



T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI AD

ÇOCUKLARDA HELİKOBAKTER PİLORİ
REENTREKSİYON ORANININ BELİRLENMESİ

Uzm. Dr Hasan Yüksekaya

YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETMENİ

PROF. DR. RAHAT VURAL YALÇIN

zmir / 2009



T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI AD

**ÇOCUKLARDA HELİKOBAKTER PİLOR
REİNFLEKSİYONU ORANININ BELİRLENMESİ**

Uzm. Dr. Hasan Yüksekaya

YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETMENİ

PROF. DR. RAHAT VURAL YALÇIN

zmir / 2009

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki yandal e itimim boyunca e itimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sevgi Mir ve tüm öğretim üyelerine,

Yandal e itimim süresince her konuda desteğini gördüm, yandal e itimimi en iyi şekilde almama sağlayan, yandal e itimime başlamama vesile olan ve 3 yıl boyunca hem akademisyenlik, hem hocalık ve hem de babalık adına çok şey öğrendim, her zaman saygı ve ükranla anacağım Sayın Hocam Prof. Dr. Raif Vural Yaşar'ya,

Her zaman, hastalara farklı bakış açısı ile bakmamı sağlayan, bitmek bilmeyen enerjisi ile bizi zinde tutan ve aynı zamanda kendisinden çalışma disiplini adına çok şey öğrendim ve e itimime çok büyük katkı sağlayan Sayın Hocam Prof. Dr. Sema Aydoğdu'ya,

Hastalara yaklaşımında, gerek teorik gerekse pratik girişimlerimin gelişmesinde emeği olan ve her zaman bana bir arkadaş gibi yaklaşan Sayın Hocam Doç. Dr. Funda Özgenç'e ve hastalara yaklaşımında bilginin yanında cesaretimin ve güvenimin gelişmesinde her zaman yanımda olan, her konuyu rahatlıkla paylaşabilirdim iyi bir arkadaş olması yanında içinde aynı arkadaşlığı gördüm sayın Hocam Doç. Dr. Çiğdem Arıkan'a,

Tezimin hazırlanmasında çok büyük katkıları olan ve yandal e itimim süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk aldım ve çok şey paylaştım ve öğrendim arkadaşlarım Doç. Dr. Gökhan Tümçör'e, Yrd. Doç. Dr. Murat Çakır ve Uzm. Dr. Mahmut Baran'a

E itimime çok büyük katkıları sağlayan başta Doç. Dr. Murat Kılıç olmak üzere tüm Organ nakli ekibine ve Çocuk Cerrahisi Doç. Dr. Orkan Ergün'e ve Doç. Dr. Ahmet Çelik'e,

Her zaman beraber çalıştığımız diyetisyenlerimiz Selma, Hediye ve Ayça hanıma, poliklinik ve endoskopide birlikte çalıştığımız Müzeyyen, Selime, Cennet, Esma, Münevver, Gülfinaz ve Feray hemşire hanımlara,

E itimime katkıları ve destekleri nedeniyle ismini sayamadığım birçok meslektaşım ve arkadaşlarıma

Zorlu e itim sürecinde büyük bir sabırla beni destekleyen, her zaman yanımda olan emirife ve oğullarım Yusuf ve Kerem'e teşekkür ederim

Dr. Hasan Yüksekaya

Ç NDEK LER

1. ÇALI MANIN GEREKÇES VE AMAÇLARI	1
2. GENEL B LG LER	2
2.1 Epidemiyoloji	2
2.2. Klinik	3
2.3. Patogenez	4
2.3.1 Virulans faktörleri	5
2.3.1.a Üreaz aktivitesi	5
2.3.1.b Flagella (kamçı	5
2.3.1.c CagA	5
2.3.1.d VagA	5
2.3.2 Konak inflamatuvar cevabı	6
2.4 Histopatoloji	7
2.5 Helicobacter pilori bula ma yolları	10
2.6 Helicobacter Piloni tanısı	10
2.7 Helicobacter pilori tedavisi	12
2.8 Helicobacter pilori'nin malignite ili kisi	13
2.8.1 Gastrik Adenokarsinom	13
2.8.2.MALT lenfoma	13
(Mukoza- associated lymphoid tissue Lymphoma)	
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	14
4. STAT ST K	15
5. SONUÇLAR	15
6. TARTI MA	26
7. KAYNAKLAR	31
8. ÖZET	50
9. NG L ZCE ÖZET	51

1. ÇALI MANIN GEREKÇES VE AMAÇLARI

Helikobakter pilori çocuk ve eri kinlerde gastrit ve peptik ülsere neden olmaktadır. Yapılan çalı malarda Helikobakter pilori'nin çocukluk ça nda kazanıldı ı ve enfeksiyonun sıklıkla ömür boyu süregitti i gösterilmi tir. Geli mekte olan ülkelerde toplumların yakla ık %80-90'I enfektedir ve hepsini tedavi etmek mümkün de ildir. Günümüzde sadece peptik ülser, MALT lenfoma veya gastrik atrofi-metaplazisi olan çocukların tedavisi önerilmektedir. Bununla birlikte çocuklarda ülser geli imi, atrofi ve metaplazi sıklı ının az oldu u, bu konuda yeterli veri olmadı ı göz önüne alınırsa aktif enfeksiyonu olup ve semptomatik gastrointestinal hastalı ı olan çocuklarda da tedavi verilmesi gerekmektedir. Ancak eradikasyon sonrasında ya adı ı toplumun %80'i Hp ile enfekte ki ilerle aynı ortamda bulunması, dolayısıyla reenfeksiyon riski teorik olarak yüksek görünmektedir. Ancak ülkemizde bununla ilgili uzun dönem yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalı mada ege bölgesinde;

1. Gastrointestinal sistem ikâyetleri olup endoskopik biyopsi ile Hpilori enfeksiyonu tanısı alan hastaların özellikleri
2. Eradikasyon tedavisi verilen hastalardaki tedavi protokollerine cevap oranları
3. Hpilori enfeksiyonu eradikasyon sonrası uzun dönemde nüks oranının belirlenmesi
4. Tedaviden yıllar sonra nüks enfeksiyonun tekrar kazanılması durumunda hangi belirtilerin oldu u
5. Ülkemizde çok yaygın olan Hpilori enfeksiyonunun tedavi maliyeti yüksek oldu undan özellikle olgularda mutlak tedavi kararının verilmesine katkısı olup olmayaca ı ara tırılmı tir.

2. Genel Bilgiler

Gastrik mukoza yüzeyi mukus sekrete eden ve basit kolumnar epitelle dö enmi tir. Gastrik pililer içinde glandlar yer almaktadır. Mide fonksiyonel ve histolojik ve olarak glandların yerle im yerine göre kardial, fundus ve antrum olarak 3 kısma ayrılmaktadır. Normal gastrik mukozada glandlar arasında extraselüler matrix ve/veya mononükleer hücreler çok azdır veya yoktur. Mide mukozasını etkileyen mikroskopik inflamasyonlara belirtileri gastrit olarak tanımlanır. nflamatuvar cevabın yo unlu u de i ken olabilir ve hafif mukozal inflamasyonu normal mukozadan ayırmak bazen zor olabilmektedir.

Helikobakter pilori gastrik epitelin üzerindeki mukus tabakasının hemen altında ve içinde bulunur. Hpilori midede kardial, corpus ve özellikle antrum bölgesinde kolonize olur. Ayrıca duodenum, tükrük, mide sıvısı ve dışı kıda da izole edilebilir. Bakteri mide mukozasına yerle ir, nadiren kan dola ımına geçebilir. Kronik gastritli bütün çocuklarda Hp kolonizasyonu söz konusudur Hp oportunistik bir bakteri de ildir. Gastrik mukozadan eradikasyonu ile gastritte iyile me gözlenir.

2.1 Epidemiyoloji

Helikobakter pilori (Hp) gastrik mukozada kolonize olan spiral ekilli gram negatif bakteridir. Dünya nüfusunun yarısından daha fazlası H.pilori ile enfekte olup önemli bir halk sa lı ı problemidir. Eradikasyon sonrası histolojik olarak gastritin düzeldi i ve ülserin yeniden olu ma olasılı ını azalttı ı gösterilmi tir (1,2). Geli mi ülkelerde Hp enfeksiyonu prevalansı %5–20 civarında iken, geli mekte olan ülkelerde bu oran %70–90'lara ula maktadır. Geli mekte olan ülkelerde çocukluk ya grubunda Hp enfeksiyon oranı yüksek daha iken, geli mi ülkelerde ise çocuklukta enfeksiyon oranı daha dü üktür ve ya la birlikte prevalans artı ı görülmektedir (2,3,4).

Ülkemizde yapılan çalı malarda seroprevalans bölgeler arası farklılıklar göstermektedir. 5 ya altında çocuklarda seropozitivite %19–45, 5–10 ya ları arasında %50–62 arasındadır. Prevalans ya la birlikte artmakta olup 10 ya üstünde %54-80'e yani eri kin düzelerine ulaşmaktadır (5). Selimo lu ve arkadaş ları (6). 7–16 ya arasındaki 466 çocukta Hp seropozitifli ini %64,4 olarak bildirmi lerdir. Seroprevalans ya la artmakta, sosyoekonomik düzey ve kalabalık aile ortamı seropozitiviteyle ili kili olarak bulunmu tur. Ertem ve arkadaş lar anasınıfı ve okul çocuklarında UBT ile yaptıkları okul taramasında 327 çocu u de erlendirmi lerdir. 162 çocuk (%49,5) Hp ile enfekte oldu unu bulmu lar. Prevalansın ya la birlikte artmakta Hp enfeksiyonu ile aile öyküsü, karın a rısı, dispepsi, boy ve kilo persentili arasında ili ki saptanmamı tır. Dü ük sosyoekonomik düzey, anne sütü alımının olmaması ve kötü ev ko ulları Hp enfeksiyonu için ba ımsız risk faktörleri olarak bulunmu tur (7). zmir bölgesin'de Aytu lu ve arkadaş ları serolojik olarak 228 çocu u (1–18 ya) taramı larıdır. AntiHp IgG %53 çocukta pozitif saptanmı tır. Benzer ekilde Seroprevalansın ya la arttı ı, sosyoekonomik durumu dü ük olan grupta seroprevalansın daha yüksek oldu u görülmü tür (8). Kayseri'de 221 çocu un alındı ı çalı mada ise HplgG seropozitifli i %54 olguda saptanmı tır. Bu çalı mada Hp seropozitifli ine etkili olan tek parametre aynı kaptan yemek yeme olarak bulunmu tur (9)

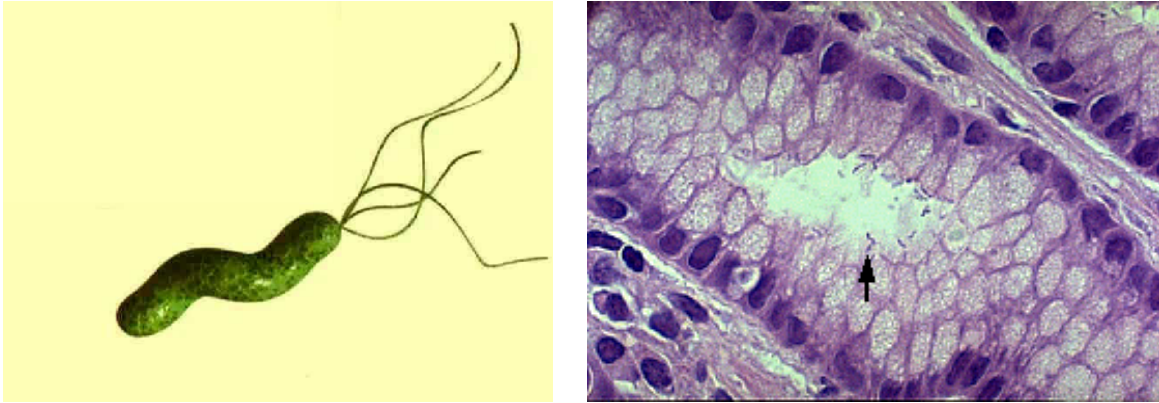
Etnik köken ve çevresel faktörlerin etkisini ortaya koymak için serolojik olarak yapılan yenido an -30 ya arası seroprevalans oranları Almanyadaki Alman ırkında %13,4, Almanya'da doğ up büyüyen Türklerde %30,4 ve Türkiye de ya ayan Türklerde 44,5 olarak bulunmu tur (10).

2.2. Klinik

Enfekte çocukların büyük kısmı asemptomatiktir. Her ne kadar bazı semptomlar Hp enfeksiyonu varlığı na üphesi iaret etse de tipik semptom yoktur. Uzun süreli enfeksiyonu süperfisiyel veya atrofik gastrit, gastroduodenal ülser, intestinal metaplaziye ve gastrik kanser gelişimine neden oldu u bilinmektedir(3). Ülkemizden yapılan bir çalı mada kronik karın a rısı olan çocukların %40-72'sinde Hp enfeksiyonu saptanmı tır (11). H. piloriye ba ılı gastroduodenal hastalıklar çocuklar ve eri kinlerde farklılıklar

göstermektedir. Çocuklarda antral noduler gastrit sık, peptik ülser nadir iken eri kin hastaların sadece 50'sinde antral noduler gastrit olup geri kalanının ise gastrik ve duodenal ülser, duodenit, MALT lenfoma ve gastrik kanser saptanmaktadır. Ancak kanser veya duodenal ülser geli me mi Hp gastritinin gastrointestinal belirtilerdeki rolü bilinmemektedir. Eri kinlerde ülseri olmayan dispeptik ikâyetleri olan hastaların %85'inin eradikasyon tedavisinden fayda görmedi i bildirilmi tir Çocuklarda ise Hp gastriti ve semptomlar arasında kesin ili ki gösterilememi tir. Çocuklarda semptom sorgulama ölçe i olu turma ve kullanımının zorlu udur (12).

Hp'ye ba lı hastalıkların epidemiyolojisi ile Hp enfeksiyonunun klinik seyri farklıdır. Çalı malar enfeksiyonun seyrinin çevresel ko ullar, bakteri ve kona a ait faktörlerle belirlendi ini ortaya koymaktadır.



Resim-1a-b: Helikobakter pilori ve gastrik biyopsi'de görünümü (GiemsaX100).

2.3. Patogenez

Hp' ye ba lı mukoza hasarı direk veya indirect mukoza hasarına neden olan ürünlerin üretilmesi, inflamatuvar cevabın persiste etmesi ve asit sekresyonundaki regülasyonun bozulmasında ba lanmaktadır (13). Spesifik bakteri virulans faktörleri ve/ veya kona a ait immun cevabı belirlemeyen klinik sonuç elde edilememi tir.

Bakteriye ait faktörlerden virulans faktörleri arasında vakuoliza sitotoksin, patojenik ürünler (Cag A, B ve Pic A, B gibi), lipopolisakkaritler yer alırken, TNF-alfa, IL-1beta, Ve IL-1RN gen polimorfizminin kanakta proinflamatuvar fenotipe neden oldu u ve hipoklorhidri, gastrik-intestinal metaplazi, ve gastrik kanser gelişimine neden olmaktadır(5).

2.3.1 Virulans faktörleri

Gastrik inflamasyon ve ülserasyon gelişiminde birçok virulans faktör rol oynamaktadır. Bunlar Hp nin hareketliliği, mukozaya yapışma kabiliyeti, üreaz aktivitesi, toksin üretebilme yeteneği, konak hücre sinyal iletimini bozması gibi özelliklerdir. Şekil-1'de virulans faktörleri özetlenmiştir.

2.3.1.a Üreaz aktivitesi:

Bakterinin asit ortamda hayatta kalmasını sağlayan en önemli virulans faktördür (14).

2.3.1.b Flagella (kamçı).

Diğer önemli virulans faktördür. Organizmaya motilite kabiliyeti kazandırarak gastrik mukus boyunca hareket edebilmesini sağlar(15).

2.3.1.c CagA:

Sitotoksin ile ilişkili gen olan CagA da virulan Hp suşlarında saptanmıştır. Bakteriyel ürünlerin konak içine translokasyonunu sağlayan Hp genomunun bir parçası olan cag PAI (Sitotoksinle ilişkili gen patojenite adası) 'nın bir parçasıdır. Cag PAI; 40 kb genlerden oluşmuş kaset Tip IV salgılama sistemini (molekülleri konak hücrelerine taşır) ve Cag A molekülünü kodlar cagA, epitel hücrelerine girer ve insan proteinleri ile temas

eder hücre seklini, salgılamayı ve sinyal iletimini etkiler (158). Batı ülkelerinde Cag A pozitif su ların negatif su lara göre ülser olu umunda daha etkin rol aldı ı hem invitro hem in vivo olarak gösterilmi tir (16). Fakat bu ulkelerde ülser hastal ı oranı di er ülkelerden daha yüksek bulunmamı tır. Çocuklarda ise CagA spesifik hastalık geli imi ile ilgili bir belirteç de ildir(17).

2.3.1.d Vac A:

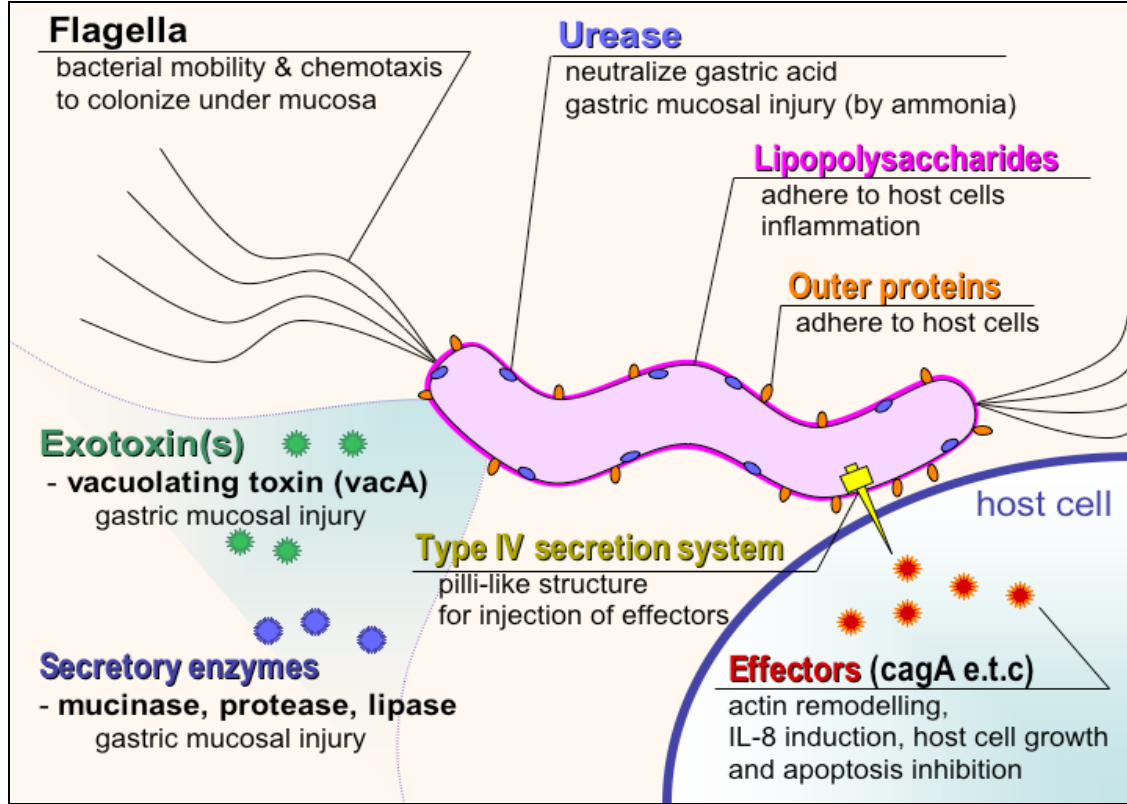
Di er bir virulans faktörü vagA (vakuolize edici toksin) olup ülser ile ili kisi gösterilmi tir. Ancak Vac A negatif su larda CaqA negatif su larda oldu u gibi ülser yapabildi inden patogeneizde tek ba ına rol oynamamaktadır (17)

Hpilotri sadece gastrik epitele yapı maktadır. Gastrik epitelyuma olan tropizm muhtemelen adhezyon –reseptör etkile mesini göstermektedir. Birçok epitelyal yapılar Hp için potansiyel adhezyon bölgesi olarak görünmektedir. Bunlar lipidler, gangliozidler ve sülfatlanmı karbonhidratlardır (15). Bakteri yüzeyinde de çok sayıda adhezyon proteinleri tanımlanmı fakat in vivo bu moleküllerin kolonizasyondaki rolleri ve önemi aydınlatılamamı tır (15)

2.3.2 Konak inflamatuvar cevabı

Hp gastrik mukozaya kolonize oldu unda lokal ve sistemik immun cevap geli ir. Buna ra men enfeksiyon hayat boyu devam etmektedir (18). Hpnin immun sistemden nasıl kurtuldu u bilinmemekle birlikte, organizma ile konak arasında kompleks bir etkile me oldu u açıktır (13). Bazı su lar do al immun sistemimiz tarafından normal fagositik mekanizmalarla tahrip edilmektedir (17). Hp ayrıca epitelyal hücrelerde artmı apoptosis ve proliferasyona neden olmakta ve anormal T hücre cevabına yol açmaktadır (13). IL-8 kemotaksisle nötrofil ve lenfositleri aktive eder. Mukoza hasarınının iddetini nötrofil yo unlu u belirler (19). Hp nin IL-8 üretimini arttırdı ı invivo ve invitro çalı malarda gösterilmi tir. IL-8 üretimi Cag PAI ve CagE pozitif su larda daha yüksek bulunmu tur.

Çocuklarda Caq E pozitif su ların daha çok ülsere neden oldu u gösterilmi tir (20). Ancak yine de hastalı ın ortaya çıkmasında bakteriyel ürünlerin rolü tam olarak bilinmemektedir.



ekil-1: H. pilorinin sahip oldu u virulans faktörleri

2.4 Histopatoloji

Peptik erozyonlar ise muskularis mukozaya uzanmayan yüzeysel lezyonlardır Peptik ülserler gastrik veya duodenum duvarının muskularis mukozasına kadar uzanan derin mukozal lezyonlar olarak tanımlanır. Gastrik ülserlerin ço u küçük kurvaturda yerle irken, duodenal ülserler %90'ı bulbus yerle imlidir. Gastrit ve peptik ülser altta yatan nedene primer ve sekonder olarak 2 ana gruba ayrılır. Primer veya açıklanamayan ço u gastritin helikobakter piloriye ba lı oldu u artık bilinmektedir. Warren and Marshall 1983'de

eri kinlerde spiral ekilli bakteri ile gastrik mukozada ve gastrit arasında ili kiyi göstermi , daha sonraki çalı malarda Hp'nin çocuklarda primer antral gastriti nedeni oldu u ve eri kinlerde de gastrit ve duodenal ülserden sorumlu oldu u gösterilmi tir(12, 13).

Helikobakter gastritinin tanısında hastalı ın derecelendirilmesi için Sydney klasifikasyonu kullanılmaktadır. Buna göre inflamasyonun yeri esas olmakla birlikte inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi ve Hp varlı ı hafif, orta ve a ır ekinde tanımlanmaktadır. Kronik nflamasyon her büyük büyütme alanında 2–5 den daha fazla lenfosit, plazma hücresi ve/veya makrofajdan daha fazla hücre bulunmasıdır. Çocuklarda Hp enfeksiyonunda mukoza biyopsilerinde plazma hücreleri ve lenfositler belirgin olarak artar. Genellikle yüzeysel inflamasyon sözkonusudur. Nadiren tüm mukozada inflamasyon görülebilir (12,13).

Aktivite ise biyopsi örneklerinde nötrofil varlı ı ve yo unlu u esasına dayanır. Eri kinlerde nötrofil varlı ı hemen daima Hp enfeksiyonu lehine yorumlanır. ntraepitelyal nötrofil yo unlu u mukozal hasarın yaygınlı ını gösterir. Çocuklarda ise nötrofil yo unlu u eri kinlere göre belirgin olarak az görülmektedir (13)

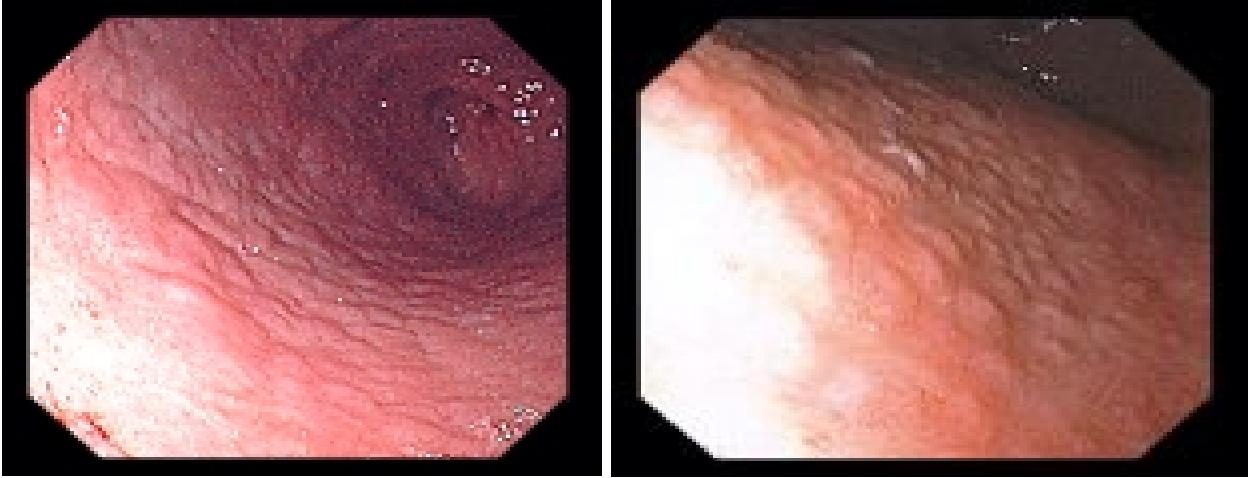
Gastik mukoza atrofi glanduler dokunun kaybı olarak tanımlanır, çocuklarda çok çok nadirdir. Glanduler kayıp oldu unda ve rejenerasyon kaybı da olursa fibroblastlar ve extraselüler matrix glandların yerini doldurur (13).

ntestinal metaplazi eri kinlerde sıklıkla görülmekle birlikte çocuklarda nadirdir. Eri kinlerde metaplazi herhangi bir gastrit nedeninine ba lı olabilir ve genellikle hastalık süresi ile ili kili oldu u dü ünülür. Her ne kadar atrofi ile beraber görölse de tek ba ına da metaplazi olabilir. Lenfoid folküllerin germinal merkezleri H. pilorinin en çok yerle ti i bölgeler olup eri kinlerde %100 oranında burada görölürler (12).

Antrumun Hp tarafından kolonizasyonu hafif orta ve a ır olarak sınıflandırılmaktadır. Çocuklarda eri kinlere göre daha az sayıda bakteri kolonizasyonu söz konusudur. Eradikasyon sonrası bakteri ve nötrofiller hızla mukozadan kaybolur.

Tedavi sonrası az sayıda nötrofil varlığı bile yetersiz eradikasyon göstergesi olup Hp görülmesi bile tedavi başarısızlığının göstergesidir. Erikinlerde enfekte olguların yaklaşık %15'inde peptik ülser ve daha sonra %1–5'inde gastrik kanser gelişmektedir(13).

Duodenit lamina propria, kripler ya da yüzey epitelinde başta nötrofiller olmak üzere mononükleer hücrelerin de artması anlamına gelir. Duodenal ülser 10 yaş altında çok nadirdir ancak adolesan dönemde prevalansı biraz artmaktadır. Benzer şekilde gastrik ülserlerde çocuklarda nadir görülmektedir(12 Duodenal ülserli çocukların %90'ında antral Hp kolonizasyonu vardır. Benzer şekilde duodenal ülserli erişkinlerin %80'inde Hp kolonizasyonu saptanmıştır (21). Hem çocuklarda hem de erişkinlerde gastrik mukozadaki Hp eradikasyonu ile duodenal ülser iyileşmektedir. Hp'nin neden duodenal ülser patogeneğinde neden antral mukoza kolonizasyonu ile bağlantısı tam bilinmemekle birlikte, duodenumda gastrik metaplazi (ektopik gastrik doku) da kolonize olarak burada inflamasyon ve ulserasyona neden olduğu öne sürülmektedir. Yani duodenal hastalık riskini hem antrumda Hp kolonizasyonu ve duodenumda gastrik metaplazi arttırmaktadır (21).



Resim-2a-b: Helikobakter pilori'ye bağlı nodüler antral gastritin görünümü

2.5 Helikobakter pilori bulaşma yolları

Hp enfeksiyonu hemen daima 10 yaş altında kazanılmaktadır ve enfeksiyonun sıklıkla ömür boyu süregittiği gösterilmiştir. Bu nedenle prevalansın yüksek olduğu ülkelerde morbidite özellikle erişkin yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Primer H.pilori enfeksiyonu erişkinlerde çok nadirdir ve enfeksiyon oranı her yıl için %1'in altındadır (22). Kişiden kişiye en önemli bulaşık aile içi bireyleri arası bulaşık olarak görünmektedir (23) ve çocuklara Hp enfeksiyonu bulaştıran en önemli rolü annenin (24) ve kardeşlerin oynadığı bildirilmiştir (25). Hp enfeksiyonunda enfekte aile bireyleri ile kalabalık ev ortamları, düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyen koşulları, kreşe devam etme, 2 veya daha fazla kardeşe sahip olma bulaşıkı arttıran risk faktörleridir (21).

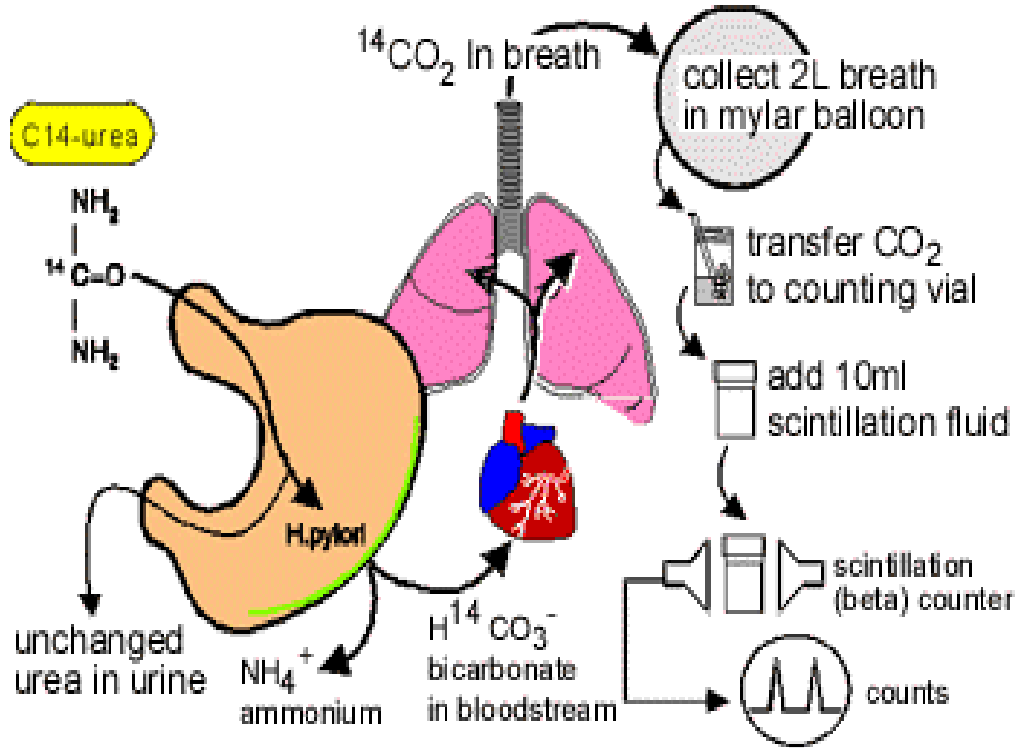
Bu güne kadar yapılan çalışmalarda saptanan tek rezervuar insandır. Çalışmalar hastalığın yayılmasında en önemli rolü kontamine suların oynadığını göstermektedir. Ayrıca fekal-oral, oral-oral ve gastrik-oral olarak bulaşık da tanımlanmıştır. Son çalışmalar enfekte erişkinlerin kusmuk materyallerinde bulunan Hp'nın havada asılı olarak bulunduğunu ve burun mukozası yoluyla bulaştığını göstermiştir (26,27). Kişiden kişiye bulaştıran özellikle risk altındaki küçük çocuklar olup aile bireyleri arasında ebeveynlerden, kardeşlerden, dede ve ninelerden kolaylıkla bulaşmaktadır (28).

Çıracak ve arkadaşları (29) adenoid ve tonsil dokunun Hp için geçici veya kalıcı kolonizasyonda ekolojik bir odak olabileceğini göstermişlerdir. Yılmaz ve arkadaşları (30) dental plak ile gastrik biyopsi Hp pozitifliği arasında yüksek pozitif korelasyon, eradikasyon tedavisi sonrası gastrik mukozada Hp negatifizasyonuna rağmen dental plakta Hp pozitifliği saptamışlardır.

2.6 Helikobakter pilori tanısı

Hp enfeksiyonu tanısında kullanılan testler invaziv olan ve olmayanlar olarak ayrılmaktadır. İnvaziv olmayan testler üre nefes testi, dışkıda Hp antijen testi ve serolojik

olarak Hp antijenine IgG cinsi kanda antikor belirleme testidir. İnvaziv test ise üst gastrointestinal sistem endoskopisiyle alınan gastrik biyopsidir. Üre nefes testi eri kinlerde ve 5 ya üstü uyumlu çocuklarda en yaygın tanı metodudur aynı zamanda tedavi sonrası eradikasyon cevabının de erlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Karbon-13 veya Karbon-14 ile i aretlenmi ürenin sıvı içinde (meyve suyu) içirilerek yapılmaktadır. Eğer mide de Hp varsa Üre bakterinin üreaz enzimi ile amonyum ve bikarbonata parçalamaktadır. Bikarbonat kan yoluyla akci erler ula arak karbondioksit ekinde nefes ile atılımı ölçülmektedir. Çocuklarda özellikle radyoaktivite riski dü ük olan Karbon-13 kullanılması önerilmektedir (21,31). Testin duyarlılı ı %95'in üzerindedir (32). Yanlı negatif sonuçlar bildirilmekle birlikte bu genelde asit blokajı yapan ilaçlar ve son 1 ay içinde antibiyotik kullanan hastalarda görülmektedir. Antibiyotik veya asit blokörleri kullanımında 1 ay sonra üre nefes testi yapılmalıdır (31). ekil-2' de üre nefes testi ematize edilmi tir.



Şekil-2: Üre nefes testinin eması

Serolojik olarak serumda HplgG antikorları yıllarca kullanılmı tır. Fakat aktif ve geçirilmi enfeksiyonun ayırımı yapamadı ndan ve tedavi planını olu turmada yol gösterici olmadı ndan günümüzde pratikte kullanılmamaktadır (33).

Dı kıda Hp antijenini saptayan poliklonal ve monoklonal antijen testleri bazı çalı malarda yüksek sensitivite, spesifite ve pozitif- negatif prediktif de ere sahip olsa da (%98–99) bazı çalı malarda pozitif prediktif de er %54'ler civarında bildirildi inden (34) testin güvenilirli ini sınırlamaktadır. Dı kıda Hp monoklonal veya poliklonal antijen Çocuklarda spesifitesi mükemmel olmakla birlikte sensitivitesi %91,5- %96,6. 2–16 ya çocuklarında testin sensitivitesi %96, spesifitesi %96,8, PPV %93.2ve NPV %98,4. (35) Roggero ve ark. ise 1.5–17 ya 85 çocukta sensitivite %100, spesifite %70, PPV %54 ve NPV %100 Problem limit de erlerinin (cut of) de erlerinin net olmaması tedavi sonrası kontrol zamanlamasıdır (34).

Hp enfeksiyonu tanısında daha güvenilir, de erli ve noninvaziv test bulununcaya kadar endsokopik gastrik biyopsinin histolojik incelenmesi altın standart olarak durmaktadır (36). Gastrik biyopsi sayesinde tanı ile birlikte enfeksiyonun yaygınlı ı ve a ırlı ının da saptanması avantajıdır.

2.7 Helikobakter pilori tedavisi

Tedavide asit blokajı esas olmakla birlikte ilave olarak 2 veya 3'lü antibiyotiklerle proton pompa inhibitörleri kullanılmaktadır. Eri kin ve çocuklarda farklı eradikasyon protokolleri ve süreleri %43–90 arasında de i en oranlarda eradikasyon ba arısı söz konusudur. Çocuklarda eri kinlere bezer ekilde genellikle 7–14 günlük tedavi protokolleri olu turulmu tur. 1.basamak tedavi Proton pompa inhibitörlerine (PPI) klaritromisin ve amoksisilin, 2. basamakta tedavide PPI ne amoksislin ve metronidazol ilave edilmi tir. Üçüncü basamak tedavide ise PPI'ne klaritromisin ve metronidazol eklenerek olu turulmu tur (36). Çocuklarda tedavi ba arısında önemli faktörlerden biri tedaviye

uyum olmakla birlikte, günümüzde (solunum yolu hastalıklarında klaritromisin ve gastroenteritlerde metronidazol) gereksiz antibiyotik kullanımı sonucu gelişen ilaç direnci en önemli neden olarak görülmektedir. Birçok çalışmada hem klaritromisine (%0–20) hem metronidazole (%7–95) direnç gelişimi ve tedavi başarısızlığı bildirilmiştir (37,38). Ciddi oranda antibiyotik direnci mevcut protokollere ranitidin- bizmut-sitrat eklenerek oluşturulan 4'lü ilaç protokolü kullanılması önerilmektedir (39). Antibiyotik direnci bakılarak tedavinin düzenlenmesi ile eradikasyon oranları daha yüksek olmakla birlikte birinci basamak tedavide antibiyogram rutin önerilmemektedir. H. pylori'yi üretmek çok zor olduğundan kültür ve antibiyogram 1. basamak tedaviye cevap vermeyen olgularda önerilmektedir.

Yapılan çalışmalarda erişkinlerde eradikasyon sonrası reenfeksiyon oranları düşük olduğu bildirilmiştir (40). Çocuklarda ise reenfeksiyon oranları ise her yıl için gelişen ülkelere % 2 gelişmekte olan ülkelere ise bu oran % 20'lere ulaşmaktadır (41,42).

2.8 Helikobakter pilori- malignite ile ilgili

2.8.1 Gastrik Adenokarsinom

Uzun süreli enfeksiyonu süperfisiyel veya atrofik gastrit, gastroduodenal ülser, intestinal metaplaziye ve gastrik kanser gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Mide kanserleri dünyada en sık 2. kanserlerdir ve H. pylori Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (43). Gastrik kanser gelişiminde genetik faktörler de önemlidir. Olguların %10-15'inde aile öyküsü, 1. derece akrabalarında artmış gastrik kanser riski bilinmektedir (43,44). Çalışmalar IL-1 genotipi ve gastrik kanser arasında sıkı ilişki olduğunu ve Hp enfeksiyonunun sonucu belirlemede etkin rol oynadığını göstermektedir (44).

2.8.2 MALT lenfoma (Mukoza- Associated Lymphoid Tissue Lymphoma)

Normalde gastrik mukozada lenfoid doku yoktur. Lenfoma geli mesi için gastrik mukozada lenfoid dokunun yerle mesi gerekir. Lenfoid doku Hpilori en gibi mide de yerle en enfeksiyon ajanına reaksiyon olarak mide duvarına yerle ir. MALT lenfoma sıklıkla multifokal ve antrumda yerle ir. Eradikasyon sonrası gastrik MALT lenfomalar %75 oranında küçülür. Küçülmeyen olgular ise konservatif kemoterapi adaydır. Çocuklarda da çok sayıda MALT lenfoma bildirilmi tir (43, 44).

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalı ma polikli inimizde tekrarlayan karın a rısı ve/veya dispeptik yakınmalar nedeniyle ba vuran çocuklarda mevcut ikâyetlerin Helikobakter pilori enfeksiyonununa ba lı oldu u endoskopik biyopsilerle gösterilen ve Hp eradikasyon tedavisi verilen hastaların dosya kayıtları geriye dönük incelenerek yapılmı tır.

Eradikasyon tedavisinde; 1.basamak tedavi Proton pompa inhibitörlerine (PPI) klaritromisin ve amoksisilin, 2. basamak tedavi PPI ne amoksislin ve metronidazol ilave edilmi tir. 3. basamak tedavi ranitidin-bizmut-sitrat, amoksislin ve metronidazol verilenler olarak olu turuldu. Çalı maya alınma kriterleri olarak;

- 1) Eradikasyon tedavisinin bitiminden en az 2 ay sonra üre soluk testi ile Hp enfeksiyonu eradikasyonu sa landı ı gösterilen olgular
- 2) Eradikasyon sonrası izlemlere düzenli gelen ve en erken 1 yıl sonrasında kontrolde enfeksiyonu de erlendirmek üzere yapılan üre nefes testi yapılan hastalar.
- 3) Ayrıca ebeveynlerinde benzer dispeptik yakınmalar, mide kanaması, ailede mide kanseri öyküsü ve/veya ebeveynlerine endoskopi yapılmı ve yapılan tetkik sonuçlarının (Üre nefes testi, dı kıda Hp antijen testi)

- 4) düzenli kayıtları tutulmuş olguların dosya kayıtları geriye dönük incelenmiştir.

Çalışma kriterleri;

1. Başka organik karın ağrısı nedeni saptanması
2. Sistemik hastalık bulunması.
3. Tedaviye uyumsuzluk ve takibe gelmeyen olgular

4. İstatistik

İstatistiksel analizler, Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programının (Statistical Program for Social Sciences-SPSS) 15,0 sürümü ile yapılmıştır. Verilerin istatistiksel hesaplamalarında Helikobakter pilori reenfeksiyonu yönünden risk faktörlerini belirlemek amacıyla ki-kare testi, reenfeksiyon oranlarının yaşı ve süre ile olan ilişkisini göstermek için independent samples T test kullanıldı.

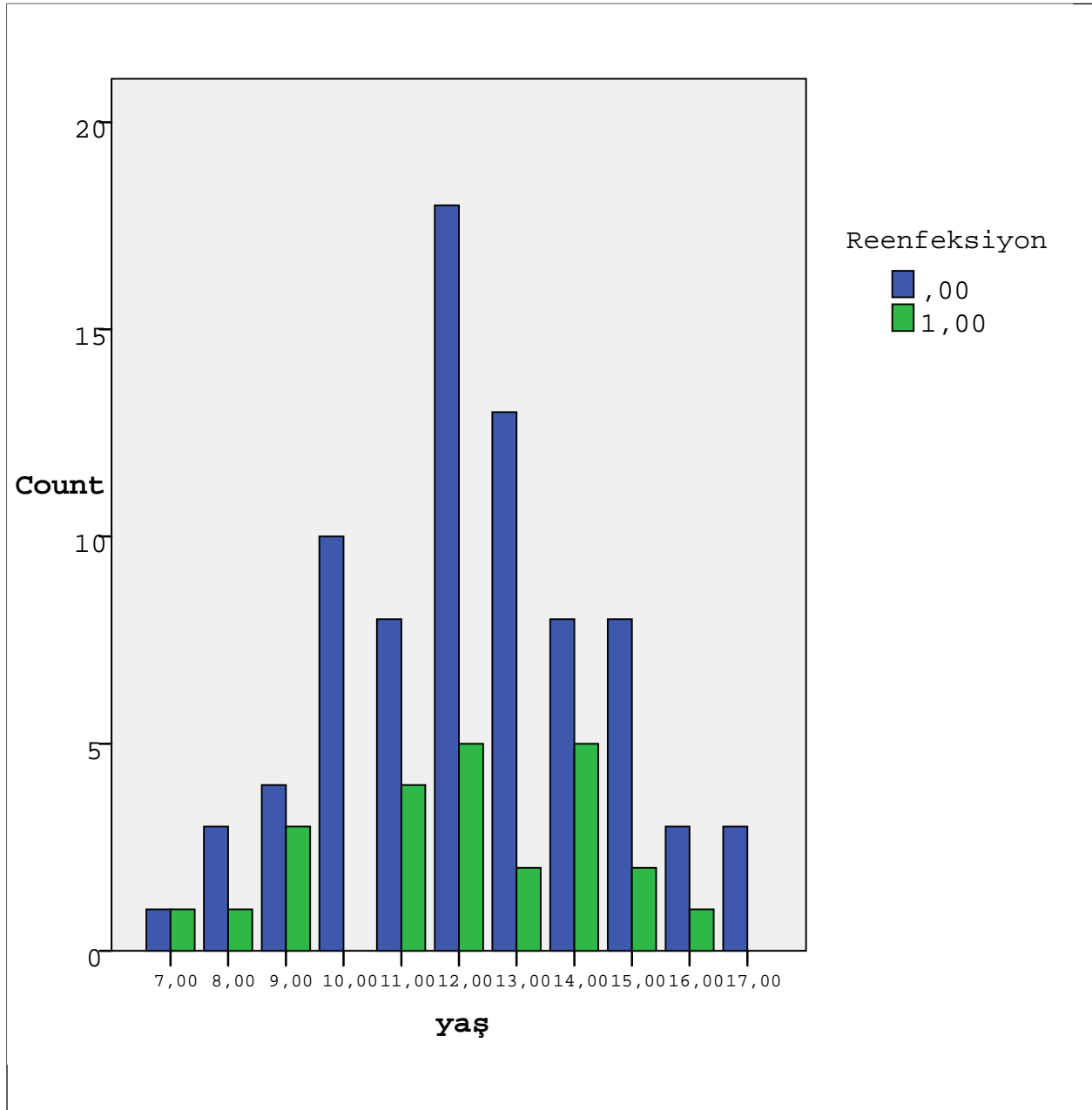
5. Sonuçlar

Ege Üniversitesi pediatrik Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı polikliniğimizde Ocak 2001 - Haziran 2006 yılları arasında tekrarlayan karın ağrısı, geğirme, epigastrik yanma, bulantı, ikinlik gibi dispeptik şikayetlerle başvuran ve endoskopik olarak Helikobakter pilori enfeksiyonu olduğu gastrik biyopsi ve histolojik inceleme ile gösterilmiş Hp enfeksiyonu olan 246 olgunun dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

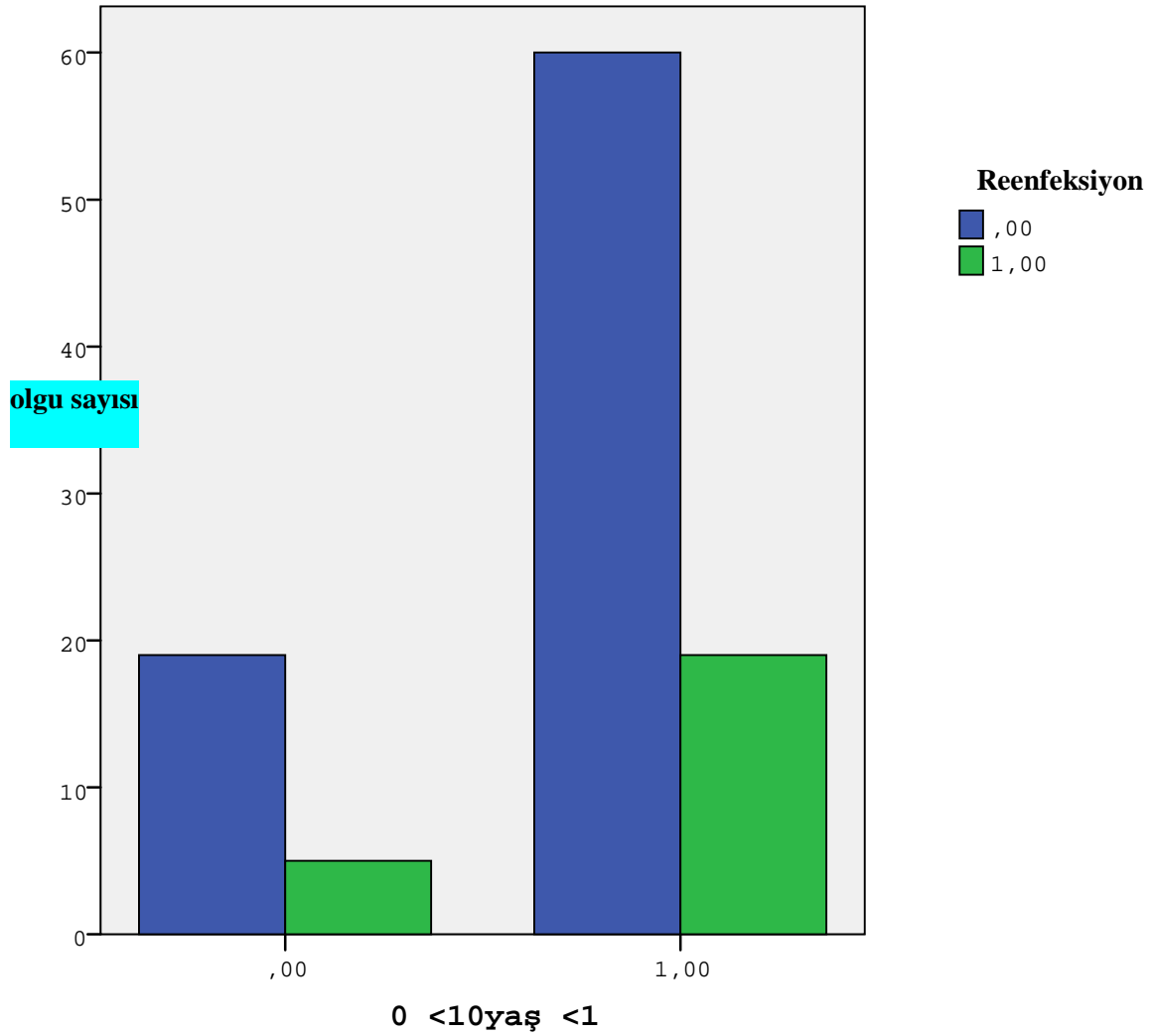
Çalışmaya alınma kriterlerine [eradikasyon tedavisinin bitiminden en az 2 ay sonra üre soluk testi ile Hp eradikasyonu sağlandığı gösterilen, kontrole düzenli gelen ve en erken 1 yıl sonrasında kontrolde enfeksiyonu değerlendirilmek üzere yapılan üre nefes

testi yapılan hastalar ve ayrıca ebeveynlerinde benzer dispeptik yakınmalar, mide kanaması, ailede mide kanseri öyküsü ve/veya ebeveynlerine endoskopi yapılan ve Hp enfeksiyonu tanısında kullanılan tetkikleri (Üre nefes testi, dışkıda Hp antijen testi) düzenli kayıtları tutulmuş olgular] uymayan hastalar çıkarıldı. İncelemede 103 hasta ile tamamlandı.

Çalışmaya alınan 103 olgunun 57'si (55,3) kız, 46'sı (%44,7) erkek idi. Başvuru hastaların yaş ortalaması $12,2 \pm 2,2$ (7-17 yaş) olup 10 yaş altında hasta oranı %23,3 iken 10 yaş üstünde hasta oranı %76,7 bulundu. Hp reenfeksiyonu yönünden 10 yaş altı grupta reenfeksiyon oranı %20,8 10 yaş üstü grupta ise %24,1 olarak saptandı. Her iki yaş grubu arasında reenfeksiyon yönünden istatistiksel fark yoktu ($p=0,49$). Hastaların yaşları ve yaş grupları arasındaki reenfeksiyon oranları **figür-1 ve figür-2** 'de gösterilmiştir.

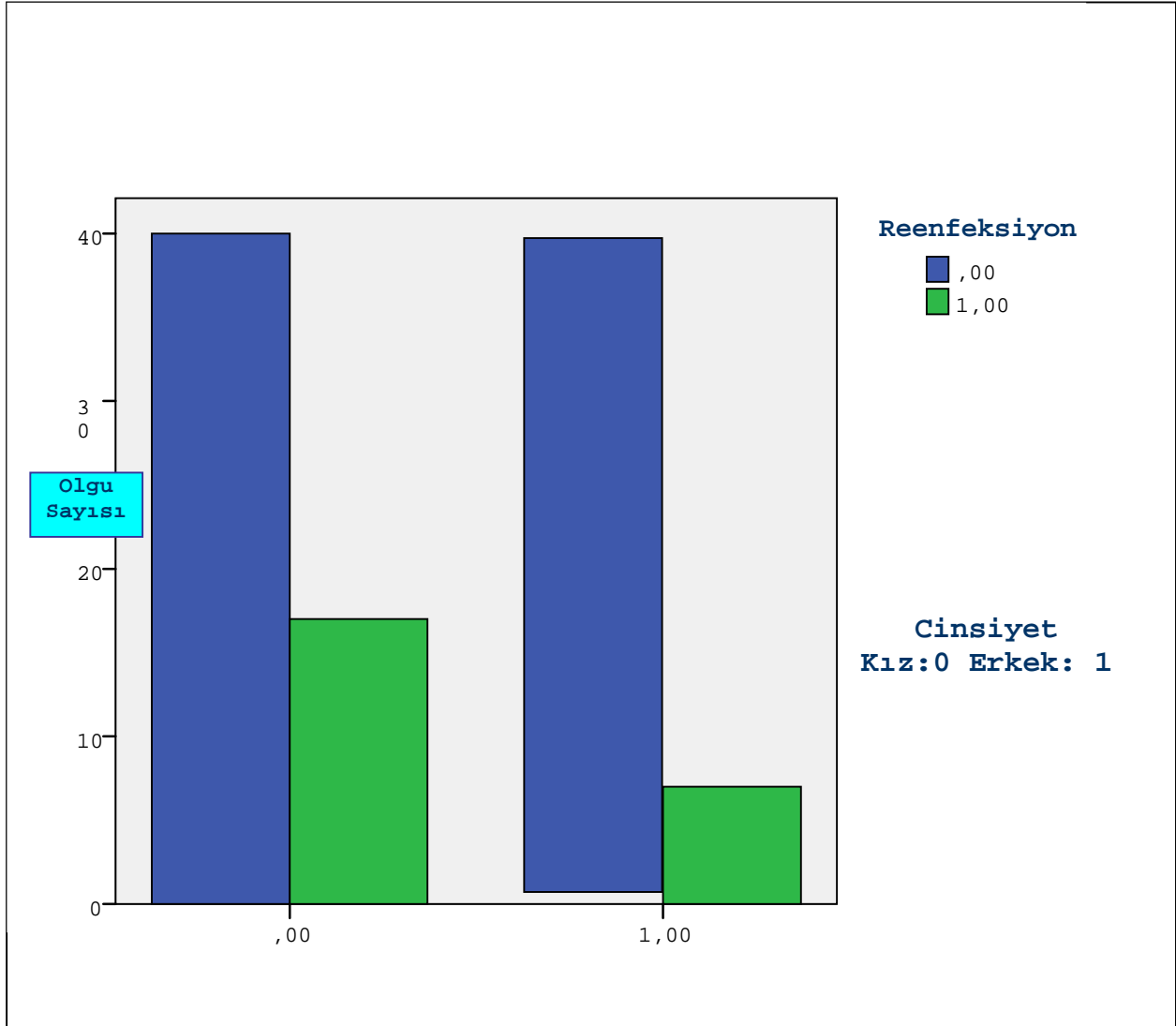


Figür-1: Hastaların ya larına göre reenfeksiyon oranlarının da ılımı (p=0.59).



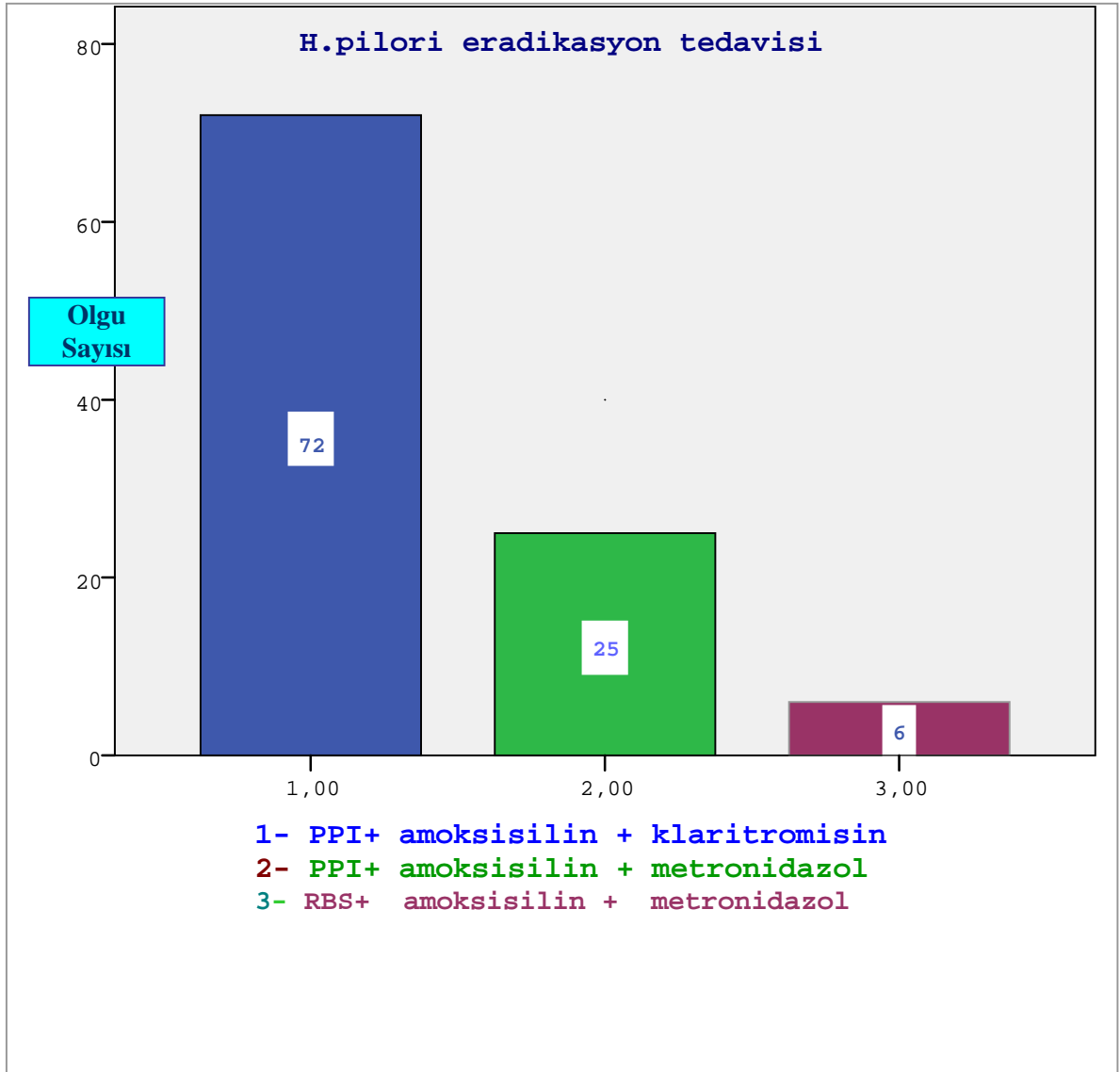
Figur-2: 10 ya ından küçüklerle 10 ya üstü çocuklar arasında fark saptanmadı($p=0.49$).

Hastaların ortalama izlem süresi $2,8 \pm 1,2$ yıl (1–5 yıl) olup olguların 24'ünde (%23,3) H pilori reenfeksiyonu geli ti i saptandı. Reenfeksiyon oranı kız çocuklarda (%29,8) erkeklerde (%15,2) daha yüksek izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı de ildi ($p=0,06$). **Figür-3** de gösterilmi tir.



Figür-3: Kızlarda reenfeksiyon oranı erkeklerden daha yüksek bulunmasına rağmen fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,06).

Birinci basamak tedavisi ile olguların %69,9'unda (n=72) eradikasyon sağlandı, olguların %24,3'üne (n=25) 2. basamak tedavisi verildi ve 3. basamak tedavinin %5,8 (n=6) hastada kullanıldığını saptandı. Uygulanan farklı tedavi protokollerinin reenfeksiyonda etkili olmadığını saptandı (p=0,3). Tedavi protokolleri ve eradikasyon oranları **figür-4** 'de gösterilmiştir.

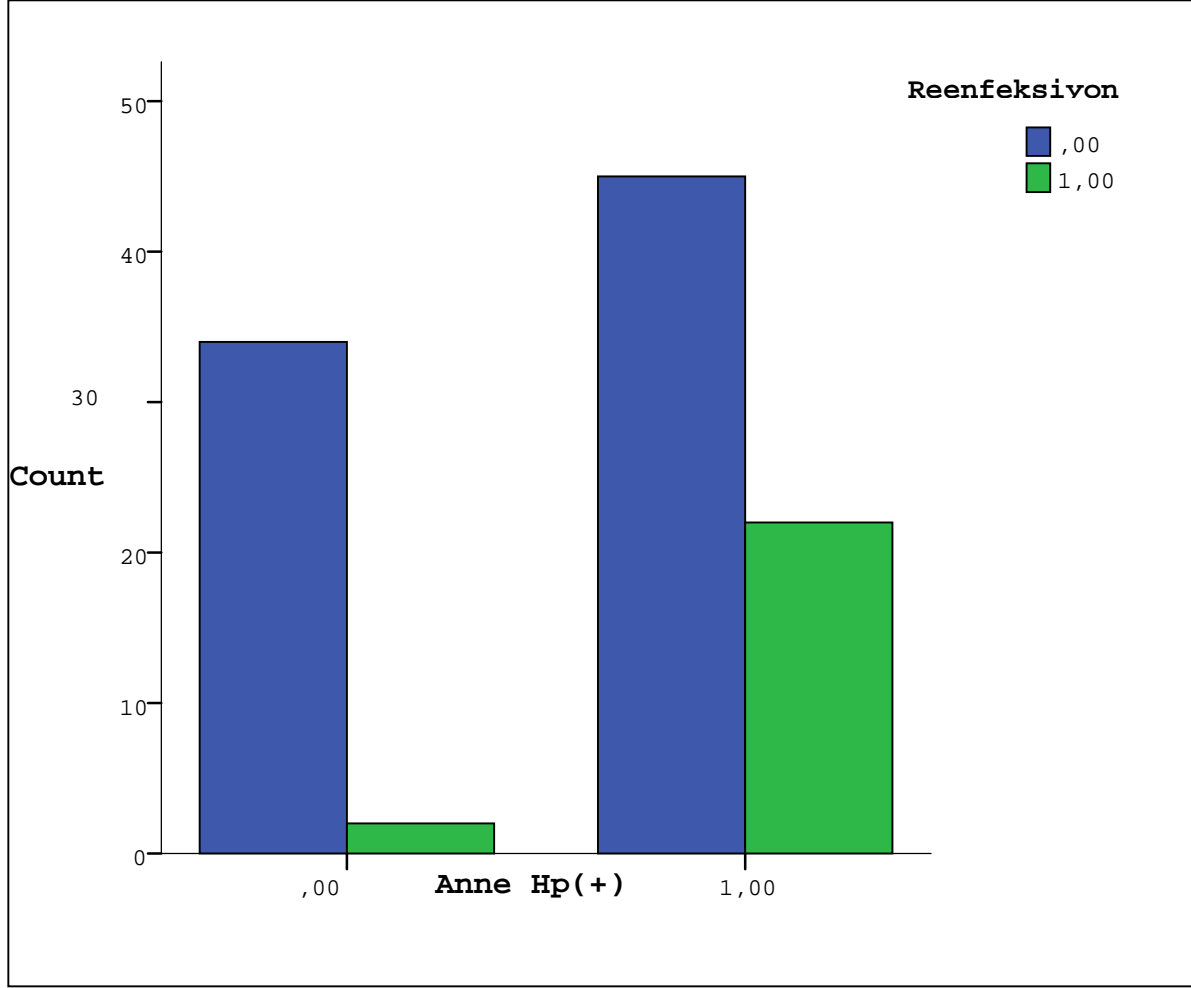


Figür-4: Helikobakter pilori eradikasyonunda kullanılan tedavi protokolleri.

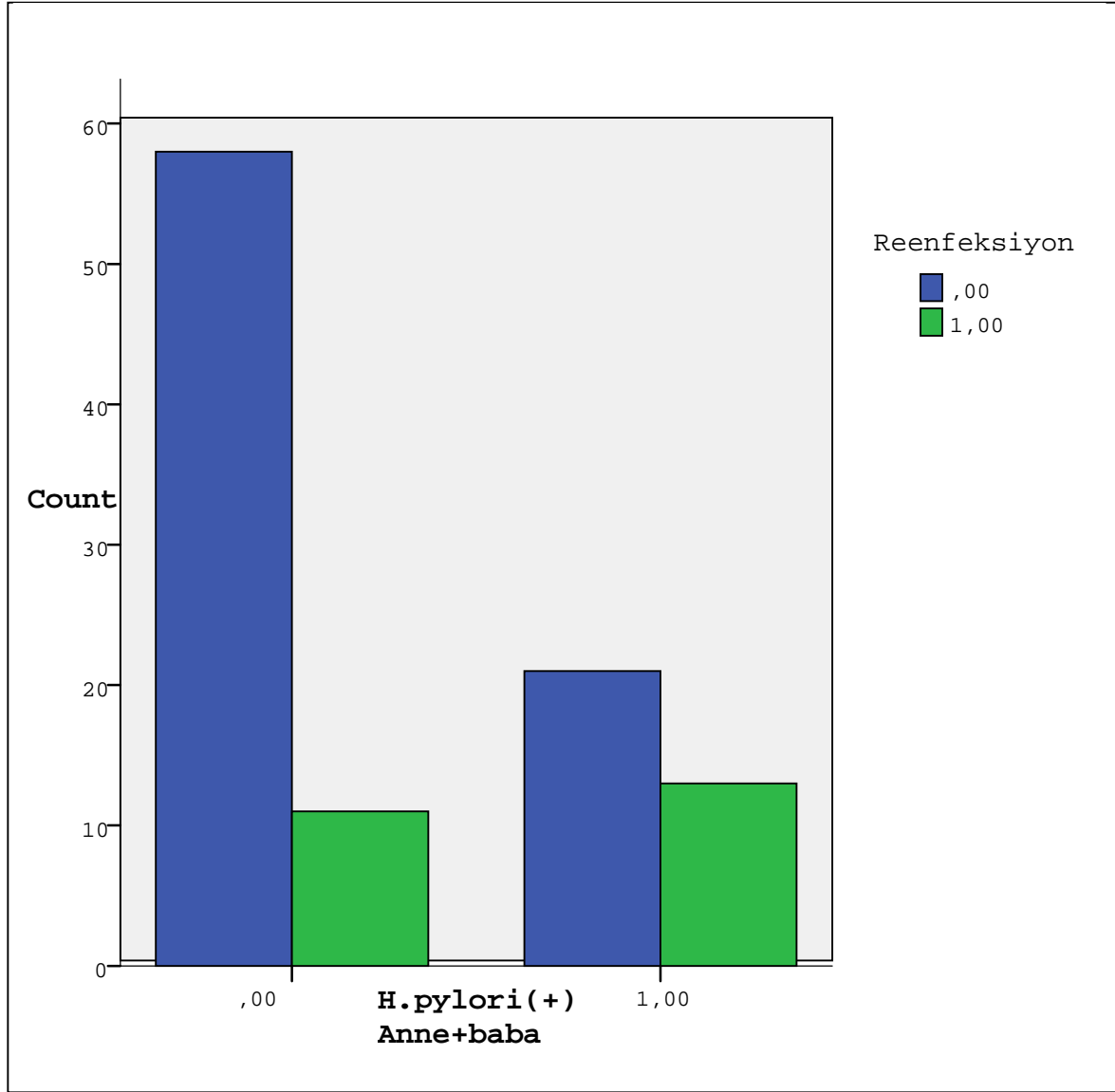
Eradikasyon sonrası kontrolde olguların %85,5'inde ikâyetlerde düzelme saptanırken %14,5 hastada gastroözofageal reflü (GÖR) semptomlarının olduğu saptandı. Ortalama $2,8 \pm 1,2$ yıllık (1–5 yıl) izlemde ise olguların %48,5 hiçbir ikâyetin olmadığı, % 33,1'nde GÖR semptomlarının olduğu, %18,4'nün aynı ikâyetlerin devam ettiği saptandı. Eradikasyon sonrası reflü ikayeti olan hastalarla ve ikayeti olmayan hastalarda reenfeksiyon oranları benzerdi ($p=0.29$).

Annede Hp enfeksiyon oranı %65 ($n=67$) olarak saptandı. Annede Hp enfeksiyonu olan olgularda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,01$). Figür–4 de bu ilişki gösterilmiştir. ($p=0,01$). Babada Hp enfeksiyonu ve reenfeksiyon gelişmesi arasında ilişki saptanmadı ($p=0.41$). Baba ile benzer şekilde kardeşlerde Hp enfeksiyonu olması reenfeksiyon açısından önemli olmadığı saptandı ($p=0.40$).

Anne ve baba her ikisinde de Hp enfeksiyonu varlığında reenfeksiyon oranı belirgin olarak artmış bulundu ($p=0,013$). Ancak anne-baba-kardeş hepsinde Hp enfeksiyonu olmasının reenfeksiyonu arttırmadığı saptandı ($p=0,17$).



Figür-5: Annesinde Hp enfeksiyonu olanlarda reenfeksiyon oranı yüksek bulundu ($p=0,01$).



Figür-6: Anne ve baba da Hp pozitifli i reenfeksiyon oranını arttırmaktadır ($p=0,013$).

Reenfeksiyon olan olgularla olmayan olgular ba vuru anında ikayetler, endoskopik bulgular ve histolojik inceleme sonuçlarına göre de erlendirildi inde; klinik semptomlardan kronik karın a rısının en önemli ikayet oldu u görüldü. Her iki grup arasında ba vuruya sebep olan esas semptomlar açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$).

Endoskopik olarak noduler antral gastrit en sık endoskopik bulgu idi. Olguların hiçbirisinde gastrik ülser saptanmazken reenfeksiyon geli en 1 olguda duodenal ülser saptandı. Endoskopik biyopsi örneklerinin histo-patolojik incelemesinde en sık kronik aktif antral gastrit (%76,6) saptandı. Diğer olgular ise minimal aktif antral gastrit olarak değerlendirildi. Gastrik metaplazi reenfeksiyon geli meyen 2 olguda saptanırken, atrofik gastrit hiçbir olguda yoktu. Dört olguda ise bulbit saptandı. Özafagusdan alınan biyopsi örnekleri histo-patolojik olarak incelendi inde toplam 8 olguda (%10,5) özafajit saptandı. Reenfeksiyon geli en olgularda özafajit oranı reenfeksiyon geli meyen gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,006$). Tablo-1de H. Pylori reenfeksiyonu geli en ve geli meyen olguların baş vuruda klinik özellikler, endoskopik ve histolojik bulgular özetlenmiştir.

Tablo–1. H.pylori reenfeksiyonu geli en ve geli meyen olguların ba vuruda klinik özellikler, endoskopik ve histolojik bulgular.

	Reenfekte olgular (n=24)	Reenfekte olmayanlar (n=79)	p de eri
Ba vuru ikâyetleri			
Kronik karın a rısı	13 / 24	54/79	0.2
Bulantı	4 / 24	8/79	0.3
Dispeptik semptomlar	4 / 24	11/79	0.7
Epigastrik a rı	3 / 24	16/79	0.39
Büyüme gerili i	1	0	
Ailede mide kanseri öyküsü	2/24	6/79	0,9
Endoskopik özellikler			
Noduler antral gastrit	20/24	68/79	0.8
Eritematöz gastrit	4/24	11/79	0.6
Pangastrit	2/24	7/79	0.93
Duodenal Ülser	1/24	0	
Gastrik Ülser	0	0	
Normal	0	0	
Histolojik özellikler			
Minimal aktif Antral gastrit	6/24	21/79	0.87
Kronik Antral gastrit	18/24	58/79	0.87
Atrofik Gastrit	0	0	
Özafajit	5/24	3/79	0.006*
Bulbit	1/24	3/79	0.67
Gastrik Metaplazi	0	2/79	

*P de eri <0.05 anlamlı.

6. TARTI MA

Helikobakter pilori çocuk ve eri kinlerde gastrit ve peptik ülserle neden olmaktadır. Çocukluk ça ında kazanılan Hp enfeksiyonu eri kin dönemlerinde ortaya çıkacak komplikasyonlar açısından önemlidir. Çünkü primer Hp enfeksiyonu eri kinde nadirdir. Enfekte çocukların tedavi edilmesiyle Hp ta ınmasının ve eri kinlerde gastrik kanser insidansının azaltılabilece i ileri sürülmü tür (45). Fakat her ne kadar Hp prevalansı dü ük geli mi ülkelerde bunu destekleyen bulgular olsa da geli mekte olan Hp prevalansı yüksek ülkelerde yeterli veri bulunmamaktadır. Geli mi ülkelerdeki çalı malar çocuklarda Hp reenfeksiyonun oranı dü ük oldu unu (%0,5- 2,5, yıllık) ve eradikasyon sonrası asemptomatik olguların gereksiz kontrol ve tedavi edilmemesin önermi tir (41) . Geli mekte olan ülkelerde ise yıllık %12 hatta %20'lere ula an reenfeksiyon oranları bildirilmi tir (46). Eri kinlerde ise reenfeksiyon oranları (%1, yıllık) çocuklara göre belirgin olarak dü üktür. Türkiye' de eri kinlerde Hp enfeksiyonu oranı %70-80'ler civarında olup (47) reenfeksiyon oranı %1 civarında oldu u bildirilmi tir (48). Çocuklarda yapılan çalı malarla ilgili reenfeksiyon oranlarıyla ilgili farklı sonuçlar bildirilmesinin nedeni ülkenin geli mi lik düzeyi ile birlikte farklı metotların kullanılmasına da ba lanmı tır. Nufusunun %80'den fazlasında Hp enfekte olan ülkemizde çocuklarda Hp reenfeksiyonu ile ilgili veri bulunmadı ında planlanan bu çalı mada yakla ık 3. yılda (ortalama $2,8 \pm 1,2$ yılda) reenfeksiyon oranı %23,3 olarak bulunmu tur. Bu yakla ık yılda %8 olguda reenfeksiyon anlamına gelmektedir. Bu oran geli mi Avrupa ülkeleri ve kuzey Amerika' dan daha yüksek olmakla birlikte geli mekte olan ülkeler arasında dü ük oldu u görülmektedir.

Reenfeksiyon ile ilgili çalı malar eri kinlere göre çocuklarda oranın yüksek oldu unu göstermi tir. Bazı çalı malarda tüm aile fertlerinin (anne, baba, karde) reenfeksiyonda etkili oldu unu, bazı çalı malar reenfeksiyonda özellikle 7 ya ından küçük karde i olanlarda daha fazla reenfeksiyon geli ti i ve sosyoekonomik düzey, kalabalık ev ortamı gibi faktörlerin reenfeksiyonda rolünün olmadı ını bildirmi lerdir (49). Bu sonuçları destekleyen di er çalı mada ise 5 ya ından küçük karde i olan çocuklarda reenfeksiyon oranı yüksek bulunmu ve nedeni olarak yakın temas gösterilmi tir (50). Bu hasta grubunda yapılan analizlerde annenin reenfeksiyonda en önemli risk faktörü oldu u, baba

ve kardeşlerin tek başına risk faktörü olmadığını saptandı. Bu hastaların yaş ortalamasını yüksek olmasına bağlanabilir.

Hp eradikasyonu sonrası ilk 1 yıl içinde enfeksiyon bulguları tekrar saptanırsa reenfeksiyondan ziyade rekolonizasyon (aynı su ile tekrar enfeksiyon) olarak değerlendirilmektedir. Birinci yıldan sonra kazanılan Hp enfeksiyonu, reenfeksiyon olarak değerlendirilmektedir. Çalı mamızda sonuçlarımız 1. yıldan sonrasını kapsadığından reenfeksiyon tanımlamasına uymaktadır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre mide kanserinin 1993–1998 yıllarında 100 binde 8 görülürken, 2000 yılında 100 binde 12,9'a yükselerek üçüncü sıklıkla görülen kanser haline gelmiştir. 2005 yılı verilene göre ise her 100 bin kişide yaklaşık 10 kişi mide kanserine yaklanmaktadır. Bu bulgular ülkemizde her yıl yaklaşık 7 bin yeni mide kanserli hasta anlamına gelmektedir. Ülkemizde mide kanserleri erkeklerde ve kadınlarda 5. sırada yer almaktadır. Ancak öldüren kanserler arasında Akciğer kanserinden sonra 2. sıradadır. Helikobakter pilori'nin grup-1 karsinojen olduğu düşünüldüğünde her ne kadar mide kanserinde tek faktör olmasa da ülkemiz açısından önemi ortadadır. Erişkinlerde yapılan çalı malarda reenfeksiyon oranları düşük bulunduğundan çocukluk çaında enfeksiyonun tekrar kazanılması ancak Hp enfekte veya reenfekte hastaların eradikasyonu ile mümkün olacaktır. Fakat 15 milyon okul ça ı çocuğunun olduğu ve bu yaş grubunda %40–50 civarında prevalans bildirilen ülkemizde, birde %8'lik reenfeksiyon ilave olması teorik olarak bu kadar hastada eradikasyonun sağlanmasını imkânsızla tırmaktadır. Bu haliyle Hp bula ında diğer risk faktörlerinin (genel hijyen kuralları, suların temizliği ve sosyoekonomik durum gibi) düzeltilmesi önem kazanmaktadır.

Tekrarlayan karın ağrısı ve dispepsi en sık semptomlar olmakla birlikte çocuklarda tanımı oldukça güçtür. Kronik karın ağrısı olan çocukların %40-72'sinde Hp enfeksiyonu saptanmıştır (21). Günümüzde gelişmiş ve Hp prevalansı düşük olan Avrupa ülkeleri sadece ülserli, MALT-lenfomalı ve atrofik gastritli hastalar dışındaki tedavi önermemektedir. Ve kronik karın ağrısı ve dispeptik semptomları olan olguların tedavisi

konusunda fikir birliği yoktur. Non ülser dispepsi (NUD), tekrarlayan karın ağrısı (TKA) ile Hp ilişkisi bilgileri çelişkilidir. Ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda, tekrarlayan karın ağrıları ve dispeptik şikâyetleri olan çocuklarda tedavisi sonrası düzeldiğinden eradikasyon yapılması önerilmektedir (21). Kusma ve akut karın ağrısı ile giden ülserler Hp ile birlikte olabilmektedir. Bode ve arkadaşları (51) karın ağrısının Hp ile enfekte olmayan çocuklarda enfekte olanlara göre daha fazla olduğunu saptamışlardır. Macarthur ve arkadaşlarının (52) metaanalizi ise TKA'nın artmış Hp gastrit prevalansı ile birlikte olmadığını bildirmiştir. Ülkemizden Özçay ve arkadaşları 102 Hp'li çocukta uzun süreli karın ağrısı sıklığını %89,2 olarak bildirmiştir (53). Bu hasta grubunda helicobacter pylori'ye bağlı gastriti olanların %65'inde ana başvuru sebebi kronik karın ağrısı idi. Eradikasyon sonrasında olguların %85,5'inde şikâyetlerin düzeldiği görüldü. Biz bu sonuçlara göre batılı ülkelere farklı olarak tekrarlayan karın ağrısında Hpilori'nin önemli bir yeri olduğunu ve hastaların eradikasyon tedavisinden fayda göreceklere sonucuna vardık.

H.pilori çocuklarda tipik olarak antrumunu tutmakta ve erişkinlerin aksine ülserden ziyade nodüler antral gastrite neden olduğunu bilinmektedir. Ülkemizden Özçay ve arkadaşlarının (53) yaptığı çalışmada 102 olgunun %64,7'sinde nodüler antral gastrit saptamışlar. Bu çalışmada endoskopik olarak olguların %85'inde nodüler antral gastrit saptandı.

Klinikimizde daha önceden yapılan çalışmada karın ağrısı nedeniyle Hp tanısı alan 112 hastanın sadece 4'ünde peptik ülser ve 88 hastada kronik antral gastrit saptanmıştır (52). Yine ülkemizden bir çalışmada 102 hastanın 99'ünde kronik aktif antral gastrit saptamışlardır (53). Bu hasta grubunda ise histopatolojik olarak olguların %73,7'sinde kronik aktif antral gastrit saptanmıştır. Olgulardan sadece 1 tanesinde duodenal ülser bulunmuştur.

Erişkinlerde gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile Hp enfeksiyonu arasında negatif bir korelasyon olduğunu ve eradikasyon ile GÖRH sıklığının arttığı bildirilmektedir. Werdmüller ve arkadaşları (55). GÖRH bulunan hastalarda Hp prevalansını düşük

bulmuşlardır. Benzer şekilde Hp seroprevalansının düşük olduğu gruplarda GÖRH sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda ise eradikasyon sonrası GERD semptomlarında artış olmadığına dair veriler daha fazladır. Ancak son yıllarda Hp enfeksiyonunun bizzat GÖR'e neden olduğu da bildirilmektedir (55). Değişken ve çelişkili çalışmaların metanalizi yapıldığında Hp negatif olgularda GÖRH riskinin arttığı sonucuna varılmıştır (56). Ayrıca Hp - GÖRH ilişkisi araştırıldığında Hp negatif hastalarda iddetli özafajit saptanırken, Hp pozitiflerde daha hafif özafajit olduğu görülmüştür. Bu bulguların aksine özellikle Hp'nin kardial tutulumlarında iddetli özafajit olduğu da bildirilmiştir (56,57). Çalı mamızda başvuruda yapılan ilk endoskopik biyopsilerle 8 hastada (%7,7) histopatolojik tanı Özafajit saptanmıştır. Ayrıca Hp eradikasyonundan 2. ay sonraki kontrollerinde olguların %14,5'inde GÖR semptomları olduğu, ortalama 2,8±1,2 yıllık izlem sonunda ise % 33,1'nde ciddi GÖR semptomlarının olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla Eri kinlerdeki sonuçlarla benzer şekilde Hp eradikasyonunun GÖR semptomlarını arttırdığı söylenebilir. Bu hasta grubumuzun yaş ortalaması yüksek olmasına bağlanabilir.

Dünya da gastrik kanser kanserden ölümler arasında 2. en sık ölüm sebebidir (44). Hp ile enfekte kişilerde gastrik kanser 2-6 kat daha fazla görülmektedir (44). Gastrik kanserin sık görüldüğü Japonyada yapılan bir çalışmada Hp ile enfekte kişilerin daha sonradan %5 kadarında gastrik kanser geliştiği bildirilmektedir (44). Kanser riski corpus tutulumlu, atrofik gastriti olan ve intestinal metaplazisi olan olgularda en sıktır. Antral gastritli olgularda pangastritli olgulara göre duodenal ülser geliştiği ve kanser geliştiği bildirilmektedir. Hasta grubumuzda ailede kanser öyküsü 103 hastanın 8'inde vardı. Her ne kadar reenfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında fark olmasa da kanser öyküsü olan bu grubun eradikasyon sonrası kontrollerde üre nefes testi yapılması uygun olacaktır.

Helikobakter pilori eradikasyon tedavisinde ilaç direnci hasta uyumu ile birlikte en önemli problem olarak durmaktadır. Birinci basamak tedavi ile eradikasyon oranları %75-80 civarında bildirilirken bu oran gereksiz antibiyotik kullanımı ile zamanla azalmaktadır. İlaçlar arasında klaritromisin direnci tedavi başarısını etkileyen en önemli ilaç direncidir ve direnç oranı gittikçe artmaktadır. Ülkemizde eri kinlerde yapılan çalışmada 1996 yılında

1.basamak (PPI+klaritromisin+amoksisilin) tedaviye cevap oranı %92,3 iken bu oran 2004 yılında %47 olarak bulunmuştur (48). Batı ülkelerinde ise klaritromisin direnci %30 civarında bildirilmektedir (44). Metronidazol'e karşı asya ülkelerinde %100'e varan direnç bildirilirken, Amoksisilin'e %65 civarında ve klaritromisine %5 civarında direnç bildirilmiştir (58). Ülkemizden çocuklarda yapılan çalışmalarda Klaritromisin direnci %18 olarak bildirilmektedir (53). Çalışmamızda 1. basamak tedavi ile olguların %69,9'unda eradikasyon sağlandı, olguların %24,3'üne (n=25) 2. basamak tedavisi verildiği ve 3. basamak tedavisi %5,8 (n=6) hastada kullanıldı. Uygulanan farklı tedavi protokollerinin reenfeksiyonda etkili olmadığı saptandı.

Sonuç olarak çocukluk ça ında Helikobakter pilori kronik karın ağrısının önemli bir nedenidir. Hpilori eradikasyonu ile semptomlar büyük ölçüde rahatlatılmaktadır. Ancak Eradikasyon sonrası reflü semptomları gelişebileceğinden yakın izlenmelidir. Bölgemizde çocukluk ça ında Hp enfeksiyon yaklaşık yıllık %8 civarındadır. Reenfeksiyon açısından en önemli risk faktörü Annede Helikobacter pilori enfeksiyonu bulunmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of Helikobakter pilori infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116:705–8.
2. Rothenbacher D, Brenner H . Burden of H elicobacterpilori and H.pilori related diseases in developed countries: recent developments and future implications . *Microbes Infect* 2003; 5: 693 – 703.
3. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helikobakter pilori infection increases the risk of gastric cancer . *Int J Cancer* 2004; 109: 138 – 43.
4. Epidemiology of Helikobakter pilori infection.Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. *Helikobakter*. 2004;9 Suppl 1,1–6
5. Crone J, Gold BD. Helikobakter pilori infection in pediatrics.. *Helikobakter*. 2004;9 Suppl 1:49–56.
6. Selimoglu MA, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of Helikobakter pilori infection in children living in eastern Turkey. *Pediatr Int*. 2002 Dec;44(6):666–9.
7. Ertem D, Harmanci H, Pehlivano lu E Helikobakter pilori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding.*Turk J Pediatr*. 2003 Apr-Jun;45(2):114–22
8. Altu lu I, Sayiner AA, Ozacar T, Egemen A, Bilgiç A Seroprevalence of Helikobakter pilori in a pediatric population.. *Turk J Pediatr*. 2001 Apr-Jun;43(2):125–7
9. Aslan D. V. *Ulusal Ped. Gastroenteroloji Kongresi* 2002 s.139
10. Porsch-Ozcürümez M, Doppl W, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, Tuncay M, et all. Impact of migration on Helikobakter pilori seroprevalence in the offspring of Turkish immigrants in Germany. *Turk J Pediatr*. 2003 Jul-Sep;45(3):203–8.
11. Ozen H, Dinler G, Akyön Y, Kocak N, Yuce A, Gurakan F. Helikobakter pilori infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helikobakter* 2001;6.234–8.
12. Crone J, Gold BD. Helikobakter pilori infection in pediatrics.. *Helikobakter*. 2004;9 Suppl 1:49–56.

13. Bourke B, Jones NL Pathogenesis of Helikobakter pilori infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001 Jan;17(1):24–9.
14. Clyne M, Labigne A, Drumm B Helikobakter pilori requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect Immun*. 1995 May;63(5):1669–73
15. Clyne M, Drumm B. Cell envelope characteristics of Helikobakter pilori: their role in adherence to mucosal surfaces and virulence.. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1996 Dec 1;16(2):141-55
16. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of Helikobakter pilori in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:59-69.
17. Celik J, Su B, Tirén U, Finkel Y, Thoresson AC, Engstrand L, Sandstedt B, Bernander S, Normark S. Virulence and colonization-associated properties of Helikobakter pilori isolated from children and adolescents. *J Infect Dis*. 1998 Jan;177(1):247–52
18. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of Helikobakter pilori gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Jun;31(6):546-50
19. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161-81
20. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helikobakter pilori. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jun 20;97(13):7533-8
21. De Giacomo C, Valdambri V, Lizzoli F, Gissi A, Palestra M, Tinelli C, et al. A population-based survey on gastrointestinal tract symptoms and Helikobakter pilori infection in children and adolescents. *Helikobakter* 2002; 7:356–63.
22. Malaty HM, IIE-Kasabany A, Graham DY et al. Age at acquisition of Helikobakter pilori infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002; 359: 931 – 5.

23. Kivi M, Tindberg Y. Helikobakter pilori occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 407 – 17.
24. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of Helikobakter pilori infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):182–9
25. Rowland M , Daily L , Vaughan M e t al. Age specific incidence of Helikobakter pilori . *Gastroenterology* 2006 1; 30: 65 – 72.
26. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of Helikobakter pilori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 1):3–15.
27. Allaker RP, Young KA, Hardie JM, Domizio P, Meadows NJ. Prevalence of Helikobakter pilori at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. *J Med Microbiol* 2002;51: 312–7.
28. Owen RJ, Xerry J. Tracing clonality of Helikobakter pilori infecting family members from analysis of DNA sequences of three housekeeping genes (ureI, atpA and ahpC0, deduced amino acid sequences, and pathogenicityassociated markers (cagA and vacA). *J Med Microbiol* 2003;52.515–24.
29. Cirak MY, Ozdek A, Yilmaz D, Bayiz U, Samim E et all. Detection of Helikobakter pilori and its CagA gene in tonsil and adenoid tissues by PCR. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Nov;129(11):1225-9
30. Yılmaz M, Kara CO, Kaleli I, Demir M, Tümkaya F, Büke AS,et al. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Mar;68(3):307-10
31. Niv Y, Abuksis G, Koren R. 13C-urea breath test, referral patterns, and results in children. *J Clin Gastroenterol* 2003;37.142–6.
32. Kato S Ozawa K, Okuda M, Fujisawa T, Kagimoto S, Konno M, Maisawa S, Iinuma K Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood Helikobakter pilori infection: a multicenter Japanese study.. *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb;98(2):296–300
33. Czinn SJ. Serodiagnosis of Helikobakter pilori in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28.132–4.
34. Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, Valade A, Cataliotti E, Corno G, et al. Helikobakter pilori stool antigen test: a method to confirm eradication in children. *J Pediatr* 2002;140:775–7

35. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):1005–9
36. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Feydt-Schmidt A, van der Ende A, Kalach N, et al. Helikobakter pilori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:490-7.
37. Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C, Guimber D, Mougenot JF, Tounian P, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of Helikobakter pilori in children with gastritis: a prospective randomized double-blind trial. *J Pediatr* 2001;139:664–8.
38. Glupezynski Y. Antimicrobial resistance in Helikobakter pilori: a global overview. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61.357–66.
39. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory Helikobakter pilori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17,1333–45.
40. Bell GD, Powell KU. Helikobakter pilori reinfection after apparent eradication: the Ipswich experience. *Scand J Gastroenterol* 1996; 215:96–104.
41. Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, Demmelmair H, Ballauff A, et al. Reinfection rate in children after successful Helikobakter pilori eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Oct;14(10):1119–23
42. Kato S, Abukawa D, Furuyama N, et al. Helikobakter pilori reinfection rates in children after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27.543–6.
43. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Helikobakter pilori. Schistosomes, Liver Flukes, and Helikobakter pilori: Views and Expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC, 1994;177–240.
44. Walker W. *Pediatric Gastrointestinal Disease.*, 2004 Chapter:29: 491-496
45. International association between Helikobakter pilori and gastric cancer. Giesecke J. *Lancet*. 1993 Jul 10;342(8863):120–1
46. Hildebrand P, Bardhan P, Rossi L, et al. Recrudescence and reinfection with Helikobakter pilori after eradication therapy in Bangladeshi adults. *Gastroenterology* 2001;121:792–8.

47. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of Helikobakter pilori in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998;37:148–50.
48. Aydin A, Ersoz G, Ozutemiz A, Tuncyurek M. Low reinfection rate of Helikobakter pilori infection in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:337
49. Magista AM, Ierardi E, Castellaneta S, Miniello VL, Lionetti E, Francavilla A, Ros P, Rigillo N, Di Leo A, Francavilla R. Helikobakter pilori status and symptom assessment two years after eradication in pediatric patients from a high prevalence area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Mar;40(3):312–8.
50. Halitim F, Vincent P, Michaud L, Kalach N, Guimber D, et al. High rate of Helikobakter pilori reinfection in children and adolescents. *Helikobakter.* 2006 Jun; 11(3):168–72.
51. Bode G, Brenner H, Adler G, Rothenbacher D. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not Helikobakter pilori infection. *J Psychosom Res.* 2003 May;54(5):417–21
52. Macarthur C. Helikobakter pilori, non-ulcer dyspepsia, and childhood recurrent abdominal pain. *Pediatr Res.* 2001 Feb;49(2):140.
53. Ozcay F, Kocak N, Temizel IN, Demir H, Ozen H, Yuce A, Gurakan F. Helikobakter pilori infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helikobakter.* 2004 Jun; 9(3):242–8.
54. Ozgenc F, Akman SA, Arikan C, Alkanat MB, Aydogdu S, Yagci RV. Treatment of Helikobakter pilori gastritis improves dyspeptic symptoms in Turkish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Apr;36(4):507
55. Werdmuller BF, Loffeld RJ. Helikobakter pilori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1997 Jan;42(1):103–5.
56. Helikobakter pilori and gastroesophageal reflux disease. Grande M, Cadeddu F, Villa M, Attinà GM, Muzi MG, Nigro C, Rulli F, Farinon AM. *World J Surg Oncol.* 2008 Jul 5;6:74
57. Brazowski J, Nowak A, Szaflarska-Popławska A. Prevalence of Helikobakter pilori infection among children and youth with acid gastroesophageal reflux] *Przegl Lek.* 2006;63(3):128–30.
58. Singh V, Mishra S, Maurya P, Rao G, Jain AK, Dixit VK, Gulati AK, Nath G. Drug resistance pattern and clonality in H.pilori strains. *J Infect Dev Ctries.* 2009 Mar 1;3(2):130–6

Özet

Çocuklarda Helikobakter pilori Reenfeksiyonu Oranının Belirlenmesi

Amaç: Primer Helikobakter pilori enfeksiyonu çocukluk ça ında kazanılır. Bu çalı ma yüksek H.pilori prevalansının yüksek oldu u ülkemizde çocuklarda H. Piloni reenfeksiyon oranını ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla planlandı.

Hastalar ve Yöntem: 2001–2006 yılları arasında klini imize ba vuran ve ba arılı Helikobakter pilori eradikasyon tedavisi almı hastalar de erlendirmeye alındı. Bu retrospektif çalı maya 8 hafta sonra eradikasyon sa landı ı do rulan ve bundan en az 1 yıl sonra reenfeksiyon açısından ara tırılan 103 (57 kız, 46 erkek) olgu ile tamamlandı. Hastaların reenfeksiyonun risk faktörlerini ara tırmak amacıyla klinik özellikleri, kullandı ı ilaçlar ve aile öyküleri kaydedildi.

Sonuçlar: Ya ları 7-17 ya ları arasında (Ortalama ya :12,2 ± 2,2 yıl) **103 çocuk hasta** kayıtları de erlendirildi inde eradikasyon sa landı ı gösterildikten itibaren ortalama 2,8± 1,8 (1–6 yıl) yıllık izlemde 24 hastada (%23,3, yıllık yakla ık %8) helikobakter pilori reenfeksiyonu geli ti). istatistiksel analize göre annenin Helikobakter pilori ile enfekte olması reenfeksiyonda en önemli risk faktörü olarak bulundu (p=0.01), fakat baba ve karde lerin helikobakter pilori ile enfekte olmasının reenfeksiyona etkisi yoktu.

Sonuç: Türk çocuklarında Helikobakter pilori reenfeksiyon oranı yüksektir (%23,3). Yüksek Hp prevalansı olan ülkemizde enfekte anneler çocuklar için temel enfeksiyon kayna ıdır.

Summary

The Evaluation Of Helicobacter pylori Reinfection Rate In Children

Aims: Primary Helicobacter pylori infection occurs predominantly in childhood. The aims of this study were to establish the rate of Helicobacter pylori reinfection in children from an H.pylori high prevalence area and to determine the risk factors associated with reinfection.

Patients and Methods: 246 consecutive children attending our department between 2001 and 2006 who had proven successful H.pylori eradication were enrolled; this retrospective study involved 103 children (57girls, 46 boys) who met the following criteria: eradication of *H.pylori* confirmed at least 8 weeks after the completion of therapy, and the search for reinfection at least one year after control of eradication of *H.pylori* clinical features, drugs and family history were recorded.

Results: One hundred three children aged 7–17 years (mean, 12,2 ± 2,2 years) at the time of H.pylori treatment were reviewed 1 to 6 years after H.pylori eradication. 24 children (23,3%) had been reinfected (8% for one year). The mean duration (± standard deviation) of follow-up was 2,8± 1,8 years. Statistically analysis revealed that mother infection were strongly and significantly related reinfection of child ($p=0.01$), but father and siblings.

Conclusion The risk of reinfection with H.pylori is high (%23,3 for 2,8year) in children living in Turkish. In populations with high H.pylori prevalence the infected mother is likely to be the main source for Childhood H.pylori infection