrosternal yanma açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

Ağızda kötü tad ortalama %10 hastada hafif, %6.8 hastada orta , %4.9 hastada şiddetli olarak gözlendi. 10 gün boyunca klaritromisin kullanan standart tedavi grubunda ağızda kötü tad açısından daha fazla yakınma mevcuttu ve tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptandı (p=0.024).

Dışkılama paterni açısından hastalar değerlendirildiğinde ortalama %35 (36) hastada normal dışkılama mevcut iken, %28.2 (29) hastada cıvık dışkılama, %6.8 (7) hastada ise ishal gözlendi. Dışkılama paterni açısından tedavi grupları açısından fark istatistiksel olarak sınırda idi (p=0.053).

Tedavi gruplarına gözlenen yan etkilerin karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tedavi gruplarında gözlenen yan etkilerin karşılaştırılması.

Yan Etkiler	**Tedavi Grupları**	**Yan Etki Skorları**				
		0	**1**	**2**	**3**	X^2
Ağızda Kötü Tad	standart	34	8	6	4	**p =0.024**
	ardışık	46	3	1	1	
Karın ağrısı	standart	28	11	10	3	p=0.904
	ardışık	31	9	8	3	
Mide Bulantısı	standart	35	9	4	4	p=0.491
	ardışık	41	5	2	3	
Retrosternal Yanma	standart	44	2	5	1	p=0.280
	ardışık	48	2	1	0	

(0= yok, 1= hafif, 2= orta, 3= şiddetli, X^2 = Ki-Kare testi)

5. TARTIŞMA

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan enterik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve bu nedenle özellikle gelişmekte olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bugün dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H. pylori* ile enfekte olduğu kabul edilmektedir (107). *Helicobacter pylori* epidemiyolojisi ile ilgili son dönemde yapılan araştırmalarda hastalık prevalansının özellikle düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyenik yaşam koşulları ve kalabalık ev ortamı ile birebir ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,42). Buna bağlı olarak hastalık prevalansı Kuzey/Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da azalma eğiliminde iken, gelişmekte olan ülkelerde hala yüksek seyretmektedir (3,35).

Helicobacter pylori enfeksiyonu bazı ırk ve etnik gruplarda daha sık saptanmakla birlikte, cinsiyet ayırımı göstermemektedir (4,35,69,108). Çalışmamızda da *H. pylori* ile enfekte hasta grubunun %54'ünü kızlar, %46'sını erkekler oluşturmuş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmamıştır.

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 (2,4,37,108-110). Ertem ve ark.'nın ülkemizde yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu sıklığı 4 yaş altı çocuklarda %18.2 iken, yaşla birlikte prevalansın arttığı ve adölesan döneme gelindiğinde bu oranın %65'e kadar yükseldiği saptanmıştır (4). Bu bulgulara benzer şekilde 3-18 yaş arası *H. pylori* ile enfekte çocuklardan oluşan hasta grubumuzda, olguların sadece %5.5'i 6 yaşın altında iken, %60'ı 12 yaşın üzerinde bulunmuştur.

Enfeksiyonun edinilmesinde yakın temas ile fekal-oral, oral-oral veya gastro-oral geçişin ön planda olduğu düşünülmektedir (111,112). Çocukluk yaş döneminde söz konusu yakın temas sıklıkla aile bireyleri ile olmaktadır. Aile içi bulaşla ilgili çalışmalarda çocukların *H. pylori* suşunu genellikle enfekte annelerinden edindikleri saptanmıştır, bununla birlikte yakın temasta bulunulan *H. pylori* ile enfekte diğer aile bireyleri de risk oluşturmaktadır (39-41). Çalışma grubumuzdaki hastaların aileleri *H. pylori* ve ilişkili gastrointestinal sorunlar açısından sorgulandığında,

hastaların %30.1'inin ailesinde *H. pylori* gastriti, %44.3'ünde peptik ülser, %15'inde ise mide kanseri olduğu saptanmıştır.

Büyüme geriliği ve *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki hala tartışılmaktadır (66,67,113-115). Bunun nedeni özellikle gelişmekte olan ülkelerde büyüme geriliğinin *H. pylori* enfeksiyonunun yanısıra düşük sosyoekonomik düzey, beslenme eksikliği gibi farklı etmenlere de bağlı olabilmesidir (66,67). Son dönemde yapılan kesitsel çalışmalarda Vilchis ve ark. (113) *H. pylori* ile enfekte çocuklarda boy kısalığı riskinin sağlıklı yaşıtlarından oluşan kontrol grubuna göre özellikle 7 yaş üstünde kümülatif olarak arttığını saptamışlar; Cherian ve ark. ise (115) Afrika'lı göçmen çocuklarda saptanan düşük ağırlık ve boy kısalığı ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında bir ilişki bulamamışlardır. Büyüme geriliği ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi kesin olarak gösterebilmek için eradikasyon sonrasında büyüme hızında artışı gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %44.2'sinin ağırlığı, %46.9'unun ise boyu yaşlarına göre 10. persantilin altında bulunmuştur. Bununla birlikte çalışma grubumuzdaki çocukların %34.5'inin endoskopi endikasyonu büyüme-gelişme geriliği olduğu için bu seçilmiş hasta grubundaki düşük persantil değerleri ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında ilişkinin değerlendirilmesi yanıltıcı olacaktır.

Pediatrik yaş grubunda *H. pylori* enfeksiyonunu işaret eden belirli bir klinik tablo bulunmamakta ve çoğu çocuk hastada enfeksiyon asemptomatik seyretmektedir. Bununla birlikte özellikle çocuğun günlük aktivitesini etkileyen ve gece uyandıran epigastrik bölgeye lokalize ağrılar, erken doyma, şişkinlik, aşırı gaz çıkarma gibi dispeptik belirtiler, bulantı, iştahsızlık, kilo kaybı, tedaviye yanıtsız demir eksikliği anemisi, hematemez veya melena şeklinde tarif edilen üst gastrointestinal sistem kanamaları gibi yakınmaların *H. pylori* enfeksiyonuna ve peptik ülser gibi ilişkili organik hastalıklara işaret edebileceği bildirilmekte ve bu çocuklara özofagogastroduodenoskopi yapılması önerilmektedir (47,51). Çalışmamıza aldığımız hastaların yakınmaları incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak epigastrik ağrı en sık (%61.9) gözlenen yakınmaydı, dispepsi ise hastaların %45.1'inde saptandı. Büyüme ve gelişme geriliği, bulantı, kusma, regürjitasyon, retrosternal yanma, yutma güçlüğü gibi reflü semptomları, anemi sık görülen diğer yakınmaları oluşturmaktaydı.

Kronik akciğer hastalığı (KAH) olan çocuklara ciddi bulantı, kusma, regürjitasyon, retrosternal yanma, yutma güçlüğü gibi reflü semptomları nedeniyle endoskopi yapılması gerekebilmektedir. Çalışmamızda 30 olguda (%26.6) eşlik eden kronik hastalık mevcuttu ve bu bu hasta grubunun %40'ını çoğunluğu bronşiektazi olmak üzere KAH olan çocuklar oluşturmaktaydı. Hasta grubunda KAH'ların sayıca fazla olması reflü nedeniyle refere edilen hastalardan kaynaklanabileceği gibi literatürde KAH ile *H. pylori* enfeksiyonu ilişkisini inceleyen araştırmalar bulunmaktadır (116-119). Bu çalışmalarda *H. pylori* seroprevalansı bronşiektazili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, astımlı hastalarda yapılan seroprevalans çalışmalarında ise bu ilişki gösterilememiştir (116-119). Yakın zamanda yayınlanan derlemede epidemiyolojik ve serolojik vaka-kontrol çalışmalarından yola çıkılarak kronik bronşit, bronşiyektazi, akciğer kanseri ve tüberküloz ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında ilişki olabileceği belirtilmiş, bronşiyal astım ile *H. pylori* arasında ise ilişki gösterilememiştir (120). Çocuk hasta grubunda astım dışı KAH ile *H. pylori* enfeksiyonu ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde çocuklarda *H. pylori* ile GERH arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır ve sonuçları farklılık göstermektedir. Emiroğlu ve ark. *H. pylori* ile enfekte hastalarda erozif özofajit prevalansını %23.8 olarak saptamışlar ve bunun kontrol grubuna göre (%41.3) anlamlı bir fark göstermediğine dikkat çekmişlerdir (63). Moon ve ark. ise *H. pylori* enfeksiyonu olan 16 hastanın %81'inde; 404 hastadan oluşan kontrol grubunun ise %38.1'inde reflü özofajit saptamış ve GERH ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (62). Çalışmamızda hastaların %52'sinde özofagus normal görünümde iken; Emiroğlu ve ark.'nın çalışmasına (63) benzer şekilde %21 hastada erozif özofajit saptanmıştır.

Midenin korpus bölgesinin endoskopik görüntüsünün genellikle *H. pylori* gastritine dair bilgi verme açısından yardımcı olmadığı ileri sürülmektedir (121,122). Hasta grubumuzda da midenin korpus bölgesi endoskopik olarak hastaların yarısından fazlasında normal bulunmuştur.

Çocuklarda (123) ve erişkinlerde (124) *H. pylori*'nin midedeki yerleşimini topografik olarak inceleyen çalışmalarda bakteri kolonizasyonu ve gastrit

bulgularının ağırlıklı olarak antrum bölgesinde izlendiği belirtilmiştir. Çalışmamızda da *H. pylori*'nin en sık yerleştiği antrum bölgesinde endoskopik olarak hastaların %90.3'ünde patoloji saptanmış ve özellikle epigastrik ağrı yakınması olan hastalarda endoskopik olarak daha yüksek oranda antral patoloji gözlenmiştir. Farklı çalışmalarda spesifitesi %85-%98 olarak bulunan (125,126) ve çoğunlukla *H. pylori* gastritine özgü olduğu kabul edilen antral nodülarite, Tomic ve ark.'nın çocuklarda yaptığı çalışmada %67.5 (127), Koh ve ark.'nın 328 çocuk hastadan oluşan çalışmasında %50.6 (128), bizim çalışmamızda ise %77.9 oranında görülmüştür. Özellikle dispeptik yakınmaları olan hastalarımızda antral nodülarite görülme sıklığı diğer yakınmalar nedeni ile endoskopi yapılan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çocuklarda gastrik ülserler genellikle *H. pylori* dışı nedenler sonucu gelişir, *H. pylori*'ye bağlı gastrik ülser ise nadir olarak görülmektedir (49). Hasta grubumuzda sadece bir hastada gastrik ülser saptanmıştır. Çocukluk çağında bulbus ve duodenumda görülen ülserlerin primer nedeni ise *H. pylori* enfeksiyonudur. Rick ve ark. araştırmalarında 51 çocuğun 11'inde duodenal ülser bulmuş ve bu hastaların tümünde *H. pylori* enfeksiyonu saptamıştır (54). Çalışmamızda 113 hastanın bulbus veya duodenumunda endoskopik olarak %7.1 oranında erozyon, %8.8 oranında ülser görülmüştür. Hastalarımızda mide ve duodenumda saptanan ülser ve/veya erozyonlar epigastrik ağrı, dispepsi veya GİS kanama yakınmaları ile ilişkili bulunmamıştır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu dışında pek çok farklı nedene bağlı olarak gelişebilen duodenal nodülarite ise 11 hastada gözlenmiştir (129).

Gastrik mukozada bulunan *H. pylori*'yi saptamada hızlı üreaz testinin duyarlılığı farklı çalışmalarda %60-83 arasında değişirken, özgüllüğü %94-99'lara ulaşmaktadır (130-131). Madani ve ark.'nın çalışmasında pozitif hızlı üreaz testinin, mide mukozasındaki bakteri yoğunluğu ve gastrit aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (79). Çalışmamızda hızlı üreaz testi hastaların %84.1'inde pozitif, %11.5'inde ise negatif saptanmış, testin pozitifliği ile *H. pylori* yoğunluğu arasındaki ilişki çalışmamızda ileri derecede anlamlı bulunmuştur.

Helicobacter pylori gastritinin histopatolojik özellikleri bakteri yoğunluğu, aktif gastriti gösteren nötrofil aktivitesi, kronik mononükleer inflamasyon, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi açısından Sydney sınıflamasına (78) göre skorlanarak

değerlendirilmektedir. Gottrand ve ark. (132) ile Tutar ve ark. (77) çalışmalarında *H. pylori* enfeksiyonunun normal histopatoloji ile birlikte seyredebileceğini göstermişlerse de, çalışmamızda aktivitesi negatif olan sadece bir hasta dışında tüm hastalarda *H. pylori'*ye bağlı kronik aktif gastrit saptanmış ve olguların yaklaşık yarısında orta derecede gastrit aktivitesi ve kronik inflamasyon bulunmuştur. Kamada ve ark.'nın erişkinlerde yaptığı çalışmada da (133) aktivite ve kronik inflamasyon benzer oranlarda ağırlıklı olarak orta düzeyde görülmüştür (sırasıyla %67.9 ve %46.4).

Çalışma grubumuzda yaştan bağımsız olarak tüm hastalar değerlendirildiğinde *H. pylori* %26.5 hastada hafif, %41.6 hastada orta, %31.9 hastada ise yoğun olarak bulunmuştur. Hastalar yaş aralığına göre incelendiğinde 6 yaş altındaki çocukların %17'sinin, 12 yaşın üzerindeki çocukların ise %33.8'inin midesinde yoğun *H. pylori* saptanmış ve yaşla birlikte bakteri yoğunluğundaki artış anlamlı bulunmuştur. Bahu ve ark.'nın 1-12 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada bakteri yoğunluğu hastaların %46'sında hafif , %24'ünde orta, %30'unda şiddetli olarak bulunmuş ve *H. pylori* yoğunluğunun yaş ile artışının çalışmamıza benzer şekilde anlamlı olduğu ifade edilmiştir (130). Bu bulgular Tutar ve ark.'nın (77) 2 yaş altındaki çocuklardan oluşan hasta grubunda yaptıkları araştırmada tüm olgularda hafif derecede bakteri yoğunluğu saptamalarını destekler niteliktedir.

Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi yıllar içinde gastrik kanser gelişimine zemin hazırlayan öncül histopatolojik değişikliklerdir (58). Çocuk yaş grubunda edinilen *H. pylori* enfeksiyonun erişkin yaşlarda gastrik kanser gelişimi riski ile ilişkisi halen net olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte, Kato ve ark.'nın (134) çalışmasında gastrik kanser öncüsü atrofik gastrit *H. pylori* ile enfekte çocuklarda enfekte olmayan gruba göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür (%51.9'a karşı %10.8). Koh ve ark.'nın çalışmasında da *H. pylori* ile enfekte çocuklarda %58.6 gibi oldukça yüksek oranlarda atrofik gastrit saptanmıştır (128). Her iki çalışmada da *H. pylori* gastritine ek olarak ileri yaş ile de ilişkisi olduğu düşünülen intestinal metaplazi oranları ise %5'in altında bulunmuştur (135,136). İntestinal metaplazi görülme sıklığı pediatrik çalışmalarda genellikle benzer oranlarda düşük bulunmakla birlikte (77,128,134), atrofik gastritin özellikle Uzak Doğu kökenli çalışmalarda oldukça yüksek oranlarda görülmesinde ırka bağlı genetik özellikler, beslenme

alışkanlığı gibi çevresel etkenlerin veya o coğrafyada sık görülen *H. pylori* suşlarının virulans faktörlerinin rol oynadığı düşünülebilir (128,133,134). Çalışma grubumuzda çoğunluğu hafif olmak üzere intestinal metaplazi %7.1, gastrik atrofi ise %6.2 oranında görülmüştür.

Lenfoid agregat ve lenfoid foliküller genellikle *H. pylori* enfeksiyonunda sık görülen histopatolojik bulgular olarak kabul edilmektedir. Tutar ve ark. (77) *H. pylori* ile enfekte hastalarda %57.7, Kato ve ark. ise %59.5 oranında lenfoid folikül saptamışlardır (134). Çalışmamızda bu açıdan değerlendirilen 82 hastanın %72'sinde lenfoid folikül ve/veya lenfoid agregat görülmüştür. Bazı çalışmalarda lenfoid foliküler oluşumların nodüler gastrit ile ilişkili olduğu bildirilse de (130,137), çalışmamızda lenfoid folikül ve/veya agregat ile nodüler gastrit arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Endoskopik incelemede ağırlıklı olarak antrumda nodülarite ile seyreden nodüler gastritin çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu ile birlikteliğini ve ilişkisini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır (125-128,130,134,138,139). Bu çalışmalarda antrumda görülen nodüler gastritin *H. pylori* yoğunluğu, artmış gastrit aktivitesi ve kronik inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da antral nodülaritenin özellikle şiddetli *H. pylori* yoğunluğu ve kronik inflamasyon ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır.

Kato ve ark. çalışmalarında antrumda *H. pylori* yoğunluğunun duodenal ülseri olan hastalarda gastrik ülserli hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamışlardır (134). Çalışma grubumuzda sadece bir hastada gastrik ülser görülmüş ve bu hastada Sydney skorlama parametrelerinin (*H. pylori* yoğunluğu, aktivite ve inflamasyon) tümü şiddetli bulunmuştur. Duodenal ülser ise hastaların %8.8'inde saptanmış ve *H. pylori* yoğunluğu ile arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Çocuk ve erişkin yaş grubunda *H. pylori* gastriti olan hastalarda endoskopi endikasyonu oluşturan yakınmalar ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda da epigastrik ağrı, dispeptik yakınma veya endoskopi endikasyonu oluşturan büyüme geriliği, GİS kanama, anemi gibi yakınmalar ile histopatolojik bulgular arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Helicobacter pylori enfeksiyonunun kronik gastritten gastrik kansere kadar pek çok hastalığın etiyolojisinde rol oynadığı keşfedildikten sonra eradikasyonu çok daha fazla önem kazanmıştır. Antibiotikler bir çok enfeksiyon hastalığını başarıyla tedavi ederken, *H. pylori* tedavisinde bu her zaman başarılamayabilir. Bunun bir nedeni midenin asidik ortamında aktive olup, mukus tabakasının içinde yaşayan bakteriye etki edebilecek çok az antibiyotik bulunmasıdır (8). Bu nedenle *H. pylori* eradikasyonunda farklı tedavi yöntemleri ve ilaç kombinasyonları denenmiş; yine de belirli bir tedavi metodu ile eradikasyonda istenen başarı elde edilememiştir (5). Tedavi başarısızlığında kombinasyon tedavilerine uyum, konağa ve bakteriye ait çevresel ve genetik faktörler, hastanın yaşadığı toplumun antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve buna bağlı olarak *H. pylori* suşlarının geliştirdiği antibiyotik direnci de önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızın genelinde eradikasyon %55.8 gibi oldukça düşük oranda hastada elde edilmiştir. Eradikasyon başarısında hastaların yaş ve cinsiyeti fark oluşturmazken, KAH olan ve buna bağlı sık antibiyotik kullanımı öyküsü bulunan hasta grubunda eradikasyon oranları kronik hastalığı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Eradikasyon başarısı ile endoskopik bulgular, hızlı üreaz testi pozitifliği, bakteri yoğunluğu, gastrit aktivitesi, atrofi ve intestinal metaplazi skorları arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bununla birlikte histopatolojik olarak hafif inflamasyonu olan hastalarda eradikasyon başarısı %78 iken, orta ve şiddetli inflamasyonu olan hastaların ancak yarısında eradikasyon sağlanabilmiş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Literatürde eradikasyon başarısı ile *H. pylori* yoğunluğu arasında ilişki bildiren çalışmalar olmakla birlikte (140,141), bulgularımızla uyumlu olarak kronik inflamasyonla eradikasyon başarısı arasında ilişki saptayan araştırma bulunmamıştır.

Pediatrik yaş grubunda *H. pylori* enfeksiyonunda etkili tedavi yöntemini saptamaya yönelik yeterli sayıda hastanın dahil edildiği, randomize, kontrollü çalışma bulunmadığından, genellikle tedavide erişkin çalışmaları baz alınmıştır (80). Ancak 2011 yılında Koletzko ve ark. ESPGHAN ve NASPGHAN'ın önerileri doğrultusunda çocuklarda kanıta dayalı *H. pylori* enfeksiyonu tanı ve tedavi kılavuzu geliştirmişlerdir (70). Bu kılavuzda hiç eradikasyon tedavisi almamış naive hastalarda birinci basamak tedavide asit baskılayıcı ajan olarak PPI ile amoksisilin ve klaritromisin veya imidazol türevlerinden oluşan standart üçlü tedavinin 7-14 gün

süreyle kullanılabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte çocuk hastalarda standart tedavi yöntemleri ile eradikasyon başarısı 2000'li yılların ortasında %75 iken, 11 Avrupa ülkesinde yürütülen bir çalışmada bu oranın son 5 yılda %65'e kadar gerilediği bildirilmiştir (11,83). Uzlaşı kararlarına göre *H. pylori* enfeksiyonunda uygulanan tedavi yönteminin başarılı kabul edilebilmesi için naive hastalarda en az %90 eradikasyon sağlaması gereklidir (51). Pediatrik hasta grubunda birinci basamakta önerilen standart üçlü tedavinin eradikasyon oranları ise bu hedefin oldukça altında kalmaktadır. Bu durum *H. pylori* tedavisinde yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Son yıllarda yapılan erişkin ve çocuk çalışmalarında aslında dörtlü tedavinin dönüşümlü kullanılması esasına dayanan ardışık tedavi yönteminin standart tedaviye göre daha yüksek eradikasyon oranları ve benzer yan etki profili ile birinci basamak tedavide tercih edilebileceği bildirilmektedir (8-11,70,97). Bu tedavide ilk beş gün PPI ve amoksisilin birlikte, sonraki 5 gün ise PPI, klaritromisin ve bir imidazol türevi üçlü kombinasyon olarak kullanılmaktadır. Erişkin popülasyonda her iki tedavi yöntemini karşılaştıran pek çok çalışma ve metaanaliz bulunmakla birlikte pediatrik popülasyonda bu alanda çalışmalar yeni yeni şekillenmektedir (8-11,84,97,142,143). Bütün bu çalışmalarda genel olarak ardışık tedavinin standart üçlü tedaviye üstünlüğü bildirilmekte; altta yatan mekanizma ise tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen hipotezlerden biri ardışık tedavinin birinci fazında tek başına kullanılan amoksisilinin %50'e yakın bakteriyi eradike ederek *H. pylori* yoğunluğunu azaltması, bakteri hücre duvarını zayıflatarak ikinci fazda tedaviye eklenen klaritromisinin hücre içine daha kolay penetre olup etki etmesini sağlayarak sekonder klaritromisin direnci gelişimini önlemesidir (7,140). Bir diğer hipotez ise ardışık tedavinin standart tedaviye göre fazladan imidazol türevi bir antibiyotik içermesi nedeniyle özellikle dirençli suşlarda daha yüksek etkiye sahip olmasıdır (9). Tüm bu hipotezlerin yanı sıra standart tedavi başarısının cag A, vac A gibi bakteri virulans faktörlerinden, gastroduodenal patolojilerden, bakteri yoğunluğu ve antibiyotik direncinden daha fazla etkilendiği öne sürülmekte ve bu nedenlerle aynı zamanda daha ucuz olan ardışık tedavinin birinci basamak tedavide tercih edilebileceği bildirilmektedir (9,84,91). Bununla birlikte ardışık tedavinin standart tedaviye göre daha üstün olduğunu belirten çalışmaların büyük çoğunluğu İtalya'da yapılmıştır (9-12,82,84,91,142). Bu nedenle ardışık tedavi yönteminin tüm dünyada

genel olarak öncelikli kabul edilebilmesi için farklı coğrafyadaki ülkelerde yapılacak randomize, kontrollü, çok sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalar ile etkinliğinin onaylanması gerekmektedir (143).

Ülkemizde erişkin hastalarda *H. pylori* eradikasyonunda standart tedavi ile ardışık tedavi yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda saptanan eradikasyon oranları standart tedavi ile %45-58.6, ardışık tedaviyle ise %56.1-72.6 arasında değişmektedir (144-148). Bu oranların belirgin olarak düşük olması ve her iki tedavinin birbirine üstünlüğünün bulunmaması erişkin yaş grubunda tedaviyi tetrasiklin, ciprofloksasin gibi antibiyotikleri içeren farklı protokollere yönlendirmiştir. Ülkemizde çocuk hasta grubunda her iki tedavi yöntemini karşılaştıran çalışmalar ise oldukça sınırlı sayıdadır. Akman ve ark. (149) ile Baysoy ve ark. (150) standart tedavi ile ardışık tedavi arasında eradikasyon başarısı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Erdur ve ark. (151) ise 44 çocuk hastadan oluşan çalışmalarında ardışık tedavi ile %93.7 gibi yüksek oranda eradikasyon sağlamışlar ve ardışık tedaviyi alternatif bir yöntem olarak önermişlerdir. Mevcut çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar ülkemizde pediatrik *H. pylori* enfeksiyonunda ardışık tedavi yönteminin eradikasyon başarısı, hasta uyumu ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile standart yöntem ile karşılaştırılması ve her iki tedavi metodunun antibiyotik dirençli suşlarda etkinliğinin araştırılması gerekliliğine işaret etmektedir. Bu gerekliliken yola çıkarak planlanan çalışmamızda *H.pylori* enfeksiyonu tanısı alan çocuklar randomize olarak ardışık ve standart tedavi grubuna ayrılmıştır. Hastalar veya aileleri tarafından doldurulan günlüklerden edinilen bilgilere göre iki tedavi yöntemi arasında hasta uyumu açısından bir farklılık görülmemiştir. Tedavi gruplarında epigastrik ağrı başta olmak üzere, mide bulantısı, retrosternal yanma, dışkılama paterninde değişiklik ve ağızda kötü tat, benzer çalışmalarda olduğu gibi, en sık görülen yan etkiler olarak izlenmiştir. Yan etki görülmesi açısından ağızda kötü tat dışında literatür ile uyumlu olarak iki tedavi yöntemi arasında bir fark bulunmamıştır (9,11,79,140). Albrecht ve ark.'nın (79) çalışmasından farklı olarak çalışmamızda 10 gün boyunca klaritromisin kullanan standart tedavi grubunda ağızda kötü tat açısından daha fazla yakınma gözlenmiş ve tedavi grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda tüm hastalar tedavi başlangıcından 8 hafta sonra ^{14}C-ÜNT yapılarak eradikasyon başarısı açısından değerlendirildiğinde, standart tedavi

grubunda %56.7, ardışık tedavi grubunda ise %54.7 oranında eradikasyon sağlandığı görülmüştür. İki tedavi yöntemi arasında eradikasyon başarısı açısından fark saptanmaması ülkemizde daha önce erişkin ve çocuk hastalarda yapılan çalışmalar ile uyumludur (146,147,150). Çocuk hasta grubunda Avrupa çalışmalarında Francavilla ve ark.'nın İtalya'da yaptığı araştırmada standart tedavi ile eradikasyon oranları %75, ardışık tedavi ile %97.3 olarak bulunmuş ve ardışık tedavinin daha üstün olduğu belirtilmiştir (11). Albrecht ve ark.'nın Polonya'da yürüttüğü randomize, kontrollü, çift kör çalışmada ise ardışık tedavi ile elde edilen eradikasyon oranları standart tedaviye göre sınırda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (97). Avrupa çalışmalarında belirgin olarak daha başarılı bulunan ardışık tedavinin ülkemizde yapılan çalışmalarda ve bizim araştırmamızda standart tedaviye göre üstün bulunmamasında birden fazla etken düşünülebilir. Ardışık tedavinin ikinci fazında kullanılan imidazol türevi antibiyotiklerden metronidazol ülkemizde parazitoz tedavisinde sıklıkla kullanılmakta ve erişkinlerde %48'lere varan oranda direnç bildirilmektedir (89). Buna karşılık Avrupa genelinde %23 olarak bildirilen metronidazol direnci Fransa'da %22.8, Portekiz'de %16.5, Avusturya'da ise %22.9'dur (87,152-154). Bu bulguları destekler şekilde İtalya'da yapılan bir çalışmada ardışık tedavide tinidazol yerine metronidazol kullanılmasının da tedavi başarısını belirgin olarak düşürdüğü gözlenmiştir (155). Ülkemizde tinidazol ticari kullanımda bulunmadığı için çalışmamızda metronidazol kullanılmıştır ki ardışık tedaviyle düşük oranda eradikasyon sağlanmasında bunun da rolü olabilir. Ardışık tedavi süresinin ortasında farklı dozlarda, farklı ilaç kombinasyonlarına geçilmesi nedeniyle özellikle çocuk hastalarda tedaviye uyumun güçleşmesi de eradikasyon başarısızlığında bir diğer etken olarak sayılabilir.

Helicobacter pylori eradikasyonunda birinci basamakta hem standart hem de ardışık tedavide anahtar rolü üstlenen antibiyotiklerden klaritromisine karşı direnç gelişimi tüm dünyada artmaktadır (152-154,156,157). Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda klaritromisin direnci Çin'de %84.9 gibi oldukça yüksek oranda saptanmış (156); Fransa'da %36.7 (152), Portekiz'de %39.4 (153), Avusturya'da %34 (154), İtalya'da %25 (12), Koletzko ve ark.'nın on dört Avrupa ülkesinde 1037 çocukta yaptığı araştırmada %20 (87), Brezilya'da %27 (158), Tunus'ta ise %18.8 (159) oranlarında bulunmuştur (156). Ülkemizde klaritromisin direnciyle ilgili son

yıllara ait veriler genellikle erişkinlerde yapılan araştırmalardan elde edilmiş olup, direnç oranları %40.2-48 arasında değişmektedir (89,160,161). Pediatrik hasta grubunda Erdur ve ark.'nın (151) çalışmasında klaritromisin direnci %25.7, Hacettepe Üniversitesi'nde tedavi ile eradikasyon sağlanamayan çocuklara ait doku örneklerinde yapılan çalışmada ise direnç %58.5 olarak bildirilmiştir (yayınlanmamış bilgi). Çalışma grubumuzda ise Erdur ve ark.'nın araştırması (151) ile uyumlu olarak bütün hastaların %25.7'sinde klaritromisin direnci saptanmıştır. Tedavi gruplarına göre klaritromisin direnci dağılımı incelendiğinde standart tedavi grubunda %23.3 hastada, ardışık tedavi grubunda ise %28.3 hastada klaritromisin direnci saptanmış; tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çocuklarda primer antibiyotik direncini araştıran çalışmalarda hasta gruplarının demografik özellikleri incelendiğinde klaritromisin dirençli ve duyarlı hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (154,156,158). Çalışmamızda da klaritromisin direnci olan hasta grubu ile duyarlı grup arasında cins, yaş, boy, ağırlık, ailede peptik ülser, mide kanseri, *H. pylori* gastriti öyküsü gibi sosyodemografik özellikler, endoskopi endikasyonları, endoskopik bulgular, hızlı üreaz testi pozitifliği ve tedaviye uyum açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Her iki tedavi grubu histopatolojik bulgular açısından karşılaştırıldığında ise klaritromisine duyarlı ve dirençli grup arasında *H. pylori* yoğunluğu, atrofi veya intestinal metaplazi açısından anlamlı bir fark görülmemekle birlikte, orta ve şiddetli nötrofil aktivitesi ve kronik inflamasyon klaritromisine dirençli suşla enfekte olan hastalarda duyarlı hastalara göre daha yüksek oranda izlenmiş (%62.1'e karşı %42.9 ve %86.2'e karşı %65.5) ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Garcia ve ark.'nın çalışmasında ise bulgularımızdan farklı olarak klaritromisin direnci ile histopatolojik bulgular arasında bir ilişki gösterilememiştir (158).

Klaritromisin direnci gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri makrolid grubu antibiyotiklerin özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılmasıdır. 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 (152,154,156,157,158). Liu ve ark. Pekin'de çocuk

hastanelerinde son iki yıl içinde makrolid kullanımının 14 kat arttığını ve %84.9'a varan klaritromisin direncinin bu durumla ilişkili olabileceğini bildirmiştir (156). Boyanova ve ark.'nın çalışmasında ise 1000 kişi başına düşen günlük makrolid dozunda artış ile klaritromisin direnci gelişiminin direkt ilişkili olduğu belirtilmiştir (157). Uzun dönem makrolid kullanan kronik akciğer hastalarında saptanan *H. pylori* suşlarında klaritromisin direncinin araştırıldığı bir çalışmada klaritromisinin kümülatif dozu ile MİK değeri arasında lineer korelasyon saptanmıştır (162). Çalışmamızda da literatürde bildirilenle uyumlu olarak KAH bulunan ve bu nedenle sıklıkla makrolid grubu antibiyotik kullanan çocuklarda klaritromisin direnci daha yüksek oranda (%58.3) görülmüştür.

Hem standart hem de ardışık tedavi protokollerinde önemli bir yeri olan klaritromisine karşı direnç gelişimi *H. pylori* eradikasyonunda başarıyı belirgin olarak azaltmaktadır (12,91,163-165). Çalışmamızda da tedavi yönteminden bağımsız olarak klaritromisin dirençli hastalarda elde edilen eradikasyon oranları klaritromisin duyarlı hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%34.5'e karşı %63). Klaritromisine karşı direnç gelişimi sonucunda *H. pylori* eradikasyon oranlarındaki belirgin azalma araştırmacıları standart ve ardışık tedavi başarılarını karşılaştırarak, klaritromisin dirençli suşlarda en etkin yöntemi aramaya yönlendirmiştir. De Francesco ve ark.'nın erişkin hasta grubunda yaptığı çalışmada standart tedavi ile duyarlı suşlarda %86, dirençli suşlarda %44 oranında; ardışık tedavi ile ise duyarlı suşlarda %98, dirençli suşlarda %82 oranında eradikasyon elde edilmiş, aradaki fark hem dirençli hem de duyarlı suşlarda ardışık tedavi lehine anlamlı bulunmuştur (91). Çocuk hasta grubunda Francavilla ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise standart ve ardışık tedavinin eradikasyon başarısı duyarlı suşlarda benzer (sırasıyla %83 ve %94, p=0.8); dirençli suşlarda ise ardışık tedavi lehine anlamlı yüksek (sırasıyla %13 ve %81, p=0.001) olarak bildirilmiştir (12). Çalışmamızda standart tedavi grubunda klaritromisine duyarlı hastalarda % 65.2, dirençli hastalarda ise %28.6 oranında eradikasyon sağlanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Ardışık tedavi grubunda ise klaritromisine duyarlı hastalarda % 60.5, dirençli hastalarda %40.0 oranında tedaviye yanıt alınmış ve klaritromisin duyarlı ve dirençli suşlar arasında tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki tedavi grubunun klaritromisin dirençli suşlarda eradikasyon

başarısı karşılaştırıldığında ardışık tedavi yönteminin eradikasyon başarısı (%40) standart tedaviye göre daha yüksek (%28.6) olmakla birlikte, literatürde bildirilenin aksine eradikasyon başarıları istatistiksel anlamda farklılık göstermemiştir.

Bir toplumda *H. pylori* suşlarında klaritromisin için %20'den, metronidazol için ise %40'dan fazla direnç görülmesi yüksek antibiyotik direnci olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde primer antibiyotik direncini araştıran çalışmalarda daha önce de belirtildiği gibi klaritromisin direnci %25-48 (89,151,160,161), metronidazol direnci ise %42-47.7 oranında bulunmuştur (89, Hacettepe Mikrobiyoloji ABD, yayınlanmamış veri). Majör antibiyotik olarak klaritromisin içeren standart tedavi ve her iki antibiyotiği de içeren ardışık tedavi ile mevcut literatürlerden farklı olarak çalışmamızda ve hatta ülkemizde yeterli eradikasyon başarısı elde edilememesindeki en önemli etkenin toplumumuzdaki yüksek klaritromisin ve metronidazol direnci olduğu düşünülmektedir (146,147,150). Koletzko ve ark.'nın geliştirdikleri kanıta dayalı *H. pylori* enfeksiyonu tanı ve tedavi kılavuzunda klaritromisin direncinin %20'nin üzerinde olduğu ülkelerde klaritromisin içeren tedavilere başlamadan önce mümkünse antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmiştir (70). Nitekim Bontems ve ark.'nın (163) çok yakında yayınlanan çalışmalarında tedavi öncesinde duyarlılık testi yapılıp, sonuca uygun olarak klaritromisin veya metronidazol ile planlanan standart tedavi klaritromisin dirençli suşlarda ardışık tedaviye göre daha üstün bulunmuştur (sırasıyla %80 ve %64, p=0.01). Bu veriler antibiyotik duyarlılığına göre eradikasyon tedavisi planlamanın en akılcı yaklaşım olacağını gösterse de teknik olarak bu her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle Oderda ve ark.'nın yürüttüğü çalışma sonucunda vurgulandığı gibi standart üçlü tedavinin ancak klaritromisin direncinin %15'in altında olduğu ülkelerde ilk seçenek olarak tercih edilmesi; klaritromisin direnci %15'in üstünde ve metronidazol direnci %40'ın altında olan bölgelerde ise standart tedavide klaritromisin yerine metronidazol kullanılması önerilmiştir (83). Her iki antibiyotiğe karşı yüksek direnç görülmesi durumunda ise tedavi süresini uzatıp, ilaç dozlarını arttırarak ve hatta ek ilaçlar kullanarak tedavi başarısının arttırılabileceği bildirilmiştir (70,99).

Antibiyotik direnci nedeni ile birinci basamakta kullanılan tedavi yöntemlerinin *H. pylori* eradikasyonunda yetersiz kalması erişkin yaş grubunda farklı tedavi alternatiflerini gündeme getirmiştir. Makrolid yerine florokinolon grubu

antibiyotik içeren üçlü ve ardışık tedaviler umut vaat etmekle birlikte florokinolonlara karşı da hızlı bir şekilde direnç gelişmesi bu yeni tedavi yöntemlerinin başarısını olumsuz etkilemektedir (156,166-168). Çocuk hastalarda yapılan araştırmamızın önemli bir sonucu da 18 yaş altında nadiren kullanılan florokinolon türü antibiyotiklere karşı hastalarımızda %8 oranında direnç olduğunun gösterilmesidir. Çin'de yapılan bir çalışmada çocuk hasta grubunda levofloksasine %13.7, moksifloksasine ise %15.1 oranında direnç saptanmıştır (156). Çocuk hasta grubunda genelde kullanılmayan florokinolonlara karşı dirençli suşların muhtemelen ebeveynlerden edinildiği düşünülmektedir. Liu ve ark.'nın çalışmasında (156) florokinolon direncinin en sık (%30.8) ev dışı teması fazla olmayan 0-6 yaş grubunda görülmesi bu hipotezi desteklemekle birlikte çalışmamızda 7 yaşındaki bir hasta dışında florokinolon dirençli bütün hastalar 12 yaşın üstünde bulunmuştur. Hasta grubumuzda hem tedavi yönteminden bağımsız olarak hem de tedavi yöntemine göre değerlendirildiğinde florokinolon dirençli ve duyarlı suşlar arasında eradikasyon başarısı açısından fark bulunmamış; her iki tedavi yönteminin florokinolona dirençli suşlarda eradikasyon başarıları birbirine üstünlük göstermemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda Avrupa ülkelerinde pediatrik *H. pylori* enfeksiyonunda birinci basamak tedavide kullanılması önerilen standart ve ardışık tedavi yöntemleri karşılaştırılmış, yan etki profilleri ile hasta uyumu değerlendirilmiş, ülkemizdeki etkinliğini göstermek amacı ile her iki tedavi metodunun antibiyotik duyarlı ve dirençli suşlarda eradikasyon başarısı araştırılmıştır. İki grup arasında genel eradikasyon başarısı açısından fark bulunmamıştır. Klaritromisin dirençli suşlarda standart tedavi başarısının anlamlı olarak düştüğü; ardışık tedavinin eradikasyon başarısının ise klaritromisin direncinden etkilenmekle birlikte, duyarlı suşların eradikasyon oranlarından anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Her iki tedavi şemasının klaritromisin dirençli suşlarda eradikasyon başarısı karşılaştırıldığında, ardışık tedavi yönteminin eradikasyon oranı standart tedaviye göre daha yüksek olmakla birlikte, her iki tedavi şeması klaritromisine dirençli suşların eradikasyonunda literatür bilgilerinden farklı olarak birbirine üstün bulunmamıştır. Çalışma grubundaki hastalarda *H.pylori* eradikasyonunda kullanılan standart ve ardışık tedavi yöntemlerinin eradikasyon

başarısı, klaritromisin direncinden bağımsız olarak kabul edilebilir düzeylerin çok altında kalmıştır (ort eradikasyon %55).

Bu çalışmadan edinilen veriler ışığında klaritromisin ve metronidazol direncinin yüksek oranda görüldüğü ülkemizde kısıtlı antibiyotik seçeneği olan çocuk hasta grubunda tedavi protokolünün öncelikle antibiyotik duyarlılık testi yapılarak düzenlenmesi en ideal yaklaşım olacaktır. Tedavi başarısızlığında antibiyotik direnci riski daha da arttığı için özellikle eradikasyon sağlanamayan olgularda veya reenfeksiyonda antibiyotik duyarlılık testi yapılmak üzere hastaların deneyimli merkezlere refere edilmesi daha da önem kazanmaktadır. Bununla birlikte ülkemizin imkanları dahilinde antibiyotik duyarlılık testi yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda standart tedaviye göre bir üstünlüğü bulunmayan ve uygulamada hasta açısından zorluk oluşturan ardışık tedaviyi tercih etmek yerine *H. pylori* enfeksiyonunda antibiyotik içeriği, dozları ve sürelerinin gözden geçirilerek daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 61 kız (%54), 52 erkek (%46) toplam 113 hasta alındı.
2. Olguların yaş ortalaması 12.18± 3.51 yıl (min 3 yaş, max 17.7 yaş) idi. Hastaların %5,5'i 6 yaş altında, %34,5'i 6-12 yaş arasında, yarısından fazlası (%60) ise 12 yaş üstünde bulundu.
3. Endoskopi endikasyonu oluşturan yakınmalarda epigastrik ağrı %61.9 (70/113) oranı ile en sık gözlenen yakınma idi, dispeptik yakınmalar %45.1 hastada (51/113) izlendi.
4. Hasta grubunda en sık görülen endoskopik bulgu antral hiperemi (%83.2) ve nodülarite (%77.9) idi. Gastrik ve duodenal ülser 11 (%9.7) hastada görüldü.
5. Epigastrik ağrı ile endoskopide antral patoloji görülme riski ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02). Özellikle dispeptik yakınmalar ile özellikle antral nodülaritenin istatistiksel olarak anlamlı birlikteliği saptandı (p=0.022).
6. Şiddetli *H. pylori* yoğunluğu 6 yaş altında %17, 6-12 yaş arasında %30.8, 12 yaş üstü hastalarda ise %33.8 oranında gözlendi. Yaş gruplarına göre *H. pylori* yoğunluğunda anlamlı bir fark mevcuttu (p=0.021).
7. Endoskopide antral patoloji görülen hastalarda *H. pylori* yoğunluğu ve gastrit aktivite skorları antrumu normal olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.009 ve p=0.017).
8. Antral nodülaritenin *H. pylori* yoğunluğu ve kronik inflamasyon skorları ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptandı (sırasıyla p=0.022 ve p=0.031).
9. Hızlı üreaz testi (CLO test) 95/113 (% 84.1) hastada pozitif, 13/113 hastada (% 11.5) negatif bulundu, 5 hastada ise (%4.4) test yapılamadı.
10. Hızlı üreaz testi pozitifliğinin *H. pylori* yoğunluğu ile ilişkisi istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bulundu (p<0.001).
11. Çalışmamızda *H. pylori* enfeksiyonu tanısı alan hastalar iki ayrı tedavi grubuna ayrıldı. Standart tedavi grubu 60, ardışık tedavi grubu 53 hastadan oluştu.
12. Her iki grupta da tedaviye uyum %95-96 oranında saptandı.

13. Tedavi yan etkilerinde sadece ağızda kötü tad açısından tedavi grupları arasındaki anlamlı fark saptandı (p=0.024). Bu yakınma standart tedavi grubunda daha fazla hastada gözlendi.
14. Tedaviden bağımsız tüm hastaların %55.8'inde eradikasyon başarısı sağlandı.
15. Kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda kronik hastalığı olmayanlara göre eradikasyon başarısı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.027).
16. Histopatolojide kronik inflamasyon skoru daha yüksek olan hastalarda eradikasyon başarısı anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.018).
17. Eradikasyon başarısı standart tedavi grubunda %56.7 hastada (34/60), ardışık tedavi grubunda ise %54.7 hastada (29/53) elde edildi. İki grup arasında eradikasyon başarısı açısından fark bulunmadı.
18. Klaritromisin direnci tüm hastaların %25.7'sinde saptandı.
19. Kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda kronik hastalığı olmayanlara göre klaritromisin direnci istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.016).
20. Histopatolojik bulgularda klaritromisin dirençli hastalarda gastrit aktivite ve kronik inflamasyon skorları duyarlı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.028 ve p=0.017).
21. Klaritromisin dirençli hastalarda tedavi yönteminden bağımsız olarak eradikasyon başarısı anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.009).
22. Standat tedavi grubunda klaritromisine duyarlı hastaların % 65.2'si (30/46), klaritromisine dirençli hastaların ise %28.6'sı (4/14) tedaviye cevap verdi. Standart tedavinin klaritromisin dirençli suşlarda tedavi başarısı anlamlı olarak daha düşüktü(p=0.029).
23. Ardışık tedavi grubunda klaritromisine duyarlı hastaların % 60.5'i (23/38), klaritromisine dirençli hastaların ise %40'ı (6/15) tedaviye cevap verdi. Ardışık tedavinin klaritromisin duyarlı ve dirençli suşlar arasındaki tedavi başarısı istatistiksel olarak farklı değil idi. (p=0.227).
24. Ardışık tedavi yönteminin klaritromisine dirençli suşlarda eradikasyon oranı (%40) standart tedaviye göre daha yüksek (%28.6) olmakla birlikte her iki tedavi yönteminin klaritromisine dirençli suşları eradike etmedeki başarılarının birbirine üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı değildi.

7. KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Infection with *Helicobacter pylori*. In: schistomas, liver, flukes and Helicobacter pylori. Lyon: IARC, 1994; 177-241.

2. Ashorn M, Miettinen A, Ruuska T, et al. Seroepidemiological study for *Helicobacter pylori* infection in infancy. Arch Dis Child 1996; 74:F141-142.

3. Jimenez-Guerra F, Shetty P, Kurpaf A. Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in school children in Mexico. Ann Epidemiol 2000; 10(7): 474-478.

4. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoğlu E. *Helicobacter pylori* infection in turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breastfeeding. Turk J Pediatr 2003; 45:114-122.

5. Vakil N, Megraud F. Eradication treatment for *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2007; 133: 985-1001

6. Megraud F, Doermann HP. Clinical relevance of resistant strains of *Helicobacter pylori*: a rewiev of current data. Gut 1998; 43:S61-65.

7. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Drug combination with amoxycillin reduce selection of claritromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. International Journal of Antimicrobial Agents 2002; 19:67-70.

8. Vakil N. *Helicobacter pylori* treatment: New wine in old bottles? Am J of Gastroenterology 2009;104:26-30.

9. Vaira D, Zullo A, Vakil N et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Annals of Internal Medicine 2007; 146:556-565.

10. Scaccianoce G, Hassan C, Panerese A et al. *Helicobacter pylori* eradication with either seven-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. Can J Gastroenterology 2006; Vol 20, 2:113-117.

11. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. Gastroenterology 2005; 129:1414-1419.

12. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradiction of *Helicobacter pylori*. The Journal of Pediatrics 2010; Vol.157, 2:228-232.

13. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311-3.

14. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 720-41.

15. Blaser MJ. Helicobacter pylori and other gastric *Helicobacter species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 2557-67.

16. Blaser MJ. The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. J Infect Dis 1999; 179: 1523-30.

17. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*. Infect Dis Clin N Am. 1998; 12:185-197.

18. Chan WY, Hui PK, Leung KM, Thomas TM. Modes of *Helicobacter* colonization and gastric epithelial damage. Histopathology 1992; 21:521-528.

19. Montiero MA, Chan KH, Rasko DA, et al. Simultaneous expression of type 1 and 2 Lewis blood group antigens by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. J Biol Chem 1998; 273(19):11533-43.

20. Kusters JG, van Vliet AH, Kuispers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19:449-90.

21. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Helicobacter. 2005; 10 Suppl 1:14-20.

22. Rad R, Gerhard M, Lang R, et al. Bab A, the *H.pylori* blood group antigen-binding adhesin, fasciliates bacterial colonisation and augments a nonspesific immune respons. Int J Gastroenterol Hepatol 2001; 49(Suppl II):A14.

23. Van-Doorn L-J, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1998; 115: 58-66.

24. Rick JR, Goldman M, Semino-Mora C, et al. In situ expression of cagA and risk of gastroduodenal disease in *Helicobacter pylori*-infected children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Feb 2010; 50(2):167-72.

25. Das JC, Paul N. Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter pylori*. Indian J Pediatr 2007; 74: 287-90.

26. Terebiznik MR, Raju D, Vazquez CL, et al. Effect of *Helicobacter pylori'*s vacuolating cytotoxin on the autophagy pathway in gastric epithelial cells. Autophagy 2009; 5:370-9.

27. Homan M, Luzar B, Kocjan BJ,et al. Prevalence and clinical relevance of cagA, vacA ve ice A genotypes of *Helicobacter pylori* isolated from Slovenian children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:289-96.

28. Guruge JL, Falk PG, Lorenz RG, et al. Epithelial attachments alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 95:3925-30.

29. Romano M, Ricci V, Di Popolo A, et al. *Helicobacter pylori* upregulates expression of epidermal growth factor-related peptides, but inhibits their proliferation effect in MKN 28 gastric mucosal cells. J Clin Invest 1998; 101:1604-13.

30. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1995; 109:681-91.

31. Mc Gowan CC, Cover TL, Blaser MJ, et al. *Helicobacter pylori* and gastric acid: Biological and therapeutic implicarions. Gastroenterology 1996; 110:926-38.

32. Borch K, Sjöstedt C, Hannestad U, et al. Asymptomatic *Helicobacter pylori* gastritis is associated with increased sucrose permeability. Dig Dis Sci 1998; 43(4):749-53.

33. Kiriya K, Watanabe N, Nishio A, et al. Essential role of Peyer's patches in the development of *Helicobacter*-induced gastritis. Int Immunol. Apr 2007; 19(4):435-46.

34. Nagai S, Mimuro H, Yamada T, et al. Role of Peyer's patches in the induction of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. Proc Natl Acad Sci USA. May 22 2007; 104(21):8971-6.

35. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. Epidemiol Rev 1991; 13: 42-59.

36. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV et al. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during Childhood: a 10-year follow-up study in Russia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 45:428-432.

37. Sullivan PB, Thomas JE, Wight DG, et al. *Helicobacter pylori* in Gambian children with chronic diarrhoea and malnutrition. Arch Dis Child. Feb 1990; 65(2):189-91.

38.Özden A, Bozdayı G, Özkan M, Köse S. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years. Turk J Gastroenterol. 2004; 15(3): 156-158.

39.Weyermann M, Rotenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. Am J Gastroenterol. 2009; 104:182-189.

40.Nahar S, Kibria KM, Hossain ME et al. Evidence of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* by PCR-based RAPD fingerprinting in Bangladesh. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28:767-773.

41. Amini M, Karbasi A, Khedmat H. Evaluation of eating habits in dyspeptic patients with or without *Helicobacter pylori* infection. Trop Gastroenterol 2009; 30:142-4.

42. Tam YH, Yeung CK, Lee KH, Sihoe JD, Chan KW, Cheung ST et al. A population-based study of *Helicobacter pylori* infection in Chinese children resident in Hong Kong: prevalance and potential risk factors. Helicobacter 2008; 13:219-224.

43. Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I, et al. Impact of household hygiene and water source on the prevalence and transmission of *Helicobacter pylori*: a South Indian perspective. Singapore Med J. Jun 2007; 48(6):543-9.

44. Grubel P, Huang L, Masubuchi N, Stutzenberger FJ, Cave DR. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in houseflies (Musca domestica) on three continents. Lancet. Sep 5 1998; 352 (9130):788-9.

45. Tindberg Y, Nyren O, Blennow M, et al. *Helicobacter pylori* infection and abdominal symptoms among Swedish school children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:33-8.

46. Kalach N, Mention K, Guimber D, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with spesific symptoms in nonulcer dyspeptic children. Pediatrics 2005; 115:17-21.

47. Berger MY, Spee LAA, Madderom MB et al. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal syptoms in children. Pediatrics 2010; 125:e651-e669.

48. Tünger Ö. *Helicobacter pylori* infeksiyonları. İnfeksiyon Dergisi 2008; 22 (2):107-15.

49. Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:169–82.

50. Goggin N, Rowland M, Imrie C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. Arch Dis Child 1998; 79:502–5.

51. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56:772-781.

52. Kusters JG, van Vliet AH, Kuispers EJ, et al. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19:449-90.

53. Tam YH, Lee KH, To KF et al. Helicobacter pylori- positive versus *Helicobacter pylori*-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48:268-270.

54. Rick JR, Goldman M, Semino-Mora C et al. In sitru expression of cagA and risk of gastroduodenal disease in *Helicobacter pylori* infected children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50:167-172.

55. Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. N Engl J Med 1987; 316:1557–61.

56. Gormally SM, Kierce BM, Daly LE, et al. Gastric metaplasia and duodenal ulcer disease in children infected by *Helicobacter pylori*. Gut 1996; 38:513–7.

57. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. Lancet 1994; 343:
258-60.

58. Uemura N, Okamoto S, Yamamato S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345:784-9.

59. Yang KC, Chu A, Liao CS, Lin YM, Wang GM. Evaluation of the role of *H. pylori* infection in pathogenesis of gastric cancer by immunoblot assay. World J Gastroenterol 2006; 12: 7029-32.

60. Selgrad M, Bornschein J, Rokkas T. Clinical aspects of gastric cancer and *Helicobacter pylori*-screening, prevention and treatment. Helicobacter 2010; 15 (Suppl 1):40-45.

61. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330: 1267-71.

62. Moon A, Solomon A, Beneck D et al. Positive assosiation between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:283-288.

63. Emiroglu HH, Sokucu S, Suoglu OD et al. Is there a relationship between *Helicobacter pylori* infection and erosive reflux disease in children? Acta Paediatr 2010; 99:121-125.

64. Baysoy G, Ertem D, Pehlivanoğlu E et al. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anaemia in children with *Helicobacter pylori* infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38:146-151.

65. Huang X, Qu X, Yan W et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. Postgrad Med J 2010; 86:272-278.

66. Soylu OE, Öztürk Y. *Helicobacter pylori* infection: effect on malnurition and growth failure in dyspeptic children. Eur J Pediatr 2008; 167:557-562.

67. Ertem D, Pehlivanoğlu E. *Helicobacter pylori* may influence height in children independent of socioeconomic factors. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35:232-233.

68. Çam S, Ertem D, Pehlivanoğlu E et al. The interaction between *H. pylori* and atopy: Does invers association really exist? Helicobacter 2009; 14:1-8.

69. Sultan MI, Li BUK, Greene MT. *Heliobacter pylori* infection.E-medicine.medscape.com Updated: June 2010.

70. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53:230-43.

71. Raguza D, Machado RS, Ogata SK, et al. Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50(4):400-3.

72. Booka M, Okuda M, Shin K, et al. Polymerase chain reaction--restriction fragment length polymorphism analysis of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in children using stool sample. Helicobacter. Jun 2005; 10(3):205-13.

73. Bonamico M, Strappini PM, Bonci E, et al. Evaluation of stool antigen test, PCR on ORAL samples and serology for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter. Feb 2004; 9(1):69-76.

74. Yang HR, Ko JS, Seo JK. Does the diagnostic accuracy of the 13C-urea breath test vary with age even after the application of urea hydrolysis rate? Helicobacter 2008; 13:239-44.

75. Elitsur Y, Tolia V, Gilger M, et al. Urea breath test in children: the United States prospective, multicenter study. Helicobacter 2009; 14:134-40.

76. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y et al. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: Review of the literature from 1999-2009. Eur J Pediatr 2010; 169:15-25.

77. Tutar E, Ertem D, Kara EK, et al. Endoscopic and histopathologic findings associated with *H. pylori* infection in very young children. Dig Dis Sci 2009; 54:111-7.

78. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996; 20(10): 1161-81.

79. Madani S, Rabah R, Tolia V. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection from antral biopsies in pediatric patients: is urease test that reliable? Dig Dis Sci 2000; 45:1233-1237.

80. Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication treatment schedules in children. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (s3):59–66.

81. Khurana R, Fischbach L, Chiba N, et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:523-36.

82. Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. Am J Gastroenterol 2009;104:3069–79.

83. Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P et al. Results from the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). Helicobacter 2007; 12:150-156.

84. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:407-14.

85. Malfertheiner P, Megraud F, Giguere M, et al. Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline, and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori.* Gastroenterology 2010; 138(Suppl 1):S-33.(Abstract)

86. Sun Q J, Liang X, Zheng Q, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai. World J Gastroenterol 2010; 16(40): 5118-21.

87. Koletzko S, Richy F, Bontems P, et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. Gut 2006; 55:1711-6.

88. Simsek H, Balaban YH, Gunes DD, et al. Alarming clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Turkish population. Helicobacter 2005; 10(4):360-1.

89. Bakır Özbey S, Ozakın C, Keskin M. 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):227-34.

90. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, et al. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. World J Gastroenterol 2011; 2(3):35-41.

91. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med 2006; 144:94-100.

92. Kwon DH, Pena JA, Osata MS, et al. Frameshift mutations in rdxA and metronidazole resistance in North American *Helicobacter pylori* isolates. J. Antimicrobiol Chemoter 2000; 46:793-6.

93. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2007; 20:280-322.

94. Gerrits MM, Godoy AP, Kuipers EJ, et al. Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillin-binding protein 1A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2006; 11: 181-7.

95. Antonio Cuadrado-Lavın AC, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. J Antimicrob Chemother 2011; doi:10.1093/jac/dkr410.

96. Liu G, Xu X, He L, et al. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Isolated from Beijing Children. Helicobacter 2011; 16: 356–62.

97. Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. Sequential therapy compared with standart triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: A double-blind, randomised, controlled trial. The Journal of Pediatrics 2011; 159:45-9.

98. O'Connor A, Gisbert JP, Mc Namara D et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010. Helicobacter 2010; 15 (Suppl. 1): 46-52.

99. Schwarzer A, Urruzuno P, Iwanczak B, et al. New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52(4):424-8.

100. Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of lactobacillus GG supplementation on *Helicobacter pylori e*radication rates and side effects during treatment in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 431-436.

101. Zojaji H, Talaie R, Mirsattari D, et al. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimen with and without vitamin C supplementation. Dig Liver Dis 2009; 41(9):644-7.

102. Mourad-Baars P, Hussey S, Jones NL. *Helicobacter pylori* infection and childhood. Helicobacter 2010; 15(1):53-9.

103. Guy B, Hessler C, Fourage S, et al. Systemic immunization with urease protects mice against *Helicobacter pylori* infection. Vaccine 1998; 16:850-6.

104. Fujihashi K, Koga T, van Ginkel FW, et al. A dilemma for mucosal vaccination: efficacy versus toxicity using enterotoxin-based adjuvants. Vaccine 2002; 20:2431-8.

105. Hickey DK, Aldwell FE; Tan ZY, et al. Transcutaneous immunization with novel lipid-based adjuvants induces protection against gastric *Helicobacter pylori* infection. Vaccine 2009; 27:6983-90.

106. Filipe MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer I994; 57:324- 9.

107. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347:1175–86.

108. Özen A, Ertem D, Pehlivanğlu E. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42:398-404.

109. Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al. Age-spesific incidence of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2006; 130:65-72; quiz 211.

110. Bhuiyan T.R, Qadri F, Saha A, et al. Infection by *Helicobacter pylori* in bangladeshi children from birth to two years relation to blood group, nutritional status, and seasonality. J Ped Infect Dis 2009; 28(2):79-85.

111. Parsonnet J, Shmuely H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. JAMA 1999;282:2240–5.

112. Leung WK, Siu KLK, Kwok CKL, et al. Isolation of *H. pylori* from vomitus in children and its implications in gastro-oral transmission. Am J Gastroenterol 1999; 94:2881–4.

113. Vilchis J, Duque X, Mera R, et al. Association of Helicobacter pylori infection and height of Mexican children of low socioeconomic level attending boarding schools. Am J Trop Med Hyg 2009; 81(6):1091-6.

114. Chi H, Bair MJ, Wu MS, Chiu NC, Hsiao YC, Chang KY. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in high-school students on Lanyu Island, Taiwan: risk factor analysis and effect on growth. J Formos Med Assoc 2009;108:929–36.

115. Cherian S, Forbes D, Sanfilippo F, Cook A, Burgner D. *Helicobacter pylori*, helminth infections and growth: a cross-sectional study in a high prevalence population. Acta Paediatr 2009;98:860–4.

116. Tsang KW, Lam WK, Kwok E, et al. *Helicobacter pylori* and upper gastrointestinal symptoms in bronchiectasis. Eur Respir J 1999; 14:1345–50.

117. Najafizadeh K, Saloor M, Tafti SF, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with bronchiectasis. Tanaffos 2006; 5(3): 25-9.

118. Tsang KW, Lam WK, Chan KN, et al. *Helicobacter pylori* sero-prevalence in asthma. Respir Med 2000; 94:756–9.

119. Jun ZJ, Lei Y, Shimizu Y, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with mild asthma. Tohoku J Exp Med 2005; 207: 287–91.

120. Roussos A, Philippou N, Mantzaris GJ, et al. Respiratory diseases and *Helicobacter pylori* infection: is there a link? Respiration 2006;73:708–14.

121. Black DD, Haggitt RC, Whitington PF. Gastroduodenal endoscopic-histologic correlation in pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988;7:353–8.

122. Ashorn M. What are the specific features of *Helicobacter pylori* gastritis in children? Ann Med 1995;27:617–20.

123. Elitsur Y, Lawrence Z, Triest WE. Distribution of *Helicobacter pylori* organisms in the stomachs of children with *H. pylori* infection. Hum Pathol 2002; 33(11):1133-5.

124. Dursun M, Yilmaz S, Yükselen V, et al. Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori*, gastric atrophy and intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology 2004; 51(60):1732-5.

125. Luzza F, Pensabene L, Imeneo M, et al. Antral nodularity and positive CagA serology are distinct and relevant markers of severe gastric inflammation in children with *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2002; 7:46–52.

126. Elitsur Y, Raghuverra A, Sadat T, et al. Is gastric nodularity a sign for gastric inflammation associated with *Helicobacter pylori* infection in children? J Clin Gastroenterol 2000; 30:286–8.

127. Tomić T, Persić M, Rajić B, et al. Endoscopic features of gastric mucosa in children having pathohistological evidence of Helicobacter pylori infection. Coll Antropol 2009; 33(2):53-7.

128. Koh H, Noh T-W, Baek S-Y, et al. Nodular gastritis and pathological findings in children and young adults with *Helicobacter pylori* infection. Yonsei Med J 2007; 48(2):240-6.

129. Gönül ÇD, Bilge C, Gazi KA, et al. Duodenal nodularity in children: A clinical and pathologic study of 17 cases. Indian J Pathol Microbiol 2011; 54:312-7.

130. Bahú MGS, da Silveira TR, Maguilnick I, 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; 36:217–22.

131. Roma-Giannikou E, Roubani A, Sgouras DN, et al. Endoscopic tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: validation of rapid urease test. Helicobacter 2010; 15(3):227-32.

132. Gottrand F, Cullu F, Turck D, et al. Normal gastric histology in *Helicobacter pylori*-infected children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25:74–8.

133. Kamada T, Sugiu K, Hata J, et al. Evaluation of endoscopic and histological findings in *Helicobacter pylori*-positive japanese young adults. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21:258-61

134. Kato S, Nakajima S, Nishino Y, et al. Association between gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection in Japanese children: a retrospective multicenter study. Dig Dis Sci 2006; 51:99–104.

135. Ozdil K, Sahin A, Kahraman R, et al. Current prevalence of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic adult patients from Turkey. Hepatogastroenterology. 2010; 57(104):1563-6.

136. Soltermann A, Koetzer S, Eigenmann F, et al. Correlation of *Helicobacter pylori* virulence genotypes vacA and cagA with histological parameters of gastritis and patient's age. Modern Pathology 2007; 20: 878–83.

137. Prieto G, Polanco I, Larrauri J, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: clinical, endoscopic, and histologic correlations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 14(4):420-5.

138. Rafeey M, Jafari Rouhi AH, Gassemi BA, et al. Relationship between endoscopic nodular gastritis and *Helicobacter pylori* infection in children. Indian J Gastroenterol. 2004; 23(4):138-9.

139. Rodríguez YJ, Cisneros JN, Ordaz VAM, et al. Chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* in Mexican children: histopathological patterns. Pediatric and Developmental Pathology 2011; 14(2):93-8.

140. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. Gut 1995; 36:845–7.

141. Yang HB, Sheu BS, Su IJ, et al. Clinical application of gastric histology to monitor treatment of dual therapy in *H. pylori* eradication. Dig Dis Sci. 1997; 42(9):1835-40.

142. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. Gut 2007; 56:1353-7.

143. Tong J.L, Ran Z.H, Shen J, et al. Sequential therapy vs. standart triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2009; 34:41-53.

144. Güliter S, Keleş H, Özkurt Z.N, et al. Can lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin combination still be used as a first-line therapy for eradication of *Helicobacter pylori*? Turk J Gastroenterol 2005; 16 (1): 29-33.

145. Demir M, Ataseven H. The effects of sequential treatment as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Turk J Med Sci 2011; 41 (3): 427-433.

146. Doğan E, Kefeli A, Nazlıgül Y, et al. *Helicobacter pylori* ile enfekte duodenal ülser ve fonksiyonel dispepsi hastalarında anti-CagA pozitifliği ve eradikasyon tedavi başarısına etkisi. Dicle Tıp Dergisi 2011; 38 (1): 7-11.

147. Ataseven H, Demir M, Gen R. Effect of sequential treatment as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication in patients with diabetes mellitus. South Med J. 2010; 103(10):988-92.

148. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. Clin Ther 2008 Mar; 30(3):528-34.

149. Akman S.A, Halıcıoğlu O, Köse Ş. Çocuklarda *Helicobacter pylori* tedavisinde klaritromisin amoksisilin-lansoprazol ile ardışık tedavi sonuçları. Ege Pediatri Bülteni 2008; 15(3):195-205.

150. Baysoy G, Temizel S, Uslu N, et al. Sequential therapy is not effective for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. 43rd Annual Meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, s.180, Abs. No:PO-G-286, İstanbul,Türkiye, 9-12 Haziran 2010.

151. Erdur C.B, Öztürk Y. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu eradikasyonunda klasik tedavi ve ardışık tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması ve primer klaritromisin direncinin araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 68.

152. Kalach N, Serhal L, Asmar E, et al. *Helicobacter pylori* primary resistant strains over 11 years in French children. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59:217–22.

153. Lopes AI, Oleastro M, Palha A, et al. Antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains in Portuguese children. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:404–9.

154. Ve´csei A, Kipet A, Innerhofer A, et al. Time Trends of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics in Children Living in Vienna, Austria. Helicobacter 2010; 15: 214–20.

155. Vaira D, Zullo A, Hassan C, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: the time is now! Ther Adv Gastroenterol 2009; 2:317–22.

156. Liu G, Xu X, He L, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Beijing children. Helicobacter 2011; 16:356-62.

157. Boyanova L, Nikolov R, Gergova G, et al. Two-decade trends in primary *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Bulgaria. Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 67(4):319–26.

158. Garcia G.T, Aranda K.R.S, Gonçalves M.E.P, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and cagA, vacA, iceA2, and babA2 genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian children. L Clin Microbiol 2010; 48(11):4266-8.

159. Ben Mansour K, Burucoa C, Zribi M, et al. Primary resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin of *Helicobacter pylori* isolated from Tunisian patients with peptic ulcers and gastritis: a prospective multicentre study. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2010; 9:22-8.

160. Onder G, Aydin A, Akarca U, et al. High *Helicobacter pylori* resistance rate to clarithromycin in Turkey. J Clin Gastroenterol. 2007 Sep; 41(8):747-50.

161. Sezgin O, Aslan G, Altıntaş E, 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):163-7.

162. Kaneko F, Suzuki H, Hasegawa N, et al. High prevalence rate of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin during long-term multiple antibiotic therapy for chronic respiratory disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20 Suppl 1:62-7.

163. Bontems P, Kalach N, Oderda G, et al. Sequential Therapy Versus Tailored Triple Therapies for *Helicobacter pylori* Infection in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53(6):646-50.

164. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, et al. Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of H. pylori in a single center of Korea. J Clin Gastroenterol 2010; 44(8):536-43.

165. Mahachai V, Sirimontaporn N, Tumwasorn S, et al. Sequential therapy in clarithromycin-sensitive and -resistant *Helicobacter pylori* based on polymerase chain reaction molecular test. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26(5):825-8.

166. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. Am J Gastroenterol. 2006; 101(9):1985-90.

167. Cheng H, Hu FL, Zhang GX, et al. Levofloxacin-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication treatment: a multi-central, randomized, controlled clinical study. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010; 90(2):79-82.

168. Lavin A.C, Caviedes J.R.S, Carrascosa M.F, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. J Antimicrob Chemother 2011; doi:10.1093/jac/dkr410.

8. EKLER

8.1. Ek-1: Etik Kurul Onayı

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 411

Tarih : 17.02.2011

Konu : Prof. Dr. Ender PEHLİVANOĞLU hk.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

İlgi : Dekanlığın 31.12.2010 tarihli 62960 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ender PEHLİVANOĞLU'nun üstlendiği ve Uzm. Dr. Günsel KUTLUK'un yürüteceği 2011/19-405 dosya numaralı "3-18 yaş arası çocuklarda Helicobacter pylori suşlarında antibiyotik direnci ve ardışık tedavi ile standart tedavi yöntemlerinin eradikasyon başarısı açısından karşılaştırılması" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 21.01.2011 tarihli 03 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Tutanakların Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ender PEHLİVANOĞLU'na iletilebilmesi hususunda gereğinin yapılmasını saygılarımla arz ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Ekİ: Tutanak

8.2. Ek- 2: Hasta Takip Formu

1.Vizit

Hasta Dosya No:_____

Adı Soyadı: _____ **Doğum Tarihi:** _____

İlk Muayene tarihi: _____

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	**Evet**	**Hayır**
1. Yaş 3- 18 yaş	O	O
2. Semptomatik, yeni tanılı H- pylori-enfekte hastalar (endoskopik biyopsi ile)	O	O
3. Ağırlık > 12 kg	O	O
1. Ailenin onayladığı aydınlatılmış onam formu	O	O
Hasta tüm kriterleri kapsıyor mu? → Hayır = Hasta çalışmaya alınamaz	O	O
Çalışmadan çıkarılma kriterleri		
1. Endoskopi yapılamamış, HP için doku örneği alınamamış	O	O
2. Kanama veya perforasyonla komplike olmuş peptik ülser hastalığı	O	O
3. Düzenli NSAİİ kullanımı	O	O
4. Gastrik rezeksiyon geçirme öyküsü	O	O
5. Tedavi protokolündeki ilaçlara karşı duyarlılık veya kontrendikasyon	O	O
6. Hamilelik	O	O
7. Eşlik eden ağır kronik hastalık (Örn: KC yetersizliği)	O	O
8. Son 30 gün içinde başka herhangi bir klinik çalışmaya katılmış olmak	O	O
Hastada bir veya daha fazla kriter mevcut mu? → Evet = Hasta çalışmaya alınamaz		
Hasta çalışmaya alınabilir mi?	**O**	**O**

Hasta Dosya No:_____

Adı Soyadı: _____ **Doğum Tarihi:** _____

Cins: kız O erkekO **ağırlık: ___ ,__kg Boy: ____ ,__cm**

Kronik Hastalık: evet O hayır O evet ise nedir?_____

Ebeveyn, kardeş, ailede aşağıdaki hastalıklardan herhengi biri var mı?

	evet	hayır	bilinmiyor
Peptik ülser hastalığı			
Gastrik kanser			
H.p. enfeksiyonu			

Endoskopi endikasyonu: Dispepsi O abdominal ağrı O

anemi O GI-kanama O diğer,belirtiniz :

Endoskopi tarihi : ____.____.____

	normal	**eritem**	**nodülarite**	**erozyon**	**ülser**
Özofagus					
Mide/Antrum					
Duodenum					

Clo Test:

Sydney Skorlaması: **Hp Yoğunluğu: Aktivite: İnflamasyon:**

Atrofi: İnt. Metaplazi:

Antibiotik duyarlılık testi

	duyarlı	**dirençli**
Klaritromisin		
Florokinolon		

Hasta Dosya No:_____

Adı Soyadı: _____ **Doğum Tarihi:** _____

Verilen Tedavi:

Tedavi Başlangıcı: ____/___/___ den ___/___/___ ‘a kadar

Doz/Süre : Lansaprazol: _____

Amoksisillin: _____ _____

Metronidazol: _____

Klaritromisin:_____

Doktor :_____ **Tarih:** ___/___/____

2. Vizit: 8 hafta sonra

Hasta Dosya No:_____

Adı Soyadı: _____ **Doğum Tarihi:** _____

Değerlendirme tarihi: _____

Verilen Tedavi:	Doz Şeması

^{14}C- ÜNT:

	Yapılamadı	**negatif**	**pozitif**	**şüpheli**
8 hafta sonra				

Tedavi sonrasında hasta anketi alındı mı?

Evet O **Hayır O**

Evet ise: - Hasta ilaçlarının % 90'dan fazlasını almış mı?

Evet O **Hayır O**

- Hasta tedavi altında iken herhangi bir yan etki belirtmiş mi?

Evet O **Hayır O**

Evet ise belirtiniz:_____

Doktor :_____ **Tarih:** ___/___/____

8.3. Ek-3: Standart Tedavi Onam Formu

Ebeveynler için aydınlatılmış onam formu (Standart Tedavi)

"Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavisinde Standart Tedavi ile Ardışık Tedavi yönteminin karşılaştırılması"

Sayın Aileler,

Çocuğunuza üst sindirim sistemi endoskopisi yapıldı. Bu inceleme sırasında mide dokusundan biopsi örnekleri alındı. Bu örneklerde *Helicobacter pylori* diye adlandırılan bir mikrobun sebep olduğu mide iltihabına rastlandı.

Biz kullanılan standart antibiyotiklere gün geçtikçe daha fazla direnç geliştiren *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisinde 10 günlük standart tedavi yöntemi ile dört ilacı içeren yeni bir ardışık tedavi rejiminin etkisini araştırıyoruz. Bu onam formu ile alışılagelmiş standart tedavi vereceğimiz çocuğunuzu bu çalışmaya dahil etmek için yazılı onayınızı almak istiyoruz.

Tedavi için çocuğunuzun 2 farklı antibiyotik alması gerekmektedir. On gün süresince kullanılacak olan antibiyotikler Amoksisilin ve Klaritromisin'dir. Antibiyotikler sabah ve akşam yemeklerle birlikte veya hemen sonrasında alınmalıdır. Antibiyotiklere ek olarak çocuğunuz mide asidini baskılamak için sabah kahvaltıdan önce Lansaprazol almalıdır. Bu tedavi boyunca (10 gün) sizden ve çocuğunuzdan ilaç alımındaki düzen ve tedavi yan etkilerini belirlemek amacı ile bir günlük form doldurmanızı istiyoruz. Herhangi bir problem gelişmesinde; Örn: Çocuğunuz ilaçlarını almak istemezse veya ishali gelişirse bize 0216 625 45 45-7528 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Tedavi bitiminde sizinle birlikte formun değerlendirmesi yapılacaktır.

Tedavinin başarısı ^{14}C-üre nefes testi ile tedavi bitiminden 6 hafta sonra değerlendirilecektir. Üre nefes testi çocuğunuz için bir risk taşımamaktadır. Bu test için çocuğunuz ^{14}C- ile işaretlenmiş üre içeren meyve suyu içecektir. Eğer midede halen bakteri varsa üre bu bakteri tarafından kendi yapı taşlarına parçalanacaktır ve 30 dakika sonra verilen nefeste ölçülebilecektir.

Bu çalışmanın sonucunda çocuklarınıza daha etkili ve kaliteli bir tedavi olanağı sunmayı amaçlıyoruz. Bu tedavi çalışması için onayınızı almak bu nedenle önemlidir.

Başka bir sorunuz varsa bize danışıp bilgi alabilirsiniz.

Sadece doktorunuz ve ilgili sağlık personeli çocuğunuzun medikal bilgilerine ulaşabilir. Bu bilgiler doktor-hasta mahremiyeti kapsamında saklanacak ve isim verilmeden sadece bilimsel amaçlı istatistiksel veri olarak kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılmak gönüllülük esasına dayanmaktadır. Onam formu herhangi bir zamanda gerekçe göstermeden geri alınabilir. Bonraki tıbbi tedavi ve yaklaşımlarda bir dezavantaj yaratmaz.

Bana verilen bilgilerin içeriğini anladım ve bu çalışmaya katılmayı onaylıyorum.

_____	_____
Tarih	Hasta imzası
_____	_____
Tarih	Ebeveyn imzası (baba)
_____	_____
Tarih	Ebeveyn imzası (anne)
_____	_____
Tarih	Doktor imzası

8.4. Ek-4: Ardışık Tedavi Onam Formu

Ebeveynler için aydınlatılmış onam formu (Ardışık Tedavi)

"Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavisinde Ardışık Tedavi ile Standart Tedavi yönteminin karşılaştırılması"

Sayın Aileler,

Çocuğunuza üst sindirim sistemi endoskopisi yapıldı. Bu inceleme sırasında mide dokusundan biopsi örnekleri alındı. Bu örneklerde *Helicobacter pylori* diye adlandırılan bir mikrobun sebep olduğu mide iltihabına rastlandı.

Biz kullanılan standart antibiyotiklere gün geçtikçe daha fazla direnç geliştiren *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisinde 10 günlük standart tedavi yöntemi ile dört ilacı içeren yeni bir ardışık tedavi rejiminin etkisini araştırıyoruz. Bu onam formu ile çocuğunuzu bu çalışmaya dahil etmek için yazılı onayınızı almak istiyoruz.

Tedavi için çocuğunuzun 3 farklı antibiyotik alması gerekmektedir. İlk 5 gün için Amoksisilin sonraki 5 gün içinse Metronidazol ve Klaritromisin. Antibiyotikler sabah ve akşam yemeklerle birlikte veya hemen sonrasında alınmalıdır. Antibiyotiklere ek olarak çocuğunuz mide asidini baskılamak için sabah kahvaltıdan önce Lansaprazol almalıdır. Bu tedavi boyunca (10 gün) sizden ve çocuğunuzdan ilaç alımındaki düzen ve tedavi yan etkilerini belirlemek amacı ile bir günlük form doldurmanızı istiyoruz. Herhangi bir problem gelişmesinde; Örn: Çocuğunuz ilaçlarını almak istemezse veya ishali gelişirse bize 0216 625 45 45-7528 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Tedavi bitiminde sizinle birlikte formun değerlendirmesi yapılacaktır.

Tedavinin başarısı ^{14}C-üre nefes testi ile tedavi bitiminden 6 hafta sonra değerlendirilecektir. Üre nefes testi çocuğunuz için bir risk taşımamaktadır. Bu test için çocuğunuz ^{14}C- ile işaretlenmiş üre içeren meyve suyu içecektir. Eğer midede halen bakteri varsa üre bu bakteri tarafından kendi yapı taşlarına parçalanacaktır ve 30 dakika sonra verilen nefeste ölçülebilecektir.

Bu çalışmanın sonucunda çocuklarınıza daha etkili ve kaliteli bir tedavi olanağı sunmayı amaçlıyoruz. Bu tedavi çalışması için onayınızı almak bu nedenle önemlidir.

Başka bir sorunuz varsa bize danışıp bilgi alabilirsiniz.

Sadece doktorunuz ve ilgili sağlık personeli çocuğunuzun medikal bilgilerine ulaşabilir. Bu bilgiler doktor-hasta mahremiyeti kapsamında saklanacak ve isim verilmeden sadece bilimsel amaçlı istatistiksel veri olarak kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılmak gönüllülük esasına dayanmaktadır. Onam formu herhangi bir zamanda gerekçe göstermeden geri alınabilir. Bonraki tıbbi tedavi ve yaklaşımlarda bir dezavantaj yaratmaz.

Bana verilen bilgilerin içeriğini anladım ve bu çalışmaya katılmayı onaylıyorum.

_____	_____
Tarih	Hasta imzası
_____	_____
Tarih	Ebeveyn imzası (baba)
_____	_____
Tarih	Ebeveyn imzası (anne)
_____	_____
Tarih	Doktor imzası

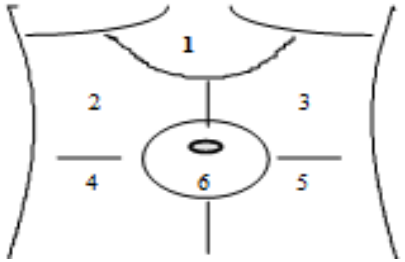
YAKINMA VE YAN ETKI GÜNLÜĞÜ (TEDAVI SÜRESINCE HERGÜN DOLDURULACAK)

İsim: **Doğum tarihi:** **Günlük doldurmaya başlandığı tarih:**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Karın Ağrısı Yoğunluk 0 - 3										
Saatler (den-e kadar)										
Ağrının Yeri (1 – 6) Aşağıdaki şekle bakınız										
Bulantı, Kusma Yoğunluk 0 - 3										
Göğüs Ağrısı Yoğunluk 0 - 3										
Ağza acı su gelmesi Yoğunluk 0 - 3										
Dışkılama: yok=0, sert=1, normal=2, gevşek=3, sulu=4										
Lansor **Amoksina** **Macrol**	❑ ❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑ ❑
Başka alınan ilaç yok=0										
Özel durumlar										

Yoğunluk:
0 =yok
1 = hafif (Çocuğun günlük aktivitesini engellemez: çocuk oynayabilir, yemek yiyebilir, uyuyabilir vs.)
2 = orta (Çocuğun aktivitesini engeller: Örn: oyunu bırakır)
3 = ciddi (Çocuk günlük aktivitelerini yapamaz: Örn: Okula gidemez, gece uyanır, yemek yiyemez)

Ağrının Yeri →



Hasta Günlüğü Doldurulması ile İlgili Yönerge

Bu günlükte tedavi altında iken gelişen her türlü yakınma belirtilmelidir.
Bu günlük aynı zamanda ilaçlarınızı hergün düzenli almanızı hatırlatmada da yardımcı olacaktır.

1. Lütfen günlüğü mümkünse çocuğunuzla birlikte doldurun (Örn: Gece yatmadan once). Ergenler günlüğü kendileri de doldurabilir.
2. Eğer 24 saat içinde karın ağrısı olmadıysa "0" işaretleyin; eğer karın ağrısı olduysa her ağrının yoğunluğunu aşağıda tarif edildiği şekilde belirtin.

Derece 1: Ağrı çocuğun günlük aktivitesini engellemez: çocuk oynayabilir, yemek yiyebilir, uyuyabilir vs.

Derece 2: Ağrı çocuğun günlük aktivitesini kısmen engeller, çocuğun normal aktiviteleri ağrı nedeni ile kesintiye uğrar. Örn: oyunu bırakır.

Derece 3: Ağrının yoğunluğu çocuğun günlük aktivitelerini ciddi olarak engeller. Örn: Okula gidemez, gece uyanır, yemek yiyemez, arkadaşları ile faaliyetlerini iptal eder.

3. Ağrının başladığı ve bittiği zamanı tam ve net olarak belirtin. Ağrının süresi, başlama zamanı (gece, sabah vs.), yemekler, barsak hareketleri ve dışkılama ile ilişkisi karın ağrısı sebebini belirlemede önemlidir!
4. Ağrının Yeri: Formdaki şekil size yardımcı olacaktır. Ağrı eğer sadece göğüs altında ve orta hatta ise 1 işaretleyin, eğer ağrı karnın üst bölgesini tamamen kaplıyorsa 1, 2, 3, eğer göbek çevresinde ise 6, alt bölümlerde ise 4 ve 5'i işaretleyin.
5. Bulantı, kusma, göğüs ağrısı, ağza acı su gelmesi için derecelendirme karın ağrısında olduğu gibi yapılacaktır.
6. Karın ağrısı yapan pek çok hastalığın anormal barsak hareketleri ile ilişkisi vardır. Bu nedenle her dışkılamayı ve kıvamını mutlaka belirtin.
(Örn: Çocuğunuz o gün iki kere dışkıladı ve biri normal diğeri gevşek ise 2 ve 3 işaretleyin.)
7. Lütfen çocuğunuzun aldığı tüm ilaçları **sabah ve akşam** işaretleyin, alamadıklarını da mutlaka belirtin.
Lansor: Sabah aç karnına kahvaltıdan 30 dakika once diğer tüm antibiyotikler (***Amoksina, Macrol***) yemek sırasında veya sonrasında alınmalıdır.
8. "Özel durumlar" bölümünde döküntü, soğuk algınlığı, farenjit gibi eşlik eden bir hastalık gelişimi veya okula gidmeme, tatile çıkma gibi özel bir olay gelişimi bildirilecektir.

LÜTFEN ÇOCUĞUNUZUN ALDIĞI İLAÇLARI SABAH VE AKŞAM İŞARETLEYİN, ALMAZSA BELİRTİN
Lütfen bir sonraki randevunuzda bu formu doldurup yanınızda getirin!

YAKINMA VE YAN ETKI GÜNLÜĞÜ (TEDAVI SÜRESINCE HERGÜN DOLDURULACAK)

İsim: **Doğum tarihi:** **Günlük doldurmaya başlandığı tarih:**

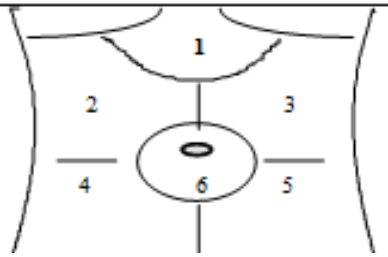
	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10
Karın Ağrısı Yoğunluk 0 - 3											
Saatler (den-e kadar)											
Ağrının Yeri (1 – 6) Aşağıdaki şekle bakınız											
Bulantı, Kusma Derece 0 - 3											
Göğüs Ağrısı Derece 0 - 3											
Ağza acı su gelmesi Derece 0 - 3											
Dışkılama: yok=0, sert=1, normal=2, gevşek=3, sulu=4											
Lansor	❑	❑	❑	❑	❑	**Lansor**	❑	❑	❑	❑	❑
						Flagyl	❑ ❑	❑ ❑	❑ ❑	❑ ❑	❑ ❑
Amoksina	❑ ❑	❑ ❑	❑ ❑	❑ ❑	❑ ❑	**Macrol**	❑ ❑	❑ ❑	❑ ❑	❑ ❑	❑ ❑
Başka alınan ilaç yok=0											
Özel durumlar											

Dikkat!
"Sonraki beş günde" farklı ilaçlar kullanılacak!

LÜTFEN ÇOCUĞUNUZUN ALDIĞI İLAÇLARI SABAH VE AKŞAM İŞARETLEYİN, ALMAZSA BELİRTİN

Yoğunluk:
0 =yok
1 = hafif (Çocuğun günlük aktivitesini engellemez: çocuk oynayabilir, yemek yiyebilir, uyuyabilir vs.)
2 = orta (Çocuğun aktivitesini engeller: Örn: oyunu bırakır)
3 = ciddi (Çocuk günlük aktivitelerini yapamaz: Örn: Okula gidemez, gece uyanır, yemek yiyemez)

Ağrının Yeri →



Hasta Günlüğü Doldurulması ile İlgili Yönerge

Bu günlükte tedavi altında iken gelişen her türlü yakınma belirtilmelidir.
Bu günlük aynı zamanda ilaçlarınızı hergün düzenli almanızı hatırlatmada da yardımcı olacaktır.

1. Lütfen günlüğü mümkünse çocuğunuzla birlikte doldurun (Örn: Gece yatmadan once). Ergenler günlüğü kendileri de doldurabilir.
2. Eğer 24 saat içinde karın ağrısı olmadıysa "0" işaretleyin; eğer karın ağrısı olduysa her ağrının yoğunluğunu aşağıda tarif edildiği şekilde belirtin.

Derece 1: Ağrı çocuğun günlük aktivitesini engellemez: çocuk oynayabilir, yemek yiyebilir, uyuyabilir vs.

Derece 2: Ağrı çocuğun günlük aktivitesini kısmen engeller, çocuğun normal aktiviteleri ağrı nedeni ile kesintiye uğrar. Örn: oyunu bırakır.

Derece 3: Ağrının yoğunluğu çocuğun günlük aktivitelerini ciddi olarak engeller. Örn: Okula gidemez, gece uyanır, yemek yiyemez, arkadaşları ile faaliyetlerini iptal eder.

3. Ağrının başladığı ve bittiği zamanı tam ve net olarak belirtin. Ağrının süresi, başlama zamanı (gece, sabah vs.), yemekler, barsak hareketleri ve dışkılama ile ilişkisi karın ağrısı sebebini belirlemede önemlidir!
4. Ağrının Yeri: Formdaki şekil size yardımcı olacaktır. Ağrı eğer sadece göğüs altında ve orta hatta ise 1 işaretleyin, eğer ağrı karnın üst bölgesini tamamen kaplıyorsa 1, 2, 3, eğer göbek çevresinde ise 6, alt bölümlerde ise 4, 5'i işaretleyin.
5. Bulantı, kusma, göğüs ağrısı, ağza acı su gelmesi için derecelendirme karın ağrısında olduğu gibi yapılacaktır.
6. Karın ağrısı yapan pek çok hastalığın anormal barsak hareketleri ile ilişkisi vardır. Bu nedenle her dışkılamayı ve kıvamını mutlaka belirtin.
(Örn: Çocuğunuz o gün iki kere dışkıladı ve biri normal diğeri gevşek ise 2 ve 3 işaretleyin)
7. Lütfen çocuğunuzun aldığı tüm ilaçları **sabah ve akşam** işaretleyin, alamadıklarını da mutlaka belirtin.
Lansor: Sabah aç karnına kahvaltıdan 30 dakika once diğer tüm antibiyotikler **(*Amoksina, Macrol ve Flagyl*** **) yemek sırasında veya sonrasında** alınmalıdır.
8. "Özel durumlar" bölümünde döküntü, soğuk algınlığı, farenjit gibi eşlik eden bir hastalık gelişimi veya okula gidmeme, tatile çıkma gibi özel bir olay gelişimi bildirilecektir.

LÜTFEN ÇOCUĞUNUZUN ALDIĞI İLAÇLARI SABAH VE AKŞAM İŞARETLEYİN, ALMAZSA BELİRTİN
Lütfen bir sonraki randevunuzda bu formu doldurup yanınızda getirin!