

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA *HELİKOBAKTER PİLORİ*
ENFEKSİYONUNDA MİDE DOKUSUNDA
 α -DEFENSİN EKSPRESYONU**

Özlem Bekem Soylu

**Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı
Yan Dal Uzmanlık Tezi**

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Yeşim Öztürk**

İzmir – 2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA *HELİKOBAKTER PİLORİ*
ENFEKSİYONUNDA MİDE DOKUSUNDA
 α -DEFENSİN EKSPRESYONU**

**Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı
Yan Dal Uzmanlık Tezi**

Özlem Bekem Soylu

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İçindekiler	I
Tablo dizini	III
Şekil dizini	V
Kısaltmalar	VI
Özet	1
Summary	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Çocuklarda <i>Helikobakter pilori</i> Enfeksiyonu, Gastrit ve Ülser	6
2.1.1 Gastrit ve Peptik Ülser Hastalığının Patogenezi	7
2.1.2 <i>Helikobakter pilori</i> Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi	8
2.1.3. <i>Helikobakter pilori</i> enfeksiyonunun patogenezi	10
2.1.4. Klinik	13
2.1.4.1. Gastroduodenal Hastalıklar	13
2.1.4.2. Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar	14
2.1.5. <i>Helikobakter pilori</i> Enfeksiyonu Tanısı	15
2.1.5.1. İnvaziv Testler	16
2.1.5.2. İnvaziv Olmayan Testler	17
2.1.6. Tedavi	19
2.2. Doğuştan Bağışıklık Sistemi ve Antimikrobiyal Peptitler	24
2.2.1 Doğuştan Bağışıklık Sistemi	24
2.2.2. Antimikrobiyal Peptitler	25
2.2.2.1. Defensinler	26
2.2.2.1.1. α -Defensinler	28
2.2.2.1.2. β -Defensinler	29
2.2.2.1.3. Theta-defensinler	31
2.3. <i>H. pilori</i> Enfeksiyonunda Defensinlerin Rolü	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Araştırmanın Türü	34
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	34
3.3 Veri Toplama	34

3.4. İstatistiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKLAR	52

TABLO DİZİNİ

No.	Başlık	Sayfa
1.	Gastroduodenal mukoza üzerine hasar verici ve koruyucu etkisi olan faktörler	6
2.	Çocuklarda gastrit ve ülserlerin nedenleri ve sınıflaması	7
3.	<i>Helikobakter pilori</i> 'ye bağlı olduğu düşünülen hastalıklar	13
4.	<i>Helikobakter pilori</i> enfeksiyonunun araştırılması gereken ve gerekmeyen durumlar	15
5.	<i>Helikobakter pilori</i> eradikasyonunda önerilen tedavi seçenekleri	21
6.	Doğal bağışıklık sisteminin bileşenleri	24
7.	Antimikrobiyal peptitlerin görevleri	26
8.	Alfa ve beta defensinlerin özellikleri	27
9.	Alfa defensinlerin buldukları yerler ve işlevleri	28
10.	Beta defensinlerin buldukları yerler ve işlevleri	30
11.	İnflamasyonun endoskopik özellikleri	35
12.	Endoskopik gastrit: Gastrik inflamasyonun endoskopik sınıflandırılması	35
13.	Duodenal inflamasyonun endoskopik sınıflandırılması	36
14.	Sydney Sistemi'ne göre kronik gastritin histopatolojik değişkenlerinin derecelendirilmesi	36
15.	<i>Helikobakter pilori</i> pozitif ve <i>Helikobakter pilori</i> negatif grupların yaş ve cinsiyet özellikleri	38
16.	<i>Helikobakter pilori</i> pozitif ve <i>Helikobakter pilori</i> negatif grupların başvuru semptomları	38
17.	Gruplara göre malnütrisyon tiplerinin dağılımı	39
18.	<i>Helikobakter pilori</i> pozitif ve <i>Helikobakter pilori</i> negatif gruplarda hemoglobin düzeyleri ve anemik hastaların oranları	39
19.	<i>Helikobakter pilori</i> pozitif ve <i>Helikobakter pilori</i> negatif grupların endoskopik tanıları	39
20.	<i>Helikobakter pilori</i> varlığını değerlendirmede hızlı üreaz testinin histopatolojik inceleme ile karşılaştırılması	41
21.	<i>Helikobakter pilori</i> pozitif ve <i>Helikobakter pilori</i> negatif gruplarda histolojik bulgular	41

22.	Alfa defensin pozitif ve negatif gruplardaki olguların yaş, cinsiyet ve histopatolojik bulgular yönünden karşılaştırılması	44
23.	Alfa defensin pozitif ve negatif gruplardaki olguların anemi ve malnütrisyon sıklığı bakımından karşılaştırılması	45

ŞEKİL DİZİNİ

No.	Başlık	Sayfa
1.	<i>Helikobakter pilori</i> enfeksiyonunun seyri	11
2.	Mide mukozasında mukus içerisinde <i>Helikobakter pilori</i> 'nin görünümü	16
3.	<i>Helikobakter pilori</i> enfeksiyonunun tedavi sonrası izleminde önerilen akış şeması	22
4.	Endoskopik eritematöz/eksudatif gastrit saptanan bir hastamızın endoskopik görüntüsü	40
5.	<i>Helikobakter pilori</i> pozitif gruptan bir olgunun endoskopik incelemesinde antral nodülerite görünümü	40
6.	<i>Helikobakter pilori</i> pozitif ve negatif gruplarda antral mukozada α -defensin boyanma yoğunluğu skoru	42
7.	<i>Helikobakter pilori</i> negatif olan ve defensin boyanması olmayan bir olgumuzda inflamasyon görüntüsü	42
8.	Hafif şiddette <i>Helikobakter pilori</i> yoğunluğu, inflamasyonu ve α -defensin boyanması olan bir olgunun histopatolojik görüntüsü	43
9.	Orta şiddette <i>Helikobakter pilori</i> yoğunluğu ve defensin boyanması ile birlikte şiddetli inflamasyonu olan bir olgunun histopatolojik görüntüsü	43

KISALTMALAR

cagA	: Sitotoksin ilişkili gen
hBD	: İnsan beta defensini
HD	: İnsan defensini
HNP	: İnsan nötrofil proteini
H. pilori	: Helikobakter pilori
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
PAMP	: Patojen ile ilişkili moleküler kalıp
PRR	: Kalıp tanıma reseptörleri
TLR	: Toll benzeri reseptörler
VacA	: Vakuolizasyonu sağlayan sitotoksin

ÖZET

Çocuklarda *Helikobakter Piloni* enfeksiyonunda mide dokusunda alfa defensin ekspresyonu

Amaç: Çocukluk yaş grubunda kronik gastritin önde gelen nedeni olan *Helikobakter pilori* (*H. pilori*) enfeksiyonunda, doğal antibiyotiklerden α -defensinin gastrik mukozadaki ekspresyon durumunun ve bu ekspresyonun *H. pilori* yoğunluğu, kronik inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonu gibi diğer histopatolojik bulgularla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Dispeptik yakınmalar nedeniyle etyolojiye yönelik olarak üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan çocuklardan *H. pilori* ile enfekte olduğu belirlenen 20 tanesi çalışma grubu, *H. pilori* negatif olanlardan benzer yaş ve cinsiyet özelliği gösteren 25 çocuk da kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Olguların hastane kayıtları incelenerek, başvuru yakınmaları, antropometrik ölçümleri, hemoglobin değerleri, endoskopik ve histopatolojik bulguları kaydedildi. Endoskopik ve histopatolojik bulgular Sydney Sistemine göre değerlendirildi. Mide mukozasında α -defensin ekspresyonu immunhistokimyasal yöntemle çalışıldı. Hastalar ayrıca α -defensin boyanma durumuna göre, α -defensin pozitif ve negatif olarak da gruplandırıldı. Daha sonra hem *H. pilori* pozitif ve negatif, hem α -defensin pozitif ve negatif gruplar çalışılan değişkenler bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Olgularda en sık başvuru nedeni karın ağrısı idi. *H. pilori* pozitif ve negatif gruplar arasında malnütrisyon ve anemi varlığı açısından fark saptanmadı. En sık endoskopik tanı eritematöz/eksudatif gastrit idi. Antral nodülerite hemen sadece *H. pilori* pozitif grupta belirlendi. Hastaların hiçbirinde intestinal metaplazi veya glandüler atrofi saptanmazken kronik inflamasyon, nötrofil yoğunluğu ve α -defensin yoğunluğu *H. pilori* pozitif grupta negatif gruba göre yüksek bulundu. *H. pilori* yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyonu arasında pozitif ilişki saptandı. α -defensin pozitif olgularda nötrofil infiltrasyonu ve kronik inflamasyon skoru daha yüksek idi.

Sonuç: Erişkinlerde olduğu gibi, çocukluk yaş grubunda da *H. pylori* enfeksiyonunda α -defensin ekspresyonu artmaktadır. Çocuklarda gastrointestinal sistemde *H. pylori* enfeksiyonuna cevap olarak görülen doğuştan bağışıklık yanıtının en azından α -defensinler bakımından erişkinden farklı olmadığı görülmektedir. Bu bulguya dayanarak, çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun daha sık ve daha kolay görülmesinin mide dokusundaki α -defensin ekspresyon durumu ile açıklanamayacağı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, defensin, gastrit, *Helikobakter pylori*, inflamasyon, doğuştan bağışıklık sistemi

SUMMARY

Alpha defensin expression in gastric tissue in childhood *Helicobacter pylori* infection

Aim: We aimed to investigate the expression of α -defensin, a natural antibiotic, in gastric mucosa and the relation of its expression with histopathological findings like bacterial density, chronic inflammation and neutrophil infiltration in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, which is a leading cause of chronic gastritis in childhood.

Materials and methods: From children with dyspepsia, to whom upper gastrointestinal endoscopy was performed to search for the etiology, 20 with demonstrated *H. pylori* infection and 25 *H. pylori* negative children with similar age and sex ratio were included in the study as the study and the control group respectively. Hospital records were examined and presenting symptoms, anthropometrical measurements, hemoglobin levels, endoscopic and histopathological findings were noted. Endoscopic and histopathological findings were evaluated according to the Sydney System. Immunohistochemical staining was performed in order to demonstrate α -defensin expression in gastric mucosa. *H. pylori* positive and negative, α -defensin positive and negative groups were compared with regard to these variables.

Results: The most common presenting symptom was abdominal pain. *H. pylori* positive and negative groups were not different in malnutrition or anemia rate. The most common endoscopic diagnosis was erythematous/exudative gastritis. Antral nodularity was defined almost only in *H. pylori* positive group. Chronic inflammation, neutrophil and α -defensin density was significantly higher in *H. pylori* positive group, while intestinal metaplasia or glandular atrophy was not found in any of the patients. A positive relation was found between *H. pylori* density and neutrophil infiltration. Neutrophil infiltration and chronic inflammation score was higher in α -defensin positive cases.

Conclusion: Similar to adults, α -defensin expression increases in *H. pylori* infection in childhood. It is concerned that innate immune answer seen in response to *H. pylori* infection in childhood gastrointestinal system is not different from adults, at least for

α -defensins. This finding indicates that the more frequent and easy occurrence of this infection in children compared to adults could not be explained by the tissue α -defensin expression status.

Key words: Children, defensin, gastritis, *Helicobacter pylori*, inflammation, innate immune system

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Helikobakter pilori (*H. pilori*), çocuklarda sık görülen bir enfeksiyondur (1). Genellikle çocukluk çağında alınan bu enfeksiyonun, tedavi edilmediği takdirde ömür boyu sürdüğü kabul edilmektedir (2,3). Prevalansı toplumlara ve yaş gruplarına göre değişkenlik göstermekte, gelişmekte olan ülkelerde %80'lere ulaşabilmektedir (2,4,5). *H.pilori* kronik gastritin önde gelen nedenlerinden biri olup, %15 olguda peptik ülser, %1-5'inde de mide kanserine yol açabildiği bildirilmiştir (2,5-8). Çocuklarda gastrik mukozanın *H.pilori* ile kolonizasyonu hemen daima kronik gastrit ile ilişkilidir (2,5-8).

H. pilori enfeksiyonuna karşı, vücutta bazı savunma mekanizmaları devreye girmektedir. Özellikle bölgesel doğuştan savunma mekanizmalarının *H. pilori* enfeksiyonundaki rolü, üzerinde sıkça durulan bir konudur (9,10). Mide asiditesi, peristaltizm, mukus tabakası, immunglobulinler ve antimikrobiyal peptitler gibi doğuştan savunma mekanizmaları bu aşamada önemli rol oynamaktadırlar (1,11,12). Antimikrobiyal peptidlerden olan defensinlerin enfeksiyonlar sırasında gerek mide epitel hücrelerinde, gerekse nötrofillerde eksprese olduğu ve birçok bakteri, mantar, protozoa ve bazı zarflı virüsleri öldürdükleri ve/veya inaktive ettikleri bilinmektedir (11,13-15). Hatta bu mikrobisidal etkilerinden yola çıkarak defensinlerin gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde antibiyotik olarak kullanılmaları düşünülmüştür (16). Defensinler antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra monositler, polimorfonükleer lökositler ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterirler ve edinsel immun cevabı güçlendirirler (15). Defensinlerin *H. pilori* enfeksiyonundaki rolüne ilişkin olarak erişkin yaş grubunda bir çok çalışma gerçekleştirilmiştir (17-25). Bu çalışmaların bazılarında α -defensinlerden insan nötrofil protein (HNP 1-3) ekspresyonunun *H. pilori* enfeksiyonunda arttığı ve bu artışın inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19,23).

Bu çalışmada, antimikrobiyal etkisi bilinen HNP 1-3'ün çocukluk yaş grubu *H. pilori* enfeksiyonundaki ekspresyonu ve bu ekspresyonun, kronik inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonu gibi histopatolojik bulgular ile ilişkisininin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocuklarda *Helikobakter pilori* Enfeksiyonu, Gastrit ve Ülser

Gastrit ve peptik ülser hastalığı, çocuklarda, erişkin yaş grubundaki kadar olmasa da, sık karşılaşılan ve morbiditeye neden olan bir hastalık grubudur. Gastrit, mukozal ülserasyonun öncül lezyonu olup, çocuklarda karın ağrısının önemli bir nedenidir (1). Gastrik ve duodenal mukozanın inflamasyonu, mukoza bütünlüğünü koruyan ve bozan faktörler arasındaki dengesizliğin sonucu meydana gelmektedir (1) (Tablo 1).

Tablo 1: Gastroduodenal mukoza üzerine hasar verici ve koruyucu etkisi olan faktörler

HASAR VERİCİ FAKTÖRLER	KORUYUCU FAKTÖRLER
Vasküler hasar	Mukozal dolaşım
İlaçlar	
Kemoterapötikler	Epitel hücre döngüsü
Aspirin	Bikarbonat salgısında artış
Nonsteroidal antiinflamatuvarlar	Gastrik asit salgısında azalma
Enfeksiyöz ajanlar (sitomegalovirus, herpesvirüs)	Mikrodolaşımın korunması
Sistemik stres (katekolamin artışı)	Epitel hücre yüzeyinin yenilenmesi
Pepsin salgımasında artış	Mukozal tabaka (glikoprotein, glikokaliks)
<i>Helikobakter pilori</i>	Bikarbonat tabakası (pH)
	İmmunglobulinler (IgG, IgA)

Gastrit ve mide/duodenum ülserleri primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır (1) (Tablo 2). Kronik gastrit ve peptik ülser hastalığı olan çocukların büyük bir çoğunluğunda sekonder nedenler ön plandadır. On sekiz yaşın altında olup duodenal veya gastrik ülseri olan, ancak altta yatan belirli bir neden bulunamayan hastalarda primer gastroduodenal ülserasyondan söz edilir. Ancak, 1983 yılında Barry J. Marshall ve J. Robin Warren tarafından *Helikobakter pilori*'nin (*H.pilori*) gastrit ve peptik ülserdeki rolünün keşfi tıp dünyasında bir çığır açmıştır (26). Daha önce primer olarak sınıflandırılan duodenal ülserlerin hemen tamamına yakınının, gastrik ülserlerin ise daha az bir bölümünün bu bakteri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (27). Bu keşif, gastrit ve peptik ülser tanısının artık invazif olmayan yöntemlerle konulabilmesini ve daha da önemlisi antibiyotik ile tedavi edilebilir bir hastalık olmasını sağlarken, Marshall ve Warren'a da 2005 Nobel Tıp Ödülü'nü

kazandırmıştır (28). Bugün için dünya nüfusunun yaklaşık %50'sinin *H. pilori* ile enfekte olduğu düşünülmektedir (4,6). Yakın zamandaki epidemiyolojik veriler kronik *H. pilori* enfeksiyonu ile gastrik karsinom gelişimi arasında da ilişki olduğunu düşündürmektedir (2,3,29). Bu nedenle, *H.pilori* ile enfekte çocukların tedavisinin, erişkin yaş grubunda mide kanseri insidansını azaltabileceği veya önleyebileceği ileri sürülmektedir (17).

Tablo 2: Çocuklarda gastrit ve ülserlerin nedenleri ve sınıflaması

SINIFLAMA	ETİYOLOJİ
Primer	<i>Helikobakter pilori</i>
Sekonder	
Aşırı asit üretimi	Zollinger-Ellison sendromu, antral G-hücre hiperplazisi, sistemik mastositoz, böbrek yetmezliği, hiperparatiroidizm
Stres	<i>Bebek:</i> Travmatik doğum, neonatal sepsis, perinatal asfiksi <i>Çocuk:</i> Şok, travma, sepsis, kafa travması, yanık
İlaçlar	Steroid dışı antiinflamatuvarlar, aspirin, etanol
Diğer	Eozinofilik gastroenterit, hipertrofik gastrit, atrofik gastrit, lenfositik gastrit, gastroduodenal Crohn hastalığı

2.1.1 Gastrit ve Peptik Ülser Hastalığının Patogenezi

Midede hidroklorik *asit salınımı*, korpus ve fundusta bulunan parietal hücreler tarafından gerçekleştirilir. Bu hücrelerin apikal membranında yer alan hidrojen pompası $H^+K^+-ATPaz$ mekanizması ile çalışır. Bu pompa hidrojen ve potasyum iyonlarının değişimini sağlar. Klor iyonları ise pasif olarak potasyum iyonlarını izler. Bu pompa, asit salgısının azaltılması için kullanılan yeni tedavilerin (proton pompa inhibitörleri gibi) hedefi durumundadır. Parietal hücrenin asit salgılaması nöroendokrin (asetilkolin), endokrin (pepsin, gastrin) ve parakrin (histamin) mekanizmalar ile kontrol edilmektedir. Standart asit baskılayıcı tedaviler-ranitidin gibi-histamin-2 (H_2) reseptörleri aracılığı ile bu parakrin mekanizmaları inhibe ederler (1).

Gastrit ve peptik ülser patogeneğinde *bikarbonat salınımı ve mukus tabakasına ait bozuklukların* da rolü olduğu düşünölmektedir. Bikarbonat üretimini prostaglandinler arttırırken steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar azaltmaktadırlar. *H. pilori* enfeksiyonu mide ve duodenumdaki mukus tabakasının yapısını bozarak, bu tabakanın sağladığı hidrofobik ortama zarar vererek, epitel hücrelerinin asit, pepsin ve diğler hasar verici etkenlere maruz kalmasına yol açmaktadır (1).

2.1.2 Helikobakter pilori Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

H.pilori enfeksiyonuna ilişkin epidemiyolojik çalışmaların çoğu erişkinlerde yapılmıştır. Çocuklarda bu enfeksiyonun sıklığına ait bilgiler sınırlıdır. Bununla birlikte, tüm dünyada enfeksiyon sıklığının çocuklarda erişkinlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (1,8,30,31). Bunun nedeni, çoğu barsak patojenlerinde olduğu gibi *H.pilori*'nin de genellikle çocukluk çağında, özellikle beş yaşından önce alınması ve primer enfeksiyonun nadiren erişkin yaşlarda edinilmesidir (2,3,5,7,8,32). Tedavi edilmediği takdirde enfeksiyonun ömür boyu sürdüğü kabul edilmektedir (2,3,31). Genel olarak cinsiyetin enfeksiyon sıklığını etkilemediği ifade edilmekle birlikte, *H.pilori* enfeksiyonu ve ilişkili hastalıkların erkeklerde daha sık görüldüğü yönünde yayınlar da bulunmaktadır (1,2,32).

Öte yandan enfeksiyon için başlıca risk faktörünün düşük sosyoekonomik düzey olduğu, kötü hijyen koşulları, kalabalık ev ortamı ve aynı yatağı paylaşmanın bulaş riskini belirgin şekilde arttırdığı ifade edilmektedir (2,6,8,33). Etnik veya genetik yatkınlık, enfekte ebeveynlerin veya kardeşlerin varlığı, biberon ile beslenmenin bırakılmasında gecikme de risk faktörleri arasındadır (2,6,8,33,34). Bulaş açısından küçük kardeşe göre büyük kardeşin enfekte olması ve babaya göre annenin enfekte olması daha önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (4,35).

H. pilori prevalansı toplumlara ve yaş gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. Yüksek gelirli ölkelerde prevalans %10'un altında iken, gelişmekte olan düşük gelirli ölkelerdeki 10 yaş altı çocuklarda %80'lere ulaşmaktadır (2,4,5,36). Gelişmiş ölkelerdeki düşük prevalans, risk faktörlerinin daha az olmasının yanı sıra enfeksiyonun temizlenme oranının yüksek olması ile de açıklanabilir (4). İsveç'te 201 çocukta yapılan bir çalışmada en yüksek insidans 18–24 ay arasında saptanmış olup enfeksiyonun %80 oranında düzelmesi ile 11 yaşındaki çocukların sadece %3'ünün

enfekte kaldığı gösterilmiştir (37). Diğer bazı ülkelerde %26–98 arasında değişen prevalans değerleri bildirilmiştir (38-43). İrlanda'dan bir çalışmada da en yüksek enfeksiyon oranının 2-3 yaş döneminde olduğu ve beş yaşından sonra yeni enfeksiyon riskinin hızla azaldığı saptanmıştır (34). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir araştırmada *H. pilori* prevalansı %49.5 bulunmuştur (32). Bu çocukların izlemi sırasında daha önce enfekte olmayanlarda *H. pilori* insidansı %14, enfeksiyonun spontan eliminasyon oranı %5.5 olarak belirlenmiştir (32).

Enfeksiyon prevalansı yaşla birlikte azaldığı gibi, sosyoekonomik düzeyin iyileşmesi de prevalansta azalmaya neden olmaktadır (2). Güney Kore'de belli bir bölgede yapılan araştırmalarda, prevalans 2002 yılında 1993'e göre daha düşük bulunmuştur (44). Bu durumun çevresel ve kişisel temizliğin sağlanması, antibiyotik kullanımında artış, gastroenterit sıklığında azalma ve enfekte bireylerle daha az yakın temas ile açıklanabileceği ifade edilmiştir (4).

H. pilori'nin bulaş yolu bugüne kadar tam olarak anlaşılamamıştır. Tek bilinen rezervuarı insan midesi olmakla birlikte, ev hayvanları, karasinekler ve su kaynakları, diğer öne sürülen rezervuarlardır (2,6,30,31). En olası bulaş şekli insandan insana geçiş olduğundan, aile içi bulaş önem kazanmaktadır (2,4,31,40). Ancak, enfeksiyon geçişinin erişkinden ya da çocuktan mı olduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir (2). Enfeksiyonun bulaş yollarının fekal-oral, oral-oral veya gastrik-oral olabileceği ileri sürülmüştür (2,5,6,8). Gastrik-oral yolun, özellikle reflü ve regürjitasyonun sık görüldüğü küçük çocuklarda belirgin olduğu kabul edilmektedir (2,4,31). Bu çocuklarda *H.pilori* tükürük ve diş plaklarında bulunabilmektedir (31).

H.pilori enfeksiyonundan koruyucu faktörler üzerine yapılan araştırmalar, özellikle anne sütü üzerinde yoğunlaşmıştır. Anne sütünün koruyucu özelliği hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur (4,45,46). Emzirme döneminde yakın temas sonucu enfeksiyon riskinin arttığı düşünülmekle birlikte (46), bebeklik döneminde uzun süre sadece anne sütü ile beslenmenin 50 yıl süreyle kronik *H. pilori* enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu da ileri sürülmektedir (45).

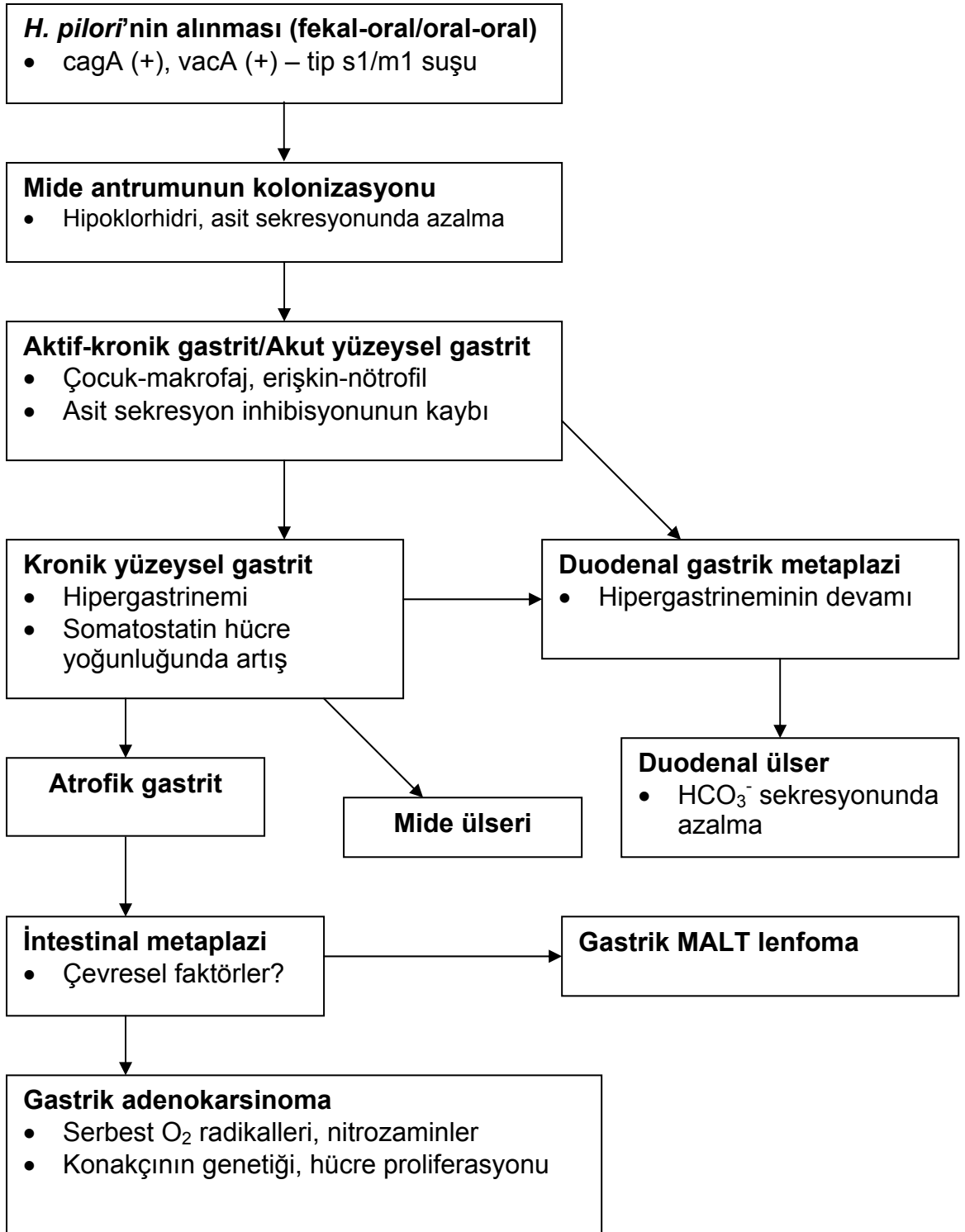
H. pilori ile enfekte çocuk ve erişkinlerin %90'ından fazlasında kronik yüzeysel gastrit, kronik aktif gastrit ve primer duodenal ülser geliştiği bildirilmiştir (1). Gastrik ülser ile ilişkisi daha az belirgin olup, Barrett özafagusu ve ülser dışı dispeptik yakınmalar ile ilişkisi ise tartışmalıdır (1).

Özellikle çocukluk çağında edinilen *H. pylori* enfeksiyonu ile mide kanseri gelişimi arasındaki ilişki dikkat çekicidir (1). Ayrıca mukoza ilişkili B-hücreli lenfoma (MALT lenfoma) gelişiminde de rolü olduğu düşünülmektedir (1).

Eradikasyon tedavisi sonrasında *H. pylori* ile tekrar enfekte olma oranı oldukça düşüktür (2,5). Bu nedenle çocukluk çağında etkili eradikasyon tedavisi önemlidir (47). Fransa'dan bir çalışmada tekrar enfeksiyon oranı %5.4 olarak bildirilmiş, tekrar enfekte olanlar ve olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, tanı yaşı, tedavi protokolü farkı saptanmamıştır (48). Tekrar enfekte olma riski düşük olmakla birlikte, çocukluk çağı ve adolesan dönemi boyunca yaştan bağımsız olarak bu riskin devam ettiği gösterilmiştir (48). Bu nedenle, çocukluk döneminde *H.pylori* enfeksiyonunun tedavi edilmesinin önemli olduğu, ancak, daima erişkin dönemdeki hastalığı önleyemediği de bildirilmektedir (48).

2.1.3. Helikobakter pylori enfeksiyonunun patogenezi

H.pylori enfeksiyonunun kabul edilen doğal seyri Şekil 1'de görülmektedir (1). *H.pylori* için birçok virülans faktörü tanımlanmıştır. *H.pylori* genomunun büyük bir kısmı (patojenite adacığı), organizmanın patojenitesi için gerekli bu virülans faktörlerini kodlar. Virülansa katkıda bulunanlar arasında bakterinin motilitesi, mide mukozasına tutunma, üreaz aktivitesi, toksin üretimi ve konakçı hücre sinyal iletimini bozma sayılabilir (2). Salgılanan toksinlerin doğrudan etkisi; normal gastrik homeostazın değişime uğraması ile gastrin, pepsinojen ve mide asiditesinin etkilenmesi; hücre içi uyarı sisteminin etkilenmesi yolu ile hücre düzeninin bozulması; inflamatuvar mediyatörlerin salınması; lipopolisakkarit varlığı ve bakterinin uyardığı otoimmünite gibi farklı mekanizmalarla hastalık patogenezi açıklanmaktadır (29).



Şekil 1: *Helikobakter pylori* enfeksiyonunun seyri

Tüm *H. pylori* suşlarında, üreaz enzimi ve mukus tabakası içerisinde ilerleyerek epitel hücrelerine ulaşmalarını sağlayan flajel bulunmaktadır (8). Patojenitede ilk basamak, bakterinin mukus içine girerek mide epitel hücrelerine bağlanabilmesine

bağlıdır (29). Bakterinin burada kolonize olabilmesi için, yine kendisinin neden olduğu inflamasyon sırasında oluşan oksidatif strese direnebilmesini sağlayan *ahpC* ve *napA* gibi gen ürünleri bulunmaktadır (12). Kolonize konakçıda *H. pilori*'nin çoğunluğu mukus tabakasında serbest yaşarken, %20'si mide epitel hücrelerine bağlanarak epitel hücrelerinin içine de girebilmektedir ve bu özelliği *H.pilori*'nin eradikasyonundaki güçlüğü açıklamaktadır. Hücre içinde büyük intrasitoplazmik vakuollerde bulunan bakteri, tekrar hücre dışına geçebilmektedir. Bu vakuolizasyonu sağlayan sitotoksini (vacuolating cytotoxin; VacA) kodlayan gen (*vacA*), *H.pilori* suşlarının %50'sinde bulunmakta olup, vakuolizasyonu uyarma kapasitesi suşa göre değişmektedir (2,12). VacA apoptozis, ülser ve adenokarsinom gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (12,29). Ayrıca VacA'nın fagozom gelişimini baskılama, mide mukozasında damar geçirgenliğini, lökosit adezyonunu, trombosit agregasyonunu artırma ve vazokonstriksiyon gibi etkileri de bulunmaktadır (12). Antijen sunan B hücreleri ile etkileşerek immunmodülatör etki gösterebilir (29). Sitotoksin aktivitesine ek olarak, *H.pilori* suşları yüksek-molekül ağırlıklı bir protein olan ve sitotoksin-ilişkili gen (cytotoxin-associated gene, *cagA*) tarafından kodlanan bir proteinin varlığına göre de farklılık gösterirler. Bu genin ürünü (CagA), VacA varlığı ile güçlü bir ilişki gösterir ve virulansı yüksek *H.pilori* suşları için muhtemel bir gösterge olarak tanımlanmaktadır (2). Bu genin daha ileri yaş, daha belirgin makroskobik ve histolojik gastrit, daha yoğun inflamatuvar infiltrat, dejeneratif ve rejeneratif mukozal değişiklikler ve daha düşük eradikasyon oranı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8). CagA, patojenite adacığının bir parçasıdır ve bu adacıktaki bakteriyel ürünlerin konakçı hücrelerine taşınmasını sağlar, hücrede morfolojik değişikliklere, bazen de hücrenin yayılmasına ve proliferasyonuna neden olur (2,12). Bu işlevler de karsinogenez ile ilişkili olabilir. Eğer konakçı cagA suşu ile kolonize ise IL-8 düzeyleri yüksek olur, bu da inflamatuvar cevabın daha yoğun olmasına yol açarak ülser ve adenokarsinom gelişimini kolaylaştırır (29). Kronik enfeksiyon sonucunda ise apoptozise dirençli bir fenotip oluşur ki bu da kanser gelişimi ile ilişkilidir (29). Ancak, CagA çocuklarda spesifik bir hastalık gelişimi için bir gösterge olarak kabul edilmemektedir (2). Bu virulans faktörlerine göre *H.pilori* suşları ikiye ayrılır: Tip 1 suşu cagA⁺ ve vacA⁺, tip 2 suşu cagA⁻ ve vacA⁻. Tip 1 suşları duodenit, duodenal ülser ve gastrik adenokarsinom ile ilişkilidir (10).

Enfeksiyonun oluşup oluşmamasında konakçının savunma mekanizmaları da etkilidir. Mide asiditesi ve peristaltizm midede bakteriyel kolonizasyonu önler. Ancak bakterinin üreaz üretimi gibi faktörler bunun üstesinden gelebilmektedir (12).

2.1.4. Klinik

H.pilori enfeksiyonu çeşitli gastroduodenal ve sistemik hastalık ile ilişkilendirilmiştir (2,5,7,8) (Tablo 3).

Tablo 3: *Helikobakter pilori*'ye bağlı olduğu düşünülen hastalıklar

Gastrointestinal sisteme ait hastalıklar
Kronik gastrit
Peptik ülser
Mide kanseri
Mukoza ilişkili B-hücreli lenfoma
Gastrointestinal sistem dışı hastalıklar
Demir eksikliği anemisi
Boy kısalığı
Tekrarlayan karın ağrısı
Ürtiker

2.1.4.1. Gastroduodenal Hastalıklar

H.pilori kronik gastritin önde gelen nedenlerinden biri olup, %15 olguda peptik ülser, %1-5'inde de mide kanserine yol açabildiği bildirilmektedir (2,5-8). Çocuklarda gastrik mukozanın *H.pilori* ile kolonizasyonu hemen daima *kronik gastrit* ile ilişkili bulunmuştur. Bu yaş grubunda peptik ülser hastalığı ön planda *duodenal ülser* olup %90-100 oranında *H.pilori* gastriti ile ilişkilidir. Bununla birlikte, çocuklarda ülser oluşumu erişkinlere göre daha azdır (5,7,31). *H.pilori* enfeksiyonu ile *gastrik kanserin* epidemiyolojik özelliklerinin benzerlik göstermesi, enfeksiyonun tedavisi ile preneoplastik değişikliklerin geri dönebilmesi gastrik adenokanser ve *H.pilori* arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ancak, intestinal metaplazi ve displazi geri dönüşümlü değildir (1). Enfekte bireylerde mide kanseri riskinin 2-6 kat artmasına dayanılarak, 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup 1 karsinogen olarak sınıflandırılmıştır (49). *H.pilori* bu hastalıkların yanı sıra *MALT lenfomalarında* da

etyolojik faktör olarak tanımlanmıştır (2,5,6). Hemen tüm gastrik lenfomaların kronik inflamasyon bölgelerinde gelişmesi bu kanıyı güçlendirmiştir (1). Enfeksiyonun eradikasyonu ile gastritte düzelme olması, ülserin iyileşmesi ve tekrarının önlenmesi ve muhtemelen kanser gelişiminin duraklaması, *H. pilori* ile bu hastalıkların ilişkisini doğrulamaktadır (1,4).

2.1.4.2. Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar

Gastrointestinal sistem dışında farklı hastalık gruplarının *H.pilori* ile ilişkisi araştırmacılar için ilgici çekici olmuştur. Bu hastalık gruplarından biri *boy kısalığı*dır. Boy kısalığında *H. pilori*'nin etken olduğu savını destekleyen birçok yayın olduğu gibi, ilişkisi olmadığını savunanlar da vardır (50-55). Bir diğer hastalık grubu da *tekrarlayan karın ağrıları*dır. Bu konuda da çelişkili yayınlar bulunmaktadır (56-60). Gastritin, duodenal ülser oluşmaksızın semptomlara neden olduğunu destekleyen kanıt yoktur (2,3,6,31). Ancak *H.pilori*'nin eradikasyonu ile dispeptik semptomların ve karın ağrısının düzeldiğine dair yayınlar da mevcuttur (61,62). Bildirilen bu yayınlara karşın tekrarlayan karın ağrıları ile *H.pilori* enfeksiyonu arasında ilişki olduğuna dair kanıt bulunmadığı kabul edilmektedir (2,7). *H.pilori* enfeksiyonunun dirençli *sideropenik anemilere* de neden olabileceği düşünülmektedir (2,5,44). Demir tedavisi verilmeden sadece *H.pilori* eradikasyonu ile hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi ve ferritin düzeylerinde yükselme gösterilmiştir (63). Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği'nin (ESPGHAN) 2000 yılı uzlaşısı raporunda demir eksikliği anemisi ve büyüme geriliği varlığı *H.pilori* eradikasyonu için endikasyon kabul edilmemekle birlikte (7), yakın zamanda yayınlanan Kanada Helikobakter Çalışma Grubu uzlaşısı raporunda altta başka neden bulunamayan dirençli demir eksikliği anemisi vakalarında *H.pilori* enfeksiyonunun araştırılması önerilmektedir (64). *Tekrarlayan ürtiker ataklarında* da *H.pilori* suçlanmaktadır ve immün duruma etkisi ile ilgili çalışmalar ilgi çekmektedir (8).

Tüm bu çelişkili yayınlara bakıldığında hangi hastalıklarda *H.pilori* aranması gerektiği sorusu akla gelmektedir. Bu konuda uzlaşısı raporları yol göstermektedir (7, 64) (Tablo 4).

Tablo 4: *Helikobakter pilori* enfeksiyonunun araştırılması gereken ve gerekmeyen durumlar

H. pilori enfeksiyonunun araştırılması gereken durumlar

- Endoskopik veya radyolojik olarak kanıtlanmış duodenal ülser
- Histolojik olarak tanımlanmış mukoza ilişkili B-hücreli lenfoma
- Üst GIS yakınmaları
Semptomlar tedavi risklerini karşılayacak kadar ağır ise
- Dirençli demir eksikliği anemisi
Başka bir neden bulunmadığı takdirde

H. pilori enfeksiyonunun araştırılması gerekmeyen durumlar

- Tekrarlayan karın ağrısı
- Yeni gastroözofajiyal reflü tanısı
Uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımından önce düşünülebilir
- Semptom olmaksızın boy kısalığı
- Ailede *H.pilori* ilişkili hastalık öyküsü varlığı
- Mide kanseri prevalansı yüksek toplumlarda asemptomatik çocuklar
Ailede mide kanseri öyküsü olanlar

2.1.5. *Helikobakter pilori* Enfeksiyonu Tanısı

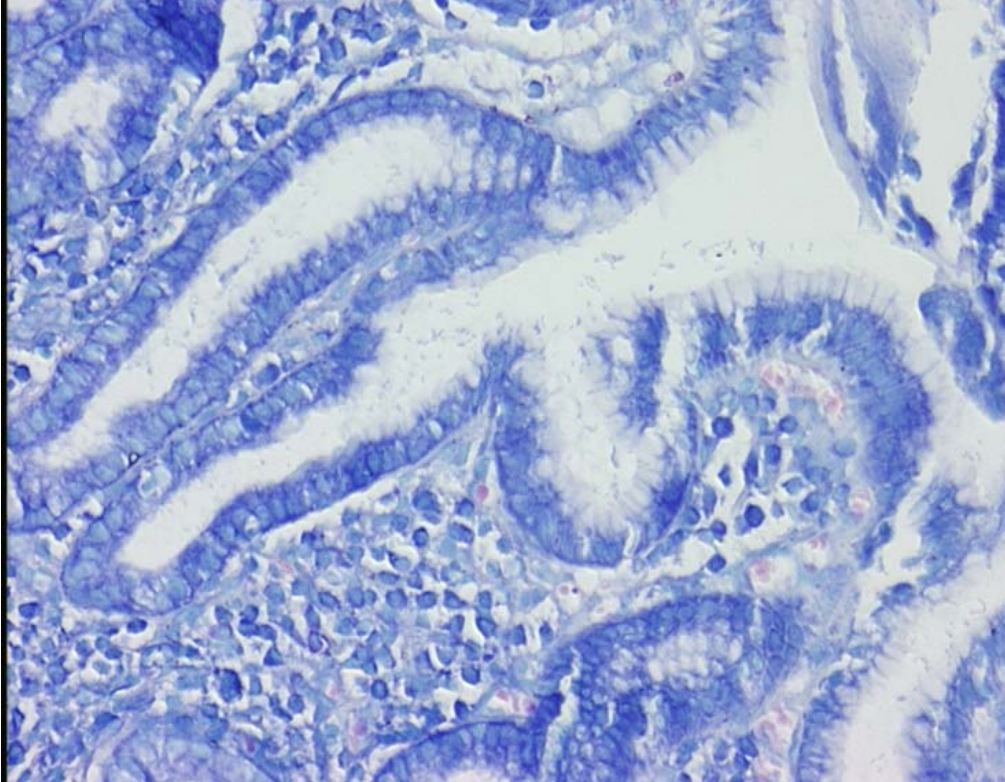
H.pilori enfeksiyonu tanısı için altın standart özofagogastroduodenoskopi ve gastrik biyopsidir. Ancak, klinik kullanıma girmiş çok sayıda ve göreceli olarak doğru sonuçlar veren testler de mevcuttur. İnvazif testlerin temeli endoskopi ve birden çok biyopsiye dayanmaktadır. Organizmanın histolojik olarak gösterilmesi veya kültürde üretilmesi doğrudan kanıt sayılmaktadır. İnvazif olmayan testlerin büyük çoğunluğu *H.pilori'nin* bir özelliğinin (örneğin üreyi metabolize edebilmesinin) veya kendisine karşı oluşan immunolojik yanıtın (spesifik antikolar) belirlenmesine dayanır (1). Tanı için ideal yöntem invaziv olmayan veya minimal invaziv olan, doğruluğu yüksek, ucuz, kolay bulunabilir, aktif ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt edebilen bir yöntem olmalıdır. Ancak böyle ideal bir yöntem bulunmadığı için kullanılacak test, olumlu ve olumsuz yönleri ile değerlendirilerek seçilmelidir (6). Tanısal uygulamaların amacı *H.pilori* enfeksiyonunun varlığını değil, gastrointestinal semptomların nedenini belirlemek olmalıdır (64).

2.1.5.1. İnvaziv Testler

Biyopsi ve histopatoloji

H.pilori'nin kesin tanısı ve enfeksiyonun sonuçlarının değerlendirilmesi endoskopi ve bu sırada alınan çok sayıda biyopsi örnekleri ile güvenle yapılabilir (5,6,30). Histoloji ile *H.pilori* varlığı, gastritin dağılımı ve şiddeti, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve MALT lenfoma varlığı ortaya konabilir (6). Bu tetkikin dezavantajı invaziv olması, sedasyon veya anestezi gerektirmesi ve pahalı olmasıdır (6).

H.pilori'nin karakteristik histolojik görünümü, gastrik epitele yakın 3 x 0.5 µm spiral çubuk şeklindedir (Şekil 2). Modifiye gümüş boyası (Warthin-Starry) en iyi yöntem olmakla birlikte Giemsa boyası ile de gösterilebilir. Organizmanın dağılımı homojen olmadığı için birden çok biyopsi örneği (2-5 cm içerisinde en az iki örnek) alınması uygun olur. Makroskobik gastrit olmaksızın da histolojik gastrit görülebileceğinden, bu yöntem *H.pilori* varlığı ile daha iyi korelasyon gösterir (1).



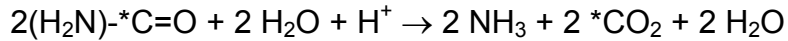
Şekil 2: Mide mukozasında mukus içerisinde *Helikobakter pilori*'nin görünümü (Alcian Blue boyası, x100)

Kültür

Kültür en spesifik tanı yöntemidir (65). Ancak histolojik incelemeye göre daha pahalı ve bakteri üreme oranı düşüklüğü nedeni ile daha az duyarlı bir yöntemdir (5,6). Üreme oranı düşüklüğünün olası nedenleri arasında bakterinin homojen olmayan dağılımı, yakın zamanda antibiyotik kullanımı, endoskopi sırasında topikal anestetik veya simetikonun yutulması, biyopsi örneğinin diğer organizmalar ile kontaminasyonu sayılabilir (1). Kültürün önemli bir avantajı antibiyotik duyarlılığının saptanarak potansiyel tedavi başarısızlıklarının belirlenebilmesidir (6).

Hızlı üreaz testi

Bakterinin üreaz enzimi üretmesine dayanarak hızlı üreaz testi uygulanmaktadır. Bu enzim, ürenin amonyum ve bikarbonata dönüşmesini katalize eder:



Bu reaksiyon ortamın pH'sını arttırarak, bir indikatör varlığında renk değişikliğine yol açabilir. En sık kullanılanı CLO testidir (1). Enfeksiyon varlığını dolaylı olarak göstermektedir. Bu testin çocuklardaki olumsuz öngörü değeri yüksek olmasına rağmen, olumlu öngörü değeri düşüktür (sırasıyla %97-98, %50). Testin doğruluğu alınan doku sayısına, biyopsi yerine, bakteriyel yüke, öncesinde antibiyotik veya proton pompa inhibitörü kullanımına bağlıdır (6).

2.1.5.2. İnvaziv Olmayan Testler

Üre nefes testi

Üre nefes testi *H. pylori* enfeksiyonu tanısı için güvenilir ve invaziv olmayan bir testtir (2,3,6,7). Duyarlılığı %100, özgüllüğü %92, olumlu öngörü değeri %90.9 ve olumsuz öngörü değeri %97.6 bulunmuştur (2,30). Test sırasında ¹³C- veya ¹⁴C-üre ve sitrik asit verilir; bu test öğünü verilmeden ve verildikten 30 dakika sonra nefes

örneği alınır (65). Test sonuçları, eş zamanlı antibiyotik veya asit baskılayıcı tedaviden ve ağızda bulunan diğer üreaz üreten bakterilerin varlığından etkilenmektedir (6). Beş yaşı'n altındaki küçük çocuklarda uygulanması zordur (5,6). Şu anda çocuklarda kullanılan invaziv olmayan testler arasında en iyisi olduğu kabul edilmektedir (64). Semikantitatif bir yöntem olup bakteri yükünü de gösterdiğinden tedaviye yanıtın izlenmesinde en güvenilir invaziv olmayan testtir (1,7).

Seroloji

Tüm enfekte bireyler *H.pilori*'ye karşı lokal ve sistemik immun yanıt oluştururlar. Antikor yanıtını belirlemek için hemagglütinasyon, bakteriyel aglütinasyon, kompleman fiksasyonu, indirekt immunfloresans, immunoblotting ve ELISA gibi serolojik yöntemler kullanılmıştır (1). Genel olarak ELISA daha güvenilir sonuçlar vermektedir. *H.pilori*'ye karşı serolojik yanıt değerlendirilirken esas olarak tam kan, serum ve plazma örneklerinde IgG tipi antikorların varlığı araştırılmaktadır (1,5,6). Ancak histoloji ile karşılaştırıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (6). Histoloji ve hızlı üreaz testine göre *H.pilori* IgG'nin duyarlılığı %86, özgüllüğü %80, olumlu öngörü değeri %72, olumsuz öngörü değeri %90 saptanmıştır (66). Ölçülen IgG antikorları var olan veya geçirilmiş enfeksiyonu ayırt edemez (31). Çocuklarda tanı amacıyla bu yöntemin kullanılması önerilmemektedir (7,64). Antikorlar tükürük ve idrar örneklerinde de bakılabilir ancak duyarlılıkları düşük olduğu için tercih edilmemektedir (5,6).

Polimeraz zincir reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) vücut sıvılarında, dokularda ve suda *H.pilori* varlığını belirlemede duyarlılığı yüksek bir testtir (5,6). Bakteriyel virulans faktörlerini ve antibiyotik direncine neden olan nokta mutasyonlarını saptamada yardımcıdır (5,6,65). Mide mukozasındaki bakteriyel yükü belirleyebilir (65). Ancak PCR da pahalıdır, sistemin kurulması zordur, bulaşa açıktır ve her laboratuvarında bulunmamaktadır (6). Bu nedenlerle pratikte rutin tanısal yöntemler arasına girmemiştir.

Dışkıda antijen bakılması

Erişkinlerde dışkıda *H.pilori* antijen aranmasının umut verici olduğu bildirilmektedir. Bu yöntem tedaviye yanıtı değerlendirmek için de kullanılabilir (6). Ancak çocuklarda kullanımının önerilmesi için daha fazla çalışmaya gerek duyulduğu ifade edilmektedir (5,6). Diğer yandan, yüksek duyarlılığı, özgüllüğü ve olumsuz öngörü değeri nedeniyle tarama testi olarak kullanılabilceği de öne sürülmektedir (3,8,30,66). Türkiye'den Gülcan ve arkadaşlarının (67) çalışmasında da histoloji ve hızlı üreaz testi ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %98, özgüllüğü %100, olumlu öngörü değeri %100, olumsuz öngörü değeri %96.5 bulunmuştur. Ancak yakın zamanda yayınlanan Kanada Helikobakter Çalışma Grubunun raporunda tanı yöntemi olarak önerilmesi için yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir (64).

Türkiye'den yapılan bir çalışmada, histoloji altın standart yöntem olarak kabul edilerek diğer tanı yöntemlerinin duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Buna göre üre nefes testinin duyarlılığı %100, hızlı üreaz testinin %89.2, Anti-H. pilori IgG'nin %71.9 ve kültürün %54.9 olarak bulunmuştur (47).

2.1.6. Tedavi

Hangi hastalarda *H. pilori* araştırılması gerektiği gibi, kimlere *H. pilori* eradikasyonu için tedavi verilmesi gerektiği de tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Uzlaşa raporları ile bu tartışmalara son verilmeye çalışılmış ve tedavi endikasyonları belirlenmiştir (6,7,64). Tedavi endikasyonu için aktif *H. pilori* enfeksiyonu ve semptom birlikte olmalıdır. Enfeksiyon, histopatoloji veya kültür ile gösterilebilir (6). *H. pilori* varlığı gösterilen çocuklarda eğer peptik ülser, MALT lenfoma, intestinal metaplazi veya atrofik gastrit tanımlanmışsa tedavi edilmelidir (6,55). Ancak, endoskopi sırasında normal morfolojik bulgular veya yukarıda sözü edilenler dışındaki patolojik bulgular (eritematöz/eksudatif gastrit gibi) ile birlikte *H. pilori* varlığı saptanmışsa, ilaç yan etkileri ve tedavi başarı oranları aileye anlatılarak tedavi önerilmelidir (2,6,7).

H. pilori tedavi edilmesi güç bir organizmadır ve tedavinin başarısı iki veya daha fazla antibiyotiğin birlikte verilmesini gerektirir (1). Eradikasyon için ilk basamak

tedavisi olarak proton pompa inhibitörü ve iki farklı antibiyotikten oluşan üçlü ilaç tedavisi önerilmektedir (2,3,5,6,64). İlaçlar günde iki doz halinde uygulanır ve ideal tedavi süresi iki haftadır (64). En sık kullanılan antibiyotikler amoksisilin, metronidazol, tinidazol ve klaritromisindir (2). Antibiyotik seçimi toplumdaki antibiyotik duyarlılıklarına göre yapılmalıdır. Toplumdaki antibiyotik direncini izlemek ve tedavi başarısızlığını düzeltmek için *H. pilori* kültürü ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır (64). Literatürde, proton pompa inhibitörü ile monoterapi; iki antibiyotik; bizmut ve amoksisilin veya nitroimidazol; H₂ reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörü ve tek antibiyotik; bizmut veya proton pompa inhibitörü ve ikili antibiyotik gibi farklı tedavi şemaları uygulanmıştır: (68). Omeprazol ile monoterapi veya omeprazol/simetidin ve amoksisilin ile ikili tedavinin sağladığı eradikasyon oranı düşük bulunmuştur (64). Proton pompa inhibitörü ve ikili antibiyotikten oluşan üçlü tedavi ile eradikasyon oranları (%73-76) daha yüksektir (68). Ülkemizden yapılan bir çalışmada üçlü tedavi sonrası eradikasyon oranı %75.5 olarak bildirilmiştir (47). Üçlü tedavi ile yapılan ilk basamak tedavisi başarısız ise ikinci basamakta dördümlü tedavi önerilmektedir (6). Artan antibiyotik dirençleri nedeniyle yeni antibiyotikler denenmektedir. Nijevitch ve ark. (69) iki haftalık bizmut sitrat, amoksisilin ve omeprazole ek olarak nifuratel ile %89, furazolidone ile %87 oranında başarı elde etmişlerdir. Çocuklarda kanıta dayalı veriler yetersiz olduğu için tedavi protokolleri önermek güçtür (68) (Tablo 5).

H. pilori enfeksiyonunun tedavi sonrası izlemi

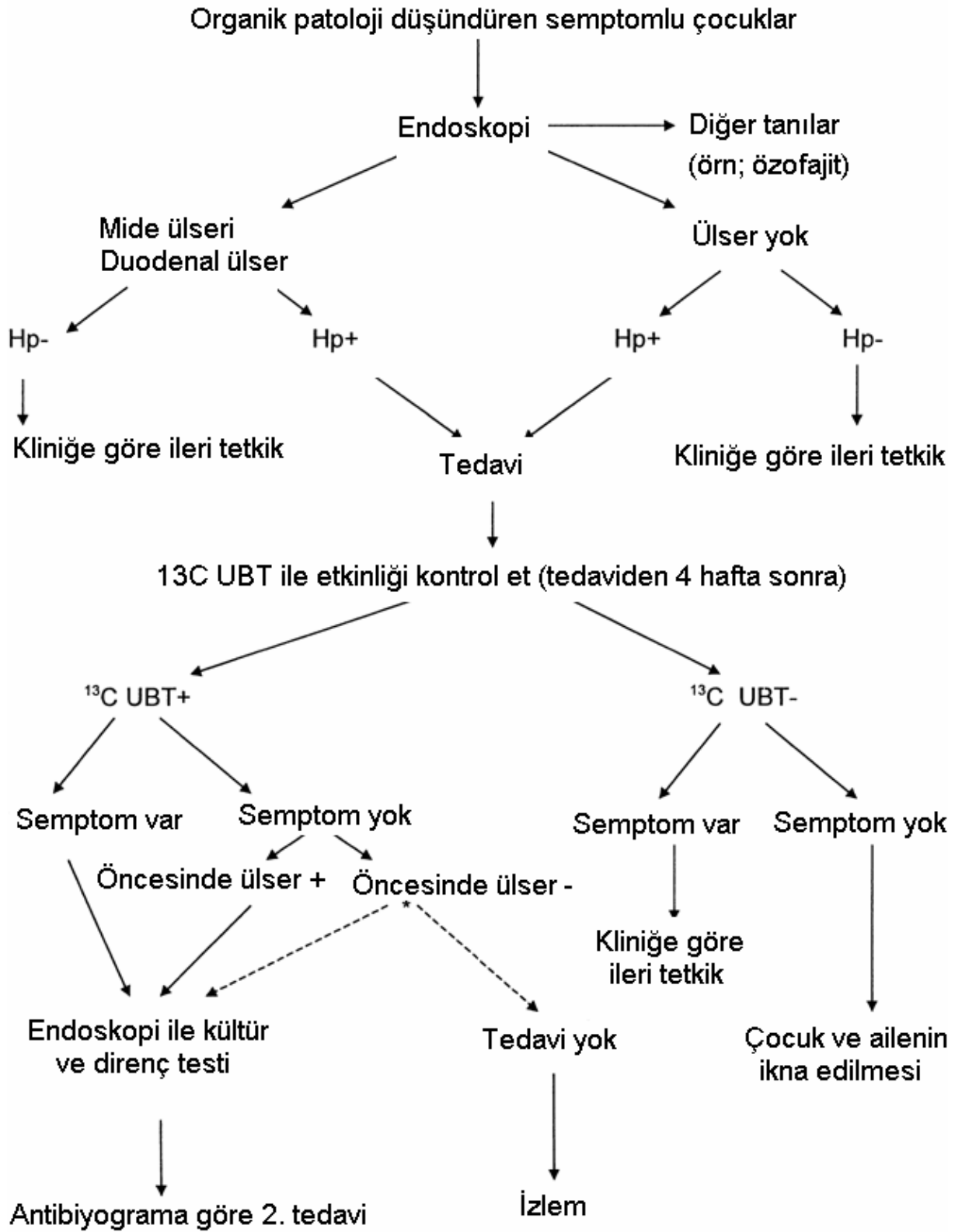
Enfeksiyonun eradikasyonunu ve hastalık semptom, sekellerinin gerilemesini göstermek için test yapılması önerilmektedir (7). Çocukluk yaş grubunda bu alandaki çalışmalar az olmakla birlikte, tedavi sonrası değerlendirme özellikle komplike peptik ülser hastalığı (kanama, perforasyon, obstrüksiyon) veya lenfoma saptananlarda önerilmektedir (5,6). Semptomları düzelmeyen hastalarda *H. pilori* ilişkili peptik ülser hastalığının sebat edip etmediğinin endoskopi ve biyopsi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (6). Tedavi sonrası asemptomatik olup da üre nefes testi pozitif saptanan (yani eradikasyonun sağlanamadığı) çocukların ise, eğer öncesinde peptik ülser öyküsü varsa tekrar endoskopi ile değerlendirilmesi ve antrumdan alınan örneğin kültür yapılarak antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi ve yeni bir tedavi protokolünün uygulanması önerilmektedir. Ancak, öncesinde ülser öyküsü olmayan

çocukların nasıl tedavi edileceği konusunda fikir birliğine varılamamıştır. ESPGHAN uzlaşılı toplantısındaki bir grup araştırmacı endoskopinin tekrarlanarak karar verilmesini önerirken, diğer bir grup da semptomlar tekrarlamazsa ileri tetkik ve tedavi yapılmaması gerektiğini düşünmektedir (Şekil 3) (7).

Tablo 5: *Helikobakter pilori* eradikasyonunda önerilen tedavi seçenekleri

	İlaçlar	Doz (maksimum dozlar)
<i>İlk basamak tedavisi</i>		
1	Amoksisilin Klaritromisin Proton pompa inhibitörü	50 mg/kg/gün (2 defa 1 g) 15 mg/kg/gün (2 defa 500 mg) 1 mg/kg/gün (2 defa 20 mg)
2	Amoksisilin Metronidazol Proton pompa inhibitörü	50 mg/kg/gün (2 defa 1 g) 20 mg/kg/gün (2 defa 500 mg) 1 mg/kg/gün (2 defa 20 mg)
3	Klaritromisin Metronidazol Proton pompa inhibitörü	15 mg/kg/gün (2 defa 500 mg) 20 mg/kg/gün (2 defa 500 mg) 1 mg/kg/gün (2 defa 20 mg)
<i>İkinci basamak tedavi</i>		
4	Bizmut subsalisilat Metronidazol Proton pompa inhibitörü Ek antibiyotik	Günde 4 defa 1 tablet/15 mL 20 mg/kg/gün (2 defa 500 mg) 1 mg/kg/gün (2 defa 20 mg)
	Amoksisilin veya Tetrasiklin ¹ veya Klaritromisin	50 mg/kg/gün (2 defa 1 g) 50 mg/kg/gün (2 defa 1 g) 15 mg/kg/gün (2 defa 500 mg)
5	Ranitidin bizmut sitrat Klaritromisin Metronidazol	Günde 4 defa 1 tablet 15 mg/kg/gün (2 defa 500 mg) 20 mg/kg/gün (2 defa 500 mg)

¹ 12 yaş üzeri çocuklarda



Şekil 3: *Helikobakter pilori* enfeksiyonunun tedavi sonrası izleminde önerilen akış şeması (7).

Tedavi başarısızlığının nedenleri

Tedavi başarısızlığı kötü hasta uyumuna, uygunsuz ilaç alımına ve antimikrobiyal dirence bağlıdır (2,31). Türk çocuklarında en yüksek ilaç direnci metronidazole (%36.4) ve klaritromisine (%18.2) karşı görülürken, tetrasiklin ve amoksisiline karşı direnç saptanmamıştır (47).

H. pilori aşılıarı

H. pilori enfeksiyonunun yaygın olması, ciddi hastalıklara yol açabilmesi, antibiyotik direncinin artması, tedaviye uyumun çok iyi olmaması ve doğal immüitenin enfeksiyonu temizlemede yetersiz kalması gibi nedenlerle aşı çalışmaları başlatılmıştır (5). Hayvan çalışmaları umut vericidir (5). Birçok farklı antijen kullanılmış olmakla birlikte, hiç bir antijen ile tam başarı sağlanamamıştır. Bu nedenle, bu antijenlerin karışımlarından elde edilen aşılıar denenmektedir (31).

2.2. Doğuştan Bağışıklık Sistemi ve Antimikrobiyal Peptitler

2.2.1 Doğuştan Bağışıklık Sistemi

Bağışıklık sistemi, doğuştan ve edinsel bağışıklık sistemi olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılır (11). Edinsel bağışıklıktan farklı olarak, doğuştan bağışıklık sistemi daha önce karşılaşmadığı patojenlere karşı hızlı ve devamlı koruma sağlar (11,70). Doğuştan bağışıklık sistemi mikroorganizmaların konakçı tarafından tanınması için gereken reseptörleri, savunma cevapları arasında iletişim sağlayan sinyalizasyon moleküllerini ve mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesini sağlayan efektör molekülleri içermektedir (70). Bu sistemin başlıca üyeleri anatomik engeller, salgısal moleküller ve hücrenel bileşenlerdir (11) (Tablo 6).

Tablo 6: Doğal bağışıklık sisteminin bileşenleri

<i>Anatomik engeller</i>
Deri
Siliyalı epitel
Gastrointestinal motilite
Müköz membran salgıları
<i>Salgısal moleküller</i>
Yağ asitleri
Laktik asit
Lizozim
İnterferon
Antimikrobiyal peptitler
<i>Hücrenel bileşenler</i>
Fagositik hücreler (nötrofil, monosit, makrofaj)
Epitel hücreleri
Mast hücreleri
Eozinofiller
Doğal öldürücü hücreler
Mikroglial hücreler
Kupffer hücreleri

Epitel engeli, vücudun temasa açık tüm yüzeylerinde savunmanın temelini oluşturmaktadır (70). İnce barsak, erişkinde 300 m²'den fazla bir alan oluşturarak, vücudun dış ortamlarla temas eden en büyük yüzey alanı olma özelliğini gösterir (13,71,72).

Hücresel bileşenler, işlevleri için “patojenle ilişkili moleküler kalıpları” (pathogen-associated molecular patterns-PAMPs) tanıyan “kalıp tanıma reseptörlerini” (pattern recognition receptors-PRRs) kullanmaktadırlar. Bu PRRs’ne örnek olarak kompleman gibi kan ve lenf sıvısında dolaşan salgılanmış moleküller, patojene bağlanıp hücre içine alınmasını sağlayan veya interlökin, sitokin ve antimikrobiyal peptid gibi efektör moleküllerin salgılanmasına neden olan hücre yüzeyi reseptörleri gösterilebilir. Hücre yüzey reseptörleri *toll benzeri reseptörler* (toll-like receptors, TLRs) olarak adlandırılır ve birçok bakteriyel ve viral PAMPs’ini tanıyabilirler (11). Bu reseptörler aktive olduğunda çok sayıda etkin molekül ve mediyatör salınır veya uyarılır. Bunlara kompleman bileşenleri, sitokinler, kemokinler, süper oksitler, nitrik oksit, prostaglandinler, akut faz proteinleri ve antimikrobiyal peptitler dahildir (73).

İnce barsaktaki doğuştan savunma mekanizmaları epitel yüzeyi ve peristaltizm gibi fiziksel süreçler; mukus, mide asidi, pankreas enzimleri ve safra gibi kimyasal bariyerler; fagositoz gibi hücresel işlemler ve kompleks uyarı yollarıdır (13,15,70). Doğumdan sonraki 24 saat içinde maternal flora, genetik yapı ve çevresel faktörlerin etkisi ile bebeğin intestinal florası şekillenir (13). İntestinal flora başlıca *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* ve *Enterobacteria* spp. olmak üzere yaklaşık olarak 400 türden oluşmaktadır (13). Barsağın üst kısımlarında bakteri sayısı düşükken ($<10^5$ cfu/mL), distale doğru ilerledikçe artarak, kolonda 10^{11} cfu/mL’e ulaşır (13,72). İntestinal flora ile konakçı arasındaki uyum doku homeostazını sağlarken, bu ilişkinin bozulması da enfeksiyöz ve inflamatuvar barsak hastalıklarına yol açar (13). Lümen içeriği (yerleşik veya patojen mikroorganizmalar), gastrointestinal epitel ve lamina propria hücreleri arasındaki iletişimin, doğal bağışıklığı düzenlediği ileri sürülmektedir (13).

4.2.2. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler, genlerle kodlanan doğal antibiyotiklerdir (74). Bu peptitler küçük, katyonik, amfifilik, moleküler ağırlığı ≤ 5 kDa olan, 12-50 amino asit içeren, geniş spektrumlu mikrobisidal aktiviteye sahip moleküllerdir (75). Antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra farklı işlevlerde de görev alırlar (73,76) (Tablo 7).

Tablo 7: Antimikrobiyal peptitlerin görevleri

Antimikrobiyal etki spektrumu

- Gram (+) bakteriler
- Gram (-) bakteriler
- Mantarlar
- Parazitler (trpanozom, plazmodyum gibi)
- Bazı zarflı virüsler

Diğer etkili oldukları işlevler

- Antikanser etki
- İnflamasyon
- Yara iyileşmesi
- Sitokin ve adezyon molekülleri salınımı
- Homeostaz
- Kemotaksis
- Mast hücrelerinden histamin salınımı
- Apoptoz
- Proteazlar ve inhibitörleri arasındaki dengenin korunması

Antimikrobiyal peptitlerin çoğu antifungal veya antibakteriyel etkilerini mikroorganizmaların membranı ile etkileşerek göstermektedirler. Bu şekilde hücrenin dengesini bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır (76). Ancak, spesifik membran proteinlerinin veya stres proteinlerinin sentezinin baskılanması, DNA sentezinin durdurulması, tek zincirli DNA'nın yıkılması, DNA ile etkileşim, hidrojen peroksit oluşumu, ökaryotik hücrelerde apoptozisi tetikleme veya bakteriyel hedeflerde otolizi tetikleme gibi farklı etki mekanizmaları da öne sürülmektedir (76).

Antimikrobiyal peptitler arasında defensinler, cathelicidinler, histatinler, cathepsin G, azurocidin, kimaz, laktoferrin, cryptdin ilişkili sekans peptitleri, belirli kemokinler, bakterisidal permeabilite arttıran protein, lizozimler, grup HA fosfolipaz A₂, ubiquicidin, ribozomal protein L30-L39 ve S19, histonlar H1.5 ve H2B ve eozinofilik katyonik protein bulunmaktadır (14,71,73).

2.2.2.1. Defensinler

Memelilerde en önemli antimikrobiyal peptit grubu defensinlerdir (11,70). Defensinler katyonik, 30-40 amino asitten oluşan, arjininden zengin, β-tabakalı katlantı gösteren, moleküler ağırlıkları 3.5-6 kDa arasında olan ve altı sistein rezidüsünün oluşturduğu üç disülfid köprüsü içeren moleküllerdir (13-15,71,75-77). Bilinen tüm insan defensin genleri 8. kromozomda telomer bölgesine yakın p22-23.1

bölgesinde bulunmaktadırlar (15). Sistein rezidülerine ve disülfid bağlarının yerleşimine göre α , β ve teta (θ) defensinler olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar (15,70). Defensin alt gruplarının özellikleri Tablo 8’de verilmiştir (11,15,71,73,76-80). Teta defensinler insanlarda tanımlanmamıştır (11).

Tablo 8: Alfa ve beta defensinlerin özellikleri

	α -defensinler	β -defensinler
Amino asid sayısı	29-35	35
Moleküler ağırlık	3-5 kDa	4-6 kDa
Disülfid bağların yerleşimi	1-6,2-4,3-5	1-5,2-4,3-6
Gen sayısı	11	28

Defensinlerin birçok bakteri, mantar, protozoa ve bazı zarflı virüsleri öldürme ve/veya inaktive etme yetenekleri bulunmaktadır (11,13-15). Bunun yanı sıra monositler, polimorfonükleer lökositler ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterirler ve edinsel immun cevabı güçlendirirler (15). Birçok mikroorganizmaya karşı yüksek mikrobisidal etkilerinden dolayı defensinlerin gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde antibiyotik olarak kullanılmaları düşüncesi ilgi çekmektedir (16).

Defensinler de katyonik ve amfifilik özelliklerinden dolayı diğer antimikrobiyal peptitler gibi mikroorganizmaların membranlarındaki negatif yüklü moleküllere etki ederler (13,81). Bunlar Gram negatif bakterilerde lipopolisakkaritler (LPS), Gram pozitiflerde polisakkaritler ve lipoteikoik asit (LTA) ve her iki tür bakterilerin iç membranında bulunan fosfolipitlerdir (79). Defensinler bakterisidal etkilerini μM düzeyde gösterirler (13). Bu etkileri ortamda fizyolojik konsantrasyondaki tuz (150 mM NaCl) varlığında azalmaktadır (11). Bu nedenle defensinlerin in vivo antimikrobiyal etkileri iyon yoğunluğunun düşük olduğu fagosit vakuolleri ile deri ve mukozal epitel yüzeylerinde gerçekleşmektedir (11). Bazı mikroorganizmalar, bakteriyel LPS veya LTA modifikasyonu, dış membran proteaz sentezi ve defensinlerin ekspresyonlarının baskılanması gibi defensinlerin etkisini yok edecek mekanizmalar geliştirmişlerdir (13,78).

2.2.2.1.1. α -Defensinler

İnsanlarda altı adet α -defensin eksprese edilmektedir. Bu defensinlerin özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir (14,15,70,71,76,79). Dört tanesi nötrofillerden izole edilmiştir ve bu nedenle "human neutrophile defensin" olarak isimlendirilmiştir (HNP 1-4) (14,76). Bu defensinler, insan nötrofillerindeki toplam proteinin %5-7'sini oluştururlar (13). Başlıca işlevleri ise fagosite edilen mikroorganizmaların oksijen bağımsız yol ile öldürülmesidir (13,76). Nötrofil defensinleri, kemik iliğindeki nötrofil öncül hücrelerinde büyük pre-propeptitler olarak sentezlenir, daha sonra işleminden geçerek dolaşımdaki nötrofillerde biyoaktif moleküller olarak saklanırlar (13).

Tablo 9: Alfa defensinlerin buldukları yerler ve işlevleri

α -defensinlerin yerleşimleri

HNP 1-3	Nötrofiller B hücreleri Doğal öldürücü hücreler Dalak Kornea Timus Verniks Amnion sıvısı
HNP 4 HD-5	Nötrofiller Paneth hücreleri Dişi ürogenital sistem epiteli Plasenta Fetal membran
HD-6	Paneth hücreleri Dişi ürogenital sistem epiteli

α -defensinlerin işlevleri

- Epitel kök hücrelerinin korunması
- İnce barsak kolonizasyonunun sayı ve bileşiminin düzenlenmesi
- Parakrin uyarı sistemi
- T hücreleri, immatür dendritik hücreler ve monositlerin kemotaksisi
- T hücrelerinden IFN- λ , IL-6 ve IL-10 salınımı
- Monositlerden TNF- α ve IL-1 β salınımı
- Alveolar makrofajlar, barsak ve akciğer epitel hücre zincirlerinden IL-8 salınımı
- Zarflı virüsler, Gram (-) ve Gram (+) bakterilere karşı mikrobisidal etki
- Yeni damar oluşumunun önlenmesi
- İnflamasyon ve anjiyogenez arasında bağlantı kurulması
- Mast hücre degranülasyonu
- Yara iyileşmesi

(HNP: insan nötrofil defensini, HD: insan defensini, IFN: interferon, IL: interleokün, TNF: tümör nekroz faktörü)

Enterik defansinler denilen ve “human defansin (HD)” olarak adlandırılan iki α -defansin (HD 5 ve HD6) başlıca Paneth hücrelerinde bulunur (14,70,71,76). Paneth hücreleri Lieberkühn kriptlerinin bazalinde yer alır ve en yoğun ileumda olmak üzere duodenumdan ileuma kadar yayılır (70,71). Bu dağılıma paralel olarak α -defansinler genellikle mide ve kolonda bulunmazken, ileumda ve daha az miktarlarda duodenum ve jejunumda gösterilmiştir (16,71). Paneth hücrelerindeki α -defansin ekspresyonu sürekli (70). İnce barsak α -defansinleri başlangıçta daha büyük öncül propeptitler olarak sentezlenir (70). Proteolitik kesilme ile 4-24 saat içinde aktif peptit, öncülünden ayrılır (70). Bu işlemde tripsinin görev aldığı düşünülmektedir (13,70,71). Parçalama işlemi muhtemelen ince barsak lümenine sekresyon sırasında veya sonrasında gerçekleşmektedir (70). Defansinlerin lümene salınımı Paneth hücrelerinin bakteriyel ürünlere cevabı olarak ortaya çıkmaktadır (70). Salınımın kontrolü mikrobiyal alıcılara bağlı olabilir. Bunlar bakteriyel lipopolisakkaritleri, proinflamatuvar sitokinleri ve kolinerjik agonistleri içerir (13). Son çalışmalar Paneth hücrelerinde bakteri tanıma reseptörlerinin varlığını göstermiş olup, ancak kesin işlevleri henüz tanımlanmamıştır (70).

2.2.2.1.2. β -Defansinler

Bugüne kadar beş grupta toplam 28 β -defansin geni tanımlanmıştır (71,79). Kromozom 8p22-23.1'deki grupta sekiz tane β -defansin geni bulunmaktadır: Human beta defansin (hBD) 1-4 ve defansin (Def) 105-108 (71,80). Tablo 10'da β -defansinlerin yerleşimleri ve görevleri gösterilmiştir (73,76,77,79,82,83).

Memelilerde ilk tanımlanan β -defansin trakeal antimikrobiyal peptit (TAP) olarak adlandırılmış ve sığırlarda saptanmıştır (84). İkinci olarak yine sığırlarda lingual antimikrobiyal peptit (LAP) izole edilmiştir (85). İnsanlarda gösterilen ilk β -defansin (hBD-1) ise diyaliz tedavisi alan hastaların hemofiltratlarından izole edilmiştir (83). İkinci üye hBD-2, ilk kez psoriatik deride tanımlanmıştır (86).

Epitel dokulardaki β -defansin genlerinin ekspresyonu enfeksiyon ve inflamasyondan etkilenmektedir (13). Bunlardan hBD-1 epitel dokuların yapısal bir parçası olup, hBD-2, hBD-3 ve hBD-4'ün ekspresyonu çeşitli bakteriyel ürünler (LPS, Gram pozitif bakteriler, Candida türleri) ve sitokinlere (IL-1, TNF- α) cevaben uyarılır.

Bu uyarı işlemi solunum yolu ve gastrointestinal epitel hücrelerindeki TLR-2 ve 4 aracılığı ile NF- κ B aktivasyonu üzerinden yapılmaktadır (14,15,71).

Tablo 10: Beta defensinlerin buldukları yerler ve işlevleri

β -defensinlerin yerleşimleri

hBD-1	Nötrofil ve diğer lökositler Plazma İdrar Hemofiltrat Akciğer Meme bezleri Tükürük bezleri Deri Timus	İnce barsak Testis Vajina Dişi genital sistem Plasenta Anne sütü Böbrek Pankreas Prostat
hBD-2	Nötrofil ve diğer lökositler Plazma İdrar Akciğer Barsak Ürogenital sistem Pankreas	Deri Kemik iliği Böbrek Mide Timus Karaciğer
hBD-3	Deri Tonsiller Nötrofil ve diğer lökositler Plazma İdrar Akciğer	Barsak Timus Uterus Böbrek Kalp İskelet kası
hBD-4,5,6	Epididim Plazma İdrar Mide antrumu Nötrofiller	Tiroid Akciğer Uterus Böbrek epiteli

β -defensinlerin işlevleri

- Bakteri, fungus, klamidy, zarflı virüslere karşı antimikrobiyal etki
- T hafıza hücreleri, immatür dendritik hücreler ve nötrofillerin kemotaksisi
- İmmatür dendritik hücrelerin matürasyonu
- Mast hücre kemotaksisi ve degranülasyonu

hBD: insan beta defensini

β -defensinlerden hBD-1 ve hBD-2 esas olarak Gram negatif bakterilere karşı mikrobisidal etki gösterir, Gram pozitiflere olan etkileri daha azdır (76). Başka bir defensin, hBD-3, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal peptid olup, birçok potansiyel patojen bakteriye ve *Candida albicans*'a karşı etkilidir (76). Normalde kolonda

nadiren eksprese olmakta, ancak Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte inflamasyonlu alanlarda artışı gözlenmektedir (87). İlk üç β -defensinin antimikrobiyal etkinlikleri karşılaştırıldığında, genel olarak hBD-3'ün hBD-1 ve 2'ye göre daha potent olduğu, ancak H. pilori'ye karşı etkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir (13).

2.2.2.1.3. Teta-defensinler

θ -defensinler sadece rhesus maymunlarında tanımlanmıştır (11). Dolaşımda bulunan 18 amino asit içeren mini defensinlerdir (11). Teta defensinler insanlarda tanımlanmamıştır (11).

2.3. *H. pilori* Enfeksiyonunda Defensinlerin Rolü

Doğuştan bağışıklık sistemi ve özellikle defensinlerin *H. pilori* enfeksiyonundaki rolü ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur (17-25). Bu antimikrobiyal peptitlerin anatomik bölge, gastrit ve peptik ülser varlığından olduğu kadar *H. pilori* enfeksiyonundan da etkilendiği bilinmektedir (88). Ancak, bu çalışmaların tümü erişkin yaş grubunda yapılmış olup, çocuklarda *H. pilori* ve defensin ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

H. pilori ile ilişkili farklı hastalıklarda mide sıvısı ve plazma defensin düzeyleri araştırılmıştır. Nishi ve arkadaşlarının (23) çalışmasında kronik gastrit, mide ülseri ve benign mide polipi olanlarda kontrollere göre mide sıvısında HNP 1-3 düzeyi daha yüksek iken, duodenal ülserli olgularda kronik gastriti olanlara göre daha düşük belirlenmiştir. Ancak, defensinlerin plazma düzeyleri hastalık gruplarına göre farklılık göstermemekte ve plazma ile mide sıvısındaki HNP 1-3 düzeyleri arasında ilişki bulunmamaktadır. Tüm hastalık grupları göz önüne alındığında, *H. pilori* ile enfekte olguların mide sıvısındaki HNP 1-3 düzeyleri, *H. pilori* ile enfekte olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (23).

Defensinlerin *H. pilori* enfeksiyonundaki histopatolojik bulgular ile ilişkileri de araştırma konusu olmuştur. *H. pilori* enfekte olguların mide antrum ve korpus örneklerinde değerlendirilen, kronik inflamasyon ile HNP 1-3 düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcut olup, atrofi ve intestinal metaplazinin mide sıvısındaki HNP 1-3 düzeylerine etkisi bulunmamaktadır (19). HNP 1-3 ile *H. pilori* yoğunluğu arasında da ilişki saptanmamıştır. Ancak mukozal nötrofil sayısı ile HNP 1-3 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmaktadır. Eradikasyon tedavisinden sonra mide sıvısındaki HNP 1-3 düzeylerinde anlamlı düşme gözlenmiştir. Eradikasyon sağlanamayan olgularda ise HNP 1-3 düzeylerinde değişiklik olmamaktadır (19).

Alfa defensinler dışında β -defensinlerin de *H. pilori* enfeksiyonundaki rollerine ilişkin erişkin çalışmaları bulunmaktadır (18,21,25). *H. pilori* mide epitel hücrelerindeki TLR-2, 4, 5 ve 9 aracılığı ile bağışıklık yanıtını başlatır (17). Bunun sonucunda β -defensinlerin, özellikle hBD-2'nin üretiminin arttığı in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (13,17,25). Hamanaka ve arkadaşlarının (25) çalışmasında *H. pilori* pozitif kişilerde hBD-2 mRNA'nın yüksek olduğu ve eradikasyon ile azaldığı gözlenmiştir. Mide kanser hücre zinciri (MKN45) kullanılarak yapılan çalışmalarda,

enfeksiyöz ajanlara cevap olarak hBD-2 mRNA indüksiyonu meydana geldiği, bu indüksiyonun *H. pilori* ile sınırlı olmayıp *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı da oluştuğu gösterilmiştir (18,21). Bu bulgu, hBD-2 uyarılmasının *H. pilori*'ye özgü olmadığını destekler.

Enfeksiyona cevaben oluşan bu antimikrobiyal peptitlerin *H. pilori*'ye etkileri konusunda çelişkili görüşler vardır. Bazı araştırmacılar kronik aktif gastriti ve uzun süreli diğer semptomları olanlarda α ve β defensinlerin yüksek bulunması nedeni ile bu moleküllerin *H. pilori* eradikasyonu için yeterli aktiviteye sahip olmadıklarını ileri sürmektedirler (17,20). Bir başka görüş de kronik enfeksiyon oluşturan *H. pilori* suşlarının antimikrobiyal peptitlere daha az duyarlı olduğudur (22).

H. pilori'ye karşı oluşan spesifik antikor cevabının enfeksiyondan korunmada önemli bir rolü olmadığını gösterilmesi üzerine, mide mukozasında bakteri ile temas sonucu tetiklenen doğuştan bağışıklık sisteminden faydalanmak düşüncesine dayalı aşı çalışmaları gündeme gelmiştir (78,89). *H. pilori*'nin ureB geninin intranazal yoldan verilmesi esasına dayanan DNA aşı uygulamasının koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu aşı ile sağlanan *H. pilori* kolonizasyonundaki azalmaya lokal immun cevapların katkısı olduğu ileri sürülmüştür (89). Başka bir hayvan çalışmasında da intramuskuler ve subkutan yoldan uygulanan aşının midede lokal sitokin ve defensin immun cevabı oluşturduğu gösterilmiştir (90).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu araştırmada, dispeptik yakınmalarla başvuran ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanarak mide biyopsi örnekleri alınan çocukların dosya bilgileri klinik, endoskopik ve histopatolojik açıdan retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, arşivlenmiş biyopsi örneklerinden alınan kesitlerde immunhistokimyasal yöntemle α -defensinlerden HNP 1-3 ekspresyon durumu değerlendirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Ocak 2005 ile Şubat 2006 tarihleri arasında Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi'ne karın ağrısı, bulantı, kusma, regürjitasyon ve şişkinlik hissi gibi dispeptik yakınmalarla getirilen ve etyolojiye yönelik olarak üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan çocuklar araştırma evrenini oluşturmuştur. Bu çocukların arasından, *H. pilori* ile enfekte olduğu belirlenenlerden 20 tanesi çalışma grubu olarak seçilirken, *H. pilori* negatif olanlardan benzer yaş ve cinsiyet özelliği gösteren 25 çocuk da kontrol grubuna dahil edilmiştir.

3.3 Veri Toplama

Hastalar mide biyopsi örneklerinde histopatolojik yöntemle gösterilen *H. pilori* varlığına göre *H.pilori* pozitif ve *H.pilori* negatif olmak üzere gruplandırıldı. Her iki gruptaki olguların hastane kayıtları incelenerek, başvurudaki yakınmaları, antropometrik ölçümleri, hemogloblin değerleri, endoskopik ve histopatolojik bulguları kaydedildi. Histopatolojik bulgular mevcut biyopsi örneklerinden yeniden değerlendirildi. Mide mukozasında α -defensin varlığı ve yoğunluğu için immunhistokimyasal boyama yapıldı.

Vücut ağırlığı ve boy ölçümleri aynı yaş ve cinste sağlıklı bir çocuğun 50 persantildeki standart (std.) değerleri ile karşılaştırılarak, "boya göre vücut ağırlığı

(Wt/Ht) % std.” ve “yaşa göre boy % std.” parametreleri hesaplandı. Malnütrisyon, Waterlow sınıflaması kriterlerine göre tanımlandı (91).

Hastaların hemoglobin düzeyleri yaş ve cinse göre normal değerler ile karşılaştırılarak, anemi “var” veya “yok” şeklinde tanımlandı.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi

Tüm hastalarda endoskopik inceleme intravenöz sedasyon anestezisi (propofol, midazolam) veya lokal anestezi (%10'luk lidocaine) uygulanarak gerçekleştirildi (Olympus QX 240, Tokyo, Japonya ve Fujinon EG-450PE5, Saitama, Japonya). Endoskopik incelemede mide mukozasının makroskopik görünümü yanı sıra, biyopsi örneğinde *H. pilori* varlığı, histopatolojik bulgular ve immunhistokimyasal boyama ile hBD-2 varlığı değerlendirildi. Öte yandan, mide antrumundan alınan biyopsi örneklerinde *H. pilori* varlığı hızlı üreaz testi ile de araştırıldı.

Makroskopik bulgular

Endoskopik olarak özofagus, mide ve duodenumun ilk iki kısmı incelenerek mukozadaki morfolojik değişiklikler kaydedildi (Tablo 11). Bu morfolojik değişikliklere dayanarak Sydney Sistemi'ne göre endoskopik gastrit ve duodenit sınıflaması yapıldı (92) (Tablo 12 ve 13).

Tablo11: İnflamasyonun endoskopik özellikleri

Ödem	Rugal hiperplazi
Eritem	Rugal atrofi
Noktasal	Damarsal yapılarda belirginleşme
Yaygın	İntramural kanamalar
Friabilite	Noktasal veya peteşiyal
Eksuda	Yaygın veya ekimotik
Noktasal	Nodülerite
Yaygın	İnce
Düz erozyon	Kaba
Kabarık erozyon	

Tablo 12: Endoskopik gastrit: Gastrik inflamasyonun endoskopik sınıflandırılması

Endoskopik (hafif/orta/ağır) eritematöz/eksudatif gastrit
Endoskopik (hafif/orta/ağır) düz eroziv gastrit
Endoskopik (hafif/orta/ağır) kabarık eroziv gastrit
Endoskopik (hafif/orta/ağır) atrofik gastrit
Endoskopik (hafif/orta/ağır) hemorajik gastrit
Endoskopik (hafif/orta/ağır) rugal hiperplastik gastrit
Endoskopik (hafif/orta/ağır) enterogastrik reflü gastriti

Tablo 13: Duodenal inflamasyonun endoskopik sınıflandırılması

Endoskopik (hafif/orta/ağır) eritematöz/eksudatif duodenit
Endoskopik (hafif/orta/ağır) eroziv duodenit
Endoskopik (hafif/orta/ağır) hemorajik duodenit
Endoskopik (hafif/orta/ağır) nodüler duodenit

Histopatolojik değerlendirme

Formalinde tespit edilip parafin bloklara gömülmüş biyopsi örneklerinden 4 µm'lik kesitler alınarak, hematoxilen eozin boyası ile boyandı. Ayrıca *H. pilori*'nin gösterilmesinde modifiye Giemsa boyası, intestinal metaplazinin değerlendirilmesinde ise Alcian Blue boyası kullanıldı. Işık mikroskopunda *H. pilori* varlığı, mononükleer ve polimorfonükleer hücre yoğunluğu, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi değerlendirilerek Sydney Sistemi'ne göre kronik gastrit skorlaması yapıldı (93) (Tablo 14). İlk üç histopatolojik bulgu derecelendirilirken, "yok, hafif, orta ve şiddetli" sırası ile "0, 1,2 ve 3" olarak skorlanmıştır.

Tablo14: Sydney Sistemi'ne göre kronik gastritin histopatolojik değişkenlerinin derecelendirilmesi

H. pilori yoğunluğu (yok, hafif, orta, şiddetli)
Kronik inflamasyon (yok, hafif, orta, şiddetli)
Nötrofil infiltrasyonu (yok, hafif, orta, şiddetli)
İntestinal metaplazi (yok, var)
Glandüler atrofi (yok, var)

İmmunohistokimyasal inceleme ile α-defensin (HNP 1-3) araştırılması

İmmunohistokimyasal inceleme için aynı parafin bloklardan, poly-L-lysin kaplı lamlar üzerine 4 µm'lik kesitler alındı. Daha sonra kesitler ksilen içinde deparafinize edildi. Endojen peroksidaz aktivitesini bloklamak için, %0.3'lük hidrojen peroksidaz solüsyonu kullanıldı. Tripsin ile muamele edildikten sonra, HNP 1-3'e karşı primer monoklonal antikor (MCA1465, Serotec, İngiltere) kullanılarak avidin-biotin-peroksidaz metodu uygulandı. Daha sonra kesitler fosfat tamponlu salinle yıkandıktan sonra, sekonder antikor ile (DAKO, Glostrup, Danimarka) muamale edildi ve fosfat tamponlu salinle yıkandı. %0.03'lük 3-3'diaminobenzidin tetrahidroklorid

(Sigma, St. Louis, MO) ile peroksidaz aktivitesi gözlemlendi. Hematoksilende karşıt boyama yapıldıktan sonra kesitler lamel ile kapatıldı. Uygun doku kesitleri pozitif ve negatif kontrol boyaması için kullanıldı.

Her kesitte 10x büyütme ile rastlantısal olarak 3 büyük büyütme alanı değerlendirildi. Artefaktlı olarak boyanan kenarlar değerlendirilmedi. Boyanma skorlaması için nötrofillerde kahverenkli sitoplazmik boyanma pozitif boyanma olarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu ve boyanma dağılımı 0–4 arasında skorlandı. Her iki parametreden elde edilen skorlar birbiriyle çarpılarak, her bir olgu için “dağılım x yoğunluk” skoru elde edildi. Bu değer 4’ ün altında ya da 4’ e eşit ise “zayıf”, 4’ ün üzerinde ise “kuvvetli boyanma” olarak değerlendirildi (94).

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

H. pilori pozitif ve negatif gruplar malnütrisyon, anemi, histopatolojik bulgular ve HNP 1-3 boyanması bakımından karşılaştırıldı. Öte yandan, *H. pilori* yoğunluğu, histopatolojik bulgular ve HNP 1-3 boyanma şiddeti arasında ilişki varlığı da araştırıldı. Ayrıca, olgular defensin pozitif ve defensin negatif olarak da gruplandırıldı ve bu iki grup yaş, cins, malnütrisyon, anemi ve histopatolojik bulgular açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme “Scientific Package for Social Sciences” (SPSS 11.0) programı ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenlerin dağılımı için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Sayımla belirlenen verilerin gruplandırılmış olarak karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun ölçümlerinin ortalama değerleri “Mann-Whitney U” ile karşılaştırıldı. İki değişken arasındaki ilişkinin varlığı “Kendall Sıra Korelasyonu Analizi” ile incelendi. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

H. pilori pozitif ve *H. pilori* negatif gruplardaki olgular yaş ve cins bakımından farklı değildi (Tablo 15).

Tablo 15: *Helikobakter pilori* pozitif ve *Helikobakter pilori* negatif grupların yaş ve cinsiyet özellikleri.

	<i>H. pilori</i> pozitif (n=20)	<i>H. pilori</i> negatif (n=25)	p
Yaş (yıl)			
Ortalama \pm SD	13.1 \pm 2.9	11.4 \pm 4.5	0.349
Cins [N (%)]			
Kız	9 (%45)	16 (%64)	
Erkek	11 (%55)	9 (%36)	0.239

Tüm çocuklar göz önüne alındığında, en sık başvuru nedeni karın ağrısı (%60) olarak saptandı. Her iki gruptaki olguların başvuru yakınmalarına göre dağılımı Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16: *Helikobakter pilori* pozitif ve *Helikobakter pilori* negatif grupların başvuru semptomları.

Semptom	<i>H. pilori</i> pozitif n (%)	<i>H. pilori</i> negatif n (%)
Karın ağrısı	14 (70)	13 (52)
Bulantı / kusma	5 (25)	9 (36)
Şişkinlik hissi	1 (5)	1 (4)
Regürjitasyon	-	2 (8)

Antropometrik verilere göre belirlenen malnütrisyon sıklığı *H. pilori* pozitif grupta %45 (9/20), *H. pilori* negatif grupta %41.7 (10/24) olup, iki grup arasında malnütrisyon bakımından farklılık saptanmadı (p=1.000). Malnütrisyon tiplerinin dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir.

H. pilori pozitif ve *H. pilori* negatif gruplar anemi bakımından karşılaştırıldıklarında, gerek hemogloblin düzeyleri, gerekse anemik hastaların oranları iki grup arasında farklı bulunmamıştır (Tablo 18).

Tablo 17: Gruplara göre malnütrisyon tiplerinin dağılımı.

	<i>H. pilori</i> pozitif grup (n=20)	<i>H. pilori</i> negatif grup (n=24)
Hafif derecede akut malnütrisyon	6 (%30)	4 (%16.7)
Hafif derecede kronik malnütrisyon	2 (%10)	2 (%8.3)
Kronik zeminde akut malnütrisyon	1 (%5)	3 (%12.5)
Ağır derecede kronik malnütrisyon	-	1 (%4.2)

Tablo 18: *Helikobakter pilori* pozitif ve *Helikobakter pilori* negatif gruplarda hemoglobin düzeyleri ve anemik hastaların oranları.

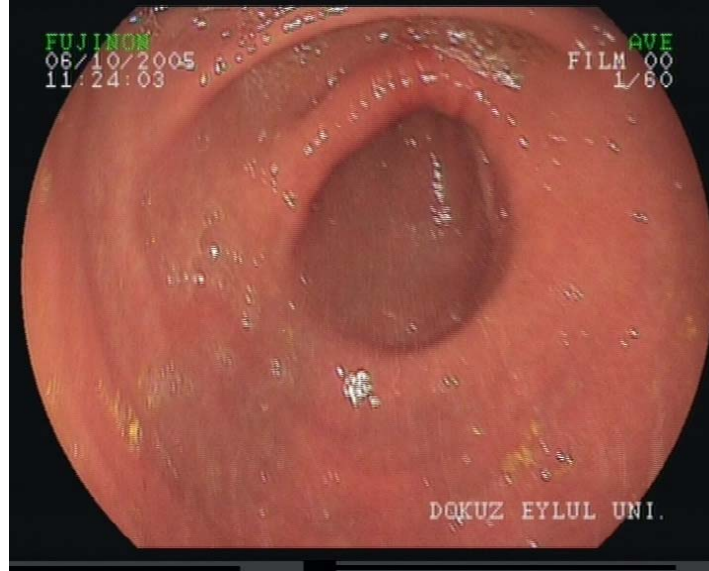
	<i>H. pilori</i> pozitif grup (n=19)	<i>H. pilori</i> negatif grup (n=24)	p
Hemoglobin (g/dL)	12.7 ± 1.4	13.1 ± 1.0	0.230
Anemik hasta oranı [n (%)]	4 (%21.1)	2 (%8.3)	0.380

Gruplardaki endoskopik tanıları Tablo 19’da gösterilmiştir. Her iki grupta en sık endoskopik tanı eritematöz/eksudatif gastrit (%73.3) idi (Şekil 4). *H. pilori* pozitif gruptaki bir hastada hem eritematöz gastrit hem de duodenal ülser mevcut olup, bu hasta eritematöz/eksudatif gastrit grubuna dahil edilmiştir. Öte yandan, *H. pilori* enfeksiyonu lehine bir bulgu olarak kabul edilen antral nodülerite (95) *H. pilori* pozitif grupta (15/20-%75), negatif gruba (1/24-%4) göre yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Şekil 5’de antral nodülerite saptanan bir olgunun endoskopik görüntüsü izlenmektedir.

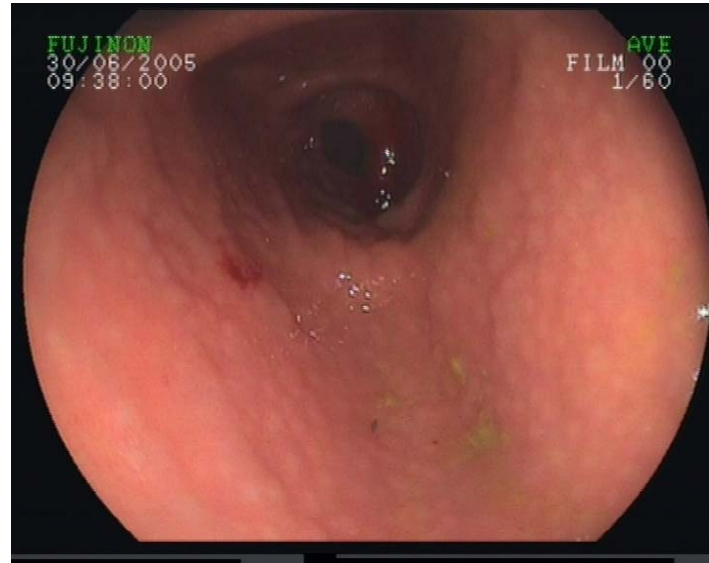
Tablo 19: *Helikobakter pilori* pozitif ve *Helikobakter pilori* negatif grupların endoskopik tanıları.

Tanı	<i>H. pilori</i> pozitif n (%)	<i>H. pilori</i> negatif n (%)
Eritematöz/eksudatif gastrit	17 (%85)	16 (%64)
Kabarık eroziv gastrit	2 (%10)	-
Eritematöz/eksudatif duodenit	1 (%5)	1 (%4)
Özofajit	-	1 (%4)
Normal	-	7 (%28)

Hızlı üreaz testi 44 hastaya uygulanmış olup, 22 olguda pozitif bulunmuş idi. Histolojik inceleme *H.pilori* varlığı için altın standart olarak kabul edildiğinden, hızlı üreaz test sonuçları histolojik değerlendirme sonuçları ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %80, özgüllüğü %75, olumlu öngörü değeri %72.7, olumsuz öngörü değeri %81.8 ve olabilirlik oranı 3.2 bulunmuştur (Tablo 20).



Şekil 4: Endoskopik eritematöz/eksudatif gastrit saptanan bir hastamızın (N.E.B.) endoskopik görüntüsü



Şekil 5: *Helikobakter pilori* pozitif gruptan bir olgunun endoskopik incelemesinde antral nodülarite görünümü (E.Ö.)

Tablo 20: *Helikobakter pilori* varlığını değerlendirmede hızlı üreaz testinin histopatolojik inceleme ile karşılaştırılması.

	Histopatolojik olarak <i>H.pilori</i> (+)	Histopatolojik olarak <i>H.pilori</i> (-)
Hızlı üreaz testi (+)	16	6
Hızlı üreaz testi (-)	4	18

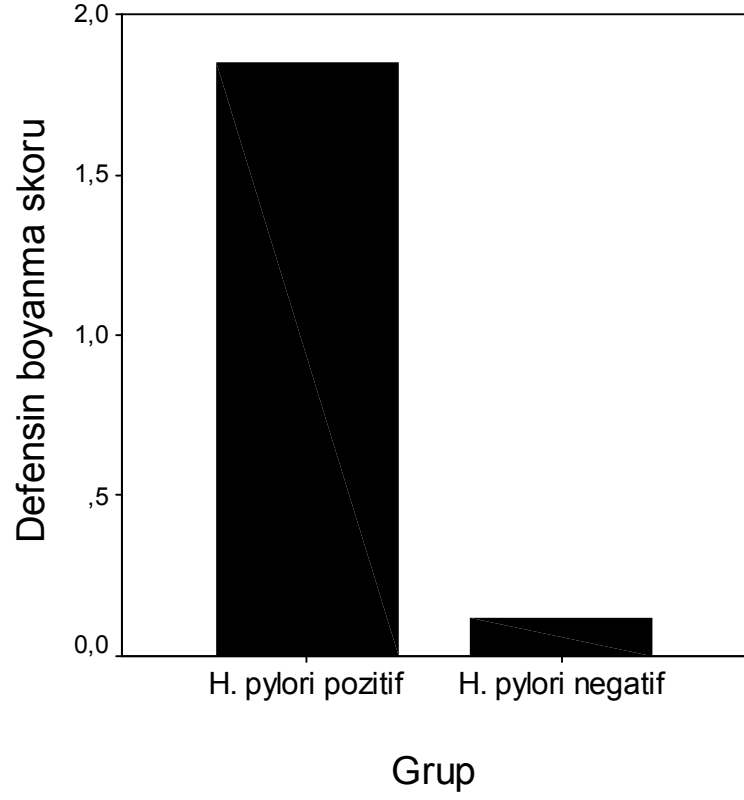
Histopatolojik incelemede kronik inflamasyon ve nötrofil yoğunluğu, *H. pilori* pozitif grupta anlamlı yüksek bulundu (Tablo 21). *H. pilori* negatif grupta hiçbir olguda nötrofil infiltrasyonu mevcut değilken (0/25), *H. pilori* pozitif gruptaki olguların biri dışında hepsinde nötrofil infiltrasyonu görüldü (19/20) ($p<0.001$). Her iki gruptaki olguların hiçbirinde intestinal metaplazi veya glandüler atrofi saptanmadı.

Tablo 21: *Helikobakter pilori* pozitif ve negatif gruplarda histolojik bulgular.

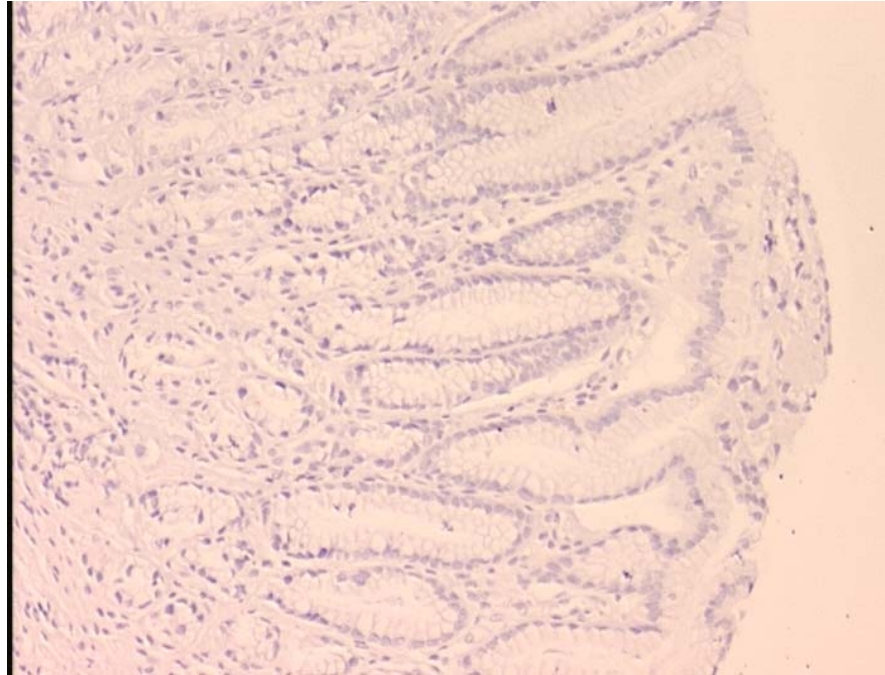
	H. pilori pozitif grup (n=20)	H. pilori negatif grup (n=25)	p
Kronik inflamasyon	2.4±0.5	1.3±0.5	<0.001
Nötrofil yoğunluğu	1.2±0.5	0±0	<0.001
İntestinal metaplazi	-	-	
Glandüler atrofi	-	-	

İmmunhistokimyasal olarak boyanan α -defensin yoğunluğu da, kronik inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonuna paralel olarak, *H. pilori* pozitif grupta *H. pilori* negatif gruba göre yüksek bulundu (sırası ile 1.9±0.4 ve 0.1±0.3; $p<0.001$) (Şekil 6).

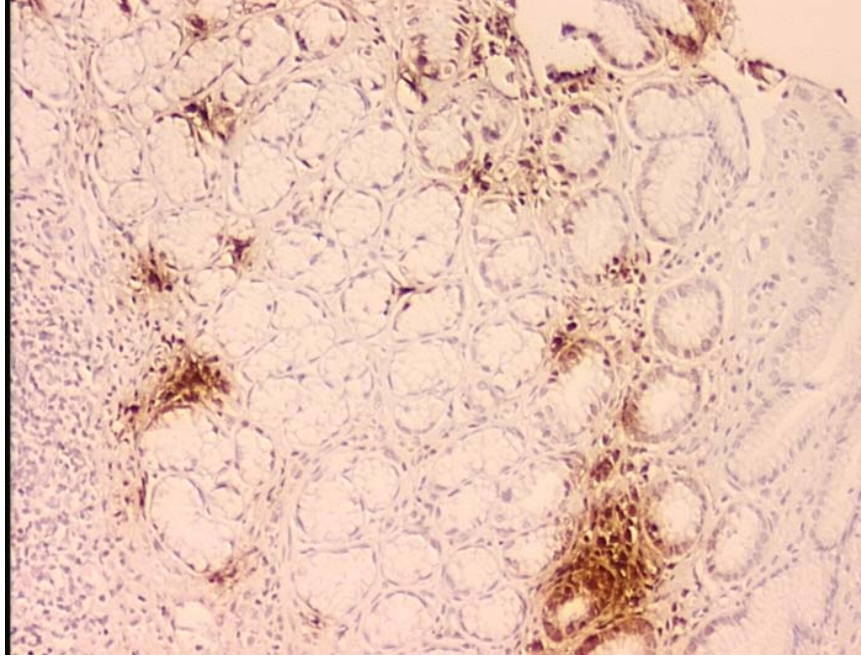
H. pilori negatif gruptaki olguların yalnızca üçünde α -defensin boyanması mevcut olup (3/25), *H. pilori* pozitif gruptaki hastaların tümünde α -defensin boyanması pozitif sonuç verdi (20/20) ($p<0.001$). *H. pilori* pozitif ve negatif grupta inflamasyon ve defensin boyanması Şekil 7-9'da gösterilmiştir.



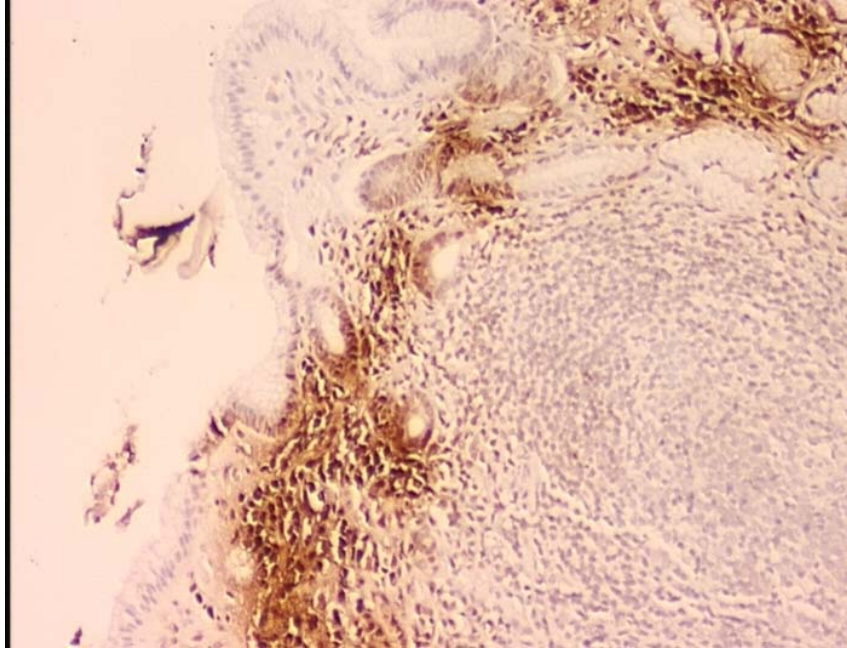
Şekil 6: *Helikobakter pylori* pozitif ve negatif gruplarda antral mukozada α -defensin boyanma yoğunluğu skoru.



Şekil 7: *Helikobakter pylori* negatif olan ve defensin boyanması olmayan bir olgumuzda (E.P.) inflamasyon görüntüsü (Hematoksilen eozin, x 100)



Şekil 8: Hafif şiddette *Helikobakter pilori* yoğunluğu, inflamasyonu ve α -defensin boyanması olan bir olgunun (C.Ö.) histopatolojik görüntüsü (x100)



Şekil 9: Orta şiddette *Helikobakter pilori* yoğunluğu ve defensin boyanması ile birlikte şiddetli inflamasyonu olan bir olgunun (E.Y.) histopatolojik görüntüsü (x100)

H. pylori pozitif grupta *H. pylori* yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyonu, kronik inflamasyon ve α -defensin boyanma şiddeti arasında ilişki araştırıldığında, yalnızca nötrofil infiltrasyonu ile pozitif ilişkisi olduğu saptandı (sırası ile $r=0.554$, $p=0.011$; $r=0.032$, $p=0.895$ ve $r=0.183$, $p=0.440$).

Olgular α -defensin boyanması gösterip göstermediklerine göre gruplandırıldıklarında 23 çocukta boyanma saptanmıştı. α -Defensin boyanan ve boyanmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı mevcut değildi. Ancak defensin pozitif grupta, nötrofil infiltrasyonu ve kronik inflamasyon anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 22). Nötrofil infiltrasyonu defensin negatif grupta hiç görülmezken (0/22), defensin pozitif gruptakilerin %82.6 (19/23)'sında nötrofil infiltrasyonu saptandı.

Hemoglobin düzeyi belirlenmiş çocuklar göz önüne alındığında, α -defensin pozitif ve negatif gruplarda gerek ortalama hemoglobin [sırası ile 12.8 ± 1.3 ve 13.1 ± 1.0 g/dL; $p=0.188$] ve gerekse anemi sıklığı [sırası ile 4/22 (%18.2) ve 2/21 (%9.5); $p=0.355$] farklı bulunmamıştır (Tablo 23). Malnütrisyon sıklığı da α -defensin pozitif ve negatif gruplarda benzer saptanmıştır [sırası ile 11/23 (%47.8) ve 8/21 (%38.1); $p=0.361$] (Tablo 23).

Tablo 22: Alfa defensin pozitif ve negatif gruplardaki olguların yaş, cinsiyet ve histopatolojik bulgular yönünden karşılaştırılması.

	Defensin pozitif grup n=23	Defensin negatif grup n=22	p
Yaş	12.5±3.7	11.8±4.2	0.617
Cinsiyet (K/E)	11/12	14/8	0.373
Kronik inflamasyon	2.3±0.5	1.2±0.4	<0.001
Nötrofil infiltrasyonu	1.0±0.6	0.0	<0.001

Tablo 23: Alfa defensin pozitif ve negatif gruplardaki olguların anemi ve malnütrisyon sıklığı bakımından karşılaştırılması.

	Defensin pozitif grup	Defensin negatif grup	p
	n=22	n=21	
Hemoglobin (g/dL) (ort ± SD)	12.8±1.3	13.1±1.0	0.188
Anemi sıklığı (%)	4/22 (%18.2)	2/21 (%9.5)	0.355
	n=23	n=21	
Malnütrisyon sıklığı [n (%)]	11/23 (%52.4)	8/21 (%38.1)	0.361

5.TARTIŞMA

H. pilori enfeksiyonunda bölgesel doğuştan savunma mekanizmalarının rolü, son zamanlarda üzerinde sıkça durulan bir konudur (9,10). Ancak bu alandaki çalışmalar yalnızca erişkin hastalarda gerçekleştirilmiş olup, çocukluk yaş grubunda günümüze kadar yapılmamıştır.

Çocuklarda doğuştan bağışıklık mekanizmalarının olgunlaşmasının tam olmadığı ve bu durumun gastrointestinal sistem için de geçerli olduğu bildirilmektedir (96-101). *H. pilori* enfeksiyonunun sıklığı ise çocukluk yaş grubunda yüksek olup, ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır (1,2,37,42). Bu noktadan hareketle, bu çalışmada bir yandan çocuklarda *H. pilori* enfeksiyonuna cevap olarak gastrointestinal sistemde ortaya çıkan doğuştan bağışıklık yanıt durumunun değerlendirilmesi, diğer yandan bu bağışıklık sistemindeki immatüritenin çocuklarda artmış *H. pilori* prevalansı ile ilişkisi olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

H. pilori enfeksiyonuna karşı doğuştan bağışıklık mekanizmaları arasında defensinlerin önemli bir rol oynadığı ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda *H. pilori* enfeksiyonu sırasında mide mukozasında α -defensinlerden HNP 1-3 ekspresyonunun arttığı bildirildiğinden (19,23), çalışmamızda *H. pilori* enfeksiyonu olan semptomatik çocuklar ile benzer yaş ve cinsteki *H. pilori* enfeksiyonu olmayan çocuklarda gastrik mukozada HNP 1-3 ekspresyonu ve bunun diğer histopatolojik bulgularla ilişkisi karşılaştırılmıştır.

H. pilori enfeksiyonunun çoğunlukla asemptomatik olduğu, ancak duodenal ülserle neden olduğunda semptom verdiği bildirilmiştir (2,8,28). *H. pilori* enfeksiyonunu, tekrarlayan karın ağrısı ile ilişkilendiren ve *H. pilori* enfeksiyonunda en sık semptomun karın ağrısı olduğunu bildiren yayınlar olmasına karşılık, herhangi bir dispeptik semptomun *H. pilori* enfeksiyonuna spesifik olmadığı da ileri sürülmüştür (31,47,102,103). Çalışmamızdaki çocukların başvuru semptomları irdelendiğinde *H. pilori* pozitif ve negatif gruplarda yakınmaların benzer olduğu ve bizim verilerimizde de *H. pilori* enfeksiyonuna özgü yakınmanın olmadığı gözlenmektedir.

H. pilori ile enfekte olan ve olmayan gruplar malnütrisyon ve anemi sıklığı bakımından istatistiksel olarak farklı bulunmamasına rağmen, anemi sıklığı *H. pilori* pozitif grupta (%21.1), negatif gruba göre (%8.3) belirgin yüksektir. Literatürde de *H. pilori* enfeksiyonu olanlarda anemi sıklığının arttığı bildirilmiştir (5,44). Demir desteği

verilmeksizin, *H. pilori* eradikasyonu ile anemide düzelme saptanması da *H. pilori* ile demir eksikliği anemisinin ilişkisini desteklemiş olup, en son olarak 2005 yılında Kanada Helikobakter Çalışma Grubu tarafından oluşturulan uzlaşma raporunda altta yatan başka neden bulunamayan dirençli demir eksikliği anemisi vakalarında *H.pilori* enfeksiyonu düşünülmesi gerektiği kabul edilmiştir (63,64). Ülkemizde benzer yaş grubundaki normal çocuklarda bildirilmiş olan demir eksikliği anemisi oranları çok değişken olup, çalışma grubumuzdaki *H. pilori* pozitif gruptaki anemi sıklığına göre çok düşük (%1.5) veya çok yüksek değerler (%49.9) bildirilmiştir (104,105). *H. pilori* enfeksiyonu ve anemi ilişkisi konusunda ülkemiz verilerini yansıtan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda *H. pilori* pozitif ve negatif gruplar arasında malnütrisyon sıklığı benzer olup, literatürde bunu destekleyen ve karşısında olan yayınlar mevcuttur (50,51-54). Ancak çalışma grubumuzdaki *H. pilori* pozitif çocukların malnütrisyon oranı, aynı yaştaki Türk çocuklarında bildirilenlerden (%8-30) oldukça yüksektir (106,107). Bu, *H. pilori* enfeksiyonu ile ilişkili olmayıp olguların dispeptik şikayetleri nedeniyle oral alımlarının azalmasıyla ilişkili olabilir. Serimizde akut malnütrisyonun daha belirgin olması bu savı desteklemektedir.

Çalışmamızda dispeptik yakınmalar nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan 45 çocuğun %73.3'ünde endoskopik eritematöz/eksudatif gastrit saptanmıştır. Literatürde de endoskopik eritematöz/eksudatif gastrit en sık görülen gastrit tipi olarak bildirilmektedir (92). Ayrıca, antral nodülerite *H. pilori* pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek (%75) bulunmuştur. Esasen *H. pilori* negatif grupta antral nodülerite hemen hiç yoktu (%4). Bu bulgu, literatürde antral nodüleritenin *H. pilori* enfeksiyonunun varlığını kuvvetle düşündüren bir gösterge olduğu yönündeki bilgiler ile örtüşmektedir (95,102,103).

H. pilori enfeksiyonu tanısında kullanılabilen çok sayıda invaziv ve invaziv olmayan test mevcuttur. Altın standart yöntem olarak özofagogastroduodenoskopi ve gastrik biyopsi kabul edilmekte ve bu nedenle diğer testlerin doğruluğu histolojiye göre belirlenmektedir (1). Bakterinin üreaz enzimi üretmesine dayalı hızlı üreaz testinin olumlu öngörü değeri %50, olumsuz öngörü değeri %97-98 ve duyarlılığı %89 olarak bildirilmektedir (6,47). Çalışmamızda histolojik inceleme sonuçları ile karşılaştırıldığında hızlı üreaz testinin olumsuz öngörü değeri (%81.8) ve duyarlılığı (%80) literatüre kıyasla daha düşük, ancak olumlu öngörü değeri (%72.7) daha yüksek bulunmuştur. Öte yandan, hızlı üreaz testi sonuçlarının alınan doku sayısı,

biyopsi yeri, bakteriyel yük ve öncesinde antibiyotik veya proton pompa inhibitörü kullanımı ile değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (6). Bu değişkenlik, bizim bulgularımız ile literatürde bildirilen sonuçlar arasındaki farklılığın nedeni olabilir.

Çocuklarda *H. pilori* enfeksiyonunun, mide mukozasında artmış mononükleer hücre ve nötrofil infiltrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (108). Ayrıca *H. pilori* yoğunluğu ile kronik inflamasyon derecesi ve nötrofil infiltrasyon yoğunluğu koşut bulunmuştur (95,108-110). Bu histopatolojik bulgulardan nötrofil yoğunluğunun hemen hemen sadece *H. pilori* enfeksiyonunda görüldüğü ifade edilmektedir (93). Bu literatür bilgileri ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da *H. pilori* pozitif grupta kronik inflamasyon ve nötrofil yoğunluğu *H. pilori* negatif gruba göre yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, *H. pilori* yoğunluğunun histopatolojik bulgular ile ilişkisi araştırıldığında, kronik inflamasyon ile değil nötrofil infiltrasyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ki bu da literatürdeki veriler ile uyumludur (93,95,110). Histopatolojik değerlendirme sonucunda hiç bir olgumuzda intestinal metaplazi veya glandüler atrofi saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda da intestinal metaplazi ve glandüler atrofinin çocukluk yaş grubunda nadir görüldüğü bildirilmiştir (109,110).

Mide mukozasında HNP 1-3 ekspresyonu *H. pilori* pozitif gruptaki olguların tümünde mevcut iken, *H. pilori* negatif grupta sadece üç olguda saptanmıştır. Bu bulgu çocukluk çağında HNP 1-3 ekspresyonunda *H. pilori* enfeksiyonunun tetikleyici rolünü açıkça ortaya koymaktadır. Elde ettiğimiz bulgular, literatürde erişkin hastalarda tarif edilenler ile uyumludur (19,23). Literatürde sözü edilen çalışmalarda α -defensin varlığı PCR yöntemi ile de bakılmakta ve çalışmayı zenginleştirmektedir, ancak bizim çalışmamızda PCR yöntemi ekonomik nedenlerle uygulanamamıştır.

Hastalar α -defensin (HMP 1-3) ekspresyonu varlığına göre gruplandırıldığında, histopatolojik bulguların HNP 1-3 pozitif olanlarda belirgin olarak daha şiddetli olduğu göze çarpmaktadır. Bu bulgu, α -defensin ekspresyonunun *H. pilori* eradikasyonunu sağlayamadığı ve enfeksiyona karşı koruyucu rolü olmadığı savını desteklemektedir (17,20). Diğer yandan, Isomoto ve arkadaşları (19) da α -defensin ekspresyonu ile mide mukozasında nötrofil infiltrasyonu ve kronik inflamasyon bulgularının pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. HNP 1-3'ün esas olarak nötrofillerden salgılanıyor olması nedeniyle α -defensin varlığının, inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olması beklenen bir bulgudur. Ayrıca α -defensinlerin T lenfositler ve monositler üzerine kemotaktik etkisi de, bu ilişkiye kronik enflamasyon ön planda olmak üzere katkıda bulunuyor olabilir.

Sonuç olarak, erişkinlerde olduğu gibi, çocukluk yaş grubunda da *H. pylori* enfeksiyonu gastrik mukozadaki α -defensin ekspresyonunu tetiklemekte olup, ekspresyon derecesi bakteri kolonizasyonunun yoğunluğundan bağımsızdır. Çalışmamızda mukoza yangısı şiddetli olan çocuklarda α -defensin ekspresyonu daha belirgindir. Erişkinlere benzer şekilde artmış bulunan α -defensin ekspresyonunun *H. pylori* enfeksiyonu eradikasyonu üzerine etkisi ise net değildir. Defensinlerin erişkinde *H. pylori* eradikasyonu için yeterli aktiviteye sahip olmadıkları şeklindeki görüş çocuklar için de geçerli olabilir. Çocukluk ağındaki *H. pylori* enfeksiyonu sıklığının ileri yaşlara göre daha yüksek olması mide dokusunda doğuştan bağışıklık sisteminin bir parçası olan α -defensin cevabıyla açıklanamamaktadır.

6. SONUÇLAR

Dispeptik yakınmalarla başvurup etiyojolojiye yönelik olarak üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan ve *H. pilori* pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılan olguların α -defensin (HNP 1-3) ekspresyonu ve bu ekspresyonun, kronik inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonu gibi histopatolojik bulgular ile ilişkisinin araştırılması amaçlanan çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

1. *H. pilori* pozitif (n=20) ve *H. pilori* negatif (n=25) gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı yoktu.
2. Tüm çocuklarda en sık başvuru nedeni karın ağrısı idi. Bu *H. pilori* enfeksiyonunda en sık semptomun karın ağrısı olduğunu söyleyen yayınlar ile uyumlu idi.
3. Antropometrik verilere göre belirlenen malnütrisyon sıklığı *H. pilori* pozitif grupta %45, *H. pilori* negatif grupta %41.7 olup, iki grup arasında malnütrisyon bakımından farklılık saptanmadı. Her iki grupta da en sık olarak akut malnütrisyon mevcuttu. *H. pilori* pozitif çocukların malnütrisyon oranı, aynı yaştaki Türk çocuklarında bildirilenlerden (%8-30) yüksek bulunmuştur. Bu, *H. pilori* enfeksiyonu ile ilişkili olmayıp olguların dispeptik şikayetleri nedeniyle oral alımlarının azalmasıyla ilişkili olabilir.
4. *H. pilori* pozitif ve *H. pilori* negatif grupların hemoglobin düzeyleri ve anemi sıklığı farklı bulunmamıştır.
5. Her iki grupta en sık endoskopik tanı eritematöz/eksudatif gastrit idi. Bu bulgu literatür bilgisi ile örtüşmektedir.
6. Antral nodülarite *H. pilori* pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%75). Bu bulgu, antral nodülaritenin *H. pilori* enfeksiyonunun varlığını kuvvetle düşündüğü savını desteklemektedir.
7. Hızlı üreaz testi sonuçları histolojik değerlendirme sonuçları ile karşılaştırıldığında hızlı üreaz testinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %75, olumlu öngörü değeri %72.7, olumsuz öngörü değeri %81.8 ve olabilirlik oranı 3.2 bulunmuştur.
8. Histopatolojik incelemede kronik inflamasyon ve nötrofil yoğunluğu, *H. pilori* pozitif grupta anlamlı derecede yüksek idi. *H. pilori* pozitif gruptaki hastaların

biri dışında hepsinde nötrofil infiltrasyonu görüldü. Her iki gruptaki olguların hiçbirinde intestinal metaplazi veya glandüler atrofi saptanmadı.

9. α -defensin yoğunluğu, kronik inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonuna paralel olarak, *H. pilori* pozitif grupta *H. pilori* negatif gruba göre yüksek bulundu. *H. pilori* negatif gruptaki olguların yalnızca üçünde α -defensin boyanması varken (3/25), *H. pilori* pozitif gruptaki olguların tümünde α -defensin boyanması pozitif sonuç verdi (20/20).
10. α -defensin pozitif ve negatif gruplarda ortalama hemoglobin düzeyleri, anemi ve malnütrisyon sıklığı benzer saptandı.
11. *H. pilori* pozitif grupta bakteri yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyonu arasında pozitif ilişki saptandı. Defensin pozitif boyanan 23 olguda nötrofil infiltrasyonu ve kronik inflamasyon defensin negatif olgulara göre yüksek bulundu. Ayrıca defensin negatif grupta nötrofil infiltrasyonu hiç bir olguda gözlenmezken, defensin pozitif grupta bu oran %82.6 idi. Bu da çocuklarda *H. pilori* enfeksiyonunda α -defensin ekspresyonunun akut ve kronik inflamasyon eşliğinde arttığına göstergesidir.

KAYNAKLAR

1. Gold BD, Blecker U. Gastritis and ulcers in children. In: Pediatric Gastrointestinal Disease (2nd edn). Wyllie R, Hyams JS (eds). WB Saunders Company, Philadelphia, 1999, pp: 221-243.
2. Rowland M, Bourke B, Drumm B. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. In: Pediatric Gastrointestinal Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management (4th edn). Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). BC Decker Inc., Ontario, 2004, pp: 491-512.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP ve ark; European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection-The Maastricht 2-2000 consensus report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-80.
4. Kivi M, Tindberg Y. Helicobacter pylori occurrence and transmission: A family affair? Scand J Infect Dis 2006; 38: 407-17.
5. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F ve ark. Helicobacter pylori infection in children and adolescents: Working group report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: S128-33.
6. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ ve ark. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 490-7.
7. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 30: 207-13.
8. Vandenplas Y. The role of Helicobacter pylori in paediatrics. Curr Opinion Infect Dis 2001, 14: 315-321.
9. Hase K, Murakami M, Iimura M, Cole SP ve ark. Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against Helicobacter pylori. Gastroenterology 2003; 125: 1613-25.
10. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, Kobayashi M ve ark. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against Helicobacter pylori infection. Science 2004; 305: 1003-6.

11. Froy O. Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor-dependent and independent signalling pathways. *Cell Microbiol* 2005; 7: 1387-97.
12. Lamarque D, M Peek R Jr. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8: 21-30.
13. Dommert R, Zilbauer M, George JT, Bajaj-Elliott M. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract. *Mol Immunol* 2005; 42: 903-12.
14. Eckmann L. Defence molecules in intestinal innate immunity against bacterial infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:147-151.
15. Fellermann K, Stange EF. Defensins- innate immunity at the epithelial frontier. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 771-6.
16. Frye M, Bargon J, Lembcke B, Wagner TO ve ark. Differential expression of human alpha- and beta-defensins mRNA in gastrointestinal epithelia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 695-701.
17. Lee SK, Josenhans C. *Helicobacter pylori* and the innate immune system. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 325–34.
18. Wada A, Mori N, Oishi K, Hojo H ve ark. Induction of human β -defensin-2 mRNA expression by *Helicobacter pylori* in human gastric cell line MKN45 cells on *cag* pathogenicity island. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263; 770-4.
19. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H, Date Y ve ark. Elevated concentrations of alpha-defensins in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1916-23.
20. George JT, Boughan PK, Karageorgiou H, Bajaj-Elliott M. Host anti-microbial response to *Helicobacter pylori* infection. *Mol Immunol* 2003; 40: 451-6.
21. Uehara N, Yagihashi A, Kondoh K, Tsuji N ve ark. Human beta-defensin-2 induction in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosal tissues: antimicrobial effect of overexpression. *J Med Microbiology* 2003; 52: 41-5.
22. O'Neil DA, Cole SP, Martin-Porter E, Housley MP ve ark. Regulation of human beta-defensins by gastric epithelial cells in response to infection with *Helicobacter pylori* or stimulation with interleukin-1. *Infect Immun* 2000; 68: 5412-5415.
23. Nishi Y, Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H ve ark. Concentrations of alpha- and beta-defensins in gastric juice of patients with various gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 99-103.

- 24.** Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H, Nishi Y ve ark. High concentrations of human β -defensin 2 in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4782-7.
- 25.** Hamanaka Y, Nakashima M, Wada A, Ito M ve ark. Expression of human beta-defensin 2 (hBD-2) in *Helicobacter pylori* induced gastritis: antibacterial effect of hBD-2 against *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 49: 481-7.
- 26.** Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
- 27.** Yeung CK, Fu KH, Yuen KY, Ng WF ve ark. *Helicobacter pylori* and associated duodenal ulcer. *Arch Dis Child* 1990, 65:1212-16.
- 28.** Zetterstrom R. The Nobel Prize in 2005 for the discovery of *Helicobacter pylori*: Implications for child health. *Acta Paediatr* 2006; 95: 3-5.
- 29.** Vaira D, Holton J, Ricci C, Basset C ve ark. Review article: *Helicobacter pylori* infection from pathogenesis to treatment- a critical reappraisal. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 105-113.
- 30.** Wewer V, Kalach N. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2003; 8: 61-67.
- 31.** Malaty HM. *Helicobacter pylori* infection and eradication in paediatric patients. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 357-65.
- 32.** Özen A, Ertem D, Pehlivanoğlu E. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection. *JPGN* 2006; 42: 398-404.
- 33.** Farrell S, Doherty GM, Milliken I, Shield MD ve ark. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 149-52.
- 34.** Rowland M, Daly L, Vaughan M, Higgins A ve ark. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; 130: 65-72.
- 35.** Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355: 358-62.
- 36.** Altuglu I, Sayiner AA, Ozacar T, Egemen A ve ark. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a pediatric population. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 125-7.
- 37.** Granstrom M, Tindberg Y, Blennow M. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 468-70.

- 38.** Bakka AS, Salih BA. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic subjects in Libya. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 265-8.
- 39.** Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY, Almuchambetova R ve ark. *Helicobacter pylori* infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 67: 201-6.
- 40.** Muhsen K, Athamna A, Athamna M, Spungin-Bialik A ve ark. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection among healthy 3- to 5-year-old Israeli Arab children. *Epidemiol Infect* 2006; :1-7.
- 41.** Niv Y, Abuksis G, Koren R. ¹³C-Urea breath test, referral pattern, and results in children. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 142-6.
- 42.** Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, Oboodi B ve ark. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54: 259-61.
- 43.** Malcolm CA, MacKay WG, Shepherd A, Weaver LT. *Helicobacter pylori* in children is strongly associated with poverty. *Scott Med J* 2004; 49: 136-8.
- 44.** Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 754-7.
- 45.** Pearce MS, Thomas JE, Campbell DI, Parker L. Does increased duration of exclusive breastfeeding protect against *Helicobacter pylori* infection? The Newcastle Thousand Families Cohort Study at age 49-51 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 617-20.
- 46.** Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in pre-school children: results of a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 632-7.
- 47.** Özçay F, Koçak N, Temizel İN, Demir H ve ark. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004; 9: 242-8.
- 48.** Halitim F, Vincent P, Michaud L, Kalach N ve ark. High rate of *Helicobacter pylori* reinfection in children and adolescents. *Helicobacter* 2006; 11: 168-72.
- 49.** Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994; 61: 1-241.

- 50.** Taşar A, Kıbrıslı E, Dallar Y. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in children with constitutional height retardation. *Turk J Gastroentrol* 2006; 17: 7-12.
- 51.** Büyükgebiz A, Dundar B, Bober E, Büyükgebiz B. *Helicobacter pylori* infection in children with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 549-51.
- 52.** Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R ve ark. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child* 1997; 77: 46-9.
- 53.** Vaira D, Menegatti M, Salardi S, Ali A ve ark. *Helicobacter pylori* and diminished growth in children: is it simply a marker of deprivation? *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 30: 129-33.
- 54.** Cacciari E, Menegatti M, Salardi S, Ali A ve ark. *Helicobacter pylori* infection and cytotoxic antigen associated gene "A" status in short children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 197-201.
- 55.** Öztürk Y, Büyükgebiz B, Arslan N, Özer E. Antral glandular atrophy and intestinal metaplasia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 96-7.
- 56.** Mukherjee P, Chacko B, Singh T, Pawar G ve ark. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children with recurrent abdominal pain. *Trop Gastroenterol* 2005; 26: 102-4.
- 57.** Tindberg Y, Nyren O, Blennow M, Granstrom M. *Helicobacter pylori* infection and abdominal symptoms among Swedish school children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 33-8.
- 58.** Yang YJ, Sheu BS, Lee SC, Wu JJ. Short-term recurrent abdominal pain related to *Helicobacter pylori* infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 395-400.
- 59.** 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 *Helicobacter pylori* infection. *J Psychosom Res.* 2003 May;54(5):417-21.
- 60.** Malaty HM, Abudayyeh S, Graham DY, Gilger MA ve ark. A prospective study for the association of *Helicobacter pylori* infection to a multidimensional measure for recurrent abdominal pain in children. *Helicobacter.* 2006; 11: 250-7.
- 61.** Uc A, Chong SK. Treatment of *Helicobacter pylori* gastritis improves dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 281-5.

- 62.** Ozen H, Dinler G, Akyon Y, Kocak N ve ark. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter*. 2001; 6: 234-8.
- 63.** Kürekçi AE, Atay AA, Sarıcı SU, Yeşilkaya E ve ark. Is there a relationship between childhood Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr* 2005; 51: 166-9.
- 64.** Bourke B, Ceponis P, Chiba N, Czinn S ve ark; Canadian Helicobacter Study Group. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents-an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 399-408.
- 65.** Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2003; 8: 13-20.
- 66.** Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, Dall'Oglio L ve ark. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 238-41.
- 67.** Gülcan EM, Varol A, Kutlu T, Çullu F ve ark. Helicobacter pylori stool antigen test. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 675-8.
- 68.** Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of Helicobacter pylori eradication treatment schedules in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 59-66.
- 69.** Nijevitch AA, Shcherbakov PL, Sataev VU, Khasanov RSh ve ark. Helicobacter pylori eradication in childhood after failure of initial treatment: advantage of quadruple therapy with nifuratel to furazolidone. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 881-7.
- 70.** Bevins CL.. Paneth cell defensins: key effector molecules of innate immunity. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 263-66.
- 71.** Muller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 1297-307.
- 72.** Ayabe T, Ashida T, Kohgo Y, Kono T. The role of Paneth cells and their antimicrobial peptides in innate host defense. *Trends Microbiol* 2004; 12: 394-8.
- 73.** Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 17-21.
- 74.** Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-95.

- 75.** Bevins CL, Martin-Porter E, Ganz T. Defensins and innate host defence of the gastrointestinal tract. *Gut* 1999; 45: 911-5.
- 76.** De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005; 27: 1337-47.
- 77.** Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, Schafer-Korting M ve ark. Human defensins. *J Mol Med* 2005; 83: 587-595.
- 78.** Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 241-9.
- 79.** Yoshio H, Lagercrantz H, Gudmundsson GH, Agerberth B. First line of defense in early human life. *Semin Perinatol* 2004; 28: 304-11.
- 80.** Diamond G, Bevins CL. Beta-defensins: Endogenous antibiotics of the innate host defense response. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 221-5.
- 81.** Shai Y. Mechanism of the binding, insertion and destabilization of phospholipid bilayer membranes by alpha-helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1462: 55-70.
- 82.** Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem* 2001; 276: 5707-13.
- 83.** Bensch KW, Raida M, Magert HJ, Schulz-Knappe P ve ark. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett.* 1995; 368: 331-5.
- 84.** Diamond G, Zasloff M, Eck H, Brasseur M ve ark. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 88: 3952-6.
- 85.** Schonwetter BS, Stolzenberg ED, Zasloff MA. Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation. *Science* 1995; 267: 1645-8.
- 86.** Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997; 387: 861.
- 87.** Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Mueller O ve ark. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 215-23.
- 88.** Taha AS, Faccenda E, Angerson WJ, Balsitis M ve ark. Gastric epithelial antimicrobial peptides-histological correlation and influence of anatomical site and peptic ulcer disease. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 51-6.

- 89.** Hatzifoti C, Roussel Y, Harris AG, Wren BW ve ark. Mucosal immunization with a urease B DNA vaccine induces innate and cellular immune responses against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2006; 11: 113-122.
- 90.** Hatzifoti C, Bajaj-Elliott M, Dorrell N, Anyim M ve ark. A plasmid immunization construct encoding urease B of *Helicobacter pylori* induces an antigen-specific antibody response and upregulates the expression of β -defensins and IL-10 in the stomachs of immunized mice. *Vaccine* 2004; 22: 2651-9.
- 91.** Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972;3: 566-9.
- 92.** Tytgat GN. The Sydney System: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 223-34.
- 93.** 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; 20: 1161-81.
- 94.** Özer E, Sis B, Özen E, Sakızlı M ve ark. BRCA-1, c-ebB-2 and H-ras gene expressions in young women with breast cancer: An immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Molecul Morphol* 2000; 8: 12-8.
- 95.** Bahu Mda G, da Silveira TR, Maguilnick I, Ulbrich-Kulczynski J. 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.
- 96.** Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol* 2000; 110: 18-28.
- 97.** Elahi S, Buchanan RM, Attah-Poku S, Townsend HG ve ark. The host defense peptide beta-defensin 1 confers protection against *Bordetella pertussis* in newborn piglets. *Infect Immun.* 2006; 74: 2338-52.
- 98.** Starner TD, Agerberth B, Gudmundsson GH, McCray PB Jr. Expression and activity of beta-defensins and LL-37 in the developing human lung. *J Immunol* 2005; 174: 1608-15.
- 99.** Salzman NH, Polin RA, Harris MC, Ruchelli E ve ark. Enteric defensin expression in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 1998; 44: 20-6.
- 100.** Raqib R, Moly PK, Sarker P, Qadri F ve ark. Persistence of mucosal mast cells and eosinophils in *Shigella*-infected children. *Infect Immun* 2003; 71: 2684-92.

101. Levy O, Martin S, Eichenwald E, Ganz T ve ark. Impaired innate immunity in the newborn: newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein. *Pediatrics*. 1999; 104: 1327-33.
102. Sökücü S, Özden AT, Süoğlu ÖD, Elkabes B ve ark. CagA positivity and its association with gastroduodenal disease in Turkish children undergoing endoscopic investigation. *J Gastroenterol* 2006; 41: 533-9.
103. Ukarapol N, Lertprasertsuk N, Wongsawasdi L. Recurrent abdominal pain in children: the utility of upper endoscopy and histopathology. *Singapore Med J* 2004; 45: 121-4.
104. Derman O, Okstuz-Kanbur N, Yenicesu I, Klink E. Iron deficiency anemia in a group of Turkish adolescents: frequency and contributing factors. *Int J Adolesc Med Health* 2005; 17: 179-86.
105. Akarsu S, Kilic M, Yilmaz E, Aydin M ve ark. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. *Acta Haematol*. 2006; 116: 46-50.
106. Oğuz A, Gökalp AS, Gültekin A. Incidence of malnutrition in children aged 0-6 years in Sivas, an eastern of province of Turkey. *Indian Pediatr* 1990; 27: 257-62.
107. Tunçbilek E, Ünalın T, Coşkun T. Indicators of nutritional status in Turkish preschool children: results of Turkish Demographic and Health Survey 1993. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 78-84.
108. Kato S, Nakajima S, Nishino Y, Ozawa K ve ark. Association between gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection: a retrospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 99-104.
109. Campbell DI, Warren BF, Thomas JE, Figura N ve ark. The African enigma: low prevalence of gastric atrophy, high prevalence of chronic inflammation in West African adults and children. *Helicobacter* 2001; 6: 263-7.
110. Guarner J, Bartlett J, Whistler T, Pierce-Smith D ve ark. Can pre-neoplastic lesions be detected in gastric biopsies of children with *Helicobacter pylori* infection? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 309-14.