

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**REFLÜ ÖZEFAJİT GELİŞİMİNDE HELİKOBAKTER PYLORİ
ENFEKSİYONUNUN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Rahime KOÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yaşar DOĞAN**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Yaşar DOĞAN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasının her aşamasında desteğini ve yardımını gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Yaşar Doğan'a, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Erdal Yılmaz, Prof. Dr. Denizmen Aygün, Prof. Dr. Saadet Akarsu, Doç. Dr. Metin Kaya Gürgöze, Doç. Dr. Mehmet Kılıç ve Doç. Dr. Erdal Taşkın'a alınan biyopsi örneklerinin incelenmesinde yardımlarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim Hanifi Özercan'a, istatistiklerinin yapılmasında emeği geçen Dr. Levent Kaya'ya, birlikte çalıştığım süre içinde yardım ve dostluklarını gördüğüm asistan arkadaşlarıma, intern doktor arkadaşlarıma, hemşire ve klinik personeline her zaman yanımda olan, beni yalnız bırakmayan, desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim anneme, eşime ve canım kızım Eylül'e teşekkür ediyorum.

ÖZET

Reflü özefajit; mide içeriğinin özefagusu geri kaçması sonucu yakınma veya mukozal hasar olarak tanımlanmaktadır. Reflü özefajit gelişimindeki Helikobakter pylori enfeksiyonu etkisinin araştırılmasına dair tartışmalı yayınlar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalara göre reflü özefajit gelişiminde Helikobakter pylori enfeksiyonunun etken olduğu, bazı çalışmalarda ise etken olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızın amacı Helikobakter pylori pozitif ve negatif olgularda reflü özefajit sıklığının araştırılmasını ve Helikobakter pylori enfeksiyonunun reflü özefajit üzerine etkisini saptamaktır.

Ocak 2009 ile Aralık 2011 tarihleri arasında çocuk gastroenteroloji polikliniğine karın ağrısı, dispeptik yakınmalar, kusma, regürjitasyon yakınmaları, kronik öksürük, gelişme geriliği, kilo kaybı yakınmaları ile başvurmuş özefagogastroduodenoskopisi ve biyopsisi yapılan 228 'i kız 138'i erkek toplam 366 hasta çalışmaya alındı. Hastalar Helikobakter pylori pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Helikobakter pozitif 181 olgunun 82 (%45,3)'sinde reflü özefajit saptanırken 99 (%54,7)'ünde özefajit saptanmadı. Helikobakter pylori negatif 185 olgunun 94 (%50,8)'ünde reflü özefajit pozitif olarak saptanırken 91 (%49,2)'inde özefajit saptanmadı. Olguların ağırlık z skoru artışı ile Helikobakter pylori görülme sıklığının arttığı, ancak boy z skoru ile Helikobakter pylori görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı, ayrıca olguların ağırlık ve boy z skorlamaları ile reflü özefajit sıklığı arasında da anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptandı.

Yaş gruplarına göre Hp sıklığının karşılaştırılmasında da 11–18 yaş grubunda Hp sıklığında 5–10 yaş grubuna kıyasla artış olduğu saptandı. Yine 11–18 yaş arası 217 hastanın özefajit sıklığında 5–10 yaş arası 149 hastaya kıyasla artış olması da anlamlı olarak değerlendirildi. Helikobakter pylori ve reflü özefajit gelişim sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada reflü özefajit gelişiminde Helikobakter pylori enfeksiyonunun bir risk teşkil etmediği gösterilmiştir. Hp pozitifliği ile reflü özefajit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Reflü özefajit, Helikobakter pylori, görülme sıklığı

ABSTRACT

THE EFFECT OF OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON THE DEVELOPMENT OF REFLUX ESOPHAGITIS

Reflux esophagitis is defined as symptom or mucosal detriment which occurs as a result of esophagus reflux of gastric content. There are controversial publications concerning the investigating the effects of helicobacter pylori infection on the development of reflux esophagitis. According to some studies conducted, helicobacter pylori infection has been found as a factor on the development of reflux esophagitis; but in some other studies it has been found as a non-factor.

The aim of our study is to investigate the frequency of reflux esophagitis in helicobacter pylori positive and negative cases and to determine the effect of helicobacter pylori infection on the development of reflux esophagitis.

228 female and 138 male, at total 366 patients; who resorted to the child gastroenterology polyclinic between the dates January 2009 and December 2011 with the complaints of abdominal pain, dyspeptic symptoms, vomiting, regurgitation symptoms, chronic cough, growth retardation, weight loss; and whose esophagogastroduodenoscopy and biopsy have been carried out, have been included in the study. Patients have been separated in to two groups as helicobacter pylori positive and helicobacter pylori negative. Out of 181 helicobacter pylori positive cases, while 82 (%45,3) patients have been detected with reflux esophagitis, 99 (%54,7) patients have not been detected with esophagitis. Out of 185 helicobacter pylori negative cases, while in 94 (%50,8) reflux esophagitis has been detected as positive, 91 (%49,2) patients have not been detected with reflux esophagitis.

Furthermore, it has been found that helicobacter pylori frequency increases with the weight z scores of the cases, whereas there is no meaningful difference between height z scores and helicobacter pylori frequency; also it has been detected that there is no meaningful difference between height and weight z scores of the cases and the frequency of reflux esophagitis. And when the age groups and Hp frequency are compared, an increase has been detected in 11–18 age group in comparison with 5–10 age group. In addition, that there has been an increase in esophagitis frequency of 217 patients aged between 11–18 in comparison with 149

patients aged between 5–10 has been considered as meaningful. That the frequency of helicobacter pylori and reflux esophagitis increases with age has been found.

In conclusion, in that study we conducted, helicobacter pylori infection has been found not to pose a risk in development of reflux esophagitis; and any statistical meaningful difference between Hp positivity and reflux esophagitis has not been detected.

Key words: Reflux esophagitis, Helicobacter pylori, prevalence

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Reflü Özefajit	3
1.1.2. Epidemiyoloji ve Doğal Öykü	3
1.1.3. Patofizyoloji	3
1.1.4. Klinik	5
1.1.5. Tanı	5
1.1.5.1. Anamnez	5
1.1.5.2. Özefagoskopi	6
1.1.5.3. Özefagial Manometre	6
1.1.5.4. Uzun süreli pH ölçümü testi	6
1.1.5.5. Özefagografi	7
1.1.5.6. Sintigrafik inceleme	7
1.1.5.7. İmpedans Testi	8
1.1.5.8. Antisekretuar Tedaviye Yanıt	8
1.1.5.9. Özefagusta billurubin tayini	8
1.1.6. Tedavi	8
1.1.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Diyet	9
1.1.6.2. Asit-Baskılayıcı Tedaviler	9
1.1.6.3. Prokinetik Tedavi	9
1.1.6.4. Yüzey Ajanlar	10
1.1.6.5. Cerrahi Tedavi	10
1.1.7. Reflü Özefajitin Komplikasyonları	10
1.2. Helikobakter Pylori	11
1.2.1. Tarihçe	11

1.2.2. Yapısı ve Mikrobiyolojik özellikleri	11
1.2.3. Prevalansı	12
1.2.4. Histopatolojik değişiklikler	12
1.2.5. İlişkili Hastalıklar	13
1.2.6. Tanı Yöntemleri	15
1.2.7. Tedavi	17
2. GEREÇ VE YÖNTEM	19
2.1. İstatistik	20
3. BULGULAR	21
4. TARTIŞMA	28
5. KAYNAKLAR	31
6. ÖZGEÇMİŞ	40

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Reflü özefajitin komplikasyonları	11
Tablo 2.	Özefajitte Endoskopik Evreleme	20
Tablo 3.	Olguların demografik özellikleri	21
Tablo 4.	Olguların polikliniğe getirilme esnasındaki yakınmaları	21
Tablo 5.	Olguların endoskopik bulguları	22
Tablo 6.	Olguların patolojik dağılımları	23
Tablo 7.	Olguların endoskopi ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması	23
Tablo 8.	Olguların cinsiyetine göre Helikobakter pylori görülme sıklığı	24
Tablo 9.	Helikobakter pylori pozitif ve negatif olgulardaki yaş, vücut ağırlığı ve boy median değerlerinin karşılaştırılması.	24
Tablo 10.	Olguların ağırlık z skoru ile H. pylori sıklığının karşılaştırılması	24
Tablo 11.	Olguların boy z skoru ile H. pylori sıklığının karşılaştırılması	25
Tablo 12.	Olguların ağırlık z skoruna göre reflü özefajit görülme sıklığı	25
Tablo 13.	Olguların boy z skoruna göre reflü özefajit görülme sıklığı	25
Tablo 14.	Helikobakter pylori pozitif ve negatif olgularda reflü özefajit sıklığı	26
Tablo 15.	Helikobakter pylori pozitif ve negatif olgulardaki endoskopik bulgular	27
Tablo 16.	Olguların yaş grupları ile H.pylori sıklığının karşılaştırılması	27
Tablo 17.	Çalışmaya katılan olguların yaş grupları ile özefajit sıklığının karşılaştırılması	27

KISALTMALAR LİSTESİ

AÖS	: Alt özefagial sfinkter
ELİZA	: Enzyme linked immunosorbent assay
GÖR	: Gastroözefagial reflü
GÖRH	: Gastroözefagial Reflü Hastalığı
H2RB	: Histamin-2 reseptör blokörleri
Hp	: Helikobakter pylori
n	: Örnekleme sayısı
p	: Anlamlılık düzeyi
PHSA	: Helikobakter pylori stool antigen
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
TLESRs	: Geçici alt özefagial sfinkter gevşemesi fenomenini

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

Gastroözefagial reflü (GÖR) mide içeriğinin istemsiz olarak özefagusa kaçmasıdır. Bu geçişin yakınmalara ve komplikasyonlara yol açmasına ise Gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH) denir. Klinik olarak regürjitasyon, özefajit, davranış bozukluğu, solunum sistemi bozuklukları ve nörolojik bulgulara rastlanabilir (1). Çocuklarda hastalığın prevalansı %1–8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2). Patogenezinde alt özefagus sfinkter hipotonisi, geçici alt özefagus sfinkter relaksasyonları, perisfinkterik desteğin hatalı oluşu, midede basınç ve/veya volüm artışı, mide boşalım zamanının uzaması, özefagus mukoza direncinin bozulması gibi birçok faktör sorumlu tutulmuştur (3). Her ne kadar mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa bile genetik, çevresel (sigara, diyet), anatomik, hormonal ve nörojenik olaylarla ilgili olduğu gösterilmiştir (4). Gastroözefagial reflü hastalığının pirozis, regürjitasyon, disfaji, odinofaji ve geçirti gibi klasik yakınmaların yanında nonkardiyak göğüs ağrısı, pulmoner (astım, apne, bronşit, atelektazi, aspirasyon pnömonisi ve pulmoner fibrozis) ve kulak burun boğaz ile ilgili yakınmalar (özellikle sabahları ses kalınlaşması, vokal kord granülomu, kronik öksürük, larinks kanseri, halitozis ve dişte mine kaybı) nedeni de olabilmektedir (5). Tanısını koymada baryumlu özefagografi, üst gastrointestinal grafi, alt özefagus sfinkter basıncının manometrik değerlendirilmesi, Gastroözefagiyal sintigrafi, uzun süreli pH ölçümü testi, endoskopi, biyopsi, impedans testi ve özefagusta billuribin tayini gibi yöntemlerden faydalanılır (6). GÖR' ye bağlı özefagus zedelenmesini göstermede en güvenilir yöntem endoskopik inceleme sırasında alınan biyopsinin histopatolojik incelemesidir (2). Tedavide yakınmaların hafif olduğu süt çocuklarında, sık ve az miktarda beslenme yatak başının yükseltilmesi ve sol yan pozisyonda yatma yeterli olabilir. Mamaların pirinç veya yulaf unu ile koyulaştırılması kusma sayısını azaltmak ile birlikte reflü sıklığını etkilememektedir. Tedavide Histamin -2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri etkin ve güvenli seçeneklerdir. Prokinetiklerin terapötik etkinlikleri tartışmalıdır. Etkinliği kanıtlanmış tek prokinetik olan sisaprid ise kardiyak aritmilere neden olabilmesi nedeniyle tercih edilmemektedir. Medikal tedaviye dirençli ve ciddi komplikasyonların görüldüğü olgularda cerrahi tedavi düşünülmektedir. Nissen funduplikasyonu en sık uygulanan

cerrahi yöntemdir (1). Reflü özefajitli hastalarda büyüme geriliği, apne, bradikardi, astım, yineleyen pnömoni, stridor, özefajit, özefagial striktür, barret özefagusu gelişmesi gibi komplikasyonlara rastlanabilir (7).

Gastroözefagiyal reflü gelişimindeki Helikobakter pylori enfeksiyonu etkisinin araştırılmasına dair tartışmalı yayınlar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalara göre Gastroözefagiyal reflü gelişiminde Helikobakter pylori enfeksiyonunun etken olduğu, bazı çalışmalarda ise etken olmadığı tespit edilmiştir. Helikobakter pylori enfeksiyonu ile enfekte bireylerde reflü hastalığının uzun süre proton pompa inhibitörü ile tedavisinin gastrik atrofik değişiklikleri hızlandırabileceği yönündedir. Gelişen gastrik atrofi azalmış asit sekresyonu ile reflüyü azaltabilir. Fakat duoedenal ülserlerde Helikobakter pylori eradikasyonu sonrası bazen reflü yakınmaları kötüleşebilir. Ancak kabul gören ve fikir birlikteliği olan görüş GÖRH'da uzun süreli antisekretuar tedavi kullanımında gastrik atrofi gelişimini önlemek için Helikobakter pylori eradikasyonudur (8).

Helikobakter pylori enfeksiyonu eradikasyonu yapılan hastalardaki reflü semptomlarının artış nedeni de tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, Helikobakter pylori enfeksiyonunun mide pH'sını arttırmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (9). Batı toplumlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda GÖRH ve komplikasyonları artarken Helikobakter pylori enfeksiyonunu ve eşlik eden hastalık (peptik ülser, distal gastrik kanser) insidansı azalmaktadır. GÖRH' nin Helikobakter pylori eradikasyonu sonrası arttığına dair veriler mevcuttur (10). Tamamı gastritli hastalardan oluşan bir çalışmada; Helikobakter pylori negatif olgularda reflü özefajit saptanan hastaların antrum ve fundusunda kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde daha az kronik gastrit saptanmıştır. Gastrik atrofi'nin reflü özofajit saptanan hastalarda görülüş sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermemiştir. Ayrıca bu çalışmaya göre reflü özofajit saptanan hastalarında kronik gastrite daha sık rastlanmamıştır (11).

Helikobakter pylori enfeksiyonu ile reflü özofajit arasındaki ilişki ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen bu konu tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu çalışmamızın amacı Helikobakter pylori enfeksiyonu pozitif ve negatif olgulardaki reflü özofajit sıklığını saptamaktır.

1.1.1. Reflü Özefajit

Gastroözefagial Reflü (GÖR): Mide içeriğinin istemsiz olarak özofagusu kaçmasıdır (1). Sağlıklı süt çocuklarında, çocuk ve erişkinlerde gün boyu fizyolojik olarak oluşabilir. Bu geri kaçışlar asemptomatik, kısa süreli ve distal özofagusu geçmemektedirler. Şayet bu geri kaçışlar çocukta bazı yakınmalara yol açıp yaşam kalitesini negatif yönde etkileyip, patolojik sekellere yol açıyorsa Gastroözefagial Reflü Hastalığından (GÖRH) söz edilir (2).

GÖRH: Mide içeriğinin özofagusu geri kaçışı nedeni ile oluşan rahatsız edici şikâyet ve komplikasyonların görüldüğü klinik bir tablodur (12). Sık görülen ve yaşam kalitesini negatif yönde etkileyen bir durumdur (13). GÖRH en az 6 ay süre ile devam eden haftada 1 ya da daha sık regürjitasyon yakınmaları ile karşımıza çıkan bir tablodur. (14).

Reflü Özefajit: Mide içeriğinin özofagusu geri kaçışı sonucu oluşan semptom veya mukozal hasar olarak tanımlanmaktadır (15).

Faringolaringeal reflü: Mide içeriğinin üst özefagial sfinkteri de aşarak farinks ve larinkse ulaşarak bu bölgelerde asite bağlı hasar oluşturmasıdır. Bu durumun erişkinlerdeki tek bir epizodu patolojik olarak değerlendirilirken çocuklardaki birkaç epizot normal olarak değerlendirilebilir (16).

1.1.2. Epidemiyoloji ve Doğal Öykü

Gastroözefagial reflü hastalığı sıklığının Amerika'da ortalama %1–8 oranında olduğu düşünülmektedir (2). Genetik, çevresel, anatomik, hormonal ve nörolojik faktörler etiolojide rol oynayan bazı faktörlerdir (4). Bebeklerde görülen reflü hayatın ilk birkaç ayında bulgu vermeye başlar, 4. ay civarında pik yapar, çoğunlukla 12–24. aylarda tamamen geriler. Daha büyük çocuklarda ise şikâyetler erişkinlerdekini andırır şekilde devamlı veya alevlenen ve sönen karakterdedir. Hastaların yarısından azında ise tamamen gerilemesi beklenen özelliktedirler. Otozomal dominant olarak kalıtıldığı düşünülen genler kromozom 13q14 de ve kromozom 9'da saptanmışlardır (17).

1.1.3. Patofizyoloji

Cohen ve Haris (18) ilk kez 1971 de GÖR etiolojisinde temel defektin alt özefagial sfinkterde (AÖS) olduğunu saptamışlardır. AÖS fonksiyonel bir bariyerdir,

mide ve özofagustan daha büyük intraluminal basınçlı bir bölge olarak fonksiyon görmektedir. Erişkinlerde bu yüksek basınçlı bölge 3–6 cm uzunluğunda olup, basıncı 20 mmHg civarındadır (10–40 mmHg arası). 6mmHg'dan daha az bir basınç GÖR riskini ileri düzeyde arttırmaktadır (19). Süt çocuklarında uzunluk yalnızca birkaç milimetre kadardır. Dodds ve ark. (20) ilk kez geçici AÖS gevşemesi fenomenini (TLESRs) tanımlamışlardır. Böylece AÖS' de defekt yerine AÖS'de fonksiyon bozukluğu tanımına yer verilmiştir. İntraabdominal basınç artışı ile ilgisi olmayan gastrik distansiyon, AÖS basıncındaki azalma veya düzensiz geçici gevşemelerle birlikte seyretmektedir. Bu cevapların vagal refleksle ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Gastrik fundustaki mekanoreseptörlerin uyarılması veya gastrik fundusun gerilmesi, TLESRs ile sonuçlanan vagoempatetik refleksleri başlatmaktadır (21). GÖR epizotlarının yaklaşık olarak %20'sinde bazal AÖS basıncında azalma söz konusudur (22). Gastrik kasılma, gastrik alkalizasyon ve proteinler AÖS basıncını arttıran faktörlerdendir. Gastrin, motilin ve substans P de AÖS basıncını arttırmaktadır. Özefagial balon dilatasyon uygulaması, duodenum yağ miktarındaki artış, progesteron, atropin, kolesistokinin, glukagon, vazoaktif intestinal peptid, nitrik oksit, dopamin, sekretin, östrojen, nikotin, alkol, mentol ve çikolata ise AÖS basıncını azaltan bazı faktörlerdir (4). Her ne kadar antikolinergik ajan olan atropin AÖS basıncını azaltsa da, TLESRs inhibisyonu yaparak reflüyü de azalttığı saptanmıştır (23).

Gastroözefagiyal reflünün santral kolinerjik blokajla olan ilişkisine dair birçok kanıt vardır. Nitrik oksitin temel endojen kaynağı olan L-arjinin TLESRs'in uzamasını sağlamaktadır (24). Ayrıca nitrik oksitin gastrik boşalmayı geciktirdiğinde yapılan çalışmalarda saptanmıştır (25).

Gastroözefagiyal reflüyü sınırlamak ve özefagus hasarını engellemek için özefagusta 3 ana bariyer vardır.

Anti reflü Bariyer: Alt özefagial sfinkteri, diyafragmatik crus ve his açısını içermektedir. Bu bariyer reflünün volümünün ve sıklığının azaltılmasında rol oynamaktadır.

Özefagusun Temizleme Mekanizması: Özefagus epiteli ve lümen içeriği ile temas süresinin sınırlanmasını sağlamaktadır. Yerçekimi ve özefagial peristaltizm

özefagustan besin atılmasını sağlarken salgılanan tükürük ve özefagus sekresyonları ile asit nötralize edilmektedir.

Doku Direnci veya Özefagial Mukozal Direnç: Özefagus temizleme mekanizmasının bozulduğu motilite hastalıkları ve uyuma gibi asit ile temas süresinin uzadığı durumlarda etkilidir.

Bu mekanizmaların herhangi birinde oluşabilecek bir bozukluk GÖRH gelişimi için bir risk faktörüdür (4).

1.1.4. Klinik

Gastroözefagiyal reflü çocuklarda basit kusma ataklarından, ani bebek ölümüne kadar uzanan farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. Bunlar; beslenme güçlüğü, anemi, hematemez, stenoz sonucu özefagus obstrüksiyonu, aspirasyon pnömonisi, bronkospazm, whezing atakları, apne siyanoz atakları, nörolojik yakınmalar, konvülsyon benzeri belirtiler sandifer sendromu gibi tablolardır (26). Bu çocukların küçük bir kısmında anoreksi, disfaji, odinofaji, irritabilite, hematemez, anemi, hipoproteinemi, melena, gelişme geriliği gibi komplikasyonlar oluşturabilmektedir (2). Tekrarlayan stridor, kronik öksürük, tekrarlayan pnömoni gibi kronik solunum yolu hastalıkları ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. GÖRH'da süt çocuklarında üst hava yolları yakınmaları ve apne sık görülürken büyük çocuklarda astım ve alt solunum yolu hastalıkları daha fazla sıklıkta karşımıza çıkmaktadır (27).

Okul öncesi çocuklarda GÖR tekrarlayan kusma atakları ile belirti vermektedir. Daha büyük çocuk adolesan yaşta ve erişkinlerde göğüste yanma hissi ve regürjitasyona neden olmaktadır (17). Regürjitasyon yaşamın ilk yıllarında sık görülür. Çocuklarda ilk dört ayda 2/3, ilk on iki ayda %5 sıklıkta görülmektedir (28).

1.1.5. Tanı

1.1.5.1. Anamnez

Altın standart olarak kullanılabilen bir tanı yöntemi yoktur. Özenle alınmış bir öykü ve fizik muayene önemlidir (6). Bebek reflüsü hayatın ilk birkaç ayında belirti vermeye başlar 4 ay civarında pik yapar. Çoğunlukla 12. veya 24. ayda tamamen geriler (17). Kusma ve regürjitasyon süt çocuklarındaki en sık GÖR bulgularıdır. Bu yaş döneminde GÖRH aşırı ağlama, huzursuzluk, beslenmeyi

reddetme, yetersiz kilo alımı, ağız kokusu gibi özefagus dışı atipik bulgular ile ortaya çıkabilir. Daha büyük çocuklar ise epigastrik ve göğüs ağrısı yakınmaları ile bize başvurabilirler. Ayrıca gastrik asit etkisi ile dişlerde erezyon ve diş çürükleri artar. Farenjit, larenjit, kronik öksürük, sinüzit, efüzyonlu otitis media, aspirasyon pnömonileri, yineleyen hışırtı atakları, bronşial astım da GÖRH ile alakalı olabilir. Ayrıca nörolojik hasarlı çocuklarda yutma kaslarında zayıflık, hipotoni, yutma koordinasyonundaki bozukluk, anormal gastrik motilite, kabızlık ve hareketsizlik gibi etmenler GÖRH' nın daha sık görülmesine yol açar (6).

1.1.5.2. Özefagoskopi

Endoskopi mukozal zedelenme ve Barret metaplazisi'nin tanısında tek ve en iyi tanı yöntemidir ancak endoskopinin GÖRH tanısındaki duyarlılığı %50'den azdır. Genel kanı endoskopinin başlangıç tanı yöntemi olarak, disfaji, kilo kaybı, anemi gibi yakınmaları olan hastalar ile antisekretuar tedaviden fayda görmeyen hastalarda kullanılmasıdır (29). Endoskopik olarak özefagus normal olarak görülse dahi histolojik inceleme yapılmalıdır. Histolojik olarak özefajit saptanması GÖRH açısından kesin tanı koydurucudur. Bununla birlikte özefajitin yama tarzında da görülebilmesi nedeni ile biyopsi sonucu hatalı olarak normal saptanabilmektedir. Solunum yakınmaları olan GÖR'lü çocuklarda endoskopi ve histoloji normal olabilir. Histolojik olarak bazal bölgedeki hücrelerin hiperplazisi papillalarda uzama intraepitelyal eozinofillerin ya da nötrofillerin saptanması ile reflü özefajiti tanısına gidilir. Endoskopi biyopsi alma olanağı sağlar ve böylece cron hastalığı eozinofilik ve enfeksiyöz özefajit gibi özefajit yapan diğer durumların dışlanmasına olanak sağlar (6).

1.1.5.3. Özefajial Manometre

Özefagus fonksiyonlarını ve sfinkter basıncını ölçmekte kullanılır. Ancak GÖRH tanısı koymada hiçbir değeri yoktur. Sadece anti reflü cerrahi öncesi değerlendirmede ve akalazya gibi önemli motor bozuklukların tanısında faydalanılır (14).

1.1.5.4. Uzun süreli pH ölçümü testi

Gastroözefajial reflü tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü en fazla olan yöntem pH metre yöntemidir. Bu yöntemde özefagusa konulan bir elektrot aracılığıyla,

mideden gelen asit sıvısının etkisi ile normalde 5–7 arası olan özefagus pH'sının asit pH'ya kayması esasına dayanır (30–32). pH probu alt özefajial sfinkterin 3-5cm yukarisına yerleştirilir. Holter ile kardiyak ritmin kontrolüne benzer bir sistem ile elektronik olarak pH kaydedilir. Asit içerikli besinler dışında normal diyet verilir ve 24 saat süresince hastaların normal fizik aktivitelerini yapmaları istenir. pH'nın 4'ün altına düşmesi asit reflülerin geliştiğini belirlemekle birlikte epizotların sıklığı, temas süresi en uzun epizot süresinin ölçülmesi değerlendirmede kullanılan ölçütlerdir. Özefagusun toplam asitle temas süresinin 24 saatlik süreye oranı reflü indexi olarak adlandırılır. Reflü indexi 1 yaşa kadar en fazla %12 daha sonra %6 olmalıdır. Ancak probun yeri hastanın aktivitesi, pozisyonu, aldığı besinler gibi nedenlerle sonuçlar farklı çıkabilmektedir. Reflü indexi alkalen reflüleri de saptayamaz. Alkalem reflü sorunu başlıca besinleri süt olduğundan özellikle süt çocuğunu ilgilendirmektedir. Bu inceleme en sık asit supresyon tedavisinden sonra yakınmalar devam ederse reflü durumunun değerlendirilmesinde kullanılır. Son yıllarda üst ve alt solunum yolu yakınmaları olan hastalar için dual probu aletler kullanılarak proksimal ve distal özefagus birlikte değerlendirilmektedir (6).

1.1.5.5. Özefagografi

Baryumlu grafi sayesinde, distal üçte bir özefagus mukozasında granüler veya nodüler görünümün saptanması ile Reflü özefajiti tanısı konulabilir. Hafif dereceli GÖRH' de baryumlu grafi kullanımı sınırlıdır. Endoskopi ile karşılaştırıldığında tanısal geçerliliği hafif özofajitte %25, orta özofajitte %82, ağır özofajitte %99 olarak saptanmıştır (33). Yanlış pozitifliği %35, yanlış negatifliği ise %14 olarak bildirilmiştir (34, 35).

1.1.5.6. Sintigrafik inceleme

Sintigrafik incelemenin tanı değeri radyolojiden daha fazla olmakla birlikte, özgünlüğü %90, duyarlılığı ise %76 olarak saptanmıştır. Ancak pahalı olması ve radyoizotoplarla çalışmak gerektiği için çocukluk döneminde kullanımı sınırlıdır. Mide boşalmasının kesin süresini verebildiği gibi, alkalem reflünün de saptanmasını sağlayan değerli bir tanı yöntemidir (36, 37).

1.1.5.7. İmpedans Testi

İmpedans sıvı gaz ve elektrik akımlarının engellenmesi anlamına gelmektedir. Çok kanallı intraluminal elektrik İmpedans testi ile özefagusa her türlü sıvı ve gaz kaçıışı ortaya konabilmektedir. pH ölçümü normal olan ve asit süpresyon tedavisine yanıt vermeyen bazı hastalarda asidik olmayan reflülerin araştırılması gerekir ve bu test uygulanabilir. Alkalen reflüyü oluşturan pepsin ve safra asitlerinin GÖRH'nı oluşturmada, özellikle baret özefagusu oluşturmada önemli olduğu kabul edilmektedir (6).

1.1.5.8. Antisekretuar Tedaviye Yanıt

Yüksek dozda Proton Pompa inhibitörü (PPI) tedavisine yanıt olası GÖRH tanısını desteklemektedir. Bir meta-analiz sonucuna göre PPI' ne yanıt, pH metre gibi objektif yöntemlerle değerlendirildiğinde duyarlılığı %78 ancak özgüllüğü %54 olarak saptanmıştır (38).

1.1.5.9. Özefagusta billurubin tayini

Doedenumdan mide ve özefagusa olan alkalen reflülerin varlığını gösterir. Hem asit hem alkalen reflülerin ortaya konmasında rol oynayan yeni geliştirilmiş bir tekniktir. Doedenal sıvının işaretleyicisi olarak billurubin kullanılır. pH ve billurubin monitorizasyonu birlikte yapılır (6).

1.1.6. Tedavi

Gastroözefagiyal reflü hastalığı, yaşam tarzı değişiklikleri, diyet önerileri, antiasitler ve Histamin-2 reseptör blokörleri (H2RB) ile tedavi edilebilir. Daha ağır seyirli hastalığın tedavisi ise uzun süreli PPI kullanımı ve bazen de endoskopik tedaviler veya anti reflü cerrahiyi gerektirebilmektedir. Bu iki kutup arasında tedavide iki farklı yaklaşım söz konusudur. İlki yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet önerileri ile başlanarak, yakınmalar kontrol altına alınıncaya kadar giderek artan kuvvette ilaç tedavisinin düzenlenmesi yani "artan basamak tedavisi"dir. Diğerisi ise yoğun antisekretuar tedavi ile başlayıp yakınmaların kontrol altına alınmasını takiben, yakınmalar ortaya çıkana kadar tedavi basmağının azaltılarak idame tedavinin belirlenmesi yani "azalan basamak tedavisi" dir.

1.1.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Diyet

Şikâyetlerin kontrolü ve reflü özefajitin iyileşmesindeki faydasını ortaya koyan bir çalışma olmamasına rağmen, fizyolojik veriler doğrultusunda hastalara önerilmektedir. Sigaranın azaltılması, geç öğünlerin terk edilmesi önerilir. Yatağın baş kısmının 15-20cm kadar yükseltilmesi noktürnal ve laringeal yakınması olan hastalar için faydalı olabilir. Reflüyü arttıran yağlı gıdalar, çikolata ve nane ile AÖS basıncını azaltan alkollü içeceklerden, kola, portakal suyu gibi asidik içeceklerden kaçınılması önerilmektedir. Yemeklerden hemen sonra yatar pozisyona geçilmemelidir. Karın bölgesine basınç uygulayacak giysiler giyilmemelidir. Sakız, pastil gibi sekresyonları arttıran ürünler hafif şiddetteki pirozis hissi için faydalı olabileceği düşünülmektedir. Obezitenin; GÖRH, eroziv özofajit ve özefagus adenokarsinomu için risk artırıcı bir faktör olduğu bilinmektedir. Kilo vermenin etkisi her hastada aynı şekilde yüz güldürücü sonuçlar vermese dahi obez hastalara kilo vermeleri önerilmektedir (39).

1.1.6.2. Asit-Baskılayıcı Tedaviler

Reflü özefajit ve semptomatik GÖRH tedavisinde en etkili tedavi olup, tedavinin asıl amacı gastrik pH' nın 4'ün üzerinde tutulmasını sağlamaktır (40). Histamin-2 reseptör blokörlerinin (H₂RB) ciddi özofajitte etkileri sınırlıdır, tedavinin etkinliği dozla birlikte artmaz. Yemekle uyarılan asit salgısını baskılamakta yetersiz kalırlar (41). Standart dozlarda 8 haftalık tedavinin, %40-60 oranında yakınmaları kontrol altına aldığı ve reflü özefajiti tedavi ettiği bildirilmiştir (30). Proton pompa inhibitörünü (PPI) kullanımının gerekli olduğu hastalarda, günde tek doz yerine sabah ve akşam öğünlerinden önce birer doz kullanılmalarının intragastrik pH kontrolü açısından daha üstün olduğu saptanmıştır (42).

Proton pompa inhibitörleri, özefajitin tedavisinde H₂RB' den daha hızlı ve etkilidir. Bir meta analizde pirozis yakınmasında, bir hafta içerisinde tam iyileşme PPI ile %11,5 iken H₂RB ile %6,4 oranında saptanmıştır (43).

1.1.6.3. Prokinetik Tedavi

Her ne kadar prokinetik ajanların alt özefajial sfinkter basıncını arttırdığı düşünülse de yapılmış olan az sayıda çalışmada ise asit reflüsü sıklığını azaltmada

yetersiz kaldığı ve alt özefagial sfinkterin geçici gevşemelerini azaltmadığı gösterilmiştir (27).

Metoklopramid bir antidopaminerjik ajan olup kolinomimetik ve seratoninerjik etkileri mevcuttur. Erişkinlerde özefagial motilite ve klinik üzerine etkileri net değildir. Ranitidinle kombine kullanıldığı bir çalışmada daha iyi bir etki sağlamadığı gibi yan etkilerinin de arttığı gösterilmiştir (2). Düşük doz eritromisin ile motilin reseptörlerinin aktivasyonu sağlanarak gastrik boşalma düzeltilebilir. Baklofen ise bir GABA B agonistidir ve TLESRs inhibe ederek etki gösteren bir anti reflü ajandır (27).

1.1.6.4. Yüzey Ajanlar

Sodyum aljinat gastrik içeriğin regürjitasyonunu azaltmaktadır. Bu sayede özefagial mukozayı korumaktadır. Bu ajanlar için yapılan randomize kontrollü çalışmalarda yakınmaların ve özefagial pH monitorizasyonun düzelmesinde çelişkili sonuçlar söz konusu olmuştur (44, 45). Erişkinlerde sukralfatın özefajit yakınmalarını azalttığı ve non eroziv özefajitli hastalarda mukozal iyileşmeyi kolaylaştırdığı saptanmıştır (46). Randomize kontrollü bir çalışmada ise özefajitin tedavisinde sukralfatın simetidin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (47).

1.1.6.5. Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviyi takiben düzelmeyen veya medikal tedavi dozları azaltılamayan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Nissen funduplikasyonu en popüler tekniktir. Başarı oranları %57–92 olarak bildirilmektedir. Mortalite oranları ileri merkezlerde %0–4,7'dir. Ayrıca bazı merkezlerde uygulanan anti-reflü kardiyoplasti yöntemi ile de başarılı sonuçlar alınmaktadır. Cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulan çoğu olgu nörolojik bozukluğu olan, ciddi solunum yolu problemi yaşayan veya barret özefagusu gelişmiş olan hastalardır. Laparoskopik funduplikasyonun pediatrik serilerde başarı oranları açık cerrahiye benzer olmakla birlikte hastaların hastanede kalış sürelerinin daha az olma avantajı söz konusudur. Bu nedenle açık cerrahiye tercih edilirler (48).

1.1.7. Reflü Özefajitin Komplikasyonları

Reflü özefajitin komplikasyonları yaş grubuna göre farklılık göstermektedir (Tablo 1) .

Tablo1. Reflü özefajitin komplikasyonları (17).

Bebeklerde

- Huzursuzluk
- Beslenme intoleransına

Daha büyük çocuklarda ise

- Göğüs ağrısı
 - Epigastrik ağrı
 - Hematemez,
 - Anemi
 - Büyüme gelişme geriliği
 - Apne
 - Stridor
 - Spazmotik krup
 - Reflü larenjiti
 - Ses kısıklığı
 - Kronik öksürük
 - Farenjit
 - Sinüzit
 - Orta kulak iltihabı
 - Diş çürükleri
 - Globus hissi
 - Özefagus strüktürü gelişimi
 - Barret özefagusu ve
 - Özefagus adenokarsinomuna neden olabilir.
-

1.2. Helikobakter Pylori

1.2.1. Tarihçe

İtalyan araştırmacı Giulio Bizzozero 1893’de yaptığı araştırmalar sonucunda köpeklerin midelerinde spiral şekilli bakterilerin bulunduğunu belirtmiştir. 3 yıl sonra Hugo Salomon köpek, kedi ve sıçanların midesinde spiral sekili bakterilerin varlığından söz etmiştir (49).

Warren ve Marshall (50), izole ettikleri spiral şekilli bakteriye *Campylobacter pyloridis* adını vermişler ve yayınladıkları makalede bu bakterinin duodenal ülser, mide ülseri ve kronik gastritle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. 1987 yılında, bakterinin adı Latin dilbilgisi kuralları doğrultusunda adı *Campylobacter pylori* olarak değiştirilmiştir.

1.2.2. Yapısı ve Mikrobiyolojik özellikleri

Elektron mikroskopisi çalışmalarında, *H. pylori*’nin mide mukus tabakasında serbest veya mide epitelium hücrelerine bağlı bir şekilde bulunabileceği

gösterilmiştir. Bakterinin hücreye bağlı olarak bulunduğu durumlarda bağlantı bölgelerinde mikrovillus ve mün granüllerinde bozulma, hücrelerde düzleşme ve hücre iskeleti elemanlarında yassılaşıma gibi patolojik değışiklikler gözlenir. Elektron mikroskobu incelemelerinde H. pylori'nin, hücreler arası bağlantı komplekslerinin bulunduğu bölgelerde daha yoğun olarak kolonize olduğu saptanmıştır (51).

Helikobakter türleri insan ve hayvanların gastrointestinal sisteminde yaygın olarak görülen mikroaerofilik spiral şekilli mikroorganizmalardır. Doğada, kontamine su kaynaklarında görülen bu mikroorganizmanın 20 türü tespit edilmiştir. Filogenetik olarak Arcobacterilere yakın olmalarına rağmen 16SrRNA dizileri farklıdır. Konak ve doku tropizmi gösteren Helikobakter türleri arasında insanlarda gastrointestinal patolojiye neden olan Hp'nin insanlarla evrimsel bir birlikteliği olduğu düşünölmektedir. Asemptomatik kişilerde özellikle midenin antrum bölgesinde mukus tabakası içerisine yerleşirler. Henüz tam olarak kanıtlanmamış bazı enzim ve toksinleri mide pH'sını etkileyen konağa ait faktörlerin de yardımıyla non ülser dispepsiden gastrit ve karsinomlara kadar değışen ciddi patolojilere neden olabilirler. Bu genusta yer alan diğer mikroorganizmalar ise farklı hayvan türlerine karşı konak tropizmi gösterirler. Ancak, ilişkilerin tümünde gastrointestinal sistem doku ve organlarına karşı tropizm söz konusudur (52).

1.2.3. Prevalansı

Helikobakter pylori enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında kazanılır. Dünya genelinde çocukların %50'sinin 10 yaşından önce H. pylori ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (53). Enfeksiyonun erişkin dönemde kazanılma oranı düşük bir olasılık olup; bu oran gelişmiş ölkelerde %0,3–0,7; gelişmekte olan ölkelerde ise % 6–14 arasında değışiklik göstermektedir (54). Türkiye'de Hp'nin yetişkinlerdeki prevalansı %67,6–81,3 olarak bildirilmiştir (55).

1.2.4. Histopatolojik değışiklikler

Helikobakter pylori vücuda girip immün sistem tarafından antijen olarak algılandıktan sonra doğal ve kazanılmış immün yanıt oluşturulur. Fakat oluşan immün yanıt bakteriyi ortadan kaldırmada yetersiz kalır. Oluşan immün yanıt rağmen H. pylori'nin hayat boyunca konakta kolonize olarak kalması, bakterinin immun sisteme karşı dirençte rol oynayan oldukça etkili stratejilere sahip olduğunun

bir göstergesidir. H. pylori immun sistem tarafından tanınmayı azaltan ve immün sistem hücrelerinin aktivasyonunu engelleyen çeşitli mekanizmalara sahiptir.

Bir bakterinin hücrel immun yanıtın esas hücreleri olan T lenfositler tarafından tanınabilmesi için, antijenin bu hücrelere sunulması gerekmektedir. H. pylori, VacA toksini aracılığıyla antijen sunum işlemi engeller ve hücrel yanıtı kaçırır. H. pylori'nin VacA sitotoksini ayrıca T hücrelerinin proliferasyon ve aktivasyonunu inhibe eder ve T hücresi apoptozunu indükler (56).

1.2.5. İlişkili Hastalıklar

Helikobakter pylori'nin neden olduğu klinik tabloların anlaşılması bakterinin gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar patolojilerindeki rolü konusuna dikkat çekmiştir. H. pylori; gastrit, tekrarlayan karın ağrısı ve nonülser dispepsiye neden olabilir. Çocuklarda H.pylori midede kolonize olduğunda kronik gastrite yol açar. Bu noktada peptik ülser hastalığı ve belirgin bir yakınma olmadığında karın ağrısı olup olmadığı konusunda fikir ayrılıkları söz konusudur. Günümüzde H.pylori gastritinin çocuklarda büyük ölçüde asemptomatik kalabileceği bilinmektedir. Ancak çocuklarda orta hatta veya sağ üst kadranda lokalize olan, aktiviteyi kısıtlayan, gece uyandıran veya sabah açlıkla artan organik tipte karın ağrısında H. Pylorinin ayırıcı tanıda mutlaka araştırılması gerekmektedir (57).

Helikobakter pylori enfeksiyonu duodenal ülserlerin yaklaşık %95'inden, gastrik ülserlerin ise yaklaşık %70'inden sorumlu tutulmaktadır (58). H. pylori'nin, dünya genelinde en sık rastlanan ikinci kanser türü olan mide kanseri ve ayrıca mukozaya ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (59). MALT lenfomalı hastaların yaklaşık olarak %90'ı H. pylori ile infektidir. MALT lenfomalı hastalarda bakterinin eradike edilmesi genellikle tümörün tamamen veya kısmen gerilemesiyle sonuçlanmaktadır. H. pylori ile infekte olan bireylerde MALT lenfoma gelişme riski % 0,01–0,1'dir (60).

Helikobakter pylori ile infekte olan bireylerin hayatları boyunca peptik ülser hastalığına yakalanma riski ortalama olarak % 15 olmakla birlikte bu oran coğrafik bölgelerde farklılıklar göstermektedir (58). H. pylori ile infekte olan hastaların peptik ülser hastalığına yakalanma riski Amerika'da %3 iken Japonya'da %25 olarak saptanmıştır (60).

Helikobakter pylori kaynaklı ülserlerin gastrik veya duodenal ülser olarak ortaya çıkması, H. pylori tarafından indüklenen gastritin dağılımına bağlıdır. Antral predominant gastritte midedeki asit salınımı artmaktadır. Duodenuma ulaşan fazla miktardaki asit nedeniyle antral gastritli bireylerde duodenal ülser gelişme riski daha yüksektir. Pangastrit veya korpus predominant gastritte ise gastrik ülser, atrofi ve mide kanseri gelişme olasılığı daha fazladır (56).

Helikobakter pylori enfeksiyonu akut gastrit evresinden sonra kronik yüzeysel gastrit, kronik aktif gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi evrelerinden geçerek mide kanserine neden olabilmektedir (60).

Korpus predominant gastriti bulunan bireylerde mideden asit salınımı azalır ve bu bireylerde atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve sonuç olarak mide kanseri gelişme riski daha yüksektir (56).

Ekstra intestinal tutulumlar arasında demir eksikliği anemisi ve boy kısalığı en önemlileridir. Kanada Konsensüs Grubu açıklanamayan demir eksikliği anemisinde tedaviye dirençli olan çocuklarda H.pylori enfeksiyonunun araştırılması gerektiğini bildirmektedir. H.pylori'nin boy kısalığına neden olduğu konusunda da kesin kanıt olmayıp enfekte çocuklarda boy kısalığı etiyolojisinde kronik enfeksiyon anemisinin katkısı veya iyi olmayan sosyal faktörlerin rolünün olabileceği de düşünülmektedir (61, 62).

Helikobakter pylori enfeksiyonu ile gastroözefagiyal reflü hastalığı (GÖRH) arasındaki ilişki konusunda tartışmalı yayınlar mevcuttur. Bazı araştırmacılar GÖRH ve onun komplikasyonlarına karşı Hp enfeksiyonunun koruyucu rolü olduğunu ileri sürmektedirler, fakat öte yanda buna karşıt fikirler de vardır. Bazı kanıtlar Hp ile enfekte bireylerde reflü hastalığının uzun süre PPI ile tedavisinin midedeki atrofik değişiklikleri hızlandırabildiği yönündedir. Gelişen gastrik atrofi, azalmış asit sekresyonu ile reflüyü azaltabilir. Fakat duodenal ülserde Hp eradikasyonu sonrası bazen reflüye ait yakınmaları kötüleşebilir. Ancak kabul gören ve fikir birlikteliği olan görüş, GÖRH'da uzun süreli anti-sekretuar tedavi kullanımı gerektiği durumlarda gastrik atrofi gelişimini önlemek için Hp eradikasyonunun sağlanmasıdır (63–65). Epidemiyolojik çalışmalarda batı toplumlarında GÖRH ve komplikasyonları (kardiya ve özefagus adenokarsinomu) artarken Hp enfeksiyonu ve eşlik eden hastalıklar (peptik ülser, distal gastrik kanser) azalmaktadır.

Enfeksiyonunun özefagusu, GÖRH ve komplikasyonlarından koruduğu ve gastrik asitideyi azaltarak bu koruyucu etkiyi sağladığı düşünülmektedir. GÖRH'nın Hp'nin eradikasyonu sonrasında arttığına dair kanıtlar mevcuttur (66–68).

1.2.6. Tanı Yöntemleri

Endoskopi ve Biyopsi: Tanıda histolojik incelemenin duyarlılığı %90–95; özgüllüğü ise %95-99'dur. Bu yöntemin duyarlılığı büyük ölçüde incelemeyi yapan patologun tecrübesine bağlıdır. Duyarlılığı etkileyen bir diğer faktör de incelenen örnek sayısıdır. H. pylori'nin yamalı bohça tarzındaki dağılımından dolayı, midenin antrum ve korpus kısmından alınan 2 veya daha fazla biyopsi örneğinin incelenmesi duyarlılığı artırmaktadır. Bu yöntemin özgüllüğü, bakterinin tipik bir morfolojiye sahip olması ve mide epitel hücrelerinin lüminal yüzeyinde tipik bir şekilde lokalize olması nedeniyle oldukça yüksektir. İnvaziv yöntemlerin gereksinim duyduğu endoskopi işlemi hem hasta açısından zor, hem de az da olsa riskli bir işlemdir. Buna ek olarak, pahalı bir işlem olan endoskopi işlemi fiyatının üzerine tanı fiyatının da ekleneceği düşünülecek olursa H. pylori'nin invaziv yöntemle tanısı oldukça pahalıya mal olmaktadır. Bunun tam aksine, invaziv olmayan yöntemler hem hasta için daha rahat hem de daha ucuzdurlar. invaziv olmayan yöntemler arasında üre nefes testi, dışkıda H. pylori antijeni saptayan ELISA testleri ve kanda H. pyloriye karşı oluşan spesifik antikorları saptayan serolojik testler yer alır (69).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR): Son zamanlarda sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Retrospektif doku örneklerinde çalışma imkânı vermesi önemli bir avantajdır. Pratik bir yöntem değildir, pahalıdır. Moleküler yöntemlerin kullanılması kültürle ilgili problemlerin ekarte edilmesine olanak sağlar. Duyarlılığı yüksek olmasına karşın yalancı negatif sonuçlar olabilir, bunların olası nedenleri; klinik örneklerdeki maddelerle inhibisyon ve düşük bakteri sayısı içeren örneklerdir. Histoloji ve üre nefes testi ile yalancı negatif olan MALT gastrik lenfomalı hastalarda Hp tanısında PZR başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bunun aksine gastriti olan hastalara göre kanayan peptik ülserli hastalarda PZR anlamlı olarak düşük sonuç vermiştir. Direk olarak biyopsi örneklerinde vac A ve cag A genotiplerini belirlemede basit bir PZR yöntemi geliştirilmiştir. PZR ile biyopsi ve dışkı örneklerinde hem Hp hem de makrolid grubu antibiyotik direnci saptanabilir. Bu testin duyarlılığı ve özgünlüğü %98'dir (70).

Poliklonal ve monoklonal Helicobacter pylori stool antigen (HpSA) testi:

Çocuklarda tanıda kullanılabilceği bildirilmiştir. HpSA testinin kolay örnek alma, kısa sürede sonuçlanma, açlık gerektirmemesi, aktif enfeksiyonu tespit edebilme gibi birçok avantajı vardır (71). Avrupa ve Amerika Hp grubu HpSA testini tanıda ve eradikasyonun değerlendirilmesinde önermiştir. Erişkinde yapılan çalışmalarda da HpSA testinin duyarlılığı yüksek olarak gösterilmiştir. Poliklonal HpSA testine alternatif olarak geliştirilen monoklonal HpSA testinin bazı çalışmalarda daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (72). Çeşitli çalışmalarda HpSA testinin duyarlılığı %89–100, özgünlüğü %70–94 oranında bulunmuştur (71).

Tam Kan Antijen Testi: C¹³ işaretli üre içirildikten yarım saat sonra alınan kan örneğinin spektrometre ile analiz edilmesi esasına dayanır. Üre nefes testi ile karşılaştırıldığında bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek ve yalancı pozitiflik oranı daha düşüktür (73).

Üre nefes testi: Karbon izotopu ile işaretlenmiş ürenin hastaya verilmesini takiben H. pylori varlığında ürenin parçalanıp akciğerlerden işaretlenmiş CO₂ olarak dışarı verilmesi esasına dayanan bir testtir. Hastaya bir test yemeği ile birlikte yutturulan işaretlenmiş üre, midede H. pylori'nin üreaz enzimi tarafından NH₃ ve CO₂'e parçalanır. İzotopla işaretli CO₂ kana geçip akciğerler tarafından ekspirasyon havasıyla dışarıya atılır. İşaretlenmiş üreyi yutmadan önce ve yuttuktan belirli aralıklar sonra hasta tarafından dışarıya verilen havadaki 13 veya 14C/12C oranının özel aletler yardımıyla ölçülmesi ve karşılaştırılmasıyla tanı konulur. Üre nefes testinin duyarlılığı %95–100; özgüllüğü ise %86–100 arasında değişiklik göstermektedir. Yalancı negatif sonuçların başlıca nedenleri arasında düşük bakteri yoğunluğu, hızlı mide boşaltımı (yutulan üre ile mukozanın çok az bir süre temas etmesi) ve PPI, bizmut bileşikleri veya antibiyotik kullanımı yer alır. Antibiyotik veya PPI kullanımının üre nefes testi yapılmadan 4 hafta önce kesilmesi gerekmektedir. Ekspirasyon havasının, üre yutulduktan 10 dakika sonra ölçülmesi durumunda üreaz pozitif orofarengeal bakteriler yalancı pozitif sonuca neden olabilmektedir. Bazı araştırmacılar bu olasılığı ekarte etmek için midede eriyen kapsülle çevrelenmiş ürenin kullanılmasını önermişlerdir. Üre nefes testinin pozitif olması aktif enfeksiyonun göstergesidir. Üre nefes testi, enfeksiyonun primer tanısının yanı sıra, bakterinin tedavi sonrası eradikasyon kontrolünde de kullanılabilir. Üre

nefes testi serolojik testlerin aksine tedaviden yaklaşık 1 ay gibi oldukça kısa bir süre sonra eradikasyonun kontrolü amacıyla kullanılabilir (74). İnfant ve küçük çocuklarda sıklıkla uygulama zorluğu olması nedeni ile bu yaş grubunda duyarlılığı azalmaktadır (75).

Serolojik testler: H. pylori enfeksiyonunu takiben lokal ve sistemik immun cevap oluşur. İmmun cevabın oluşumu, H. pylori'ye spesifik sistemik IgG, IgA ve salgısal IgA antikorlarının artışıyla karakterizedir. Oluşan antikorların saptanması H. Pylori tanısının konulmasına yardımcı olur. Serumdaki anti-H. pylori IgG antikorlarının saptanması esasına dayanan serolojik testler, H. pylori'nin tanısı için geliştirilen en eski invaziv olmayan yöntemlerdendir (69).

1.2.7. Tedavi

Hangi çocukların tedaviye alınması gerektiği konusunda halen bir fikir birlikteliği yoktur. Duodenal ve gastrik ülser hastalığı ile H.pylori arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. H.pylori daha çok duodenal ülserle ve antral-predominant gastritis ile ilişkili bulunmuştur. H.pylori peptik ülserli çocuklarda %54 oranında saptanmış olup çocuklarda duodenal ülser sıklığı gastrik ülserden belirgin olarak fazladır (76).

Çocuklarda antral nodüler gastritin en önemli nedeni H.pylori enfeksiyonu olarak gösterilmektedir (77). Korpus predominant gastritin ise gastrik ülser ve malignensi ilişkili olduğu düşünülmektedir (76).

Helikobakter pylori enfeksiyonunun tedavisinde amaç en az %85 oranında eradikasyon sağlamaktır. Bu, kabul edilebilir bir orandır. Arzu edilen eradikasyon oranı ise %90-100'dür. Tek antibiyotikle yapılan tedavilerde (monoterapi) eradikasyon oranı %0-40 arasındadır. Yani, monoterapi ile kabul edilebilir oranda eradikasyon sağlamak mümkün değildir. İki antibiyotiğin kombine kullanıldığı ikili (dual) tedavide eradikasyon oranı %20-80 arasında değişmektedir. Dolayısıyla, ikili tedavide de H. pylori eradikasyonunda istenilen başarı sağlanamamıştır. Buna ilaveten, sadece antibiyotik kullanımı ile de H. Pylori eradikasyonunun sağlanması mümkün olmamaktadır. Asit sekresyonunu inhibe eden ajanlarla antibiyotikler birlikte kullanıldığı takdirde tedavinin etkinliği artmaktadır. PPI'leri invivo ortamda H. pylori'yi baskılamakta ve bakterinin kokoid forma dönüşümünü indüklemektedir.

PPI'ler H. pylori'yi eradike edemediklerinden dolayı, tek başına PPI tedavisi sonrası H. pylori kaynaklı ülserlerin nüks etme riski oldukça yüksektir. PPI'ler antibiyotiklerle kombine kullanıldıklarında mide mukus tabakasında mukozada antibiyotik konsantrasyonunu ve bazı antibiyotiklerin aktivitesini artırarak H. pylori eradikasyonunda etkili olmaktadır. Reflü hastalığında uzun bir zaman süresince (belki de yıllarca) PPI kullanılma gereği olabileceği düşüncesi ile şayet hasta H. pylori ile infekteyse PPI kullanmaya başlamadan önce H. pylori eradikasyonunun yapılması daha uygun olacaktır. Çünkü H. pylori ile infekte bir midede uzun süre PPI kullanılması atrofik gastrit ve mide kanseri riskini artırmaktadır (60).

Başarılı bir eradikasyondan sonra reinfeksiyon olasılığı her zaman mevcuttur ancak bu oran oldukça düşüktür. Çocukların reinfekte olma olasılığı erişkinlere oranla daha fazladır (59).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009 ile Aralık 2011 tarihleri arasında karın ağrısı, dispeptik yakınmalar, kusma, regurjitasyon yakınmaları, kronik öksürük, gelişme geriliği, kilo kaybı yakınmaları ile çocuk gastroenteroloji polikliniğine getirilen ve neticesinde üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonu koyulan olgular çalışmaya alındı. Özefagogastrodudenoskopi ve biyopsi yapılacak hastaların ailelerinden işlem öncesi onam alındı. Bu olguların doğum tarihi, cinsiyeti, ağırlık ve boy değerleri, ağırlık ile boy z skoru değerleri, endoskopi ve patoloji bulguları, yakınmaları ve yakınma süreleri kaydedildi. Ağırlık z skoru değeri [(vücut ağırlığı-ortalama ağırlık değeri)/ağırlık SD] formülü ile hesaplandı. Boy z skoru değeri [(boy-ortalama boy uzunluğu)/boy SD değeri] formülü ile hesaplandı. Geçirilmiş mide ve özefagus operasyonları, koroziv madde alımı, koagülopati ve kanama hastalıkları olanlar, endoskopi ve biyopsi öncesi 1 ay içerisinde Hp eradikasyon tedavisi ve proton pompa inhibitörü alanlar, konjenital özefagus ve GIS anomalileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar Helikobakter pylori pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta reflü özofajit sıklığının araştırılması planlandı. Endoskopi yapılacak olan hastalar en az altı saatlik açlık sonrasında intravenöz 0,1–0,4 mg/kg (max 10 mg/doz) ile sedoanaljezi, xylocain %10 sprey ile lokal farinks anestezisi sağlandıktan sonra, pediatrik endoskopi cihazı (Olympus Evis Lucera CLV-260SL marka pediatrik videoendoskop) ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Endoskopi esnasında biyopsi forsepsi yardımıyla özefagustan iki, antrumdan üç ve duodenumdan iki adet biyopsi örneği alındı. Alınan biyopsiler üç farklı kap içindeki formaldehit solusyonu içine konuldu. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Tüm biyopsi örnekleri aynı kişi tarafından değerlendirildi. Endoskopi sonrası olgularda sedoanaljezinin sonlandırılması için 0,01 mg/kg/doz intravenöz flumazenil kullanıldı.

Biyopsi örnekleri hemotoksilen eozin ve giemsa ile boyanarak olimpus BX 41 marka ışık mikroskobu ile incelendi. Reflü özofajit tanısı endoskopik olarak Savary-Miller klasifikasyonu kullanılarak konuldu (Tablo 2).

Tablo 2. Özefajitte Endoskopik Evreleme (78)

Savary-Miller Sınıflaması	
Grade 0	Bulgu yok
Grade I	Tek longitudinal alanda, tek eroziv ya da eksudatif lezyon
Grade II	Tek longitudinal alanda çok sayıda erozyon
Grade III	Çepeçevre erozyon
Grade IV	İzole Grade 1- 3 özefajitle birlikte ülser, strüktür, kısa özefagus
Grade V	İzole Grade 1- 3 özefajitle birlikte barret özefagus

2.1. İstatistik

Araştırmada elde edilen veriler, Statistical Package For Social Sciences (SPSS) 18,0 programında oluşturulan veri tabanına girildi, verilerin istatistiksel analizleri yine aynı program ile yapıldı.

Sınıfsal değişkenlere ait frekans tabloları oluşturuldu ve gruplar arasındaki dağılımın eşitliği ki- kare testleri ile araştırıldı.

Sürekli değişkenlerin ve alt gruplarının, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri bulundu. Gerek grafiksel araştırma, gerekse normallik testleri, çarpıklık ve basıklık ölçüleri ayrıca örnek çapı göz önünde bulundurularak, sürekli değişkenlerin tümü ve alt gruplarının, normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırma testlerinde non-parametrik yöntemlere başvuruldu. Bağımsız grupların karşılaştırmaları "Mann-Whitney U" testi ile yapıldı.

Tüm testlerde tip 1 hata oranı $\alpha:0,05$ olarak seçildi ve çift yönlü olarak test edildi, p değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Ocak 2009 ile Aralık 2011 tarihleri arasında yaşları 5 ile 18 yaş arasında değişen toplam 366 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 366 olgunun 228'i (%62,3) kız, 138'i (%37,7) erkek idi. Çalışmaya alınan olguların 186'sı (%42,9) 10 yaş altı, 248'i (%57,1) 10 yaş üzerinde idi. Olguların demografik özellikleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Olguların demografik özellikleri

Özellikler	n(%)
10 yaş ve altı	149(40,7)
10 yaş üzeri	217(59,3)
Kız	228(62,3)
Erkek	138(37,7)
Toplam Olgu Sayısı	366(100)

n=olgu sayısı

Çalışmaya alınan olguların en sık yakınmaları karın ağrısı ve kusma idi. 260 olgu karın ağrısı, 29 olgu kusma, 29 olgu ise karın ağrısı ve kusma yakınmaları ile başvurdu. Olguların polikliniğe getirilme esnasındaki yakınmaları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Olguların polikliniğe getirilme esnasındaki yakınmaları

Yakınma	n	%
Karın ağrısı	260	71,0
Kusma	29	7,9
Karın ağrısı ve kusma	29	7,9
Ağza acı su gelme	20	5,5
Süreğen öksürük	9	2,5
Karın ağrısı ve gelişme geriliği	7	1,9
Şişkinlik	5	1,4
Karın ağrısı ve kabızlık	3	,8
İshal	3	,8
Ağız Kokusu	1	,3
Toplam	366	100,0

n=olgu sayısı

Endoskopik olarak en sık görülen lezyon midede hiperemi ve ödem idi. Özefagusta lezyon olguların %21,29'unda gözlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların endoskopik bulguları

Endoskopi sonucu	n	%
Midede hiperemi ve ödem	188	51,36
Antral nodülarite artışı	80	21,85
Midede ülser veya erozyon	50	13,66
Duodenumda hiperemi artışı ve ödem	81	22,13
Duodenumda ülser	6	1,63
Özefagus lezyon		
• Evre 0	288	78,68
• Evre I	30	8,19
• Evre II	20	5,46
• Evre III	20	5,46
• Evre IV	7	1,91
• Evre V	1	0,27
KÖS gevşekliği	35	9,56
Normal	75	20,49

n=olgu sayısı

KÖS: Kardiyoözefagial sfingter

Olguların özefagus distali, antrum ve duodenumun ikinci kısmından alınan biyopsi örnekleri patolojik olarak değerlendirildi. En sık görülen patolojik bulgu gastrit idi. Bunların 140'ında gastrit ve duodenit ile birlikte saptanırken, 93 olguda özefajit, gastrit ve duodenit birlikteliği vardı (Tablo 6).

Olguların endoskopi ve patolojik sonuçları karşılaştırıldığında endoskopisi normal olmayan olguların patolojik değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak arttığı görülmüştür. (Tablo 7).

Helikobakter pylori pozitif olan toplam 181 olgunun 113'ü (%72,3) kız, 68'i (%27,7) erkek idi. Helikobakter pylori negatif olan toplam 185 olgunun ise 115'i (%62,1) kız, 70'i (%37,9) erkek idi. Helikobakter pylori pozitif ve negatif olgular arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 6. Olguların patolojik dağılımları

Patoloji sonucu	n	%
Gastrit, duodenit	140	38,3
Özefajit, gastrit, duodenit	93	25,4
Gastrit	55	15,0
Özefajit, gastrit	33	9,0
Duodenit	29	7,9
Özefajit	8	2,2
Normal	8	2,2
Toplam	366	100,0

n=olgu sayısı

Tablo 7. Olguların endoskopi ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Endoskopi sonucu	Patoloji sonucu		Toplam n (%)
	Normal n (%)	Pozitif n (%)	
Normal	5 (6,6)	70 (93,4)	75 (100,0)
Pozitif	3 (1,03)	288 (98,97)	291 (100,0)
Toplam	8 (2,1)	358 (97,9)	366 (100,0)

($\chi^2=11,1$, $p=0,0011$)

n=olgu sayısı

Helikobakter pylori pozitif ve negatif olgulardaki yaş, vücut ağırlığı, boy değerleri mann- whitney test analizine göre analiz edildi. Helikobakter pylori pozitif olgularda Helikobakter pylori negatif olgulara kıyasla yaş, vücut ağırlığı ve boy medyan değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu da olgulardaki H. Pylori sıklığının yaş ile birlikte arttığını göstermektedir (Tablo 9).

Çalışmaya alınan tüm olguların ağırlık z skorları -3,78 ile 3,26 (ort: -0,32) arasında, boy z skorları -4,41 ile 4,36 (Ort: -0,47) arasında idi..

Olguların ağırlık z skoru değerleri -1 ve üstü, -1 ile -2, -2 ve altı olarak gruplandırıldığında, ağırlık z skoru değerleri artışı ile H. pylori görülme sıklığının da artış gösterdiği saptanmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 10).

Olguların boy z skoru değerleri -1 ve üstü, -1 ile -2, -2 ve aşağısı olarak gruplandırıldığında olguların boy z skoru değerleri ile H. pylori görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 8. Olguların cinsiyetine göre Helikobakter pylori görülme sıklığı

Cinsiyet	Helikobakter pylori		Toplam n (%)
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
Kız	113 (49,6)	115 (50,4)	228 (100,0)
Erkek	68 (49,3)	70 (50,7)	138 (100,0)
Toplam	181 (50,5)	185 (49,5)	366 (100,0)

($\chi^2=0.093$, $p=0,93$)

n=olgu sayısı

Tablo 9. Helikobakter pylori pozitif ve negatif olgulardaki yaş, vücut ağırlığı ve boy medyan değerlerinin karşılaştırılması.

	Helikobakter pylori pozitif (n=181)	Helikobakter pylori negatif (n=185)	P
Yaş aralığı (Ort. yıl)	5- 18 (11,88)	5- 18 (11,02)	P=0.02
Boy (Ort boy :cm)	89- 179 (Ort: 142,9)	94- 182 (Ort: 139,3)	P=0.02
Ağırlık (Ort. Ağırlık:kg)	15- 67 (Ort: 40,51)	8- 63 (Ort:35)	P=0.00

Min-max: minimum ve maksimum değerler

n=olgu sayısı

Tablo 10. Olguların ağırlık z skoru ile H. pylori sıklığının karşılaştırılması

Ağırlık z skorlaması grubu	H.pylori		Total n (%)
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
-1 ve üstü	149 (53,8)	128 (46,2)	277 (100)
-1 ile -2	28 (36,4)	49 (63,6)	77 (100)
-2'den küçük	4 (33,3)	8 (66,7)	12 (100)
Toplam	181 (49,5)	185 (50,5)	366 (100)

($\chi^2=8,6$, $p=0,014$)

n=olgu sayısı

Tablo 11. Olguların boy z skoru ile H. pylori sıklığının karşılaştırılması

Boy z skorlaması grubu	H.pylori		Total n (%)
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
-1 ve üstü	120 (51,1)	115 (48,9)	235 (100)
-1 ile -2	28 (41,2)	40 (58,8)	68 (100)
-2 'den küçük	33 (52,4)	30 (47,6)	63 (100)
Toplam	181 (49,5)	185 (50,5)	366 (100)

($\chi^2=2,32$, $p=0,313$)

n=olgu sayısı

Olguların ağırlık z skoru değerleri -1 ve üstü, -1 ile -2, -2 ve aşağısı olarak gruplandırıldığında olguların ağırlık z skoru değerleri ile reflü özefajit görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Olguların ağırlık z skoruna göre reflü özefajit görülme sıklığı

Ağırlık z skorlaması grubu	Özefajit		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
-1 ve üstü	133 (48)	144 (52)	277 (100)
-1 ile -2	39 (50,6)	38 (49,4)	77 (100)
-2'den küçük	4(33,3)	8 (66,7)	12 (100)
Toplam	176(48,1)	190 (51,9)	366 (100)

($\chi^2=1,249$, $p=0,535$)

n=olgu sayısı

Olguların boy z skoru değerleri ile reflü özefajit görülme sıklığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

Helikobakter pozitif 181 olgunun 82 (%45,3)'sinde reflü özefajit saptanırken, Helikobakter pylori negatif 185 olgunun 94 (%50,8)'ünde reflü özefajit görüldü. Çalışmamızda Hp pozitifliği ile reflü özefajit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 14).

Helikobakter pylori pozitif 181 olgunun 149'unun (%82,4) endoskopik görünümü patolojik idi. Geriye kalan 32 (%17,6) olgunun bulguları normal olarak görüldü. Helikobakter pylori negatif 185 olgunun 142'sinin (%76,8) endoskopi bulguları patolojik iken, 43 (%23,2) olgunun endoskopi bulguları normal olarak

değerlendirildi. Helikobakter pylori pozitif ve negatif olguların endoskopi bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 13. Olguların boy z skoruna göre reflü özefajit görülme sıklığı

Boy z skorlaması grubu	Özefajit		Total
	Var	Yok	
	n (%)	n (%)	
-1 ve üstü	107 (45,5)	128 (54,5)	235 (100)
-1 ile -2	35 (51,5)	33 (48,5)	68 (100)
-2'den küçük	34(54)	29 (46)	63 (100)
Toplam	176 (48,1)	190 (51,9)	366 (100)

($\chi^2=1,79$, $p=0,407$)

n=olgu sayısı

Tablo 14. Helikobakter pylori pozitif ve negatif olgularda reflü özefajit sıklığı

H.pylori	Özefajit		Total
	Var	Yok	
	n (%)	n (%)	
Pozitif	82 (45,3)	99 (54,7)	181 (100,0)
Negatif	94 (50,8)	91 (49,2)	185 (100,0)
Toplam	176 (48,1)	190 (51,9)	366 (100,0)

($\chi^2=1,11$, $p=0,29$)

n=olgu sayısı

Yaş gruplarına göre H.pylori görülme sıklığının karşılaştırılmasında 5-10 yaşları arasındaki 149 olgunun 64'ünde (%43,0) Hp pozitif, 85'inde (%57,0) Hp negatif olarak saptanmıştır. 11-18 yaş arası 217 olgunun 117'sinde (%53,9) Hp pozitif, 100'ünde (%46,1) Hp negatif olarak saptanmıştır. 11- 18 yaş grubunda Hp sıklığındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yaş arttıkça olgularda H. pylori görülme sıklığı da artmaktadır (Tablo 16).

Yine 5-10 yaş arası 149 olgunun 59'unda (%39,6) özefajit saptanırken, 90 (%60,4) olguda özefajit saptanmadı. 11-18 yaş arası 217 olgunun ise 117 (%53,9)'sinde özefajit tespit edilmiş olup, 100 (%46,1) olguda özefajit saptanmamıştır. İstatistiksel olarak yaş grupları ile özefajit görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Yaş arttıkça olgularda reflü özefajit görülme sıklığı da artmaktadır (Tablo 17).

Tablo 15. Helikobakter pylori pozitif ve negatif olgulardaki endoskopik bulgular

H.pylori	Endoskopik gruplandırma		Total n (%)
	Normal n (%)	Pozitif n (%)	
Pozitif	32 (17,6)	149 (82,4)	181 (100)
Negatif	43 (23,2)	142 (76,8)	185 (100)
Total	75 (20,4)	291 (79,6)	366 (100,0)

($\chi^2=1,73$, $p=0,187$)
n=olgu sayısı

Tablo 16. Olguların yaş grupları ile H.pylori sıklığının karşılaştırılması

Yaş grubu	H.pylori		Total n (%)
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
5- 10	64 (43,0)	85 (57,0)	149 (100,0)
11- 18	117 (53,9)	100 (46,1)	217 (100,0)
Total	181 (49,5)	185 (50,5)	366 (100,0)

($\chi^2=4,2$, $p=0,039$)
n=olgu sayısı

Tablo 17. Çalışmaya katılan olguların yaş grupları ile özefajit sıklığının karşılaştırılması

Yaş grubu	Özefajit		Total n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
5- 10	59 (39,6)	90 (60,4)	149 (100,0)
11- 18	117 (53,9)	100 (46,1)	217 (100,0)
Toplam	176 (48,1)	190 (51,9)	366 (100,0)

($\chi^2=7,2$, $p=0,007$)
n=olgu sayısı

4. TARTIŞMA

Helikobakter pylori görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde düşük iken, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (80, 81). Helicobacter pylori'nin neden oluşu enfeksiyon genellikle çocukluk çağında edinilmekte ve görülme sıklığı yaş ile artmaktadır (82- 86).

Us ve Haşçelik (87) 0-80 yaş arasındaki gastrointestinal yakınması olmayan 331'i erkek, 326'sı kadın toplam 657 olgudan oluşan çalışmalarında serolojik olarak H.pylori IgG antikorları incelenmiş. Olguların 348'inde (%53) seropozitif saptanmışlar. Bu çalışmada; 1 yaş ve altı olguların %17,4'ünün; 1-4 yaş arası olguların %15,5'inin; 5-9 yaş arası olguların %30,6'sının; 10-14 yaş arası olguların % 47,3'ünün; 15-19 yaş arası olguların %58,4'ünün; 10-29 yaş arası olguların %62,6'sının; 30-39 yaş arası olguların %67,6'sının; 40-49 yaş arası olguların %81,3'ünün ve 50 yaş üstü olguların %66,3'ünün seropozitif olduğu saptanmıştır. Ayrıca cinsiyetler arasında da bir farklılık bulunamamıştır.

Sökücü ve ark.(84)'nın 1- 18 yaş arası peptik yakınmalar olan olgular ve kontrol grubu nedeni ile üst gastrointestinal endoskopisi yapılan 180 çocuk üzerinde yapmış oldukları çalışmada tanı amaçlı olarak üre nefes testi ve biyopsi kullanmışlar. Bu olguların 77'sinde (%42,7) H.pylori pozitifliği saptamışlar. Ayrıca bu çalışmada H.pylori enfeksiyonunun gastrointestinal yakınmaları olan çocuklarda gastrointestinal yakınmaları olmayanlara kıyasla artış gösterdiğini saptamışlar.

Çalışmamızda çeşitli gastrointestinal yakınmalar ile başvuran 5-18 yaş grubundaki çocuklarda H. pylori görülme sıklığı %50,5 olup bu oranlar ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ve literatür ile uyumlu idi.

Yapılan çeşitli çalışmalarda H. pylori görülme sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği ve cinsiyetler arasında bir farklılık olmadığı bildirilmektedir. Lin ve ark.(82) Tayvan'da 10 büyük şehir, 10 şehir ve 2 ilçede bulunan ve toplam 45 kreşte rastgele seçilen 3- 6 yaş arası 2551 sağlıklı çocuk üzerinde çalışma yapmışlardır. Alınan serum numuneleri H. pylori antikorları araştırılmak üzere ELISA yöntemi ile taranmıştır. Toplamda 207 (%8,1) olguda H. Pylori antikor pozitif olarak saptanmıştır. Toplam seropozitiflik oranı 3 yaş grubunda %4,5, 4 yaş grubunda %4,4, 5 yaş grubunda % 9,4 ve 6 yaş grubunda % 11,7 olarak saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada yaş ile birlikte seropozitifliğin arttığı ve ilçelerdeki olgularda H. pylori görülme sıklığının büyükşehir ve şehirlerdeki olgulardan daha fazla olduğu

saptanmıştır. Yine bu çalışmada kız ve erkek çocuklar arasında Helikobakter pylori görülme sıklığı arasında bir fark saptanmamıştır.

Graham ve ark.(83)'nın 15- 80 yaş arası 485 sağlıklı asemptomatik olgu üzerinde yapmış oldukları çalışmada H.pylori enfeksiyonu görülme sıklığını %52 olarak bulmuşlar. Çalışma H.pylori enfeksiyonunun yaş ile arttığını ancak cinsiyetten bağımsız olduğunu ve H.pylori enfeksiyonunun sosyoekonomik sınıf ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmamızda da H. pylori seroprevalansı 5-10 yaş grubunda %40,7, 11-18 yaş grubunda %59,3 olarak bulundu. Helikobakter pylori görülme sıklığının yaş ile artış gösterdiği saptandı. Ayrıca çalışmamızda literatüre uygun olarak Helikobakter pylori görülme sıklığı kızlarda %49,2, erkeklerde %52,3 olarak saptandı.

Helikobakter pylori enfeksiyonu ile GÖRH arasındaki ilişki kısmen açıklanmış olmasının yanında Hp eradikasyon tedavisinin başarılı olsun veya olmasın reflü semptomatolojisi üzerindeki etkisi halen tartışılmaktadır (88).

Ünal ve ark. (89)'nın 18- 89 yaş arası 380 olgu üzerinde yapmış oldukları çalışmada olguların antrum ve korpusundan biyopsiler alınmıştır. Endoskopik özefajitin genel yaygınlığı %7,8 olarak bulunmuştur. Hızlı üre testi ile H. pylori varlığı araştırılmıştır. Hızlı üre testinin pozitifliği özefajit saptanan olgularda % 49 iken, özefajit saptanmayan olgularda %85 olarak bulunmuştur. Bu olguların üst GIS endoskopisi verileri incelenmiş ve özefajitli hastalardaki Hp sıklığı diğer hastalardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Werdmuller ve Loffeld (90) reflü özefajitli olgularda Hp görülme sıklığını %30 olarak saptarken, reflü özefajit saptanmayan olgularda Hp görülme sıklığını %51 olarak bulmuşlardır.

Helikobakter pylori enfeksiyonunun düşük sıklıkta görüldüğü Singapur'da yapılan 16375 olgulu bir araştırmada zamanla özefajit sıklığındaki artış dikkati çekmektedir. Singapur Eğitim Hastanesinde 10 yılı aşkın bir süre içerisinde yapılan bu çalışmada hastalar 1992 yılından 2000 yılına kadar incelenmiş ve tüm endoskopik bulgular ileriye yönelik olarak kaydedilmiştir. Endoskopik özefajit, aşınma ve/veya ülserin varlığı olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada endoskopik özefajit görülme sıklığı 1992'den 2001'e kadar artış göstermişken, pozitif üre testinde 1995'den 2001'e kadar azalma saptanmıştır (91).

Yapılan bazı çalışmalarda ise Helikobakter pylori ile reflü özefajit arasında bir ilişki saptanmamıştır. Zentilin ve ark. (92)'nin Gastroözefagial reflü hastalığı olan 112 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada Hp pozitif ve negatif reflü hastaları arasında asit miktarında bir farklılık bulunmamıştır. Reflü özefajitli ve özefajitsiz hastalar arasında da özefagusun 24 saatlik pH-metre takibinde ve Hp sıklığında bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda araştırmacılar Hp'nin GÖRH'da koruyucu rolünün olmadığını, özefagusa asit reflüsünün miktarını etkilemediğini saptamışlardır.

Gisbert ve ark. (93) 24 saatlik pH-metre uyguladıkları 100 GÖRH tespit edilen olgu üzerinde çalışma yapmışlardır. H. pylori enfeksiyonunun varlığını histoloji ve hızlı üre testi ile saptanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 50 ± 15 yaş olup, bu hastaların %50'sinin erkek ve % 56'sının anormal pH metreya sahip olduğu belirlenmiştir. Anormal pH metreya sahip olgulardaki H pylori pozitifliği %57, normal pH metreya sahip olgulardaki H pylori pozitifliğini %52 olarak saptamışlar. Çalışmada H. pylori enfeksiyonu gastroözefageal reflü hastalığı arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda H.pylori enfeksiyonu pozitif 181 olgunun 82'sinde özefajit saptanırken, Helikobakter pylori negatif 185 olgunun 94'ünde özefajit saptanmıştır. Bu veriler ile reflü özefajit gelişiminde Helikobakter pylori enfeksiyonunun bir risk teşkil etmediği belirlenmiştir.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada Helikobakter pylori pozitif ve negatif hastalar arasında reflü özefajit görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. 11-18 yaş hasta grubunda Helikobakter pylori görülme sıklığının, 5-10 yaş hasta grubuna kıyasla artış gösterdiği saptanmıştır. Yine benzer bir şekilde 11-18 yaş gurubunda reflü özefajit görülme sıklığının da 5-10 yaş grubuna kıyasla arttığı saptanmıştır. Olguların ağırlık z skoru artışı ile Helikobakter pylori görülme sıklığının arttığı, ancak boy z skoru ile Helikobakter pylori görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca olguların ağırlık ve boy z skorlamaları ile reflü özefajit sıklığı arasında da anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır.

5. KAYNAKLAR

- 1- Blank C, Gartner JC. Beslenme ve Gastroenteroloji. Zitelli BJ, Davis HW. Pediatrik Fiziksel Tanı Atlası, Tarım Ö (çeviri) 385-388, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010.
- 2- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32: 1-31.
- 3- Orenstein SR. Gastroesophageal Reflux. Wyllie R, Hyams JS (eds). Pediatric Gastrointestinal Diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993: 337-341.
- 4- Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 119-136.
- 5- Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. SJ Winaver (ed). Management of Gastrointestinal Disease. New York: Gower Med Pub, 1992; 41-42.
- 6- Sökücü S. Özefagus Hastalıkları. Neyzi O, Yüksel T. Pediatri 1. Cilt. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 925- 930.
- 7- Gershman G. Gastroözefagial Reflü. Osborn LM, Dewitt TG, Lewis RF, Zenel JA. Pediatri, 1.Cilt Yurdakök M (çeviri) s. 658-664, İstanbul: Güneş Kitapevi, 2007.
- 8- Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. Am Fam Physician 2007; 76: 1005- 1012.
- 9- Abe Y, Ohara S, Koike T. 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.
- 10- Duggan A. Helicobacter pylori: when is treatment now indicated? Intern Med J 2002; 32: 465-469.

- 11- Newton M, Kamm MA, Talbot IC. Fundal gastritis as a potential cause of reflux oesophagitis. *Dis Esophagus* 2000; 13: 56- 60.
- 12- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterology* 2006; 101: 1900-1920.
- 13- Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett' metaplasia. Sleisenger MH, Fordtran JS (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed, Pennsylvania: Saunders 2002: 599-622.
- 14- Locke GR, Talley NJ, Fett SL. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
- 15- DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-196.
- 16- Rosbe KW, Kenna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in Pediatric patients with upper respiratory symptoms. *Arch otolaryngol head, neck surg* 2003; 129: 1220-1231.
- 17- Orenstein S, Peters J. Khan S Youssef N. Hussain SZ. The Esophagus. Behrman R, Kliegman R, Jenson H (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed, Philadelphia: W.B Saunders, 2004: 1217-1227.
- 18- Cohen S, Harris LD. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 1971; 284: 1053-1056.
- 19- Richter J. Do we know the causes of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 3-9.
- 20- Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547-1552.

- 21- Holloway RH. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985; 89: 778-784.
- 22- Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997; 40: 167-174.
- 23- Fang JC, Sarosiek I, Yamamoto Y, Liu J, Mittal RK. Cholinergic blockade inhibits gastro-oesophageal reflux and transient lower oesophageal sphincter relaxation through a central mechanism. *Gut* 1999; 44: 603-607.
- 24- Luiking YC, Weusten BL, Portincasa P, Van Der Meer R, Smout AJ, Akkermans LM. Effects of long-term oral L-arginine on esophageal motility and gallbladder dynamics in healthy humans. *Am J Physiol* 1998; 274: 984-991.
- 25- Sun WM, Doran S, Jones KL, Ooi E, Boeckxstaens G, Hebbard GS, et al. Effects of nitroglycerin on liquid gastric emptying and antropyloroduodenal motility. *Am J Physiol* 1998; 275: 1173-1178.
- 26- Vandenplas Y, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux, sleep pattern, apparent life threatening event and sudden infant death. The point of view of a gastroenterologist. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 726-729.
- 27- Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease 4th Ed. Vol 2*. Ontario: BC Decker, 2004: 1219-1240.
- 28- Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux Disease in Infants: How Much is Predictable with Questionnaires, pH-metry, Endoscopy and Histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2005; 40: 210-215.
- 29- DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1434-1442.
- 30- Orenstein SR. Gastroesophageal Reflux. Wyllie R, Hyams JS (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999: 164-187.

- 31- Hillemeier AC. Gastroesophageal Reflux. *Pediatr Clin Nort Am* 1996; 43: 197-212.
- 32- Hillemeier AC. Gastroesophageal reflux and esophagitis. Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Second edition. Mosby: St. Louis 1996: 461-468.
- 33- DeVault KR, Castell DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2165-2166.
- 34- Arasu TS. Gastroesophageal reflux in infants and in children: comparative accuracy of diagnostic methods. *J Pediatr* 1980; 96: 778-783.
- 35- Meyers WF. Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. *J Ped Surg* 1985; 20: 515-520.
- 36- Malmud CS, Ficher RS. Gastroesophageal scintigraphy. *Gastrointest Radiol* 1980; 5: 195-204.
- 37- Tolin RD, Malmut LS, Reilly J. Oesophageal scintigraphy to quantitate oesophageal transit. *Gastroenterology* 1979; 76: 1402-1408.
- 38- Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-524.
- 39- Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199.
- 40- Hunt RH. Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med* 1999; 159: 649.
- 41- Kahrilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High-versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: A prospective, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 92-93.
- 42- Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1235-1240.

- 43- Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798.
- 44- Poynard T, Vernisse B, Agostini H. Randomized, multicentre comparison of sodium alginate and cisapride in the symptomatic treatment of uncomplicated gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 159-165.
- 45- Forbes D, Hodgson M, Hill R. The effects of gaviscon and metoclopramide in gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 556-559.
- 46- Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 441-446.
- 47- Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med* 1989; 86: 73-76.
- 48- Meehan JJ, georgeson KE. The learning curve associated with laparoscopic antireflux surgery in infants and children. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 426-429.
- 49- Kidd M, Modlin IM. A century of *Helicobacter pylori*: paradigms lost paradigms regained. *Digestion* 1998, 59: 1-15.
- 50- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
- 51- Noach LA, Rolf TM, Tytgat GNJ. Electron microscopic study of association between *Helicobacter pylori* and gastric and duodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994; 47: 699-704.
- 52- Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Köksal F (ed). *Helicobacter Pylori*. İstanbul: Nobel Yayıncılık, 2002: 1643-1647.
- 53- Stabile EB, Smith BR, Weeks DL. *Helicobacter pylori* infection and surgical disease-Part 1. *Curr Probl Surg* 2005; 42: 756-789.

- 54- Logan RPH, Walker MM. ABC of upper gastrointestinal tract: epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323: 920-922.
- 55- Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998; 37: 148-150.
- 56- Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 321-333.
- 57- Jones NL, Sherman P, Fallone CA. On behalf of the Canadian *Helicobacter* Study Group. Consensus guidelines on *H. pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005; 45: 1-49.
- 58- Rothenbacher D, Brenner H. Burden of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microb Infect* 2003; 5: 693-703.
- 59- Lehours P, Yılmaz O. Epidemiology Of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2007; 12: 1-3.
- 60- Özden A. Mikrop ve Mide Hastalıkları. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayını, 2001:1-44.
- 61- Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 146–151.
- 62- Bourke B, Ceponis P, Chiba N. Canadian *Helicobacter* Study Group. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 399–408.
- 63- Matysiak-Budnic T, Laszewicz W, Lamarque D, Chaussade S. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter* 2006; 11: 27-31.
- 64- Peterson WL. Gastrin and acid in relation to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharm Ther* 1996; 10: 97-102.

- 65- Berstad AE, Hatlebakk JG, Maartman-Moe H. Helicobacter pylori gastritis and epithelial cell proliferation in patients with reflux oesophagitis after treatment with lansoprazole. *Gut* 1997; 41: 740-747.
- 66- El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327-333.
- 67- Hesketh PJ, Clapp RW, Doos WG, Spechler SJ. The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989; 64: 526-530.
- 68- Graham DY, Yamaoka YH. Pylori and cagA: relationship with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter* 1998; 3: 145-151.
- 69- Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli MR. Review article: diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 16- 23.
- 70- Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassal E, et al. Helicobacter pylori Infection in Children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490–497.
- 71- De Carvalho C, Cardinali L, Rocha GA, Rocha AM, de Moura SB, de Figueiredo Soares T, et al. Evaluation of (13C) urea breath test, and Helicobacter pylori stool antigen test for diagnosis of H. pylori infection in children from a developing country. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3334–3335.
- 72- Kato S. 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.
- 73- Dalgıç B. Çocukluk çağında gastrit ve peptik ülser. *Klinik pediatri* 2003; 2: 26-32.
- 74- Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1001-1017.

- 75- Kawakami E, Machado RS, Reber M, Patricio FRS. 13C-urea breath test with infrared spectroscopy for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 39–43.
- 76- Roma E, Kafritsa Y, Panayiotou J, Liakou R, Constantopoulos A. Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? *Eur J Pediatr* 2001; 160: 497-500.
- 77- Ashorn M. What are the specific features of *Helicobacter pylori* gastritis in children? *Ann Med* 1995; 27: 617-620.
- 78- Ollyo JB, Lang F, Fontollet C, Monnier P: Savary-Miller's new endoscopic grading of reflux-oesophagitis: A simple, reproducible, logical, complete and useful classification. *Gastroenterology* 1990; 98: 100.
- 79- Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. *Gastrointestinal pathology: an atlas and text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 11-81.
- 80- Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Peeters S, Suys B, Vandenplas Y. The prevalence of *Helicobacter pylori*-positive serology in asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 252- 256.
- 81- Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, 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.
- 82- Lin DB, Nieh WT, Wang HM, Hsiao MW, Ling UP, Changlai SP. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection among preschool children in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 554- 558.
- 83- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495- 1501.
- 84- Sokucu S, Suoglu OD, Turkkan E, Elkabes B, Ozden T, Saner G. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with gastrointestinal symptoms and evaluation of serology. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 102- 108.

- 85- Fawcett JP, Shaw JP, Cockburn M, Brooke M, Barbezat GO. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a birth cohort of 21-year-old New Zealanders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 365- 369.
- 86- Boey CCM, Goh KL, Lee WS, Parasakthi N. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* infection in Malaysian children: evidence for ethnic differences in childhood. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 151- 152.
- 87- Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998; 37: 151- 155.
- 88- Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1996; 39: 151-154.
- 89- Unal S, Karakan T, Dogan I. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the prevalence of endoscopic erosive esophagitis. *Helicobacter* 2006; 11: 556-561.
- 90- Werdmuller BF, Loffeld RJ. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 103–105.
- 91- Ho KY, Chan YH, Kang JY. Increasing trend of reflux esophagitis and decreasing trend of *Helicobacter pylori* infection in patients from a multiethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1923-1928.
- 92- Zentilin P, Iiritano E, Vignale C. *Helicobacter pylori* infection is not involved in the pathogenesis of either erosive or non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1057-1064.
- 93- Gisbert JP, Pedro A, Losa C. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. Lack of influence of infection on twentyfour hour esophageal pH monitoring and endoscopic findings. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 210-214.

6. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra 1999 yılında Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım eğitimi 2005 yılında bitirerek mezun oldum. Ağrı ilinde görev yaptım. 2008 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.