

T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLARDA *HELICOBACTER PYLORI* GASTRİTİNDE
VİRÜLANS FAKTÖRLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Hamza KARABİBER
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Pediyatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU

MALATYA-2012

T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLARDA *HELICOBACTER PYLORI* GASTRİTİNDE
VİRÜLANS FAKTÖRLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Hamza KARABİBER
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Pediyatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2010/62 proje numarası ile desteklenmiştir**

Teşekkür

Yandal eğitimim ve tezimin gerçekleşmesinde büyük katkıları olan, yardım ve desteğini esirgemeyen, bilimsel titizliğini ve çalışma iştियakını örnek aldığım, her zaman saygı ve şükranla yâd edeceğim Anabilim ve Bilim Dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Mukadder Ayşe Selimoğlu'na teşekkürlerimi arz ederim.

İhtisasım boyunca engin tecrübelerini paylaşan, desteklerini ve güler yüzlerini esirgemeyen Gastroenteroloji Bilim Dalından Prof. Dr. Murat Aladağ, Prof. Dr. Melih Karıncaoğlu, Doç. Dr. Murat Harputluoğlu, Doç. Dr. Yüksel Seçkin, Uz. Dr. Yılmaz Bilgiç ve endoskopi ünitesinin personeline, tezimin gerçekleştirilmesinde çok katkıları olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Barış Otlu ve Bio. Özge Yıldırım'a ve Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine şükranlarımı sunarım.

Kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, asistanları, hemşireleri ve personeline, birçok sevinci ve hüznü paylaştığımız karaciğer nakli ekibine teşekkür ederim.

Hayatta verilen kritik kararların en zoru başkalarını da etkileyenlerdir. Yandala başlama kararımın maddi ve manevi en çok etkilenen, kariyerim için birçok zorluğa göğüs geren fedakâr eşim, can yoldaşım Ayten ve can parelerim Furkan, Enes, Esat ve Ahmet'e gösterdikleri sabır ve destek için minnettarım.

Bugünlere gelmemde en büyük emekleri olan, dualarını yanı başımda sürekli hissettiğim sevgili anne ve babama teşekkürlerimle...

Dr. Hamza Karabiber

İÇİNDEKİLER

Tablo Dizini	IV
Şekil, Grafik ve Resim Dizini	VII
Kısaltmalar	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Tarihçesi	5
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Mikrobiyolojik özellikleri	8
2.3.1. Virülans faktörleri	9
2.3.2. Enfeksiyonun Bulaşması	11
2.4. Klinik- <i>Helicobacter pylori</i> 'nin etken olabildiği hastalıklar	12
2.4.1. Gastrointestinal sistem hastalıkları	12
2.4.1.1. Gastrit	12
2.4.1.2. Mide ve Duodenal ülser	13
2.4.1.3. Nonülser Dispepsi (NÜD)	13
2.4.1.4. Mide Kanseri ve MALT Lenfoma	13
2.4.1.5. Karaciğer, pankreas ve safra yolu hastalıkları	14
2.4.1.6. İnflamatuvar bağırsak hastalığı	14
2.4.1.7. Gastroözefajial Reflü Hastalığı	14
2.4.2. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklar	14
2.5. <i>Helicobacter pylori</i> Tanısı	15
2.5.1. Noninvazif testler	15
2.5.1.1. Üre Nefes Testi	15
2.5.1.2. Dışkıda Antijen Testi	15
2.5.1.3. Serolojik Testler	16
2.5.2. İnvazif testler	17
2.5.2.1. Histopatolojik inceleme	18
2.5.2.2. Üreaz Testi	18

2.5.2.3.	Kültür	18
2.5.2.4.	Moleküler Testler.....	19
2.6.	Tedavi.....	20
2.7.	Korunma.....	26
3.	Hastalar ve Yöntem.....	27
3.1.	Çalışma grubu	27
3.2.	Etik kurul.....	28
3.3.	Kullanılan araç ve gereçler.....	28
3.4.	Kullanılan besiyerleri ve kimyasallar.....	28
3.5.	Çalışma yöntemi.....	28
3.6.	Kültür	29
3.7.	<i>Helicobacter pylori</i> Tanımlanması	29
3.8.	<i>Helicobacter pylori</i> Antibiyotik Duyarlılıkları	30
3.9.	<i>Helicobacter</i> Suşlarının Saklanması	30
3.10.	Örneklerden bakteriyel DNA izolasyonu.....	30
3.10.1.	PCR ile <i>Hp</i> tespiti ve virülans genlerinin (CagA, CagE, BabA2, VacA, IceA) araştırılması	30
3.10.2.	<i>Helicobacter pylori</i> 'de makrolid direncinin moleküler yöntemlerle gösterilmesi	32
3.11.	Histopatoloji.....	33
3.12.	İstatistik	34
4.	Bulgular.....	35
5.	Tartışma.....	50
6.	Sonuç ve Öneriler.....	73
7.	Özet	75
8.	Summary	77
9.	Kaynaklar	79

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Çocuklarda gastrit/gastropati nedenleri.....	4
Tablo 2: Ülkemizde <i>Hp</i> prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar.....	7
Tablo 3: <i>Helicobacter pylori</i> 'nin virülans faktörleri ve etkileri	10
Tablo 4: <i>Helicobacter pylori</i> 'nin etyolojisinde rol oynadığı gastrointestinal sistem hastalıkları.....	12
Tablo 5: <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu tanısında kullanılan testlerin genel özellikleri. 20	
Tablo 6: Coğrafik bölgelere göre <i>Hp</i> 'ye karşı antibiyotik dirençleri.....	21
Tablo 7: Çocuklarda <i>Hp</i> eradikasyonunun birinci basamak tedavisi.....	23
Tablo 8. Kullanılan primer dizileri ve amplifikasyon koşulları.....	33
Tablo 9: <i>Helicobacter pylori</i> mevcudiyetinin cinsiyet yönünden dağılımı.....	35
Tablo 10: Yaş gruplarına göre <i>Hp</i> pozitif ve <i>Hp</i> negatif hastaların dağılımı.....	36
Tablo 11: Başvuru şikayetlerinin <i>Hp</i> pozitif ve negatif hastalara göre istatistiksel değerlendirilmesi.....	37
Tablo 12: <i>Helicobacter pylori</i> pozitif ve negatif hastaların endoskopik tanımlar yönünden dağılımları.....	37
Tablo 13: Gastritli hastaların mukozal görünümününün <i>Hp</i> pozitif ve negatif hastalara göre ağılımları.....	38
Tablo 14: Endoskopik görünümününün <i>Hp</i> 'yi saptamada duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri.....	38
Tablo 15: <i>Helicobacter pylori</i> pozitif ve negatif hastaların hematolojik ve biyokimyasal testlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo16: Biyopsi, kültür ve PCR değerlendirmelerine göre <i>Hp</i> saptanma sıklığı.....	40
Tablo 17: Histopatolojide saptanan <i>Hp</i> varlığı, lenfoid agregat, aktivasyon ve inflamasyon dereceleri.....	41
Tablo 18: Kültür-antibiyoqram ve PCR sonuçlarına göre antibiyotik duyarlılıkları.....	41
Tablo 19: PCR ile <i>Hp</i> pozitif olgularda saptanan virülans faktörleri.....	43
Tablo 20: CagA'nın mide mukozasının endoskopik görünümünü üzerine etkisi.....	45
Tablo 21: IceA2 pozitifliği ülser ilişkisi.....	46
Tablo 22: IceA2 pozitiflerde lenfoid agregat, inflamasyon ve <i>Hp</i> yoğunluğu.....	46
Tablo 23: VacAs1a pozitif ve negatif olgularda histopatolojik olarak gastrit değerlendirmesi.....	47
Tablo 24: VacAs1a, vacAs1b ve vacAs1c pozitif ve negatif olgularda anlamlı saptanan histopatolojik değerlendirmeler.....	47
Tablo 25: VacAs1b'nin histopatolojik olarak saptanan özofajit ile ilişkisi.....	48
Tablo 26: Antibiyotik duyarlılığı ile virülans faktörlerinin ilişkisi.....	49
Tablo 27: <i>Helicobacter pylori</i> mevcudiyeti ve çevresel faktörlerin ilişkisi.....	49
Tablo 28: Farklı ülkelerde ve ülkemizde yapılan <i>Hp</i> antibiyotik direnç oranları ile ilgili çalışmalar.....	60
Tablo 29: Ülkemizde <i>Hp</i> virülans faktörleri ile ilgili yapılan erişkin ve çocuk çalışmalarının sonuçları.....	63
Tablo 30: Farklı ülkelerdeki <i>Hp</i> suşlarında saptanan virülans faktörleri.....	65

ŞEKİL, GRAFİK VE RESİM DİZİNİ

Şekiller

Şekil 1: Midenin anatomik yapısı ve salgısal özellikleri.....	3
Şekil 2: <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Dünyadaki dağılımının şematik görünümü	8
Şekil 3: <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonunda gastrik patoloji gelişimi ve etkili faktörleri şematik görünümü	11
Şekil 4: Çocuk hastalarda <i>Hp</i> enfeksiyonlarının tedavi algoritması.....	25

Grafikler

Grafik 1: <i>Helicobacter pylori</i> pozitif vakalarda saptanan virülans faktörleri.....	43
Grafik 2: VacA pozitif vakalarda saptanan vacA subtipleri.....	44

Resimler

Resim 1: Biyopsi alınımının tercih edildiği antral bölgede nodüleritesi bulunan bir hastamızın endoskopik görünümü.....	17
Resim 2: Besiyerinde küçük, gri <i>Hp</i> kolonileri oluşmuş iki hastamıza ait kültür sonucu..	29
Resim 3: <i>Helicobacter pylori</i> amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel ortamına yerleştirilmesi ve elektroforezi	31
Resim 4: Çalışmada kullanılan jel görüntüleme sistemi ve elektroforezin ekran görüntüsü.....	32
Resim 5: Foveolar epitel ve mukus içerisinde <i>Hp</i> A:H-E X1000, B: Giemsa X1000.....	34
Resim 6: PCR temelli ters hibridizasyon testi	42
Resim 7: BabA2 genotipinin %2'lik agaroz jel elektroforezde gösterilmesi.....	44

KISALTMALAR

AMO	Amoksisilin
AO	Aritmetik ortalama
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
babA	Blood group antigen-binding adhesine gene
BMI	Body Mass Indeks (Vücut kitle indeksi)
cag PAI	Cytotoxin associated gene patogeneity island (cag patojenite adası)
cagA	Cytotoxin associated gene A (sitotoksin ilişkili gen A)
CLO	Campylobacter like organisms
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute
EIA	Enzim immunassay
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ESPGHAN	European Society of Pediatric Gasroenterology, Hepatology and Nutrition
GIS	Gastrointestinal sistem
GÖRH	Gastroözefajial Reflü Hastalığı
gr	Gram
HLA	Human Lymphoid Antigen (insan lenfoid antijeni)
<i>Hp</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IARC	International Agency for Research on Cancer
IL8	İnterlökin 8
INR	International normalized ratio
İBH	İnflamatuar bağırsak hastalığı
iceA	Induced by contact with epithelium
KLA	Klaritromisin
Kr.	Kronik
L	Litre
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
MET	Metronidazol
mg	Miligram
ml	Mililitre
NASPGHAN	North American Society of Pediatric Gasroenterology, Hepatology and Nutrition
NPD	Negatif prediktif değer
NSAİ	Non steroidal Antiinflamatuvar
NÜD	Nonülser Dispepsi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPD	Pozitif prediktif değer
PPİ	Proton pompa inhibitörü
PT	Protrombin zamanı
RNA	Ribonükleik asit
SS	Standart sapma
U	Ünite
ÜNT	Üre Nefes Testi
vacA	Vacuolating cytotoxin (vakuol oluşturuvcu sitotoksin)

1. GİRİŞ

Helicobacter pylori (*Hp*); insanlarda başta gastrit olmak üzere mide ülseri, mide kanseri gibi gastrointestinal patolojilere neden olabilen, midenin özellikle antrum ve korpus bölgelerinde kolonize olan bir mikroorganizmadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu dünyanın her yerinde ve her yaş grubunda görülebilen kronik bakteriyel bir enfeksiyondur. Çoğunlukla çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonun ömür boyu devam edebildiği ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısının midesinde kolonize olduğu tahmin edilen *Hp*'nin prevalansı semptomatik ve asemptomatik gruplar arasında değişmekle birlikte, gelişmekte olan ülkelerde %60- 85 arasındadır (1). *Helicobacter pylori* ile enfekte tüm bireylerde kronik gastrit gelişirken, yaklaşık %15-20'sinde peptik ülser, MALT lenfoması ve karsinoma gelişmektedir (1-6). Uemura ve arkadaşları uzun süre takip ettikleri *Hp* ile enfekte hastaların %3'ünde mide kanseri geliştiğini bildirmişlerdir (5). Üst gastrointestinal sistemle ilgili pek çok patolojiden sorumlu tutulması yanında son yıllarda demir eksikliği anemisi, migren, idyopatik trombositopenik purpura, koroner kalp hastalığı gibi hastalıklarla da ilişkisi olduğu konusunda çalışmalar yoğunluk kazanmaktadır (1-6).

Helicobacter pylori ile ilişkili gastroduodenal yakınması olan hastalarda asit sekresyonunun kontrolü ve etkili antibiyotik kombinasyonları ile tedavide başarı sağlanmaktadır. Ancak, son yıllarda antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle tedavide başarının düştüğü görülmektedir (7). Bu nedenle tedavi protokollerinin oluşturulmasında antibiyotik duyarlılıkların belirlenmesi önem kazanmıştır. *Helicobacter pylori*'nin 1994

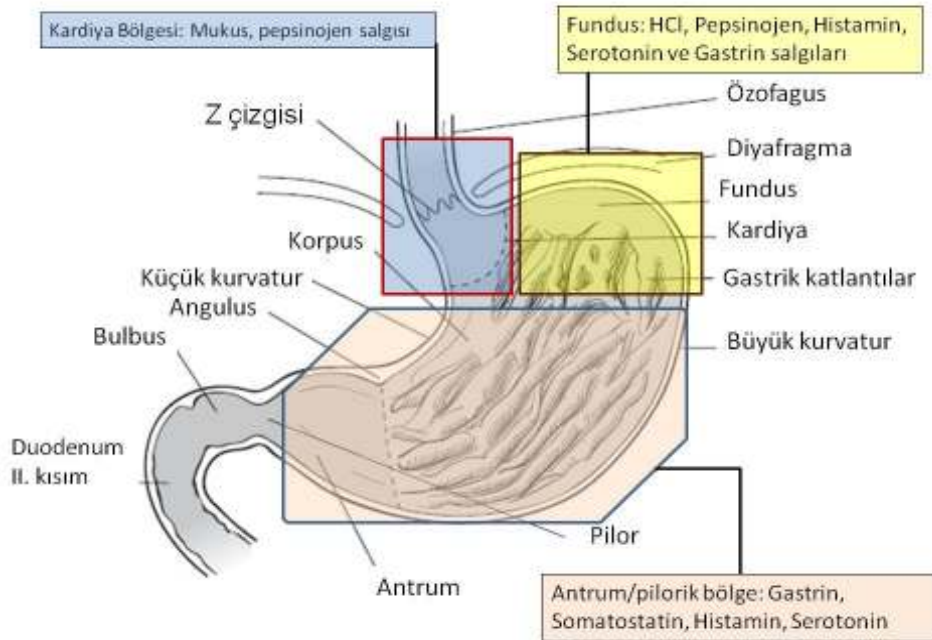
yılında IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından birinci sınıf karsinojen olarak tanımlanması, etkin tedavinin önemini daha da artırmaktadır (8, 9).

Helicobacter pylori'nin bazı suşları gastrit, peptik ülser ve hatta gastrik kansere neden olabilirken, bazı *Hp* enfeksiyonları ise asemptomatik seyretmektedir (10). Bu farklılığa, konağa ait genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları ve bakteriye ait virülans faktörlerinin neden olduğu düşünülmektedir. *Helicobacter pylori* suşları arasındaki genetik farklılıklar, enfeksiyonun seyrini belirlemektedir (11). Patojeniteyle ilişkili olarak tanımlanan bazı *Hp* genleri; *cagA* (cytotoxin associated gene), *vacA* (vacuolating associated cytotoxin) ile birlikte son yıllarda sık çalışılan *iceA* (induced by contact with epithelium) genidir (12). *CagA*'nin peptik ülser ve gastrik kanserle yakından ilişkisi olduğunu bildirilmektedir. *VacA* genine sahip bazı suşların peptik ülser ile ilişkisi olduğunu ve *iceA* geninin de özellikle mide epiteline yapışmada etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (10, 11, 13). *Helicobacter pylori* tedavisinde önemli bir sorun da bakterinin oluşturduğu antibiyotik direncidir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranları, ırklar, ülkeler hatta aynı ülkenin farklı coğrafik bölgelerinde bile değişiklikler göstermektedir (14-16).

Gastrointestinal sistemde birçok probleme yol açan ve mide kanseri gibi ciddi hastalıklara neden olarak morbidite ve mortaliteye sebep olabilen *Hp*'nin erken dönemde tanınması, uygun şekilde tedavi edilmesi, tedavi stratejileri belirlenirken antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi, bölgesel suşların ve virülans faktörlerinin saptanması önem taşımaktadır. Ülkemizde bu konuda erişkinlerde yapılan çalışmalar bulunmakla birlikte, *Hp*'nin etken olduğu gastritli çocuklarda çok az sayıda antibiyotik duyarlılık/direnç durumu ile ilgili çalışma bulunmaktadır. Bu alandaki eksikliği gidermeye katkıda bulunmak için bölgemizdeki *Hp* suşlarını, virülans durumlarını ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemeyi amaçladık. Bu tür çalışmalarla *Hp* gastritinin tedavisinde daha etkin ve başarılı sonuçlar elde etmek mümkün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Mide, fonksiyonel ve histolojik olarak içerdiği gland tipine göre üç ana bölgeye ayrılmaktadır: Kardiya, fundus ve antrum. Mide mukozası basit mukus salgılayan kolumnar epitelyum ile döşelidir. Hidroklorik asit, pepsinojen, histamin, serotonin, gastrin ve somatostatin salgılayan hücreler de anatomik bölgeye göre farklı oranda epitelyum içinde yerleşmiştir (17). Midenin anatomik ve fonksiyonel şematik görünümü Resim 1’de gösterilmiştir.



Resim 1: Midenin anatomik yapısı ve salgısal özellikleri (Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. Rudolph's Pediatrics, 21st ed, Stanford, CT: McGraw-Hill 2002'den uyarlanmıştır)

Gastrit, mide mukozasının inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonunu ifade eden histolojik bir tanımdır. Peptik hastalık, peptik ülser gibi isimlendirmelerin de kullanıldığı bu hastalık, genellikle mide asiditesini bozan durumların yol açtığı bir klinik sonuçtur (18).

Gastrit, altta yatan etyolojiye göre primer ve sekonder olmak üzere iki major kategoride değerlendirilmektedir (18). Çocukluk çağı gastrit/gastropati nedenleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çocuklarda gastrit/gastropati nedenleri (19).

Mekanizma	Etyoloji
Bilinmeyen	Primer peptik ülser hastalığı
Enfeksiyonlar	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Helicobacter heilmanii</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Herpes simplex</i> <i>Influenza A</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Candida albicans</i> Histoplazmoz Mukormikoz
Hipersekresyon yapan durumlar	Zollinger-Ellison sendromu G-hücre hiperplazisi Sistemik mastositoz Kistik fibrozis Hiperparatiroidizm Kısa bağırsak sendromu Böbrek yetmezliği
Stres	Yoğun bakımda yatma Çoklu travma Beyin cerrahisi Karaciğer yetmezliği/siroz
Granülatöz hastalıklar	Yabancı cisim reaksiyonu İdyopatik Sarkoidoz Histiositoz Tüberküloz Crohn hastalığı
İmmünolojik/alerjik	Eozinofilik/alerjik gastrit Graft-versus-host hastalığı Çölyak hastalığı
İlaçlar	Aspirin Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar Valproik asit Steroitler Alkol Potasyum
Fiziksel ajanlar	Korozifler Safra asidi gastropatisi Egzersiz uyardığı gastrit Radyasyon gastropatisi

Primer veya sebebi açıklanamayan gastrit vakalarının büyük çoğunluğu *Hp* ile ilişkilidir (17). *Helicobacter pylori*, toplumun % 85-95’inde her hangi bir klinik belirtiyeye yol açmadan midede kolonize olabilen bir mikroorganizmadır. Ancak kolonize olguların % 5-15’inde mukus tabakasını geçerek gastrik epitel yüzeyine ve oksintik kanalların içerisine göç ederek semptomatik olabilmektedir. Mukoza yüzeyi ile oluşan temas sonucu, nötrofiller, B ve T lenfositler, histiyositler ve doğal katil (NK) hücrelerin inflamasyonu ile karakterize patolojik bağışık cevaba ve paryetal hücrelerin yaptığı asit sekresyonlarında düzensizliklere yol açar. Oluşan inflamatuvar süreç ve asit sekresyonundaki düzensizliğin şiddeti ve süresiyle ilişkili olarak akut inflamasyondan, mide kanserine varan bir spektrumda lokal histopatolojik değişimler oluşabilir (20).

2.1. *Helicobacter pylori*’ nin Tarihçesi

İlk çağlardan beri mide yakınmaları tıbbın önemli bir ilgi alanı olagelmıştır. Gastrit hastalarında mikroorganizmaların etyolojik bir etken olabileceklerine dair araştırmalar 1800’lü yıllara dayanmaktadır. İlk kez Bizzozero, 1893 yılında memelilerin mide biyopsilerinde spiral şekilli organizmaların varlığını keşfetti. Sonraki yıllarda insanlarda da benzer mikroorganizmaların hastalık yapabileceği varsayımı ile gastrik sıvıda benzer spiral şekilli mikroorganizmalar saptanmasına rağmen, bu mikroorganizmaların invitro şartlardaki üretilme güçlüğü, biyolojik özelliklerinin tanımlanması ve enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkilerinin tespiti yüz yıl kadar bir gecikme ile mümkün olabildi (20).

Helicobacter pylori ile gastrit arasındaki ilişki, tıp dünyasına ilk olarak Avustralyalı Marshall ve Warren tarafından duyurulmuştur. Patolog Warren yıllardır gastritli olgularda gözlemlediği bakteriyel yapıları gastroenterolog Marshall ile birlikte değerlendirmeye başlayarak “gastrit-bakteri ilişkisi” konusundaki çalışmaların ilk adımını atmıştır. Bu gelişmeleri takiben Marshall ve Warren 14 Nisan 1983 tarihinde, yüzyılın en önemli keşiflerinden biri olarak kabul edilen *Hp*’yi kültürde izole etmişlerdir. Bu çalışmalarının sonuçları 1984 yılında ‘*Lancet*’ dergisinde yayınlanmıştır (21). Çalışmalarının devamında Dr. Marshall bu bakteri ile gönüllü olarak kendisini enfekte ederek, bir süre sonra kendisinde gastrit tablosunun geliştiğini endoskopik ve histopatolojik olarak göstermiştir (22). Bu çalışmalar Marshall ve Warren’e 2005 yılında “Nobel Tıp” ödülünü kazandırmıştır

(20, 21). Sonraki yıllarda eritromisin ve bizmut kullanılması ile bakteriyel yükün ve gastrik inflamasyonun azaldığı gösterilerek gastrit tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır (20).

Helicobacter pylori'nin gastroduodenal hastalıklarla ilişkisinin gösterilmesine yönelik çalışmalarda, bakterinin gastrik kolonizasyonu ile MALT lenfoması ve gastrik adenokarsinomalar arasındaki ilişki dikkatleri çekmiş (23) ve *Hp* eradikasyon tedavisi sonrası MALT lenfoma olgularında remisyona gösterilmiştir (24). Bu bulgulara dayanarak, "International Agency for Cancer Research (IARC)" 1994 yılında *Hp*'nin insanlar için kanserojen olduğunu ilan ederek, ilk defa bir bakteriyi tip I karsinojen olarak sınıflandırmıştır (8). Aynı yıl "National Institute of Health (NIH)" uzlaşısında *Hp*'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu bildirilerek, ülserli hastalarda bu mikroorganizmanın eradikasyonu için antibakteriyel tedavi rejimleri önerilmiştir (25).

2.2. Epidemiyoloji

Helicobacter pylori enfeksiyon prevalansı gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler arasında farklılıklar gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde prevalans daha yüksektir. Enfeksiyon bu bölgelerde yaşamın ilk yıllarında alınır ve yaşam boyu devam eder. Elli yaş civarında ise toplumun tamamına yakını (ortalama %80 oranında) enfektedir. Gelişmiş ülkelerde ise bu oran %50 civarındadır. Gelişmiş ülkelerde enfeksiyonun daha az görülmesi hijyen önlemleri ve sosyoekonomik durum ile ilişkili bulunmuştur. Ailenin kalabalık oluşu, aynı odayı ve ortamı paylaşmak, içme sularının uygun olmayışı, kötü hijyen ve gelir düzeyi düşüklüğü enfeksiyon riskini artırmaktadır (26).

Ülkemizin diğer illerinde veya bölgelerinde yapılan çalışmalarda farklı seroprevalans değerleri bulunmuştur. Gürakan ve arkadaşları 1996'da dispeptik semptomlu 5-14 yaş grubu çocuklarda %52,5 ve asemptomatik kontrol grubunda %42,7 oranında *Hp* antikor sıklığı saptamışlardır (27). Doğancı ve arkadaşları 1998 yılında hastaneye başvuran 0-5 yaş arası 60 çocukta *Hp* antikorunu %74 gibi oldukça yüksek bir değerde saptamışlardır (5). Erzurum'da Selimoğlu ve arkadaşlarının 6-17 yaş arasında 466 okul çağı çocuğunu değerlendirdikleri geniş serilerinde %64 seropozitivite tespit edilmiştir (28). Kayseri'de hastaneye başvuran hastalarda yapılan çalışmada seropozitivite %58,4 olarak saptanmıştır (29). Ertem ve arkadaşlarının çalışmasında 3-12 yaş grubu 327 çocukta üre nefes testi ile %49,5 oranında pozitiflik bulmuşlardır (30). Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada elde edilen değerler doğrultusunda ülkemiz *Hp* antikor sıklığı açısından, gelişmiş ve gelişmekte

olan ülkeler arasında bir yerde konumlandırılabilir. Aynı bölgede belli aralıklarla yapılan araştırmalarda (İstanbul-Ertem ve ark., Diyarbakır-Göral ve ark.) ise prevalansta yıllar içerisinde bir azalma olduğu görülmektedir (26, 30). Ülkemizde *Hp* prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalardan bazıları tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Ülkemizde *Hp* prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar.

Araştırmacı	Merkez	Yıl	Yöntem	Yaş grubu ve özellik	n	Prevalans
Kutlu ve ark. (31)	İstanbul	1994	Seroloji Üreaz Biyopsi	1-17 yaş 63 semptomatik 25 Kontrol	88	%65,1 Hasta %20 Kontrol
Gürakan ve ark. (27)	Ankara	1996	Serum anti- <i>Hp</i> IgG	10-14 yaş 59 Semptomatik 48 Kontrol	107	%47,6 (Semptomatik: %52,5; Kontrol %41,7)
Öztürk ve ark. (32)	Ankara	1996	Endoskopik biyopsi	1-17 yaş 61 semptomatik 32 asemptomatik	93	%48 semptomatik %50 asemptomatik
Us ve ark. (33)	Ankara	1998	Serum anti- <i>Hp</i> IgG	0-80 yaş Asemptomatik	657	%53
Ozden ve ark. (34)	Ankara	1990 2000	Serum anti- <i>Hp</i> IgG	7-14 yaş Asemptomatik	219(1990) 184(2000)	%78,5(1990) %66,3(2000)
Sökücü ve ark. (4)	İstanbul	2002	Biyopsi ve üreaz	1-20 yaş Semptomatik	240	%50,4
Selimoğlu ve ark. (28)	Erzurum	2002	Serum anti- <i>Hp</i> IgG	6-17 yaş Asemptomatik	466	%64
Yılmaz ve ark. (35)	Elazığ	2002	Serum anti- <i>Hp</i> IgG	6 ay-16 yaş Asemptomatik	346	%43,9
Ertem ve ark. (30)	İstanbul	2003	Üre nefestesti	3-12 yaş Asemptomatik	327	%49,5
Söğüt ve ark. (36)	Zonguldak	2004	Serum anti- <i>Hp</i> IgG	6 ay-15 yaş Semptomatik/ Asemptomatik	301	%19,6
Abasıyanık ve ark. (37)	İstanbul	2004	Serum anti- <i>Hp</i> IgG	1-84 yaş Asemptomatik	309	%70
Gülcan ve ark. (38)	İstanbul	2005	Biyopsi Üreaz Dışkıda <i>Hp</i> antijeni	2-15 Semptomatik	80	%61
Büyükbaba-Oral ve ark. (39)	İstanbul	2005	Dışkıda <i>Hp</i> antijeni	2-48 yaş Semptomatik	445	%36,6
Arslan ve ark. (29)	Kayseri	2006	Serum anti- <i>Hp</i> IgG	8 ay-16 yaş Asemptomatik	221	%58,4
Göral ve ark. (26)	Diyarbakır	2006	Serum anti- <i>Hp</i> IgG	0-30 yaş Asemptomatik	267	%46,4
Ceylan ve ark. (40)	Van	2007	Serum anti- <i>Hp</i> IgG ve Dışkıda <i>Hp</i> antijeni	1-15 yaş Semptomatik	275	%23,6
Erbey ve ark. (41)	Van	2010	Dışkıda <i>Hp</i> antijeni	1-18 yaş Semptomatik	1510	%39,9

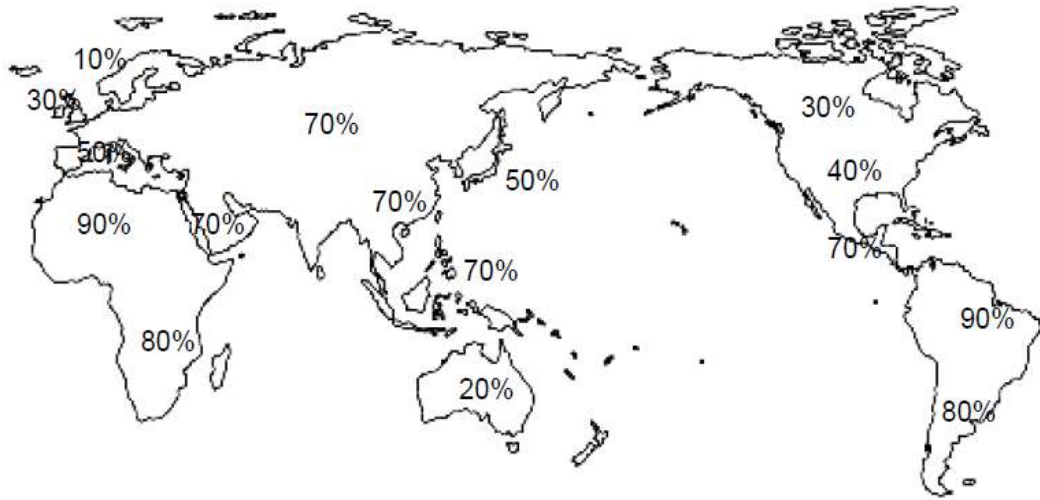
Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde *Hp* antikor prevalansları oldukça yüksek bulunmuştur. Son yıllardada yapılan çalışmalara göre *Hp* seroprevalansı; Brezilya’da %35 (0-18 yaş), Cezayir’de %45 (0-10 yaş), Peru’da %48 (0-12 yaş), Fildişi Sahili’nde %55,2 (0-10 yaş) Hindistan’da %69 (10-20 yaş), Tayland’da %75 (5-17 yaş), Nijerya’da %82 (0-9 yaş) düzeylerindedir (26).

Gelişmiş ülkelerdeki prevalans oranları ise; Tayvan'da %8 (3-6 yaş), İngiltere'de %9 (18-30 yaş), Almanya'da %13 (5-8 yaş), Belçika'da %13 (9-15 yaş), Hollanda'da %22 (11-25 yaş) Amerika Birleşik Devletleri'nde %24 (15-20 yaş), Fransa'da %24,8 (20-30 yaş), Japonya'da %26 (20-30 yaş) civarındadır (26).

Etnik köken ve çevresel faktörlerin etkisini ortaya koymak için Almanya'da yapılan bir çalışmada Almanlarda *Hp* seroprevalansı %13 gibi düşük bir değerde iken, Almanya'da doğup büyüyen Türklerde %30,4 ve Türkiye'de doğup Almanya'da yaşayan Türklerde %44,5 olarak bulunmuştur (42).

Genel olarak gelişmekte olan ülkelerde popülasyonun %70-90'ında *Hp* taşıyıcılığı bulunurken, enfeksiyon genellikle 10 yaşından önce kazanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise enfeksiyonun prevalansı %25-50 arasında değişmektedir (43). Dünyadaki *Hp* prevalansının genel dağılımı şekil 2'de gösterilmiştir (44).

Şekil 2: *Helicobacter pylori*'nin dünyadaki dağılımının şematik görünümü (44).



2.3. Mikrobiyolojik Özellikleri

Helicobacter'ler insan mide veya bağırsak mukozasının yanı sıra, köpek, kedi, koyun, sığır ile birçok küçük kemirici ve kuşun gastrointestinal sisteminde yerleşebilirler. İnsanlarda mide ve gastrik hücre metaplazisi görülen alanlar dışındaki bölgelerde kolonizasyonu oldukça nadirdir. Bununla birlikte *Hp*'nin tükürük, diş plağı ve aterom

plaklarında görüldüğü bildirilmiş, safra taşlarının oluşumu ile ilişkili oldukları da moleküler düzeydeki çalışmalarla gösterilmiştir. Diğer taraftan *H.pullorum* ve *H.cholecystetus*'un da karaciğer ve safra yollarına yerleşebildiği ileri sürülmüştür (45).

Helicobacter pylori virgül veya spiral şeklinde görülen, 2,5-5,0 µm boyunda, 0,5-1,0 µm eninde, hareketli, kapsülsüz ve sporsuz, mikroaerofilik, gram negatif bakterilerdir. *Helicobacter* türleri sahip oldukları 1-6 adet unipolar flajellaları sayesinde oldukça hareketlidir. *Helicobacter pylori* in-vitro şartlara son derece duyarlı bir mikroorganizmadır. Kuruluk, güneş ışığı, düşük nem oranı gibi çevresel şartlarda kısa sürede inaktive olur. Düşük konsantrasyonlardaki hipoklorik asit, glutraldehit, perasetik asit gibi dezenfektanlara duyarlıdır (43).

2.3.1. Virülans Faktörleri

Helicobacter pylori yüksek derecede genetik değişkenlik gösteren bir mikroorganizmadır. Çoğunluğu erişkinlerde yapılan çalışmalarda *Hp* ilişkili hastalığın derecesi vacA (s1a, s1b, s1c, s2, m1 ve m2), cagA, cagE, babA, iceA1 ve iceA2 gibi genotiplerin mevcudiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda ise cagA'nın patojenite ile ilişkisi gösterilmiştir (46, 47).

VacA geni, bakteri tarafından üretilen major ekzotoksin olan vakuolize edici toksini (vacuolating cytotoxin gene A: vac-A) kodlar. Tüm *Hp* suşları vacA genini taşır. VacA'da genotip değişkenliğini gösteren, s (signal) ve m (middle) olarak adlandırılan iki bölge bulunmaktadır. Bu bölgelerin genetik yapısına göre vacA'nın s1a, s1b, s1c, s2, m1 ve m2 alt grupları bulunmaktadır. VacA ökaryotik hücrelerde vakuolizasyona, endozomal/lizozomal fonksiyonların bozulmasına ve apoptozise yol açar. Ayrıca IL-2 sekresyonunu ve T hücre proliferasyonunu engeller. VacA'nın m1 suşları m2'den, s1a suşları s1b'den ve s1 tipi, s2'den daha toksik etkilere sahiptir (47, 48).

Sitotoksin ilişkili gen A (Cytotoxin associated gene A: CagA), *Hp*'nin genomik patojenite adası (cag-PAI) için belirteç olan bir genidir. Bu gen, cag-A proteinini (cytotoxin-associated gene product A) kodlar. CagA pozitif *Hp* suşlarının IL-8 üretimini uyardıkları ve mukozal inflamasyonu artırdıkları bilinmektedir. *Hp* suşlarının yaklaşık %40'ı bu proteini üretemez. CagA pozitif suşların, cagA negatif suşlardan daha virülan olduğu düşünülmektedir. CagA gastrik epitelyum hücrelerinden nötrofil için kemotaktik faktörlerin

sentezini stimüle eder. CagA pozitif bir suşla oluşan enfeksiyonda konak tarafından verilen enflamatuvar yanıt daha şiddetlidir.

CagE (cytotoxin-associated gene product E) genomik patojenite adası (cag-PAI) ile ilişkili diğer bir genidir. CagA gibi enfekte olan hücrelerden sitokin salınımına katkıda bulunarak klinik tablonun ağır olmasına yol açar (47).

Kan grubu antijenlerini bağlayan adezin geni (blood group antigen-binding adhesine gene: babA) gastrik epitelyum hücrelerinde Lewis-b kan grubu antijenleri ile bakteriyel adezinler arasında bağlanmayı sağlar. Üç tip bab alleli (babA1, babA2, babB) tanımlanmakla birlikte sadece babA2, Lewis-b bağlanmasını sağlamaktadır. Birçok araştırmada babA2 mevcudiyeti peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur (48, 49).

Gastrik epitelyum ile teması uyaran gen (induced by contact with epithelium: iceA) olan iceA son yıllarda tanımlanmıştır. Bu genin iceA1 ve iceA2 şeklinde iki ana allelik varyantı bulunur. IceA1 geni *Hp* ile insan epitelyum hücreleri arasındaki teması sağlayarak ülser gelişimine zemin hazırlar (47, 48, 50). *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörleri ve etkileri tablo 3'te özetlenmiştir (50).

Tablo 3: *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörleri ve etkileri (50, 51)

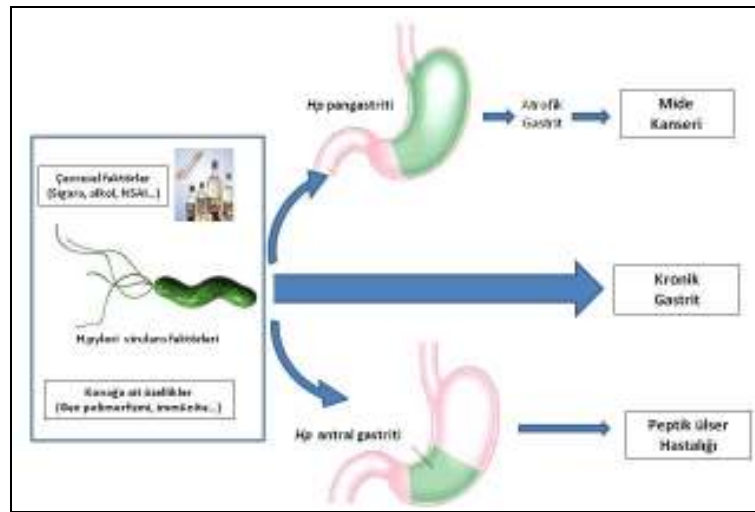
Özellik	Etki
Flajella	En önemli virülans faktörüdür, hareketlilik sağlar.
Spiral şekil	Mukus içindeki motiliteyi sağlar.
BabA	Lewis doku –kan grubu antijenleri <i>Hp</i> 'nin mide epitel dokusuna tutunmasında rol oynar.
Katalaz ve Süperoksit dismutaz	Polimorf çekirdekli lökositlerin fagositoz etkilerine karşı <i>Hp</i> 'yi korurlar. Ayrıca katalaz, bakteriyi <i>in vivo</i> toksik O ₂ radikallerinin etkisinden korur.
Üreaz A/B	Gastrik asiditeyi tamponlayarak <i>Hp</i> 'nin yaşamını sürdürmesine yardımcı olur.
Proteaz ve Lipaz	Gastrik mukusu parçalayarak mukus tabakasının koruyucu etkisini azaltır.
Vac A	Vakuolizasyon oluşturarak sitotoksosite yapar, duodenal ülser ve gastrik kanserle ilişkilidir.
Cag A	Sitotoksin oluşturmaya ve gastrik inflamasyonla ilişkilidir.
Cag E	Enfekte olan hücrelerden sitokin salınımına katkıda bulunur.
Ice A1/A2	IceA1 peptik ülserle, IceA2 ise non-ülser dispepsi ile ilişkilidir.
Isı şok proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmünitede rolleri vardır.
SabA/B	Bakteriyel adezyonu sağlar
OipA	Bakteriyel adezyonu sağlar

2.3.2. Enfeksiyonun Bulaşması

Epidemiyolojik çalışmalar, enfeksiyonların sıklıkla aile içinde, kişiden kişiye yakın temas sonucu oluştuğunu göstermiştir. İnsanlarda bulaşıcılık en sık fekal-oral yol ile olmaktadır. Ayrıca oral-oral, kontamine gıda ve fekal teması olan su aracılığı ile de bulaşma gerçekleşebilir. Ailedeki fert sayısı ve kötü hijyen *Hp* bulaş riskini artırır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında, anneden çocuğa veya kardeşten kardeşe geçiş şeklinde olmakta, bulaştan sonraki kolonizasyon da ömür boyu devam etmektedir. Longitudinal çalışmalar, enfeksiyonu kazanma riskinin annenin ve kardeşlerin enfeksiyon durumu ile yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermiştir (30, 43).

Gastrointestinal hastalıkların gelişiminde sigara ve beslenme alışkanlıkları önemli rollere sahiptir. Alkol ve kötü beslenme alışkanlıkları direkt olarak mide mukozasında inflamasyona yol açabilmektedir. *Helicobacter pylori* ile kronik olarak enfekte mide mukozasına sahip kişilerin alkol, sigara ve nitrozamin gibi çeşitli karsinojenlere maruz kalması, *Hp*'nin yol açtığı patolojinin neoplastik transformasyona doğru gidişatını kolaylaştırmaktadır (52).

Sonuçta *Hp* sahip olduğu virülans faktörlerinin katkısı, çevresel faktörler ve konağa ait genetik-immünolojik özelliklerin etkisi ile midede kolonize olarak patolojik süreci başlatır. Bakterinin kolonizasyonuna da bağlı olarak enfekte kişide, asemptomatik enfeksiyon, kronik gastrit, peptik ülser, gastrik atrofi, metaplazi, kanser, MALT lenfoması gibi klinik tablolar gelişebilir (Şekil 3).



Şekil 3: *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda gastrik patoloji gelişimi ve etkili faktörleri şematik görünümü (53).

2.4. Klinik- *Helicobacter pylori*'nin Etken Olabildiği Hastalıklar

Helicobacter pylori, çocuklarda gastrit ve duodenal ülserin en önemli sebebidir. Bunun yanında nonülser dispepsi (NÜD), tekrarlayan karın ağrıları, mide çıkışı darlıkları ve gastrointestinal sistem dışı hastalıklar ile ilişkisi tartışmalıdır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonları, konağın özellikleri, beslenme alışkanlıkları, genetik özellikleri, gastrik mukozadaki defansın yetmezliği, enfekte eden suşun sayısı ve virülans faktörleri, yerleşim alanı, reenfeksiyon veya reaktivasyon sayısı ile tedavi başarısızlıkları gibi değişkenlere bağlı olarak, subklinik bir enfeksiyondan gastrik kanserlere kadar değişen geniş bir gastrointestinal sistem patolojilerinden sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistem dışında da birçok hastalık ile *Hp* arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir (54).

2.4.1. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Helicobacter pylori insanlarda gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak asemptomatik taşıyıcılıktan nonülser dispepsiye, kronik gastritten, aktif akut atrofik gastrite, peptik ülserden MALT lenfoma ve gastrik karsinomaya kadar değişen spektrumda gastrointestinal patolojilerden (Şekil 3, Tablo 4) sorumlu bulunmuştur (54, 55).

Tablo 4: *Helicobacter pylori*'nin etyolojisinde rol oynadığı gastrointestinal sistem hastalıkları

1. Gastrit
2. Mide Ülseri
3. Duodenal Ülser
4. Nonülser Dispepsi
5. Mide Kanseri ve MALT (Mucosa Associated Lenfoid Tissue) Lenfoma
6. Safra Taşları
7. Diş plakları
8. Karaciğer ve safra yolu hastalıkları
9. İnflamatuvar bağırsak hastalığı
10. Gastroözefajial Reflü Hastalığı

2.4.1.1. Gastrit

Helicobacter pylori enfeksiyonuna bağlı olarak en sık görülen klinik tablo kronik gastrittir. *Helicobacter pylori*'nin tanınması ve kültürünün yapılması, gastritin etyolojisinin

daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. Gastrit, *Hp* ile ilişkilendirilen duodenal ülser, mide ülseri ve mide kanseri gibi semptomatik hastalıklar için de gerekli ön hastalıktır. Asit sekresyonunda artışa yol açarak inflamasyonu başlatan *Hp*, inflamasyon sonucu ülser, atrofi ve metaplaziye neden olarak kanser gelişimine zemin hazırlamaktadır (56). Hirayama ve arkadaşları (57) yaptıkları hayvan çalışmasında *Hp*'nin gastrit, mide ülseri ve intestinal metaplaziyi indükleyebileceğini göstermişlerdir. Çalışmada inokulasyonu takiben 12. haftada gastrit, 24. haftada mide ülseri ve 24-48. haftalar arası intestinal metaplazi gelişimi başlamıştır.

2.4.1.2. Mide ve Duodenal Ülser

Helicobacter pylori mukozal bariyeri bozarak inflamasyonu başlatmakta ve ülser zemin hazırlamaktadır. *Helicobacter pylori*'nin duodenal ülser etyolojisinde %95, mide ülserinde ise %70-85 oranında etken olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyon eradike edildiğinde ülser nüksü oranında belirgin bir azalma olduğu rapor edilmiştir (55).

2.4.1.3. Nonülser Dispepsi (NÜD)

Nonülser dispepsili hastalarda *Hp* prevalansı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Semptomların nedeni ve mekanizması açık değildir. Ancak yakınmaların psikososyal faktörler, gastrointestinal hipersensitivite, gastrik asit hipersekresyonu, *Hp* enfeksiyonu ve gastroduodenal dismotilite sonucu geliştiği düşünülmektedir. *Helicobacter pylori* eradikasyonu ile semptomlarda düzelme olduğu gösterilmiştir (58).

2.4.1.4. Mide Kanseri ve MALT Lenfoma

Mide kanseri sıklığı yüksek olan popülasyonlarda *Hp* prevalansının da yüksek olduğu yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmiştir. *Helicobacter pylori* kronik gastritinin, intestinal metaplazi ve atrofik gastrite ilerleyerek gastrik karsinomaya öncül olduğu kabul edilmektedir. Benzer olarak *Hp* enfeksiyonu olanlarda gastrik MALT lenfoma riski anlamlı derecede artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar MALT lenfomalı hastaların % 98'inin *Hp* ile enfekte olduğunu göstermektedir. Düşük dereceli MALT lenfomalı hastalarda başarılı *Hp* eradikasyonu ile hastaların % 82'sinde tümörde gerileme sağlandığı gösterilmiştir (5, 8, 24).

2.4.1.5. Karaciğer, Pankreas ve Safra Yolu Hastalıkları

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda karaciğer, pankreas ve safra kesesi ile ilişkili hastalıklarda *Hp* DNA'sı tespit edilmekle birlikte etyolojik bir faktör olup olmadığı hakkında kesin bir yargıya varılamamıştır. Bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır (45, 59).

2.4.1.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Son yıllarda *Hp* ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Luther ve arkadaşlarının (60) bu konuda yapılan çalışmalarını değerlendirdikleri sistematik çalışmalarında inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile *Hp* enfeksiyonu arasında ters bir ilişki olduğu, *Hp* enfeksiyonunun İBH gelişiminde koruyucu olabileceği belirtilmiştir (59).

2.4.1.7. Gastroözefajial Reflü Hastalığı

Helicobacter pylori enfeksiyonu ve gastroözefajial reflü hastalığı (GÖRH) arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok araştırma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında *Hp* enfeksiyonunun GÖRH'e karşı koruyucu bir rolü olmadığı gösterilirken (61), bir kısmında da bu organizmaya bağlı enfeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği vurgulanmıştır (62). Batı toplumunda *Hp* enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artması, *Hp* enfeksiyonunun GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Sonuç olarak bugün için genelde kabul gören görüş GÖRH'ün şiddeti ile *Hp* varlığı arasında ters bir ilişki olduğu şeklindedir (61, 62).

2.4.2. Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar

Son yıllarda *Hp* ile kardiyovasküler sistem, solunum yolları, merkezi sinir sistemi, deri, yumuşak doku ve otoimmün hastalıklar arasında ilişki olduğunu ima eden çok sayıda çalışmaya ait sonuç yayınlanmıştır. Bakterinin bu hastalıklardaki rolü kesinlik kazanmamakla birlikte iskemik kalp hastalarında yüksek oranlarda *Hp* enfeksiyon prevalansı bildirilmiştir. Behçet, Sjögren sendromu gibi bazı otoimmün hastalıklarla *Hp* arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, ürtiker, akne rozasea gibi deri

hastalıkları, idyopatik trombositopenik purpura, demir eksikliği anemisi, magaloblastik anemi gibi hematolojik ve romatolojik hastalıklar arasında da muhtemel bir ilişkinin varlığından söz edilmiştir. Ancak elde edilen veriler, bu hastalıklarla *Hp* enfeksiyonu arasında kesin bir ilişki olduğunu söylemek için yeterli olmayıp, geniş kapsamlı çalışmalara gerek vardır (54, 59, 63).

2.5. *Helicobacter pylori* Tanısı

Helicobacter pylori ile ilişkili gastrointestinal hastalıkların tanısı, klinik ve laboratuvar bulgulara dayanmaktadır. Enfeksiyonunun tanısına yardımcı olabilecek birçok test yöntemi geliştirilmiştir. Tanıyı kesinleştirmek için genellikle birkaçının birlikte kullanılması önerilen bu testler, invazif ve noninvazif testler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kullanılacak olan testin seçimi, yöntemin uygulanabilirliği, testin duyarlılık ve özgüllüğü, ulaşılabilirliği, maliyeti, hasta tarafından tolere edilebilirliği, hastanın klinik yakınmaları ve fizik bulgular dikkate alınarak yapılır. *Helicobacter pylori*'nin tespitinde altın standart araştırmacının deneyimine göre kültür veya histopatolojik inceleme olarak tanımlanabilir (64-66). Tablo 5'te çeşitli tanısal testlerin genel özellikleri tanımlanmıştır.

2.5.1. Noninvazif Testler

2.5.1.1. Üre Nefes Testi

Üre nefes testi (ÜNT) non-invazif testler arasında en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla hastaya C13 veya C14 izotopları ile işaretlenmiş üre solüsyonu içirildikten sonra nefesle dışarı verdiği hava bir torbada toplanarak, işaretli CO₂ ölçülür. Midede *Hp* varlığında, bakterinin üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak ve işaretli CO₂ oluşturur ve bu CO₂ nefeste saptanır. Bu testin sensitivitesi %98, spesifitesi %100 olarak bildirilmektedir. *Helicobacter pylori* tedavisinin takibinde de öncelikle önerilen testtir. Ancak hatalı sonuçları dışlamak için üre nefes testi eradikasyon tedavisinin bitiminden en erken 4-6 hafta sonra yapılmalıdır (64, 66, 67).

2.5.1.2. Dışkıda Antijen Testi

Dışkıda antijen testi uygulaması kolay ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir. İlk üretilen kitlerde poliklonal antikorların kullanılması sonucu yalancı pozitif reaksiyonların

yüksek oranda görülmesi nedeniyle son yıllarda monoklonal antikör içeren kitler piyasaya sürülmüştür. Bu testlerin duyarlılığı %58-96, özgüllüğü ise %67-100 olarak bildirilmektedir. Enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu bölgelerde dışkıda antijen testleri ile oldukça verimli sonuçlar alınmasına rağmen bu testler ile karşılaşılan problemlerden birisi prevalansın düşük olduğu bölgelerde hassasiyetlerinin az olmasıdır. Bu nedenle prevalansın düşük olduğu bölgelerde bu testlerin üre nefes testi veya serolojik testlerle kombine edilerek kullanılması önerilmektedir (38, 68, 69).

Monoklonal antikörleri içeren antijen testleri eradikasyon tedavisinin takibinde de önerilmektedirler. Tedavi bitiminden 4-8 hafta sonra yapılmalıdır. Çocuk hastalarda geçici *Hp* enfeksiyonları olabilmekte ve bu nedenle antijen testleri ile bu dönemde yalancı pozitif sonuç alınmaktadır. Çocuklarda eğer semptom varsa testin güvenilirliği artmaktadır, asemptomatik çocuklarda ise test sonuçları dikkatle değerlendirilmelidir (39, 66, 68, 69).

2.5.1.3. Serolojik Testler

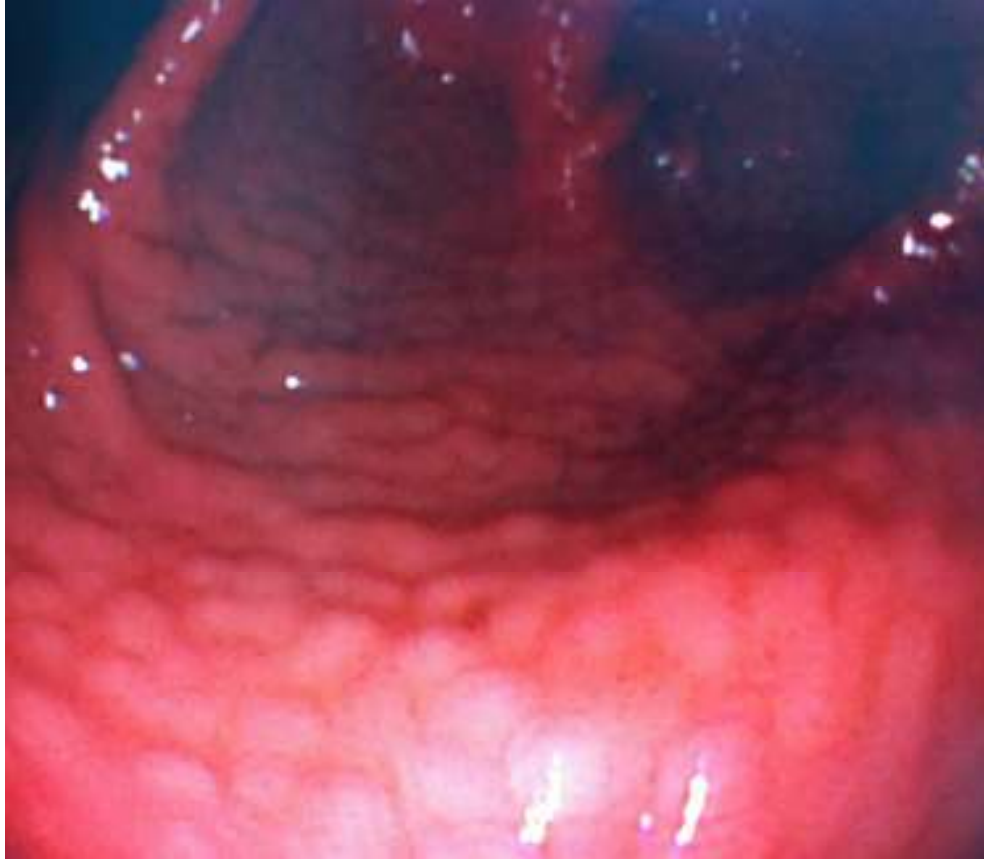
Kanda *Hp*'ye karşı oluşmuş antikörleri saptayan bu testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulaması kolay ve diğer yöntemlere göre ucuz olmaları nedeniyle tercih edilen bu testlerden en sık kullanılanı "Enzim immünassay" (EIA) yöntemidir. Bu testlerin uygulanmasında kullanılan antijenin seçimi çok önemlidir. Asya ve Avrupa'da enfeksiyon oluşturan suşların farklılıkları nedeniyle lokal antijenlerden hazırlanmış kitlerin tercih edilmesi önerilmektedir. Serolojik testlerin duyarlılığı %88-95, özgüllüğü %86-95'dir. Özgül IgM antikörleri enfeksiyonun 18. gününde itibaren yükselir ve kısa sürede kaybolurken, IgG ve IgA antikörleri ise 60. günden sonra genellikle birlikte yükselmeye başlar ve enfeksiyon tedavi edilmedikçe yüksek kalırlar. Tüm IgG pozitif hastalarda IgA yanıtının oluşmadığı, vakaların %5'inde ise IgG yanıtı olmadan sadece IgA yanıtının olabileceği gösterilmiştir. IgM antikörleri akut enfeksiyonun göstergesidir, ancak *Hp*'nin kronik seyirli enfeksiyon oluşturmaması nedeniyle semptomatik hastalarda bu antikörler düşük oranda (%10) pozitif saptanırlar. Aktif enfeksiyonu göstermeyen IgG ve IgA antikörleri ise eradikasyon tedavisinden sonra uzun süre (6-12 ay) pozitif sonuç verebilirler. Bu nedenle eradikasyon tedavisinin takibinde serolojik testlerin kullanımı önerilmemektedir. *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinin başarısını araştırmada ve reenfeksiyon oranlarının ölçümünde asla kullanılmamalı, epidemiyolojik çalışmalarda toplum taramaları için tercih edilmelidir (64, 70).

Hastanın antibakteriyel ajan veya PPI kullanması durumunda *Hp* enfeksiyonlarının tanısında serolojik testler tercih edilmelidir. Bu testler dışındaki tüm diğer tanı yöntemlerinde ilaç kullanımı test sonucunu etkilemektedir (64).

İdrar, tükürük ve parmaktan alınan kanda *Hp* antikorlarını saptayan testler de kullanılmakla birlikte bunların duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür (66).

2.5.2. İnvazif Testler

İnvazif testlerin uygulanabilmesi için endoskopik olarak midenin görüntülenmesi ve patolojik olduğu düşünülen mide mukozasından örneklerin alınması gerekir (Resim 1). Alınan örneklerde histopatolojik inceleme, kültür-antibiyogram, üreaz aktivitesi ve moleküler genetik incelemeler yapılabilir.



Resim 1: Biyopsi alınımının tercih edildiği antral bölgede nodülaritesi bulunan bir hastamıza ait endoskopik görüntü.

2.5.2.1. Histopatolojik İnceleme

Endoskopi ile alınan biyopsi örneğinin histopatolojik olarak incelenmesi hem gastrit hem de *Hp*'nin tanısında değerli bilgiler sağladığından tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Antral biyopsi örnekleri hematoksilin-Eozin, Warthin-Starry gümüşleme, akridin oranj veya Giemza ile boyandıktan sonra mukus içinde yüzey epiteline tutunmuş olan bakteri araştırılır. Bu teknikle midede oluşan değişikliklerin de gösterilebilmesi önemli bir tercih nedenidir. Bu nedenle *Hp* enfeksiyonlarının tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemin duyarlılığı %66-100, özgüllüğü %94-100'dür (66). Gastritin histopatolojik değerlendirmesinde genellikle Sydney sınıflaması kullanılmaktadır (71). Bu sınıflamada inflamasyon (biyopside lenfosit, plazmosit ve makrofaj varlığı), aktivite (mide biyopsisinde nötrofil varlığı), atrofi (mide mukozasındaki glandüler dokunun kaybı), intestinal metaplazi mevcudiyeti ve *Hp* yoğunluğu hafif, orta ve şiddetli olarak tanımlanır (71).

Mide mukozasında *Hp*'nin endoskopi esnasında gösterilebilmesi olanağını sağlayacak olan mikroskopik endoskopi yönteminin üzerinde çalışmalar sürmektedir ve yakın gelecekte kullanılması mümkün olacaktır.

2.5.2.2. Üreaz Testi

Endoskopi sırasında alınan antral biyopsi örneklerinde *Hp*'nin salgıladığı bir enzim olan üreaz enziminin gösterilmesi esasına dayanır. Üreaz enziminin varlığında ortamdaki üre amonyak ve bikarbonata parçalanarak, ortamın pH'sını yükseltir ve bu değişim pH indikatörü ile gözlenir. Pozitif sonuçların %90'ı ilk yarım saatte saptanabilir, renk değişikliğinin okunması biyopsi sonrası 24 saatten daha geç bir dönemde yapılmamalıdır; aksi takdirde spesifite uygunsuz bir şekilde düşer. Hızlı ve pratik bir yöntem olması nedeniyle çok kullanılmaktadır. Duyarlılığı % 75-100, özgüllüğü %84-100 arasındadır (64, 66).

2.5.2.3. Kültür

Tanıda altın standart bir test olarak kabul edilmekle birlikte uygulanmasındaki zorluklardan dolayı rutin uygulamalarda tercih edilmemektedir. Ancak antibiyotik direncinin de belirlenebilmesi nedeni ile tanı ve tedavideki en önemli test olma özelliğini korumaktadır. Antibiyotik direnci tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden

birisidir. Tedavide kullanılan antibiyotiklerden birisi olan klaritromisine karşı dünyada %2-30, ülkemizde de %20-35 oranında direnç geliştiği bildirilmektedir. Bu nedenle özellikle tedaviye yanıt alınamayan vakalarda biyopsi örneklerinin kültürü ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir (72, 73).

Endoskopik biyopsi ile örnek alınmasını gerektirmeyen minimal invazif bir yaklaşım olan “Enterotest” de kullanılabilir. Bu yöntemde ucunda jelatin kapsül bulunan absorban naylon liften (Enterotest) yapılmış bir sonda yutturulur, midede bu kapsül bir saat bekletildikten sonra çıkarılır, ucu kesilir ve et suyunda kültüre bırakılır (64).

Helicobacter pylori'nin oksijene duyarlı bir bakteri olmasından dolayı, eğer kültür çalışılacaksa antral biyopsi örneklerinin hızlı bir şekilde ve transport besiyerinde (%20 gliserollü Brucella broth/serum fizyolojik) laboratuara ulaştırılması gerekmektedir. Örnekler en fazla dört saat içinde ekilmeli, eğer hemen ekilemeyecekse +4°C'de bekletilmelidir. At veya koyun kanı ile zenginleştirilmiş Beyin-kalp infüzyon agar (BHI), Columbia agar, Brucella agar gibi besiyerleri kullanılabilir. Mikroaerofilik ortamda 3-7 günde üreme sağlanır. Tiplendirme gram boyama, katalaz, oksidaz ve üreaz aktiviteleri değerlendirilerek yapılabilir. Duyarlılığı %55-96, özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir (66, 72).

Antimikrobiyal duyarlılık testi için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre agar dilüsyon tekniği önerilmektedir. Ayrıca E-test tekniği de dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (72).

2.5.2.4. Moleküler Testler

Helicobacter pylori enfeksiyonlarının tanısında ve antimikrobiyal direncin gösterilmesinde bakterinin kültürde üretiminin zor olması nedeniyle moleküler tekniklerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu amaçla mide biyopsi örneklerinde bakterinin 16S RNA'sının ve klaritromisin direncine neden olan 23S RNA'daki mutasyonların PCR, real-time PCR veya floresan insitu hibridizasyon (FISH) ile gösterilmesi çok duyarlı ve hızlı sonuç veren tekniklerdir. Ayrıca özellikle çocuk hastalarda yararlı olacağı düşünülen dışkıda real-time PCR ile bakteri ve klaritromisin direncini gösteren teknik geliştirilmiştir. Maliyetlerinin yüksek olması moleküler testlerin en önemli dezavantajıdır (66, 72). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısında kullanılan testlerin genel özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısında kullanılan testlerin genel özellikleri (74, 75).

Test	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)	Maliyet	Endoskopi	Yorum
Noninvazif testler					
¹³ C/ ¹⁴ C nefes testi	95	96	++	Hayır	Düşük doz radyasyon maruziyeti. Hamileler ve çocuklarda tercih edilebilir. Tedavinin erken dönem takibinde kullanışlıdır. Eradikasyonu doğrulamak için tercih edilir. PPI tedavisinden 2 hafta, antibiyotik tedavisinden 4 hafta sonra uygulanmalıdır.
Seroloji	85-92	79-83	+	Hayır	Endoskopi öncesi taramada ve epidemiyolojik çalışmalar için kullanışlıdır. Tedavinin erken dönem takibinde önerilmez. Aktif enfeksiyonu göstermez. Ucuz ve kolay uygulanır.
Dışkıda antijen Tespiti	94	97	++	Hayır	Pediyatrik hastalarda kullanışlıdır. Tedavi öncesi ve sonrası aktif enfeksiyonu tespit etmeye uygun.
İnvazif testler					
Histoloji	90-95	95-99	++	Evet	Bakterinin düzensiz dağılımı nedeniyle çoklu biyopsi gerektirir. İnflamasyonun derecesi belirlenebilir.
Kültür	75-90	100	+++	Evet	Laboratuvarın deneyimine göre değişkenlik gösterir. Duyarlılığı düşük, özgüllüğü çok yüksektir. Antibiyogram yapılabilmesi etkin tedavi şansı sağlar.
Hızlı Üre Testi	85-98	90-99	+	Evet	Hızlı ve ucuz sonuç. Antibiyotik tedavisinden sonra sensitivite düşer.
Gastrik Biyopsi PCR	95	100	+++	Evet	İleri düzey laboratuvar şartları gerekir. Araştırma amaçlı kullanılabilir.

2.6. Tedavi

Helicobacter pylori'nin mide ortamında yaşayabilmesi, mikroorganizmanın eradikasyonunu güçleştirmektedir. Marshall ve arkadaşları (21) 1984 yılında *Hp*'yi tanımladıklarında *Hp*'nin tüm suşları penisilin, sefalosporin, gentamisin ve bizmut sitrata duyarlı iken metronidazol veya tinidazole %80 duyarlılık vardı (21, 44). Ancak günümüzde invitro olarak birçok antibiyotiğe duyarlı olduğu halde *Hp* tedavisinde monoterapi yeterli olamamaktadır. Etkili eradikasyon tedavisi için; amoksisilin, metranidazol, klaritromisin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerden en az ikisinin kullanıldığı,

PPI ve/veya H₂ reseptör antagonistleri gibi asit baskılayıcı ajanlar ve bizmut bileşiklerinin tedaviye eklendiği çoklu ilaç rejimleri gerekmektedir (53). Bu tedavilere rağmen hastaların önemli bir kısmında kombine tedaviler başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Uluslararası konsensus raporlarında da yer alan bu kombine rejimlerle 1990'lı yılların sonlarına kadar %98'lere kadar çıkan eradikasyon başarısı, özellikle *Hp*'ye bağlı patolojinin sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde 2000'li yıllarda %40-50'lere kadar gerilemiştir (76-78).

Tedavi başarısızlıkları; hastanın yaşı, sigara kullanımı, tedavi öncesi midedeki bakteri yükü, bakterinin genotipi ve PPI'lerinin etkinliği ile ilişkili olarak konak p450 sitokrom enzim polimorfizmi gibi nedenlerin yanısıra özellikle çocuk hastalarda ilaç uyumu gibi ek nedenlere bağlanmaktadır. Ancak, tedavi başarısızlıklarının büyük bir kısmı ilk seçenek antibiyotiklere karşı primer veya sekonder direnç nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Özellikle klaritromisin ve metronidazole karşı gelişen direnç, bütün dünyada giderek artmaktadır. Hasta oranının dünya ortalamasının altında olduğu Batı Avrupa ülkelerinde bile klaritromisine direnç %15'lere, metronidazole direnç ise %11-70'lere kadar ulaşmıştır. Bu oranlar, gelişmekte olan ülkelere daha yüksektir. Amoksisilin direnci diğer antibiyotiklere göre daha düşüktür (79). Amoksisilin direnci çok yaygın olmasa da; İtalya'da (%31) ve Brezilya'da (%29) yüksek oranda dirençli izolatların varlığı bildirilmiştir (80, 81). Dünyadaki genel direnç durumu tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Coğrafik bölgelere göre *Hp*'ye karşı antibiyotik dirençleri (82).

	Amoksisilin	Klaritromisin	Metronidazol	Tetrasiklin	Levofloksasin	Çoklu İlaç
Amerika	8/352 (%2,2)	118/402 (%29,3)	177/401 (%44,1)	11/393 (%2,7)	-	53/352 (%15,0)
Afrika	113/172 (65,6)	-	159/172 (%92,4)	58/132 (%43,9)	0/40 (%0,0)	-
Asya	60/517 (%11,6)	1544/8139 (%18,9)	192/517 (%37,1)	11/456 (%2,4)	106/908 (%11,6)	21/252 (%8,3)
Avrupa	3/599 (%0,5)	352/3156 (%11,1)	420/2459 (%17,0)	14/599 (%2,1)	148/614 (%24,1)	204/2272 (%8,9)
Toplam	184/1640 (%11,2)	2014/11697 (%17,2)	948/3549 (%26,7)	94/1580 (%5,9)	254/1562 (%16,2)	278/2876 (%9,6)

Helicobacter pylori enfeksiyonlarında giderek artan direncin yanısıra ülkelere göre görülen direnç farkları, Maastricht kararlarında belirlendiği gibi daha çok batılı ülke izolatları ve klinik çalışmalarında elde edilen sonuçların dikkate alındığı tedavi protokolleri yerine, ülke ve bölge gerçeklerine uyan protokollerin oluşturulması, kültür- antibiyogram

duyarlılık sonuçlarına göre antibiyotiklerin seçimi zorunlu hale gelmiştir. Bu nedenle, tedavi başarısızlığı görülen hastalarda klaritromisin başta olmak üzere ilk seçenek antibiyotiklere karşı direnç tayini yapmanın ve tedaviyi bu sonuçları dikkate alarak düzenlemenin faydalı olacağı sonucuna varılmıştır (76, 77).

Erişkin çalışmalarında elde edilen bu verilere benzer olarak çocuklarda yapılan çalışmalarda da giderek artan bir antibiyotik direnci söz konusudur. Tüm Avrupa'da çocuklarda yapılan çok merkezli bir çalışmada klaritromisin direnci %26 olarak tespit edilirken, amoksisilin direnci %0,6 olarak bildirilmiştir (83). Antibiyotiklerde gözlenen bu direnç durumu göz önünde bulundurularak klasik tedavi yanında, ardışık tedavi ve direnç durumunda farklı tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir (84).

Klasik Tedavi

Klasik başlangıç tedavisinde üçlü veya dördü tedavi uygulanmaktadır. Asit baskılayıcı ilaç (PPI veya H₂ reseptör blokeri), klaritromisin ve amoksisilinden oluşan standart üçlü tedavi 1995'ten beri *Hp* tedavisi için tedavi rehberlerinde yerini almıştır. Üçlü tedaviye antisekretuar bir ajanın eklenmesi ile dördü tedavi protokolü de uygulanmaktadır. Ancak başlangıçta %90 civarında eradikasyon sağlayan bu tedavilere karşı giderek artan direnç sonucunda eradikasyon oranları %70-80'nin altına gerilemiştir (76, 78).

Üçlü veya dördü tedavide 7 veya 14 günlük tedavi süreleri kullanılmaktadır. Bu süreler ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde 14 günlük tedavi ile eradikasyon oranında %5 artış sağlandığı gösterilmiştir (85).

Ardışık Tedavi

Azalan eradikasyon oranları karşısında yeni tedavi protokolleri arayışı olmaktadır. Ardışık tedavide 5 gün PPI ve amoksisilin kullanımının ardından 5 gün PPI ve alternatif antibiyotiklerden bir veya ikisi ile tedavi 10 güne tamamlanmaktadır. Bu yaklaşım ile amoksisilin bakteriyel yükü azalttığı ve klaritromisin direncinin azalmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Ardışık tedavinin standart tedaviye göre daha yüksek eradikasyon oranları sağladığı gösterilmiştir (84, 86). Klaritromisin direnci olan hastalarda ardışık tedavi alanların % 82,2'sinde, standart üçlü tedavi alanların ise %40,6'sında eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (87). Tong ve arkadaşlarının metaanalizinde

metronidazol direnci olan 130 hastada ardışık tedavi ile eradikasyon oranı %95,8, standart üçlü tedavi ile %78 bulunmuştur (88).

Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaç kombinasyonları ve ilaç dozları tablo 7’de gösterilmiştir (86).

Tablo 7: Çocuklarda *Hp* eradikasyonunun birinci basamak tedavisi

• PPI (1–2 mg/ kg /gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün)*
• PPI (1–2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + klaritromisin (20 mg/kg/gün)*
• Bismut tuzları (8 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün)*
• PPI (1–2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) 5 gün süreyle, ardından 5 gün PPI (1–2 mg/kg/gün) + klaritromisin (20 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün)
Antibiyotikler için maksimum dozlar: Amoksisilin 2000 mg/gün, metronidazol 1000 mg/gün, klaritromisin 1000 mg/gün. *Günde iki kez 10-14 gün süreyle verilmelidir.

Tamamlayıcı Tedaviler

Mevcut tedavi prokollerine probiyotik eklenmesi ile eradikasyon oranında %10’a varan artış sağlanabildiği bildirilmekle birlikte bu konuda yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur (84).

ESPGHAN ve NASPGHAN tarafından geliştirilen çocuklarda *Hp* tedavi rehberinde çocukluk çağı *Hp* enfeksiyonu yönetiminde genel yaklaşımlar belirlenmiştir. Bu tedavi rehberine göre çocuklarda *Hp* enfeksiyonunun yönetiminde güncel öneriler (86):

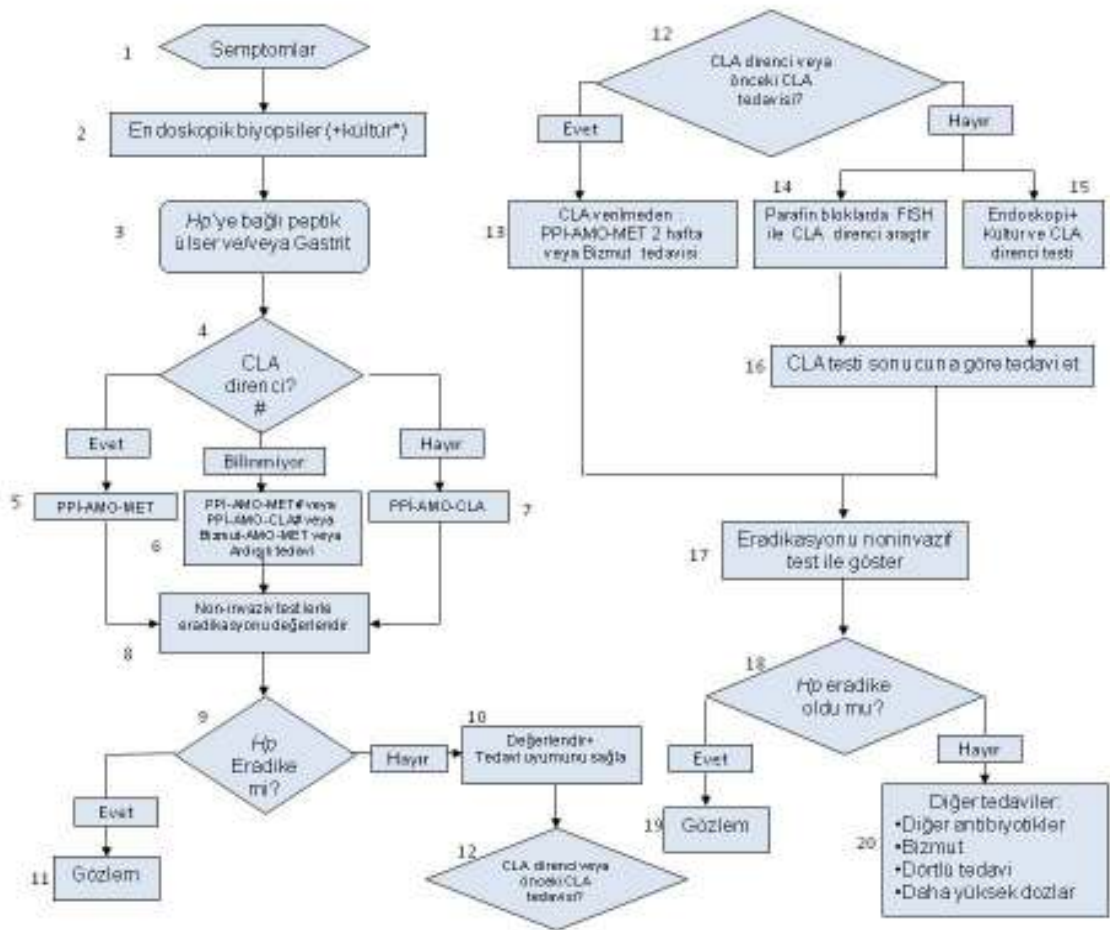
1. Gastrointestinal sistem yakınması olan hastalarda klinik araştırmaların tek amacı *Hp* enfeksiyonu mevcudiyetini araştırmak olmamalıdır.
2. Fonksiyonel karın ağrısı bulunan çocuklarda *Hp* enfeksiyonu için tanısal testler önerilmemektedir.
3. Birinci derecede yakınlarında mide kanseri bulunan çocuklarda *Hp* araştırılmalıdır.
4. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi bulunan çocuklarda diğer sebepler dışlandığında *Hp* enfeksiyonu için tetkik düşünülmelidir.
5. *Helicobacter pylori*’nin otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu, periodontal hastalık, gıda alerjisi, ani bebek ölüm sendromu, idiyopatik trombositopenik purpura ve kısa boya sebep olduğuna dair kanıtlar yeterli değildir.

6. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısı için endoskopi sırasında histopatolojik inceleme için antrum ve korpustan biyopsiler alınmalıdır.
7. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu başlangıç tanısı için histopatolojiye ek olarak hızlı üre testi veya kültür pozitifliği önerilmektedir.
8. *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonunu belirlemek için üre- nefes testi noninvazif ve güvenilir bir testtir.
9. *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonunu belirlemede ELISA ile dışkıda *Hp* antijeninin saptanması noninvazif ve güvenilir olarak kabul edilmektedir.
10. Serum, tam kan, idrar ve tükürükten *Hp*'ye karşı oluşan antikorları (IgG, IgA) tespit etmeye dayanan testler klinik kullanım için güvenilir değildir.
11. Eradikasyonu belirlemek için kullanılan noninvazif testler (ÜNT, dışkı testi) için klinisyenlerin PPI tedavisinden sonra 2 hafta, antibiyotik tedavisinden sonra 4 hafta beklemleri önerilmektedir.
12. *Helicobacter pylori* pozitif peptik ülser hastalığı bulunması durumunda mikroorganizmanın eradike edilmesi önerilmektedir.
13. Biyopsiye dayalı bir yöntemle *Hp* enfeksiyonu saptandığında peptik ülser hastalığı olmasa da tedavi edilmelidir.
14. Pozitif bulunan her *Hp* testinin tedavi edilmesi esasına dayanan erişkin hasta yaklaşımı olan "test ve tedavi" stratejisi çocuklarda önerilmemektedir.
15. Birinci dereceden yakınlarında mide kanseri bulunan *Hp* enfeksiyonlu çocuklarda tedavi tercih edilmelidir.
16. Farklı ülke ve coğrafyalardaki *Hp* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları belirlenmeli ve izlenmelidir.
17. Birinci basamak eradikasyon tedavisi: PPI+amoksisilin+klaritromisin/imidazol veya bizmut tuzları+amoksisilin+imidazol veya ardışık tedavi.
18. Klaritromisin direncinin >%20 olduğu bölgelerde klaritromisin içeren protokol ile tedavi planlanırken tedavi öncesi antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır.
19. Üçlü tedavi süresi, maliyet, tedaviye uyum ve yan etkiler göz önünde bulundurularak 7-14 gün olmalıdır.
20. Eradikasyonu belirlemek için uygulanacak noninvazif testler, tedavinin tamamlanmasından en az 4-8 hafta sonra yapılmalıdır.

21. Eğer tedaviye cevap alınmazsa 3 seçenek önerilmektedir:

- Önceki tedavide yapılmamışsa endoskopi tekrarlanarak kültür yapılmalı ve alternatif antibiyotikler için duyarlılık çalışılmalıdır.
- Eğer klaritromisin direnci önceki tedavide belirlenmemişse daha önce alınmış olan biyopsi parafin bloklarından FISH yapılmalıdır.
- Antibiyotik eklenmesi, bizmut tedavisine farklı antibiyotik eklenmesi, dozun artırılması ve/veya tedavi süresinin uzatılması gibi tedavi modifikasyonları yapılabilir.

ESPGHAN tedavi rehberine göre geliştirilen algoritmik takip-tedavi yaklaşımı şekil 4'te gösterilmiştir (86).



Şekil 4: Çocuk hastalarda *Hp* enfeksiyonlarının tedavi algoritması. AMO: Amoksisilin, CLA: Klaritromisin, FISH: Floresan in situ hibridizasyon, *Hp*: *Helicobacter pylori*, MET: Metronidazol, PPI: Proton pompa inhibitörü.

* Klaritromisin direncinin >%20 olduğu bölgelerde klaritromisin içeren protokol ile tedavi planlanırken tedavi öncesi kültür-antibiyoqram yapılmalıdır.

#Eğer kültür yapılamazsa veya üreme olmazsa çocuğa geçmiş tedaviler göz önünde tutularak antibiyotik seçilmelidir.

2.7. Korunma

Günümüzde *Hp* bulaşmasından tamamen korunma imkanı yoktur. Çevresel şartların iyileştirilmesi, temiz suya ulaşımın kolaylaştırılması, aynı kaptan yemek yenilmemesi, sigara ve alkol tüketiminin önlenmesi, hijyen kurallarının yaygınlaştırılması gibi yaşam şartlarında iyileşme sağlanarak enfeksiyon sıklığının azaltılması mümkün olabilir. Özellikle mide kanserinin yüksek olduğu toplumlarda, çocukluk çağında yapılacak bir aşı ile korunmanın en etkili yol olacağı düşünüldüğünden, çeşitli aşı çalışmaları başlatılmıştır. Üreaz gibi çeşitli *Hp* antijenleriyle gerçekleştirilen aşılama hayvan modellerinde kısmen başarılı olmuştur. Fakat rutin uygulamaya sokulabilecek bir aşının geliştirilmesi henüz mümkün olmamıştır (89).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniğine 3 aydan uzun süren karın ağrısı ve/veya dispeptik yakınmalar ile başvuran ve en az 4 haftadır antibiyotik tedavisi almayan ve endoskopi endikasyonu konulan, 6-18 yaş grubundaki hastalardan, endoskopik olarak gastrit tanısı alan 159 hasta araştırmaya dahil edildi.

Hastaların ağırlık, boy, anamnez özellikleri, gastrointestinal yakınmaların özellikleri, endoskopik bulguları, mikrobiyolojik sonuçları, histopatolojik değerlendirme sonuçları ve çalışılan rutin laboratuvar testleri bilgisayar ortamında kaydedildi.

Hastaların sosyo-ekonomik düzeyleri (düşük, orta, yüksek), kullanılan su (şebeke suyu, kuyu, çeşme, hazır su), aile fert sayısı (<5 , ≥ 5), ailede benzer hastalık ve mide kanseri mevcudiyeti, sigara kullanımı (aktif, pasif, içmiyor) ve anne sütü ile beslenme durumları sorgulanarak hasta bilgilerine kaydedildi. Ailelerin sosyo ekonomik düzeyleri; ailelerin yıllık gelir durumlarına göre düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldı. Asgari ücret veya daha düşük düzeyde geliri olanlar düşük, asgari ücretin iki katı kadar geliri olanlar orta, iki katından fazla geliri olanlar yüksek sosyoekonomik düzey olarak sınıflandırıldı (28).

3.2. Etik Kurul

Çalışma için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje birimine başvurularak proje desteği sağlandı (Proje no: 2010/62). Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 10/11/2009 tarih ve 2009/153 karar sayılı yazısı ile etik kurul onayı alındı.

3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

Olympus endoskopi ünitesi, endoskopik biyopsi forsepsi, biyopsi taşıma tüpleri, otoklav, inkübatör, pastör fırını, ışık mikroskobu, anaerobik kavanozlar, hassas terazi, buzdolabı, -20 °C'lik derin dondurucu, petri kutuları, lam, cam tüpler, cam erlenler, CO₂ etüvü, enjektör, pHmetre, anaerobik kavanozlar (jarlar), ependorf tüpleri, penset ve öze.

3.4. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasallar

Helicobacter pylori seçici *suplement* (*Hp-selective supplement*, Oxoid Ltd., Basingstoke, Hants, England) bulunan ve at kanı (Laked horse blood, Oxoid. Ltd., Basingstoke, Hants, England) eklenmiş *Columbia Agar* (Oxoid. Ltd., Basingstoke, HantsEngland), *Hp*'nin üremesi için uygun mikroaerofilik atmosfer (%5 O₂, %10 CO₂, %85 N₂) hazır kit (Genbag microaer, Biomerieux SA, France) ve antibiyogram için at kanı eklenmiş *Mueller-Hinton Agar* kullanıldı. Suşlar ileri moleküler testlerin yapılabilmesi için %15 gliserol içeren *Brucella Broth* ile hazırlanan saklama besiyerinde -80 °C'de saklandı.

3.5. Çalışma Yöntemi

Hastaların endoskopileri Turgut Özal Tıp Merkezi Endoskopi Ünitesinde Olympus endoskopi cihazı kullanılarak yapıldı. Endoskopi öncesi ailelerden yazılı onam alındı. En az sekiz saatlik açlık sonrası endoskopi işlemi yapıldı. İşlem öncesi midazolam sedasyonu ve lokal faringeal xylocain anestezisi uygulandı. Endoskopi esnasında sırasıyla özofagus, midenin kardiya, fundus, korpus ve antrum bölgeleri ile birlikte duodenum ayrıntılı bir şekilde incelendi.

Hastaların endoskopik değerlendirmeleri, özofajit mevcudiyeti (hiperemi, erozyon, ülserasyon), gastrik mukozanın görünümü (hiperemi, nodülarite), ülser mevcudiyeti, bulbus ve duodenumun görünümü ve endoskopik tanıları hasta bilgi kartlarına ve hastane otomasyon sistemine kaydedildi.

Endoskopi sırasında rutin biyopsilere ilave olarak kültür ve moleküler inceleme için biyopsi forsepsleriyle antrum ve corpustan birer tane ek biyopsi alınarak içinde 0,5 ml steril saf su bulunan ependorf tüplerine alındı.

3.6. Kültür

Endoskopi ünitesinde alınan mide biyopsi örnekleri, içinde 0,5 ml steril saf su bulunan ependorf tüpler ile laboratuvara ulaştırıldı. Örnekler en geç dört saat içinde kültür işlemine alındı. Dokular steril eküvyonlu çubuk ile ezilerek, içerisinde *Hp* seçici *suplement* (*Helicobacter pylori* -selective supplement, Oxoid Ltd., Basingstoke, Hants, England) bulunan ve at kanı (Laked horse blood, Oxoid. Ltd., Basingstoke, Hants, England) eklenmiş *Columbia Agar*'a (Oxoid. Ltd., Basingstoke, HantsEngland) ekildi. *Helicobacter pylori*'nin üremesi için uygun mikroaerofilik atmosfer (%5 O₂, %10 CO₂, %85 N₂) hazır kit ile (Genbag microaer, Biomerieux SA, France) sağlanarak, plaklar 37°C 'lik etüvde 72 saat inkübe edildi.

3.7. *Helicobacter pylori* Tanımlanması

İnkübasyon sonucunda üreyen koloniler besiyerinde sedef renğinde, gözle zor seçilebilecek çok küçük boyutlardan 3 mm büyüklüğe kadar ulaşabilen değişik boyutlarda görülebilir (Resim 2). Elde edilen kolonilerden gram boyama yapılarak biyokimyasal testlerden, üreaz, oksidaz ve katalaz aktivitesi test edildi. Her üç testin pozitif olduğu ve direkt mikroskopik incelemesinde Gram (-), kıvrık, martı kanadı şeklinde görüntü veren koloniler *Hp* olarak tanımlandı.



Resim 2: Besiyerinde küçük, gri-sedef rengi *Hp* kolonileri oluşmuş iki hastamıza ait kültür sonucu.

3.8. *Helicobacter pylori* Antibiyotik Duyarlılıkları

Üretilen suşların klaritromisin ve metranidazol duyarlılığı, disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı. Antibiyogram için at kanı eklenmiş *Mueller-Hinton Agar* kullanıldı ve diskleri yerleştirildikten sonra mikroaerofilik ortamda, 37°C'de 5-7 günlük inkübasyon sonucu oluşan zon çapları ölçüldü. Zon çaplarının değerlendirilmesinde disk difüzyon yöntemini kullandık. Mikrobiyolojik uygulamalarda bakterilerin duyarlılıklarını gösteren zon çapları ile ilgili olarak genellikle "Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)" tarafından önerilen değerler kullanılmaktadır. Ancak *Hp* için disk difüzyon veya agar dilüsyon yöntemine göre CLSI tarafından belirlenen duyarlılık zon çapları bulunmamaktadır. Bu nedenle zon çaplarının değerlendirilmesinde McNulty ve arkadaşlarının önerdiği referans değerler kabul edilmiştir (90). Buna göre; klaritromisin diski etrafında oluşan herhangi bir inhibisyon zon çapı duyarlılık lehine yorumlanırken, inhibisyon zonu görülmemesi direnç olarak kabul edildi. Metronidazol için ise; 22 mm ve üzerindeki zon çapı duyarlı, 16-21 mm orta düzeyde dirençli ve 21 mm ve altı dirençli olarak değerlendirildi.

3.9. *Helicobacter* Suşlarının Saklanması

Suşlar ileri moleküler testlerin yapılabilmesi için %15 gliserol içeren *Brucella Broth* ile hazırlanan saklama besiyerinde -80 °C'de saklandı.

3.10. Örneklerden Bakteriyel DNA İzolasyonu

Mide biyopsi örnekleri bir gece doku parçalama tamponunda inkübe edildikten sonra tamamen kullanıldı. İşlem için *BioRobot EZ1 system* (QIAGEN, Hilden, Germany) kullanıldı.

3.10.1. PCR ile *Hp* Tespiti ve Virülans Genlerinin Araştırılması

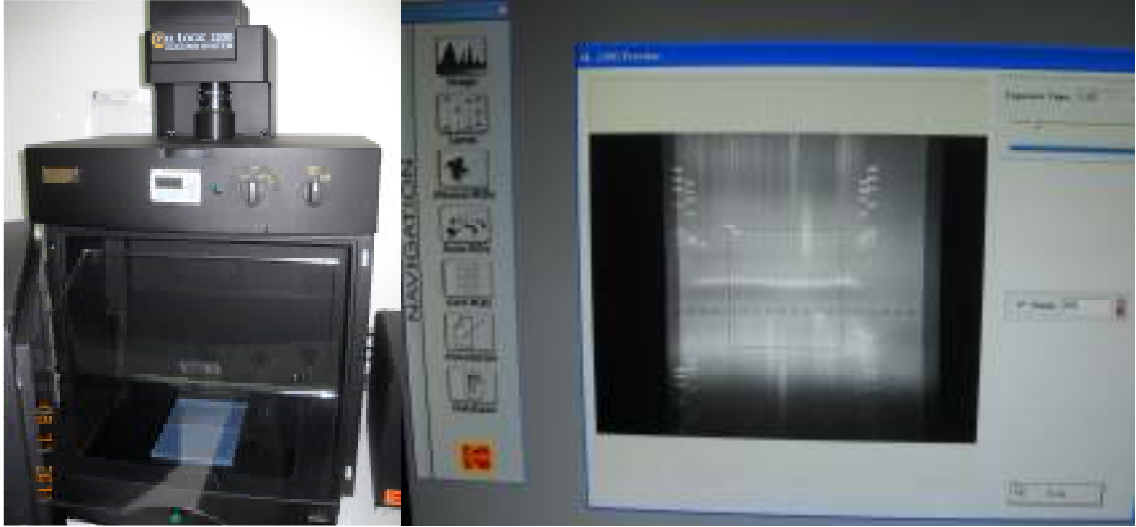
Helicobacter pylori'nin tespiti ve virülans genlerini (CagA, CagE, BabA2, VacA, IceA) araştırmak için, daha önce tanımlanmış olan (48, 91) primer çiftleri (Tablo-1) ile "in-house" PCR yapıldı. Doku örneklerinde *Hp*'nin tespiti ve aynı zamanda kültür pozitif örneklerin doğrulanması için bakterinin *phosphatase mutase (glmM)* geni hedef olarak seçildi. Her bir gen bölgesi için 25 µl amplifikasyon karışımı (12,5µl *TopTaq DNA PCR Master Mix* (QIAGEN, Hilden, Germany), her primerden 1 µl (10 pmol/µl, 8µl H₂O), 2,5 µl ekstraksiyon ürünü eklenerek termal döngü cihazında (Palm-cycler Corbett Research,

Australia) amplifikasyon yapıldı. Her bir primer çifti için kullanılan amplifikasyon koşulları tablo 8’de verilmiştir.

Polimeraz zincir reaksiyonu sonucunda elde edilen amplifikasyon ürünleri agaroz jelde elektroforeze tabi tutuldu. Oluşan PCR ürününün büyüklüğüne göre agaroz jel %1,5 ya da %3 konsantrasyonda hazırlandı. Elektroforezden sonra agaroz jel, 5 µg/ml etidyum bromür içeren 400 ml ultra saf su içerisinde 20 dakika boyandı ve oluşan bantlar jel görüntüleme sisteminde (*Gel logic 2200 imaging system* (ayrım gücü: 1708x1280 pixel), Kodak Company, NY, USA) görüntülendi (Resim 3, 4).



Resim 3: *Helicobacter pylori* amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel ortamına yerleştirilmesi ve elektroforezi



Resim 4: Çalışmada kullanılan jel görüntüleme sistemi ve elektroforezin ekran görüntüsü.

3.10.2. *Helicobacter pylori*'de Makrolid Direncinin Moleküler Yöntemlerle Gösterilmesi

Makrolid direncine bakterinin 23S rDNA'sının, peptidil transferazı kodlayan gen bölgesindeki A2143G, A2144G, A2143C mutasyonları neden olmaktadır. *Helicobacter pylori* pozitif olan örneklerde, dirence neden olan mutasyonları göstermek için, Engin ve arkadaşları tarafından geliştirilen "molecular beacon-real-time PCR" yöntemi ile makrolid direnci araştırıldı (92, 93). Bu amaçla *Hp* DNA'sının 163 bazlık bölgesi çoğaltılarak, duyarlı genotipe özgül HpCL-WT FAM, dirençli dizilere özgül HpCl-43 ve HpCl-44 ise JOE floresan boyası ile işaretlenmiş "molecular beacon" probolar kullanıldı. Amplifikasyon ve mutasyonun olduğu gen bölgelerinin saptanması için Rotor-Gene 6000 real-time PCR cihazı (Corbett Research, Australia) kullanıldı.

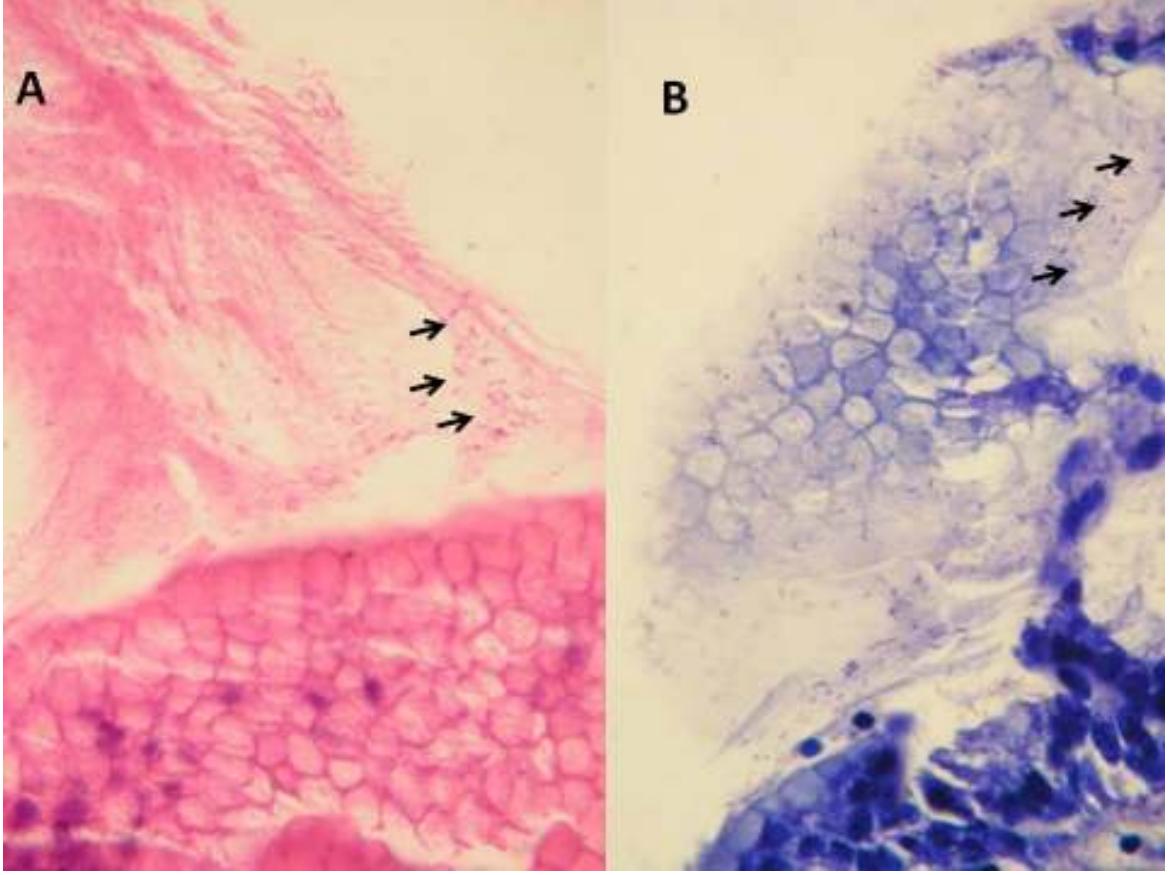
"Real-time" PCR yöntemiyle makrolid direncine sahip olan suşlardaki mutasyonun varlığını doğrulamak için PCR temelli ters hibridizasyon testi (GenoType HelicoDR, Hain Life Science, Germany) kullanıldı. Bu test özetle; biyotin işaretli primerler ile multipleks amplifikasyon ve oluşan ürünlerin striplere bağlı bulunan problara ters hibridizasyonu basamaklarından oluşmaktadır. Striplerdeki ampliconlara bağlı biyotine, streptavidin/alkalen fosfatazdan oluşan konjugatın bağlanması ve renkli substratın eklenmesi ile oluşan bant paternleri değerlendirildi.

Tablo 8: Kullanılan primer dizileri ve amplifikasyon koşulları (48, 91).

Gen	Primer dizisi (5' → 3')	PCR ürünü (bp)	PCR koşulları
<i>glmM</i>	AAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGGTTT AAGCTTACTTTCTAACACTAACGC	294	93 °C, 1 dk; 55 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (35 siklus)
<i>vacA</i>			
s1/s2	ATGGAAATACAACAAACACAC CTGCTTGAATGCGCCAAAC	259/286	94 °C, 1 dk; 52 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (35 siklus)
s1a	GTCAGCATCACACCGCAAC CTGCTTGAATGCGCCAAAC	190	94 °C, 1 dk; 52 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (35 siklus)
s1b	AGCGCCATACCGCAAGAG CTGCTTGAATGCGCCAAAC	187	94 °C, 1 dk; 52 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (35 siklus)
s1c	CTCTCGCTTAGTGGGGYT CTGCTTGAATGCGCCAAAC	213	94 °C, 1 dk; 52 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (35 siklus)
m1/m2	CAATCTGTCCAATCAAGCGAG GCGTCAAATAATTCCAAGG	567/642	94 °C, 1 dk; 52 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (35 siklus)
<i>cagA</i>	ATAATGCTAAATTAGACAACCTTGAGCGA TTAGAATAATCAACAAACATCACGCCAT	298	94 °C, 1 dk; 60 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (45 siklus)
<i>cagE</i>	TTGAAAACCTTCAAGGATAGGATAGAGC GCCTAGCGTAATATCACCATTACCC	508	94 °C, 1 dk; 53 °C, 45 s; 72 °C, 45 s (35 siklus)
<i>iceA1</i>	GTGTTTTTAACCAAAGTATC CTATAGCCATTATCTTTGCA	247	95 °C 1 dk; 57 °C, 1 s; 72 °C, 1 dk (35 siklus)
<i>iceA2</i>	GTTGGGTATATCACAATTTAT TTTCCCTATTTCTAGTAGGT	229	95 °C 1 dk; 57 °C, 1 s; 72 °C, 1 dk (35 siklus)
<i>babA2</i>	CCAAACGAAAACAAAAGCGT GCTTGTGTAAGCCGTCGT	271	94 °C, 1 dk; 45 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (30 siklus)

3.11. Histopatoloji

Endoskopik olarak alınan özofagus, korpus, antrum ve duodenum biyopsileri %10'luk formaldehit içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Rutin doku takibi işlemlerinden sonra parafine gömülen doku örnekleri beş mikron kalınlığında kesilerek rutin Hematoksilen-eozin (H-E) ile boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirildi (Resim 5). *Helicobacter pylori*'yi değerlendirmek için deparafinize edilmiş bir adet beş mikronluk kesit modifiye Giemsa ile boyandı. Biyopsiler raporlanırken güncellenmiş Sydney sınıflaması (inflamasyon, aktivasyon, displazi, intestinal metaplazi, atrofi ve *Hp* yoğunluğu) kullanıldı (71).



Resim 5: Foveolar epitel ve mukus içerisinde *Helicobacter pylori* mikroorganizmaları A:Hematoksilen-eozin (X1000), B: Giemsa (X1000).

3.12. İstatistik

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 11.0 programına girildi. Yapılan Kolmogorov-Smirnov testinde veriler normal dağılıma uygundu ($p>0,05$). İstatistiksel analizlerde Ki-kare, Fisher Kesin Ki-kare testi ve Student t testi yapıldı. Tüm değerlendirmelerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Tanı yöntemlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri aşağıdaki formüllere göre yapıldı.

Duyarlılık=gerçek pozitif / gerçek pozitif + yalancı negatif

Özgüllük=gerçek negatif / gerçek negatif + yalancı pozitif

Pozitif prediktif değer (PPD)= gerçek pozitif / gerçek pozitif + yalancı pozitif

Negatif prediktif değer (NPD)= gerçek negatif / gerçek negatif + yalancı negatif

4. BULGULAR

Çalışmaya dispeptik yakınması olan 2-17 yaş arasında 60'ı erkek (%37,7), 99'u kız (%62,3) toplam 159 hasta dahil edildi. Polimeraz zincir reaksiyonuna göre 60 kız (%61,2) ve 38 erkekte (%38,8), kültür sonuçlarına göre 31 kız (%60,8) ve 20 erkekte (%39,2) *Hp* pozitif saptandı.

Helicobacter pylori saptanmasında PCR duyarlılığı daha yüksek olduğu için istatistiksel değerlendirmeler PCR sonuçlarına göre yapıldı. Cinsiyet yönünden *Hp* pozitif ve *Hp* negatif gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9). *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif hastalarda yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Vücut kitle indeksi ortalaması *Hp* pozitif hastalarda $18,01\pm 4,12$, *Hp* negatif hastalarda $18,35\pm 4,34$ idi. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9: *Helicobacter pylori* mevcudiyetinin cinsiyet yönünden dağılımı.

Cinsiyet	<i>Hp</i> pozitif n= 98 (%)	<i>Hp</i> negatif n= 61 (%)	Toplam n=159 (%)	p
Erkek	38 (38,8)	22 (36,1)	60 (37,7)	0,732
Kız	60 (61,2)	39 (63,9)	99 (62,3)	

Hastalar 2-6 yaş (okul öncesi), 7-12 yaş (ilköğretim) ve 13-18 yaş (ortaöğretim) şeklinde gruplandığında PCR pozitif hastaların %11,2'si 2-6 yaş, %36,7'si 7-12 yaş ve %52'si 13-18 yaş grubunda idi. *Helicobacter pylori* sıklığı hastalarımızda yaşla artış

gösteriyordu. Ancak bu artış *Hp* pozitif ve *Hp* negatif gruplar arasında anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Yaş gruplarına göre *Hp* pozitif ve *Hp* negatif hastaların dağılımı.

Yaş grubu	<i>Helicobacter pylori</i>		Toplam n=159 (%)	p
	Pozitif n =98 (%)	Negatif n=61 (%)		
2-6	11 (11,2)	2 (3,3)	13 (8,2)	0,063
7-12	36 (36,7)	32 (47,1)	68 (42,8)	
13-18	51 (52)	27 (44,3)	78 (49,1)	

Çalışmaya alınan tüm hastaların başvuru şikayetleri sorgulandığında kronik karın ağrısı, bulantı, kusma, büyüme geriliği, reflü semptomları, kabızlık, ishal, şişkinlik ve ağız kokusu yakınmaları belirtildi. En sık belirtilen yakınmalar sırasıyla karın ağrısı (%87,8), epigastrik şişkinlik (%67,3), reflü şikayetleri (%36,7) ve ağız kokusu (%32,7) idi. Karın ağrısı süresi ortalama olarak *Hp* pozitiflerde 16,92 ay, *Hp* negatiflerde 14,83 ay idi. *Helicobacter pylori* pozitiflerde daha uzun süreli karın ağrısı olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda şişkinlik, ağız kokusu ve büyüme geriliği anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Ancak hastalar tarafından şikayet olarak belirtilen büyüme geriliği yapılan ölçümlerde saptanmadığı için dikkate alınmadı. Hastaların başvuru şikayetlerinin *Hp* pozitifliği yönünden değerlendirilmesi tablo 11’de gösterilmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan ağız kokusunun *Hp*’yi saptamada duyarlılığı %32,6, özgüllüğü %83,6, pozitif prediktif değeri (PPD) %76,1 ve negatif prediktif değeri (NPD) %43,5 idi. Epigastrik şişkinliğin *Hp*’yi öngörmede duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD’i sırasıyla %67,3, %72,1, %79,5 ve %57,8 idi.

Tablo 11: Başvuru şikayetlerinin *Hp* pozitif ve *Hp* negatif hastalara göre istatistiksel değerlendirilmesi

Başvuru şikayetleri	<i>Helicobacter pylori</i>		Toplam n=159 (%)	P
	Pozitif n =98 (%)	Negatif n=61 (%)		
Karın ağrısı	86 (87,8)	55 (90,2)	141 (88,7)	0,641
Kusma	20 (20,4)	15 (24,6)	35 (22)	0,536
Kanama	4 (4,1)	3 (4,9)	7 (4,4)	0,803
Büyüme geriliği	12 (12,2)	1 (1,6)	13 (8,2)	0,018
Kabızlık	18 (18,4)	7 (11,5)	25 (15,7)	0,246
İshal	18 (18,4)	5 (8,2)	23 (14,5)	0,076
Şişkinlik	66 (67,3)	17 (27,9)	83 (52,2)	0,001
Ağız kokusu	32 (32,7)	10 (16,4)	42(26,4)	0,024
Reflü semptomu	36 (36,7)	28 (45,9)	64 (40,3)	0,252

Hastaların 154'ünün endoskopik muayenesinde gastrit, 5'inin endoskopisinde bulbit-duodenit saptandı. Gastritli hastaların 51'inde (%32) antral gastrit, 9'unda (%5,7) pangastrit, 84'ünde (%52,9) antral gastrit yanında özofajit ve/veya bulbit-duodenit vardı. Endoskopik tanılar açısından *Hp* pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). *Helicobacter pylori* pozitif ve *Hp* negatif hastalarda saptanan endoskopik tanıların dağılımları tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif hastaların endoskopik tanılar yönünden dağılımları

Endoskopik tanılar	<i>Helicobacter pylori</i>		Toplam n=159 (%)	P
	Pozitif n =98 (%)	Negatif n=61 (%)		
Gastrit	96 (97,9)	58 (95,1)	154 (96,9)	0,329
Antral gastrit	28 (28,6)	23 (28,6)	51 (32,1)	
Özofajit, Antral gastrit	7 (7,1)	3 (4,9)	10 (6,3)	
Antral Gastrit, Bulbit, Duodenit	44 (44,9)	20 (32,8)	64 (40,3)	
Özofajit, Antral gastrit, Duodenit	10 (10,2)	10 (16,4)	20 (12,6)	
Pangastrit	7 (7,1)	2 (3,3)	9 (5,7)	
Bulbit, Duodenit	2 (2)	3 (4,9)	5 (3,1)	

Genel olarak değerlendirildiğinde *Hp* pozitif olan 98 olgunun 96'sında (%97,9) endoskopik olarak gastrit saptandı [89'unda antral gastrit (%90,8), yedisinde pangastrit(%7,1)] ve iki olguda sadece bulbit ve duodenit (%1,3) vardı. Tüm gastrit tanılar değerlendirildiğinde *Hp* pozitif ve *Hp* negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Helicobacter pylori pozitif grupta gastriti bulunan hastaların sekizinde (%8,2) bulbus ülseri *Hp* negatif grupta iki hastada gastrik ülser saptandı. Bu iki hastanın öyküsünde NSAİ kullanımı vardı. *Helicobacter pylori* pozitif grupta ülser sıklığı sayısal olarak daha fazla görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Endoskopi yapılan olguların mide mukozasının görünümü hastaların 5'inde (%3,1) normal idi. *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda endoskopik bulgu olarak, 20'sinde (%20,4) antral hiperemi, 75'inde (% 76,5) antral nodülarite görüldü. *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda antral nodülarite sıklığı anlamlı olarak yüksek iken ($p<0,05$), *Hp* negatif hastalarda hiperemi ağırlıklı olarak mevcut idi ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Gastritli hastaların mukozal görünümünün *Hp* pozitif ve negatif hastalara göre dağılımları

Endoskopik görünüm	<i>Helicobacter pylori</i>		Toplam n=159 (%)	p
	Pozitif n =98 (%)	Negatif n=61 (%)		
Gastrik görünüm				
Normal	3 (3,1)	2 (3,3)	5 (3,1)	0,003
Nodülarite	75 (76,5)	31 (50,8)	106 (66,7)	
Hiperemi	20 (20,4)	28 (45,9)	48 (30,2)	
Ülser	8 (8,2)	2 (3,3)	10 (6,3)	0,217

Endoskopide saptanan mukozal görünümler arasında *Hp* varlığını saptamada duyarlılığı en yüksek görünüm antral nodülarite (%96,1), özgüllüğü en yüksek görünüm ülser (96,7) idi. Antral nodülarite, hiperemi ve ülser mevcudiyetinin *Hp* pozitifliğini saptamadaki duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Endoskopik görünümünün *Hp*'yi saptamada duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Antral nodülarite	96,1	6	70,7	40
Antral hiperemi	86,9	6,6	41,6	40
Ülser	8,1	96,7	80	39,5

Hastalara endoskopi işlemi öncesi rutin olarak tam kan sayımı, PT, aPTT ve INR bakıldı. Ayrıca otomasyon dosyaları gözden geçirilerek bakılmış olan biyokimyasal tetkikleri kaydedildi. *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif hastaların hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri arasında istatistiksel olarak bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif hastaların hematolojik ve biyokimyasal testlerinin karşılaştırılması.

Hematolojik ve biyokimyasal parametreler	<i>Hp</i> pozitif AO±SS	<i>Hp</i> negatif AO±SS	p
Lökosit sayısı (/mm ³) (n=158)	7,83 (3,26)	7,50 (2,04)	0,49
Eritrosit sayısı (/mm ³) (n=158)	4,70 (0,40)	4,67 (0,32)	0,73
Hemoglobin (gr/dl) (n=158)	12,95 (1,56)	13,22 (1,08)	0,23
Hematokrit (%) (n=158)	38,49 (4,07)	38,76 (3,15)	0,65
MCH (pg) (n=158)	27,60 (2,68)	28,27 (1,68)	0,09
MCHC (gr/dl) (n=158)	33,59 (1,38)	34,07 (1,12)	0,02
RDW (%) (n=158)	14,13 (1,70)	13,83 (1,26)	0,24
MCV (fL) (n=158)	82,18 (6,31)	82,98 (4,59)	0,39
Trombosit (/mm ³) (n=158)	300,20 (79,29)	288,90 (72,33)	0,37
Bazofil (/mm ³) (n=158)	0,03 (0,07)	0,03 (0,07)	0,94
Eozinofil (/mm ³) (n=158)	0,16 (0,15)	0,16 (0,16)	0,89
Lenfosit(/mm ³) (n=158)	2,59 (0,90)	2,46 (0,76)	0,33
Monosit(/mm ³) (n=158)	0,58 (0,22)	0,60 (0,25)	0,54
Nötrofil(/mm ³) (n=158)	4,49 (2,77)	4,27 (1,74)	0,58
Sedimantasyon hızı (mm/h) (n:81)	10,92 (11,31)	7,61 (6,32)	0,13
CRP (mg/dl) (n=64)	7,17 (12,39)	5,22 (3,90)	0,42
Demir (µg/dl) (n=78)	52,96 (36,67)	65,71 (25,58)	0,10
Serum demir bağlama kapasitesi (µg/dl) (n=78)	306,19 (65,37)	278,86 (57,34)	0,06
Çinko (µg/dl) (n=28)	75,11 (16,96)	74,50 (11,06)	0,91
Ferritin (µg /l) (n=13)	23,67 (11,75)	25,88 (4,89)	0,72
Vitamin D3 (ng/ml) (n=20)	17,23 (7,56)	19,75 (7,17)	0,55
Vitamin A (µg/dl) (n=15)	370,90 (116,93)	410,67 (104,35)	0,60
Vitamin E (mg/dl) (n=16)	9,83 (4,18)	10,83 (2,25)	0,66
Vitamin B12 (ng/l) (n=14)	444,62 (30,88)	542,00 (35,89)	0,76

AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

Endoskopik biyopsi alınan 159 hastanın histopatolojik incelemesinde 65 hastada (%40,9) hafif, orta veya yoğun şiddette *Hp* saptandı. Kültür ile %32,1 ve PCR ile %61,6 oranında *Hp* mevcudiyeti saptandı (Tablo 16). En yüksek oranda pozitiflik saptanan PCR esas alındığında biyopsi pozitiflik oranı %66,3, kültür pozitiflik oranı %52 idi.

Tablo16: Biyopsi, kültür ve PCR değerlendirmelerine göre *Hp* saptanma sıklığı (Hasta sayısı:159).

Tanı Yöntemi	<i>Hp</i> pozitif n (%)
Biyopsi	65 (40,9)
Kültür	51 (32,1)
PCR	98 (61,6)

*Helicobacter pylori*yi saptamada en duyarlı test olarak PCR kabul edildiğinden, PCR sonuçlarına göre histopatolojik incelemenin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %66,3, %100, %100 ve %64,8 idi. Kültürün duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %52, %100, %100 ve %56,7 idi.

Histopatolojik olarak *Hp* pozitif olan 65 vakanın %23,5'inde hafif, %23,5'inde orta ve %19,4'ünde yüksek yoğunlukta *Hp* varlığı saptanırken 89 hastanın histopatolojik değerlendirmesinde *Hp* saptanmadı. Hem histopatoloji hem de PCR ile *Hp* pozitif olan grup, PCR negatif grup ile karşılaştırıldığında; lenfoid agregat varlığı, inflamasyon ve aktivasyon mevcudiyeti anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). *Helicobacter pylori* pozitif yedi hastada, *Hp* negatif bir hastada metaplazi/atrofi bulunmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Endoskopi yapılan tüm hastalardan histopatolojik olarak özofajit saptanan 44 (%27,6) hastanın 28 (%17,6)'inde, duodenit saptanan 57 (%35,8) hastanın 39 (%24,5)'unda PCR ile *Hp* pozitif idi. Özofajit ve duodenit varlığı yönünden *Hp* pozitif ve *Hp* negatif gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

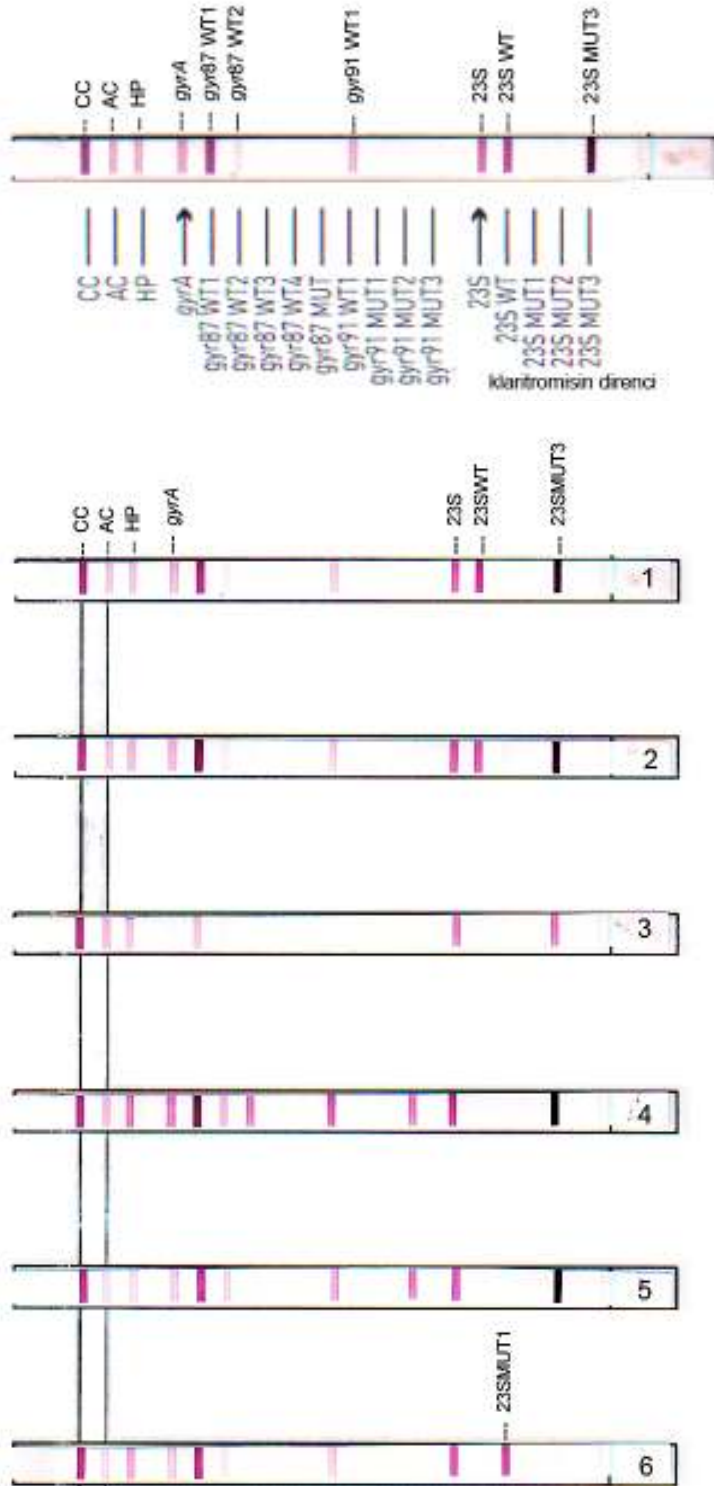
Kültürde *Hp* saptanan hastalarda antibiyogram ile amoksisilin, klaritromisin, metronidazol ve tetrasiklin direnci bakıldı. Kültürde *Hp* üremesi tespit edilen 51 olgunun antibiyogram sonuçlarına göre direnç oranları; Klaritromisinde %23,5, metronidazolde %11,7, amoksisilinde %3,9 idi. Vakalarımızda tek başına tetrasiklin direnci saptanmazken, 4 olguda (%7,8) çoklu direnç (amoksisilin+tetrasiklin direnci) saptandı. PCR ile *Hp* saptanan 98 hastada PCR temelli ters hibridizasyon testi (GenoType HelicoDR®) ile %19,4 oranında makrolid direnci tespit edildi (Tablo 18, Resim 6).

Tablo 17: Patolojide saptanan *Hp* varlığı, lenfoid agregat, aktivasyon ve inflamasyon dereceleri.

	PCR		P
	Pozitif n=98 (%)	Negatif n=61 (%)	
Histopatolojide <i>Hp</i> yoğunluğu			
Yok	33 (33,7)	56 (91,8)	0,001
Hafif	23 (23,5)	3 (4,9)	
Orta	23 (23,5)	2 (3,3)	
Şiddetli	19 (19,4)	0 (0)	
Lenfoid agregat			
Yok	41 (41,8)	45 (73,8)	0,001
Hafif	18 (18,4)	12 (19,7)	
Orta	24 (24,5)	3 (4,9)	
Şiddetli	15 (15,3)	1 (1,6)	
Histopatolojik aktivasyon			
Yok	38 (38,8)	47 (77)	0,001
Hafif	34 (34,7)	11 (18)	
Orta	17 (17,3)	2 (3,3)	
Ağır	9 (9,2)	1 (1,6)	
Histopatolojik inflamasyon			
Yok	24 (24,5)	31 (50,8)	0,001
Hafif	22 (22,4)	23 (37,7)	
Orta	37 (37,8)	5 (8,2)	
Ağır	15 (15,3)	2 (3,3)	
Histopatolojide Gastrit			
Yok	23 (23,5)	28 (45,9)	0,001
Kr. <i>Hp</i> gastriti	29 (29,6)	4 (6,6)	
Kr. aktif gastrit	24 (24,5)	6 (9,8)	
Kr. gastrit	22 (22,4)	23 (37,7)	
Metaplazi/atrofi	7 (7,1)	1 (1,6)	0,123
Özofajit	28 (28,6)	16 (26,2)	0,74
Duodenit	39 (39,8)	18 (29,5)	0,284

Tablo 18: Kültür-antibiyoqram ve PCR sonuçlarına göre antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik dirençleri	Dirençli <i>Hp</i> n (%)	Duyarlı <i>Hp</i> n (%)
Kültür-Antibiyoqram (n=51)		
Amoksisilin	2 (3,9)	49 (96,1)
Klaritromisin	12 (23,5)	39 (76,5)
Metronidazol	6 (11,7)	45 (88,3)
Tetrasiklin	0 (0)	51 (100)
Çoklu direnç (Amoksisilin+Tetrasiklin)	4 (7,8)	47 (92,2)
PCR (n=98)		
Makrolid direnci	19 (19,4)	79 (80,6)



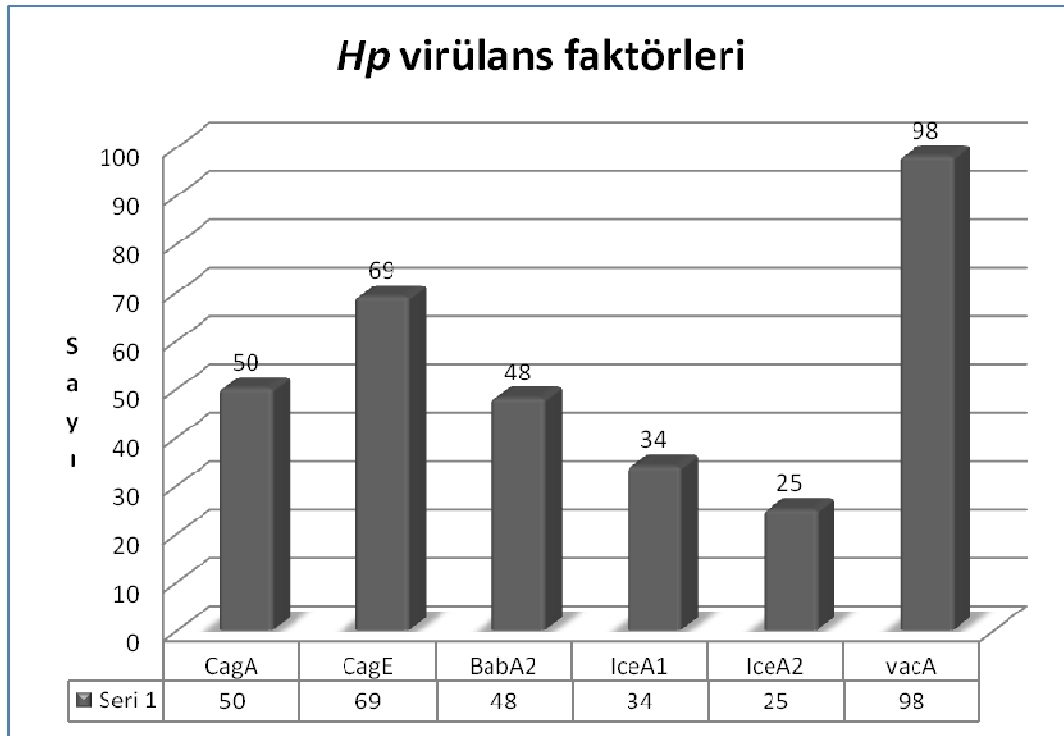
Resim 6: PCR temelli ters hibridizasyon testi (GenoType HelicoDR, Hain Life Science, Germany,) 1 ve 2. örnekte hem duyarlı tip hem de klaritromisin direncine sahip suş var. 3-5. suşlarda klaritromisin direncine neden olan 23S MUT3, 6. örnekte ise 23S MUT1 mutasyonları pozitifliği görülmektedir.

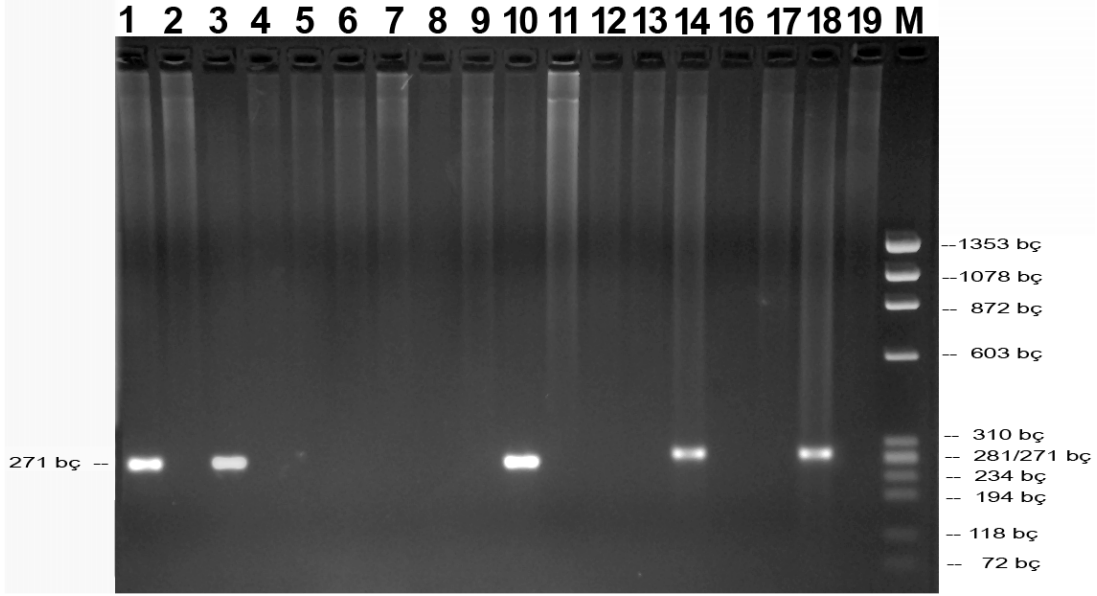
PCR ile pozitif saptanan 98 hastada virülans faktörlerinden cagA, cagE, babA, iceA1, iceA2 ve vacA subtipleri araştırıldı. Hastaların %51'inde cagA, %70,4'ünde cagE, %49'unda babA, %34,7'sinde iceA1 ve %25,5'inde iceA2 pozitif saptandı (Tablo 19, Grafik 1, Resim 7).

Tablo 19: PCR ile *Hp* pozitif olgularda saptanan virülans faktörleri

Virülans Faktörleri	Pozitif n (%)
cagA	50 (51)
cagE	69 (70,4)
babA	48 (49)
iceA1	34 (34,7)
iceA2	25 (25,5)
vacA	98 (100)
S1	80 (81,6)
S1a	48 (49)
S1b	16 (16,3)
S1c	16 (16,3)
S2	19 (19,4)
M1	38 (38)
M2	62 (62)

Grafik 1: *Helicobacter pylori* pozitif vakalarda saptanan virülans faktörleri

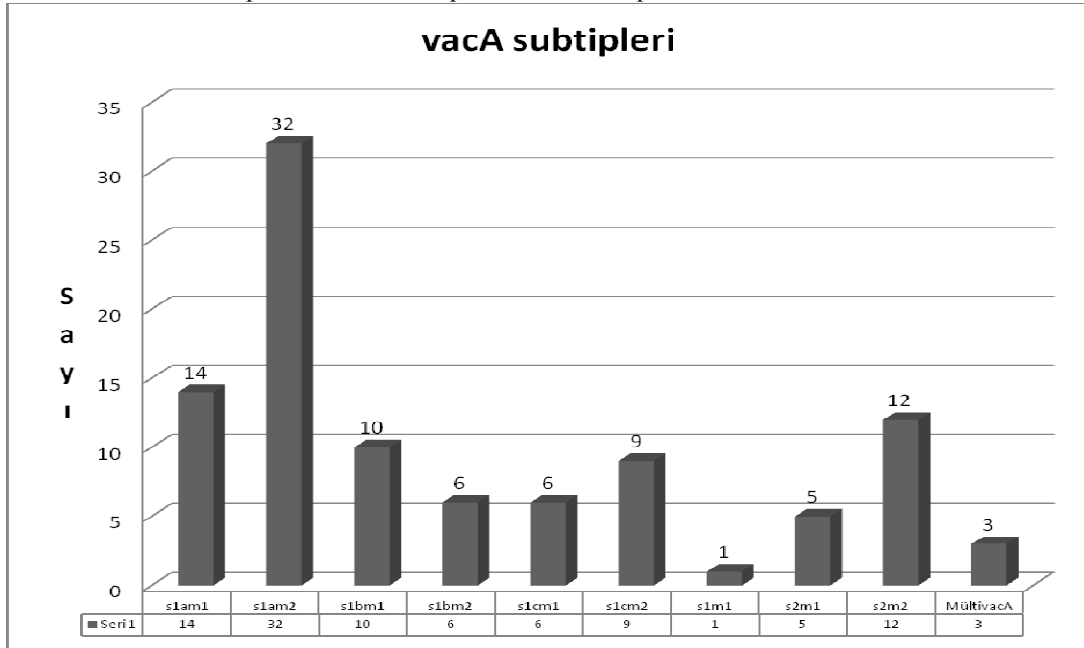




Resim 7: BabA2 genotipinin %2'lik agaroz jel elektroforezda gösterilmesi. 1, 3, 10, 14 ve 18. örnekler pozitif (271 bç) 19. örnek negatif kontrol. M: Moleküler ağırlık standardı (DNA Molecular Weight Marker IX, Roche)

PCR pozitif tüm hastalarda vacA pozitif iken, vacA subtipleri arasında en sık rastlanan tip, s1am2 (%32,7) idi. Üç hastada mutasyonel multivacA (s1am1/m2, s1c/s2m2 ve s2m1/m2) mevcut idi (Grafik 2).

Grafik 2: VacA pozitif vakalarda saptanan vacA subtipleri



Ülser saptanan sekiz hastanın beşinde cagA pozitif iken üç hastada negatif idi. Ancak ülser mevcudiyeti yönünden cagA⁺ ve cagA⁻ gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). CagA⁺ ve cagA⁻ olgularda histopatolojik olarak özofajit varlığı, lenfoid agregat, aktivasyon, inflamasyon dereceleri, atrofi/metaplazi varlığı, *Hp* yoğunluğu ve duodenit varlığı yönünden fark saptanmadı (p>0,05). CagA pozitif olgularda antral nodülarite anlamlı olarak daha fazla görüldü (p<0,05) (Tablo 20). CagA pozitifliğini öngörmede antral nodülaritenin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'leri sırasıyla %58,6, %6, %97,7 ve %6 idi.

Tablo 20: CagA'nın mide mukozasının endoskopik görünümü üzerine etkisi

		Gastrik mukozanın endoskopik görünümü			Toplam	p
		Normal	Nodüler	Hiperemik		
CagA	Negatif	2 (4,2)	31 (64,6)	15 (31,3)	48 (100,0)	0,02
	Pozitif	1 (2,0)	44 (88,0)	5 (10,0)	50 (100,0)	

Ülser saptanan sekiz hastanın yedisinde cagE pozitif iken bir hastada negatif idi. Ancak ülser mevcudiyeti yönünden cagE⁺ ve cagE⁻ gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Antral nodülarite yönünden cagE⁺ ve cagE⁻ gruplar arasında fark görülmedi (p>0,05). Histopatolojik olarak özofajit varlığı, lenfoid agregat, aktivasyon, inflamasyon dereceleri, atrofi/metaplazi varlığı, *Hp* yoğunluğu ve duodenit varlığı yönünden cagE⁺ ve cagE⁻ gruplar arasında fark saptanmadı (p>0,05).

Ülser saptanan sekiz hastanın beşinde babA pozitif iken üç hastada negatif idi. Ancak ülser mevcudiyeti yönünden babA⁺ ve babA⁻ gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) ve antral nodülarite yönünden fark görülmedi (p>0,05). Histopatolojik olarak özofajit varlığı, lenfoid agregat, aktivasyon, inflamasyon dereceleri, atrofi/metaplazi varlığı, *Hp* yoğunluğu ve duodenit varlığı yönünden babA⁺ ve babA⁻ gruplar arasında fark saptanmadı (p>0,05).

Ülser saptanan sekiz hastanın beşinde iceA1 pozitif iken üç hastada negatif idi. Ancak ülser mevcudiyeti yönünden iceA1⁺ ve iceA1⁻ gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Antral nodülarite yönünden iceA1⁺ ve iceA1⁻ gruplar arasında fark görülmedi (p>0,05). Histopatolojik olarak özofajit varlığı, lenfoid agregat, aktivasyon, inflamasyon dereceleri, atrofi/metaplazi varlığı, *Hp* yoğunluğu ve duodenit varlığı yönünden fark saptanmadı (p>0,05).

Ülser saptanan sekiz hastanın altısında iceA2 pozitif iken iki hastada negatif idi. Ülser mevcudiyeti yönünden iceA2⁺ ve iceA2⁻ gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05) (Tablo 21). Antral nodülarite yönünden iceA2⁺ ve iceA2⁻ gruplar arasında fark görülmedi (p>0,05). Histopatolojik olarak özofajit varlığı, aktivasyon derecesi, atrofi/metaplazi ve duodenit varlığı yönünden iceA2⁺ ve iceA2⁻ gruplar arasında fark saptanmadı (p>0,05). Lenfoid agregat, inflamasyon ve *Hp* yoğunluğu iceA2 pozitiflerde anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,05) (Tablo 22). Ice A2 pozitifliğini öngörmeye ülser varlığının duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'leri sırasıyla %75, %78,8, %24 ve %97,2 idi.

Tablo 21: IceA2 pozitifliği ülser ilişkisi

		Ülser		Toplam	p
		Var	Yok		
IceA2	Negatif	2 (%2,7)	71 (%97,3)	73 (%100)	0,001
	Pozitif	6 (%24)	19 (%76)	25 (%100)	

Tablo 22: IceA2 pozitiflerde lenfoid agregat, inflamasyon ve *Hp* yoğunluğu

Lenfoid agregat		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Toplam	P
IceA2	Negatif	28 (%38,4)	10 (%13,7)	22 (%30,1)	13 (%17,8)	73 (%100)	0,02
	Pozitif	13 (%52)	8 (%32)	2 (%8)	2 (%8)	25 (%100)	
İnflamasyon							
IceA2	Negatif	14 (%19,2)	15 (%20,5)	33 (%45,2)	11 (%15,1)	73 (%100)	0,04
	Pozitif	10 (%40)	7 (%28)	4 (%16)	4 (%16)	25 (%100)	
Hp yoğunluğu							
IceA2	Negatif	19 (%26)	17 (%23,3)	19 (%26)	18 (%24,7)	73 (%100)	0,02
	Pozitif	14 (%56)	6 (%24)	4 (%16)	1 (%4)	25 (%100)	

Antral nodülarite ve ülser oluşumu yönünden s1 pozitif ve s1 negatif gruplar arasında fark görülmedi ($p>0,05$). Histopatolojik olarak özofajit, gastrit varlığı, lenfoid agregat, aktivasyon, inflamasyon dereceleri, atrofi/metaplazi varlığı, *Hp* yoğunluğu ve duodenit varlığı yönünden s1 pozitif ve s1 negatif gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

VacAs1 subgrupları yönünden değerlendirildiğinde s1a pozitif olanlarda histopatolojik aktivasyon ve kronik aktif gastrit daha sık görülmekte idi ($p<0,05$) (Tablo 23). S1b pozitif olanlarda özofajit ve aktivasyon daha az sıklıkta ($p<0,05$) (Tablo 24, 25) ve s1c pozitif olanlarda lenfoid agregat ve inflamasyon anlamlı olarak daha az olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 24). S2 subgrubunda değerlendirilen parametreler yönünden fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 23: VacAs1a pozitif ve negatif olgularda histopatolojik olarak gastrit değerlendirmesi.

		Histopatolojide Gastrit Varlığı				Toplam	P
		Yok	Kr. <i>Hp</i> Gastriti	Kr. Aktif Gastrit	Kr. Gastrit		
S1a	Negatif	16 (%32)	16 (%32)	7 (%14)	11 (%22)	50 (%100)	0,047
	Pozitif	7 (%14,6)	13 (%27,1)	17 (%35,4)	11 (%22,9)	48 (%100)	

Tablo 24: VacAs1a, vacAs1b ve vacAs1c pozitif ve negatif olgularda anlamlı saptanan histopatolojik değerlendirmeler.

		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	Toplam	P
Histopatolojik Aktivasyon							
S1a	Negatif	26 (%52)	14 (%28)	5 (%10)	5 (%10)	50 (%100)	0,02
	Pozitif	12 (%25)	20 (%41,7)	12 (%25)	4 (%8,3)	48 (%100)	
Histopatolojik Aktivasyon							
S1b	Negatif	28(%34,1)	31(%37,8)	17(%20,7)	6(%7,3)	82 (%100)	0,02
	Pozitif	10(%62,5)	3(%18,8)	0(%0)	3(%18,8)	16(%100)	
Lenfoid agregat							
S1c	Negatif	36 (%43,9)	12 (%14,6)	23 (%28)	11 (%13,4)	82 (%100)	0,04
	Pozitif	5 (%31,3)	6 (%37,5)	1 (%6,3)	4 (%25)	16 (%100)	
Histopatolojik inflamasyon							
S1c	Negatif	22 (%26,8)	14 (%17,1)	34 (%41,5)	12 (%14,6)	82(%100)	0,02
	Pozitif	2 (%12,4)	8 (%50)	3 (%18,8)	3 (%18,8)	16(%100)	

Tablo 25: VacAs1b'nin histopatolojik olarak saptanan özofajit ile ilişkisi.

		Özofajit		Toplam	p
		Var	Yok		
S1b	Negatif	20 (%24,4)	62 (%75,6)	82 (%100)	0,03
	Pozitif	8 (%28,6)	8 (%11,4)	16 (%16,3)	

Ülser, antral nodülarite, lenfoid agregat, aktivasyon, inflamasyon, *Hp* yoğunluğu, atrofi/metaplazi, özofajit ve duodenit varlığı yönünden m1 ve m2 suşlarında anlamlı bir fark görülmedi.

Virülans faktörlerinin antibiyotik direnci üzerine olan etkisini belirlemek amacı ile klaritromisin, metronidazol, amoksisilin ve kombine direnci (amoksisilin-tetrasiklin) bulunan hastalarda saptanan virülans faktörleri değerlendirildi. Klaritromisin direnci olanlarda *cagE*, *babA2*, *iceA1* ve *vacAs1* anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitif saptanırken ($p<0,05$), *vacAs1c* anlamlı olarak daha düşük oranda pozitif idi ($p<0,05$). Metronidazol direnci bulunan hastalarda ise *vacAs1* ve *vacAs1c* anlamlı olarak pozitif saptandı ($p<0,05$). Klaritromisin ve metronidazolün *Hp* virülans faktörleri ile ilişkisi tablo 26'da gösterilmiştir.

Amoksisilin direnci sadece iki hastada ve kombine direnç (amoksisilin-tetrasiklin) dört hastada saptandığından virülans faktörleri ile karşılaştırmalarında anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p>0,05$).

Helicobacter pylori pozitifliğini etkileyebilecek çevresel koşullara bakıldığında; sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, ailede fert sayısı dörtten fazla olanlarda ve pasif sigara içiciliği durumunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde *Hp* sıklığında artış olduğu saptandı ($p<0,05$). Kullanılan su, anne sütü ile beslenme süresi, ailede benzer hastalık ve ailede mide kanseri mevcudiyeti ile *Hp* pozitifliği arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 26: Antibiyotik duyarlılığı ile virülans faktörlerinin ilişkisi.

Virülans Faktörü		Klaritromisin direnci		p	Metronidazol direnci		
		Duyarlı	Dirençli		Duyarlı	Dirençli	p
cagA	Negatif	101 (68,7)	8 (66,7)	1,000	106 (69,3)	3 (50)	0,380
	Pozitif	46 (31,3)	4 (33,3)		47 (30,7)	3 (50)	
cagE	Negatif	88 (59,9)	2 (16,7)	0,004	89 (58,2)	1 (16,7)	0,086
	Pozitif	59 (40,1)	10 (83,3)		64 (41,8)	5 (83,3)	
babA2	Negatif	106 (72,1)	5 (41,7)	0,027	109 (71,2)	2 (33,3)	0,068
	Pozitif	41 (27,9)	7 (58,3)		44 (28,8)	4 (66,7)	
iceA1	Negatif	119 (81,0)	6 (50)	0,012	121 (79,1)	4 (66,7)	0,609
	Pozitif	28 (19)	6 (50)		32 (20,9)	2 (33,3)	
iceA2	Negatif	124 (84,4)	10(83,3)	1,000	130 (85)	4 (66,7)	0,239
	Pozitif	23 (15,6)	2 (16,7)		23 (15)	2 (33,3)	
vacAs1	Negatif	78 (53,1)	1 (8,3)	0,005	79 (51,6)	0 (0)	0,028
	Pozitif	69 (46,9)	11 (91,7)		74 (48,4)	6 (100)	
vacAs1a	Negatif	103 (70,1)	8 (66,7)	0,755	107 (69,9)	4 (66,7)	1,000
	Pozitif	44 (29,9)	4 (33,3)		46 (30,1)	2 (33,3)	
vacAs1b	Negatif	134 (91,2)	9 (89,9)	0,105	138 (90,2)	5 (83,3)	0,476
	Pozitif	13 (8,8)	3 (10,1)		15 (9,8)	1 (16,7)	
vacAs1c	Negatif	135 (91,8)	8 (66,7)	0,021	140 (91,5)	3 (50)	0,014
	Pozitif	12 (8,2)	4 (33,3)		13 (8,5)	3 (50)	
vacAs2	Negatif	129 (87,8)	11 (91,7)	1,000	134 (87,6)	6 (100)	1,000
	Pozitif	18 (12,2)	1 (8,3)		19 (12,4)	0(0)	
vacAm1	Negatif	113 (76,9)	8 (66,7)	0,483	117 (76,5)	4 (66,7)	0,630
	Pozitif	34 (23,1)	4 (33,3)		36 (23,5)	2 (33,3)	
vacAm2	Negatif	93 (63,3)	4 (33,3)	0,062	95 (62,1)	2 (33,3)	0,210
	Pozitif	54 (36,7)	8 (66,7)		58 (37,9)	4 (66,7)	

Tablo 27: *Helicobacter pylori* mevcudiyeti ve çevresel faktörlerin ilişkisi.

Çevresel Şartlar	PCR		Toplam n=159 (%)	P
	<i>Hp</i> pozitif n=98 (%)	<i>Hp</i> negatif n=61 (%)		
Sosyoekonomik düzey				
Düşük	47(48,0)	15 (24,6)	62 (39,0)	0,004
Orta	44(44,9)	34(55,7)	78 (49,1)	
Yüksek	7(7,1)	12(19,7)	19 (11,9)	
Kullanılan su				
Şebeke	86(87,8)	46(75,4)	132 (83)	0,184
Kuyu	1(1)	1(1,6)	2 (1,3)	
Çeşme	9 (9,2)	13(21,3)	22 (13,8)	
Hazır su	2 (2,0)	1(1,6)	3 (1,9)	
Aile Fert Sayısı				
<5	28 (17,6)	27 (17,0)	55 (34,6)	0,043
≥5	70 (44,0)	34 (21,4)	104 (65,4)	
Ailede benzer hastalık	43 (43,9)	21(34,4)	64 (40,3)	0,237
Ailede mide kanseri	12 (12,4)	3(4,9)	15 (9,5)	0,120
Sigara öyküsü				
Aktif içici	3 (3,1)	4(6,6)	7 (4,4)	0,001
Pasif içici	75 (76,5)	27(44,3)	102 (64,2)	
İçilmiyor	20 (20,4)	30(38,4)	50 (31,4)	
Anne sütü süresi (AO±SS)	12,73 (6,9)	12,04 (8,6)		0,59

5. TARTIŞMA

Tekrarlayan ve kronik karın ağrıları çocukluk yaş grubunda oldukça sık rastlanan yakınmalardır. Bu konuda yapılan prevalans çalışmalarında %40'a ulaşan oranlar rapor edilmiştir (94). Tekrarlayan karın ağrılarının en önemli nedenlerinden biri *Hp* gastritidir. Bu konuda ülkelerin *Hp* prevalansı ile ilişkili olarak değişen oranlar bildirilmiştir. Chong ve ark. (95) ABD'de yaptıkları çalışmalarında, karın ağrısı nedeniyle endoskopi yapılmak üzere sevk edilen 373 olgunun %22,5'inde *Hp* pozitifliği saptarken, kontrol grubunda %14,1 oranında *Hp* pozitif olgu bulmuşlardır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde Tayland'da Ukarapol ve ark. (96) tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle endoskopi yaptıkları olguların %28,9'unda *Hp*'yi pozitif bulmuşlardır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise tekrarlayan karın ağrısı için endoskopi yapılan çocukların %77'sinde *Hp* pozitif bulunmuştur (97).

Tekrarlayan karın ağrılarında *Hp*'nin rolü ile ilgili olarak ülkemizde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Özen ve arkadaşlarının (98) Ankara'da yaptıkları çalışmada, tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle endoskopi yapılan olguların %60,3'ünde *Hp* pozitif bulunurken, karın ağrısı olmayan olguların %20,8'inde *Hp* pozitif bulunmuştur. Zeyrek ve arkadaşlarının (99) tekrarlayan karın ağrısı olan 98 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hasta grubunda %49 oranında dışkıda *Hp* antikorları saptanmıştır. *Helicobacter pylori*'nin giardia ile birlikte kontrol grubuna göre anlamlı olarak tekrarlayan karın ağrısına yol açtığını belirtmişlerdir. Gülcan ve arkadaşlarının (38) tekrarlayan karın

ağrısı nedeni ile endoskopik olarak değerlendirdikleri 80 hastada %61 oranında *Hp* pozitifliği saptamışlardır.

Çalışmamızda kronik ve tekrarlayan karın ağrısı nedeni ile endoskopi yapılan 151 çocukta *Hp* sıklığı %64,9 oranında saptandı. Genel olarak karın ağrısı bulunan hastalardaki *Hp* prevalansı ülkelerin *Hp* prevalansı ile paralellikler göstermekte ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptanmaktadır. Hastalarımızda saptadığımız oran da ülkemizde bildirilen oranlara paraleldir.

Kronik ve tekrarlayan karın ağrısı etyolojisinde %77'ye varan oranda rolü bulunan, geniş bir spektrumda hastalığa neden olan *Hp* ile ilgili olarak kültür, antibiyogram, virülans faktörlerinin belirlenmesi ve bunların klinik yansımalarının saptanması, hastalığın takip, tedavi ve morbiditesinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Ülkemizde erişkin hastalarda bu tür çalışmalar yapılmış olmasına rağmen (72, 92, 93, 100-104) çocuklarda daha çok epidemiyolojik özellikte sınırlı sayıda veri bulunmaktadır (4, 27-31, 36, 69, 98, 105). Çocuklardaki *Hp*'nin mikrobiyolojik özellikleri ve özellikle kültür, antibiyogram ve antibiyotik direnci ile ilgili yayınlar ise oldukça sınırlı sayıdadır (4, 106, 107). Tez çalışmasının planlanmasında bu konudaki eksikliklerden bir kısmını gidermeyi, ülkemiz çocuk hastalarında, özellikle bölgemiz için *Hp*'nin antibiyotik duyarlılığını ve virülans durumunu belirleyebilmeyi amaçladık.

***Hp* mevcudiyeti ile cinsiyet, yaş ve antropometrik ölçümlerin ilişkisi**

Yapılan çalışmalarda *Hp* kolonizasyonu ve *Hp*'ye bağlı gastrit oluşumu yönünden erkek ve kızlar arasında bir fark olmadığı bildirilmektedir (28). *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun büyüme üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Büyüme geriliği ve malnütrisyona yola açtığına dair çalışmalar yanında, büyümeyi etkilemediğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (108). Bu konuda ülkemizde yapılan çalışmalardan Ertem ve ark. (109) ile Süoğlu ve arkadaşlarının (110) çalışmalarında antropometrik ölçümlerde gerilik olduğu bildirilirken, Soylu ve arkadaşlarının (111) çalışmasında büyüme ve malnütrisyon yönünden *Hp* pozitif ve negatif olgular arasında fark olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda PCR sonucuna göre kızlarda %61,2 ve erkeklerde %38,8 oranında *Hp* pozitifliği saptandı. Kızlarda *Hp* pozitifliği oranı daha yüksek olmasına karşın cinsiyet yönünden iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde *Hp* pozitif

ve negatif hastaların yaş, cinsiyet ve BMI ortalamaları yönünden istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Karşılaştırma yapılan vakalarımızda da rekürren karın ağrısı bulunmasını göz önüne aldığımızda, sağlıklı kontrollerle yapılacak karşılaştırmalarda büyüme geriliği ve malnütrisyon oranlarının *Hp* pozitif olgularda daha yüksek olabileceği düşünülebilir.

Helicobacter pylori bulaşı yaşla birlikte artış gösteren bir durumdur (3, 27, 28, 30). Selimoğlu ve arkadaşlarının (28) çalışmasında 7-10, 11-13 ve 14-16 yaş grubunda *Hp* seropozitivitesi sırasıyla %56,8, %63,6 ve %85,7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastalar 2-6 yaş (okul öncesi), 7-12 yaş (ilköğretim) ve 13-18 yaş (ortaöğretim) şeklinde gruplandırıldığında PCR ile *Hp* pozitifliği sırasıyla %11,2, %36,7 ve %52 oranında pozitif saptandı. Literatür ile uyumlu olarak *Hp* sıklığı hastalarımızda yaşla artış gösteriyordu. Bu durum aile içi bulaş yanında okul çağındaki kalabalık ortam ile birlikte artan bulaşı düşündürdü.

***Helicobacter pylori* mevcudiyeti ile semptomların ilişkisi**

Helicobacter pylori enfeksiyonunda, hastalığa ait tanı koydurucu klinik bir semptom yoktur. Akut enfeksiyonda bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi özgül olmayan belirtiler görülebilir. Kronik enfeksiyonlarda epigastrik ağrı, dispepsi, sabah açlık hissi, ağız kokusu, bulantı, kusma, retrosternal yanma ve ishal gibi belirtiler görülebilmektedir (49). Ancak bu konuda yapılan metaanalizlerde belirtilerin *Hp* ile ilişkisinin tartışmalı olduğu bildirilmektedir (112).

Hastalarımızın başvuru şikayetleri sorgulandığında kronik karın ağrısı, bulantı, kusma, büyüme geriliği, reflü semptomları, kabızlık, ishal, şişkinlik ve ağız kokusu yakınmaları belirtildi. En sık belirtilen yakınmalar sırasıyla karın ağrısı (%87,8), epigastrik şişkinlik (%67,3), reflü şikayetleri (%36,7) ve ağız kokusu (%32,7) idi. Bu belirtiler bir çok hastalıkta görülebileceğinden, ancak dolaylı olarak *Hp* enfeksiyonunu düşündürebilir. Karın ağrısı süresi ortalama olarak *Hp* pozitiflerde 16,92 ay, *Hp* negatiflerde 14,83 ay idi. *Helicobacter pylori* pozitiflerde daha uzun süreli karın ağrısı olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda şişkinlik, ağız kokusu ve büyüme geriliği anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Antropometrik ölçümlerde saptanan değerlere göre büyüme geriliğini istatistiksel olarak saptamadık.

Başvuru şikayetlerinde büyüme geriliği yakınması anlamlı olarak yüksek saptanmakla birlikte bu durum ölçümlerle desteklenmedi.

Suzuki ve arkadaşları (113) ağız kokusu nedeni ile değerlendirdikleri 326 olguda %6,1 oranında *Hp*'yi PCR ile göstererek kontrol grubuna göre anlamlı *Hp* pozitifliği bulunduğunu bildirmişlerdir. Chen ve arkadaşları (114) periodontal hastalık ve ağız kokusu bulunan 50 hastada % 57,1, kontrol grubunda %18,2 oranında *Hp* saptamışlardır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunan ağız kokusunun *Hp*'yi saptamada duyarlılığı %32,6, özgüllüğü %83,6, PPD %76,1 ve NPD %43,5 idi. Literatür araştırmamızda ağız kokusu ile *Hp* enfeksiyonunu öngörmeye duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD çalışması saptayamadık.

Erişkin çalışmalarında epigastrik şişkinlik, geğirme, yanma, epigastrik ağrı gibi dispeptik yakınmaları olan hastaların yarısından fazlasında GÖR, NÜD, peptik ülser, kolesistit, pankreatit ve mide kanseri saptanmakla birlikte en önemli etyolojik faktör *Hp* enfeksiyonudur (115). Hastalarımızda %67,3 oranında saptadığımız epigastrik şişkinliğin *Hp*'yi öngörmeye duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'ni sırasıyla %67,3, %72,1, %79,5 ve %57,8 idi. Literatür araştırmamızda dispeptik şikayetlerin ile *Hp* enfeksiyonunu öngörmeye duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'nin değerlendirildiği çalışma saptayamadık.

***Helicobacter pylori* mevcudiyeti ve endoskopik görünüm ilişkisi**

Gastrik görünüme göre olası patolojiyi öngörmek endoskopik incelemenin temel hedeflerinden biridir. Çocuklarda *Hp* enfeksiyonunda endoskopik olarak en sık görülen patolojik bulgunun antral nodülerite olduğu bildirilmiştir (17). Hidaka ve arkadaşları (116) *Hp* pozitif 87 çocuk hastada antral nodülerite sıklığını %84 olarak bildirmişlerdir. Özçay ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada %73 oranında antral nodülerite saptanmıştır. *Helicobacter pylori* pozitif vakalarımızın sadece iki tanesinde gastrik görünüm normal iken %76,5'inde antral nodülerite mevcuttu. Bu oran *Hp* negatif gastritlilerde %50,8 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak belirgin fark vardı ($p<0,001$). *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu göstermede antral nodüleritenin duyarlılığı %96,1 ve PPD %70,7 iken özgüllüğü %6, antral hipereminin duyarlılığı %86,9, özgüllüğü %6,6 ve PPD %41,6 idi. Çocuklarda ülser mevcudiyetinde *Hp*'nin etyolojik sebep olma olasılığı yüksek saptandı (özgüllük %96,7 ve PPD %80). Literatür verileri ve çalışmamızın sonuçlarına göre antral

nodülarite ve duodenal ülser varlığı *Hp* mevcudiyetini öngörmekte önemli endoskopik görünümeler olarak kabul edilebilmekle birlikte spesifik bir bulgular değildir.

Çocukluk yaş grubunda peptik ülserin en sık sebebi *Hp* olmasına rağmen, çocuklarda *Hp* enfeksiyonunda, erişkinlere göre duodenum ve mide ülseri endoskopik olarak daha az sıklıkta saptanmaktadır. Bu bulgu, antrumdaki *Hp* yoğunluğunun erişkinlere oranla belirgin olarak az olması ile açıklanmaktadır (17). Houben ve arkadaşları (117) üst GİS kanaması ile başvuran 76 çocuğu değerlendirdikleri çalışmalarında; bu hastaların %55'inde *Hp* saptanmış ve %90'ında duodenal ülser tespit edilmiştir. Egbaria ve arkadaşları (118) retrospektif olarak değerlendirdikleri 751 tanısal üst GİS endoskopilerininin %6,8'inde ülser ve %15,7'sinde erozyon saptamışlardır. Ülser ve erozyon saptadıkları hastalarda %66,3 oranında *Hp* pozitif tespit etmişlerdir. Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada primer ülser saptanan 8 yaş üzerindeki 43 çocukta %53,5 oranında etyolojik faktör olarak *Hp* varlığı bildirilmiştir (119). Çalışmamızda *Hp* pozitif hastaların 8'inde duodenal ülser, *Hp* negatiflerin 2'sinde NSAİ'lara bağlı gastrik ülser mevcuttu. Ülser sıklığı sayısal olarak *Hp* pozitif olgularda daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$). Ancak ülserli toplam 10 hastanın 8'inde (%80) *Hp*'nin saptanmış olması, ülser etyolojisinde *Hp*'nin önemli bir etken olduğunu göstermektedir.

***Hp* mevcudiyetinin hematolojik ve biyokimyasal testlerle ilişkisi**

Mide ve duodenum mukozasında bozukluğa neden olan *Hp*'nin bazı maddelerin emilimini bozarak eksikliklere yol açabileceği öngörülmekle birlikte, bu konuda birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur. En sık çalışılan tablo olan demir eksikliği anemisinde *Hp*'nin etkisi tartışmalıdır (120). Serum ferritin ve hemoglobin seviyesi *Hp* pozitif olan kişilerde *Hp* negatif olanlara göre daha düşük bulunmakla birlikte, *Hp* ile anemi arasında bir ilişkinin olmadığını belirten çalışmalar da vardır (121, 122). Yapılan çalışmaların bazılarında *Hp* enfeksiyonu tedavi edildikten sonra hemoglobin düzeyinde artış olması, *Hp* ile demir eksikliği anemisinde arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (123, 124). Keramati ve arkadaşları (125) gastrointestinal şikayetleri olan 184 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %77,8'inde serumda anti-*Hp* IgG ve/veya IgA antikorlarının pozitifliği saptayarak, bu hastalarda serum ferritin düzeylerinin *Hp* enfeksiyonu ile korelasyon göstermediğini ve demir eksikliği anemisinin enfekte kişilerde yüksek oranda

olmadığını rapor etmişlerdir. *Helicobacter pylori* pozitif hastalarımızda Hb, MCH, MCHC, demir, çinko, ferritin ve vitaminler ortalama olarak daha düşük, RDW, sedimantasyon, CRP ve serum demir bağlama kapasitesi daha yüksek olmasına rağmen *Hp* pozitif ve negatif hastaların hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

***Helicobacter pylori* ve çevresel koşullar**

Helicobacter pylori enfeksiyonunun oluşmasını kolaylaştırabilecek çevresel faktörlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bulaşma yolu açısından su, hijyen yönünden sosyoekonomik düzey, aile içi bulaş yönünden ailedeki fert sayısı, anne-baba eğitimi, anne sütü ile beslenme durumu, ailede benzer yakınma bulunması, evde hayvan beslenmesi, aktif veya pasif sigara içiciliği hakkında çeşitli yayınlar bulunmaktadır (126, 127).

Bu çalışmalarda *Hp* enfeksiyonu için öngörülen riskler; erkek cinsiyet, artan yaş, sigara içilmesi, düşük sosyoekonomik düzey, kardeş sayısının fazlalığı, obezite ve düşük ebeveyn eğitim düzeyi olarak belirlenmiştir (127).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir. Arslan ve arkadaşlarının (29) çalışmasında aynı kaptan yemek yenilmesi ve yaş prevalansla ilişkili bulunmuştur. Ertem ve arkadaşlarının (30) çalışmasında düşük gelir düzeyi, kalabalık aile, evde soba kullanımı ve anne sütü ile beslenilmemesinin *Hp* enfeksiyonu açısından risk oluşturduğu saptanmıştır. Selimoğlu ve arkadaşlarının (28) çalışmasında *Hp* sıklığının düşük sosyoekonomik durum, kalabalık aile ve yaşla artış gösterdiği bildirilmiştir. Benzer bulgular Elazığ (35) ve Zonguldak'ta (36) yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir.

Çalışmamızda *Hp* pozitifliğini etkileyebilecek çevresel koşullara bakıldığında; literatür ile uyumlu olarak sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, ailede fert sayısı dörtten fazla olanlarda ve pasif sigara içiciliği durumunda *Hp* sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0,05$) artış olduğunu saptadık.

Gastrointestinal sistem yakınmalarında *Hp*'nin rolü ve *Hp* tanısı

Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısında birçok invazif ve noninvazif tanı yöntemleri kullanılmaktadır (Tablo 5). Bunlardan histolojik inceleme ve kültür altın standart olarak kabul edilmektedir (74). Ülkemizde *Hp*'nin gastroduodenal sistemde kolonizasyonu ile ilgili yapılan prevalans çalışmalarında asemptomatik gruplarda %50'nin

üzerinde, semptomatik gruplarda ise % 75-86 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (26-31, 33, 34, 36, 37, 39, 69, 98) (Tablo 2). Ancak ülkemizde özellikle çocukluk dönemine ait epidemiyolojik veriler daha çok serolojik testlerle elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Serolojik testler ve ÜNT, kolonizasyon ile hastalığı ayırt edememekte, hastalığın şiddetini ve komplikasyonlarını öngörememektedir.

Serolojik olarak *Hp* prevalansının belirlendiği birçok çalışma olmasına karşın ülkemizde invazif testlerin ve moleküler yöntemlerin epidemiyolojik amaçlı olarak kullanıldığı geniş serileri içeren çalışmalar çok az sayıdadır. Çalışmamızda kültür ve histopatoloji ile *Hp*'yi belirlemenin yanında moleküler bazlı yöntemlerle *Hp* ile gastroduodenal patoloji arasındaki ilişkiyi, bu ilişkide rol oynayan bakteri ve konağa ait bilinen virülans genlerini ve genlerdeki allelik polimorfizmi tespit etmeyi amaçladık. Çalışmamızda endoskopik biyopsi alınan 159 hastanın histopatolojik incelemesinde %40,9, kültürde %32,1 ve PCR ile %61,6 oranında *Hp* mevcudiyeti saptandı (Tablo 16). En yüksek oranda pozitiflik saptanan PCR esas alındığında biyopsi pozitiflik oranı %66,3, kültür pozitiflik oranı %52 idi. Özçay ve arkadaşlarının (106) çalışmasında histolojik olarak *Hp* pozitif olgular değerlendirildiğinde ÜNT %100, hızlı üreaz testi %82,9, seroloji %71,9 ve kültür %54,9 oranında pozitif saptanmıştır. Yaşar Doğan'ın karın ağrısı şikayeti ile 64 vakayı değerlendirdiği tez çalışmasında 48 hastada (%75) biyopsi ile *Hp* saptanmış ve sadece 10 hastada (%20,8) kültürde üreme sağlanabilmiştir (128). Çalışmamızda histopatoloji esas alındığında %78,4 oranında kültür üremesi olduğu tespit edildi. Ülkemizde yapılan çalışmalara göre oranımız daha yüksek idi.

Helicobacter pylori enfeksiyonunda histopatolojik olarak *Hp* görülebilmekte ve yoğunluğuna göre skorlanabilmekte, lenfoid folliküllerde artış derecelendirilmekte, enfeksiyonun yol açtığı inflamasyon (biyopside lenfosit, plazmosit ve makrofaj varlığı) ve aktivite (mide biyopsisinde nötrofil varlığı) değerlendirilebilmektedir. *Helicobacter pylori*'nin yol açtığı gastrik atrofi (mide mukozasındaki glandüler dokunun kaybı) ve intestinal metaplazi mevcudiyeti saptanabilmektedir (71). Çocuklarda gastrik atrofi erişkinlerdeki kadar sık olmamakla beraber *Hp* enfeksiyonuna ikincil gelişebilmektedir. Boukthir ve arkadaşları (129) 345 *Hp* pozitif Tunus'lu çocukta gastrik atrofi oranını %9,3 olarak bulmuşlardır. Meksikada yapılan bir çalışmada *Hp* pozitif 107 çocukta %47,7 oranında hafif, %21,5 belirgin *Hp* yoğunluğu, %37 hastada folliküler gastrit ve %20,6 akut

inflamasyon saptanırken, vakaların hiçbirinde intestinal metaplazi veya atrofi saptanmamıştır (130). Benzer olarak ülkemizden Özçay ve arkadaşlarının (106) çalışmasında, *Hp* enfeksiyonu tanısı alan 126 çocuğun hiçbirinde gastrik atrofi ve intestinal metaplazi saptanmamıştır. Tutar ve arkadaşlarının (131) çalışmaları ile Türkkın ve arkadaşlarının (132) çalışmalarında histopatolojik bulguların derecesi ile *Hp* yoğunluğu arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda histopatolojik olarak *Hp* yoğunluğu değerlendirildiğinde PCR ile *Hp* pozitif olanların %23,5'inde hafif, %23,5'inde orta ve %19,4'ünde yoğun *Hp* varlığı saptandı. *Helicobacter pylori* pozitif hastaların %33,9'unda histopatolojik olarak *Hp* saptanmadı. Lenfoid agregat varlığı, inflamasyon ve aktivasyon *Hp* pozitif grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). *Helicobacter pylori* pozitif olan yedi hastada, negatif olan bir hastada gastrik atrofi bulunmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Literatür bulguları ile uyumlu olarak hastalarımızda yaklaşık olarak %60-70 oranında *Hp*'nin lenfoid follikül oluşumu, inflamasyon ve aktivasyona neden olduğu görüldü. Kronikleşen hastalarda ise öncelikli olarak atrofi geliştiğini ve sadece bir hastamızda intestinal metaplazi oluştuğunu saptadık. Bu tür lezyonların ileri dönemlerde mide kanserine yol açabileceği göz önüne alındığında erken tespitleri ve takipleri önem taşımaktadır.

***Helicobacter pylori* tanısında PCR'ın yeri**

Helicobacter pylori'nin tespitinde histopatolojik incelemenin duyarlılığının nispeten düşük oluşu, mikroorganizmanın kültürde üretmenin, bakterinin üreme özelliklerinden kaynaklanan zorluğu, altın standart olarak kabul edilen bu yöntemlerin rutin tanıda kullanım alanını sınırlandırmaktadır. Son yıllarda tanı koymada problem yaşanan birçok bakteriyel ve viral enfeksiyonun tanısında olduğu gibi *Hp* enfeksiyonlarının tanısı ve aynı zamanda bakteriye ait virülans genleri ve antibiyotik direncine yol açan mutasyonların tespitinde PCR'a dayanan moleküler yöntemler başarı ile uygulanmaya başlanmıştır. Mide biyopsi materyali ve mide sıvısı gibi klinik materyalde *Hp* tanısı için bakteriye ait çeşitli gen bölgelerini hedef alan, farklı klinik materyali örnek olarak kullanabilen, oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllükte PCR protokolleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle tanı

koymanın yanında bakterinin virülans faktörlerini ve direnç genlerini belirlemek mümkün olmaktadır (13, 46-48, 92).

Çalışmamızın ilk amacı tekrarlayan ve kronik karın ağrısı olan hastalarda *Hp* kolonizasyonu sıklığını belirlemektir. Bu amaçla endoskopik olarak, antral gastrit, bulbit ve pangastrit tanısı konulan, semptomatik 159 hastaya ait doku örneklerinde *Hp*'nin tespiti ve aynı zamanda kültür pozitif örneklerin doğrulanması için bakterinin *phosphatase mutase (glmM)* genini hedef olarak seçerek, hastaların 98'inde (%61,6) *glmM* geni hedef dizilerinin varlığını PCR ile gösterdik. Bu oran gelişmekte olan ülke verileri ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

***Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç**

Uzun yıllar gastrit tedavisinde yeri olmadığı düşünülen antibiyotikler *Hp*'nin gastrit ve ülser hastalığındaki rolü anlaşıldıktan sonra yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, son yıllarda bütün dünyada ilk seçenek antibiyotikler olan klaritromisin, metronidazol ve amoksisilinin yoğun olarak kullanıldığı ülkelerde, bu antibiyotiklere karşı gittikçe artan oranlarda direnç gelişmesi tedavide başarısızlıklara neden olmuştur. Direnç gelişiminde hastaya ait; yaş, cinsiyet, aile içi enfeksiyon, kolonize *Hp* yükü, mide pH'sı gibi faktörlerin yanında hastanın başka enfeksiyonlar nedeni ile bu antibiyotikleri daha önce kullanmasının da etkili olduğu ileri sürülmektedir (1, 80, 102, 133). Bunun yanında üretilmesi ve yaşatılması özel şartlara ihtiyaç duyulan *Hp* için yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinin standardize edilememesi ve yorum farklılıkları, direnç bildirimlerinde farklılıklara neden olmaktadır. İlk seçenek ilaçlara karşı %10-90'lara ulaşan dirence rağmen, günümüzde hala birçok tedavi rehberinde antibiyograma dayalı tedavi 3. veya 4. seçenek olarak, yani seçeneksizlik halinde uygulanacak yöntem olarak önerilmektedir (83, 134). Bu duruma karşın, tedaviye cevap alınamayan olgularda alternatif olarak önerilen tetrasiklin, kinolonlar ve rifampisin gibi antibiyotiklere karşı da kontrolsüz kullanım sonucu kısa sürede direnç geliştiği gözlenmiştir (1, 82, 86).

Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinin başarısızlığında pek çok ülkede hızla artan antimikrobiyal direncin, özellikle klaritromisin direncinin etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada İngiltere'de klaritromisin direncinin 5 yılda iki katına çıktığı bildirilmiştir (135). Özellikle toplum kökenli pnömonilerde klaritromisinin sıklıkla tedavide

kullanılmasının direnç gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle son 10 yıldır en sık kullanılan 1. basamak tedavi yöntemi olan proton pompa inhibitörü ve ikili antibiyotik tedavisinin, klaritromisin direncinin %15-20, metronidazol direncinin %40'ın altında olduğu coğrafik bölgelerde kullanılması önerilmektedir (76).

Çocuk hastalarda *Hp* antibiyotik direnci ile ilgili yapılan en geniş seri olan Koletzko ve arkadaşlarının (83) çok merkezli çalışmasında Avrupa'nın farklı bölgelerinden 1233 hastada, klaritromisin direnci %20, metronidazol direnci %23, her iki ilaca karşı kombine direnç %5,3 ve amoksisilin direnci %0,6 olarak saptanmıştır. En az bir kez üçlü tedavinin yetersizliği durumunda direnç oranlarının belirgin artış gösterdiği; klaritromisin direncinin %42, metronidazol direncinin %35 ve kombine direncin %15,3'e yükseldiği, amoksisilin direncinin aynı kaldığı bildirilmiştir (83).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda *Hp* antibiyotik dirençleri çocuk çalışmalarında olduğu gibi ülkeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Boyanova ve arkadaşlarının (136) Türkiyenin de dahil olduğu 10 Doğu Avrupa ülkelerinden 19 merkezle 2340 kişide (282'si çocuk) 1998 yılında yaptıkları çok merkezli çalışmalarında primer direnç oranları; metronidazolde % 37,9, klaritromisinde %9,5, amoksisilinde %0,9, tetrasiklinde %1,9 ve siprofloksasinde %3,9 olarak belirlenmiştir.

Helicobacter pylori'nin antibiyotiklere karşı direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak bildirilen direnç oranları; nitroimidazolde %20-95, makrolidlerde %0-50, amoksisilinde %0-30, kinolonlarda %10-20 ve tetrasiklinlerde %0-10'dur (137). Antibiyotik direnci ile ilgili çalışmaların bir kısmı tablo 28'da özetlenmiştir.

Ülkemizde *Hp* enfeksiyonu olan çocuklarda yapılan direnç çalışmaları çok sınırlı sayıdadır. ULAKBİM Tıp Veri Tabanı'nda "Direnç, Helicobacter, Çocuk" ve "Pubmed" veri tabanında "Resistance, Helicobacter, Turkey" anahtar kelimeleriyle 0-18 yaş grubu sınırı konularak tarama yapıldığında çocuk hastalarda yapılmış sadece bir adet direnç çalışması belirlendi. Özçay ve arkadaşlarının (106) 102 çocuk hastayı değerlendirdikleri bu çalışmada 54 hastada (%54,9) *Hp* üretilmiş ve bunların 33 tanesine antibiyogram uygulanabilmiştir. Kültürde üreyen *Hp*, E-test ile çalışıldığında klaritromisin direnci %18,2, metronidazol direnci ise %36,4 olarak saptanırken, amoksisilin ve tetrasiklin direnci tespit edilmemiştir.

Tablo 28: Farklı ülkelerde ve ülkemizde yapılan *Hp* antibiyotik direnç oranları ile ilgili çalışmalar.

Yaş	Çalışma, yeri ve yılı	N	Klaritromisin Direnci (%)	Metronidazol Direnci (%)	Amoksisilin Direnci (%)
Erişkin	Elviss ve ark. (İngiltere-2004)(138)	363	7	24	0
	Boyanova ve ark. (Doğu Avrupa-2000)(136)	2340	9,5	37,9	0,9
	Ben Mansour ve ark. (Tunus-2010) (139)	225	14,6	56,8	0
	Ahmad ve ark. (Malezya-2010) (140)	777	2,1	37,4	0
	Talebi ve ark. (İran-2010)(141)	132	30	73,4	6,8
Çocuk	Alarconve ark. (Arjantin-2003)(142)	96	29,1	23,9	0
	Lopes ve ark. (Portekiz-2005) (143)	109	39,4	16,5	0
	Kalach ve ark. (Fransa-2005)(144)	377	7,9	36,7	0
	Koletzko ve ark. (Avrupa-2006) (83)	1233	20	23	0,6
	Rafeey ve ark. (İran-2007)(145)	100	16	95	59
	Fallahi ve ark. (İran-2007)(146)	24	4,1	54,1	8,3
	Ben Mansour ve ark. (Tunus-2010) (139)	48	18,8	25	-
	Vécsei ve ark (Avusturya-2010)(147)	30	34,1	24,4	0
	Garcia ve ark. (Brezilya2010) (148)	45	27	13	4
	Zevit ve ark. (İsrail-2010)(149)	53	25	19	0
	Agudo ve ark. (İspanya-2010)(150)	62	45	-	-
Ulusal erişkin	Kantarçeken ve ark. (Malatya-2000) (16)	51	9,8	49	-
	Can ve ark. (Ankara-2005) (151)	46	22,9	-	-
	Şimşek ve ark. (Ankara-2005) (152)	66	24,2	-	-
Ulusal çocuk	Özçay ve ark. (Ankara-2004)(106) *	33	18,2	36,4	0
	Çalışmamız (Malatya-2011)	51	23,5	11,7	3,9

*Çocuklarda yapılan ülkemizdeki tek çalışma

Kantarçeken ve arkadaşlarının (16) 2000 yılında hastanemizde yaptıkları çalışmalarında ise dispeptik şikayetleri olan 130 erişkin hastanın 51 tanesinin mide antral biyopsi kültürlerinde *Hp* üretilerek, %49'unda metronidazol, %9,8'inde klaritromisin, %5,9'unda siprofloksasin ve %3,9'unda tetrasiklin direnci saptanmıştır.

Can ve arkadaşlarının (151) çalışmasında dispeptik şikayetleri olan 117 erişkin hastanın 46 tanesinin (%39 üreme) mide antral biyopsi kültürlerinde *Hp* üretilerek E-test yöntemi ile %22,9 oranında klaritromisin direnci tespit edilmiştir. Aynı grubun yaptığı diğer bir çalışmada ise klaritromisin direnci %20,5 oranında görülmüştür (153).

Şimşek ve arkadaşlarının (152) Ankara’da 66 erişkinde 2 yıllık peryotta yaptıkları çalışmada genel klaritromisin direncini %24,2 olarak saptamışlardır. Çalışmanın ilk peryodunda %16,7 olan direncin son peryotta %37,5’e yükseldiğini belirleyerek, ülkemiz için direnç artışının kaygı verici olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kültürde *Hp* üremesi tespit edilen 51 olgunun antibiyogram sonuçlarına göre direnç oranları; Klaritromisinde %23,5, metronidazolde %11,7 ve amoksisilinde %3,9 idi. Vakalarımızda tek başına tetrasiklin direnci saptanmazken, 4 olguda (%7,8) çoklu direnç (amoksisilin+tetrasiklin direnci) saptandı. PCR ile *Hp* saptanan 98 hastada “realtime PCR” ile %19,4 oranında makrolid direnci tespit edildi (Tablo 18, Resim 5).

Çalışmamız, Özçay ve arkadaşlarının (106) çalışması ile aradan geçen 7 yıllık süre de göz önüne alınarak karşılaştırıldığında, klaritromisin direncinin artış gösterdiği (%18,2’den %23,5’e), amoksisilin direncinin ortaya çıktığı (%0’dan %3,9’a) ve metronidazol direncinin azaldığı (%36,4’ten %11,7’ye) görülmektedir. Benzer şekilde Kantarçeken ve arkadaşlarının (16) merkezimizde erişkin hastalarda 2000 yılında yaptıkları çalışmaya göre klaritromisin direncinin artış gösterdiği (%9,8’den %23,5’e), ve metronidazol direncinin azaldığı (%49’dan %11,7’ye) görülmektedir. Ülkemizde son yıllarda genel sağlık sigortasının devreye girmesi ile hastaneye gitme oranlarının ve ilaca ulaşılabilirliğin kolaylaşması ile birlikte antibiyotik kullanımının artmasının, antibiyotik dirençlerinde artışa yol açtığı; bunun yanında altyapı sorunlarının kısmen düzelmesi sonucunda gastroenterit sıklığının azalmasının, metronidazol kullanımında azalmaya yol açarak, direnç oranlarının düşmesine sebep olduğu düşünüldü.

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızda metronidazol direncinin belirgin düşük olduğu, klaritromisin direncinin ise gelişmekte olan ülkelere paralellik gösterdiği görülmektedir (Tablo 28).

***Helicobacter pylori* ve virülans faktörleri**

Ülkemizde *Hp* ’nin gastroduodenal sistemdeki kolonizasyonu ve klinik bulgulara yol açma oranları gelişmekte olan ülke oranlarına uymaktadır. *Helicobacter pylori* kolonizasyonu gastrointestinal yakınması olmayan gruplarda %50’nin üzerinde semptomatik gruplarda ise %75-86 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır (26, 29, 30, 34, 39,

98, 109). *Helicobacter pylori* yaygın olarak kolonize olurken sadece %10-15 hastada ülser veya gastrik kanser gibi ciddi problemlere yol açmaktadır. *Helicobacter pylori*'nin kolonize olduğu her hastada morbiditeye yol açmaması, taşıdığı virülans faktörleri ile izah edilmektedir (50).

Çalışmamızda hastalarımızın klinik tabloları ile virülans faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için *Hp*'yi tespitinin yanında *Hp*'nin virülans faktörlerinden; vacA, cagA, cagE, babA ve iceA genleri ile vacA genindeki polimorfizmi araştırdık.

Helicobacter pylori yüksek derecede genetik değişkenlik gösteren bir mikroorganizmadır. Çoğunluğu erişkinlerde yapılan çalışmalarda *Hp* ilişkili hastalığın derecesi vacA (s1a, s1b, s1c, s2, m1 ve m2), cagA, cagE, babA, iceA1 ve iceA2 gibi genotiplerin mevcudiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Bu proteinler inflamatuvar ve immün mekanizmayı bozarak, kronik gastrit, ülser gelişimi ve mide kanserine gidişi hızlandırabilmektedir. Çocuklarda ise cagA'nın patojenite ile ilişkisi gösterilmiştir (46, 47). *Helicobacter pylori* subtiplerinin bölgesel ve etnik farklılıklar gösterebileceği ve virülans faktörlerin bir kısmının özellikle de s1 subtiplerinin buna paralel olarak bölgesel ve etnik özelliklere göre hastalık üzerine olan etkisinin değişken olabileceği bildirilmiştir (154).

Ülkemizde *Hp* virülans faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalar, Pubmed veritabanında "virulence, *Helicobacter*, Turkey" anahtar kelimeleri kullanılarak tarandı. Çoğunluğu erişkinlerde yapılan 55 makale içerisinde epidemiyolojik özellikteki olanların sonuçları Tablo 28'de özetlenmiştir. Değerlendirilen çalışma sonuçlarına göre cagA %46-97,2, cagE %28,6-59,3, babA2 %53,8, iceA1 %45,2-74,7, iceA2 %19,4-54,3, s1 %37-89,1, s2 %13,8-47,6, m1 %40,4-82,6 ve m2 %44,8-52,6 arasında değişkenlik göstermektedir.

Çalışmamızda ise cagA %51, iceA1 %34,7, iceA2 %25,5, s1 %81,6, s2 %19,4, m1 %38,8 m2 %63,3, babA2 %49 ve cagE %70,4 oranında pozitif saptandı. Ülkemizde çocuk çalışmaları ile karşılaştırıldığında Saltık ve arkadaşlarının (107) çalışmalarına benzer oranda, Sökücü ve arkadaşlarının (4) çalışmalarına göre ise daha düşük oranda cagA pozitifliği bulduk. Her iki çalışmada da diğer virülans faktörleri çalışılmadığından karşılaştırma yapılamadı. Yapılan bu iki çocuk çalışmasında virülans faktörleri ile gastrointestinal yakınmalar arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Sonuçlarımızı erişkin çalışmaları ile karşılaştırdığımızda cagA, iceA1, m1 ve babA2'nin daha az, cagE'nin daha fazla oranda pozitif olduğunu saptadık.

Tablo 28: Ülkemizde *Hp* virülans faktörleri ile ilgili yapılan erişkin ve çocuk çalışmalarının sonuçları.

Çalışma	Yer-Yıl	Hasta Sayısı	Virülans Faktörleri (%)							
			CagA	IceA1	IceA2	S1	S2	M1	M2	Diğer
Demirtürk ve ark. (155)	İstanbul-2001	46 E	80.4							
Abasıyanık ve ark.(37)	İstanbul-2002	57 E	83							
Saruç ve ark.(156)	Manisa-2002	345 E	68.1							
Kantarçeken ve ark.(15)	Malatya-2003	107 E	61.7							76.6 vacA
Serin ve ark. (157)	Adana ve Ankara-2003	180 E	97.2							
Aydın ve ark. (154)	Trabzon-2004	98-E	59,2			88,8		51		51 s1m1
İnan ve ark.(158)	İstanbul-2005	50 E	74							
Sezikli ve ark. (159)	Kırıkkale-2005	131 E	85,5							70.2 anti-VacA antikorü
Bağlan ve ark.(160)	Ankara-2006	87 E	46	45,2	19,4	37	33			
Kaklıkkaya ve ark.(161)	Trabzon-2006	65 E	56.92			86.2	13.8	50.7	49.2	
Erzin ve ark. (162)	İstanbul-2006	93 E	73.6	74.7	25.3					59.3 cagE 53.8 babA2
Yılmaz ve ark. (163)	İzmir-2006	48 E	50							62.5 VacA
Caner ve ark.(164)	Denizli-2007	46	93.5	45,7	54.3	89.1		82.6		
Salih ve ark.(104)	İstanbul-2007	21 E (G)	57.1			8,6	47.6	19	57.1	28.6 cagE
		14 E (Ü)	92.9			85.7	14.3	84,4	14.3	28.6 cagE
Bolek ve ark.(165)	İstanbul-2007	44 E	79.5							68.7 s1m1 25.7 s1m2 5.7 s2m2
Ümit ve ark. (166)	Edirne-2009	57 E	77.2					40,4	52,6	
Nagiyev ve ark. (167)	Adana-2009		84							24.6s1a/ml
Karaman ve ark. (168)	İzmir-2011	29 E	65,5			75.9	24,1	55,2	44,8	
Çiftçi ve ark. (169)	Afyon-2011	109 E		58	24					
Saltık ve ark.(107)	Ankara-2003	45Ç	55.6							
Sökücü ve ark.(4)	İstanbul-2006	121 Ç	74.4							
Çalışmamız	Malatya-2011	98 Ç	51	34,7	25,5	81,6	19,4	38,8	63,3	49 babA, 70,4 cagE

E: Erişkin, Ç: Çocuk, G: Gastrit, Ü: Ülser

***Helicobacter pylori* ve vacA**

VacA geni, bakteri tarafından üretilen major ekzotoksin olan vakuolize edici toksini (vacuolating cytotoxin gene A: vac-A) kodlar. VacA ökaryotik hücrelerde vakuolizasyona, endozomal/lizozomal fonksiyonların bozulmasına ve apoptozise yol açar. VacA, peptik ülser ve mide kanseri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Tüm *Hp* suşları vacA geni bulundurmasına rağmen sitotoksin üretme yetenekleri farklıdır. Bu farklılığın nedeni polimorfik özellikler gösteren vacA subtipleridir. VacA'nın m1 suşları m2'den, s1a suşları s1b'den ve s1 tipi, s2'den daha toksik etkilere sahiptir (47, 48, 51).

VacA allellerinin dağılımı coğrafi bölgelere göre de farklılıklar gösterir. S1a allelik tipi kuzey ve doğu Avrupada sık görülürken s1b tipi Güney Amerika, İspanya, Portekiz ve Güney Afrika'da daha sık görülmektedir. S1c tipi ise mide kanserinin daha sık görüldüğü Doğu Asya ülkelerinde daha sık görülmektedir (167).

VacA allerinden s1/m1 ve s1/m2 allelleri mide ülseri gelişen hastalarda daha sık bildirilmektedir. Özellikle vacAs1 ve vacAs1/m1 genotipleri ülser ve mide karsinomu ile ilişkili bulunurken, s2/m2 veya s2/m1 genotiplerinin ülser ve kanser yapıcı etkisi daha zayıf bulunmuştur. Genel olarak s1m1 ve s1m2 suşlarının yüksek ve orta düzeyde toksin ürettiği, buna karşın s2/m2 suşlarının çok az veya hiç toksin üretmediği kabul edilmektedir. Çoğu vacAs1 suşlarının cagA ile birlikte pozitif olduğu ve iki allelin yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir. *Helicobacter pylori* suşlarının virülansına vacA geninin katkısı ile ilgili yapılan çalışmalarda bölgesel olarak değişen sonuçlar alınmıştır (51).

Ülkemiz *Hp* ilişkili ağır hastalıklar yönünden düşük grupta kabul edilmektedir (162). IARC verilerine göre 1998-2002 yılları arasında mide kanseri oranları Hong Kong'ta 3.291/100.000, Afrika kökenli Amerikalılarda 2.025/100.000, Uruguay'da 1.584/100.000 ve Türkiye'de 1.194//100.000 olarak bildirilmiştir (170). Chung ve arkadaşlarının (170) ülkemizin de aralarında bulunduğu 4 farklı ülkedeki cagA ve vacA genotiplerini değerlendirdikleri çalışmasında kanser oranlarının yüksek olduğu ülkelerde cagA ve vacAs1 pozitifliğinin de yüksek olduğunu göstermişlerdir. Farklı ülkelerdeki *Hp* suşlarında saptanan virülans faktörleri tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29: Farklı ülkelerdeki *Hp* suşlarında saptanan virülans faktörleri (170).

Ülke	Olgu sayısı	CagA pozitifliği n (%)	VacA subtipleri n (%)				
			s1	s2	m1	m2	Mikst
Çin	30	26 (86,7)	30 (100)	0 (0)	2 (6,6)	28 (93,3)	0 (0)
Uruguay	30	17 (56,7)	17 (54,8)	14 (45,2)	14 (45,2)	17 (54,8)	1 (3,3)
Afroamerikan	25	22 (88)	22 (88)	3 (12)	15 (60)	10 (40)	0 (0)
Türkiye	35	17 (48,6)	20 (57,1)	15 (42,9)	8 (20,5)	31 (79,5)	4 (11,4)
Çalışmamız	98	50 (51)	80 (80,8)	19 (19,2)	38 (38,4)	62 (62,6)	3 (3,1)

Erzin ve arkadaşları (162), *Hp* genotipleri ile klinik bulguların ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, *Hp* pozitif 91 olgudan 37'sinde vacA s1m1, 44'ünde s1m2 ve dokuzunda s2m2 genotipi saptayarak vacAs1a, cagA ve cagE pozitif suşların duodenal ülser ve gastrik kanser ile vacA s2m2 genotipinin ise NÜD ile birlikteliğini anlamlı bulmuşlardır. Karaman ve arkadaşlarının (168) PCR ile *Hp* pozitif 29 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, ülserli 13 hastadan 12'sinde cagA ve 11'inde vacAs1m1 allelini pozitif bularak, vacA s1m1/cagA pozitif *Hp* suşlarının peptik ülser ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Kaklıkkaya ve arkadaşları (161) 65 erişkin hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında cagA pozitifliği ile atrofik ve aktif gastrit arasında anlamlı ilişki saptarken, vacA subtipleri ile histopatolojik bulgular arasında anlamlı birliktelik bulunmadığını bildirmişlerdir.

Caner ve arkadaşlarının (164) 30 kronik gastrit ve 16 duodenal ülserli hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %93,5'inde cagA, kronik gastritlilerde %63,3, duodenal ülserlilerde %68,7 oranında vacAs1m2 pozitifliği saptamışlardır. Kronik gastritlilerde iceA2 pozitifliği sık iken (%66,6), duodenal ülserlilerde iceA1 pozitifliği daha yüksek oranda (%68,8) tespit edilmiştir.

Çalışmamızda saptadığımız cagA ve vacA subtipleri oranlarının düşük mide kanseri oranlarına sahip ülkelerle paralellik gösterdiği görüldü. En sık görülen vacA subtipleri s1am2 (%32,7), s1am1 (%14,3) ve s2m2 (%12,2) idi. VacA tipleri ile semptom ve histopatolojik bulgular karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmamızda saptadığımız s1 (%81,6) ve s1a (%49) sıklığı kuzey ve doğu Avrupa'ya benzer bir dağılım göstermektedir (167). S1a, s1/m1 ve s1/m2 allellerinin ülser ile s1c tipinin mide kanseri ile ilişkisi bilinmektedir (47, 48, 51). Çeşitli çalışmalarda sık rastlanan alleller ile ülser

arasında ilişki bildirilmiş olmasına rağmen vakalarımızda istatistiksel olarak bu birlikteliği saptayamadık.

***Helicobacter pylori* ve cagPAI**

Helicobacter pylori'nin genomik patojenite adası (cag-PAI) 30 civarında proteini (cagA, cagE, cagM, cagT gibi) kodlayan genleri içerir. Cag-PAI'nın en önemli belirteci cagA'dır. CagA pozitif *Hp* suşlarının IL-8 üretimini uyardıkları ve mukozal inflamasyonu artırdıkları bilinmektedir. Mide kanseri oranlarının daha yüksek olduğu bölgelerde cagA pozitifliği de yüksek olduğundan cagA pozitif suşların, cagA negatif suşlardan daha virülan olduğu düşünülmektedir. CagA pozitif bir suşla oluşan enfeksiyonda konak tarafından verilen inflamatuvar yanıt daha şiddetlidir. CagE, genomik patojenite adası ile ilişkili diğer bir genidir. CagA gibi enfekte olan hücrelerden sitokin salınımına katkıda bulunarak klinik tablonun ağır olmasına yol açar. Batı toplumlarında cagA ve cagE'nin ağır gastrit, peptik ülser, atrofik gastrit ve mide kanseri ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (47, 51).

CagA gen taşıyıcılığı ülkeler ve hatta bölgeler arasında izole edilen *Hp* suşları arasında farklılıklar göstermektedir. İzole edilen *Hp* suşlarında cagA pozitifliği Almanya'da %72, Hollanda'da %67, Sri Lanka'da %48, ABD'de %81, Nijerya'da %93 ve Kore'de %97 oranlarında bildirilmiştir (50, 171). Avrupa ve Amerika'yı da kapsayan Batı toplumlarından izole edilen *Hp* suşlarının yaklaşık % 60-70'inde cagA geni taşıdıkları tespit edilmiştir (47, 172). Yapılan araştırmalarda, peptik ülserli hastaların %90-95'inin cagA pozitif olduğu belirtilmektedir (173). Ülkemizde cagA gen prevalansının % 59-78 arasında değiştiği bilinmektedir (15, 174).

Kantarçeken ve arkadaşları 2003 yılında Malatya'da dispeptik şikayetleri olan 142 hastanın 107'sinde (%75,4) histopatolojik olarak *Hp* saptayarak, bu hastaların 66'sında (%61,7) cagA gen varlığını göstermişlerdir. Çalışmada cagA'nın gastrik ve duodenal ülser ile anlamlı olarak ilişkisi saptandığı halde NÜD ile ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir (15). Salih ve arkadaşları ise (104) 2007 yılında 35 hastada yaptıkları çalışmada PCR ile *Hp* suşlarında cagA genini gastritli hastaların % 57,1'inde ve peptik ülserli hastaların ise %92,9'unda tespit etmişlerdir. Sarıbaşak ve arkadaşları (174) 92 biyopsi örneğini değerlendirdikleri çalışmalarında 65 örnekte *Hp* kolonizasyonu tespit ederek, bu suşların 51'inin (%78) cagA pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Bolek ve arkadaşları (165), antrum örneklerini değerlendirdikleri çalışmalarında, duodenal ülserli hastaların %86,6, mide

ülserli hastaların %71,4, gastritli hastaların ise %57'sinin cagA pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Allelik vacAs1m1 suşu duodenal ülserlilerde %80,7 ve gastrik ülserlilerde %60 oranında görülürken, gastritlilerde %75 oranında s1m2 suşu saptanmıştır. Aydın ve arkadaşları (154) 47 ülserli ve 52 NÜD'li hastalarında cagA pozitifliğini sırasıyla %72,3 ve % 44,4 olduğunu ve en sık görülen vacA genotipinin s1a (%88,8) olduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizde yapılan *Hp* virülans genleri ile ilgili çalışmalar Tablo 28'de özetlenmiştir.

Literatür taramamız sırasında çocuk hastalarda virülans faktörleri ile ilgili iki çalışma bulabildik. Saltık ve arkadaşları (107) karın ağrısı nedeni ile değerlendirdikleri 45 çocuk hastada virülans faktörlerinden sadece cagA'yı test ederek %55,6 oranında pozitif saptamış ve cagA pozitifliği ile gastrointestinal bulguların şiddeti arasında bir ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir. Sökücü ve arkadaşları (4) dispeptik yakınması olan *Hp* pozitif 121 hastada ELISA ile cagA antikorlarını %74,4 oranında saptamışlardır. Bu çalışmada cagA pozitif olanlarda özofajit daha az görülürken antral nodülerite daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Çalışmamızda %51 oranında cagA pozitifliği saptadık. Bu oran ülkemizde yapılan erişkin çalışmalarına göre daha düşük idi. Ancak ülser, antral nodülerite ve histopatolojik skorlarla (inflamasyon, aktivasyon, atrofi/metaplazi, *Hp* yoğunluğu) ilişkisini (sayısal olarak daha fazla olmakla birlikte) saptayamadık. Bu durum özellikle ülserli ve gastrik atrofi/metaplazili hasta sayımızın düşük olması ile yorumlandı.

***Helicobacter pylori* ve babA**

Kan grubu antijenlerini bağlayan adezin geni (blood group antigen-binding adhesine gene: babA) gastrik epitelyum hücrelerinde Lewis-b kan grubu antijenleri ile bakteriyel adezinler arasında bağlanmayı sağlar. Üç tip bab alleli (babA1, babA2, babB) tanımlanmakla birlikte sadece babA2, Lewis-b bağlanmasını sağlamaktadır. Birçok araştırmada babA2 mevcudiyeti peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur (48, 49).

Erzin ve arkadaşları (162) babA2 genini NÜD'de %23,3, duodenal ülserde %46,4 ve mide kanserinde %87,9 oranında pozitif saptamış, babA2 ve cagE'nin birlikte pozitif olmasının mide kanserinde önemli bir öngörü testi (prediktör) olabileceğini belirtmişlerdir.

Saxena ve arkadaşları (175) 348 erişkin hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında s1am2 ve babA2 ile peptik ülser hastalığı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Boyanova ve arkadaşlarının (176) çalışmasında ise babA2 pozitifliği ile ülser arasında anlamlı ilişki saptanmazken, iceA ile birlikte babA2 pozitifliği ülserli hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda babA2 pozitifliğini %49 oranında saptadık. Ancak babA ile hastaların patolojik bulguları arasında anlamlı ilişki tespit edemedik. Ülser saptanan sekiz hastanın beşinde babA pozitif iken üç hastada negatif idi, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Antral nodülerite ve histopatolojik bulgular yönünden babA⁺ ve babA⁻ gruplar arasında fark görülmedi($p>0,05$).

***Helicobacter pylori* ve iceA**

Gastrik epitelyum ile teması uyaran gen (induced by contact with epithelium: iceA) olan iceA son yıllarda tanımlanmıştır. Bu genin iceA1 ve iceA2 şeklinde iki ana allelik varyantı bulunur. IceA1 geninin *Hp* ile insan epitelyum hücreleri arasındaki teması sağlayarak ülser gelişimine zemin hazırladığı ileri sürülmekle birlikte bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle bu iki allelin patojenitedeki rolleri tam belirlenememiştir (47, 48, 50, 51).

Ülkemizde bu konuda az sayıda çalışma mevcut olup, bu çalışmaların büyük çoğunluğu erişkinlerde yapılmıştır. Erzin ve arkadaşları (162), semptomatik hastalarda yaptıkları çalışmalarında iceA1 genotipini %74,7, iceA2 genotipini ise %25,3 oranında saptayarak gastrik kanserli olgulardan izole edilen suşlarda iceA1 genotipinin daha baskın olduğunu vurgulamışlardır.

Çiftçi ve arkadaşlarının (169) histopatolojik olarak biyopsi örneklerinde *Hp* saptadıkları 55'i kronik gastrit, 54'ü ise mide kanserli olmak üzere toplam 109 hastanın %58'inde iceA1, %24'ünde ise iceA2 genotipi tespit edilmiştir. Kronik gastrit ve gastrik kanserli olgularda iceA1 gen varlığı sırasıyla; %51 ve %65, iceA2 gen varlığı ise sırasıyla %20 ve %28 olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında iceA1 ve iceA2 pozitiflik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Caner ve arkadaşlarının (164) çalışmasında, PCR ile kronik gastritli hastaların %66,6'sında iceA2 pozitifliği saptanırken, duodenal ülserli hastalarda iceA1 (%68,8) genotipinin daha baskın olduğu izlenmiştir. Bağlan ve arkadaşları (160), 65 dispepsi ve 22

duodenal ülserli hastada yaptıkları çalışmada, 28 (%32,2) suşta iceA1, 12 (%13,8) suşta iceA2 ve 22 (%25,3) suşta her iki genotipin de pozitif olduğunu bildirmekle birlikte iceA genotipleri ile hastalığın kliniği arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda iceA1 %34,7 ve iceA2 %25,5 oranında pozitif bulundu. Ülser saptanan sekiz hastanın altısında iceA2 pozitif iken iki hastada negatif idi ($p < 0,05$). Ancak antral nodülarite ve histopatolojik olarak özofajit varlığı, aktivasyon derecesi, atrofi/metaplazi ve duodenit varlığı yönünden iceA2 pozitif ve negatif gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). Lenfoid agregat, inflamasyon ve *Hp* yoğunluğu iceA2 pozitiflerde anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,05$). Bulgularımız, iceA2'nin ülser oluşumunu kolaylaştırırken, kronik inflamasyona yol açmadığı için mide kanseri gelişiminde rolü olmadığını düşündürdü.

***Helicobacter pylori* genotipleri ve antibiyotik direnci**

Helicobacter pylori tedavisinde yetersizlik ve antibiyotik direnci gelişmesinde virülans faktörlerinin etkisi konusunda çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Godoy ve arkadaşlarının (177) çalışmasında virülans genleri ile patojenite, antibiyotik direnci veya duyarlılığı arasında bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde ülkemizden Bağlan ve arkadaşlarının (178) çalışmasında iceA genotipleri ile fonksiyonel dispepsi, duodenal ülser ve klaritromisin direnci arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Boyanova ve arkadaşları (176) klaritromisine duyarlı suşlarda iceA1 allelinin %74,4, dirençlilerde iceA1'in %55,3 oranında pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Yakoob ve arkadaşları (179) ile van Doorn ve arkadaşlarının (180) çalışmalarında tedavi yetersizliği ile cagA negatifliğine eşlik eden vacAs1 ve m1 pozitifliği arasında anlamlı birliktelik bildirilmiştir. CagA pozitif olgularda tedavi cevabı daha iyi iken, cagA negatif olgularda tedavi başarı şansının daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Suzuki ve arkadaşları (181) 14 çalışmayı değerlendirdikleri metaanalizde cagA'nın pozitifliğinde eradikasyon oranının %84 (%95 CI: %79–89), cagA'nın negatif olması durumunda eradikasyon oranının %73'e (%95 CI: %65–82) düştüğünü belirleyerek cagA'nın pozitif olmasının *Hp* eradikasyon tedavisi için önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Sugimoto ve arkadaşları (7) *Hp* virülans faktörleri genotiplerinin tedavi etkinliği üzerine olan etkilerini değerlendirdikleri derlemelerinde cagA negatif ve vacAs2 genotipine sahip hastalarda *Hp* tedavi etkinliğinin azaldığını bildirerek yüksek virülansa

sahip suşların oluşturduğu enfeksiyonlarda yüksek kür oranlarının sağlandığı sonucuna varmışlardır.

Elviss ve arkadaşları (138) klaritromisin ve metronidazole duyarlı suşların vacAs1m2 genotipi ile yüksek oranda birliktelik gösterdiğini ancak bu birlikteliğin yüksek virülansa sahip vacAs1m1 veya düşük virülansa sahip vacAs2m2 genotiplerinde bulunmadığını bildirmişlerdir.

Taneike ve arkadaşları (182) cagA negatifliğinin metronidazol direnci ile anlamlı ilişki gösterdiğini ancak vacA subtipleri ile metronidazol direnci arasında anlamlı birliktelik bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada cagA pozitif suşlarda metronidazol direnci %28,6 iken cagA negatiflerde %57,6 oranında saptanmıştır (p=0,0089). VacA genotipi ve metronidazol direncine bakıldığında; vacA s1 /m1 suşlarında %31,6, s1 /m2 suşlarında %37,7 ve s2 /m2 suşlarında %46,7 oranında metronidazol direnci bulunduğu (p=0,67) gösterilmiştir. Benzer şekilde klaritromisin direnci cagA pozitiflerde %15,7, cagA negatiflerde %18,2 (p=0,98), vacA s1 /m1 suşlarında %10,5, s1 /m2 suşlarında %20,3 ve s2 /m2 suşlarında %6,7 olarak bulunmuştur (p=0,32) (182).

Çalışmamızda cagA mevcudiyeti ile klaritromisin ve metronidazol direnci arasında bir ilişki saptayamadık (p>0,05). CagE pozitif olanlarda klaritromisin direnci %83,3 oranında bulunurken, cagE negatif olanlarda klaritromisin direnci %16,7 oranında mevcuttu (p<0,05). Metronidazol direnci ile cagE pozitifliği arasında bir ilişki saptayamadık.

BabA2 ve iceA1 pozitif olanlarda klaritromisin duyarlılığı (%72,1 ve %81) anlamlı olarak yüksek saptanırken (p<0,05), metronidazol direnci ile babA ve iceA1pozitifliği arasında ilişki yoktu (p>0,05).

VacAs1 pozitif olgularda klaritromisin direnci %91,7 (p=0,05) ve metronidazol direnci %100 olarak saptandı (p<0,05). vacAs1c negatif olgularda ise her iki antibiyotiğe karşı yüksek oranda (%91,8 ve %91,5) duyarlılık mevcut idi.

Literatürde cagA, iceA ve vacA subtipleri ile antibiyotik direnci arasında ilişkiye dair çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen cagE ve babA2 pozitifliği ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda bu konuda veri elde edilmiş olması anlamlı bulundu.

CagA pozitifliği ve virulan genotiplerin tedavi yanıtı üzerine etkisinin patogenetik mekanizmasına ilişkin farklı yorumlar yapılmıştır. CagA'nın inflamatuvar sitokinlerin salınımında artışa yol açarak gastrik inflamasyona ve kan akımının artmasına sebep olduğunu ve antibiyotiklerin inflamatuvar dokuya daha iyi nüfuz ederek etkinliklerinin arttığı bildirilmiştir. Diğer bir yorumda ise cagA pozitif olgularda bakteriyel yükün ve bakteriyel proliferasyonun daha yüksek olduğu, antibiyotiklerin ise çoğalma dönemindeki bakterilere daha iyi etkide buldukları ve tedavi yanıtının daha iyi olduğu belirtilmiştir (13, 181, 183).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, literatürde bildirilmiş olan virulan suşlarda tedavinin daha etkin olacağı öngörüsü desteklemedi.

Çalışmamızda virülans faktörleri ile ilgili vardığımız sonuç *Hp* genotiplerinin mevcudiyeti konusunda ülkeler veya aynı ülkenin farklı bölgeleri arasında farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu farklılığa hastaların genetik özellikleri, yaşadıkları bölge, beslenme alışkanlıkları, yaş, sigara kullanımı ve ailedeki fert sayısı gibi sebepler katkıda bulunmaktadır. Ancak çalışmalarda elde edilen genel bir sonuç olarak vacA ve cagA birlikteliğinin bütün dünyada prognozu olumsuz yönde etkilediği, vacA allellerinden s1a ve s1b'nin batı toplumlarında, s1c allellerinin de Asya kökenli toplumlarda daha sık görüldüğü söylenebilir. Bunun yanında ülkemiz gibi *Hp* enfeksiyonlarının yüksek oranda görüldüğü ülkelerde *Hp* genotiplerinin belirlenmesi ile hastalığın prognozunu öngörmek, hastanın takibine katkı sağlamak, ilave çalışmalar ile evrensel bilimsel gelişmelere katkı sağlamak mümkün olabilecektir.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre; dispeptik yakınması ve ağız kokusu olanlarda *Hp* akla getirilmelidir. *Helicobacter pylori* çocukluk yaş grubunda yüksek oranda (%97,9) gastrit yaparken ülser, bulbit ve duodenite daha seyrek neden olmaktadır. Kronik veya tekrarlayan karın ağrısı bulunan çocuklarda %61,6 oranında *Hp* etyolojik faktör olarak rol almaktadır. Endoskopik olarak antral nodülerite görülmesi *Hp* enfeksiyonunu düşündürmelidir (Duyarlılık: %96,1, PPD: %70,7). Bölgemiz için *Hp* tedavisinde klaritromisin direnci %23,5, metronidazol direnci %11,7, kombine direnç (amoksisilin-tetrasiklin) %7,8, amoksisilin direnci %3,9 ve tetrasiklin direnci %0'dır. Hastalarımızda cagA %51, iceA1 %34,7, iceA2 %25,5, s1 %81,6, s2 %19,4, m1 %38,8 m2 %63,3, babA2 %49 ve cagE %70,4 oranında pozitif saptandı. CagA ile endoskopik

görünüm, iceA2 ile ülser ve histopatoloji arasında anlamlı birliktelik vardı. En sık görülen vacA subtipleri s1am2 (%32,7), s1am1 (%14,3) ve s2m2 (%12,2) idi. VacAs1 ile histopatolojik bulgular arasında korelasyon vardı. CagE ve VacAs1 antibiyotik direncinin artmasına neden olurken, babA ve iceA1 pozitif olanlarda direnç daha az görülmektedir. Çevresel koşullardan sosyoekonomik düzey, pasif sigara içiciliği ve kalabalık ailede yaşama *Hp* enfeksiyonunun oluşumunu kolaylaştırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik ve tekrarlayan karın ağrısı şikayetleri ile Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniğimize başvuran ve endoskopi endikasyonu konularak tanı amaçlı mide biyopsi örnekleri alınan hastaların doku materyallerinde *Hp* sıklığı, hastaların sosyodemografik özellikleri, kolonize suşlardaki virülans faktörlerini tespit ederek, klinik ve prognoz üzerine olan etkilerini belirlemeyi amaçlayan çalışmamızın sonucunda:

- 1- Malatya'da semptomatik hastalarda *Hp* sıklığı gelişmekte olan ülkelerdeki verilere paralel oranda kültür ile %32,1, histopatoloji ile %40,9 ve PCR ile %61,6 olarak tespit edildi.
- 2- PCR pozitif hastaların %11,2'si 2-6 yaş, %36,7'si 7-12 yaş ve %52'si 13-18 yaş grubunda idi. *Helicobacter pylori* sıklığı hastalarımızda yaşla artış gösteriyordu. Ancak bu artış *Hp* pozitif ve *Hp* negatif gruplar arasında anlamlı değildi ($p>0,05$).
- 3- *Helicobacter pylori* pozitif olan hastalarda anlamlı olarak yüksek oranda antral nodülarite görüldü (%76,5).
- 4- Endoskopide saptanan mukozal görünümler arasında *Hp* varlığını saptamada duyarlılığı en yüksek bulgu antral nodülarite (%96,1), özgüllüğü en yüksek bulgu ülser (96,7) idi.
- 5- PCR sonuçlarına göre histopatolojik incelemenin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %66,3, %100, %100 ve %64,8 idi. Kültürün duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %52, %100, %100 ve %56,7 idi.
- 6- Kültürde *Hp* üremesi tespit edilen 51 olgunun antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotik direnç oranları; Klaritromisinde %23,5, metronidazolde %11,7, amoksisilinde %3,9 idi.
- 7- Hastaların %51'inde *cagA*, %70,4'ünde *cagE*, %49'unda *babA2*, %34,7'sinde *iceA1* ve %25,5'inde *iceA2* pozitif saptandı.

- 8- PCR pozitif tüm hastalarda *vacA* da pozitif iken, *vacA* subtipleri arasında en sık rastlanan tip, *s1am2* (%32,7) idi.
- 9- *CagA* pozitif olgularda antral nodülerite anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p<0,05$).
- 10- *IceA2* pozitiflerde ülser sıklığı yüksek iken lenfoid agregat, inflamasyon ve *Hp* yoğunluğu anlamlı olarak düşük saptandı.
- 11- *VacAs1a* pozitif olanlarda histopatolojik aktivasyon ve kronik aktif gastrit daha sık görülmekte idi ($p<0,05$).
- 12- *VacAs1b* pozitif olanlarda aktivasyon ve özofajit anlamlı olarak daha az idi ($p<0,05$).
- 13- *VacAs1c* pozitif olanlarda lenfoid agregat ve inflamasyon sıklığı daha düşük idi ($p<0,05$).
- 14- *CagE*, *iceA1*, *babA2* ve *vacAs1c* pozitifliğinde klaritromisin direnci artarken, *vacAs1* ve *vacAs1c* pozitif olanlarda metronidazol direnci daha sık görülmektedir.
- 15- *Hp* pozitifliğini etkileyebilecek çevresel koşullara bakıldığında; sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, ailede fert sayısı dörtten fazla olanlarda ve pasif sigara içiciliğinde anlamlı olarak *Hp* sıklığında artış saptandı ($p<0,05$).
- 16- *Helicobacter pylori* tüm Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur.
- 17- Ülkemizde epidemiyolojik çalışmalar hariç tutulursa, özellikle çocuk hastalarda yapılan *Hp* çalışmaları az sayıdadır.
- 18- *Helicobacter pylori* ilişkili spesifik tanılara (Nodüler gastrit, ülser, NÜD...) sahip çocuk hastalarda ülke profilini belirlemek üzere çok merkezli, geniş popülasyona dayalı çalışmaların yapılması gereklidir.
- 19- Erken yaşlarda kazanılan bu enfeksiyondan korunmak için sosyoekonomik düzeyin iyileştirilmesi, hijyen kurallarının tüm toplumda içselleştirilmesi ve sigara kullanımının azaltılması gerekmektedir.
- 20- Tedavi edilmesi gereken olgularda, bölgeye özgü antibiyotik dirençleri göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır.

7. ÖZET

ÇOCUKLARDA *HELICOBACTER PYLORI* GASTRİTİNDE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Amaç:

Helicobacter pylori (*Hp*) dünya nüfusunun yarısından fazlasını kronik olarak enfekte eden bir patojendir. *Hp* gastrit, peptik ülser, gastrik mukoza ilişkili lenfoit doku lenfoması ve mide kanserinin en önemli sebebidir.

Helicobacter pylori, genetik olarak farklı virulansa sahip suşları bulunan ve belli suşların daha ağır hastalığa yol açabildiği bir mikroorganizmadır. Taşıdıkları *cagA*, *cagE*, *babA*, *iceA* ve *vacA* gibi virülans faktörleri mide mukozasında oluşan inflamasyonun derecesinde etkilidir. *Helicobacter pylori* virülans faktörleri ve klinik önemleri, erişkin hastalarda yoğun olarak araştırıldığı halde çocuklarda yapılmış çalışmalar azdır.

Helicobacter pylori tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı tüm dünyada giderek artan bir direnç mevcuttur. Türkiye’de ve özellikle de çocuklarda *Hp*’nin antibiyotik direnci ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle *Hp* suşlarının antimikrobiyal direnç durumunu belirlemek tedavinin başarısını öngörmede önemlidir.

Çalışmamızda Türkiye’nin doğusunda *Hp* gastriti bulunan çocuklarda virülans faktörlerinin durumunu, antibiyotik dirençlerini, gastrit tablosu ve antibiyotik direncinin *Hp* genotipleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem:

Tekrarlayan karın ağrısı şikayeti bulunan 159 hastaya üst gastrointestinal endoskopi yapılarak her hastadan iki adet antral biyopsi alındı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), kültür ve histopatolojik inceleme ile *Hp* enfeksiyonu saptanmaya çalışıldı. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. Virülans faktörlerinin tespit edilmesi için PCR kullanıldı. Histopatolojik olarak gastritin değerlendirilmesinde güncellenmiş Sydney sınıflandırması kullanıldı.

Bulgular:

Helicobacter pylori sıklığı kültür ile %32,1, histopatoloji ile %40,9 ve PCR ile %61,6 olarak tespit edildi. Hastaların %76,5’inde antral nodülarite görüldü. PCR sonuçlarına göre histopatolojik incelemenin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %66,3 ve %100, kültürün duyarlılık ve özgüllüğü %52 ve %100 idi.

Kültürde *Hp* üremesi tespit edilen 51 olgunun antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotik direnç oranları; Klaritromisinde %23,5, metronidazolde %11,7 ve amoksisilinde %3,9 idi.

Hastaların %51’inde *cagA*, %70,4’ünde *cagE*, %49’unda *babA2*, %34,7’sinde *iceA1* ve %25,5’inde *iceA2* pozitif saptandı. PCR pozitif tüm hastalarda *vacA* da pozitif

iken, %81,6'sı vacAs1, %19,4'ü vacAs2, %38'i vacAm1 ve %62'si vacAm2 idi. VacA subtipleri arasında en sık rastlananlar; s1am2 (%32,7), s1am1 (%14,3) ve s2m2 (%12,) idi.

CagA pozitif olgularda antral nodülarite anlamlı olarak daha fazla görüldü (p<0,05). IceA2 pozitiflerde ülser sıklığı yüksek iken lenfoid agregat, inflamasyon ve *Hp* yoğunluğu anlamlı olarak düşük saptandı. VacAs1a pozitif olanlarda histopatolojik aktivasyon ve kronik aktif gastrit daha sık görülmekte idi (p<0,05). VacAs1c pozitif olanlarda nötrofil aktivasyonu ve özofajit daha az idi (p<0,05). CagE, iceA1, babA2 ve vacAs1c pozitifliğinde klaritromisin direnci sıklığının, vacAs1 ve vacAs1c pozitif olanlarda ise metronidazol direnci sıklığının arttığı görüldü.

Helicobacter pylori pozitifliğini etkileyebilecek çevresel koşullara bakıldığında; sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, ailede fert sayısı dörtten fazla olanlarda ve pasif sigara içiciliğinde anlamlı olarak *Hp* sıklığında artış saptandı (p<0,05).

Sonuç:

Helicobacter pylori enfeksiyonu bölgemiz için önemli bir problemdir. Bölgemizde ve dünyada giderek artan bir oranda klaritromisin direnci görülmektedir. Kültür ve PCR yöntemleri ile klaritromisin direncinin saptanması başarılı *Hp* eradikasyonu için gereklidir.

Tekrarlayan karın ağrısı ve *Hp* gastriti bulunan Türk çocuklarında ağırlıklı bulunan *Hp* genotipleri cagE ve vacA s1a/m2'dir. Hastalarda cagA, vacAs1a ve iceA2 genotiplerinin bulunması gastrit belirtilerinin ağırlığı ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, çocuklar, virülans, antibiyotik direnci

8. SUMMARY

VIRULENCE FACTORS AND ANTIBIOTIC RESISTANCE IN CHILDREN WITH *HELICOBACTER PYLORI* GASTRITIS

Background:

Helicobacter pylori (*Hp*) is a gastric pathogen that chronically infects more than half of the world's population. It is the major cause of gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and gastric adenocarcinoma.

Helicobacter pylori is genetically diverse and certain strains are more virulent and cause more severe disease than others and such diversity is reflected on the clinical outcome. Many bacterial virulence genes, including *cagA*, *cagE*, *babA*, *iceA* and *vacA* alleles have been associated with a higher degree of gastric mucosal inflammation. Many of these genes have been studied in adult *Hp* isolates, however, have not been well characterized in *Hp* isolated from children.

The frequency of primary resistance to antibiotics in *Hp* isolates is increasing worldwide. There are limited data regarding the pattern of *Hp* antibiotic primary resistance in Turkey especially in children. For these reasons, information regarding the prevalence of antimicrobial-resistant *Hp* strains is important in predicting the therapeutic response.

Aims:

To evaluate prevalence of drug resistance and virulence-factor genotype in children with *Hp* gastritis in eastern part of Turkey and to assess the association of genotypes with severity of gastritis and to investigate if there is any relationship between drug resistance and genotype.

Patients and Methods:

Upper gastrointestinal endoscopy was performed in 159 patients with recurrent abdominal pain and two biopsies were taken from gastric antrum. Polymerase chain reaction (PCR), culture and histopathologic analysis were used to detect *Hp* infection. Antimicrobial susceptibility was tested by the disk diffusion method. PCR assays were used for virulence factors. The features of gastritis were graded according to the updated Sydney System.

Results:

Helicobacter pylori infection was detected in 32.1% of the patients by culture, 40.9% by biopsy and 61.6% by PCR.

Seventy-five patients (76.5%) exhibited nodularity in the antral mucosa. The sensitivity and specificity of the diagnostic tests in PCR proven cases were as follows: histopathology 66.3% and 100%, culture 52% and 100%, respectively.

The resistance rate of 51 *Hp* isolates to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin were 23,5%, 11.7% and 3.9%, respectively.

All strains carried the *vacA* genotype, and 51% of strains were *cagA* positive, 70.4% were *cagE* positive, 49% were *babA2* positive, 34.7% were *iceA1* positive and 25.5% were *iceA2* positive. Of those 98 specimens, 81.6% carried *vacAs1*, 19.4% carried *vacAs2*, 38.8% carried *vacAm1* and 63.3% carried *vacAm2*. The dominant *vacA* type was *s1am2* (32.7%), followed by *s1am1* (14.3%) and *s2m2* (12.2%).

Antral nodularity rate in *cagA*⁺ group was significantly higher than in *cagA*⁻ ($p<0.05$). Peptic ulcer frequency was significantly higher and scores of lymphoid aggregate, chronic inflammation, and *Hp* density were lower in *iceA2* positive group ($p<0.05$).

Neutrophil activity and chronic active gastritis were more frequent in *vacAs1a* positive group ($p<0.05$). Histopathologic neutrophil activity and esophagitis were lower in *vacAs1c* positive group ($p<0.05$).

Significant rates of clarithromycin resistance were observed in *cagE*, *iceA1*, *babA2* and *vacAs1c* positive groups. Presence of *vacAs1* and *vacAs1c* might be a risk factor in development of metronidazole resistance.

Low socioeconomic status, household density and passive smoking were determined as independent risk factors of *Hp*.

Conclusion:

Helicobacter pylori infection is an important problem for our region. Gradual increase in clarithromycin resistance is another problem both for our region and world. Detection of clarithromycin resistance by means of culture or PCR methods will be an essential part of successful *Hp* eradication.

The *cagE* positive and *vacA* *s1a/m2* genotypes were predominant in Turkish children with recurrent abdominal pain and *Hp* gastritis. The presence of *cagA*, *vacAs1a* and *iceA2* genotypes was correlated with the severity of gastritis.

Key words: *Helicobacter pylori*, children, virulence, antibiotic resistance.

9. Kaynaklar

1. Toracchio S, Marzio L. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in central Italy during the years 1998-2002. *Dig Liver Dis* 2003;35(8):541-5.
2. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134(1):306-23.
3. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 1:1-3.
4. Sokucu S, Ozden AT, Suoglu OD, Elkabes B, Demir F, Cevikbas U, et al. CagA positivity and its association with gastroduodenal disease in Turkish children undergoing endoscopic investigation. *J Gastroenterol* 2006;41(6):533-9.
5. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-9.
6. Uzunismail H. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu. In; 11-12 Ocak 2001, İstanbul. p. 19-26.
7. Sugimoto M, Yamaoka Y. Virulence factor genotypes of *Helicobacter pylori* affect cure rates of eradication therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009;57(1):45-56.
8. Munoz N. Is *Helicobacter pylori* a cause of gastric cancer? An appraisal of the seroepidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(5):445-51.
9. Versalovic J, Fox J. *Helicobacter*. In: Murray PR, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th Edition ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 915-928.
10. Jang S, Jones KR, Olsen CH, Joo YM, Yoo YJ, Chung IS, et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in *VacA* and *CagA*. *J Clin Microbiol* 2010;48(2):559-67.
11. Wex T, Bornschein J, Malfertheiner P. Host polymorphisms of immune regulatory genes as risk factors for gastric cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2009;55(4):395-408.
12. Jang S, Jones KR, Olsen CH, Joo YM, Yoo YJ, Chung IS, et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in *VacA* and *CagA*. *J Clin Microbiol*;48(2):559-67.
13. Atherton JC, Cover TL, Twells RJ, Morales MR, Hawkey CJ, Blaser MJ. Simple and accurate PCR-based system for typing vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1999;37(9):2979-82.
14. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(11):820-3.
15. Kantarceken B, Aladag M, Atik. E, Köksal. F, Harputluoglu MM, Harputluoglu H, et al. Association of *CagA* and *VacA* presence with ulcer and non-ulcer dyspepsia in a Turkish population. *World J Gastroenterol* 2003;9(7):1580-3.
16. Kantarceken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, Aladağ M, Hilmioğlu F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Turk J Gastroenterol* 2000;11(2):141-145.

17. Rowland M, Bourke B, Drum B. *Helicobacter pylori* and Peptic Ucer Disease. In: Klienman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. 5 ed. Shelton: People's Medical Publishing House; 2008. p. 139-151.
18. Dohil R, Hassal E. Gastritis, gastropathy and ulcer disease. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 277-292.
19. Gottrand F. Acid-Peptic Disease. In: Klienman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. 5 ed. Shelton: People's Medical Publishing House; 2008. p. 153-163.
20. van Amsterdam K, van Vliet AH, Kusters JG, van der Ende A. Of microbe and man: determinants of *Helicobacter pylori*-related diseases. FEMS Microbiol Rev 2006;30(1):131-56.
21. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1(8390):1311-5.
22. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. Med J Aust 1985;142(8):436-9.
23. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338(8776):1175-6.
24. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342(8871):575-7.
25. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994;272(1):65-9.
26. Göral V, Özdal B, Kaplan A, Şit D, Daniş R. Diyarbakır ilinde Helikobakter pilori antikör prevalansı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5(1):47-50.
27. Gurakan F, Kocak N, Yuce A. *Helicobacter pylori* serology in childhood. Turk J Pediatr 1996;38(3):329-34.
28. Selimoğlu MA, Ertekin V, Inandı T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children living in eastern Turkey. Pediatr Int 2002;44(6):666-9.
29. Arslan D, Tahan F, Demir F, Taşkın İ. Erciyes üniversitesi tıp fakültesi çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı çocuklarda Helikobakter pilori enfeksiyonunun seroprevalansı ve bunu etkileyen faktörler. Erciyes Tıp Dergisi 2006;28(4):192-196.
30. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. Turk J Pediatr 2003;45(2):114-22.
31. Kutlu T, Çullu F, Tümay GT, Erkan T, Göksel S, Öztürk R, et al. Çocuklarda *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun endoskopik, histolojik, mikrobiyolojik ve serolojik özelliklerinin karşılaştırılması. Endoskopi 1995;6:42-7.
32. Ozturk H, Senocak ME, Uzunalimoglu B, Hascelik G, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. *Helicobacter pylori* infection in symptomatic and asymptomatic children: a prospective clinical study. Eur J Pediatr Surg 1996;6(5):265-9.
33. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an Asymptomatic Turkish population. J Infect 1998;37(2):148-50.

34. Ozden A, Bozdayi G, Ozkan M, Kose KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years. Turk J Gastroenterol 2004;15(3):156-8.
35. Yilmaz E, Dogan Y, Gurgoze MK, Unal S. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. J Paediatr Child Health 2002;38(2):183-6.
36. Söğüt A, Acun C, Cavuldak Ş, Komşu Z, Tomaç N. Zonguldak ilinde 6 ay-15 yaş grubu çocuklarda *Helicobacter pylori* seropozitifliği ve risk etmenlerinin incelenmesi. Türk Pediatri Arşivi 2004;39:152-157.
37. Abasiyanik MF, Tunc M, Salih BA. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;50(3):173-7.
38. Gulcan EM, Varol A, Kutlu T, Cullu F, Erkan T, Adal E, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test. Indian J Pediatr 2005;72(8):675-8.
39. Büyükbaba-Boral O, Küçüker-Anğ M, İşsever H, Anğ O. HpSA fecoprevalence in patients suspected to have *Helicobacter pylori* infection in Istanbul, Turkey. Int J Infect Dis 2005;9(1):21-26.
40. Ceylan A, Kirimi E, Tuncer O, Turkdogan K, Ariyuca S, Ceylan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children and their family members in a district in Turkey. J Health Popul Nutr 2007;25(4):422-7.
41. Erbey F, Acar MN, Okur M, Güven A. Van Gölü Havzasında 1-18 Yaş Grubu Çocuklarda *Helicobacter pylori* Sıklığı. Çocuk Enf Derg 2010;4:93-95.
42. Porsch-Ozcurumez M, Doppl W, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, Tuncay M, Akinci A, et al. Impact of migration on *Helicobacter pylori* seroprevalence in the offspring of Turkish immigrants in Germany. Turk J Pediatr 2003;45(3):203-8.
43. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997;10(4):720-41.
44. Schmidt H-MA. The role of *Helicobacter pylori* virulence and host genetic factors in gastroduodenal disease. New South Wales: University of New South Wales; 2010.
45. Lee JW, Lee DH, Lee JI, Jeong S, Kwon KS, Kim HG, et al. Identification of *Helicobacter pylori* in Gallstone, Bile, and Other Hepatobiliary Tissues of Patients with Cholecystitis. Gut Liver 2010;4(1):60-7.
46. Homan M, Luzar B, Kocjan BJ, Orel R, Mocilnik T, Shrestha M, et al. Prevalence and clinical relevance of cagA, vacA, and iceA genotypes of *Helicobacter pylori* isolated from Slovenian children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49(3):289-96.
47. Podzorski RP, Podzorski DS, Wuerth A, Tolia V. Analysis of the vacA, cagA, cagE, iceA, and babA2 genes in *Helicobacter pylori* from sixty-one pediatric patients from the Midwestern United States. Diagn Microbiol Infect Dis 2003;46(2):83-8.
48. Chomvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, Mairiang P, Sangchan A, Sripa B, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA and babA2 genotypes in Thai dyspeptic patients. Int J Infect Dis 2008;12(1):30-6.
49. Usta Y, Özen H. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007;50:136-45.
50. Backert S, Mimuro H, Israel DA, Jr RMP. Virulence factor of *Helicobacter pylori*. In: Sutton P, Mitchell HM, editors. *Helicobacter pylori* in the 21st Century. Cippenham: CAB International; 2010. p. 212-47.

51. Proenca-Modena JL, Acrani GO, Brocchi M. *Helicobacter pylori*: phenotypes, genotypes and virulence genes. *Future Microbiol* 2009;4(2):223-40.
52. van Amsterdam K, van Vliet AH, Kusters JG, van der Ende A. Of microbe and man: determinants of *Helicobacter pylori*-related diseases. *FEMS Microbiol Rev* 2006;30:131-56.
53. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):449-90.
54. Veres G, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics. *Helicobacter* 2007;12 ((Suppl. 1)):38-44.
55. Yılmaz Ö, Okcu N. *Helicobacter pylori* ve gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıklar. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;38:13-17.
56. Ohkuma K, Okada M, Murayama H, Seo M, Maeda K, Kanda M, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(10):1105-12.
57. Hirayama F, Takagi S, Kusuhara H, Iwao E, Yokoyama Y, Ikeda Y. Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1996;31(5):755-7.
58. Khan MQ. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Nonulcer Dyspepsia is Beneficial. *Saudi J Gastroenterol* 2008;14(2):96-100.
59. Mitchell HM, Kaakoush N, Sutton P. Extragastric manifestation of *Helicobacter pylori* infection. In: Sutton P, Mitchell HM, editors. *Helicobacter pylori* in the 21st Century. Chippeham: CAB International; 2010.
60. Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(6):1077-84.
61. Ghoshal UC, Chourasia D. Gastroesophageal Reflux Disease and *Helicobacter pylori*: What May Be the Relationship? *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16(3):243-50.
62. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011;16(4):255-65.
63. Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010;15 (Suppl. 1): 60-68.
64. Ertekin V. Helikobakter pilöri enfeksiyonu tanısında kullanılan testler. In: Yakıncı C, Selimoğlu MA, editors. *Çocuk Hastalarda Tanı Testleri*. Adana: Nobel Kitabevi; 2011. p. 206-209.
65. Kalem F, Ozdemir M, Baysal B. Investigation of the presence of *Helicobacter pylori* by different methods in patients with dyspeptic complaints. *Mikrobiyol Bul* 2010;44(1):29-34.
66. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* 2009;169(1):15-25.
67. Peng NJ, Lai KH, Lo GH, Hsu PI. Comparison of noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Med Princ Pract* 2009;18(1):57-61.
68. Raguza D, Machado RS, Ogata SK, Granato CF, Patricio FR, Kawakami E. Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(4):400-3.

69. Tiryaki Z, Yilmaz-Ciftdogan D, Kasirga E. Diagnostic value of stool antigen and antibody tests for *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with upper gastrointestinal complaints before and after eradication. *Turk J Pediatr* 2010;52(5):505-11.
70. Nazlıgül Y, Ağbaba E. Günümüzde helikobakter pileri enfeksiyonu teşhisinde kullanılan testlerin üstünlükleri ve zaafıları. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi* 2010;2(1):37-40.
71. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161-81.
72. Can F, Yilmaz Z, Demirbilek M, Bilezikci B, Kuneveci G, Atac FB, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and determination of clarithromycin resistance by fluorescence in situ hybridization from formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsy specimens. *Can J Microbiol* 2005;51:569–573.
73. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez- Brea M, Andersen LP. European Multicentre Survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:820-823.
74. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Merwe Svd, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(5):383-8.
75. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in Developing Countries. *J Dig Dis*;12(5):319-26.
76. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81.
77. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(2):167-80.
78. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010. *Helicobacter* 2010;15 Suppl 1:46-52.
79. Pilotto A, Rassa M, Leandro G, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Northeast Italy: a multicentre study. GISU. Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer. *Dig Liver Dis* 2000;32:763-768.
80. Wolle K, Leodolter A, Malfertheiner P, König W. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. *J Med Microbiol* 2002;51(8):705-9.
81. Ribeiro ML, Vitiello L, Miranda MC, Benvengo YH, Godoy AP, Mendonca S, et al. Mutations in the 23S rRNA gene are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Brazil. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003;2:11.
82. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19(4):409-14.
83. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006;55(12):1711-6.

84. Hussey S, Jones NL. *Helicobacter pylori* in childhood. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M (Editors). Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 293-308.
85. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147(8):553-62.
86. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(2):230-43.
87. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor JP, Megraud F, O'Morain CA. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(6):905-18.
88. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(1):41-53.
89. Svennerholm AM, Lundgren A. Progress in vaccine development against *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;50(2):146-56.
90. McNulty C, Owen R, Tompkins D, Hawtin P, McColl K, Price A, et al. *Helicobacter pylori* susceptibility testing by disc diffusion. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(4):601-9.
91. Smith SI, Oyedeji KS, Arigbabu AO, Cantet F, Megraud F, Ojo OO, et al. Comparison of three PCR methods for detection of *Helicobacter pylori* DNA and detection of *cagA* gene in gastric biopsy specimens. *World J Gastroenterol* 2004;10(13):1958-60.
92. Cirak MY, Engin D, Unal S, Karakan T, Turet S, Dumlu S. Monitoring of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin by real-time PCR assay in gastric biopsy specimens over a 4-year period in Turkey. *Helicobacter* 2007;12(4):449-449.
93. Engin D, Cirak MY, Turet S, Unal S, Dumlu S. *Helicobacter pylori*'de makrolid direncinden sorumlu 23S rDNA mutasyonlarının moleküler "beacon" ile saptanması. 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi Bildiri Kitapçığı, Ankara; 2004;S1
94. Gijsbers CF, Benninga M, Buller H. Clinical and laboratory findings in 220 children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 2011;100(7):1028-32.
95. Chong SK, Lou Q, Zollinger TW, Rabinowitz S, Jibaly R, Tolia V, et al. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a referral population of children in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2162-8.
96. Ukarapol N, Lertprasertsuk N, Wongsawasdi L. Recurrent abdominal pain in children: the utility of upper endoscopy and histopathology. *Singapore Med J* 2004;45(3):121-4.
97. Das BK, Kakkar S, Dixit VK, Kumar M, Nath G, Mishra OP. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in children. *J Trop Pediatr* 2003;49(4):250-2.
98. Ozen H, Dinler G, Akyon Y, Kocak N, Yuce A, Gurakan F. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001;6(3):234-8.
99. Zeyrek D, Zeyrek F, Cakmak A, Cekin A. Association of *Helicobacter pylori* and giardiasis in children with recurrent abdominal pain. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2008;32(1):4-7.

100. Toros AB, Ince AT, Kesici B, Saglam M, Polat Z, Uygun A. A new modified concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Helicobacter* 2011;16(3):225-8.
101. Tuncel IE, Hussein NR, Bolek BK, Arikan S, Salih BA. *Helicobacter pylori* virulence factors and their role in peptic ulcer diseases in Turkey. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73(2):235-8.
102. Sezgin O, Aslan G, Altintas E, Tezcan S, Serin MS, Emekdas 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(3):163-7.
103. Onder G, Aydin A, Akarca U, Tekin F, Ozutemiz O, Ilter T. High *Helicobacter pylori* resistance rate to clarithromycin in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(8):747-50.
104. Salih BA, Abasiyanik MF, Ahmed N. A preliminary study on the genetic profile of cag pathogenicity-island and other virulent gene loci of *Helicobacter pylori* strains from Turkey. *Infect Genet Evol* 2007;7(4):509-12.
105. 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(4):398-404.
106. Ozcay F, Kocak N, Temizel IN, Demir H, Ozen H, Yuce A, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004;9(3):242-8.
107. Saltik IN, Demir H, Engin D, Ertunc OD, Akyon Y, Kocak N. The cagA status of *Helicobacter pylori* isolates from dyspeptic children in Turkey. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;36(3):147-9.
108. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2010;16(41):5181-94.
109. Ertem D, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* may influence height in children independent of socioeconomic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(2):232-3.
110. Suoglu OD, Gokce S, Saglam AT, Sokucu S, Saner G. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastroduodenal disease, epidemiologic factors and iron-deficiency anemia in Turkish children undergoing endoscopy, and impact on growth. *Pediatr Int* 2007;49(6):858-63.
111. Soylu OB, Ozturk Y. *Helicobacter pylori* infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children. *Eur J Pediatr* 2008;167(5):557-62.
112. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics* 2010;125(3):e651-69.
113. Suzuki N, Yoneda M, Naito T, Iwamoto T, Masuo Y, Yamada K, et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the saliva of patients complaining of halitosis. *J Med Microbiol* 2008;57(12):1553-9.
114. Chen X, Tao DY, Li Q, Feng XP. The relationship of halitosis and *Helicobacter pylori* [Abstract]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2007;16(3):236-8.
115. Robinson M. Dyspepsia: challenges in diagnosis and selection of treatment. *Clin Ther* 2001;23(8):1130-44.
116. Hidaka N, Nakayama Y, Horiuchi A, Kato S, Sano K. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Dig Endosc* 2010;22(2):90-4.

117. Houben CH, Chiu PW, Lau JY, Lee KH, Ng EK, Tam YH, et al. Duodenal ulcers dominate acute upper gastrointestinal tract bleeding in childhood: a 10-year experience from Hong Kong. *J Dig Dis* 2008;9(4):199-203.
118. Egbaria R, Levine A, Tamir A, Shaoul R. Peptic ulcers and erosions are common in Israeli children undergoing upper endoscopy. *Helicobacter* 2008;13(1):62-8.
119. Tam YH, Lee KH, To KF, Chan KW, Cheung ST. *Helicobacter pylori*-positive versus *Helicobacter pylori*-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):299-305.
120. Bini EJ. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anemia: guilty as charged? *Am J Med* 2001;111(6):495-7.
121. Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(7):754-7.
122. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115(2):268-74.
123. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4(2):135-9.
124. Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):52-6.
125. Keramati MR, Siadat Z, Mahmoudi M. The correlation between H. Pylori infection with serum ferritin concentration and iron deficiency anemia. *International Journal of Hematology and Oncology* 2007;17(1):16-20.
126. Mitchell H, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002;7 Suppl 1:8-16.
127. Ford AC, Axon AT. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2010;15 Suppl 1:1-6.
128. Doğan Y. *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif olguların mide mukoza dokularında laktoferrin düzeyleri. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı; Yan Dal Uzmanlı Tezi, 2005.
129. Boukthir S, Mrad SM, Kalach N, Sammoud A. Gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection in children. *Trop Gastroenterol* 2009;30(2):107-9.
130. Jaramillo-Rodriguez Y, Nares-Cisneros J, Martinez-Ordaz VA, Velasco-Rodriguez VM, Marquez FC, Manriquez-Covarrubias LE. Chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* in Mexican children: histopathological patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2010;14(2):93-8.
131. Tutar E, Ertem D, Kotiloglu Karaa E, Pehlivanoglu E. Endoscopic and histopathologic findings associated with H. pylori infection in very young children. *Dig Dis Sci* 2009;54(1):111-7.
132. Turkkan E, Uslan I, Acarturk G, Topak N, Kahraman A, Dilek FH, et al. Does *Helicobacter pylori*-induced inflammation of gastric mucosa determine the severity of symptoms in functional dyspepsia? *J Gastroenterol* 2009;44(1):66-70.
133. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med* 2004;117 Suppl 5A:30S-35S.

134. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, Song Q, Swerdlow D, Friedman C, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 2004;10(6):1088-94.
135. Egan BJ, Katicic M, O'Connor HJ, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 1:31-7.
136. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic S, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(7):388-96.
137. Gerrits MM, Vliet AHMv, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006;6:699-709.
138. Elviss NC, Owen RJ, Xerry J, Walker AM, Davies K. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance patterns and genotypes in adult dyspeptic patients from a regional population in North Wales. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(2):435-40.
139. Ben Mansour K, Burucoa C, Zribi M, Masmoudi A, Karoui S, Kallel L, et al. Primary resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin of *Helicobacter pylori* isolated from Tunisian patients with peptic ulcers and gastritis: a prospective multicentre study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010;9:22.
140. Ahmad N, Zakaria WR, Mohamed R. Analysis of antibiotic susceptibility patterns of *Helicobacter pylori* isolates from Malaysia. *Helicobacter* 2010;16(1):47-51.
141. Talebi Bezmin Abadi A, Mobarez AM, Taghvaei T, Wolfram L. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Mazandaran, North of Iran. *Helicobacter* 2010;15(6):505-9.
142. Alarcon T, Vega AE, Domingo D, Martinez MJ, Lopez-Brea M. Clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* strains isolated from children: prevalence and study of mechanism of resistance by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):486-99.
143. Lopes AI, Oleastro M, Palha A, Fernandes A, Monteiro L. Antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains in Portuguese children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5):404-9.
144. Kalach N, Serhal L, Asmar E, Campeotto F, Bergeret M, Dehecq E, et al. *Helicobacter pylori* primary resistant strains over 11 years in French children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(2):217-22.
145. Rafeey M, Ghotaslou R, Nikvash S, Hafez AA. Primary resistance in *Helicobacter pylori* isolated in children from Iran. *J Infect Chemother* 2007;13(5):291-5.
146. Fallahi GH, Maleknejad S. *Helicobacter pylori* culture and antimicrobial resistance in Iran. *Indian J Pediatr* 2007;74(2):127-30.
147. Vecsei A, Innerhofer A, Graf U, Binder C, Giczi H, Hammer K, et al. *Helicobacter pylori* eradication rates in children upon susceptibility testing based on noninvasive stool polymerase chain reaction versus gastric tissue culture. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;53(1):65-70.
148. Garcia GT, Aranda KR, Goncalves ME, Cardoso SR, Iriya K, Silva NP, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and *cagA*, *vacA*, *iceA2*, and *babA2* genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian children. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4266-8.
149. Zevit N, Levy I, Shmueli H, Samra Z, Yahav J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Israeli children. *Scand J Gastroenterol* 2010;45(5):550-5.
150. Agudo S, Alarcon T, Urruzuno P, Martinez MJ, Lopez-Brea M. Detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance in gastric biopsies of pediatric

- patients by using a commercially available real-time polymerase chain reaction after NucliSens semiautomated DNA extraction. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67(3):213-9.
151. Can F, Yilmaz Z, Demirbilek M, Bilezikci B, Kunefeci G, Atac FB, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and determination of clarithromycin resistance by fluorescence in situ hybridization from formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsy specimens. *Can J Microbiol* 2005;51(7):569-73.
 152. Simsek H, Balaban YH, Gunes DD, Hascelik G, Ozarlan E, Tatar G. Alarming clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Turkish population. *Helicobacter* 2005;10(4):360-1.
 153. Can F, Demirbilek M, Selcuk H, Arslan H, Boyacioglu S. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from antral biopsy specimens. *Mikrobiyol Bul* 2004;38(4):349-53.
 154. Aydin F, Kaklikkaya N, Ozgur O, Cubukcu K, Kilic AO, Tosun I, et al. Distribution of vacA alleles and cagA status of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease and non-ulcer dyspepsia. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(12):1102-4.
 155. Demirturk L, Ozel AM, Yazgan Y, Solmazgul E, Yildirim S, Gultepe M, et al. CagA status in dyspeptic patients with and without peptic ulcer disease in Turkey: association with histopathologic findings. *Helicobacter* 2001;6(2):163-8.
 156. Saruc M, Demir MA, Kucukmetin N, Kandiloglu AR, Akarca US, Yuceyar H. Histological and clinical predictive value of determination of tissue CagA status by PCR in *Helicobacter pylori* infected patients; results of the large population based study in western Turkey. *Hepatogastroenterology* 2002;49(45):878-81.
 157. Serin E, Yilmaz U, Kunefeci G, Ozer B, Gumurdulu Y, Guclu M, et al. Serum positive cagA in patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease from two centers in different regions of Turkey. *World J Gastroenterol* 2003;9(4):833-5.
 158. Inan A, Gulsun S, Guveli H, Tascioglu J, Goktas P. An investigation of *Helicobacter pylori* using culture, histopathological and serological examination methods and its antimicrobial sensitivities. *Saudi Med J* 2005;26(4):597-600.
 159. Sezikli M, Guliter S, Apan TZ, Aksoy A, Keles H, Ozkurt ZN. Frequencies of serum antibodies to *Helicobacter pylori* CagA and VacA in a Turkish population with various gastroduodenal diseases. *Int J Clin Pract* 2006;60(10):1239-43.
 160. Baglan PH, Srinay E, Ahmed K, Ozkan M, Bozday G, Bozday AM, et al. Turkish isolates of *Helicobacter pylori* belong to the Middle Eastern genotypes. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(1):97-8.
 161. Kaklikkaya N, Cubukcu K, Aydin F, Bakir T, Erkul S, Tosun I, et al. Significance of cagA status and vacA subtypes of *Helicobacter pylori* in determining gastric histopathology: virulence markers of H. pylori and histopathology. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(6):1042-7.
 162. Erzin Y, Koksall V, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter* 2006;11(6):574-80.
 163. Yilmaz O, Sen N, Kupelioglu AA, Simsek I. Detection of H. pylori infection by ELISA and Western blot techniques and evaluation of anti CagA seropositivity in adult Turkish dyspeptic patients. *World J Gastroenterol* 2006;12(33):5375-8.

164. Caner V, Yilmaz M, Yonetci N, Zencir S, Karagenc N, Kaleli I, et al. H pylori iceA alleles are disease-specific virulence factors. *World J Gastroenterol* 2007;13(18):2581-5.
165. Bolek BK, Salih BA, Sander E. Genotyping of *Helicobacter pylori* strains from gastric biopsies by multiplex polymerase chain reaction. How advantageous is it? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(1):67-70.
166. Umit H, Tezel A, Bukavaz S, Unsal G, Otkun M, Soylu AR, et al. The relationship between virulence factors of *Helicobacter pylori* and severity of gastritis in infected patients. *Dig Dis Sci* 2009;54(1):103-10.
167. Nagiyev T, Yula E, Abayli B, Koksall F. Prevalence and genotypes of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens from patients with gastroduodenal pathologies in the Cukurova Region of Turkey. *J Clin Microbiol* 2009;47(12):4150-3.
168. Karaman M, Abacioglu H, Topalak OS, Simsek I. Molecular detection of *Helicobacter pylori* vacA and cagA genes in gastric tissue specimens of patients with peptic ulcer disease and non-ulcer dyspepsia. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(1):11-20.
169. Ciftci IH, Uslan I, Dilek FH, Asik G, Ozgur MA, Dilek ON. Investigation of *Helicobacter pylori* iceA1 and iceA2 genes in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *Mikrobiyol Bul* 2010;45(2):228-33.
170. Chung C, Olivares A, Torres E, Yilmaz O, Cohen H, Perez-Perez G. Diversity of VacA intermediate region among *Helicobacter pylori* strains from several regions of the world. *J Clin Microbiol* 2010;48(3):690-6.
171. Rudi J, Rudy A, Maiwald M, Kuck D, Sieg A, Stremmel W. Direct determination of *Helicobacter pylori* vacA genotypes and cagA gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1525-31.
172. Ribeiro ML, Godoy AP, Benvenuto YH, Mendonca S, Pedrazzoli J, Jr. Clinical relevance of the cagA, vacA and iceA genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian clinical isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;36(3):181-5.
173. Salih BA. The role of the putative virulence markers (cagA and vacA) of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Saudi Med J* 2004;25(7):830-6.
174. Saribasak H, Salih BA, Yamaoka Y, Sander E. Analysis of *Helicobacter pylori* genotypes and correlation with clinical outcome in Turkey. *J Clin Microbiol* 2004;42(4):1648-51.
175. Saxena A, Shukla S, Prasad KN, Ghoshal UC. Virulence attributes of *Helicobacter pylori* isolates & their association with gastroduodenal disease. *Indian J Med Res* 2011;133(5):514-20.
176. Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Markovska R, Mitov I. Association of iceA and babA genotypes in *Helicobacter pylori* strains with patient and strain characteristics. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2010;98(3):343-50.
177. Godoy AP, Ribeiro ML, Benvenuto YH, Vitiello L, Miranda Mde C, Mendonca S, et al. Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *BMC Gastroenterol* 2003;3:20.
178. Baglan PH, Bozdayi G, Ozkan M, Ahmed K, Bozdayi AM, Ozden A. Clarithromycin resistance prevalence and IceA gene status in *Helicobacter pylori* clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *J Microbiol* 2006;44(4):409-16.

179. Yakoob J, Jafri W, Abbas Z, Abid S, Naz S, Khan R, et al. Risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection treatment failure in a high prevalence area. *Epidemiol Infect* 2010;139(4):581-90.
180. van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, de Boer WA. Importance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut* 2000;46(3):321-6.
181. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, Ito H, Hirose K, Wakai K, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of *CagA* status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):273-80.
182. Taneike I, Nami A, O'Connor A, Fitzgerald N, Murphy P, Qasim A, et al. Analysis of drug resistance and virulence-factor genotype of Irish *Helicobacter pylori* strains: is there any relationship between resistance to metronidazole and *cagA* status? *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(7):784-90.
183. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. *CagA* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(25):14648-53.