

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

**ÇOCUKLARDA HELİCOBACTER PYLORİ  
ENFEKSİYONU ERADİKASYONUNDA  
KLASİK VE ARDIŞIK TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI VE PRİMER KLARİTROMİSİN  
DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Dr. Cahit Barış Erdur**

**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİSİ  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2011**

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

**ÇOCUKLARDA HELİCOBACTER PYLORİ  
ENFEKSİYONU ERADİKASYONUNDA  
KLASİK VE ARDIŞIK TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI VE PRİMER KLARİTROMİSİN  
DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI**

**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİSİ  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Cahit Barış Erdur**

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Yeşim Öztürk

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u> <u>No</u>
<b>İçindekiler</b> .....	I-II
<b>Tablolar Dizini</b> .....	III
<b>Resimler Dizini</b> .....	IV
<b>Kısaltmalar</b> .....	V
<b>Teşekkür</b> .....	VI
<b>Özet</b> .....	1-2
<b>Summary</b> .....	3-4
<b>1. Giriş ve Amaç</b> .....	5-6
1.1. Giriş.....	5-6
1.2. Amaç.....	6
<b>2. Genel Bilgiler</b> .....	7-22
2.1. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin tarihçesi.....	7
2.2. Mikrobiyolojik özellikler.....	8
2.3. Bulaş.....	8
2.4. Epidemiyoloji.....	9
2.5. Patogenez.....	9-11
2.6. İlişkili olduğu gastrointestinal sistem hastalıkları.....	11-12
2.7. İlişkili olduğu gastrointestinal sistem dışı hastalıklar.....	12-13
2.8. Klinik bulgular.....	13
2.9. Tanı.....	13-16
2.10. Tedavi.....	16-18
2.11. Tedavi sonrası eradikasyonun kontrolü.....	18
2.12. <i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonunda antibiyotik direnci.....	19-22
<b>3. Hastalar ve Yöntem</b> .....	23-26
3.1. Hastalar ve hasta gruplarının oluşturulması.....	23
3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	24
3.3. Çalışma grubunun değerlendirilmesi.....	24-25
3.4. Eradikasyonun kontrolü.....	25
3.4.1. Üre nefes testi.....	25

3.4.2. Monoklonal dışkı antijen testi.....	25
3.5. Floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile klaritromisin direncinin saptanması.....	26
3.6. İstatistik yöntem.....	26
<b>4. Bulgular.....</b>	<b>27-35</b>
4.1. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi endikasyonları.....	27
4.2. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi bulguları.....	28
4.3. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik inceleme sonuçları.....	29
4.4. Tedavi sonrası <i>H. pylori</i> eradikasyonu kontrol yöntemleri .....	30
4.5. Tedavi gruplarına göre <i>H. pylori</i> eradikasyon oranlarının karşılaştırılması.....	30
4.6. Tedavi gruplarına göre ilaç advers reaksiyonlarının ve tedaviye uyumun karşılaştırılması.....	31
4.7. FISH yöntemi ile mikroorganizma varlığının araştırılması.....	31
4.8. FISH yöntemi ile primer klaritromisin direnç oranının belirlenmesi.....	32
4.9. Primer klaritromisin direnci sonuçlarının tedavi gruplarına göre değerlendirilmesi.....	32
<b>5. Tartışma.....</b>	<b>36-45</b>
<b>6. Sonuçlar.....</b>	<b>46</b>
<b>7. Kaynaklar.....</b>	<b>47-58</b>
<b>8. Ekler.....</b>	<b>59-60</b>
8.1. Çalışma grubundaki olguların özellikleri.....	59-60

## TABLolar DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Patogeneze katkısı olduğu düşünölen bazı <i>Helicobacter pylori</i> proteinleri ve patogeneze üzerinde etkileri .....	10
2	Maastricht III uzlaşısı raporunda kabul edilen <i>Helicobacter pylori</i> ilk basamak eradikasyon tedavisi şeması.....	17
3	Eradiasyon sağlanamayan olgularda ikinci basamak tedavi şeması.....	18
4	<i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç sıklığı, etki ve direnç mekanizmaları.....	20
5	<i>Helicobacter pylori</i> için antibiyotik direncini saptama yöntemleri.....	21
6	Hastalara verilen tedavi şemaları.....	24
7	Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.....	27
8	Üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonları.....	28
9	Üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları.....	29
10	Eradiasyon kontrol yöntemlerinin karşılaştırılması.....	30
11	Tedavi gruplarına göre <i>Helicobacter pylori</i> eradikasyon oranının karşılaştırılması.....	31
12	“Mikst enfeksiyon” saptanan beş hastaya ait bilgiler.....	32
13	Primer klaritromisin direnci olmayan olgularda tedavi gruplarına göre <i>Helicobacter pylori</i> eradikasyon oranlarının karşılaştırılması.....	33
14	Ardışık tedavinin etkinliğini araştıran çalışmalar.....	38
15	Türkiye’de erişkinlerde <i>Helicobacter pylori</i> ’nin klaritromisin direnç oranlarının yıllara göre değişimi.....	44

## RESİMLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Antrum kesitinde klaritromisin duyarlı <i>H. pylori</i> 'nin görüntülenmesi.....	32
2	Korpus kesitinde klaritromisin dirençli <i>H. pylori</i> 'nin görüntülenmesi.....	32
3	Antrum kesitinde <i>H. pylori</i> 'nin görüntülenmesi (aynı alanda iki farklı <i>H. pylori</i> suşu ile enfeksiyon.....	34
4	Antrum kesitinde <i>H. pylori</i> 'nin görüntülenmesi (iki farklı <i>H. pylori</i> suşu ile enfeksiyon).....	35

## **KISALTMALAR**

Cag A	: Sitotoksin ilişkili gen A
DAPI	: 4,6-diamidino-2-phenylindole
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
FISH	: Floresan in-situ hibridizasyon
FITC	: Fluorescein isothiocyanate
GİS	: Gastrointestinal sistem
H. pylori	: Helicobacter pylori
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
NIH	: National Institute of Health (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü)
PBP	: Penisilin bağlayıcı protein
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism (Sınırlayıcı parça uzunluk polimorfizmi)
Vac A	: Vakuolize edici sitotoksin gen A

## **TEŞEKKÜR**

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi, yakın ilgi ve önerileri ile beni yönlendiren tez danışmanım Prof. Dr. Yeşim Öztürk'e, çalışmanın yürütülmesinde değerli katkılarından dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Özlem Yılmaz ve Araş. Gör. Bil. Uzm. Ebru Demiray Gürbüz'e, Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Hülya Ellidokuz'a, eğitim sürem boyunca emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Ören'e ve Prof. Dr. Nur Arslan'a teşekkür ederim.



## ÖZET

# ÇOCUKLARDA HELICOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU ERADİKASYONUNDA KLASİK TEDAVİ VE ARDIŞIK TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE PRİMER KLARİTROMİSİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Cahit Barış Erdur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı

Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi

İnciraltı – İZMİR

**AMAÇ:** Bu çalışmada çocuklarda *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikasyonunda klasik ve ardışık tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması ve primer klaritromisin direnç oranının belirlenerek birinci basamak eradikasyon tedavisinde daha etkin antibiyotik kullanımına olanak sağlanması amaçlanmıştır.

**HASTALAR VE YÖNTEM:** Çalışmaya 1 Nisan 2008 - 1 Ekim 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi'nde çeşitli endikasyonlarla üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan ve hızlı üreaz testi ile ve/veya antrum ve/veya korpus biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde *H. pylori* saptanan hastalar alındı. *Helicobacter pylori* eradikasyonu için hastalardan bir gruba klasik tedavi (proton pompa inhibitörü 2 mg/kg/gün dört hafta süre ile, amoksisilin 50 mg/kg/gün ve klaritromisin 15 mg/kg/gün 14 gün süre ile) diğer gruba ardışık tedavi (proton pompa inhibitörü 2 mg/kg/gün dört hafta süre ile, amoksisilin 50 mg/kg/gün yedi gün, ardından klaritromisin 15 mg/kg/gün ve metronidazol 30 mg/kg/gün yedi gün süre ile) verildi. Gruplar eradikasyon oranı, ilaç yan etkileri ve tedaviye uyum açısından karşılaştırıldı. Hastaların formalinle işlem görmüş-parafine gömülü bloklardaki antrum ve korpusa ait örneklerinden kesitler hazırlanarak floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile klaritromisin direnci araştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya yaşları 4-17 arasında değişen, ortalama yaşları  $13.7 \pm 3.5$  yıl olan, 19'u (%43.2) erkek, 25'i (%56.8) kız, 28'i klasik ve 16'sı ardışık tedavi grubunda olmak üzere toplam 44 hasta alındı. Her iki grupta yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Ardışık tedavi grubunda eradikasyon oranı (%93.7), klasik tedavi grubuna (%46.4) göre yüksek bulundu ( $p=0.002$ ). İlaç advers etkileri ve tedaviye uyum açısından gruplar arasında fark yoktu. *Helicobacter pylori* FISH yöntemi ile olguların %83.3'ünde gösterildi. *Helicobacter pylori* için primer klaritromisin direnç oranı %25.7 (n=9) bulundu. Direnç saptanan olguların tamamı raslantı olarak klasik tedavi grubunda idi. Bu dokuz olgu çıkarılarak istatistiksel değerlendirme tekrarlandığında klasik tedavi ile eradikasyon oranı %57.8'di ve ardışık tedavi klasik tedaviye göre yine daha etkindi ( $p=0.02$ ).

**SONUÇ:** Klasik tedavi ile çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyon oranı kabul edilebilir düzeyin altındadır. Bu çalışma ile bölgemizdeki çocuklarda *H. pylori* için primer klaritromisin direncinin %25.7 olduğunu bulduk. Bu sonuçla, Maastricht III kriterleri göz önüne alındığında bölgemizde klasik *H. pylori* eradikasyon tedavisinde birinci basamakta klaritromisin kullanılması uygun görünmemektedir. Ancak ardışık tedavide ilk haftada verilen amoksisilin ve proton pompa inhibitörü ile klaritromisin ve metronidazol dirençli suşlar belirgin olarak azaldığından, ikinci haftada verilen klaritromisin ve metronidazol ile dirençli olgularda da eradikasyon sağlanabilmektedir.

Günümüz koşullarında bölgemizde çocuklarda ardışık tedavi, eradikasyon oranını artırmak ve yüksek klaritromisin direncinin üstesinden gelmek için *H. pylori* enfeksiyonunda alternatif tedavi olarak kullanılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, *Helicobacter pylori*, ardışık tedavi, klaritromisin direnci, floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi, gastritis, Türkiye, Türk

## SUMMARY

### COMPARISON OF SEQUENTIAL AND CLASSICAL THERAPY FOR HELICOBACTER PYLORI ERADICATION IN CHILDREN AND INVESTIGATION OF CLARITHROMYCIN RESISTANCE

Cahit Barış Erdur, MD

Dokuz Eylül University School of Medicine

Department of Pediatrics

Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

İnciraltı – İZMİR

**OBJECTIVES:** The aim of this study was to compare the efficacy of sequential and standart triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication in children and to provide more efficient use of antibiotics in the first-line therapy for *H. pylori* eradication in children by determination of clarithromycin resistance rate.

**PATIENTS AND METHODS:** Patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy for different indications in Dokuz Eylül University School of Medicine Unit of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Metabolism between 1 April 2008 and 1 October 2010 and who were found to be positive for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection by rapid urease test and/or histopathologic evaluation of the antrum and/or corpus biopsies were included in the study. *Helicobacter pylori* positive patients were randomized into two groups. The first group was administered standart regimen consisting of lansoprazole 2 mg/kg/day for 30 days, amoxicicilin 50 mg/kg/day and clarithromycin 15 mg/kg/day for 14 days. The second group was administered a sequential regimen consisting of lansoprazole 2 mg/kg/day for 30 days, amoxicicilin 50 mg/kg/day for seven days, followed by clarithromycin 15 mg/kg/day and metronidazole 30 mg/kg/day for the next seven days. Groups were compared for eradication rate, adverse drug reactions and compliance to the treatment. In this study, detection of *H. pylori* and determination of clarithromycin susceptibility using formalin-fixed, parafin-embedded gastric biopsy specimens by fluorescence in-situ hybridization were also investigated.

**RESULTS:** Forty-four patients, 19 (43.2%) of them male and 25 of them (56.8%) female, 28 of them in the standart and 16 of them in the sequential therapy group, with the mean age of  $13.7 \pm 3.5$  years were included into the study. Age and gender distribution of the patients were similar in the groups. *Helicobacter pylori* eradication rate was higher in the sequential therapy group (93.7%) than in the standart therapy group (46.4%) ( $p=0.002$ ). There was no difference between the groups in adverse drug reactions and compliance to the treatment. In 83.3% of the patients *H. pylori* could be detected by FISH method. Primary clarithromycin resistance rate for *H. pylori* was found as 25.7% ( $n=9$ ). All of the nine patients having clarithromycin resistance were coincidentally in the standart therapy group. After the exclusion of these nine patients, the eradication rate of the standart therapy was calculated to be 57.8%. A new comparison was performed and sequential therapy was again found to be more effective than the standart therapy ( $p=0.02$ ).

**CONCLUSION:** The eradication rate of *H. pylori* in children, treated with standart eradication therapy are below the acceptable levels. In our region we found that primary clarithromycin resistance rate was 25.7% for *H. pylori* in children. However, because amoxicilin and proton pump inhibitor given in the first week of the sequential therapy reduce clarithromycin and metronidazole resistant strains markedly, eradication can be achieved by clarithromycin and metronidazole administered in the second week even in the resistant cases. At the present time sequential therapy can be suggested to improve the eradication rate and to overcome clarithromycin resistance in *H. pylori* eradication.

**Key words:** *Children, Helicobacter pylori, sequential therapy, clarithromycin resistance, florescent in situ hybridization (FISH) method, gastritis, Turkey, Turkish*

## 1. GİRİŞ ve AMAC

### 1.1. Giriş

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenlerinden birisidir. Prevalansı gelişmiş ülkelerde %25-50, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde %70-90 olarak bildirilmektedir (1,2). Ülkemizde erişkinlerin %70-80'inin, çocukların %30-56.6'sının *H. pylori* ile enfekte olduğu bilinmektedir (3,4). Bu mikroorganizma çocuklarda kronik aktif gastrit ve peptik ülser gelişiminde önemli rol oynamaktadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu büyük oranda çocukluk çağında kazanılmaktadır. Bu mikroorganizma ile çocukluk çağında karşılaşma, erişkin yaşlarda atrofik gastrit, gastrik adenokarsinom ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi ciddi hastalıkların gelişme riskini arttırmaktadır (5). *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonundan sonra tekrar enfeksiyon riski düşüktür (6). Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonunun çocukluk döneminde saptanarak tedavi edilmesi komplikasyonlardan korunmada önemlidir.

Proton pompa inhibitörü ile birlikte 14 gün süreyle ikili antimikrobiyal ajan (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol'den ikisini) içeren klasik tedavi, çocuklar ve erişkinler için tüm dünyada kabul edilmiş ve sık kullanılan ilk basamak tedavi şeklidir (7). Ancak önceki yıllarda %80-96 oranında eradikasyon sağladığı bildirilen bu tedavinin başarı oranı günümüzde %70'lerin altına inmiştir (8-10). Bu durumun en önemli nedeni, artan antibiyotik direnci, özellikle klaritromisin direncidir. *H. pylori* için primer klaritromisin direnci gelişmiş ülkelerde %10, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde %50 oranındadır (11). Ülkemizde klaritromisin direncinin erişkinlerde son on yıl içinde %5'lerden %24-48'lere yükseldiği gösterilmiştir (12,13). Literatürde ülkemizde çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunda primer antibiyotik direncini araştıran yalnızca bir çalışma mevcuttur (14). Ankara'da 2002 yılında Özçay ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada kültür yöntemi kullanılarak primer klaritromisin direnci %18 saptanmıştır (14). Primer klaritromisin direncinin %15-20'den yüksek olduğu toplumlarda klaritromisinin *H. pylori* eradikasyonunda ilk basamak tedavide kullanılması önerilmemektedir (11).

Son yıllarda direnç gelişimini azaltacak, daha yüksek oranda eradikasyon sağlayacak alternatif tedavi yaklaşımları üzerinde çalışılmaktadır. Bu tedavilerden biri olan ardışık tedavi ilk basamakta kullanılabilecek etkili bir alternatif tedavi şekli olarak gösterilmektedir. Bu rejimde proton pompa inhibitörü ile beraber önce 5-7 gün süreyle amoksisilin kullanılmakta, sonra amoksisilin kesilerek 5-7 gün süreyle klaritromisin, tetrasiklin ve nitroimidazol grubu

antibiyotiklerden ikisi verilerek antibiyotiklere direnç gelişme olasılığının düşürülmesi hedeflenmektedir (15). Erişkinlerde ve çocuklarda ardışık tedavinin standart tedaviden daha etkili olduğu, daha yüksek oranda eradikasyon sağladığı çalışmalarla gösterilmiştir (15-20). Ancak bu konuda ülkemizden çocuklarda yapılmış bir çalışma yayınlanmamış olup tüm dünyada ise çok az sayıda çocukluk çağına ait çalışma bulunmaktadır.

## 1.2. Amaç

Bu çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda klasik ve ardışık tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması ve floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile primer klaritromisin direnci araştırılarak, primer klaritromisin direnç oranının belirlenmesi ve tedavi başarısı üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda giderek artış gösteren başarısızlık ve direnç oranına karşı ardışık tedavinin klasik tedavi yerine birinci basamakta kullanılabilirliği araştırılacaktır. Bu çalışmada elde edilen bilgilerin klasik ve ardışık tedavinin etkinliğini karşılaştıran çocukluk çağına az sayıdaki literatüre katkıda bulunacağına inanıyoruz. Çalışmamız, bölgemizde çocukluk çağına *H. pylori* enfeksiyonunda primer klaritromisin direncinin araştırıldığı, ülkemizde çocuklarda moleküler yöntemlerin bu amaçla kullanıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Elde ettiğimiz veriler 2002 yılından sonra *H. pylori*'nin primer klaritromisin direnç oranının ülkemiz çocuklarındaki son durumu hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olacak ve ülkemizde *H. pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda ilk basamak tedavide daha gerçekçi antibiyotik seçimine olanak sağlayacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. *Helicobacter pylori*'nin tarihçesi**

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ve diğer gastrointestinal helikobakterlerin biyolojinin ilk canlı organizmaları kadar eski oldukları tahmin edilmektedir. Ancak bu mikroorganizmaların invitro koşullarda üretimi, biyolojik özelliklerinin tanımlanması ve bazı hastalıklarla ilişkilerinin saptanması yirminci yüzyılın son çeyreğine kadar gecikmiştir. Ondokuzuncu yüzyılın sonları ile 20. yüzyılın başlarında Avrupa'da birçok patoloğ gastrik mukozada spiral şekilli bakterileri tanımlamıştır. Ancak ilk kez 1979 yılında insan mide biyopsi örneklerini histopatolojik olarak değerlendiren Avustralyalı patoloğ Robin Warren doku yüzeyindeki mukusta spiral şekilli bakterilerin sık bulunduğunu gözlemlemiş, aynı klinikte genç bir iç hastalıkları asistanı olan Barry Marshall ile birlikte 1982 yılında bu mikroorganizmayı invitro şartlarda üretmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarını 1984 yılında yayınlamaya helikobakterleri tıp ve bilim dünyasına tanıtmışlardır (21). İlk izole edildiğinde *Campylobacter pylori* olarak adlandırılmışken, 1989 yılında Goodwin adlı araştırmacı bu mikroorganizmaların *Campylobacter* cinsinden farklı bir cins olduğunu tanımlamış, o dönemden itibaren "*Helicobacter pylori*" ismi kullanılmaya başlanmıştır (22). Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile gastrik biyopsi işleminin sık uygulanmaya başlamasından sonra *H. pylori* ile ilgili çalışmalar giderek artmıştır. *Helicobacter pylori*'nin kronik süperfisiyal ve kronik aktif gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik adenokarsinom, mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi hastalıklarla ilişkisini gösteren makaleler 1984 yılından itibaren yayınlanmaya başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1994 yılında "National Institute of Health" (NIH) uzlaşısı raporunda *H. pylori*'nin peptik ülser hastalığının ana nedeni olduğu, peptik ülseri olan *H. pylori* ile enfekte bireylere mutlaka eradikasyon tedavisi verilmesi gerektiği bildirilmiştir (23). Aynı yıl Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından insanlarda karsinojen olduğu ilan edilmiş ve tip 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (24).

## 2.2. Mikrobiyolojik özellikler

*Helicobacter pylori* kısa sarmallı, spiral şekilli, bazen kokoid formda, yuvarlak uçlu, zorunlu mikroaerofilik, gram negatif bir bakteri olup 2.5-5.0 mikrometre uzunluğunda, 0.1-0.5 mikrometre genişliğindedir. İdeal olarak 37°C, %98 nemli ve %5–15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda 4–7 günde ürer. Genellikle mide mukozasının iç kısmında mukus tabakasının içerisinde koloniler yapmakla birlikte bazen adezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışarak hücre içerisine endositozla girebilir (1). İntestinal bakteriler tarafından üretilen moleküler hidrojenin oksidasyonu yoluyla enerji üretmeye yarayan hidrojenaz enzimini içerir. Bu enzimin yanı sıra katalaz, oksidaz ve üreaz enzimlerine de sahiptir. Midedeki asit ortama dayanıksız olan bu bakteri, üreaz ile üreyi amonyağa çevirip çevresinde bazik bir ortam oluşturur. Bu şekilde mide asidinin etkilerinden kendisini korur (1). *Helicobacter pylori* beş ana dış membran proteini ailesine sahiptir. Bilinen en büyük aile adezyon proteinleridir. Diğer dört aile ise porinler, demir taşıyıcıları, flagellum-ilişkili protein ve fonksiyonu bilinmeyen proteinlerdir. Diğer gram-negatif bakteriler gibi, *H. pylori*'nin dış membranında da lipopolisakkarit ve fosfolipitler bulunur. Tek uçtan çıkan ve bakteriyel motiliteyi sağlayan 4-6 adet flagellaya sahiptir. Fenotipik düzeyde tüm *H. pyloriler* aynı olmakla birlikte üreaz, yapısal proteinler, flagel, vakuolize edici sitotoksin (Vac A), sitotoksin ile ilişkili genler (Cag A) için suşlar arasında genotipik farklılıklar vardır. Bu durum suşların patojenik özellikleri ile de ilişkilidir (1,25).

## 2.3. Bulaş

*Helicobacter pylori*'nin konakçısı insandır ve insan midesinden başka önemli bir rezervuarı yoktur. Ancak bir insanın midesinden diğer insanın midesine nasıl taşındığı çok açık değildir. Dezenfeksiyon kurallarına uyulmadan yapılan endoskopik incelemeler, nazogastrik sonda takılması işlemleri sırasında iyatrojenik bulaşma olabilir. Bulaşmada olası yollar fekal–oral ve oral–oral yoldur. *Helicobacter pylori*'nin dışkı, diş plakası ve tükürükten gösterilmesi bu yollarla bulaşı desteklemektedir. Fekal bulaş su kaynaklı olabilir ancak mikroorganizma henüz suda gösterilememiştir. Cinsel yolla, yiyeceklerle, kusmukla bulaş henüz kanıtlanamamıştır (1,2).



## 2.4. Epidemiyoloji

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu dünyada oldukça yaygındır. Prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %70-90, gelişmiş ülkelerde %25-50 olarak bildirilmektedir (1). Mikroorganizma büyük çoğunlukla 10 yaşın altında alınmaktadır ve hastalık prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ülkemizde erişkinlerin %70-80'inin, çocukların %56'sının *H. pylori* ile enfekte olduğu bulunmuştur (3,4). Kadın ve erkeklerde benzer oranda gözlenir. Kötü hijyenik koşullar, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşulları enfeksiyonun görülme sıklığını arttırmaktadır (2).

## 2.5. Patogenez

*Helicobacter pylori* ile ilişkili hastalıkların gelişmesinde bakteriyel virulans faktörleri, konağın immun yanıtı ve gastrik asit salınımı rol oynar.

**Bakteriyel virulans faktörleri:** *Helicobacter pylori*'nin gastrik inflamasyon ve ülser hastalığı oluşturmaya katkıda bulunan birçok virulans faktörü vardır. Bunlar motilite, gastrik mukozaya yapışma, üreaz aktivitesi, toksin üretimi, konakçı hücrede sinyal iletim değişikliği ile ilişkilidir. Üreaz aktivitesi önemli bir virulans faktörüdür. Üreaz negatif *H. pylori* hayvan modellerinde gastrik mukozada yerleşmemiştir. Üreaz bakteriyi gastrik aside karşı korur. Bakterinin üreaz geninden üretilen "UreI proteini" pH duyarlı bir üre kanalıdır. Dışarıdaki pH düştüğünde bakteriyel sitoplazmik üreaz bileşiğine üre girişi artar ve bakterideki hücre içi pH yükselir. Ancak midedeki yüksek asidik ortam devam eder (26-29). Flagellalar mide mukozası içinde motiliteyi sağlar. Cag A sitotoksin ilişkili gendir ve yüksek immunojenik bir protein olan Cag A proteinini kodlar (30,31). *Helicobacter pylori* suşlarının yaklaşık %70'inde bulunur. Cag A pozitif suşlar ile enfekte olan hastalarda gastrik inflamatuvar yanıt, peptik ülser ve gastrik kanser gelişme riski artar. Ancak Cag A pozitifliği tek başına hastalığın seyrini ve prognozunu belirlemede etkili değildir (32). Vac A geni ise konakçıda çeşitli hücre türlerinde vakuolize edici rolü olan sitotoksini kodlar. Bu şekilde kolonizasyonu kolaylaştırır, T hücre proliferasyonunu engeller. Mide kanseri riski artışıyla ilişkilidir (31). Ancak tek başına hastalığın seyrini ve prognozunu belirlemez. Cag A ve Vac A negatif suşlarla da mide kanseri gelişebilir. Adezyon sağlayan dış membran proteinleri olan BabA, OipA, SabA, SabB, AlpA, AlpB, Hp-NAP, IceA, DupA hastalığın patogenezi ile ilişkilidir (32). DupA duodenal ülser gelişimi ile ilişkilidir, gastrik atrofi ve kanser gelişiminden koruyucu özelliği vardır.

Patogeneze katkısı olduğu düşünölen bazı *H. pylori* proteinleri ve patogeneze üzerinde etkileri Tablo 1’de verilmiştir (1).

**Tablo 1. Patogeneze katkısı olduğu düşünölen bazı *Helicobacter pylori* proteinleri ve patogeneze üzerinde etkileri**

Protein	Etkisi
Üreaz	Gastrik asit nötralizasyonu
NixA	Üreaz fonksiyonu için Ni <sup>2+</sup> sağlanması
Flagel	Bakteriyel motilite
Adezinler	Gastrik epitele yapışma
Süperoksit dismutaz	Fagositler tarafından sindirilmeye direnç
Katalaz	Fagositler tarafından sindirilmeye direnç
HP-NAP	Nötrofil aktivasyonu
Isı şok proteinleri	Moleküler şaperon etkisi, üreaz fonksiyonu için Ni <sup>2+</sup> sağlanması
Vac A	Gastrik epitele sitotoksik etki, artmış gastrik inflamatuvar yanıt ve gastrik kanser riski
Caq A	Gastrik epitele sitotoksik etki, artmış gastrik inflamatuvar yanıt ve gastrik kanser riski

**Konakçının immun yanıtı:** *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu takiben pro ve antiinflamatuvar sitokinleri içeren güçlü bir lokal ve sistemik immun yanıt başlar. Mikroorganizma ve konakçı immun sistemi arasındaki karmaşık etkileşime ve oluşan güçlü immun yanıtı rağmen mikroorganizma mide mukozasında kolonize olur (32). Hayvan modellerinde *H. pylori* enfeksiyonunun Th1 immun yanıtı yol açtığı gösterilmiştir (31). Bu immun yanıtı gastrik atrofi ve intestinal metaplazi ile sonuçlanmaktadır (31). Başka mikroorganizmalarla ko-enfeksiyonlar sonucu immun yanıtın Th2 yönüne çevrilmesi gastrik atrofi riskini azaltır (32,33).

**Gastrik asit sekresyonu:** *Helicobacter pylori* ile akut enfeksiyon sırasında geçici bir hipoklorhidri dönemi gözlenir. Birkaç ay süren bu durum yerleşim ve çoğalmayı kolaylaştırır. Kronik *H. pylori* enfeksiyonu sırasında asit salgısı artabilir, azalabilir veya değişmeyebilir

(34). Çoğu araştırmalar bazal asit salınımının değişmediğini göstermektedir. Ancak *H. pylori* pozitif duodenal ülserli hastalarda bazal ve maksimal asit salınımının arttığı, gastrik kanserli hastalarda ise gastrik asit salınımının azaldığı gösterilmiştir (34,35). IL-1 genindeki polimorfizmlerin *H. pylori* enfeksiyonu ile gastrik asit salınımı arasındaki karmaşık ilişkiden sorumlu olduğu düşünölmektedir (34).

## 2.6. İlişkili olduğu gastrointestinal sistem hastalıkları

**Kronik gastrit:** *Helicobacter pylori* ile kronik gastrit gelişimi arasında çocuklarda ve erişkinlerde kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (36-39). *Helicobacter pylori*'nin mide mukozasına yerleşip çoğaldığı tüm çocuklarda kronik gastrit gözlenir. *Helicobacter pylori*, inflamasyonlu mukozaya yerleşen fırsatçı bir mikroorganizma değildir (40,41). Crohn hastalığı, eozinofilik gastrit gibi sekonder gastrit nedenleri *H. pylori*'nin midede yerleşme ve çoğalma sıklığını artırmaz. Çocuklarda ve erişkinlerde *H. pylori*'nin mide mukozasından uzaklaştırılması gastritin iyileşmesi ile sonuçlanır (36,42,43). Enfekte bireylerin hepsinde kronik gastrit gelişmesine rağmen hastaların çoğunda klinik bulgu olmaz ve asemptomatik seyir izlenir.

**Duodenal ülser:** Duodenal ülserli çocukların %90'ında antral mukozada *H. pylori* saptanır (40). *Helicobacter pylori*'nin gastrik mukozadan uzaklaştırılması duodenal ülerde iyileşme ile ilişkilidir (36,37,42). Antral mukozadaki bakterinin nasıl duodenal ülere yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Duodenumdaki gastrik metaplazi alanlarında yerleşerek çoğalmasının ülserasyona yol açabileceği öne sürölmüştür (44). Duodenal ülserli hastalarda *H. pylori*'nin varlığını saptamak önemlidir. Eğer eradike edilmezse ülser tekrarlar (32).

**Gastrik ülser:** *Helicobacter pylori* ile gastrik ülser arasındaki ilişki erişkinlerde gösterilmiştir. Gastrik ülserli erişkinlerin %60'ında *H. pylori* varlığı saptanır (32). Çocuklarda ise gastrik ülser nadirdir ve genellikle sekonderdir. Çocuklarda gastrik ülser ile *H. pylori* arasında ilişkiyi gösteren veri yoktur.

**Gastrik kanser:** *Helicobacter pylori* 1994 yılında DSÖ tarafından grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. İntestinal tip mide kanseri gelişmesinde aşamalar sırasıyla gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinom gelişimi şeklindedir (45,46). *Helicobacter pylori* bu aşamaların gelişmesinde tetikleyici ancak tek başına yeterli değildir. Genetik yatkınlık, beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı, asit salınımı gibi birçok faktör gastrik

karsinom gelişmesinde rol oynar. Japonya’da yapılan prospektif bir çalışmada gastrik atrofi bulunan ve *H. pylori* saptanan hastalarda gastrik kanser gelişme riski altı kat artmış bulunmuştur (47). *Helicobacter pylori* saptanan ancak gastrik atrofi bulunmayan olgularda gastrik kanser riskinin artmadığı görülmüştür. Bu nedenle gastrik atrofi gelişmesi mide kanseri gelişmesinde kritik basamaktır. *Helicobacter pylori* tedavisi ile gastrik kanser gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir (48). Eradikasyon tedavisinin gastrik atrofi gelişmeden önceki basamakta yapılması önemlidir.

***Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma):*** *Helicobacter pylori* midede gelişen MALT lenfoma ile ilişkilidir. Normal mide mukozasında organize lenfoid doku bulunmaz. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda tepki olarak organize lenf dokusu oluşumu ortaya çıkar. Bu, lenfoma başlangıcı için tetikleyicidir (49). Gastrik MALT lenfoma genellikle birçok odakta birden başlar. Çoğu tümör antrum ve mide distalinde gözlenir. Gastrik MALT lenfomanın erken evresinde *H. pylori* eradikasyonu %75 oranında tamamen düzelme sağlar (32,49). t(11;18) (q21;q21) translokasyonu olan MALT lenfoma olgularında *H. pylori* eradikasyon tedavisine yanıt yoktur, evreden bağımsız konvansiyonel kanser kemoterapisi gerekir (50).

## **2.7. İlişkili olduğu gastrointestinal sistem dışı hastalıklar**

*Helicobacter pylori*’nin büyüme geriliği, bazı hematolojik hastalıklar (demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemi, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, megaloblastik anemi, idiopatik trombositopenik purpura), bazı immunolojik ve alerjik hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları gibi gastrointestinal sistem dışı hastalık ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (2,51,52). Maastricht III uzlaşma raporunda, *H. pylori*’nin demir eksikliği anemisi ve idiopatik trombositopenik purpura ile ilişkili olduğuna dair kanıtların bulunduğu ancak başka gastrointestinal sistem dışı hastalıklar ile henüz kanıtlanmış bir ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (7). Demir eksikliği anemisi için öne sürülen mekanizmalar: kronik eroziv gastrite bağlı kanama, mide korpusunda oluşan hipoklorhidri veya aklorhidriye bağlı demir emiliminin azalması ve demirin bakteri tarafından kullanımıdır (7,51). Asemptomatik *H. pylori* gastriti ve demir eksikliği anemisi olan olgularda, *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrası demir eksikliği anemisinin düzeldiği ve intestinal demir emiliminin arttığı gösterilmiştir (53,54). *Helicobacter pylori*’nin ureB proteini ile trombositlerdeki glikoprotein IIIa arasında çapraz reaksiyonun idiopatik trombositopenik purpura ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (51). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve idiopatik trombositopenili olgularda,

*H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrası trombosit sayısının olumlu etkilendiği bulunmuştur (55). Maastricht III uzlaşısı raporunda açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve idiopatik trombositopenik purpura ile başvuran olgularda *H. pylori* enfeksiyonunun araştırılması, bulunur ise eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (7).

## 2.8. Klinik bulgular

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, *H. pylori* enfeksiyonu çocukluk çağında çoğunlukla asemptomatik seyrederek. *Helicobacter pylori* gastritinin duodenal ülser yokluğunda semptomlara yol açtığına dair yeterli kanıt yoktur (2). Duodenal ülseri olmadan yalnızca gastriti olan olgularda, tedavi öncesi mevcut semptomlar *H. pylori* eradikasyonu sonrası düzelmeyebilir (2). Çalışmalarda tekrarlayan karın ağrısı ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında ilişki bulunmamıştır ve birçok çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu olmayan çocuklarda, olanlara göre karın ağrısı yakınmasının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (2). Maastricht III uzlaşısı raporunda tek başına tekrarlayan karın ağrısının, *H. pylori* enfeksiyonu araştırılması için endikasyon oluşturmadığı bildirilmektedir (7). Ancak bu olgularda, organik nedenlerin araştırılması için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılır ise, bu sırada *H. pylori* enfeksiyonunun rutin olarak araştırılması, bulunur ise tedavi edilmesi önerilmektedir (7). Duodenal ülseri olan olgularda gece uykudan uyandıran, açlıkta artan, epigastrik bölgede belirgin tekrarlayan karın ağrısı, kusma, hematemez ve melena görülebilir. Bu olgularda *H. pylori* eradikasyonu ile semptomlar büyük oranda ortadan kalkar.

## 2.9. Tanı

### *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan invaziv olmayan testler:

**Üre nefes testi:** *Helicobacter pylori* güçlü üreaz aktivitesine sahiptir. Test bu temele dayanır. <sup>13</sup>C veya <sup>14</sup>C işaretlenmiş üre hastaya oral yoldan verilir. Üre mide mukozasında *H. pylori* ile karşılaşır ve üreaz enzimi üreyi amonyak ve işaretli CO<sub>2</sub>'ye parçalar. Birkaç dakika içinde işaretli CO<sub>2</sub> nefeste belirir. Hasta CO<sub>2</sub> toplayıcı bir sisteme 20 dakika kadar nefes verir. Kütle spektroskopisi veya sintilasyon yöntemiyle ölçüm yapılarak *H. pylori* varlığı saptanır (56). Tanısal değeri yüksek, kolay uygulanabilir ve basit bir testtir. Birçok çalışmada duyarlılık ve özgüllüğünün %90-95 olduğu gösterilmiştir (2,56,57,58). *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan altın standart invaziv olmayan testtir. Asit baskılayıcı ilaç kullananlarda ve gastrik cerrahi geçirenlerde tanıda daha az değerlidir (1,2,7,56,57).

**Dışkı antijen testi:** Enzim immünoassay yöntemi ile dışkı örneklerinde *H. pylori* antijeni varlığına bakılabilir. Yöntem, dışkı örneğindeki *H. pylori* antijeninin bu antijene özel antikorla kaplı koloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan bileşiğin reaksiyon bölgesine kromatografik göçüne dayanır. Enfeksiyonun tanısında veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Monoklonal veya poliklonal test olarak uygulanabilir. Monoklonal test daha değerlidir (58,59). Tanısal değeri yüksek ve uygulaması kolay olan bir yöntemdir. Seksen dokuz çalışmanın sistematik derlemesinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %91 ve %93 bulunmuştur (58,59). Ancak dışkı örnekleri bekletilmeden test edilmelidir. Eğer bekletilecek ise çalışılana kadar -20 ile -80°C’de saklanmalıdır. Oda ısısında 2-3 gün bekletildiğinde testin duyarlılığı %60-69’a düşmektedir (1,2,7,59,60,61).

**İmmunolojik testler:** Serumda, idrarda ve tükürükte yapılabilir.

**Serum incelemeleri:** Anti *H. pylori* IgG antikorlarının araştırılması temeline dayanır. Yaygın kullanılan, ucuz bir yöntem olmasına rağmen tanısal değeri daha düşüktür. Kullanılan kitlere göre doğruluk oranı değişiklik gösterebilir. Duyarlılık ve özgüllüğü %86-95 olarak bildirilmektedir. Ancak aktif enfeksiyon ile mikroorganizma ile daha önceden karşılaşmış olmayı ayırt edemez. Bu nedenle tedavi ve izlem konusunda testin değeri kısıtlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar için ise değerli bir yöntemdir. Üre nefes testi ve dışkı antijen testinden en az iki hafta önce proton pompa inhibitörünün kesilmesi gerekirken serolojik testler asit baskılayıcı tedavi ve antibiyotiklerden etkilenmez. Aktif kanayan peptik ülserli hastalarda ve düşük bakteriyel yoğunluk görülen yaygın mukozal atrofi ve MALT lenfoma gibi durumlarda invaziv olan veya olmayan diğer testlerin tanısal değeri düşüktür. Bu hastalarda serolojik testler değerlidir. CagA ve VacA serumda serolojik olarak değerlendirilebilen diğer antijenlerdir. CagA pozitif olan *H. pylori* suşlarının oluşturduğu inflamatuvar reaksiyon daha şiddetlidir. CagA varlığında atrofik gastrit, intestinal metaplazi, duodenal ülser ve mide kanseri riski daha yüksektir. VacA ise düşük pH’da aktive olur ve aside dirençlidir. VacA gastrik epitel hasarı ile ilişkilidir (1,58).

**İdrar incelemeleri:** İdrarda anti *H. pylori* IgG antikorlarının aranması temeline dayanır. Uygulaması çok kolay ancak duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Rutinde kullanılmamakla birlikte epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir (58).

**Tükürük incelemeleri:** Tükürükte Anti *H. pylori* IgG antikorları bakılabilir. Tanısal değeri oldukça düşük olup rutinde kullanılmamaktadır (58).

### ***Helicobacter pylori tanısında kullanılan invaziv testler:***

***Üst gastrointestinal sistem endoskopisi:*** Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında duodenal ülser, gastrik ülser, gastrik erozyonlar, eritematöz gastrit ve antral nodularite görülebileceği gibi normal bulgular da saptanabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 102 çocuk hastanın %28'inde endoskopi bulgularının normal bulunduğu bildirilmiştir (14). Antral nodularitenin çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu tanısında özgüllüğü (%98,5) ve pozitif öngörü değeri (%91,7) oldukça yüksektir (62). Oluşum mekanizması gastrik lenfoid hiperplazi ile ilişkilendirilmektedir (2).

***Hızlı üreaz testi:*** Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan antrum ve korpus biyopsi örneklerine uygulanan ucuz ve kolay bir tetkiktir. Test kitinde bulunan üre *H. pylori*'nin üreaz aktivitesi ile karbondioksit ve amonyuma çevrilir. Oluşan pH değişikliği sonucu kitteki pH göstergesinde renk değişikliği oluşur. Bu test ile ilk bir saat içinde varolan *H. pylori*'nin saptanabilme oranı %90'ın üzerindedir. Ancak bazen testin pozitifleşmesi için 24 saat kadar beklemek gerekebilir. Midedeki asit üretimini baskılayan ilaç kullanan olgularda yalancı negatif sonuçlar görülebilir. Yalnızca hızlı üreaz testi pozitifliği *H. pylori* eradikasyon tedavisi başlamak için yeterli kabul edilebilir (7,8,63).

***Histopatolojik inceleme:*** Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinin Hemotoksilen-Eozin, Giemsa, Warthin-Starry gibi boyama yöntemleriyle boyanıp ışık mikroskopunda *H. pylori*'nin görülmesine dayanır. Duyarlılığı %93-98, özgüllüğü %95-98 olarak bulunmuştur. Hızlı üreaz testi ve histopatolojik incelemenin beraber kullanılmasının tanıda en etkili ve en ucuz yöntem olduğu bildirilmektedir. İmmunohistokimyasal boyama ile *H. pylori*'nin gösterilmesi tanıda oldukça değerlidir ancak maliyeti oldukça yüksektir (7,8,63).

***Kültür:*** Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan gastrik biyopsi örneklerinden kültür yapılabilir. Kültürde *H. pylori*'nin üretilmesi tanıda altın standart yöntemdir. Duyarlılığı %77-95, özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir. Ayrıca antimikrobiyal duyarlılık testleri de uygulanabilir. Seçici ve seçici olmayan besiyerlerinde mikroaerofilik ortamda 3-10 günde üreyebilmektedir. *Helicobacter pylori* oksijene duyarlı bir bakteri olduğu için örneklerin taşıma ve ekim aşamaları hızlı olmalıdır. Hastaların öncesinde antibiyotik kullanmış olmalarının yanlış negatif sonuca yol açması, bulaş riski, taşıma

koşullarının üremeyi etkilemesi, sonuçların merkezden merkeze değişiklik göstermesi, pahalı olması ve uzun sürede sonuç alınması bu testin sınırlayıcı yönleridir (7,8,64,65).

**Moleküler yöntemler:** *Helicobacter pylori* kültürde zor ve geç üreyen bir bakteri olduğu için, moleküler yöntemler *H. pylori* tanısında son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan gastrik biyopsi örneklerinde, dışkıda ve tükürükte moleküler yöntemlerle *H. pylori* DNA'sının varlığı araştırılabilir. Bu yöntemler ile ayrıca klaritromisin direnci, *H. pylori* türleri arasındaki genetik farklılıklar ve virülans faktörleri de araştırılabilmektedir. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilirler. Kontaminasyondan etkilenmezler ve hızlı sonuç verirler. Moleküler yöntemler ile “reenfeksiyon”, “relaps” ve “mikst enfeksiyon” ayrımı yapılabilir. Kültürde üretilmeyen kokoid formların gösterilmesine olanak tanır. Özellikle antibiyotik tedavisi sonrası gastrik mukozadaki bakteri sayısının kültür ile tespit edilemeyecek kadar az olduğu durumlarda moleküler yöntemler tanıda önem kazanır. Moleküler bir yöntemle gösterilen bakterinin canlı olup olmadığı saptanamaz. Uygulamada teknik hatalara bağlı yanlış sonuçlar alınabilir. Moleküler yöntemler kültüre göre daha pahalıdır ve deneyimli personele gereksinim vardır. Birçok merkezde rutin olarak kullanılmamaktadırlar. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ve real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi en sık kullanılan nükleik asit temelli moleküler metotlardır. Bu yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup çeşitli çalışmalarda %88-97 arasında bulunmuştur (7,57,66,67).

## 2.10. Tedavi

*Helicobacter pylori* eradikasyonunda proton pompa inhibitörü ile birlikte 14 gün ikili antibiyotik ile klasik tedavi (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol'den ikisi) çocuklar ve erişkinler için tüm dünyada kabul edilen ve Maastricht III uzlaşısı raporunda önerilen, %80-96 oranında eradikasyon sağlandığı bildirilen ilk basamak tedavi şeklidir (7,68). Bu tedavi şeması Tablo 2'de gösterilmiştir (7). Ancak son yıllarda dünyanın çeşitli yerlerinden ve ülkemizden elde edilen sonuçlar, artan antibiyotik direnci nedeniyle bu başarı oranının hem çocuklarda hem de erişkinlerde %60-70'lere düştüğünü göstermektedir (8,9,10). Ülkemizde erişkinlerde yapılan ve on yıllık süreyi kapsayan bir çalışmada (1996-2005) proton pompa inhibitörü, klaritromisin ve amoksisilin içeren tedavi rejiminin başarı oranının %80'den %60'a düştüğü bulunmuştur (10). Bu nedenle direnç gelişme oranını azaltacak, daha yüksek oranda eradikasyon sağlayacak ve hastaların iyi uyum gösterebileceği alternatif tedavi yaklaşımları gereksinimi vardır.



**Tablo 2. Maastricht III uzlaşısı raporunda kabul edilen *Helicobacter pylori* ilk basamak eradikasyon tedavisi şeması <sup>a</sup>**

---

Lansoprazol 2 mg/kg/gün 2 doza bölünerek 4 hafta	
+	
Amoksisilin 50 mg/kg/gün 2 doza bölünerek 2 hafta	} İkisi
Klaritromisin 15 mg/kg/gün 2 doza bölünerek 2 hafta	
Metronidazol 30 mg/kg/gün 3 doza bölünerek 2 hafta	

---

<sup>a</sup> “Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ, The European Helicobacter Study Group (EHSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-781” adlı kaynaktan uyarlanmıştır .

Ardışık tedavi ilk basamakta kullanılabilen etkili bir alternatif tedavi şekli olabilir. Bu rejimde proton pompa inhibitörü (dört hafta) ile beraber önce 5-7 gün amoksisilin kullanılmakta, sonra amoksisilin kesilerek 5-7 gün klaritromisin, tetrasiklin ve nitroimidazol grubu antibiyotiklerden ikisi verilmektedir. Bu şekilde antibiyotik direnç oranlarının düşürülmesi hedeflenmektedir (15). Erişkinlerde ardışık tedavinin standart tedaviden daha etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (16-18). Ülkemizden yapılan bir çalışmada erişkinlerde 14 günlük ardışık tedavinin standart tedaviye göre daha yüksek oranda eradikasyon sağladığı bulunmuştur (19). Benzer şekilde Francavilla ve ark. (20) ortanca yaşları 11 olan 78 çocuk hastada ardışık tedavinin %97.3 oranında, standart tedavinin ise %75.7 oranında eradikasyon sağladığını göstermişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada ardışık tedavi rejiminde proton pompa inhibitörü ile beraber beş gün amoksisilin, daha sonra beş gün klaritromisin ve tinidazol kullanmışlardır. Bu çalışma literatürde yer alan, çocukluk çağında *H. pylori* enfeksiyonunda ardışık tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği tek çalışmadır. Birinci basamak tedavi sonrası eradikasyonun sağlanamadığı durumlarda ikinci basamak tedaviye geçilir. Burada hem erişkin hem de çocuklarda bizmut temelli dörtlü tedaviler önerilmektedir (7). İkinci basamak tedavi şeması Tablo 3’te gösterilmiştir (7). İkinci basamak tedavide fenotipik ve genotipik testlerle duyarlılığı kanıtlanmadığı sürece klaritromisin kullanılması önerilmemektedir (7). Metronidazole direnç olmadığı durumlarda amoksisilin, metronidazol, bizmut ve proton pompa inhibitöründen oluşan dörtlü tedavinin eradikasyon oranı %89 olarak bildirilmektedir (7,69). Amoksisilin yerine tetrasiklin kullanıldığı

durumlarda erişkinlerde %91 oranında başarı sağlanmıştır, ancak bu tedavi rejimi için çocuklarda yeterli veri yoktur (7,69).

**Tablo 3. Eradikasyon sağlanamayan olgularda ikinci basamak tedavi şeması <sup>a</sup>**

Lansoprazol	2 mg/kg/gün	2 doza bölünerek 4 hafta	} İkisi
Bizmut subsitrat	480 mg/gün	4 doza bölünerek 4 hafta	
Metronidazol	30/mg/kg/gün	3 doza bölünerek 2 hafta	
Tetrasiklin	15mg/kg/gün	4 doza bölünerek 2 hafta	
Amoksisilin	50 mg/kg/gün	2 doza bölünerek 2 hafta	

<sup>a</sup> “Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ, The European Helicobacter Study Group (EHSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-781.” adlı kaynaktan uyarlanmıştır.

### 2.11. Tedavi sonrası eradikasyonun kontrolü

Tedavi bitiminden en az dört hafta sonra *H. pylori*’nin eradike olup olmadığı kontrol edilmelidir. Eğer hastanın kliniği nedeniyle tekrar üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapma endikasyonu yok ise eradikasyonun kontrolünde invaziv olmayan testler tercih edilmelidir. Üre nefes testi ilk tercih edilmesi gereken testtir. Eradikasyonun kontrolünde %94 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahiptir (7). Monoklonal dışkı antijen testinin duyarlılık ve özgüllüğü biraz daha düşük olmakla beraber üre nefes testi yapılamadığı durumlarda veya yaş nedeniyle bu teste uyum gösteremeyen küçük çocuklarda kullanılması önerilmektedir (7).

## 2.12. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda antibiyotik direnci

*Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi öncesi mevcut olan antibiyotik direncine primer antibiyotik direnci adı verilir. Primer antibiyotik direnci tedavi başarısızlığı için ana risk faktörlerinden birisidir. Tüm dünyada tedavi başarısızlığına yol açan en önemli faktörlerin hastaların tedaviye uyumsuzluğu ile birlikte antibiyotiklere karşı oluşan primer direnç olduğu bildirilmektedir (10,70). Bazı çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde eradikasyon başarısızlığının tek nedeni olarak klaritromisin direnci gösterilmektedir (71-73). Klaritromisin direncinin %15-20'den, metronidazol direncinin %40'dan fazla olduğu toplumlarda bu antibiyotikler ilk basamak *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde önerilmemektedir (7,11). Bu nedenle toplumdaki primer antibiyotik direncinin belirlenmesi ilk basamak tedavinin planlanmasında, etkili ve akılcı antibiyotik kullanımı ve daha yüksek oranda eradikasyon sağlanması açısından önem taşımaktadır.

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç sıklığı, etki ve direnç mekanizmaları Tablo 4'te verilmiştir (11). *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda primer antibiyotik direnci giderek artış göstermektedir. Dünyanın çeşitli yerlerinden yapılan yayınlarda, özellikle gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde metronidazol direncinin %95'lere, amoksisilin direncinin %30'lara ulaştığı bildirilmektedir (11). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da ortalama %10'larda saptanan klaritromisin direnci, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde %50'lere ulaşmaktadır (11,74-76). Ülkemizde, İzmir'de yapılan bir çalışmada erişkinlerde 1996 yılında %5.4 olan klaritromisin direncinin 2006 yılında %48.2'ye yükseldiği gösterilmiştir (13). *Helicobacter pylori* için yirmi yıl öncesinde çok düşük olan klaritromisin direnç oranlarının günümüzde tüm dünyada giderek artış göstermesi solunum yolları enfeksiyonlarında sık ve yaygın olarak kullanılmasına bağlanmaktadır.

Mikroorganizmanın gösterilmesi ve direncin belirlenmesinde kullanılan kültür veya nükleik asit temelli teknikler Tablo 5'te verilmiştir (11). Kültür tanı için altın standart yöntemlerden birisidir ve kültüre dayanan tekniklerde pozitif sonuçlar çok değerlidir (11).

**Tablo 4. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç sıklığı, etki ve direnç mekanizmaları <sup>a</sup>**

<b>İlacın adı</b>	<b>Direnç sıklığı</b>	<b>Etki mekanizması</b>	<b>Direnç mekanizması</b>
<b>Metronidazol</b>	%20-95	Duyarlı mikroorganizmaların içerisine girdiğinde polar maddelere indirgenerek toksik ara ürünler oluşturur. Bu ara ürünler mikroorganizmanın DNA'sını tahrip eder	Elektron transport proteinlerinin aktivitesinde azalma veya kaybolma sonucu indirgenme reaksiyonunun önlenmesi
<b>Klaritromisin</b>	%0-50	Bakterilerin 23S rRNA subünitelerine bağlanarak protein sentezini engeller	23S rRNA geninde nokta mutasyonları oluşması
<b>Amoksisilin</b>	%0-30	Bakterilerdeki penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak hücre bölünmesini engeller	Tolerans gelişmesi sonucu ilacın penisilin bağlayıcı proteinler ile bağlanmasında azalma, penisilin bağlayıcı proteinlerde nokta mutasyonları, bakterilerde ilaca karşı membran geçirgenliğinde azalma
<b>Tetrasiklin</b>	%0-10	Bakterilerin 16S rRNA subünitelerine bağlanarak protein sentezini engeller	16S rRNA geninde nokta mutasyonları, bakterilerde ilaca karşı membran geçirgenliğinde azalma
<b>Bizmut bileşikleri</b>	Bildirilmemiş	Bakterilerde protein, ATP ve hücre membranı sentezini engeller	Bilinmiyor
<b>Lansoprazol</b>	Bildirilmemiş	Midede paryetal hücrelerdeki H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz enzim sistemini (proton pompası) inhibe eder, asit sekresyonunu azaltır, <i>H. pylori</i> 'nin mide mukozasında kolonizasyonunu engeller	Bilinmiyor

<sup>a</sup> "Gerrits MM, van Vilet Arnoud HM, Kuipers EJ, Kusters GJ. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis*2006;6:699-709. " adlı kaynaktan uyarlanmıştır.

**Tablo 5. *Helicobacter pylori* için antibiyotik direncini belirleme yöntemleri**

<b>Kültür bazlı yöntemler (gastrik biyopsi örneklerinde)</b>	<b>Nükleik asit bazlı yöntemler (gastrik biyopsi ve dışkı örneklerinde)</b>
Agar dilüsyon	Floresan in-situ hibridizasyon
Sıvı besiyerinde seyreltme yöntemleri	Real-time PCR (Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu)
Kesme noktası testi	PCR-RFLP (Polimeraz zincir reaksiyonu-sınırlayıcı parça uzunluk polimorfizmi)
Disk difüzyon	Yanlış eşleşme polimeraz zincir reaksiyonu
E-test	İmmun inceleme

Hastaların öncesinde antibiyotik kullanmış olmalarının kültürde yanlış negatif sonuca yol açması, bulaş riski, taşınma koşullarının üremeyi etkilemesi, sonuçların merkezden merkeze değişiklik göstermesi ve uzun sürede sonuç alınması nedeniyle nükleik asit temelli metotlar da alternatif olarak önem kazanmıştır. Floresan in-situ hibridizasyon yöntemi ve real-time PCR yöntemi klaritromisin direncine yol açan nokta mutasyonlarını saptamak amacıyla en sık kullanılan nükleik asit temelli metotlardır (11). Klaritromisin *H. pylori*'nin 23S rRNA ribozomal subünitesine bağlanıp protein sentezini engelleyerek etki gösterir. 23s rRNA geninde gelişen nokta mutasyonlar sonucu klaritromisin ribozomlara bağlanamaz ve etkisini gösteremez (11). Klaritromisin direncine en sık yol açan nokta mutasyonları A2143G, A2144G ve A2143C'dir (11). Bunların içerisinde A2143G mutasyonu klinikte tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (77). Bu mutasyonları saptamada hem FISH hem de real-time PCR yöntemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup çeşitli çalışmalarda %88-97 arasında bildirilmiştir (78,79). Her iki yöntemin de histopatolojik inceleme için hazırlanan formalinle işlem görmüş-parafine gömülü bloklardan geriye dönük incelemeye olanak sağlaması diğer bir avantajdır (80). Literatürde FISH yöntemi ile çocuk hastalarda mide biyopsi örneklerinden klaritromisin direncini saptayan çalışmalar mevcuttur (81-85). Ancak ülkemizden çocuklarda benzer bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Yılmaz ve arkadaşları (84) Dokuz Eylül Üniversitesi'nde erişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmada 54 hastaya ait formalinle işlem görmüş-parafin gömülü blokları geriye dönük olarak incelemişler, *H. pylori* pozitif olan 54 hastanın 45'inde (%83.3) mikroorganizmayı FISH yöntemiyle saptamışlar, klaritromisin duyarlı ve dirençli suşları bu yöntemle üç saat gibi kısa bir sürede

belirlemişlerdir. Bu çalışmada olguların %31.1'inde klaritromisine duyarlı, %8.9'unda dirençli, %60'ında hem duyarlı hem de dirençli suşlar saptanmıştır.

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar ve hasta gruplarının oluşturulması**

Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi polikliniğine dispeptik yakınmalar ile başvuran, öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları sonucunda organik nedenlerin dışlanması gereken hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi rutin olarak yapılmaktadır. Diğer sık kullanılan üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonları arasında üst gastrointestinal sistem kanaması, malabsorpsiyon ön tanısı, yutma güçlüğü, reflü özofajiti varlığının ve besin alerjilerinin araştırılması, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda özofagus varisleri varlığının araştırılması, sekonder profilaksisi ve tedavisi, endoskopik gastrotomi hazırlığı yer almaktadır. İşlem sırasında duodenum ikinci kısım, bulbus, antrum, korpus ve özofagustan biyopsi alımı ve antrumdan alınan biyopsi örneklerinden hızlı üreaz testi uygulaması rutin olarak uygulanmaktadır. Tüm bu işlemler için hastadan ve ailesinden sözlü ve yazılı onam alınmaktadır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi polikliniğine Nisan 2008 ile Ekim 2010 tarihleri arasında yukarıda belirtilen endikasyonlarla üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan, hızlı üreaz testi ile ve/veya antrum ve/veya korpus biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde *H. pylori* pozitif saptanan olgular çalışmaya alındı. Olgular iki gruba ayrılarak bir gruba klasik tedavi, diğer gruba ardışık tedavi verildi. Hastalara verilen tedavi şemaları Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6. Hastalara verilen tedavi şemaları**

Grup 1 (klasik tedavi)	Grup 2 (ardışık tedavi)
Lansoprazol 2 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek 4 hafta	Lansoprazol 2 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek 4 hafta
Amoksisilin 50 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek 2 hafta	Amoksisilin 50 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek 7 gün
+	
Klaritromisin 15 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek 2 hafta	Ardından; Klaritromisin 15 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek 7 gün
	+
	Metronidazol 30 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek 7 gün

### 3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Daha önce *H. pylori* eradikasyon tedavisi alanlar, son dört hafta içinde antibiyotik, proton pompa inhibitörü veya H<sub>2</sub> reseptör blokörü kullananlar, kullanılacak antibiyotiklere karşı bilinen alerjisi olanlar, kullanılacak ilaçlara karşı kontrendikasyon oluşturacak hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### 3.3. Çalışma grubunun değerlendirilmesi

Olgular tedavinin 14. gününde 1. ve 2. ayında kontrole çağrılarak tedaviye uyum ve ilaç yan etkileri açısından değerlendirildi. İkinci aydaki kontrolde, proton pompa inhibitörü bitiminden dört hafta, antibiyotik bitiminden altı hafta sonra hastalarda eradikasyon kontrol edildi. Altı yaşından küçük veya üre nefes testine uyum sağlayamayan olgulara monoklonal dışkı antijen testi uygulandı. Diğer hastalara <sup>13</sup>C üre nefes testi yapıldı. Bu şekilde iki grup arasında eradikasyon oranları, yan etkiler ve tedaviye uyum karşılaştırıldı. Bu hastaların Patoloji Anabilim Dalı arşivindeki antrum ve korpusta ait formalinle işlem görmüş-parafine



gömülü bloklardaki örneklerinden kesitler hazırlanarak FISH yöntemi ile mikroorganizmanın varlığı ve klaritromisin direnci araştırıldı.

### **3.4. Eradikasyonun kontrolü**

#### **3.4.1. Üre nefes testi**

Altı saatlik açlığı takiben hastalara 37 kBq <sup>13</sup>C ile işaretli üre içeren kapsül 50 mL su ile verildi. 10 dakika sonra hastalardan solunan hava örnekleri toplandı ve sintilasyon yöntemi ile <sup>13</sup>C aktivitesi ölçüldü. Sonuçlar cpm (count per minute) olarak verildi. 50 cpm üzeri pozitif kabul edildi (57,58).

#### **3.4.2. Monoklonal dışkı antijen testi**

Üre nefes testi yapılamayan hastalardan eradikasyonun kontrolü için tedavi sonrasında toplanan dışkı örneklerine *H. pylori* Rapid Hp StAR (Oxoid) monoklonal dışkı antijen testi uygulandı ve test prosedürüne uygun olarak yapıldı (59-61).

**Test prosedürü:** Rapid Hp StAR (Oxoid, İngiltere) monoklonal dışkı antijen testi kiti uç kısmında *H. pylori* antijenlerine özgül iki farklı monoklonal antikor içermektedir. Bu monoklonal antikorlardan birisi koloidal altına, diğeri ise biotine bağlıdır. Test kiti distile su ile seyreltilmiş dışkı örneğine daldırılır. Eğer dışkıda *H. pylori* antijeni mevcut ise, monoklonal antikorlar *H. pylori* antijenine bağlanarak antijen-antikor bileşiği oluşturur. Bu bileşik test kiti boyunca ilerler ve test kitinde bulunan streptavidin adlı madde tarafından tutulur. Streptavidin antijen-antikor bileşiğini biotinden ayırır ve test kitinde pembe-mor renk oluşur. Dışkıda *H. pylori* antijeni yok ise renk değişikliği görülmez. Geriye kalan koloidal altına bağlı bileşik test kiti boyunca hareketine devam eder. Kitin diğeri ucunda fare poliklonal antikorları bu bileşiği koloidal altından ayırır. İkinci pembe-mor rengin oluşması testin doğru yapıldığını gösterir.

### 3.5. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile klaritromisin direncinin araştırılması

Çalışmada kullanılacak oligonükleotid DNA probları ve BACTfish *H. pylori* Combi Kit (Izinta Trading Co) ticari olarak temin edildi (83,84). 16S rRNA'yı hedefleyen Hpy 1 probu (5'-CACACCTGACTGACTATCCCG-3') gastrik doku örneklerinde spesifik *H. pylori* tanısında, ClaR1 (A2143G) (5'-CGGGGTCTTCCCGTCTT-3'), ClaR2 (A2144G) (5'-CGGGGTCTTCCCGTCTT-3') ve ClaR3 (A2143C) (5'-CGGGGTCTTGCCGTCTT-3') oligonükleotid probları ise *H. pylori*'de klaritromisin direncine neden olan 23S rRNA üç nokta mutasyonunu saptamada kullanıldı (1,81,85-91).

Parafin bloklardan dört µm kalınlığındaki antrum ve korpus kesitleri poly-l-lizinli lama alındı. Hekzan ve etanol ile deparafinizasyon işlemi uygulandı (82). Hibridizasyon yöntemine uygun olarak yapıldı ve 4,6-diamidino-2-fenillindol (DAPI) ile boyama işleminden sonra epifloresan mikroskobu ile incelendi (87,91). DAPI filtre, floresein isotiyosiyanat (FITC) filtre, rhodamine filtre, çift-bant filtre (FITC ve Rhodamine), üç-bant filtre (DAPI, FITC ve Rhodamine) filtre donanımları olan Nikon Eclipse E600 epifloresan mikroskobu Power Macintosh bilgisayar ile entegre edilerek monocrom CDD kamera ve MacProbe 4.0.1 yazılımı (PCI) ile görüntü analizleri ve kayıtları yapıldı. FITC özgül tek bant filtre ile yeşil floresan *H. pylori* identifikasyonu olarak yorumlandı. Rhodamin özgül tek bant filtre ile kırmızı floresan klaritromisin dirençli *H. pylori* olarak değerlendirildi. FITC/Rhodamin/DAPI üçlü band filtre ile sarı floresan klaritromisin dirençli *H. pylori*, yeşil floresan klaritromisin duyarlı *H. pylori* olarak yorumlandı.

### 3.6. İstatistik yöntem

İstatistiksel analiz, SPSS Software 11.0'da yapıldı ve tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Ortalamalar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi, gözlerde beklenen değerler 5'in altında ise Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 bulunması anlamlı kabul edildi.

Çalışma için hastalardan ve ebeveynlerinden yazılı onam alındı.

#### **4. BULGULAR**

Çalışmaya yaşları dört ile 17 arasında değişen, ortalama yaşları  $13.4 \pm 3.5$  yıl olan, 19'u (%43.2) erkek, 25'i (%56.8) kız olmak üzere toplam 44 hasta alındı. Hastalar klasik tedavi ve ardışık tedavi grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların hangi gruba dahil olacağı rastgele belirlendi. Klasik tedavi grubunda yaşları beş ile 17 arasında değişen, ortalama yaşları  $13.6 \pm 3.5$  yıl olan 11'i (%39.3) erkek, 17'si (%60.7) kız toplam 28 olgu mevcuttu. Ardışık tedavi grubunda ise yaşları dört ile 17 arasında değişen, ortalama yaşları  $13.0 \pm 3.8$  yıl olan, 8'i erkek, 8'i kız toplam 16 olgu mevcuttu. Her iki grup arasında yaş ( $p=0.57$ ) ve cinsiyet dağılımı ( $p=0.49$ ) açısından fark yoktu. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı**

	<b>Klasik tedavi grubu</b>	<b>Ardışık tedavi grubu</b>	<b>p değeri</b>
Cinsiyet n (%)	Erkek 11 (%39.3) Kız 17 (%60.7)	Erkek 8 (%50) Kız 8 (%50)	0.49
Ortalama yaş (yıl)	$13.6 \pm 3.5$	$13.0 \pm 3.8$	0.57
Yaş aralığı (yıl)	5-17	4-17	

#### **4.1. Üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonları**

Üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonlarını 30 (%68.2) hastada karın ağrısı, sekiz (%18.2) hastada çölyak hastalığı şüphesi, dört (%9.1) hastada üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, birer (%2.3) olguda ise özofagus varislerinin kontrolü ve yutma güçlüğü oluşturuyordu. Tablo 7'de her iki gruptaki hastalarda üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonları verilmiştir. Üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonları açısından gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 8).

**Tablo 8. Üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonları**

Endikasyon	Klasik tedavi	Ardışık tedavi	p değeri
	grubu n (%)	grubu n (%)	
Karın ağrısı	19 (%67.9)	11 (%68.8)	0.95
Çölyak hastalığı	4 (%14.2)	4 (%25)	0.31
Üst gastrointestinal sistem kanaması	3 (%10.7)	1 (%6.2)	1.0
Özofagus varislerinin kontrolü	1 (%3.6)	0 (%0)	1.0
Yutma güçlüğü	1 (%3.6)	0 (%0)	1.0
Toplam	28 (%100)	16 (%100)	

#### 4.2. Üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları

Üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları 13 (%29.5) olguda normaldi. Antral nodularite 14 (%31.8), eritematöz gastrit 15 (%34.1), eroziv gastrit iki (%4.5), bulbus ülseri yedi (%15.9), özofajit dört (%9.1), bulbusta erozyon, gastrik ülser ve özofagus varisi birer (%2.3) hastada saptandı. Gruplar arasında üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları açısından fark bulunmadı. Tablo 9’da her iki gruptaki üst gastrointesitnal sistem endoskopi bulguları verilmiştir.

**Tablo 9. Üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları**

Endoskopi bulguları	Klasik tedavi	Ardışık tedavi	p değeri
	grubu n (%)	grubu n (%)	
Normal bulgular	7 (%25)	6 (%37.5)	0.49
Antral nodularite	10 (%35.7)	4 (%25)	0.46
Eritematöz gastrit (pangastrit, korpus ağırlıklı, antrum ağırlıklı)	8 (%28.5)	7 (%43.7)	0.30
Eroziv gastrit (pangastrit, korpus ağırlıklı, antrum ağırlıklı)	2 (%7)	0 (%0)	0.52
Bulbus ülseri	5 (%17)	2 (%12.5)	1.0
Bulbusta erozyon	1 (%3.5)	0 (%0)	1.0
Gastrik ülser	1 (%3.5)	0 (%0)	1.0
Özofajit	2 (%7)	2 (%12.5)	0.61
Özofagus varisi	1 (%3.5)	0 (%0)	1.0

#### 4.3. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik inceleme sonuçları

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde tüm olgularda kronik gastrit bulguları mevcuttu. Kronik özofajit 10 (%22.7) hastada, kronik duodenit 18 (%40.9) hastada saptandı. Tedavi grupları incelendiğinde kronik özofajit bulguları klasik tedavi grubunda dört (%16.6) hastada, ardışık tedavi grubunda altı (%37.5) hastada mevcuttu (p=1.13). Kronik duodenit bulguları ise klasik tedavi grubunda sekiz hastada (%28.5), ardışık tedavi grubunda ise 10 hastada (%62.5) görüldü (p=0.05).

#### 4.4. Tedavi sonrası *Helicobacter pylori* eradikasyonu kontrol yöntemleri

Tedavi sonrası eradikasyonun kontrolü 38 (%86.3) hastada üre nefes testi ile yapıldı. Üre nefes testine uyum sağlayamayan 10 yaşından küçük dört (%9) hastaya monoklonal dışkı antijen testi uygulandı. Bir olguda karın ağrısı yakınmasının eradikasyon tedavisi sonrası devam etmesi üzerine, bir olguda da üst gastrointestinal sistem kanaması tariflenmesi üzerine üst gastrointestinal sistem endoskopisi tekrarlandığında *H. pylori* eradikasyonu da kontrol edildi. Eradikasyon kontrol yöntemleri açısından iki grup arasında fark yoktu (Tablo 10).

**Tablo 10. Eradikasyon kontrol yöntemlerinin karşılaştırılması**

Eradiasyon kontrol yöntemi	Klasik tedavi grubu n (%)	Ardışık tedavi grubu n (%)	p değeri
Üre nefes testi	25 (%89.2)	13 (%81.2)	0.65
Monoklonal dışkı antijen testi	2 (%7.2)	2 (%12.5)	
Üst GİS endoskopi tekrarı	1 (%3.6)	1 (%6.3)	
Toplam	28 (%100)	16 (%100)	

#### 4.5. Tedavi gruplarına göre *Helicobacter pylori* eradikasyon oranının karşılaştırılması

Klasik tedavi grubunda 28 hastanın 13'ünde (%46.4), ardışık tedavi grubunda 16 hastanın 15'inde (%93.7) tedavi bitiminden en az bir ay sonra yapılan kontrolde *H. pylori*'nin eradike olduğu görüldü (Tablo 11). Eradikasyon oranı ardışık tedavi grubunda klasik tedavi grubuna göre yüksek bulundu (p=0.002).

**Tablo 11. Tedavi gruplarına göre *Helicobacter pylori* eradikasyon oranlarının karşılaştırılması**

Tedavi şekli	Olgu sayısı	Eradikasyon sağlanan hastalar n (%)	p değeri
Klasik tedavi	28	13 (%46.4)	0.002
Ardışık tedavi	16	15 (%93.7)	

#### **4.6. Tedavi gruplarına göre ilaç advers reaksiyonlarının ve tedaviye uyumun karşılaştırılması**

Klasik tedavi grubunda üç, ardışık tedavi grubunda iki hasta olmak üzere toplam beş hastada ilaç advers reaksiyonu gözlemlendi. Bu advers reaksiyonların hepsi bulantı ve kusma şeklindeydi. Ardışık tedavi grubunda bir hastanın bulantı ve kusma nedeniyle ilaçlarını düzenli kullanmadığı öğrenildi. Aynı olguda proton pompa inhibitörü ile inatçı kusmaların olması üzerine tedavinin 4. gününde proton pompa inhibitörü kesilerek H<sub>2</sub> reseptör blokleri ile değiştirilmek zorunda kalındı. Tedavide uyumsuzluk gözlenen bu olgu ardışık tedavi grubunda eradikasyonun sağlanamadığı tek hastaydı.

#### **4.7. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile *Helicobacter pylori* varlığının araştırılması**

Klasik tedavi grubunda 25 hastanın 21'inde (%84), ardışık tedavi grubunda 16 hastanın 10'unda (%62.5) FISH yöntemi ile antrumda *H. pylori* varlığı gösterildi. Korpus kesitlerinde *H. pylori*'nin saptanma oranı klasik tedavi grubunda %89.4 (17/19), ardışık tedavi grubunda %69.2 (9/13) idi. Antrum ve korpus kesitlerinden en az birisinde *H. pylori*'nin gösterilmesi *H. pylori* varlığını saptamada yeterli olduğundan FISH yöntemi ile *H. pylori* saptanma oranının toplamda %83.3 olduğu görüldü. Bu şekilde gruplar incelendiğinde FISH yöntemi ile *H. pylori* saptanma oranı klasik tedavi grubundaki hastalarda %92.3 (24/26), ardışık tedavi grubundaki hastalarda %68.7 (11/16) idi (p=0.085). Saptanan bakterilerin hepsi spiral formda olup kokoid formda bakteri gözlenmedi.

#### 4.8. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile primer klaritromisin direnç oranının belirlenmesi

Antrum veya korpus kesitlerinden en az birisinde klaritromisin dirençli suşların saptanması klaritromisin direnci için yeterlidir (80,84). *Helicobacter pylori* varlığı gösterilen 35 hastada FISH yöntemi ile *H. pylori*'nin primer klaritromisin direnci dokuz (%25.7) hastada saptandı (Resim 1,2). Dokuz hastanın dördünde yalnız dirençli suşlar vardı ve klasik tedavi alan bu hastaların hiç birisinde eradikasyon sağlanamadı. Diğer beş hastada ise hem dirençli hem de duyarlı suşların incelenen kesitlerde bir arada olduğu “mikst enfeksiyon” mevcuttu (Resim 3,4). Tablo 12’de “mikst enfeksiyon” saptanan beş hastaya ait bilgiler verilmiştir. Tüm olgularda eradikasyonun kontrolü üre nefes testi ile yapıldı. “Mikst enfeksiyon” olan olgularda klasik tedavi ile *H. pylori* iki olguda eradike edildi.

**Tablo 12. “Mikst enfeksiyon” saptanan beş hastaya ait bilgiler**

Yaşı (yıl)	Cinsiyeti	Aldığı tedavi şekli	Eradikasyon kontrol yöntemi	Eradikasyon durumu
10	Erkek	Klasik	Üre nefes testi	Yok
17	Kız	Klasik	Üre nefes testi	Yok
10	Erkek	Klasik	Üre nefes testi	Yok
12	Erkek	Klasik	Üre nefes testi	Var
17	Erkek	Klasik	Üre nefes testi	Var

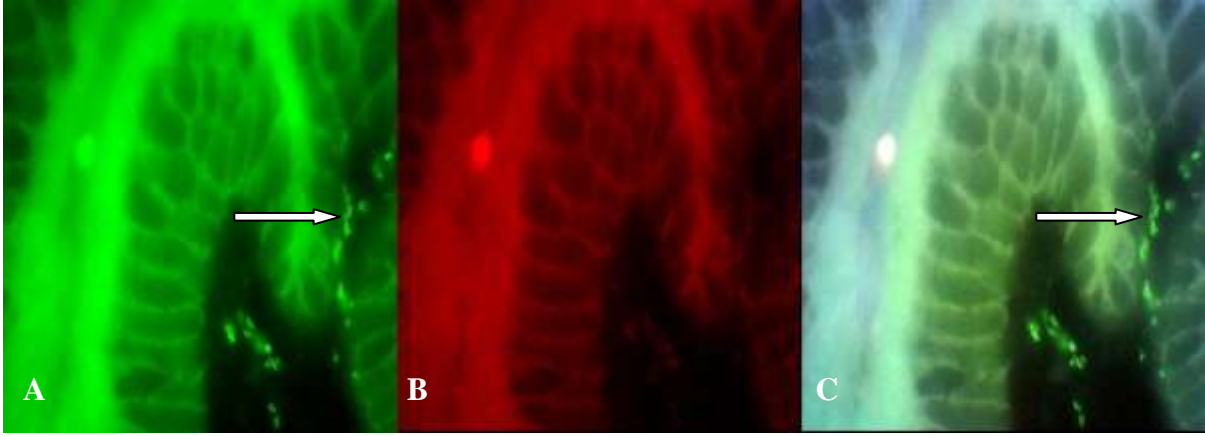
#### 4.9. Primer klaritromisin direnci sonuçlarının tedavi gruplarına göre değerlendirilmesi

Primer klaritromisin direnci olan dokuz olgunun hepsi klasik tedavi grubunda idi. Hastalar randomize olarak seçildiği için bu durumun öngörülmesi olanaksızdı. Araştırmada daha güvenli sonuç elde edebilmek amacıyla klasik tedavi grubundaki primer klaritromisin direnci olan dokuz olgu çıkarılarak ardışık ve klasik tedavinin etkinliği tekrar karşılaştırıldı (Tablo 13). Bu şekilde ardışık tedavi grubunda eradikasyon oranı (%93.7), klasik tedavi grubuna göre (%57.8) yine yüksek bulundu ( $p=0.02$ ).

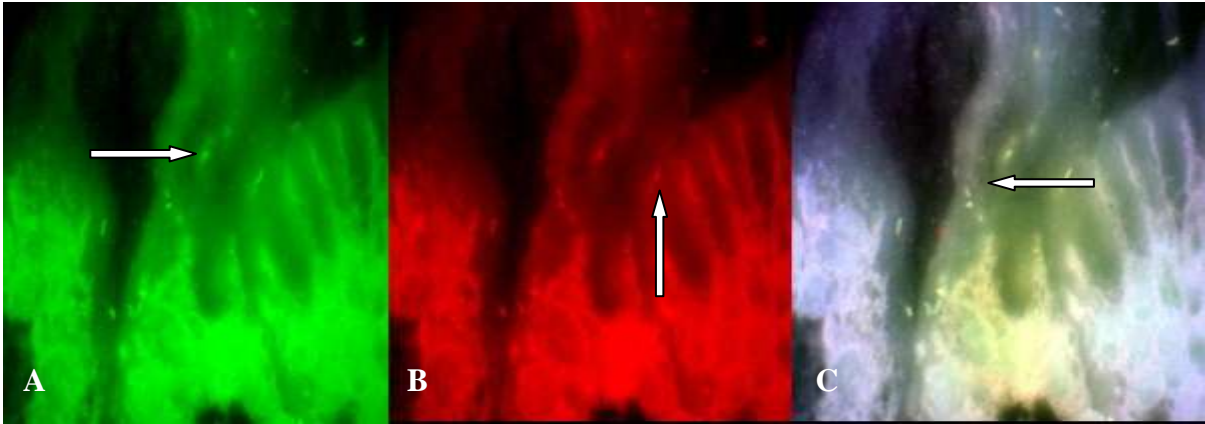


**Tablo 13. Primer klaritromisin direnci olmayan olgularda tedavi gruplarına göre *Helicobacter pylori* eradikasyon oranlarının karşılaştırılması**

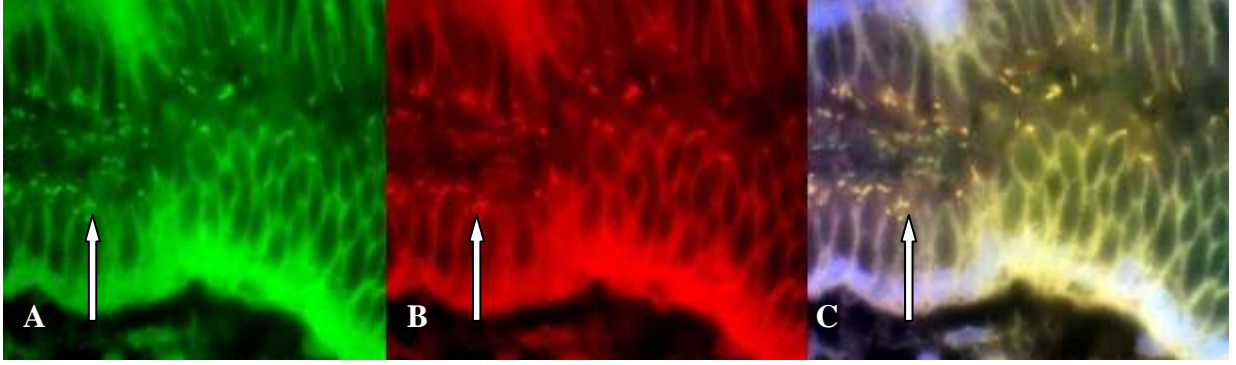
<b>Tedavi şekli</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>Eradikasyon sağlanan hastalar n (%)</b>	<b>p değeri</b>
Klasik tedavi	19	11 (%57.8)	0.02
Ardışık tedavi	16	15 (%93.7)	



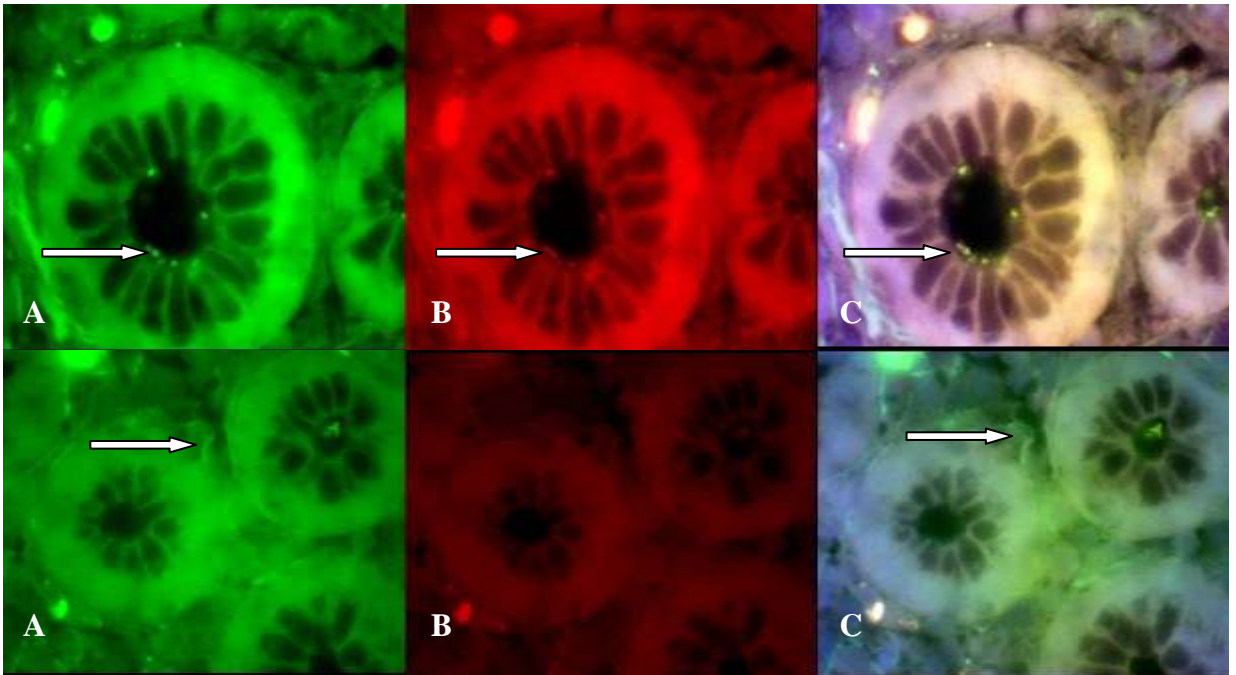
**Resim 1.** Antrum kesitinde klaritromisin duyarlı *H. pylori*'nin görüntülenmesi. **A.** FITC özgül tek band filtre ile (yeşil floresan: *H. pylori*) **B.** Rhodamin özgül tek band filtre ile (kırmızı floresan: *H. pylori*'de floresan yok) **C.** FITC/Rhodamin/DAPI üçlü band filtre ile görüntülenme (yeşil floresan: klaritromisin duyarlı *H. pylori*, mavi floresan: DAPI) (100x)



**Resim 2.** Korpus kesitinde klaritromisin dirençli *H. pylori*'nin görüntülenmesi. **A.** FITC özgül tek band filtre ile (yeşil floresan: *H. pylori*) **B.** Rhodamin özgül tek band filtre ile (kırmızı floresan: klaritromisin dirençli *H. pylori*) **C.** FITC/Rhodamin/DAPI üçlü band filtre ile görüntülenme (sarı floresan: klaritromisin dirençli *H. pylori*, mavi floresan: DAPI) (100x)



**Resim 3.** Antrum kesitinde *H. pylori*'nin görüntülenmesi (aynı alanda iki farklı *H. pylori* suşu ile enfeksiyon). **A.** FITC özgül tek band filtre ile (yeşil floresan: *H. pylori*) **B.** Rhodamin özgül tek band filtre ile (kırmızı floresan: klaritromisin dirençli *H. pylori*) **C.** FITC/Rhodamin/DAPI triple band filtre ile görüntülenme (sarı floresan: klaritromisin dirençli *H. pylori*, yeşil floresan: klaritromisin duyarlı *H. pylori*) (100x)



**Resim 4.** Antrum kesitinde *H. pylori*'nin görüntülenmesi (iki farklı *H. pylori* suşu ile enfeksiyon). **A.** FITC özgül tek band filtre ile (yeşil floresan: *H. pylori*) **B.** Rhodamin özgül tek band filtre ile (kırmızı floresan: klaritromisin dirençli *H. pylori*) **C.** FITC/Rhodamin/DAPI triple band filtre ile görüntülenme (sarı floresan: klaritromisin dirençli *H. pylori*, yeşil floresan: klaritromisin duyarlı *H. pylori*) (100x)

## **5. TARTIŞMA**

Tüm dünyada *H. pylori* enfeksiyonu eradikasyonu için proton pompa inhibitörü ile birlikte 14 gün süreyle ikili antimikrobiyal ajan (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol'den ikisini) içeren klasik üçlü tedavi çocuklarda ve erişkinlerde birinci basamakta önerilmeye devam edilmektedir. Ancak *H. pylori*'nin antimikrobiyal ilaçlara karşı dirençli suşlarında artış nedeniyle son yıllarda hem çocuklarda hem de erişkinlerde klasik tedavi ile eradikasyon oranları ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde düşme göstermektedir (8-10,14). Bu nedenle *H. pylori*'nin antibiyotiklere karşı direnç oranlarının her toplum için bilinmesi ve klasik tedaviye alternatif olarak daha etkili yeni tedavi şekillerinin oluşturulması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ardışık tedavi *H. pylori* eradikasyonunda daha yüksek başarı elde etmek amacıyla ilk kez Zullo ve arkadaşları tarafından 2000 yılında ortaya atılan alternatif tedavi yöntemidir (92). Bu tedavi şeklinde ilk 5-7 günde verilen amoksisilin ve proton pompa inhibitörü ile *H. pylori* sayısında en az 8-10 log azalma olmakta, var olan klaritromisin ve metronidazol dirençli suşların sayısı belirgin olarak azalmakta, hastaların en az %50'sinde eradikasyon sağlanabilmektedir (93). İkinci 5-7 günde verilen klaritromisin ve metronidazol ile mikroorganizmaların tamamen yok edilmesi amaçlanmaktadır (93). Klaritromisin ve metronidazol farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Ayrıca *H. pylori*'nin klaritromisin ve metronidazol direncine yol açan mutasyonları birbirinden farklıdır. Tüm bunlar ardışık tedavide yüksek tedavi başarısı için avantaj olarak görülmektedir (93).

Ardışık tedavi ile ilgili 2001 yılından beri yayınlanan çalışmalar ümit verici sonuçlar ortaya koymaktadır. Günümüze kadar literatürde, çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda ardışık tedavi ile klasik tedavinin etkinliğini karşılaştıran tek çalışma mevcuttur (20). Francavilla ve arkadaşları 2005 yılında yayınladıkları bu çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 78 çocuk hastayı rasgele iki gruba ayırarak bir gruba klasik tedavi (amoksisilin ve klaritromisin yedi gün, omeprazol bir ay) diğer gruba ardışık tedavi (amoksisilin ilk beş gün, klaritromisin ve tinidazol ikinci beş gün, omeprazol bir ay) vermişlerdir. Eradikasyonun kontrolü için tedavi başlangıcından sekiz hafta sonra hastalara C<sub>13</sub> üre nefes testi yapılmıştır. Çalışmayı 37 hasta klasik tedavi, 37 hasta ardışık tedavi grubunda olmak üzere 74 hasta tamamlamıştır. Her iki gruptaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarının benzer olduğu görülürken klasik tedavi grubunda eradikasyon oranı %75.7 olarak, ardışık tedavi grubunda %97.3 olarak saptanmıştır (p<0.02). Her iki grup arasında tedaviye uyum ve ilaç advers

etkileri açısından fark bulunmamıştır (20). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmayla benzer olup, çocuklarda ardışık tedavinin üstünlüğü ülkemiz koşulları için de geçerli bulunmuştur.

Ardışık tedavi ile ilgili, literatürde erişkinler üzerinde yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Ülkemizden bu konuda yayınlanan en geniş olgu grubunu içeren çalışma olması ve 14 günlük ardışık tedavinin etkinliğini göstermesi açısından önemli olan bir çalışma, Uygun ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanmıştır (19). Burada *H. pylori* enfeksiyonu olan 274 erişkin hasta iki gruba ayrılarak bir gruba klasik tedavi (14 gün amoksisilin, klaritromisin, pantoprazol), diğer gruba ardışık tedavi (amoksisilin ilk yedi gün, metronidazol ve tetrasiklin ikinci yedi gün, pantoprazol 14 gün) verilmiştir. Eradikasyonun kontrolü tedavi bitiminden altı hafta sonra <sup>14</sup>C üre nefes testi ile yapılmıştır. Ardışık tedavi grubunda eradikasyon oranı (%80) klasik tedavi grubuna göre (%63) yüksek bulunmuştur. Tedaviyi kesmeyi gerektirecek ilaç advers etkileri arasında iki grup arasında fark saptanmamıştır (19). Yine ülkemizden Yakut ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları bir başka çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu endoskopi ile saptanan 108 erişkin hastaya ardışık tedavi (amoksisilin yedi gün, metronidazol ve tetrasiklin ikinci altı gün, pantoprazol 14 gün), 75 hastaya dörtlü tedavi (ranitidin, bizmut sitrat, klaritromisin, amoksisilin 14 gün) verilerek tedavi bitiminden bir ay sonra üre nefes testi ile eradikasyon kontrol edilmiştir (94). Ardışık tedavide eradikasyon oranı %88 saptanırken, dörtlü tedavi alan grupta bu oranın %95 olduğu bulunmuştur. Ardışık tedavi alan gruptaki hastalar bir yıl sonra dışkı antijen testi ile tekrar değerlendirildiğinde olguların %77'sinde *H. pylori* negatifliğinin devam ettiği görülmüştür. Bu çalışma sonucunda hem ardışık hem de dörtlü tedavinin birinci basamak eradikasyonda etkili olduğu ve ardışık tedavi ile sağlanan eradikasyonun bir yıllık süre içinde yüksek oranda kalıcı olduğu ifade edilmiştir (94).

Gisbert ve arkadaşları tarafından, ardışık tedavinin etkinliğini araştırmaya yönelik 2001 yılından beri yapılan toplam 2400 kadar erişkin hastayı kapsayan 27 farklı çalışmanın meta-analizi 2010 yılında yayınlanmıştır (95). Bu çalışmaların özellikleri ve sonuçları Tablo 14'te verilmiştir (16,17,20,92,95,96-115). Bu meta-analiz sonucunda 10 günlük ardışık tedavinin klasik tedaviden daha etkin bulunduğu, bu etkinliğin alttan yatan kronik hastalık, CagA durumu ve klaritromisin direncinden bağımsız olduğu, ilaç yan etkileri ve tedaviye uyum açısından iki tedavi şekli arasında fark saptanmadığı sonucuna varılmıştır. Gatta ve arkadaşları ise *H. pylori* eradikasyonunda ardışık tedavi ile en az yedi günlük klasik üçlü tedavinin etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü ve kontrollü, paralel grulu, toplam 3006 erişkin hastayı içeren 13 adet çalışmanın meta-analizini 2009 yılında yayınlanmıştır.

**Tablo 14. Ardışık tedavinin etkinliğini araştıran çalışmalar <sup>a</sup>**

Yıl	Ülke	Çalışmanın türü	Hasta sayısı	Eradikasyon oranı (%)	Yazar, referans no
2008	Kore	RCT <sup>b</sup>	77	78	Choi WH, 96
2001	İtalya	RCT	63	97	De Francesco V, 97
2004	İtalya	RCT	45	96	De Francesco V, 17
2004	İtalya	Kontrolsüz	116	95	De Francesco V, 98
2004	İtalya	Kontrolsüz	81	93	De Francesco V, 99
2004	İtalya	RCT	81	94	De Francesco V, 100
2002	İtalya	RCT	94	96	Focareta R, 101
2003	İtalya	RCT	174	95	Focareta R, 101
2005	İtalya	RCT	38	95	Francavilla R, 20
2008	İtalya	Kontrolsüz	108	85	Francavilla R, 102
2003	İtalya	Kontrolsüz	74	92	Hassan C, 16
2003	İtalya	Kontrolsüz	73	95	Hassan C, 16
2008	Fransa	Kontrolsüz	13	85	Kalach N, 103
2006	İtalya	RCT	25	92	Lerro P, 104
2006	İtalya	RCT	20	80	Lionetti E, 105
2008	İtalya	RCT	90	86	Paoluzi OA, 106
2009	Kore	RCT	26	81	Park S, 107
2008	Panama	RCT	76	86	Ruiz-Obaldia JR, 108
2008	İspanya	Kontrolsüz	139	84	Sanchez-Delgado J, 109
2006	İtalya	RCT	72	94	Scaccionece G, 110
2009	Tayland	Kontrolsüz	78	96	Sirimontaporn N, 111
2007	İtalya	RCT	150	89	Vaira D, 18
2008	Tayvan	RCT	66	89	Wu DC, 112
2000	İtalya	Kontrolsüz	52	98	Zullo A, 92
2003	İtalya	RCT	522	92	Zullo A, 113
2004	İtalya	Kontrolsüz	40	95	Zullo A, 124
2005	İtalya	RCT	89	94	Zullo A, 115

<sup>a</sup> "Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-325." adlı kaynaktan uyarlanmıştır.

<sup>b</sup> RCT (Randomize kontrollü çalışma)

Bu meta-analizde de *H. pylori* eradikasyonunda 10 günlük ardışık tedavi yedi ve 10 günlük klasik tedaviden daha etkili bulunmuş ve her iki grupta yan etkiler açısından fark gözlenmemiştir (116). Bir başka meta-analizde Jafri ve arkadaşları ardışık tedavi ile klasik tedavinin etkinliğini karşılaştıran toplam 2747 hastayı içeren 10 adet randomize kontrollü çalışmayı incelemiştir (92). Bu meta-analiz sonucunda klasik tedavi ile eradikasyon oranı klaritromisin direnci olan olgularda %41, nitroimidazol direnci olan olgularda %78 olarak hesaplanırken ardışık tedavi ile eradikasyon oranları klaritromisin direnci olan olgularda %82, nitroimidazol direnci olan olgularda %96 olarak bulunmuştur (92). Bu şekilde ardışık tedavinin klaritromisin ve nitroimidazol direnci bulunan hastalarda da daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Tüm bu olumlu sonuçlara rağmen, günümüze kadar yapılan çalışmalarda bazı kısıtlılıklar nedeniyle ardışık tedavi henüz birinci basamak tedavide rutin olarak kullanılmamaktadır. Bu kısıtlamalar arasında en önde geleni çalışmaların büyük çoğunluğunun Avrupa ülkesinde ve özellikle de İtalya'da yapılmış olmasıdır. Değişik coğrafi bölgelerde farklı sonuçların alındığı görülmüştür. Çalışmalarda hasta gruplarının yeterli genişlikte olmaması, çocuklar üzerinde yeterli çalışma ve veri olmaması, birçok çalışmada antibiyotik direnci ile ilgili verilerin yokluğu, penisilin alerjisi olan hastalarda veya tedavi başarısızlığı durumunda ikinci basamak tedavide ne yapılacağı net bilinmemesi diğer kısıtlayıcı özelliklerdir (117). Ayrıca bazı çalışmalarda 14 günlük ardışık tedavi rejiminin 10 günlük ardışık tedaviye göre daha etkin olduğunu gösteren sonuçlar alınması da tedavi süresi ile de ilgili tartışmalara yol açmıştır (19).

Bizim çalışmamızda da çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda 14 günlük ardışık tedavinin klasik tedaviden daha etkin olduğu, iki tedavi şekli arasında ilaç advers etkileri ve tedaviye uyum açısından fark olmadığı gösterildi. Klasik tedavi grubunda 19 olgunun sekizinde klaritromisin direnci olmamasına rağmen tedavi başarısızlığı saptanmasının diğer antibiyotiklere olan direnç, Cag A, Vac A gibi bazı virülans faktörlerinin varlığına bağlı olabileceğini düşündük (1,2,25). Olgu sayısının göreceli azlığı, randomize olarak ardışık tedavi grubuna aldığımız hastalarda primer klaritromisin direnci saptanmaması, aynı çalışmada metronidazol ve amoksisilin direncinin değerlendirilememesi bu çalışmanın kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır. Çalışmamızın güçlü yönleri ise literatürde çocukluk çağında *H. pylori* enfeksiyonu eradikasyonunda standart ve ardışık tedavinin karşılaştırıldığı ikinci çalışma, ülkemizde de bu konuda yapılmış ilk çalışma olması ve primer klaritromisin direnciden bağımsız olarak çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda klasik tedavinin

etkinliğinin yetersiz olduğunun gösterilmesi, yerine ardışık tedavinin seçilmesi gerektiğinin gösterilmesidir.

Çalışmaya aldığımız *H. pylori* enfeksiyonlu çocuk hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmasını gerektiren en sık endikasyon %68.2 oranı ile karın ağrısı iken bunu %18.2 oranı ile çölyak hastalığı ön tanısı ve %9.1 oranı ile üst gastrointestinal sistem kanaması izliyordu. Literatürde, Franciosi ve arkadaşları 1985-2005 yılları arasında 20 yıllık süre içerisinde çocuklarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi endikasyonlarını değerlendirmişler, bu süre içerisinde yıllık işlem sayısının 12 kat arttığını, endikasyonlar arasında karın ağrısı oranının %23'ten %43'e yükselirken üst gastrointestinal sistem kanamasının %34'ten %5'e ve çölyak hastalığı şüphesinin %26.6'dan %21'e düştüğünü bulmuşlardır (118). Hastanın yaşı küçüldükçe endikasyonlar arasında karın ağrısının oranının azaldığı, çölyak hastalığı şüphesi ve malabsorpsiyonun oranının arttığı bildirilmektedir (119). Yıllar içerisinde işlemin daha kolay yapılabilir hale gelmesi, hem gastrointestinal kanalın görüntülenmesine hem de biyopsi alınmasına olanak sağlaması nedeniyle tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi önem kazanmıştır. Asit baskılayıcı tedavideki gelişmeler ile duodenum ülseri ve gastrik ülser gibi hastalıklar çoğunlukla kanama komplikasyonu gelişmeden önce tedavi edilebilir hale gelmiştir. Çölyak hastalığı tanısında endoskopik ince barsak biyopsisi altın standarttır. Çölyak hastalığı ön tanısı ile yapılan endoskopik işlem sayısı ve tanı alan hasta sayısı artış gösterirken orandaki düşmenin karın ağrısı endikasyonunda oluşan artışa bağlı olarak göreceli olduğu düşünülmektedir (118). Çalışmamızda diğer endikasyonlar literatür ile benzerken karın ağrısının oranı literatüre göre yüksek bulundu. Bu durumu hastalarımızın yaşlarının büyük olmasına (ortalama yaş 13.3 yıl) bağladık.

Hastalarımızın %29.5'unda üst gastrointestinal sistem endoskopisi bulguları normaldi. En sık rastlanan endoskopi bulgusu eritematöz gastrit (antrum, korpus, pangastrit) iken antral nodularite görülme oranı %31.8 bulundu. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda üst gastrointestinal sistem endoskopisinde normal mukoza görünümü saptanabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 102 çocuk hastanın %28'inde endoskopi bulgularının normal bulunduğu bildirilmiştir (14). Yine ülkemizden bir başka çalışmada iki yaş altında *H. pylori* enfeksiyonu olan 40 çocuk olguda endoskopide %12.5 oranında normal mide mukozası görünümü olduğu bildirilmiştir (119). Bu nedenle endoskopik görüntüsü normal de olsa hastalardan rutin olarak biyopsiler alınmalıdır (120). *Helicobacter pylori*'nin antral nodularite, eritematöz ve eroziv gastrit, duodenumda inflamasyon ve ülser ile ilişkili olduğu bilinmektedir (121). İlişkili olduğu bu durumların görülme sıklığı çalışmalarda büyük



farklılıklar göstermektedir. Literatürde antral nodularitenin görülme sıklığı %30-100 arasında değişmektedir (122,123). *Helicobacter pylori*'nin çocukluk çağında gastrik ülser ile ilişkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar yoktur. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu duodenal ülserli çocuklarda %92, gastrik ülserli çocuklarda %25 olarak bildirilmiştir (121).

Çalışmamızda *H. pylori*'nin eradikasyonunun kontrolünde %86.3 oranında üre nefes testi kullanıldı. Üre nefes testine uyum sağlayamayan 10 yaşından küçük dört hastaya monoklonal dışkı antijen testi uygulandı. İki olguda ise yeniden endikasyon olduğu için üst gastrointestinal sistem endoskopisi tekrarlanırken eradikasyon kontrol edildi. Çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunun kontrolünde öncelikle invaziv olmayan testler kullanılmaktadır. Üre nefes testi ve monoklonal dışkı antijen testi bu amaçla en sık tercih edilen yöntemlerdir. Üre nefes testinin duyarlılığı %94, özgüllüğü %95 olup, eradikasyonun kontrolünde invaziv olmayan altın standart yöntemdir (124,125). Ancak uyum sorunu nedeniyle küçük çocuklarda uygun şekilde yapılamaması, pahalı olması ve radyoaktif madde kullanılması bu testin sınırlayıcı yönlerini oluşturmaktadır. Monoklonal dışkı antijen testinin güvenilirliği yüksektir ve beş yaş üzeri çocuklarda eradikasyonun kontrolünde üre nefes testine eşdeğer bulunmuştur (22). Bu nedenle üre nefes testi yapılamayan çocuklarda tedavinin izleminde kullanılması önerilmektedir (7).

Çalışmamızda 14 günlük ardışık tedavi ile *H. pylori*'nin eradikasyon oranı (%93.7), klasik tedaviden (%46.4) yüksek bulundu. İki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, ilaç yan etkileri ve tedaviye uyum açısından fark yoktu ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi endikasyonları, endoskopi ve histopatolojik bulguları benzerdi. Ancak *H. pylori* için primer klaritromisin direnci saptanan dokuz olgunun tümü, olguların rasgele seçilmesine rağmen klasik tedavi grubunda idi ve ardışık tedavi grubunda direnç saptanan olgu yoktu. Hastaların tedavi gruplarına seçimi rasgele olduğu için bu durumun öngörülmesi mümkün değildi. Bu nedenle araştırmada daha güvenli sonuç elde edebilmek amacıyla klasik tedavi grubundaki *H. pylori* için primer klaritromisin direnci olan dokuz olgu çıkarılarak yeniden değerlendirme yapıldığında ardışık tedavi klasik tedaviye göre yine daha etkin bulundu. Ardışık tedavi grubunda eradikasyonun sağlanamadığı yalnızca bir olgu mevcuttu. Bu olgu da proton pompa inhibitörü ile inatçı kusmaları olması üzerine tedavinin dördüncü gününde proton pompa inhibitörü kesilerek H<sub>2</sub> reseptör blokleri başlanmak zorunda kalınmıştı ve bu dönemde hasta ilaçlarını bulantı ve kusma nedeniyle önerilen doz ve saatlerde alamamıştı.

*Helicobacter pylori* eradikasyonunda kabul edilebilir başarı oranı %75-80'in üzeri olarak bildirilmektedir (95). Ancak yeni veriler klasik tedavi ile artık bunun sağlanamadığını göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 ve 2004 yıllarında yapılan çok

merkezli çift kör iki farklı çalışmada erişkin hastalarda standart tedavi ile eradikasyon oranı %77 bulunmuştur (126,127). Avrupa ülkelerinden toplam 53 000 hastayı kapsayan 1999 ve 2001 yılında yapılan iki ayrı meta-analizde erişkinlerde klasik tedavinin başarı oranının %80'nin altına düştüğü gösterilmiştir (128,129). Avrupa ülkelerinde yapılan pediatrik çalışmalardaki verilerin derlemesi sonucunda çocuklarda mevcut klasik tedavi ile eradikasyon oranının %65.6 olarak saptandığı 2007 yılında açıklanmıştır (9). Ülkemizde ise Kadayıfçı ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada 1996 ile 2005 yılları arasındaki 10 yıllık süre içerisinde erişkinlerde klasik tedavi ile başarı oranının %80'den %60'a düştüğü gösterilmiştir (10). Aynı merkezde yapılan bir başka çalışmada 2008 yılında eradikasyon oranının %63 olduğu bildirilmiştir (19). Özçay ve arkadaşlarının 2004 yılında Ankara'da yaptıkları çalışmada da *H.pylori* enfeksiyonu olan 102 çocuk hastada birinci basamak klasik tedavi rejimi sonrası eradikasyon oranı %75.7 bulunmuştur (14). Bölgemizdeki çocuklarda gelişmiş ülkelere oranla daha düşük eradikasyon oranları saptadık. Üstelik klasik tedavi ile eradikasyon oranı *H. pylori* için klaritromisin direnci saptanmayan olgularımızda bile %60'ı geçmemekteydi. Bu durumu *H. pylori* eradikasyon tedavisinde kullanılan klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol'un diğer enfeksiyon hastalıkları tedavisinde de sık kullanılmasına ve dolayısıyla sadece klaritromisine değil diğer antibiyotiklere karşı da direncin yüksek olmasına bağladık. Ayrıca çalışmamızda hasta sayımızın göreceli olarak az olmasının da sonuçları etkileyebileceğini düşünebiliriz. Araştırmamızdan elde ettiğimiz verilere dayanarak bölgemizdeki çocuklarda, *H. pylori* eradikasyonunda klasik tedavinin başarısının klaritromisin direncinden bağımsız olarak kabul edilebilir oranların altına düştüğü ve alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmesine ihtiyaç olduğu sonucuna vardık.

Bu çalışmada endoskopi ve histopatolojik inceleme ile *H. pylori* enfeksiyonu saptanan olguların formalinle işlem görmüş-parafine gömülü bloklardaki örneklerinden hazırlanan kesitlerinde %83.3'ünde FISH yöntemi ile *H. pylori* varlığı gösterildi. Altı (%16.7) olguda FISH yöntemi ile *H. pylori*'nin gösterilememesi, mikroorganizmanın kesitlerde yamalı tarzda dağılım göstermesi ile ilişkili olabilir. Literatürde FISH yönteminin *H. pylori* tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü çeşitli çalışmalarda %88-97 arasında bulunmuştur (7,57,66)

Çalışmamızda, aynı hastada *H. pylori*'nin hem klaritromisin dirençli hem de duyarlı suşlarının bir arada bulunduğu "mikst enfeksiyon" oranını %14.2 olarak saptadık. Literatürde çocuklarda "mikst enfeksiyon" sıklığını belirten iki çalışma bulunmaktadır. Caristo ve arkadaşları FISH yöntemi ile *H. pylori* saptadıkları 157 çocuk hastanın 40'ında (%25) hem duyarlı hem de dirençli suşları beraber göstermişlerdir (83). Feydt-Schmidt ve arkadaşları ise çocuk hastalarda aynı yöntem ile "mikst enfeksiyon" oranını %13 (11/83) bulmuşlardır (81).

Erişkinlerde “mikst enfeksiyon” saptanma oranı %9-17 olarak bildirilmektedir (130,131). Çalışmamızda FISH yöntemi ile literatürdekine benzer oranda “mikst enfeksiyon” saptadık. Bu olgular klinikte *H. pylori* için klaritromisin dirençli kabul edilmeli ve tedavi buna göre düzenlenmelidir. Dirençli ya da duyarlı suşlardan yalnızca baskın olanı ürediği için, kültür temeline dayanan yöntemler mikst enfeksiyonu belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle klaritromisin dirençli *H. pylori* suşlarına sahip bazı hastalar yanlışlıkla duyarlı olarak kabul edilebilir ve bu durum tedavi başarısızlığı ile sonuçlanabilir. FISH yönteminin “mikst enfeksiyonu” saptamaya olanak vermesi bu yöntemin önemli üstünlüklerinden birisidir.

Çalışmamızda FISH yöntemi ile *H. pylori* için primer klaritromisin direnç oranını %25.7 (9/35) olarak saptadık. Klaritromisin makrolid grubu bir antibiyotik olup ülkemizde solunum yolu enfeksiyonlarında çok sık kullanılan bir ilaçtır. Ayrıca diğer makrolid grubu antibiyotikler ile arasında çapraz direnç görülebilmektedir (11). Bu nedenle *H. pylori*'de primer klaritromisin direncine sık rastlanmaktadır. Dünyada *H. pylori* için primer klaritromisin direnç oranlarının gelişmiş ülkelerde %10, gelişmekte olan ülkelerde ise %25-50 arasında görüldüğü bildirilmekte, bu oranın giderek arttığı ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterdiği ifade edilmektedir (11).

Ülkemizde *H. pylori* için primer klaritromisin direnç oranlarının yıllar içerisindeki değişimi Tablo 15'te verilmiştir (132-149). Geçmişte bazı bölgelerde hiç görülmeyen bu direnç artık %55-64'e ulaşmıştır (135-146,148). Bölgemizde de *H. pylori*'nin klaritromisin direncini erişkinlerde araştıran aynı merkezde yapılan çalışmalar kronolojik olarak incelendiğinde giderek artan klaritromisin direnci dikkat çekmektedir (13,134,145). Klaritromisin direnci 1996 yılında %0, 1997 yılında %5.4 iken 2004 yılında %48.2, 2005 yılında %38.8 olarak bulunmuştur (13,134,145). Türkiye'de çocuklarda *H. pylori*'nin primer klaritromisin direnç oranını araştıran literatürde tek çalışma mevcuttur (14). Özçay ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları bu çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu olan 33 çocuk olguda kültür bazlı yöntemler ile antibiyotik direncini incelemişler ve primer klaritromisin direncini %18.2, primer metronidazol direncini %36.4 hastada bulmuşlardır. Bu çalışmada tüm hastalarda *H. pylori* amoksisiline duyarlı bulunmuştur (14). Maastricht III uzlaşma raporunda bir toplumda *H. pylori*'nin primer klaritromisin direnci %15-20'nin üzerinde ise, o toplumda birinci basamak eradikasyon tedavisinde klaritromisin kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir (7).

**Tablo 15. Türkiye’de erişkinlerde *Helicobacter pylori*’nin klaritromisin direnç oranlarının yıllara göre değişimi <sup>a</sup>**

Yıl	Şehir	Klaritromisin direnç oranı (%)	Yazar, referans no
1994	Ankara	21	Şahin F, 133
1996	İzmir	0	Aydın A, 134
1997	İzmir	5.4	Aydın A, 134
1997	Ankara	0	Palabıyıkoglu M, 135
1999	Diyarbakır	18.7	Göral V, 136
2000	Malatya	9.8	Kantarçeken B, 137
2001	Ankara	11.4	Ergin D, 138
2003	Adana	24.5	Işıksal F, 139
2004	Ankara	16.9	Çırak MY, 140
2004	Ankara	16.2	Çırak MY, 141
2004	Adana	21	Çolakoğlu S, 142
2004	Kocaeli	9	Hulagü S, 143
2004	İzmir	48.2	Önder GF, 13
2004	Ankara	56	Özden A, 144
2005	İzmir	38.8	Aydın A, 145
2005	Ankara	55	Bağlan P, 146
2006	Mersin	40.5	Sezgin O, 132
2006	Ankara	35	Bağlan P, 147
2006	Konya	35.7 - 64	Akkaya D, 148
2006	Diyarbakır	16.4	Tüzün Y, 149

<sup>a</sup> “Sezgin O, Aşkın G, Altuntaş E, Tezcan S, Serin MS, Emekdaş G. Detection of point mutations on 23S rRNA of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey. Turk J Gastroenterol 2008;19:163-167” adlı kaynaktan uyarlanmıştır.

Bölgemizdeki çocuklarda *H. pylori*'nin primer klaritromisin direncini %20'nin üzerinde saptadık. Ancak çocuklarda klaritromisin içermeyen klasik tedavi rejiminde amoksisilin yanında alternatif olarak kullanabileceğimiz tek antibiyotik olarak metronidazol bulunmakta ve *H. pylori*'de primer metronidazol direncine de oldukça sık rastlandığı bilinmektedir (11,14). Dirençli olgularda ardışık tedavide ilk 5-7 gün kullanacağımız amoksisilin tedavisi, klaritromisin ve metronidazol dirençli *H. pylori* suşlarında belirgin azalmaya yol açarak ikinci 5-7 günlük tedavide antibiyotik direncinin üstesinden gelinmesini sağlayabilir (92).

Verilerimizle bölgemizdeki çocuklarda *H. pylori* için primer klaritromisin direnç oranının %20'nin üzerinde olması nedeniyle, birinci basamak klasik eradikasyon tedavisinde klaritromisin kullanılmasının uygun olmadığı görülmektedir. Ancak tedavi başarısızlığında klaritromisin direnci dışında birçok faktörün de etkili olması nedeniyle ardışık tedavi rejiminin alternatif olarak kullanılabilirliğini düşünüyoruz.

## **6. SONUÇLAR:**

Çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda klasik ve ardışık tedavinin etkinliğini karşılaştıran ve primer klaritromisin direncini araştıran bu çalışmanın sonuçları;

1) Bölgemizde çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda klasik tedavinin başarısı Maastricht III kriterlerine göre kabul edilebilir oranların altındadır (%46.4). Bu nedenle alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmesi gerekmektedir.

2) Çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda 14 günlük ardışık tedavi klasik tedaviye göre daha etkindir.

3) Klasik ve ardışık tedavi arasında ilaç advers etkileri ve tedaviye uyum açısından fark yoktur.

4) Bölgemizdeki çocuklarda *H. pylori*'nin primer klaritromisin direnci %25.7'dir.

5) Bölgemizdeki çocuklarda *H. pylori* için yüksek primer klaritromisin direnci nedeniyle ile birinci basamak klasik eradikasyon tedavisinde Maastricht III uzlaşısı raporu göz önüne alındığında klaritromisin kullanılması uygun değildir.

6) Çocuklarda *H. pylori* eradikasyon tedavisi başarısızlığında klaritromisin direnci dışında başka faktörlerin de etkili olması nedeniyle ardışık tedavi rejiminin (proton pompa inhibitörü 2 mg/kg/gün dört hafta süreyle, amoksisilin 50 mg/kg/gün yedi gün süreyle, ardından klaritromisin 15 mg/kg/gün ve metronidazol 30 mg/kg/gün yedi gün süreyle) alternatif tedavi olarak kullanılması uygundur.

7) Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunda "mikst enfeksiyon" önemli oranda görülmekte ve FISH yöntemi ile gösterilebilmektedir.

8) *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda üst gastrointestinal sistem endoskopisinde normal mukoza görünümü saptanabilir. Bu nedenle mukoza görünümü normal bile olsa hastalardan rutin olarak biyopsi alınması gerekmektedir.

9) Merkezimizde çocuklarda en sık üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonunu karın ağrısı oluşturmaktadır.

## **7. KAYNAKLAR:**

- 1) Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997;10:720-741.
- 2) Rowland M, Bourke B, Drumm B. *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer Disease. In: Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease, Kleinman RE, Goulet OJ, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider P, Vergani GM. Volume 1, Hamilton, 2008, BC Decker Inc, 2008:140-151.
- 3) Us D, Hascelik G. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic Turkish population. J Infect 1998;37:148-180.
- 4) Ozen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:398-404.
- 5) Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. Cancer Res 1995;55:562-565.
- 6) Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, Demmelmail H, Ballauf FA, Koletzko S. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:1119-1123.
- 7) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European Helicobacter Study Group (EHSg). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-781.
- 8) Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:229-247.
- 9) Oderda G, Schherbakov P, Bontems P, et al. Results from the Pediatric European Register for Treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). Helicobacter 2007;12:150-156.
- 10) Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Savaş MC, Şimşek İ. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: An epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. Clin Ther 2006;11:1960-1966.
- 11) Gerrits MM, van Vilet Arnoud HM, Kuipers EJ, Kusters GJ. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. Lancet Infect Dis 2006;6:699-709.

- 12) Şimşek H, Balaban YH, Güneş DD, Haşçelik G, Özarslan E, Tatar G. Alarming clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Turkish population. *Helicobacter* 2005;10:360–361.
- 13) Önder GF, Aydın A, Akarca U, Tekin F, Özutemiz Ö, İlter T. High *Helicobacter pylori* resistance rate to clarithromycin in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:747-750.
- 14) Özçay F, Koçak N, Temizel Saltık İN, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: Comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004;9:242-248.
- 15) Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353-1357.
- 16) Hassan C, De Francesco V, Zullo A, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:641-646.
- 17) De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:407-414.
- 18) Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standart triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-563.
- 19) Uygun A, Kadayıfçı A, Yeşilova Z, Safalı M, Ilgan S, Karaeren N. Comparison of sequential and standart triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A 14-Day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* 2008;30:528-534.
- 20) Francavilla R, Lionetti E, Castanella SP, et al. Improved efficiency of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005;129:1414-1419.
- 21) Marshall BJ and Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984:1311–1315.
- 22) Goodwin CS. How *Helicobacter pylori* acquired its name, and how it overcomes gastric defence mechanisms. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9(1):1-3.
- 23) Summary of the NIH consensus. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Md Med J* 1994;43:923-924.



- 24) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1994;61:1–241.
- 25) Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: Detection, investigation and management. J Pediatr 2005;146:21-26.
- 26) Clyne M, Drumm B. Cell envelope characteristics of *Helicobacter pylori*: The role in adherence to mucosal surfaces and virulence. FEMS Immunol Med Microbiol 1996;16:141-155.
- 27) Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. Infect Immun 1991;59:2470-2475.
- 28) Clyne M, Labigne A, Drumm B. *Helicobacter pylori* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. Infect Immun 1995;63:1669-1673.
- 29) Weeks DL, Eskenadri S, Scott DR, Sachs G. A H<sup>±</sup> gated urea channel: The link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. Science 2000;287:482-485.
- 30) Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 1991;324:1175-1186.
- 31) Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest 2007;117:60-69.
- 32) Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:449-490.
- 33) Fox JG, Beck P, Dangler CA, et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *Helicobacter*-induced gastric atrophy. Nat Med 2000;6:536-542.
- 34) McColl KE, el-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:687-703.
- 35) McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric acid: Biological and therapeutic implications. Gastroenterology 1996;110:926-938.
- 36) Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:169-182.
- 37) Hassal E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. Dig Dis Sci 1991;36:417-423.

- 38) Soylu ÖB, Öztürk Y, Özer E. Alpha-defensin expression in the gastric tissue of children with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis: an immunohistochemical study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:474-477.
- 39) Öztürk Y, Özer E, Lebe B, Bekem Ö, Büyükgebiz B. Immunohistochemical evaluation of p53 expression and proliferative activity in children with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:467-70.
- 40) Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987;316:1557-1561.
- 41) Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-363.
- 42) Goggin N, Rowland M, Imrie C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. *Arch Dis Child* 1998;79:502-505.
- 43) Öztürk Y, Büyükgebiz B, Özer E, Arslan N, Bekem Ö, Hızlı Ş. Resolution of *Helicobacter pylori* associated granulomatous gastritis in a child after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:286-287.
- 44) Gormally SM, Kierce BM, Daly LE, et al. Gastric metaplasia and duodenal ulcer in children infected by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;38:513-517.
- 45) Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model of gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58-60.
- 46) 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;37:96-97.
- 47) Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: A prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005;54:764-768.
- 48) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
- 49) Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: From aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002;3:97-104.
- 50) Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294.
- 51) Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. Helicobacters and extragastric diseases. *Helicobacter* 2009;14:58-68.

- 52) Soylu ÖB, Öztürk Y. *Helicobacter pylori* infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children. *European J Pediatr* 2008;167:557-62.
- 53) Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004;36:455-460.
- 54) Annibale B, Marignani M, Monarca B, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668-672.
- 55) Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter* 2004;9:342-346.
- 56) Savarino V, Vigneri S, Celle G. The <sup>13</sup>C urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1999;45(S1):118-122.
- 57) Megraud F. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005;146:198-203.
- 58) Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:489-496.
- 59) Gispert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-368.
- 60) Lopez T, Quesada M, Almirall J, et al. Usefulness of non-invasive tests for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing dialysis for chronic renal failure. *Helicobacter* 2004;9:674-680.
- 61) Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005;10(S1):5-13.
- 62) Bahu MGS, Silveira TR, Maguilnick I, Kulczynski JU. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:217-222.
- 63) Levin DA, Watermayer G, Mohamed N, Epstein DP, Hlatshwayo SJ, Metz DC. Evaluation of a locally produced rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *S Afr Med J* 2007;97:1281-1284.
- 64) Young KA, Akyön Y, Rampton DS, Barton SGRG et al. Quantitative culture of *Helicobacter pylori* from gastric juice: the potential for transmission. *J Med Microbiol* 2000;49:343-347.
- 65) Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280-322.

66) Rüssmann H, Kempf VAJ, Koletzko S, Heesemann et al. Comparison of fluorescent in situ hybridization and conventional culturing for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. J Clin Microbiol 2001;39:304-308.

67) Oleastro M, Menard A, Santos A, et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 2003;397-402.

68) Öztürk Y, Özen H, Pehlivanoğlu E. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun yönetimi: *Helicobacter pylori* tanı ve uzlaşısı raporu. İlkay Simsek, İstanbul, Deva A.Ş, 2010:18-21.

69) Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:791-797.

70) Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, et al. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy-results of an individual data analyses of 2751 patients. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:99-109.

71) Miwa H, Misawa H, Yamada T, Nagahara A, Ohtaka K, Sato N. Clarithromycin resistance, but not CYP2C-19 polymorphism, has a major impact on treatment success in 7-day treatment regimen for cure of *H. pylori* infection: A multiple logistic regression analysis. Dig Dis Sci 2001;46:2445–2450.

72) Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollon F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*. A prospective study of 1- week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:775–780.

73) Kalach N, Benhamou PH, Bergeret M, Dupont C, Raymond J. Clarithromycin resistance and eradication of *Helicobacter pylori* in children. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2134–2135.

74) Meyer JM, Silliman NP, Wang W, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the US. The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999. Ann Intern Med 2002;136:13–24.

75) Glupczynski Y, Megraud F, Lopez Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. European J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:820–823.

76) Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, et al. The relationship between consumption of antimicrobial consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter* 2002;7:306–309.

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

78) Crone J, Gold BD. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2004;9(S1):49-56.

79) Morris JM, Reasonover AL, Bruce MG, et al. Evaluation of seaFAST, a rapid fluorescent in situ hybridization test, for detection of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin in paraffin-embedded biopsy sections. *J Clin Microbiol* 2005;43:3494-3496.

80) Yılmaz Ö, Demiray E. Clinical role and importance of fluorescence in situ hybridization method in diagnosis of *H. pylori* infection and determination of clarithromycin resistance in *H. pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2007;13:671-675.

81) Feydt-Schmidt A, Rüssmann H, Lehn N, et al. Fluorescence in situ hybridization vs. epsilometer test for detection of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains in gastric biopsies from children. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2073-2079.

82) Vega EA, Alarcon T, Domingo D, Lopez-Brea M. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in frozen gastric biopsies from pediatric patients by a commercially available fluorescent in situ hybridization. *Diag Microbiol Infectious Dis* 2007;59:421-423.

83) Caristo E, Parola A, Rapa A, et al. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from children' gastric antrum and fundus as assessed by fluorescent in-situ hybridization and culture on four-sector agar plates. *Helicobacter* 2008;13:557-563.

84) Yılmaz Ö, Demiray E, Tümer S, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin susceptibility using formalin-fixed paraffin-embedded gastric biopsy specimens by fluorescence in situ hybridization. *Helicobacter* 2007;12:136-141.

85) Jüttner S, Vieth M, Miehle S, et al. Reliable detection of macrolide-resistant *Helicobacter pylori* via fluorescence in situ hybridization in formalin-fixed tissue. *Mod Pathol* 2004;17:684-689.

86) Rüssmann H, Adler K, Haas R, et al. Rapid and accurate determination of genotypic clarithromycin resistance in cultured *Helicobacter pylori* by fluorescent in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2001;39:4142-4144.

- 87) Rüssmann H, Kempf VAJ, Koletzko S, et al. Comparison of fluorescent in situ hybridization and conventional culturing for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2001;39:304-308.
- 88) Trebesius K, Panthel K, Strobel S, et al. Rapid and specific detection of *Helicobacter pylori* macrolide resistance in gastric tissue by fluorescent in situ hybridization. *Gut* 2000;46:608-614.
- 89) Ruiz-Bustos E, Ochoa JL, Wadström T, Ascencio F. Isolation and characterisation of putative adhesins from *Helicobacter pylori* with affinity for heparan sulphate proteoglycan. *J Med Microbiol* 2001;50:215-222.
- 90) Young KA, Akyön Y, Rampton DS, Barton SGRG et al. Quantitative culture of *Helicobacter pylori* from gastric juice: the potential for transmission. *J Med Microbiol* 2000;49:343-347.
- 91) Rüssmann H, Schmidt AF, Adler K, Aust D et al. Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded and in shock-frozen gastric biopsy samples by fluorescent in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2003;41:813-815.
- 92) Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:715-718.
- 93) Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-931.
- 94) Yakut M, Çınar K, Seven G, Bahar K, Özden A. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Turk J Gastroenterol*. 2010;21:206-211.
- 95) Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-325.
- 96) Choi WH, Park DI, Oh SJ, et al. Effectiveness of 10 day sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:280-284.
- 97) De Francesco V, Zullo A, Hassan C, et al. Two new treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised study. *Dig Liver Dis* 2001;33:676-679.
- 98) De Francesco V, Zullo A, Hassan C, et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study. *Dig Liver Dis* 2004;36:322-326.
- 99) De Francesco V, Della Valle N, Stoppino V, et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:993-998.

- 100) Focareta R, Forte G, Ciarlegio A. *Helicobacter pylori* eradication: one week triple therapy versus 10-day sequential regimen introduction. *Dig Liver Dis* 2002;34:17 (özet).
- 101) Focareta R, Forte G, Forte F. Could the 10-days sequential therapy be considered a first choice treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* infection? *Dig Liver Dis* 2003;35:33 (özet).
- 102) Francavilla R, Lionetti E, Cavallo L. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Gut* 2008;57:1178.
- 103) Kalach N, Serhal L, Bergeret M, et al. Sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Pediatr* 2008;15:200–201.
- 104) Lerro P, Kuvıdı M, Baldi M. A 10-day sequential therapy: new option for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Dig Liver Dis* 2006;38:104–105.
- 105) Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, et al. Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1461–1468.
- 106) Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, et al. Sequential regimens have greater efficacy and better tolerability than standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2008;40:40 (özet).
- 107) Park S, Chun HJ, Kim ES, et al. The 10-Day Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in Korea: less effective than expected. *Gastroenterology*. 2009;136:1053 (özet).
- 108) Ruiz-Obaldia JR, Torrazza EG, Carreno NO. *Helicobacter pylori* eradication with either conventional 10-day triple therapy or 10-day modified sequential regimen. (preliminary report). *Gastroenterology* 2008;134(S1):A24 (özet).
- 109) Sanchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, et al. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2220–2223.
- 110) Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006;20:113–117.
- 111) Sirimontaporn N, Thong-ngam D, Tumwasorn S, et al. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* infection in Thailand. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1071-1075.
- 112) Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Randomized controlled comparison of sequential and quadruple (concomitant) therapies for *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134(S1):137 (özet).

- 113) Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:719–726.
- 114) Zullo A, Hassan C, Campo SMA. Elevata efficacia della terapia sequenziale nel trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologia* 2004;5:87–90 (özet).
- 115) Zullo A, Gatta L, De Francesco V, et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1419–1424.
- 116) Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-3079.
- 117) Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-325.
- 118) Franciosi JP, Fiorini K, Ruchelli E, Shultz S, Spergel J, Liacouras C, Leonard M. Changing indications for upper endoscopy in children during a 20-year period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:443-447.
- 119) Tutar E, Ertem D, Kotiloğlu KE, Pehlivanoglu E. Endoscopic and histopathologic findings associated with *H. pylori* infection in very young children. *Dig Dis Sci* 2009;54:111-117.
- 120) Dahshan A, Rabah R. Correlation of endoscopy and histology in the gastroesophageal mucosa in children. Are routine biopsies justified. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:213-216.
- 121) Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2010;16:5181-5184.
- 122) Koh H, Tae-Woong N, Seoung-Yon B, Ki C. Nodular gastritis and pathologic findings in children and young adult with *Helicobacter pylori* infection. *Yonsei Med J* 2007;48:240-246.
- 123) Bahú 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;36:217-222.
- 124) Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-1017.
- 125) Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. Review article: Invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection—a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(S3):13-22.



126) Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, doubleblind trials. Am J Gastroenterol 2000;95:3393–3398.

127) Vakil N, Lanza F, Schwartz H, et al. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:99–107.

128) Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, et al. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection-a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:857–864.

129) Janssen MJ, Van Oijen AH, Verbeek AL, et al. A systematic comparison of triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor/ ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or a nitroimidazole. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:613–624.

130) Maeda S, Yoshida H, Matsunaga H, et al. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains by a preferential homoduplex formation assay. J Clin Microbiol 2000;38:210–214.

131) Marais A, Monteiro L, Occhialini A, Pina M, Lamouliatte H, Megraud F. Direct detection of *Helicobacter pylori* resistance to macrolides by a polymerase chain reaction / DNA enzyme immunoassay in gastric biopsy specimens. Gut 1999;44:463–467.

132) Sezgin O, Aslan G, Altıntaş E, Tezcan S, Serin MS, Emekdaş G. Detection of point mutations on 23S rRNA of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey. Turk J Gastroenterol 2008;19:163-167.

133) Şahin F, Özden A, Ünver E, et al. Agar dilüsyon yöntemi ile *H. pylori* için metronidazol dirençlilik testi ve disk difüzyon yöntemi ile amoksisillin ve klaritromisin *H. pylori*'ye etkisi. Turk J Gastroenterol 1994;5:203-206.

134) Aydın A, Büke C, Akiner C, et al. *H. pylori*'nin klaritromisine duyarlılığı azalıyor mu? Turk J Gastroenterol 1998;9:PB64 (poster özeti).

135) Palabıyıkoglu M, Şahin F, Özden A, et al. Disk difüzyon yöntemi ile *H. pylori* klinik izolatlarında amoksisilline ve klaritromisine karşı primer duyarlılığın araştırılması ve tedavi sonrası muhtemel duyarlılık değişikliklerinin incelenmesi. Turk J Gastroenterol 1997;8:309-312.

136) Göral V, Yıldız FZ, Gül K, et al. *H. pylori* infeksiyonunda antibiyotik direnci. Turk J Gastroenterol 1999;10:SB15 (poster özeti).

137) Kantarçeken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, et al. *H. pylori* and antibiotic resistance. Turk J Gastroenterol 2000;11:141-145.

138) Ergin D, Erciş S, Özaslan E, et al. E-test yöntemi ile *H. pylori*'nin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılığının belirlenmesi. Turk J Gastroenterol 2001;12:SB15 (poster özeti).

139) Işıksal F, Çolakoğlu S, Köksal F, et al. *H. pylori* antibiyotik direnci. Turk J Gastroenterol 2003;14:SB07/5 (poster özeti).

140) Çıracak MY, Ünal S, Türet S, et al. *H. pylori*'de klaritromisin direncinin PCR-Beacon tekniği ile genetik olarak belirlenmesi. Hepato Bilio Pankreatoloji Derneği Kongresi 2004;18 (poster özeti).

141) Çıracak MY, Ünal S, Türet S, et al. *H. pylori* infeksiyonunda klaritromisin direncinin RT-PCR tekniği ile genetik olarak belirlenmesi. Turk J Gastroenterol 2004;15:PB08/30 (poster özeti).

142) Çolakoğlu S, Yeğin M, Bayar B, et al. *H. pylori* tedavisinde klaritromisine karşı gelişen antibiyotik direncinin moleküler düzeyde incelenmesi. Hepato Bilio Pankreatoloji Derneği Kongresi 2004;SB06 (poster özeti).

143) Hülagu S, Uraz S, Kolaylı F, et al. *H. pylori*'nin farklı hasta gruplarında klaritromisin, amoksisillin ve metronidazol rezistansı. Hepato Bilio Pankreatoloji Derneği Kongresi 2004;SB07 (poster özeti).

144) Özden A, Bozdayı G, Bağlan P, et al. *H. pylori*'nin klaritromisine karşı direncinin sıklığı. Turk J Gastroenterol 2004;15:SB07/6 (poster özeti).

145) Aydın A, Önder GF, Akarca US, et al. The efficacy of two week therapy with ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin on *H. pylori* eradication in clarithromycin resistant and sensitive cases. Turk J Gastroenterol 2005;16:203-206.

146) Bağlan PH, Bozdayı G, Özkan M, et al. Klaritromisin dirençli *H. pylori*'nin saptanmasında E-test ve Agar dilüsyon metodlarının karşılaştırılması. Akad Gastroenterol Der 2005;4:83-87.

147) Bağlan P, Bektaş M, Çınar K, et al. *H. pylori* suşlarının klaritromisine direnç prevalansının "FISH" yöntemi ile belirlenmesi. Turk J Gastroenterol 2006;17:PB02/23 (poster özeti).

148) Akkaya D, Demir M, Göktürk HS, et al. Tip II DM'lu hastalarda *H. pylori* eradikasyonu ve klaritromisin rezistansı. Turk J Gastroenterol 2006;17:PB02/19 (poster özeti).

149) Tüzün Y, Yılmaz S, Bayan K, et al. Klaritromisin primer ve sekonder *H. pylori* direnci prevalansı, katkıda bulunan olası faktörler: Güneydoğu Anadolu'dan veriler. Turk J Gastroenterol 2006;17:PB02/1 (poster özeti).

## **8. EKLER:**

### **8.1. Çalışma grubundaki olguların özellikleri**

<b>Adı Soyadı</b>	<b>Tedavi şekli</b>	<b>Eradikasyon</b>	<b>Antrumda HP varlığı ve yoğunluğu</b>	<b>Korpusta HP varlığı ve yoğunluğu</b>	<b>Klaritromisin direnci antrum</b>	<b>Klaritromisin direnci korpus</b>
GK	Klasik	Var	Var	Var	Duyarlı	Duyarlı
KY	Klasik	Yok	+ Var	++ Var	Duyarlı	Duyarlı
ÖM	Klasik	Yok	+++ Var	++ Kesit yok	Dirençli	
PÖ	Klasik	Var	+ Var	Var	Duyarlı	Duyarlı
HP	Klasik	Yok	+ Var	++ Kesit yok	Duyarlı-Dirençli	
YE	Klasik	Yok	+ Var	Var	Duyarlı	Duyarlı
İA	Klasik	Yok	+ Var	+ Var	Duyarlı-Dirençli	Dirençli
BB	Klasik	Yok	++ Var	+ Var	Duyarlı-Dirençli	Duyarlı
EY	Klasik	Yok	++ Var	Kesit yok	Dirençli	
NS	Klasik	Var	+++ Yok	Var		Duyarlı
FG	Klasik	Yok	++ Var	++ Var	Duyarlı	Duyarlı
SÖ	Klasik	Yok	+ Var	+ Kesit yok	Duyarlı	
ET	Klasik	Yok	+ Var	Var	Duyarlı	Dirençli
YS	Klasik	Yok	++ Var	++ Kesit yok	Duyarlı	
RB	Klasik	Var	+ Var	Var	Duyarlı	Duyarlı-Dirençli
LG	Klasik	Var	+ Var	+++ Var	Duyarlı	Duyarlı
HG	Klasik	Yok	+ Var	+ Var	Dirençli	Dirençli
HNK	Klasik	Yok	+++ Var	+ Kesit yok	Duyarlı	
VU	Klasik	Var	++ Kesit yok	Kesit yok		
ŞÖ	Klasik	Var	++ Var	Var	Duyarlı	Duyarlı
MG	Klasik	Var	+++ Var	++ Var	Duyarlı	Duyarlı
AKA	Klasik	Var	++ Var	+ Var	Duyarlı	Duyarlı
TD	Klasik	Var	++ Kesit yok	+ Kesit yok		

BKG	Klasik	Yok	Kesit yok	Var +++		Duyarlı
BD	Ardışık	Yok	Yok	Var ++		Duyarlı
AÇ	Ardışık	Var	Var +	Var ++	Duyarlı	Duyarlı
AÖ	Ardışık	Var	Var ++	Var ++	Duyarlı	Duyarlı
HK	Ardışık	Var	Yok	Kesit yok		
AK	Ardışık	Var	Yok	Yok		
KAC	Ardışık	Var	Yok	Yok		
KK	Ardışık	Var	Var ++	Var +	Duyarlı	Duyarlı
MÇ	Ardışık	Var	Yok	Yok		
ÖS	Ardışık	Var	Yok	Yok		
AA	Ardışık	Var	Var +++	Var +	Duyarlı	Duyarlı
EY	Ardışık	Var	Var ++	Var +++	Duyarlı	Duyarlı
Sİ	Ardışık	Var	Var +	Var +	Duyarlı	Duyarlı
KD	Ardışık	Var	Var +	Var ++	Duyarlı	Duyarlı
DHÇ	Klasik	Yok	Yok	Yok		
YD	Ardışık	Var	Var +	Var +++	Duyarlı	Duyarlı
FA	Klasik	Var	Var +++	Kesit yok	Duyarlı-Dirençli	
AK	Ardışık	Var	Var ++	Kesit yok	Duyarlı	
GA	Klasik	Var	Yok	Yok		
AV	Klasik	Var	Yok	Var +		Duyarlı
KE	Ardışık	Var	Var +	Kesit yok	Duyarlı	