

Helicobacter pylori enfeksiyonu

Yusuf Usta¹, Hasan Özen²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Usta Y., Özen H. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Helicobacter pylori infection. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 136-145.

Helicobacter pylori (H. pylori) was first identified as Campylobacter pyloridis in 1982 by Robin Warren and Barry Marshall, which brought them the 2005 Nobel Prize. Since then, it has been understood that H. pylori infection is the main cause of gastritis and peptic ulcer. In addition, studies have shown that H. pylori infection may predispose to the development of MALT lymphoma and gastric cancer. This effect is stronger when the infection occurs during childhood. WHO (the World Health Organization) has recently classified H. pylori as a type I human carcinogen. It is estimated that about half of the world's population is infected by H. pylori. The eradication therapy does not reach the 100% cure rate because of the development of resistance to antibiotics, although many antimicrobials are used for the treatment of H. pylori infection. The involvement of H. pylori in the pathogenesis of extragastric diseases has been reported recently, although most research was done about peptic ulcer disease.

Key words: Helicobacter pylori, childhood.

ÖZET: Helicobacter pylori (H. pylori) ilk kez 1983 yılında patolog Robin Warren ve gastroenterolog Barry Marshall tarafından Campylobacter pyloridis adıyla tanımlanmıştır. Bu iki bilim adamına, H. pylori ile ilgili yaptıkları çalışmalar nedeniyle, tıp dalında "2005 yılı Nobel Ödülü" verilmiştir. Geçen süre içerisinde, H. pylori'nin insanlarda gastrit ve peptik ülserin en önemli nedeni olduğu anlaşılmış, çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonun ileri yaşlarda MALT lenfoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) ve gastrik adenokarsinoma neden olabileceği gösterilmiş ve WHO tarafından "Tip I kanserojen" olarak kabul edilmiştir. Dünyada, insanların yaklaşık yarısının H. pylori ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Eradikasyonu için bir çok antibiyotik kullanılmasına karşın, hiçbirisi %100 etkili değildir ve zaman içinde çoğuna direnç gelişmiştir. H. pylori ile ilişkili en çok çalışılan hastalık peptik ülser hastalığı olsa da, gastrointestinal sistem dışı bir çok hastalığın patogenezinde de rol aldığı bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori, çocukluk çağı.

Epidemiyoloji

H. pylori tüm dünyada yaygın olan bir bakteridir. Genellikle okul öncesi kazanılan bir enfeksiyon olup, tedavi edilmezse ömür boyu sürmektedir. Erkekler enfeksiyona daha yatkındır, ancak kızlarda reenfeksiyon oranı erkeklerden (%5-8) daha yüksektir. Genel olarak, peptik ülser hastalığı olanların %90'ı H. pylori ile enfekte ve eradike edilmediği takdirde H. pylori ile enfekte kişilerin %15'inde

yaşamları süresince peptik ülser hastalığı gelişeceği tahmin edilmektedir. Her zaman uzun süreli kolonizasyon olmaz, enfeksiyon bazen geçicidir. Ancak reenfeksiyon sıktır¹⁻⁶.

H. pylori'nin nasıl alındığı ve geçiş şekli tam olarak bilinmemektedir. En yaygın bulaş yolu oral-oral ya da fekal-oral bulaşmadır⁷⁻⁹. Orofarenksten, kusmuktan ve dışkı örneklerinden elde edilen H. pylori'nin tekrar üretilebilmesi bu teorileri desteklemektedir.

Suların ve ev hayvanlarının *H. pylori*'nin çevresel kaynağı olduğu düşünülmektedir. Sulardan *H. pylori*'nin üretilmesi, dışkıyla kontamine sularda *H. pylori*'nin birkaç gün yaşayabileceğinin gösterilmesi, Shigella vakalarının sık olduğu bölgelerde *H. pylori* enfeksiyonu sıklığının artması, fekal oral yolla geçişi destekleyen başka bir bulgudur¹⁰⁻¹³. Bütün bunlar bulaşmanın ana kaynağının değişik olabileceğini ve yerel durumlara bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Düşük sosyoekonomik düzey enfeksiyonun kazanılmasında majör risk faktörü olup, sosyoekonomik düzey düştükçe *H. pylori* prevalansı artmaktadır^{14,15}. Gelişmiş ülkelerde orta yaşta %20-50 iken, gelişmekte olan olan ülkelerde bu oran %80'dir. Erken çocukluk döneminde bulaş önemlidir. Anne-babalar ve kardeşler, enfeksiyonun aktarılmasında asıl rolü oynarlar. Aile içindeki enfekte birey ile aynı yatak odasını ve yatağı paylaşmak, kalabalık aile ortamında yaşamak ve yaşlanma *H. pylori* enfeksiyon riskini arttıran diğer risk faktörleridir. Anne sütündeki *H. pylori* üreaza karşı oluşan antikolar bebekleri enfeksiyondan korur^{7,10,16-19}.

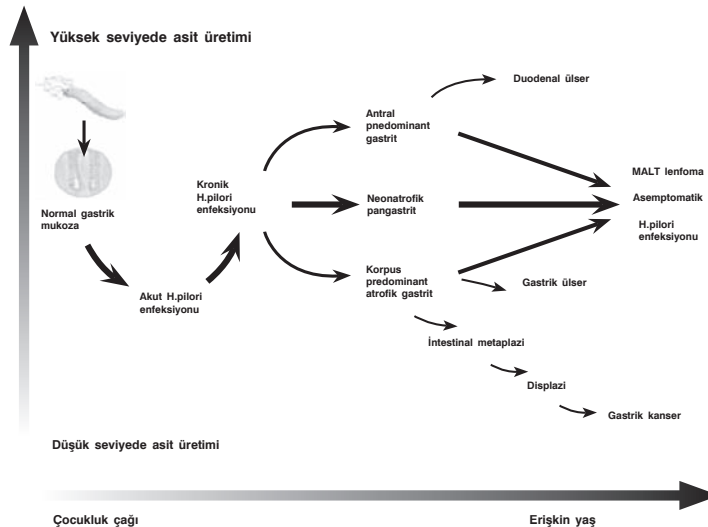
Enfeksiyon prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %100'e kadar ulaşırken, gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik düzeye bağlı olarak %10 ile %50 arasında değişmektedir^{20,21}. Türkiye'de 7-14 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmalarda seroprevalans 1990 yılında %78.5, 2000 yılında %66.3 olarak bulunmuştur. Seroprevalansdaki bu düşüş çevresel koşulların düzelmesi ve sosyoekonomik düzeydeki artışa bağlanabilir²².

Altı-onyedi ve 1-18 yaş arasındaki çocuklarda yapılan iki çalışmada, seroprevalans sırayla %64.4 ve %53 oranında bulunmuştur²³.

Patofizyoloji

H. pylori gram negatif, spiral şeklinde, 0,5x3,0 µm boyutlarında hareketli bir bakteridir. Kültürde üremesi için mikroaerofilik ortama ihtiyacı vardır ve gastrik epitel yüzeyini ör-ten yarı geçirgen mukus örtüsü, bakterinin yaşaması için uygun olan ortamı sağlar. İki bağımsız *H. pylori* suşunun genetik yapıları karşılaştırıldığında, farklılık ancak %7 kadardır. Suşa özgül gen-lerin yaklaşık yarısı aşırı değişken bölgede (hypervariable area) toplanmıştır^{24,25}. *H. pylori* ile enfekte aynı aileden mensup bireylerden elde edilen suşların, aynı moleküler yapıda olduğu gösterilmiştir²⁶.

H. pylori, primer olarak mide antrumunda kolonize olur. Genellikle mukus tabakasının altında gastrik epitel üzerinde bulunur ve çok nadir olarak intrasellüler gözlenir. Gastrik enflamasyonun mekanizması henüz tam anlaşılammıştır, ancak *H. pylori*'de bulunan üreaz enzimi, gastrik mukozal hasarın bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Üreaz, gastrik mukoza yüzeyindeki üreyi, amonyak ve bikarbonata parçalar. Açığa çıkan amonyak gastrik mukozal epitel hücrelerine toksik olması yanında, mukozal yüzeyde pH'yı artırır ve mukus sekresyonu gibi gastrik epitel fonksiyonlarını da bozar¹⁰. Duyarlı bir kişide, *H. pylori* enfeksiyonundan sonra kronik aktif gastrit, duodenal ve gastrik ülser, gastrik kanser ve MALT lenfoma gelişebilir (Şekil 1)²⁷⁻²⁹.



Şekil 1. *H. pylori* enfeksiyonunun doğal gidişi.

Genomu 1997 yılında tanımlanan *H. pylori*'nin en önemli iki geni, *vacA* ve *cagA*'dır. *VacA* geni, bakteri tarafından üretilen major ekzotoksin olan *vac-A*'yı (vakuolize edici toksin) kodlar²⁵. Çoğu *H. pylori* suşu *vacA* genini taşısa da, yaklaşık %60'ı bu proteini üretmez. *VacA* ökaryotik hücrelerde vakuolizasyona, endozomal/lizozomal fonksiyonların bozulmasına, apoptozise, IL-2 sekresyonunun ve T hücre proliferasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır^{30,31}. *VacA*'nın duodenal ülser ve gastrik kanser gelişmesinde önemli bir virülans faktörü olduğu düşünülmektedir. *CagA* geni, *cag-A* proteinini (sitotoksin ilişkili gen ürünü A-cytotoxin-associated gene product A) kodlar ve *H.pylori* suşlarının yaklaşık %40'ı bu proteini üretemez. *CagA* pozitif suşların, *cagA* negatif suşlardan daha virülan olduğu düşünülmektedir. *CagA* gastrik epitel hücrelerinden nötrofil için kemotaktik faktörlerin sentezini stimüle eder ve *cagA* pozitif bir suşla oluşan enfeksiyonda konak tarafından verilen enflamatuvar yanıt daha şiddetlidir^{25,31-37}.

Adezinler (*babA*, *sabA*, *alpAB* ve *oipA*), *dupA* (duodenal ulcer promoting gene), *cagE* (cytotoxin-associated gene product E), nötrofil aktive eden protein ve bazı bakteriyel membran proteinleri hastalık gelişiminde önemli olan diğer virülans faktörleridir^{10,25,31,38}.

H. pylori'nin gastrik epitel hücrelerine temasından sonra konak tarafından salgılanan sitokinler (nötrofil kemotaktik faktör gro-alfa, interlökin [IL]-8) damardan mukozaya nötrofil ve makrofaj geçişinde ve dolayısıyla enflamasyon oluşumunda ana role sahiptirler. Mononükleer hücreler ve endotel hücreleri de T lenfositler için selektif sitokinleri salgılayarak (protein-10, monokin), T lenfositlerinin mukoza içine gelmesini sağlar³⁷.

H. pylori, hidroklorik asit sentezleyen mide parietal hücrelerini, gastrin (G hücresi) ve somatostatin (D hücresi) sentezleyen hücreleri etkileyen bazı biyoaktif faktörler salgılar. *H. pylori* D hücrelerini inhibe ederken, G hücrelerini stimüle etmektedir³⁹.

H. pylori enfeksiyonunun patogenezinde en iyi tanımlanmış konak özelliği IL-1 genotipidir: IL-1B31T ve IL-1RN2 allele sahip olan bireylerde gastrik kanser gelişme riski yüksektir. Bu genotipe sahip olan bireyler, enfeksiyon durumunda daha yüksek oranda IL-1 sentez ederler ve bu da daha şiddetli enflamasyona neden olarak parietal hücrelerin asit üretiminde inhibisyonuna neden olur⁴⁰.

Fizik Bulgular

H. pylori enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyona özgül klinik bir semptom yoktur. Akut enfeksiyonda bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi özgül olmayan belirtiler ortaya çıkabilir. Kronik enfeksiyonlarda epigastrik ağrı, dispeptik semptomlar, sabah açlık hissi veya ağız kokusu, bulantı, kusma, retrosternal yanma ve ishal gibi belirtiler görülmektedir^{41,42}.

H. pylori enfeksiyonu ile gastrit, peptik ülser ve gastrik karsinom arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli kanıtlar olmasına karşın, çocuklarda *H. pylori* ve tekrarlayan karın ağrısı (TKA) arasında bir ilişki olup olmadığı hala tartışmalı bir konudur^{10,43-47}. Bazı yayınlarda, TKA olan çocuklarda sadece peptik ülser varlığında eradikasyonun yararlı olduğu bildirilse de, hastanemizde yapılan çalışmalarda, TKA olup *H. pylori* eradikasyonu sağlanan hastalardaki klinik iyileşme oranının, eradikasyon sağlanmayan hastalardan daha fazla olduğu gözlenmiştir^{48,49}. Başka bir derlemede de *H. pylori* pozitif olan non-ülser dispepsi hastalarında eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir⁵⁰. *H. pylori* eradikasyon tedavisi, peptik ülser hastalığı gelişimini önlemektedir^{51,52}. Çocuklarda hala TKA tanımlamasında kavram karmaşası olduğundan, TKA yakınması ile gelen bir çocukta *H. pylori* saptandığında, ülser olsun ya da olmasın, kanserojen olduğu kabul edilen bir mikroorganizmanın eradike edilmesinin doğru olduğunu düşünmekteyiz^{53,54}.

Primer duodenal ülser ile kronik veya tekrar eden semptomlar arasında kesin bir ilişki vardır. Kusma ve gece uykudan uyandıracak kadar şiddetli karın ağrıları olan hastalarda duodenal ülser hastalığı düşünülmelidir. Seyrek de olsa ülser çocuklarda hematemez ve/veya melena ile kendini gösterebilir. Endoskopik olarak ülser olduğu saptanan hastaların %90'ında karın ağrısı vardır ve bu hastaların %50'sinde karın ağrısı tek semptom olabilir. Karın ağrısı erişkinlerden farklı olarak her zaman yemekle birlikte olmaz. Ülsere bağlı kanama nedeniyle hematemez ve melena görülebilir. *H. pylori* enfeksiyonu olup enfeksiyonu eradike edilen duodenal ülserli çocuklarda, ülser iyileşir ve semptomlar düzelir. *H. pylori* eradike edilmeden sadece ülser tedavi edilirse tekrarlama riski yüksektir⁵⁵⁻⁵⁹.

Gastroösefageal reflü hastalarında (GÖRH) yapılan çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı genel popülasyona göre daha düşük

bulunmuştur. Reflü ösefajit, erozif ösefajit, Barrett ösefajiti, ösefagusda adenokarsinom sıklığının *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda, olmayanlara göre göre daha az oranda olduğu saptanmıştır. *H. pylori* eradikasyonu yapılan hastalarda da reflü semptomlarında artış olmaktadır. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, *H. pylori* enfeksiyonunun mide pH'sını yükseltmesine bağlı olduğu düşünülmektedir⁶⁰⁻⁶⁴.

H. pylori enfeksiyonu ileri yaşlarda MALT lenfoma ve gastrik adenokarsinoma neden olmaktadır. Prekanseroz lezyon olarak kabul edilen gastrik glandüler atrofi ve intestinal metaplazi çocuklarda tanımlanmıştır, ancak şimdiye kadar hiçbir çocukta kanser gelişimi bildirilmemiştir. Bu nedenle, çocuklarda ortaya çıkan bu lezyonların yıllar sonra displazi ve maliniteye neden olduğu düşünülmektedir^{65,66}.

H. pylori enfeksiyonu mideye sınırlı bir enfeksiyon olsa da sistemik immün yanıtı artırmaktadır. Bu da gastrointestinal sistem dışında da hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini

daha da iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Tanıda kullanılan testleri, invaziv olmayan ve invaziv olmak üzere iki gruba ayırabiliriz (Tablo I). Bu testlerin hiç biri tek başına, *H. pylori*'yi saptamak için tam olarak %100 duyarlı ve özgül değildir ve eğer mümkünse tanı için iki testin kombine edilmesi önerilmektedir⁷³. Testler deneyimli kişiler tarafından uygun şekilde yapılırsa, duyarlılıkları ve özgüllükleri artar. Bugün radyografik yöntemlerin *H. pylori* enfeksiyonu veya ona ikincil gelişen gastrit ve ülser tanısında yeri yoktur. Ancak komplikasyon geliştiği düşünülen durumlarda yardımcı olarak kullanılabilirler^{56,74}.

İnvaziv olmayan testler

Üre Nefes Testi (Urea Breath Test "UBT"): UBT, çocuklarda ve erişkinlerde, *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı için kullanılan güvenilir bir yöntemdir⁷⁵⁻⁷⁸. Çocuklarda testin doğruluk oranı %96.2-100'dur^{48,79,80}. Oral alınan C13 veya C14 ile işaretlenmiş üreinin midedeki

Tablo I. Tanı yöntemleri.

İnvaziv olmayan testler	İnvaziv testler
Üre Nefes Testi	Üst gastrointestinal sistem endoskopisi
Fekal Antijen Testi	Üreaz Testi
<i>H. pylori</i> serolojisi	Histopatoloji
	Kültür
	PCR

düşünmektedir. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla ilişki kurmak, elde edilen bilgiler ışığında oldukça zordur, ancak büyüme geriliği, bazı hematolojik hastalıklar (demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemi, vitamin B12 eksikliği ve megaloblastik anemi, idiopatik trombositopenik peripura), immünolojik ve allerjik hastalıklar (ürtiker, Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, seronegatif spondiloartropatiler ve Sjögren sendromu), koroner arter hastalığı ve diğer bazı hastalıkların (Alzheimer hastalığı, Guillain-Barré sendromu) patogeneğinde rol oynadığını konusunda bazı çalışmalar vardır, ancak bunlar halen araştırılmakta olan konulardır⁶⁷⁻⁷².

Tanı

H. pylori tanısını koyduracak özgül belirti ve bulgu yoktur. Bu nedenle düşünülen hastalarda *H. pylori* varlığı ancak laboratuvar olarak gösterilebilir. Uygun testlerin gelişmesiyle birlikte, *H. pylori* enfeksiyonunun epidemiyolojisi, gastrik ve duodenal ülser patofizyolojisindeki rolü

H. pylori'nin üreaz enzimi tarafından parçalanması ile ortaya çıkan karbondioksitin kana geçerek solunum yoluyla atılması temeline dayanır. Eğer midede üreaz aktivitesi varsa, solunum yoluyla atılan işaretli karbonun yoğunluğu bazal değere göre artar. C13'lü üre doğal, radyoaktif olmayan, daha stabil olan izotoptur ve çocuklar için daha uygundur. Ancak pahalıdır ve mass spektrofotometre'ye gereksinim vardır. Büyük çocuklarda %100'e yakın duyarlı ve %92 özgüldür. İki yaşından küçük çocuklarda özgüllük azalır⁷⁶. Enfekte olmayan çocukların belirlenmesinde ve tedavi alan hastalarda *H. pylori* eradikasyonunun sağlanıp sağlanmadığını gösterilmesinde önemli bir testtir. Antibiyotik kullanımı, bizmut, H2 reseptör blokerleri ve proton pompası inhibitörü (PPI) kullanımı da yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Oral kavitede bulunan bakterilerin üreaz aktivitesi olması yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceğinden test öncesi ağız suyla çalkalanmalıdır⁷³.

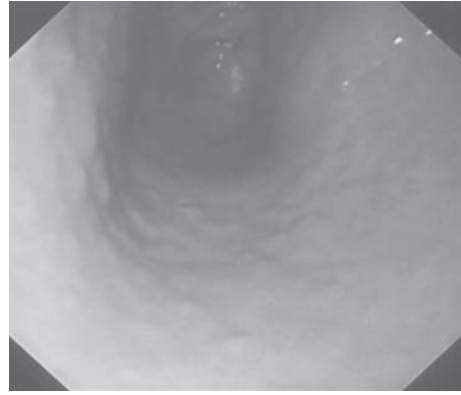
Fekal antijen testi: Poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılarak, EIA enzyme immunoassay (EI) yöntemiyle gaitada *H. pylori* antijeninin saptanması temeline dayanır. Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında ve tedavi sonrası eradikasyon sağlanıp sağlanmadığını göstermek için kullanılabilir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü kullanılan yöntemlere göre değişmektedir. Monoklonal antikor kullanılarak yapılan test, poliklonal antikor kullanılarak yapılan testten daha duyarlı (%96'ya karşılık %91) ve özgüldür (%97'ye karşılık %93). Ancak tedavi sonrasında kullanıldığında duyarlılık (%86) ve özgüllük (%92) oranlarının azaldığı bildirilmiştir^{79,81-84}. Dışkıda *H. pylori* antijeni tedaviden iki hafta sonra negatifleşmektedir⁸⁵. Antibiyotik kullanımı, PPI ya da bizmut preparatları, *H.pylori*'yi baskılayabileceğinden, yanlış negatif sonuçlara neden olabilir⁸⁶.

***H. pylori* serolojisi:** Serolojik testler hastanın halen enfekte olup olmadığını her zaman göstermez ve bugün daha çok toplumda *H. pylori* enfeksiyonu prevalansını belirlemek için kullanılmaktadır. *H. pylori*'ye karşı oluşan IgG yapısındaki antikorlar ELISA yöntemiyle saptanmaktadır. Testin duyarlılığı %88-95, özgüllüğü %86-95 arasındadır⁸⁷. On iki yaşının altındaki çocuklarda antikor titresi düşük düzeylerde olabileceğinden, yanlış negatif sonuçlar verebilir. Ayrıca *H. pylori* eradikasyonundan sonra da uzun süre antikor titresi yüksek düzeyde kalabilmektedir. Tükürük ve idrardan spesifik IgG, serumda spesifik IgA düzeylerine bakılabilir, ancak pratik olarak kullanılan yöntemler değildir⁸⁸⁻⁹².

İnvaziv testler

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi: Bebeklerde dahi uygulanabilen, gastrit ve ülserle ait bulguları doğrudan görebilmemizi sağlayan bir işlemdir. İşlemin kendisi doğrudan *H. pylori* tanısı koydurmaz, fakat alınan doku örneklerinde yapılacak incelemelerle hem *H. pylori* olup olmadığı saptanabilir, hem de kültür, tiplendirme, antibiyotik direnci gibi işlemler yapılabilir. Karın ağrısının ösefajit, Ülser-dışı dispepsi gibi diğer nedenlerinin tanısına da yardımcı olur^{93,94}.

Çocuklarda antrumda nodüler görünümün olması *H. pylori* enfeksiyonu için tipiktir⁹⁵ (Şekil 2). Yaş büyüdükçe *H. pylori* için tipik olan bu görünümün sıklığı azalır ve erişkinlerde hemen hemen hiç görülmez. Endoskopik olarak



Şekil 2. Antrumda nodüler görünüm.

bazı görünümlemler gastrit olarak değerlendirilse de gastrit tanısı histolojik bir tanı olup doğrudan endoskopik görünüme göre değerlendirme yapılmamalıdır. Gastrik veya duodenal peptik ülser tanısında ise en duyarlı yöntem endoskopidir. Genellikle ülser yuvarlak veya oval, üzeri beyaz bir membranla kaplı, etrafında hiperemik ve hafif kabarık görünümündedir. Ülser kanıyorsa aktif olarak kanadığı ve bazen kanayan damarın kendisi görülebilir. Kanamış fakat endoskopi sırasında kanaması durmuş ülserlerin zemini kahverengi olabileceği gibi üzerinde pıhtı da görülebilir. Duodenal ülser, pilorda spazma ve pilor çıkışında darlığa neden olabilir. Ancak duodenal ülser erişkinlerden çok daha nadir görülmektedir. Ülser-dışı dispepsi olan hastalarda, duodenumda *H. pylori* kolonizasyonu varsa, bu hastalar yüksek derecede ülser gelişme riski taşımaktadır⁹⁶.

Üreaz testi: *H. pylori*'nin üreaz üretmesi, dolaylı yolla gösterilmesine olanak sağlar. Testin duyarlılığı, gastrik bakteri yüküne bağlıdır. Üreaz testi hızlı ve özgüldür, ancak duyarlılığı tedavi sonrası düşüktür⁹⁷. Antrumdan alınan doku, içerisinde fenol kırmızısı ve üre içeren özel ortama konduğunda, ürenin parçalanması ve pH değişikliği sonucu 30 dakika içinde renk değişikliği meydana gelir. Bakteri yoğunluğunun az olduğu durumlarda 24 saat sonra da bu değişiklik ortaya çıkabilir. Çocuklarda da bakteri yoğunluğu az olabileceğinden, duyarlılığı erişkinlere göre daha azdır ve geç reaksiyon gözlenebilir. Testin duyarlılığı %89-98, özgüllüğü %93-100 arasında değişmektedir^{8,73,98-100}.

Histopatolojik incelemeler: Warthin-Starry gümüş, Giemsa, cresyl violet ve Hemotoksilen-Eosin ile boyanarak *H. pylori* doğrudan gösterilebilir. Gümüş ile boyama en iyi tekniktir, ancak pahalı olduğundan rutin olarak kullanılmaz.

Histolojik inceleme ile sadece bakteri gösterilmeyip gastrit olup olmadığı ve varsa sınıflandırılması ve derecelendirmesi de yapılabilir. En çok kullanılanı Sydney sistemidir¹⁰¹. *H. pylori*, kronik superfisiyal gastritin en yaygın nedenidir. *H. pylori* ile olan bir enfeksiyonda kronik gastrit geliştikten sonra atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ve son olarak gastrik adenokarsinom gelişebilir. Bu basamaklar çok yavaştır ve herhangi bir basamakta durabilir¹⁰². Enfeksiyonun tedavisi ile histolojik bulgulara geriler.

Kültür: Teorik olarak en güvenilir tanı yöntemidir. Antibiyotik duyarlılık testinin yapılmasını ve bakterinin özelliklerinin belirlenmesini sağlar. Eğer kültür, alınan doku uygun nakil ortamında ve en kısa sürede ulaştırılarak deneyimli bir laboratuvarında yapılırsa duyarlılığı %95'e erişmektedir⁸. Kanlı agara ekilen *H. pylori*, 5-7 günde üremeye başlar. Çocuklarda bakteri sayısı az olabileceğinden daha uzun süre beklenebilir. Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif; hippuran ve nitrat redüksiyonu negatiftir¹⁰³.

Moleküler yöntemler: Son yıllarda, *H. pylori* tanısında moleküler metodların gelişmesi, mikroorganizmanın üretilmesindeki zorlukların üstesinden gelme olanağı sağlamıştır. Özellikle PCR tanısal yöntemler arasında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır⁷³. *H. pylori*, gastrik biyopsi örneği, dışkı ve tükürük gibi sıvılardan PCR yöntemiyle gösterilebilir. Duyarlılığı %85-96, özgüllüğü %90-100 arasındadır^{8,9,104}. PCR ile klaritromisin direnci de araştırılabilir; duyarlılığı ve özgüllüğü %98'dir¹⁰⁵.

Tedavi

Bir bakteri olması nedeniyle *H. pylori* tedavisinin temeli antibiyotiklerdir. Çocuklarda *H. pylori* eradikasyon oranı düşüktür ve reenfeksiyon sıklığıdır. Eradikasyon için çeşitli tedavi protokolleri kullanılmaktadır. Bugün için yaygın kabul gören bir PPI ve iki antibiyotik birliğinde kullanıldığı üçlü tedavidir. En sık birlikte kullanılan antibiyotikler ise klaritromisin ve amoksisilin'dir. Üçlü tedavinin süresi de halen tartışmalı olup merkezlere göre 7-14 gün süreyle verilmektedir. Hızla gelişen direnç sorunu nedeniyle, ülkeden ülkeye/bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, üçlü tedavi alan hastaların %10-45'inde *H. pylori* eradike edilememektedir. Eradikasyonu etkileyen diğer faktörler ise tedaviye uyumun yeterli olmaması, yan etkiler nedeniyle ilaçların yeterli sürede alınmaması olarak sayılabilir. Ünitimizde

yapılan değişik zamanlardaki değerlendirmelerde metronidazol direnci %36.4, klaritromisin direnci ise %31 olarak saptanmıştır⁶⁷. Artan direnç oranıyla birlikte bu antibiyotiklerin kullanıldığı tedavi rejimlerinde eradikasyon oranı da düşmektedir. İlk tedavi kürü ile bakterinin eradike edilemediği hastalarda değişik kombinasyonlar kullanılabilir. Bizmut tuzları, PPI ve iki antibiyotik birliğinde kullanıldığı dörtlü tedavi sık kullanılan kombinasyonlardan biridir. Dörtlü tedavide en sık birlikte kullanılan iki antibiyotik tetrasiklin (Sekiz yaşından büyük çocuklarda) ve metronidazol'dür. Ülkemiz açısından değerlendirildiğinde, tedavide artan metronidazol direnci göz önüne alınmalıdır. Ancak dörtlü tedavi ile elde edilen eradikasyon oranı da yeterli değildir. Antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi ve tüm hastalarda tam kür sağlanamaması nedeniyle *H. pylori* enfeksiyonu için yeni tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. Direnç durumu göz önünde tutularak verilen üçlü tedavi kombinasyonları ile eradikasyon oranlarının arttığı bildirilmektedir. İkinci basamak eradikasyon tedavisi olarak "Omeprazol+Bizmut ut+Amoksisilin+Nifuratel veya Furazolidone verilerek eradikasyon oranları sırayla %89 ve %87 olarak bildirilmiştir. Günümüzde üçüncü basamak kür tedavileri tartışılmaktadır. Özellikle kinolon grubu antibiyotikler, erişkinlerde ikinci ve üçüncü basamak tedavi rejimlerinde önerilmektedir. Ancak çocuk hastalarda kullanımı sınırlıdır^{10,106-112}. En iyisi gereksiz antibiyotik kullanımını en aza indirerek direnç gelişimini azaltmak ve ülkede *H. pylori* direnç durumunu belirli merkezlerde aralıklı olarak değerlendirerek, ülkeye özgü tedavi şemalarını geliştirmektir.

Gelişmekte olan ülkelerdeki bir diğer sorun da eradikasyon sonrası bakterinin tekrar alınmasıdır. Özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda reenfeksiyon oranı oldukça yüksektir^{10,106,113}. *H. pylori* tedavisinde sık kullanılan antibiyotikler ve çocuklardaki dozları Tablo II'de verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1: 1273-1275.
2. Ahmed N. 23 years of the discovery of Helicobacter pylori: is the debate over? Ann Clin Microbiol Antimicrob 2005; 4: 17.
3. O'Donohoe JM, Sullivan PB, Scott R, et al. Recurrent abdominal pain and Helicobacter pylori in a community-based sample of London children. Acta Paediatr 1996; 85: 961-964.

Tablo II. Tedavide kullanılan ilaçlar.

	İlaç	Doz (mg/kg/gün)	Veriliş sıklığı	Sık görülen yan etkiler
Proton pompa inhibitörü	Omeprazol	1-3	1-2	Hipersensivite
	Lansoprazol	1-3	1-2	Hipersensivite
	Pantoprazol	0.5-1	1-2	Hipersensivite
Antibiyotik	Amoksisilin	50	2-3	Hipersensivite, GİS yan etkileri
	Klaritromisin	15	2	GİS yan etkileri, QT uzaması
	Metronidazol	30	3	Ağızda metalik tat, GİS yan etkileri, kemik iliği süpresyonu
	Doksisiklin	2*	1	Bulantı, fotosensivite, hepatik disfonksiyon
	Bizmut	8	3-4	Siyah dışkı, dilde renk değişimi, bulantı ve kusma, salisilat tuzlarının toksisitesini artırır
	Siprofloksasin	10-15	2	GİS ve hematolojik yan etkiler

*Sekiz yaşın üzerindeki çocuklarda.

- Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992; 166: 149-153.
- Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002; 359: 931-935.
- Kupcinskas L, Malferttheiner P. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter* 2005; 10: 26-33.
- Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2005; 10: 47- 53.
- Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720- 741.
- Li C, Ha T, Chi DS, et al. A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces - evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2142-2149.
- Chelimsky G, Blanchard SS, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* in children and adolescents. *Adolesc Med Clin* 2004; 15: 53-66.
- Kikuchi S, Dore MP. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10: 1-4.
- Fujimura S, Kato S, Kawamura T. *Helicobacter pylori* in Japanese river water and its prevalence in Japanese children. *Lett Appl Microbiol* 2004; 38: 517- 521.
- Shmueli H, Samra Z, Ashkenazi S, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with *Shigella* gastroenteritis in young children. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2041-2045.
- Webb PM, Knight T, Greaves S, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308: 750-753.
- Malcolm CA, MacKay WG, Shepherd A, Weaver LT. *Helicobacter pylori* in children is strongly associated with poverty. *Scott Med J* 2004; 49: 136-138.
- Farrell S, Doherty GM, Milliken I, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 149-152.
- Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, et al. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-582.
- McCallion WA, Murray LJ, Bailie AG, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut* 1996; 39: 18- 21.
- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501.
- Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870-1873.
- Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 3-15.
- 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: 156-158.
- Altuglu I, Sayiner AA, Ozacar T, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a pediatric population. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 125-127.
- Alm RA, Ling LS, Moir DT, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999; 397: 176-180.

25. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547.
26. Han SR, Zschausch HC, Meyer HG, et al. *Helicobacter pylori*: clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3646-3651.
27. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
28. Alexander GA, Brawley OW. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric cancer. *Mil Med* 2000; 165: 21-27.
29. Wotherspoon AC. A critical review of the effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric MALT lymphoma. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 494-498.
30. Satin B, Del Giudice G, Della Bianca V, et al. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med* 2000; 191: 1467-1476.
31. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10: 14-20.
32. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996; 173: 1171-1175.
33. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, et al. Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 1998; 28: 37-53.
34. Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 14648-14653.
35. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-2115.
36. Saltık İN, Demir H, Engin D, et al. The *cagA* status of *Helicobacter pylori* isolates from dyspeptic children in Turkey. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 3: 147-149.
37. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186.
38. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005; 128: 833-848.
39. Graham DY, Lew GM, Lechago J. Antral G-cell and D-cell numbers in *Helicobacter pylori* infection: effect of *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 1993; 104: 1655-1660.
40. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
41. Leung WK, Siu KL, Kwok CK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2881-2884.
42. Saltık İN, Demir H, Koçak N. Functional dyspepsia in Turkish children. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21: 235.
43. Gormally SM, Prakash N, Durnin MT, et al. Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1995; 126: 753-756.
44. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 1998; 101: 634-637.
45. MacArthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995; 273: 729-734.
46. Ashorn M, Rago T, Kokkonen J, et al. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 646-650.
47. Kalach N, Mention K, Guimber D, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics* 2005; 115: 17-21.
48. Ozcay F, Kocak N, Saltık Temizel İN, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004; 9: 242-248.
49. Ozen H, Dinler G, Akyon Y, et al. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001; 6: 234-238.
50. Singh M, Prasad KN, Yachha SK, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 227-233.
51. Chelimsky G, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection in children: update. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 460-462.
52. Farkkila M, Sarna S, Valtonen V, et al. Does the 'test-and-treat' strategy work in primary health care for management of uninvestigated dyspepsia? A prospective two-year follow-up study of 1552 patients. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 327-335.
53. Demir H, Gürakan F, Özen H, et al. Peptic ulcer disease in children without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; 7: 111.
54. Saltık İN, Koçak N, Özen H, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 504.
55. Murphy MS, Eastham EJ. Peptic ulcer disease in childhood: longterm prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 721-724.
56. Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA, et al. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. *Pediatrics* 1988; 82: 410-414.
57. Goggin N, Rowland M, Imrie C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. *Arch Dis Child* 1998; 79: 502-505.
58. Murphy MS, Eastham EJ, Jimenez M, et al. Duodenal ulceration: review of 110 cases. *Arch Dis Child* 1987; 62: 554-558.

59. Huang FC, Chang MH, Hsu HY, et al. Long-term follow-up of duodenal ulcer in children before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 76-80.
60. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1652-1656.
61. Abe Y, Ohara S, Koike T, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the status of gastric acid secretion in patients with Barrett's esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1213-1221.
62. Weston AP, Sharma P, Mathur S, et al. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1657-1666.
63. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 733-744.
64. Özçay F, Gürakan F, Demir H, et al. *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in children. *Helicobacter* 2002; 7: 328-329.
65. Campbell DI, Thomas JE. *Helicobacter pylori* infection in pediatric practice. *Arc Dis Child Educ Pract Ed* 2005; 90: 25-30.
66. Usta Y, Saltık-Temizel İN, Özen H. Gastric atrophy and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 548.
67. Sood MR, Joshi S, Akobeng AK, et al. Growth in children with *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1025-1028.
68. Nilsson HO, Pietroiusti A, Gabrielli M, et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases--other *Helicobacters*. *Helicobacter* 2005; 10: 54-65.
69. Demir H, Saltık İN, Yüce A, Özen H, et al. Is there any relation between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia in children with celiac disease? *Helicobacter* 2004; 9: 284.
70. Özçay F, Demir H, Özen H, et al. Normal growth in young children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 102.
71. Demir H, Saltık İN, Koçak N, Yüce A, Özen H, Gürakan F. Subnormal growth in children with *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child* 2001; 84: 89-90.
72. Yetgin S, Demir H, Arslan D, Ünal S, Koçak N. Auto-immune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection effectivity during childhood. *Am J Hematol* 2005; 78: 318.
73. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10: 5-13.
74. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 538-545.
75. Logan RP, Polson RJ, Misiewicz JJ, et al. Simplified single sample 13 carbon urea breath test for *Helicobacter pylori*: comparison with histology, culture, and ELISA serology. *Gut* 1991; 32: 1461-1464.
76. Rowland M, Lambert I, Gormally S, et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1997; 131: 815-820.
77. Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, et al. Accuracy of the [13C]-urea breath test in diagnosing *Helicobacter pylori* gastritis in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 59-62.
78. Saltık İN, Demir H, Koçak N, Özen H, et al. Diagnostic accuracy of 13C-urea breath test for Turkish children with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 222-223.
79. Hino B, Eliakim R, Levine A, et al. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 519-523.
80. Mégraud F, European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005; 146: 198- 203.
81. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9: 347-368.
82. Kato S, Ozawa K, Okuda M, et al. Japan Pediatric *Helicobacter* Study Group. Multicenter comparison of rapid lateral flow stool antigen immunoassay and stool antigen enzyme immunoassay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2004; 9: 669- 673.
83. Kato S, Makayama K, Minoura T, et al. Comparison between the 13C-urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1045-1050.
84. Saltık İN, Erciş S, Koçak N, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test in children with recurrent abdominal pain. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2514-2515.
85. Oderda G, Rapa A, Marinello D, et al. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 203-206.
86. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of stool antigen test in posteradication assessment of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2440-2444.
87. Gürakan F, Koçak N, Yüce A. *Helicobacter pylori* serology in childhood. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 329-334.
88. Raymond J, Kalach N, Bergeret M, et al. Evaluation of a serologic test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 415-417.
89. Czinn SJ. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 132-134.
90. Lizza F, Oderda G, Maletta M, et al. Salivary immunoglobulin G assay to diagnose *Helicobacter pylori* infection in children. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3358-3360.
91. Alemohammad, MM, TJ, Foley TJ, Cohen H. Detection of immunoglobulin G antibodies to *Helicobacter pylori* in urine by an enzyme immunoassay method. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2174-2177.

92. Cutler AF S, Havstad CK, Ma et al. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 136-141.
93. Squires RH Jr, Colletti RB. Indications for pediatric gastrointestinal endoscopy: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 107-110.
94. Hargrove CB, Ulshen MH, Shub MD. Upper gastrointestinal endoscopy in infants: diagnostic usefulness and safety. *Pediatrics* 1984; 74: 828-831.
95. Ashorn M. What are the specific features of Helicobacter pylori gastritis in children? *Ann Med* 1995; 27: 617-620.
96. Pietroiusti A, Luzzi I, Gomez MJ, et al. Helicobacter pylori duodenal colonization is a strong risk factor for the development of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 909-915.
97. Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR, Goodwin CS, Blincow ED. Rapid urease test in the management of Campylobacter pyloridis-associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 200-210.
98. McNulty CA, Dent JC, Uff JS, et al. Detection of Campylobacter pylori by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. *Gut* 1989; 30: 1058-1062.
99. Tseng CA, Wang WM, Wu DC. Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 449-452.
100. Said RM, Cheah PL, Chin SC, Goh KL. Evaluation of a new biopsy urease test: Pronto Dry, for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 195-199.
101. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis-the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
102. Dixon, M. F. Histological responses to Helicobacter pylori infection: gastritis, atrophy and preneoplasia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 467-486.
103. Siu LK, Leung WK, Cheng AF, et al. Evaluation of a selective transport medium for gastric biopsy specimens to be cultured for Helicobacter pylori. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3048-3050.
104. Chattopadhyay S, Patra R, Ramamurthy T, et al. Multiplex PCR assay for rapid detection and genotyping of Helicobacter pylori directly from biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2821- 2824.
105. Schabereiter-Gurtner C, Hirschl AM, Dragosics B, et al. Novel real-time PCR assay for detection of Helicobacter pylori infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4512-4518.
106. Bytzer P, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2005; 10: 40-46.
107. Koçak N, Saltık İN, Özen H, et al. Lansoprazole triple therapy for Turkish children with Helicobacter pylori infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 614.
108. Özen H, Dinler G, Koçak N, et al. Re: Van der Wouden et al.: the influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-Helicobacter pylori regimens. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1590-1591.
109. Faber J, Bar-Meir M, Rudensky B, et al. Treatment regimens for Helicobacter pylori infection in children: is in vitro susceptibility testing helpful? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 571-574.
110. Nijevitch AA, Shcherbakov PL, Sataev VU, et al. Helicobacter pylori eradication in childhood after failure of initial treatment: advantage of quadruple therapy with nifuratel to furazolidone. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 881-887.
111. Street ME, Caruana P, Caffarelli C, et al. Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity based treatment in Helicobacter pylori infection: advantages and outcome. *Arch Dis Child* 2001; 84: 419- 422.
112. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1414-1419.
113. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al. Antimicrobial resistance, incidence and risk factors among Helicobacter pylori-infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1088-1094.