

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA HEPATİT A VE *HELICOBACTER*
***PYLORI* İNFEKSİYONLARININ SEROEPİDEMİYOLOJİK**
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uğur ÖZ

Düzce Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin Mikrobiyoloji Programı
İçin Öngördüğü YÜKSEK LİSANZS TEZİ Olarak Hazırlanmıştır

DÜZCE
2008

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA HEPATİT A VE *HELICOBACTER*
***PYLORI* İNFEKSİYONLARININ SEROEPİDEMİYOLOJİK**
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uğur ÖZ

Düzce Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin Mikrobiyoloji Programı
İçin Öngördüğü YÜKSEK LİSANZS TEZİ Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. A. Demet Kaya

DÜZCE
2008

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma jürimiz tarafından Mikrobiyoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı


Prof. Dr. A. Demet KAYA
(Düzce Üniversitesi)

Üye

Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU
(Düzce Üniversitesi)

Üye

Doç. Dr. C. Elif ÖZTÜRK
(Düzce Üniversitesi)

ONAY:

Bu tez, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Özlem YAVUZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince eğitimimde ve tez safhasında yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof.Dr. A. Demet Kaya'ya;

Değerli hocalarım; Doç.Dr. C. Elif Öztürk'e, Doç.Dr. M. Tevfik Yavuz'a, Doç.Dr. İdris Şahin'e;

Hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen Dr. Çiğdem Özaydın'a ve Dr. Selda Acar'a;

Tez hazırlamam sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Nefise Arıbaş'a, Dr. Helen Yuvarlak'a ve Sultan Tıpırdamaz'a;

Mesai arkadaşlarım Bio. Arif Kızılırmak'a, Bio. Fulya Özaras'a, Bio. Seda Karaman'a, Bio. Ziya Erdoğan'a ve teknisyenlerimiz Cemal Şahin'e, Emine Korkmaz'a, Gülnihan Karaduman'a, Haydar Karadeniz'e, Sadettin Tanrıver'e ve Yonca Öztürk'e;

Materyallerin toplanması konusunda büyük yardımları dokunan Hemşire Sevgül Esen' e ve Hemşire Gülsen Özen' e;

Çalışma kitlerini sağlayan Özel Nesil Labratuvar Sistemleri Ltd. Şti.' ne ve Dr. Oktay ÖZTÜRK' e

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve ablalarım;

Teşekkürü bir borç bilirim...

Bio. Uğur ÖZ

Düzce - 2008

ÖZET

Giriş-Amaç: HAV ve *H. pylori* infeksiyonları gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık sorunlarından. Her iki infeksiyonun da en önemli bulaşma yolu fekal-oral yoldur. Seroprevalansları düşük sosyoekonomik düzey, kötü yaşam koşulları nedeni ile artmaktadır. Ortak risk faktörlerine sahip bu iki infeksiyon çocukluk yaş grubunda kazanıldığından çalışmamızda bölgemizde yaşayan çocuklarda HAV ve *H. pylori* seroprevalansının ve risk faktörleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntemler: Bu çalışmaya Şubat 2008-Haziran 2008 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 6 ay - 17 yaş (10.7 ± 3.39) arası 157'si (% 52.3) erkek, 143'ü (% 47.7) kız 300 çocuk alındı. Çalışmaya alınan çocuklar yaşlarına göre 3 gruba ayrıldı. Ailelere standart anket uygulandı, alınan kanlar total anti-HAV antikorları ve *H. pylori* anti-IgG antikorları açısından test edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan çocukların %59,7'unda total anti-HAV pozitif olarak bulunurken; %44,3'ünde anti- *H. pylori* IgG pozitif bulundu. Total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG birlikte pozitif bulunan çocuk oranı %49.7 idi. Yaş arttıkça HAV ve *H. pylori* seroprevalansında artış görüldü. HAV seroprevalansı açısından ailenin sosyoekültürel düzey, yaşam koşulları, ekonomik düzeyi, ailede ve çocukta geçirilmiş sarılık öyküsü anlamlı risk faktörlerini oluştururken, *H. pylori* için de aynı durumlar risk faktörlerini oluşturmaktaydı. *H. pylori* ile HAV birlikte seropozitifliği de istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuçlar: Hepatit A ve *H. pylori* infeksiyonlarının her ikisinde yaş ile birlikte seroprevalansının artması ve sosyoekonomik koşullardan etkilenmeleri her iki infeksiyonun da fekal oral yolla bulaştığını doğrulamaktadır. *H. pylori*'nin gelişmekte olan ülkelerde prevalansının giderek arttığını ve çocukluk yaşlarında bulaştığını göz önüne alarak *H. pylori* ye yönelik epidemiyolojik çalışmalara ağırlık verilmelidir. Ayrıca okul öncesi HAV antikorlarının kan düzeyleri tayin edilerek infeksiyonu geçirmemiş kişilere HAV aşısı yapılması uygun bir öneri olabilir.

Anahtar Kelimeler: HAV, *H. pylori*, risk faktörleri, seroprevalans

ABSTRACT

Introduction-Purpose: HAV and *H. Pylori* infections are an important health problem in developing countries. The seroprevalance of both infections are known to be spread by fecal-oral contact which is the best modes of transmission has a high incidence in populations with poor standards and a low socioeconomic level. The aim of this study is to determine relation of risk factors and the seropositivities of *H. pylori*, and HAV infections which having shared risk factors among children in our region.

Material and Methods: A total of 300 children (157 male (% 52.3) and 143 female(% 47.7))who came to outpatient clinic of department of pediatrics of Duzce University Medical Faculty Hospital, were ranging in age from 6 months to 17 (10.7 ± 3.39) years included to study. Subjects were separated into the three groups according to age. A questionnaire were applied to the family. All serum samples were assayed for *H. pylori* anti-IgG and anti-HAV antibodies. The results were evaluated statistically.

Results: The overall prevalence of *H. pylori* IgG was 72.7% and that of anti-HAV antibodies was 57.7%. Total anti-HAV and *H. pylori* IgG was found positive in 49.7 %. There was increase in seroprevalance of HAV and *H. Pylori* with respect to increasing age. The important risk factors were socioeconomic level, living conditions, family and patient history of jaundice according to seroprevalance of HAV and *H. pylori*. The seropositive rates of both HAV and *H. Pylori* was statistically significant.

Conclusions: The increase in *H.pylori* and HAV seroprevalance rates with respect to increasing age and socioeconomic conditions level supports the fecal-oral transmission of both infections. It must be focus on epidemiologic studies of *H.pylori* having regard to the prevalance of *H.pylori* was gradually increasing in developing countries and patients got this infection when they were child. HAV vaccination should be procedure of choice to person who did not get infection after the measuring blood level of HAV antibodies in preschoolers.

Key words: HAV, *H. pylori*, risk factors, seroprevalance

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1.GİRİŞ	1
1.1.Hepatit A	1
1.2. <i>Helicobacter pylori</i>	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Hepatit A	3
2.1.1.Yapı ve Özellikleri	3
2.1.2.Epidemiyoloji	5
2.1.3.Risk Faktörleri	7
2.1.4.Bulaşma Yolları	7
2.1.5.Patogenez	9
2.1.6.Klinik	10
2.1.7.Tanı	11
2.1.8.Tedavi	13
2.1.9.Korunma	14
2.1.10.Bağışıklama	15
2.2. <i>Helicobacter pylori</i>	16
2.2.1.Yapı ve Özellikleri	16
2.2.2.Epidemiyoloji	18
2.2.3.Patogenez	20
2.2.4.Klinik	23
2.2.5.Tanı	34
2.2.6.Tedavi	47

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	49
3.1.İstatistiksel Analiz	50
4.BULGULAR	51
5.TARTIŞMA	62
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	70
8.KAYNAKLAR	73
9.EKLER	85
EK 1: Anket Formu Ön yüzü	
EK2: Anket Formu Arka yüzü	

SİMGE VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
CagA	: Sitotoksin İlişkili Toksin A
CLO	: Hızlı Üre Testi
CMV	: Cyto Megalo Virus
EBV	: Epstein Barr Virus
EIA	: Enzyme Immun Assay
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GÖRH	: Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HAV	: Hepatit A Virüsü
Hp	: <i>Helicobacter pylori</i>
HpSA	: Dışkıda Antijen Arama Testi
HspA-B	: Heat Shock Protein A-B)
HSV	: Herpes Simplex Virus
IgA	: Immun Globulin A
IgG	: Immun Globulin G
IgM	: Immun Globulin M
ISG	: Immun Serum Globulin
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoması
NSAID	: Non Steroid Anti İnflamatuar Drog
OipA	: Outer membrane inflammatory protein
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PPI	: Proton Pompa Inhibitor
U	: Antigen Unites
UNT	: Üre Nefes Testi
VacA	: Vakuolizan toksin A
VZV	: Varicella Zoster Virus

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hepatit A virüs genomu ve genomun protein klivaj alanları

Şekil 2: HAV enfeksiyonu klinik ve laboratuvar bulgularının seyri

Şekil 3: Üre nefes testi

Şekil 4: Güncelleştirilmiş Sydney Sisteminde kullanılan vizüel analog skala

TABLÖLAR

Tablo 1: Gastrointestinal hastalıklarda Hp prevalansı (%)

Tablo 2: *H. pylori*'nin tanısında kullanılan yöntemler.

Tablo 3: Çalışmaya alınan çocukların yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 4: Tüm grupların total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG sonuçları

Tablo 5: Total anti-HAV (+), anti- *H. pylori* IgG (+) ve total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG'nin birlikte (+) olanların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 6: Yaş gruplarına göre anti-HAV seropozitiflik ve negatiflik oranlarının dağılımı

Tablo 7: Yaş gruplarına göre anti-*H. pylori* IgG oranlarının dağılımı

Tablo 8: Yaş gruplarına göre total anti-HAV ile anti-*H. pylori* IgG pozitifliğinin birlikte görülme oranları

Tablo 9: Yerleşim yeri ve ev koşullarına göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının dağılımı

Tablo 10: Ailesel özelliklere göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının dağılımı

Tablo 11: Gruplardaki çocukların eğitim özelliklerine göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Hepatit A

Hepatit A, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık sorunlarından biri olan bir infeksiyon hastalığıdır. Hastalığın yayılması hijyen koşulları ve kalabalık ortamda bulunma ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle ülkeler arasında hatta aynı ülke içinde bölge ve şehirler arasında ve yıllara göre insidans büyük değişiklikler göstermektedir (Borkowsky ve Krugman, 1988; Kanra ve Kara 1998).

Hepatit A infeksiyonu Hepatit A virüsünün (HAV) etken olduğu, karaciğerin akut bir infeksiyonudur. İnfeksiyon asemptomatikten fulminant hepatite kadar değişik akut hepatit tablolarına neden olabilirken, kronikleşme de göstermektedir (Melnick, 1995; Barzaga, 2000).

Hepatit A infeksiyonuna etken olan virüsün tek serotipi olduğu için infeksiyon bir kez geçirilmekte ve oluşturduğu IgG yapısındaki antikorlar ömür boyu kalabilmektedir (Melnick, 1995). Hastalığın geçirme yaşı ileri kaydığı zaman salgınların ortaya çıkması ve geç yaşlarda hastalığın geçirilmesine bağlı olarak ağır komplikasyonların görülmesi olasılığı artmaktadır. Son yıllarda geliştirilmiş olan Hepatit A aşısı infeksiyondan korunmada oldukça etkilidir.

1.2. *Helicobacter pylori*

H. pylori (Hp) erişkinlerde ve çocuklarda kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının en önemli nedenidir. Gelişmiş ülkelerde ileri yaş gruplarında; gelişmekte olan ülkelerde ise çocukluk yaş grubundan itibaren sıklığı artmaktadır. Çocukluk çağında infeksiyonun bulaşmasında majör risk sosyoekonomik durumdur. Sosyoekonomik durumun düzeltilmesi ile genç popülasyonda *H. pylori* prevalansının azaldığı saptanmıştır.

H. pylori gastrointestinal sistem dışı ve malign hastalıklara da yol açabilir (Kikuchi ve Dore, 2005). Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %60'ı bu bakteri ile infekte olup bu mikrobu taşıyanların %100'ünde gastrit gelişirken, yaşam boyu peptik ülser olma riski %15-20, mide kanseri ortaya çıkma riski ise %1-3'tür (Lal ve Cushenberry, 2002).

Bu çalışmadaki amacımız, Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi' ne başvuran çeşitli yaş gruplarındaki çocuklarda Hepatit A ve *H. pylori* infeksiyonlarının prevalansını saptamak; çeşitli sosyal ve ekonomik faktörlerin etkilerini ortaya koymak ve bu iki infeksiyon arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT A

Hepatit A infeksiyonu Picorna virüslerden Hepadna virüs ailesinin tek üyesi olan HAV ile oluşan akut nekroinflamatuvar karaciğer hastalığıdır. Viral hepatit primer olarak karaciğeri etkileyen, hücre nekrozu ve enflamasyonu ile oluşan sistemik bir infeksiyondur. Viral hepatite neden olan A, B, C, D, E ve G virüsleri dışında CMV, EBV, HSV, kızamıkçık virüsü, VZV ve enterovirüsler de hepatit tablosu oluşturabilir(Borkowsky ve Krugman, 1988; Hiroshi ve Stephen, 2000).

Enfeksiyonun dünyadaki yaygınlığı sosyoekonomik durum ile yakından ilişkili olup, hedef kitlesi öncelikle çocuklardır. Çocuklukta infeksiyon genelde asemptomatik geçirilmekte ve gelişmekte olan ülkelerde anti HAV pozitifliği çocukluk çağından itibaren yaşla artış göstermektedir. Yaşam kalitesi, alt yapının gelişmişliği, kişisel hijyen gibi sosyokültürel ve ekonomik faktörler hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır (Hiroshi ve Stephen, 2000).

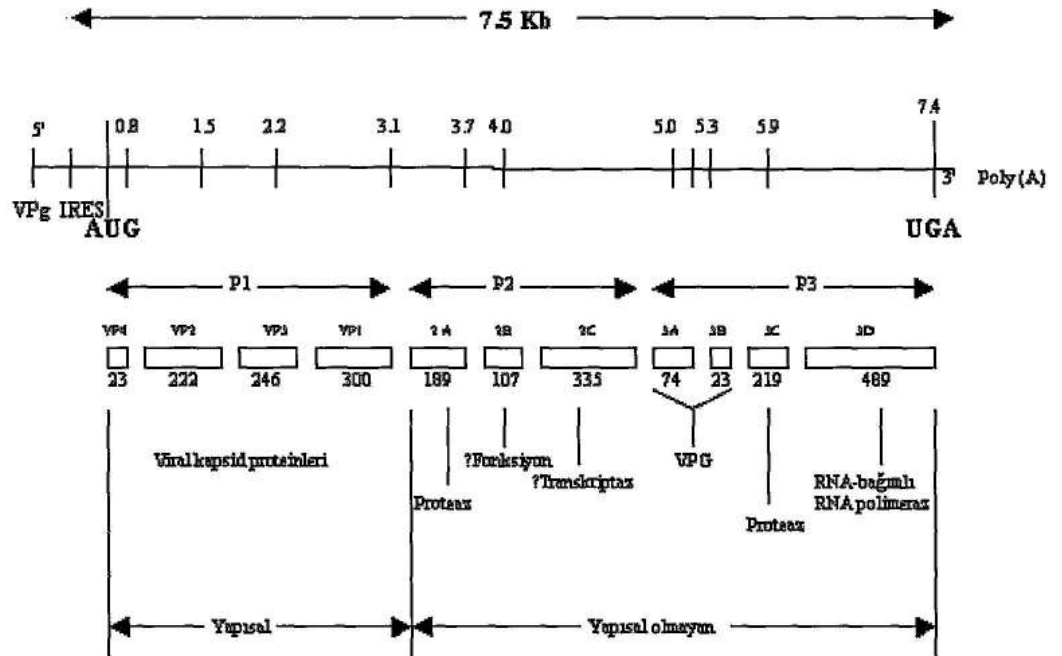
2.1.1. YAPI ve ÖZELLİKLERİ

Hepatit A virüsü Picornaviridae ailesindenin üyesidir, küçük zarfsız tek sarmallı RNA virüsleridir (Cuthbert, 2001). Picornaviridae ailesi; enterovirüs, renovirüs, apthovirüs, hepatovirüs genuslarını içeren virüslerdir (Gosert ve ark., 1997). Hepatit A virüsü ise hepatovirüs genusu içinde yer alan hepatovirüs ailesinin tek üyesidir.

HAV 1980'li yıllarda enterovirüs tip 72 olarak sınıflandırılmış; ancak fiziksel ve kimyasal koşullara direnç durumu ve replikasyon özelliklerinin yanısıra, son yıllarda ayrıntılı olarak belirlenen genom yapısı nedeni ile aynı aile içinde sadece kendisinin yer aldığı yeni bir cinsten sınıflandırılması gereği ortaya çıkmıştır (Stephen ve ark., 2000).

27 nm'lik zarfsız ve tek serotip olan HAV'ünün genomik materyali, tek sarmal pozitif 7,5 kb'lık RNA'dır. 4 farklı yapısal proteinden oluşur. Bunlar VP1, VP2, VP3, VP4'tür ve 60 protomerlik kapsid içerisinde yer alırlar. Yapısal proteinler farklı şekil ve ağırlıklara (27-72 dalton arasında) sahiptir. Bunlar birbirleri ile bağ yaptıklarından HAV' ne ikozahedral görünümü verirler. HAV genomu 7478 nükleotid uzunluğunda olup, 5' ucunun 735. bazında başlayan tek bir okuma çerçevesine sahiptir. Bu bölüm transkripsiyonu ile oluşan 98 kilodalton ağırlığındaki prekürsör proteinlerin proteazlarla kesilmesi ile virüsün yapısal proteinleri oluşur (Badur, 1998).

HAV, konservatif virüs olup antijenik olarak serotipinin bulunmasına karşılık dizilimde küçük sapmalar gösteren dördü (I, II, III, VII) insanlarda infeksiyon oluşturabilen, yedi genotipi vardır. İnsanlarda infeksiyon oluşturan suşların çoğu I ve III genotipine aittir (Hollinger ve Ticehur, 1990).



Şekil 1: Hepatit A virüs genomu ve genomun protein klivaj alanları

HAV, düşük pH düzeylerinde stabildir. Oda ısısında pH 3'te 3 saat boyunca stabilitesi bozulmaz. Sıcaklığa diğer picornavirüslere göre daha fazla dayanıklıdır. Kaynatma ile 5 dakikada harap olurken, 60 °C'de 10-12 saatlik bekletme ile kısmi inaktivasyon gerçekleşir. Kurumuş halde oda ısısında haftalarca infektivitesi devam eder ve -20 °C'de yıllarca canlılığını korur. Tatlı suda, kaynak suyunda kayalarda istiridyede günlerce ve aylarca canlı kalır (Lemon, 1998; Hollinger ve Glombicki, 1990).

HAV'nün yağda çözünebilir zarfı olmadığından %20'lik dietileter'e kloroforma ve %50'lik triklorotriflorethan'a dirençlidir. Otoklavda 121 °C'de 30 dakikada, 1,5-2,5 mg/L konsantrasyondaki klorda 15 dakikada, yüksek formalin dilisyonlarında (1/4000 oranında 37 °C'de, 72 saat süresince veya %3 lük konsantrasyonda, 25 °C'de, 5 dakikada). 1,0w, 0,9 cm derinlikte 60 saniye ve 60 °C'de ultraviyole ışını, 3mg/L iyot ve 30 mg/L potasyum permanganat konsantrasyonlarında 5 dakikada inaktive olur (Stephen, 2000; Lemon, 1998; Hollinger ve Glombicki, 1990; Dienstag ve ark., 1987; Çullu, 2001).

İnsanların Hepatit A virüsünün en önemli rezervuarı olduğu kabul edilir. Bununla beraber insan dışı rezervuarları da bulunmaktadır. İnsanlardan deneysel olarak marmosetlere ve daha sonra şempanzelere virüsler verilerek infeksiyon oluşturulmuştur. Şempanzelerde, gorillerde, orangutanlarda, şebeklerde, macaguelarda, ownmonkeylerde, piktail maymunlarda, rhesus maymunlarda Hepatit A'ya karşı antikorlar tespit edilmiştir. Bu doğada infeksiyon için bir rezervuar olduğunu gösterir (Goset ve ark., 1997; Çullu, 2001). Ancak bu hayvanlarda oluşan infeksiyon insandakine oranla daha hafif seyirlidir (Hollinger ve Glombicki, 1990).

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit A virüsü tüm dünyada yaygın olup, gelişmekte olan ülkelerde diğer enterik virüslerde olduğu gibi çocukluk çağının tipik bir hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde HAV insidansının düşük oluşu; yüksek kalitede su temini, el temizliğinin iyi yapılması ve artıkların gerektiği şekilde yok edilmesi ile

açıklanabilir. Birçok ülkede hastalığın insidansı konusunda gerçekçi veriler yetersizdir. Hepatit A enfeksiyonunun en düşük insidansı İskandinav ülkelerinde görülürken, bu ülkeleri Japonya, Avustralya ve bazı Avrupa ülkeleri izlemektedir. Akdeniz kıyısı, Afrika ve bazı gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlarda ise enfeksiyon sık görülmektedir (Dienstag, 1987; Çullu, 2001).

1997 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada anti HAV pozitifliği İsviçre'de %28,7, ABD'de %44,7, Senegal'de %76,2, Belçika'da %81,1, Tayvan'da %88,7, İsrailde %95,3, Yugoslavya'da %96,9 olarak belirlenmiştir (Szmuness, 1977).

Avrupa'da gelişmiş ülkeleri kapsayan bir seroprevalans çalışmasında ise Norveç'te %17, İsveç'te %13, Hollanda'da %53, Batı Almanya'da %55, Yunanistan'da ise %85 HAV seropozitifliği saptanmıştır. Bazı ülkelere elde edilen yüksek oranlardan bu ülkelere az gelişmiş ülkelere olan göçler sorumlu tutulmuştur (Szmuness, 1977).

Hindistan'da ve Afrika'daki bazı ülkelere çocukların hemen hepsinin 3 yaşına kadar HAV seropozitif hale geldiği gözlenmiştir. İskandinav ülkeleri, Japonya ve ABD gibi gelişmiş yaşam standartları ve yaşam koşulları düzeltilmiş olduğu ülkelere ise HAV ile çocukluk döneminde karşılaşma çok nadir olup, seropozitiflik genellikle erken yetişkinlik döneminde başlar (Szmuness, 1977).

Ülkemizde Hepatit A genellikle çocukluk çağlarında geçirilir ve bu dönemde hastalık sıklıkla anikterik ve subklinik olarak seyreder (Poyraz ve ark., 1995; Akbulut ve ark., 1996). Ülkemizde erişkin yaş grubuna yönelik yapılan çalışmalarda; 20 yaş üzeri bireylerde seropozitiflik oranı hemen her bölgede %90-100 civarında bulunmuştur (Taşyaran ve ark., 1994; CDC Hepatitis, 1996).

Hepatit A enfeksiyonunun meslek (lağım çalışanları, temizlik işçileri) ve yüksek risk faktörü taşıyanlar (erkek homoseksüeller) gibi enfekte materyallerle teması olanlar hariç cinsiyetle ilgisi yoktur (CDC Hepatitis, 1997; Stokes ve ark., 1997; Christenson ve ark., 1982; Katz ve ark., 1997).

Ilıman ülkelere sonbahar veya kışın erken dönemlerinde hastalık pik yapar. Tropikal ve yarı tropikal bölgelerde mevsimsel özellik daha az

önemlidir. ABD ve Avrupa'da mevsimsel özellikler gözlenmemiştir. Ülkemizde daha çok sonbahar kış aylarında gözlenmektedir (Kılıç ve ark., 1996).

Hepatit A virüsü en sık olarak fekal oral yolla çok daha nadir olmak üzere paranteral yolla bulaşır. Bulaştırıcılık hastalığı prodromal döneminde ve semptomları başlamasından hemen sonra en yüksektir. Virüs karaciğere ulaştıktan sonra 3 hafta kadar viremi ve virüsün dışkı ile atılımı sürer (Kılıç ve ark., 1996).

2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Genel olarak bazı grupların Hepatit A açısından yüksek riskte oldukları kabul edilir (Poovorawan ve ark., 1994; Battagay ve ark., 1995). Bu gruplar;

- Eğitim birliklerinde kalabalık koşullarda yaşayan ve özellikle alt yapısı yetersiz arazilerde eğitime çıkan askeri personel.
- Entelektüel yetenekleri bozulmuş özel bakım gereken hastaları barındıran kurumlarda hastalar ve sağlık/bakım personeli
- Yuva ve kreşteki çocuklar ve personel
- Kanalizasyon işçileri
- Damar içi madde bağımlıları
- Oral anal ilişkilerin yoğun olduğu eşcinsel gruplar
- Hastalık insidansının düşük olduğu ülkelere yüksek olan ülkelere seyahat edenlerdir. Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde Hepatit A enfeksiyonu geçirme riski artmamıştır, ancak fulminant Hepatit A gelişme riski artmıştır.

2.1.4. BULAŞMA YOLLARI

Genel olarak dört geçiş yolu vardır.

1.Kişiden kişiye: Yakın temasla sınırlıdır. Özellikle küçük çocuklarda aile içi bulaş sıklıkla olur. Çünkü yetişkinlere göre çocuklar arasında hijyen düşüktür. Günlük temaslarla nadiren bulaşır.

Hiperendemik bölgelerdeki çocukların oyunlar sırasındaki temasları çok önemlidir (Smith ve ark., 1997).

Bulaşmanın yakın temasla olması ve inkübasyon periyodunun haftalarca uzun sürmesi; Hepatit A salgılarının toplumda yavaş yayılmasına, aylar içinde yüksek düzeye ulaşmasına ve salgının uzun sürede sona ermesine neden olan faktörlerdir (Smith ve ark., 1997).

2.Besinler ve su yoluyla bulaşma: Gelişmekte olan ülkelerin kanalizasyon sistemlerinin yeterince düzenli olmaması ve su teminin uygun şekilde yapılmaması bu yolla bulaşı ön plana çıkarmıştır. Kontamine su, pişmemiş yiyecekler veya piştikten sonra temas edilen yiyecekler bulaştıracıdır (Desenclos ve ark., 1991).

Birçok ülkede çiğ veya az pişmiş kabuklu deniz ürünlerinin tüketimi infeksiyonun geçişinde önemli rol oynar. Çiğ süt, pasta, çilek, hamburger, krema, spagetti, salata, portakal suyu gibi besinler başlıca geçiş araçlarını teşkil eder (Mahoney ve ark., 1992).

Su kaynaklı ilk epidemi 1920'de tanımlanmıştır. Kontamine sularda yüzmekle bulaş mümkündür. Alaska'da bir kampta 20 kişinin infekte olduğu salgın bildirilmiştir. Salgının nedeni ortak kullanılan havuzun fekal kontaminasyonu olduğu tespit edilmiştir (Mahoney ve ark., 1992).

3.Parenteral yol ile bulaşma: HAV'nün çok ender olarak kan transfüzyonu ile geçebileceği gösterilmiştir. Hastalığın inkübasyon periyodu esnasında HAV' u kanda saptanabilir. İnfeksiyonun kanla bulaşması; sarılığın başlamasından 25 gün sonrasında ve serolojik olarak saptanmasından 14-21 gün öncesine kadar mümkündür (John ve Madlin, 1999).

Faktör VIII konsantreleriyle de Hepatit A'nın geçtiği gösterilmiştir (Villano ve ark., 1997).

4.Prenatal geçiş: Viremik anne kani ile plesanta ayrılması sırasında virüs fetal sirkülasyona geçebilmekte ya da anne dışkısına temas sonucu bebek infekte olabilmektedir. HAV'nün viremik döneminin kısa olması fetüse bulaşmayı sınırlar (Villano ve ark., 1997; Rustgi ve Hoofnagle, 1987).

2.1.5. PATOGENEZ

Genellikle oro-fekal yolla yayılım yaptığı bilinen HAV, mide asiditesine dayanıklı olduğu için replikasyonunu karaciğer ve bağırsaklarda gerçekleştirir, ancak maymunlarda yapılan çalışmalarda orofarinkste de virüsün replike olduğu gösterilmiştir. HAV hepatositlere özgül reseptörlere bağlanarak veya hücre içi replikasyon faktörlerine bağlı olarak girer. Virüs infekte karaciğer hücreleri içinde hepatik sinüzoidler ve safra kanalikülleri aracılığı ile yayıldıktan sonra bağırsaklara geçer ve dışkı ile atılır(Kanra ve Kara, 1998; Goset ve ark., 1997; Lemon, 1985).

İnkübasyon dönemi 2-7 haftadır. Sarılık gelişimden önce başlayan fekal virüs atılımı, 2-3 haftada artar ve klinik semptomlar ortaya çıkmaya başladığında maksimum düzeye ulaşmış olur. Genellikle hepatit doruk noktasına geldiğinde, dışkıda virüs bulunmaz. HAV infeksiyonu seyrinde az miktarda virüsün dolaşıma geçişi ile viremi ortaya çıkar (Cohen ve ark., 1989; Lemon ve ark., 1985). Vireminin paterni fekal virüs atımlı paterniyle paralellik gösterir, bu yakın ilişki vireminin kaynağının da büyük olasılıkla karaciğer olduğunu işaretidir. Histopatolojik incelemeler, lenf nodlarında, dalakta ve glomerüler bazal membranda da viral replikasyonun gerçekleştiğini göstermiştir. Viremi genellikle üç hafta kadar devam eder, nadiren daha uzun sürebilir. Bu dönemde transfüzyon ile parenteral geçiş olasıdır (Bower ve ark., 2000). Hepatit semptomları genellikle HAV alındıktan dört hafta sonra gelişmekle beraber, bu süre iki ile yedi hafta arasında değişebilir. Primatlarda yapılan bir çalışmada, inokülüm miktarı arttığında inkübasyon süresinin kısaldığı gösterilmiştir (Kanra ve Kara, 1998).

Hepatit A seyrinde karaciğerdeki histopatolojik bulgular diğer akut hepatitlere benzer şekilde hepatoselüler nekroz, sentilobuler kolestaz ve periportal mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu bulguların hiçbirisi Hepatit A infeksiyonuna özgül değildir. İnfeksiyon sırasında ortaya çıkan hücre infiltrasyonu virüsün direkt sitopatik etkisiyle değil, büyük olasılıkla bazı immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Hepatosit nekrozundan hücresel immun yanıt sorumlu tutulmaktadır. Karaciğer hasarının erken döneminde “naturel killer” NK hücreleri daha sonra CD8+ T

lenfositlerİ etkilidir. Hepatitin kimyasal bulgularının ortaya çıkmasıyla karaciğerde CD8+ hücrelerin artması aynı zamanda gerçekleşmektedir (Kanra ve Kara, 1998).

Hücrel immun yanıt hepatosit nekrozundan sorumlu tutulmakta iken, hümmoral immünitenin fonksiyonu daha çok koruyuculuk sağlamak şeklindedir. Hepatit A seyrinde dolaşımda immun kompleksler gösterilmiştir. Ancak karaciğer nekrozunun gerçekleştiğı bölgelerde antikor ve kompleman komponentlerinin bulunmaması, hastalığın gelişiminde humoral immunitenin etkin olmadığına kanıtı olarak kabul edilmektedir. İnfeksiyon sırasında IL-1, IL-6, TNF-alfa ve TNF-gama düzeylerinde artış olur. Diğer enflamatuvar hücrelerin karaciğere gelmesine TNF-gama artışı neden olmaktadır. HAV, interferonlara karşı duyarlıdır ve interferon düzeylerindeki artış virüsün ortadan kaldırılmasında etkilidir (Kanra ve Kara, 1998).

2.1.6. KLİNİK

Viral hepatit etkenleri tarafından oluşturulan infeksiyon klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından asemptomatik tablodan fulminant infeksiyona kadar değişebilen bir spektrum gösterir. HAV' nün etken olduğu akut viral hepatitin tipik seyreden ve atipik seyreden formları mevcuttur (Akbulut, 1998; Lemon, 1994).

Tipik viral hepatitler infeksiyonun şiddetine göre 3 alt gruba ayrılır: Asemptomatik hepatit, anikterik (septomatik), ikterik (septomatik). Bunların dışında atipik formları da mevcuttur. Bunlar; kolestatik viral hepatit, fulminanta viral hepatit, alevlenen (relapsing) hepatittir.

Hastalığın inkübasyon dönemi 2 ila 7 hafta (ortalama 4 hafta) arasında değişir.¹ Çocukların büyük bir kısmında infeksiyon asemptomatiktir. Beş yaşın altındaki çocukların %90'ı asemptomatiktir. İnfekte olan, üç yaşından küçük çocukların %5'inde, 4-6 yaş arası çocukların %10'unda sarılık görülürken, yetişkinlerin %75'inde sarılık görülür. Yaş arttıkça semptomlar daha belirginleşir ve ağırlaşır. Yetişkinlerde infeksiyon %76-97 oranında semptomatiktir ve semptomatik olguların %66'sı ikteriktir (John ve Madlin,

1999). Ölüm oranı yaşa bağlıdır. 1-14 yaş arasında infeksiyona bağlı ölüm oranı %0,1 iken, 40 yaş üzerindeki hastalarda bu oran %2,1'e çıkar (Kanra ve Kara, 1998). Semptomatik olgulardan iştahsızlık, kusma, ateş, baş ağrısı, kilo kaybı, abdominal rahatsızlık, üst solunum yolu semptomları görülebilmektedir ve bunlar ilk 4-10 günlük prodromal dönemde ortaya çıkar. Koyu renkte idrar ve balçık şeklinde dışkı genellikle ilk semptomlardır (Stapleton ve Lemon, 1994).

Hepatit A olgularında klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak tam anlamıyla iyileşme 6-12 ay sonra olur (Yenen, 1998).

2.1.7. TANI

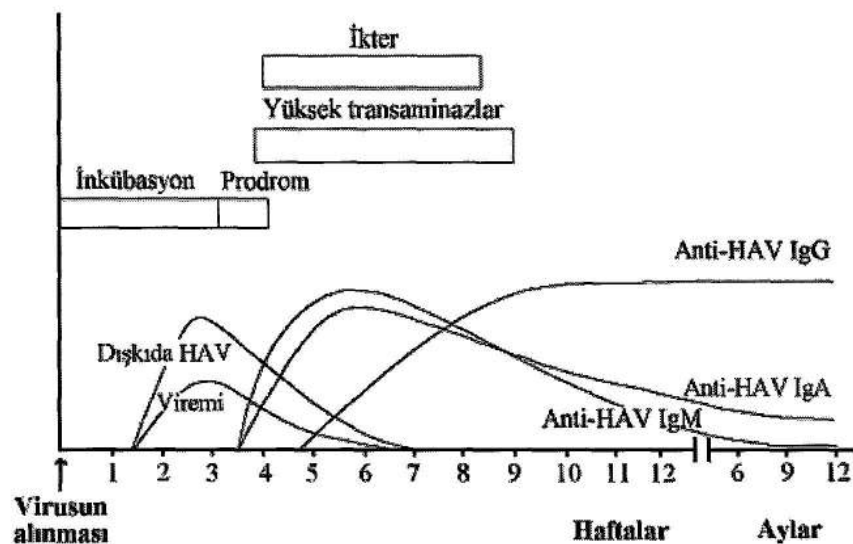
Tanı; öykü, fiziksel muayene ve laboratuvar bulguları ile konur. Öykü ve fiziksel muayene diğer akut viral hepatitler benzerlik gösterir. Ayırıcı tanıda HAV IgM pozitifliği önemlidir.

HAV IgM pozitifliği, semptomların başlamasından yaklaşık 2 gün sonra saptanabilir. Serumda oluşan bu spesifik antikor yanıtı kısa sürelidir ve en üst düzeye 2-4 haftada ulaşır ve ortalama 6 ay sonra HAV IgM pozitifliği kaybolur. Bu antikorun oluşumu yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermez (Bower ve ark., 1997).

Akut viral hepatitli hastalarda serum bilirubinleri, AST, ALT, ALP, GGT değerlerinde yükselme olur. Bu parametreler arasında akut viral hepatitle en uyumlu olanları AST ve ALT' deki yükselmelerdir. Bu iki enzimin yüksek değerleri hepatoselüler hasarın kantitatif ve duyarlı birer göstergesidir. ALT ve AST yükselmesi bilirubin yükselmesinden önce gelişmekte ve ALT düzeyleri AST' den daha yüksek olmaktadır. AST/ALT oranı "de Ritis oranı" olarak adlandırılır ve HAV infeksiyonunda 1' den küçüktür. Transaminazlardaki artış genellikle prodromal dönemde başlar ve klinik belirtilerin başlamasından 3-10 gün sonra en üst seviyelere erişir. Serum ALT seviyeleri genellikle 400-2000 UI/L düzeylerindedir. Total serum bilirubin düzeyi genellikle 10 mg/dl altındadır. Doruk düzeyi bir iki hafta dolaşır ve normal değerlere düşüş

genellikle yavaştır. Fulminant hepatitlerde protrombin zamanı aşırı uzar ve Faktör 5 belirgin bir şekilde düşer. Albumin değerleri pek değişmezken, prealbumin düzeyindeki azalma tanısız olarak kullanılabilir (Liaw ve ark., 1986).

Hepatit A infeksiyonun spesifik tanısı virüsün antijeninin veya genellikle virüse karşı antikor yanıtının gösterilmesi ile konulur. Akut hastalık tanısında serumda anti HAV IgM pozitifliği yeterli olup, bu pozitiflik yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonu veya devam eden hastalığı gösterir. Hastalığın başlangıç döneminde pozitifleşir, 4-8 hafta yüksek kalır ve 6 ay içindede kaybolur. Anti HAV IgG infeksiyondan birkaç hafta sonra pozitifleşmeye başlar ve anti HAV IgM titresinin düşüşe geçişi ile yükselir ve ömür boyu pozitif kalır (Ochnio ve ark., 1997).



Şekil 2: HAV enfeksiyonu klinik ve laboratuvar bulgularının seyri

Son yıllarda tükürükte anti HAV IgG yi ölçebilen yeni bir EIA testi geliştirilmiştir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğünün %99 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu test ile aşılama öncesi kişinin antikor olup olmadığı, yapılan aşının immünite geliştirip geliştirmediğini tespit edilebileceği ve invaziv

olmadığı için çocukların bile kolayca kabul edebileceği belirtilmiştir (Ochnio ve ark., 1997).

HAV infeksiyonlarında spesifik IgA antikorları da oluşmaktadır. Bu antikorlar hastalığın 6. ayından sonra saptanabilmekte ve 2 yıldan önce kaybolmaktadır (Hollinger ve Ticehur, 1990; Lemon, 1985).

HAV antijenlerini, serumda antikor oluşmadan önce, dışkıda ve karaciğerde göstermek mümkündür. HAV antijeni dışkıda immünelektron mikroskobu, RIA ve EIA yöntemi ile saptanabilir. Fakat bu yöntemler zor ve pahalı olduğundan kullanılmamaktadır (Borkowsky ve Krugman, 1998).

HAV' nün izolasyonunda hücre kültüründe üretilmesi zordur ve virüsün üreme hızı yavaş olduğu için teşhiste faydalı olunmayacak kadar uzun süre alır. HAV RNA'sını saptamak için insitu hibridizasyon ve PCR yöntemleride kullanılmaktadır. HAV PCR, en az bir genom kopyasını potansiyalize ederek çoğu vakada virolojik teşhis için yeterlidir. Geliştirilen reverse-trancrption semi-nested PCR yöntemi ile dışkıda HAV RNA'sını araştırılması sonucu relapsing HAV infeksiyonunun tanısının konulabileceğinin ve virüsün çevrede dağılımının izlenebileceği belirtilmektedir. Yine infekte kişilerin dışkılarında antijen capture PCR ile P1/P2 genom bölgeleri belirlenerek salgın tipi ve salgın harici HAV'lar tespit edilebilmektedir (Hutin ve ark., 1999).

Hepatit A antijeni ve HAV partikülleri immunoflouresan yöntemi, immuno peroksidaz boyama ve ince kesit elektron mikroskopu ile infekte hücrelerin sitoplazmasında saptanabilir. İnfeksiyon un geç döneminde antijen, abdominal lenf düğümlerinde, dalakta ve böbrekte de immunoflouresan yöntemi ile saptanabilir (Ochnio ve ark., 1997).

2.1.8. TEDAVİ

İnfeksiyonun özgül bir tedavisi yoktur. Hastalar evinde istirahat ettirilip belli aralıklarla çağrılarak izlenir. Hasta aşırı fiziksel aktiviteden kaçınarak günlük fiziksel ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde yatak istirahati yapmalıdır.

Fulminant hepatit, koagülopati, ensefalopati gibi komplikasyonları, karın ağrısı ya da bulantı ile inatçı kusmaları, yüksek düzeyde bilirubin ya da

transaminazları bulunan hastalar hastaneye yatırılır (Borkowsky ve Krugman, 1998; Karna, 1998).

Hasta aç kalmayacak şekilde beslenir, özel bir diyeti yoktur. Diyetle kısıtlama yapılmaz.

Özellikle karaciğerde metabolize olan ilaçlar başta olmak üzere zorunlu haller dışında ilaç ve alkol alınmamalıdır. Gebelerde gebeliğin sonlandırılması gerekmez (Hollinger ve Glombicki, 1990).

2.1.9. KORUNMA

Bulaş yolu fekal-oral olduğundan hijyene dikkat edilmesi gerekir. Bu, bulaşın engellenmesinde en basit ve en etkili yöntemdir. Virüsün yiyecek, su ve çevreyi kontamine etmesinin önlenmesi, el yıkama ve gıda ile uğraşan kişilerin kontrolü, Hepatit A' nın yayılımını önlemede önemlidir. Gıdaların 1 dakika süre ile en az 85 °C'de pişirilmesi etkili bir inaktivasyon yöntemidir. Kontamine yüzeylerin preasitik asit veya evlerde kullanılan beyazlatıcılarla dezinfeksiyonu transmisyonu inhibe edebilir. İçme sularındaki klor konsantrasyonu HAV' nü inaktive etmede yeterlidir. El yıkama HAV enfeksiyonunun engellenmesinde en basit, ancak etkili yöntemdir.

Evde bakılan Hepatit A hastasının izole edilmesi gerekmez. Ancak sarılık geliştikten sonra 8 güne kadar yakın temastan kaçınılmalıdır. Hastaya ait kişisel eşyaların kullanılmaması, kullandığı eşyaların temizliğinin sıcak su ve sabunla yapılması gereklidir. Kan ve dışkı ile bulaşmış eşyalar en az 5 dakika kaynatılmalı veya 30 dakika çamaşır suyunda bekletilmelidir (Stephen ve ark., 2000).

Gelişmiş ülkelere, gelişmekte olan ülkelere seyahat sırasında uygun şekilde pişmiş yiyecekleri yemek ve pişmemiş sebze ve kabuklu deniz ürünlerini dikkatle tüketmek önerilir (Kılıç ve ark., 1996).

2.1.10. BAĞIŞIKLAMA

Pasif Bağışıklama

Pasif bağışıklama için immun serum globulin (ISG) kullanılır. ISG, HAV'a karşı immünite geliştirmiş kişilerden elde edilir. ISG, Hepatit A infeksiyonunu tamamen engeller ya da semptomları hafifletir. Temas sonrası uygulandığında virüsün ikincil intrahepatik yayılımını ve viremiyi engeller. İnfekte hepatosit sayısı azalır. Temas öncesinde veya infeksiyonun inkübasyon döneminde verildiğinde klinik olarak hastalığın ortaya çıkması önlenir. Virüsle temastan iki hafta önce veya iki hafta sonra uygulanmalıdır (Fishman ve ark., 1996). Erken inkübasyon döneminde verildiğinde koruyuculuk %80-90'dır.

ISG dozu hastanın kilosuna, temas süresine, temastan önce veya sonra profilaksi alıp almamasına göre değişiklik gösterir. Olağan dozu 0,02-0,06 ml/kg intramuskuler tek dozdur.

Aktif Bağışıklama

İnfeksi yöz virüs veya virüs parçalarının insana verilerek aktif immun cevap oluşturması sağlanır.

İnaktif Aşılar: Formalinle inaktive edilmiş ve immunojenitelerini arttırmak için alüminyum hidroksitle adsorbe edilmiştir. İnaktif aşılar, HAV ile infekte insan

fibroblast diploid hücre kültürlerinden pürifiye edilen viral antijen içerirler. Aşılar iki yaşından sonra yapılır, anneden gecen antikorlar ilk 2 yaş içinde koruyucudur (Akbulut, 1998).

Antikor titresi 20 mIU/ml üzerinde ise koruyucu olarak yorumlanır. 20 yıl kadar koruyucu olduğu bildirilmiştir (Behrman ve ark., 1992; van Damme ve ark., 1994).

Attenu Aşılar: Bu tip aşılarla ilişkili araştırmalar devam etmektedir. Attenu aşının tek doz kullanımı, immunité süresinin uzunluğu ve ürün maliyetinin düşük olduğu yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (Midthun ve ark., 1991).

Kombine Aşılar: Hepatit A ve B aşılarını içerir. Yapılan bazı çalışmalarda kombine veya tek tek A ve B aşılansından sonra kombine aşının daha iyi tolere edildiği ve daha fazla antikor oluşturduğu tespit edilmiştir (Knoll ve ark., 2000; Czeschinski ve ark., 2000).

2.2. *HELICOBACTER PYLORI*

İnsan ve hayvanların gastrointestinal sisteminde yerleşen mikroaerofilik spiral şekilli mikroorganizmalardır. 20 türü tespit edilmiştir. Aseptomatik kişilerde özellikle midenin antrum bölgesinde mukus tabakası içine yerleşir. Tam olarak kanıtlanmamış bazı enzim ve toksinleri mide pH'ını etkiler, konağa ait faktörlerinde yardımıyla nonülser dispepsi, gastrit ve karsinomlara kadar değişen ciddi patolojilere yol açabilir. Doğada, kontamine su kaynaklarında görülür.

2.2.1. YAPI ve ÖZELLİKLERİ

Hp virgül, S veya spiral şeklinde görülebilen, 2,5-5 x 0,5-1 mm boyutlarında sporsuz, kapsülsüz, bipolar yerleşimli altı-sekiz adet flajellası ile son derece hareketli olan Gram negatif mikroorganizmadır. Dışkıda yapılan boyalı preparasyonlar ve kültürlerden hazırlanan preparatlarda hücre duvarı DNA'sı ve RNA'sı degrade olmuş koklar şeklinde görülebilir. Dormand form olarak tanımlanan bu formların tekrar çoğalma ve infeksiyon yapma yetenekleri yoktur.

Hp hücre duvarında 20'den fazla farklı protein bulunmasına karşılık major yapı elemanı lipopolisakkarittir (LPS). LPS'i diğer Gram negatif bakterilerin LPS'lerinden bazı farklılıklar gösterir. Hp LPS'inde lipid A bulunmaz. Yağ asitlerinde altı olan zincir sayısı dörde düşmüş, buna karşılık zincirdeki karbon sayısı artmış ve zincir uzamıştır. Böylece endotoksin aktivitesini yitiren LPS'in antijenik gücü diğer patojenlere göre daha azalmıştır. Ayrıca, O-spesifik zincirde yer alan tekrarlayan lewis tipi karbonhidrat antijenleri insan eritrosit ve mide mukoza hücrelerinin yüzeyinde yer alan lewis antijenleri ve O grubu insan eritrositlerindeki H-1 antijenleri ile yapısal olarak homologdur. Bu özellikler kronik kolonizasyonu, immun toleransı veya kronik infeksiyonlara bağlı otoimmun patolojiyi yaratır.

Hp suşlarında kromozomal DNA 1,68-1,73 Mb büyüklüğündedir. Genomda 1500 kadar genetik yapı bulunur. Bunların 300 tanesi membran proteinlerini kodlar. Kromozomal DNA dışında suşların %40'ında 1,5-23,3 kb'lık bir plazmid bulunur (Suerbaum ve Michetti, 2002; Topçu ve ark., 2002).

Hp ancak kanlı agar gibi özel besiyerlerinde, CO₂'den zengin bir ortam sağlandığı zaman üretilir. En önemli özelliği üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif olmasıdır. Bu enzimler içinde özellikle üreaz oldukça bol miktarda üretilir. Üreaz enziminin gastrik biyopsi örneklerinde direkt tayini veya karbon izotoplu üre kullanılarak indirekt olarak tayini, Hp tanısında önemli testler haline gelmiştir. Üreaz enziminin, bakterinin gastrik ortamda kolonizasyonu ve çoğalması açısından oldukça önemli rolü bulunmaktadır. Üreaz tarafından ortamda bulunan ürenin amonyağa çevrilmesi, bu metabolitin tamponlayıcı etkisi nedeniyle bakterinin midenin asidik ortamında kendisine yaşayabileceği kısmen nötr bir ortam oluşturmaya katkıda bulunur. Üreazın aynı zamanda önemli bir virulans faktörü olduğu da düşünülmektedir. Bu enzimin hücre yüzeyinden saçılması, bakterinin konakçı immun mekanizmalarından korunmasını ve direkt etkisiyle de doku hasarına neden olabilir. Bakteri içinde mevcut bulunan katalaz ve superoksidad enzimleri, inflame gastrik mukozada meydana gelen oksidatif strese bakteriyi koruyarak virulansa katkıda bulunurlar (Thompson ve Taylor, 2000).

Hp nalidiksik asid, trimetoprim, sulfonamidler ve vankomisine dirençli iken, penisilin, ampisillin, sefalotin, kanamisin, gentamisin, rifampin ve

tetrasikline duyarlıdır. Metronidazol ve klaritromisine karşı değişen oranda direnç bildirilmiştir.

Bu nedenle başarılı bir eradikasyon tedavisi için en az iki etkili antibiyotiğin bir PPI veya bizmut bileşiğiyle kombine edilme ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.

2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Hp infeksiyonu yaygın bir infeksiyon hastalığı olup tüm dünyada insanların en az %50'sinde gastrointestinal sistemde görülmektedir. İnsidansı az gelişmiş ülkelerde %60-80'lere ulaşırken; gelişmiş ülkelerde bu oran beslenme, hijyen ve antibiyotik kullanımına bağlı olarak %5-10'a kadar düşebilmektedir. Bu bakteri ile infekte olanların çoğu asemptomatiktir. Fakat konakçıya, bakterinin özelliklerine ve çevresel faktörlere bağlı olarak çeşitli gastrointestinal hastalıklar ortaya çıkabilir. İnfeksiyon yıllarca, olguların çoğunda yaşam boyu devam eder. İnfeksiyon u taşıyan olguların bir kısmında gastrik atrofi ve aklorhidri gelişir ve bunlarda bakteriye uygun ortam kalmadığından infeksiyon ortadan kalkabilir. Bunun dışında spontan kür olmadığı sanılmaktadır (Özden, 1995).

Kolonize kişilerin en az %10-20'sinde kolonizasyonu takip eden 10 yıl içerisinde bir patolojik atak görülmekte, tekrarlayan ataklarla doku hasarı artmaktadır. Gastrik karsinomalara bağlı olarak görülen mortaliteden sorumlu olduğu göz önüne alındığında, Hp infeksiyonlarının insanlarda yüksek morbidite ve mortalite hızına sahip olduğu görülmektedir (Bytzer ve Morain 2005).

Prevalans

Gelişmiş ülkelerde 10 yaşına kadar Hp pozitifliği %10'dan azdır. Birinci dünya savaşından sonra bu ülkelerde sosyoekonomik gelişme ile birlikte yaşam kalitesinin yükselmesi infeksiyonun yeni kuşaklarda azalmasına yol açmıştır. Son 25 yılda gelişmiş ülkelerde Hp infeksiyonunda %50 azalma olduğu tahmin edilmektedir (Özden, 1995).

Gelişmekte olan ülkelerde infeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve yaşam boyu devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun yaklaşık %80'i 20 yaşından önce infekte olmaktadır. Hp insidansı gelişmiş ülkelerde %1/yıl'dan az, gelişmekte olan ülkelerde %5-10/yıl arasındadır (Özden, 1995).

Ekonomik durumu iyi olanlarda ve yüksek eğitim görenlerde Hp görülme sıklığı düşüktür. Alkol, sigara ve antiinflamatuvar kullanımı ile Hp prevalansı arasında ilişki yoktur. Hp infeksiyonunun seksüel yolla geçtiğine dair delil saptanmamıştır. Hp ile infekte olmada çocukluk çağı sosyoekonomik koşullar belirleyicidir. Birden fazla çocuk, aynı yatağı veya odayı paylaşma, yatılı okulda yaşama durumlarında prevalans yüksektir (Bytzer ve Morain 2005).

Hp İçin Rezervuar

Veteriner ve mezbaha işçilerinde Hp prevalansının yüksek olması nedeniyle öncelikle bir zoonotik rezervuar düşünülmüştür. Fakat herhangi bir hayvan rezervuar için delil henüz tespit edilmemiştir. Et yemeyenler ve yiyenler arasında fark yoktur. Doğal rezervuar insan gibi görünmektedir (Bytzer ve Morain 2005).

Hp İnfeksiyonunun Bulaşma Şekli (Kikuchi ve Dore, 2005)

İnsandan insana geçiş lehine deliller;

- Çevrede saptanamaması, hayvan rezervuar gösterilememesi,
- Birlikte yaşayanlarda; yurt, akıl hastanesi, yetimhanede yaşayanlarda prevalansın yüksek olması,
- Aile içi infeksiyon gibi görülmesi; ebeveynleri Hp pozitif olan çocuklarda prevalansın yüksek olması,

Bunlar insandan insana geçişin indirekt bulgularıdır. Hangi tip temasın infeksiyon riskini artırdığı bilinmemektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar horizontal geçişin mümkün olduğunu göstermektedir.

Oral-oral geçiş lehine deliller;

- Mide pH çalışmaları ve tübaja bağlı endemilerin görülmesi
- Gastroenterologlarda ve dahiliye uzmanlarında Hp pozitifliğinin yüksek gösterilmesi,
- Dental plakta ve tükürükte etkeni olması,

- Oral-oral geçen viral infeksiyonlarla korelasyonun gösterilmesi
- Endoskopi ile nazokomiyal geçiş,

Fekal-oral geçiş lehine deliller;

- Su kaynaklı olduğu yönündeki bildiriler
- Dışkıda Hp'nin üretilmiş olması

Tüm çalışmalara rağmen Hp'nin esas kaynağı ve geçiş yolu kesin olarak saptanamamıştır. Gelişmiş ülkelerde eradikasyondan sonra reinfeksiyon olasılığı %0,3-7/yıl iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %6-4/yıl'dır. Ayrıca çocuklarda reinfeksiyon oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Kikuchi ve Dore, 2005).

2.2.3. PATOGENEZ

Gastrik mukozanın bakteriyel infeksiyonlara karşı oldukça iyi korunmasına rağmen Hp, mukus içerisine girerek kendisini dış etkenlere karşı koruyucu bir ortam oluşturması, mukus içerisinde rahatlıkla hareket ederek zararlı etkenlerden uzaklaşabilmesi, epitelyal hücrelere bağlanabilmesi ve böylelikle immun savunma mekanizmalarından kaçınabilmesi gibi kendine özgü bazı özellikler inatçı bir kolonizasyona neden olur. Bu tarz bir kolonizasyonun oluşmasında ve sonrasında, gastrik mukozada hasar oluşmasında çevresel faktörler ve Hp'nin fenotipik özellikleri yanında, bakterinin sentez ettiği çok sayıda farklı mediatörlerde de rol oynamaktadır. Virulans faktörleri olarak da adlandırılan bu faktörler, kolonizasyondan sorumlu olanlar ve doku hasarından sorumlu olanlar olarak iki ana gruba ayrılabilir (Go ve Crowe 2000).

Kolonizasyondan sorumlu olan virulans faktörleri:

Bakterinin motilitesi (flajelası aracılığıyla), gastrik mukus tabakası, üreaz enzimi, adherans faktörleri olmak üzere gruplandırılabilir (Go ve Crowe 2000).

Doku hasarlanmasından sorumlu olan virulans faktörleri:

Lipopolisakkarid, lökosit çağırıcı ve aktive edici faktörler, VacA (vacuolating cytotoxin), CagA (cytotoxin-associated antigen), OipA (outer membrane inflammatory protein), HspA ve HspB (heat shock protein'leri) olmak üzere gruplandırılabilir (Go ve Crowe 2000).

Hp midede konağa ait örtücü, proteazlar, salgısal IgA içeren ve epitel yüzeyinden lümene doğru artan asit gradienti oluşturan vizköz mukus tabakası, mide motilitesi ve yetersiz besin kaynakları gibi kolonizasyonu engelleyen faktörlere karşı koyabilecek yapı elemanları, enzim ve toksinlere sahiptir. Bunlar; flajellalar, üreaz enzimi, bağlanmadan sorumlu proteinler (adhezinler), suda çözünür ekstrasellüler mediyatör proteinler, katalaz enzimi, proliferasyonu inhibe eden proteinler, vakuolizan toksin A (VacA) ve sitotoksin ilişkili toksin A (CagA) toksinleri ve thioredoxin'dir. Ayrıca antijenik homoloji kronik kolonizasyonun yaratılmasında immun toleransı sağladığı için önemlidir (Suerbaum ve Michetti 2002).

Hp'de bir uçta toplanmış ve bakteriye 60mm/sn hız yeteneği sağlayan flajellalar kolonizasyonun en önemli aracıdır. Flajellar hareket pH bağımlıdır, pH 4,1'in altında hareket durur. Üre ve sodyum bikarbonat hareketi uyararak pozitif kemotaksis özelliği gösterir (Topçu ve ark., 2002).

Hp suşları total hücre proteinlerinin yaklaşık %5-15'ini oluşturan 550 kDa büyüklüğünde, nikel içeren multimerik bir üreaz enzimi üretirler. Üreaz enzimi üre geni tarafından kodlanan ÜreA ve ÜreB yapısal proteinleri ile Üre E, F, G ve H yardımcı proteinlerinden oluşur. Yardımcı proteinler apoenzim içerisine nikel insersiyonu için gereklidir. Üreaz enzimi mide sıvısında bulunan üreyi karbonat, amonyak ve karbondioksit hidrolize ederek ortamın pH'ını alkalileştirir. Enzim az miktarda hücre yüzeyinde LPS'ye bağlı olarak bulunabilmesine rağmen bir sitoplazmik protein olup asit pH'ta üretimi artarak hücre yüzeyinde eksprese edilmeye bağlar. Böylece Hp midenin asit ortamına karşı direnç kazanmakla kalmaz, asit artışı tarafından provoke edilerek mukustan epitelyum yüzeyine ve oksintik kanallara doğru iner (Topçu ve ark., 2002).

Vac A toksini; Memelilerin epitel hücrelerinde vakuoller oluşturur. Vac A geni tarafından sentezlenen toksin 140 kDa'luk bir prekürsör proteindir, hücre dışına aktif toksin olarak taşınır, pH 1,5-6,6 arasındaki asit ortamda proteolize uğrayarak hücreye bağlanmayı sağlayan ve vakuollerin oluşumuna yol açan iki parçaya ayrılır. Vac A geni tüm suşlarda bulunmasına rağmen entegrasyondaki farklılıklar nedeniyle bazı suşlar toksin oluşturamaz. Toksik suşlar konağın immun yanıtını baskılar (Suerbaum ve Michetti, 2002).

Cag A; Vac A üreten suşların hemen tamamında görülen ancak vakuol oluşumuna yol açmayan 128 kDa ağırlığında oldukça immunojenik, hidrofilik bir toksindir. Vac A'ya yardımcı olduğu düşünülen bu toksin 20'den fazla ekstrasellüler proteinin üretildiği cag A patolojik gen adası için bir göstergedir. Epitel hücresinde tirozin fosforilasyonunu indükleyerek inflamatuvar cevabı başlatan tirozin kinazı aktive eder (Suerbaum ve Michetti, 2002).

Thioredoksin; Proteinleri disülfid bağlarından keserek denatüre eden bir enzimdir. Bu enzim sayesinde Hp mukus tabakası içindeki münferit ve daha da önemlisi Ig'leri (IgA, IgG ve IgM) denatüre ederek immun defanstan korunur (Suerbaum ve Michetti, 2002).

Gastrik kolonizasyon; Hp %80-98 oranında mukus içerisinde epitel yüzeyine yakın yüksek pH'lı alt kısımda kolonize olur. Sadece %2-20'si epitel hücre yüzeyine bağlı olarak görülür. Midede asit sekresyonunun artışı ile Hp'nin mukustan epitel yüzeyine ve asit sekrete eden oksintik hücrelere göçü başlar. Mide mukozasında epitel hücrelerinin dışında nöroendokrin hücrelere ve nötrofillere karşı da tropizm gösterir. Hp epitel hücre yüzeyi ve intraepitelyal alandaki kan grubu antijenlerine, lewis ve H-1 antijenlerine, glukolipid ve glukoproteinlere, fosfolipidlere, bağ dokusu içindeki kollajene bağlanır ve bütünlüğü bozar (Topçu ve ark., 2002).

Doku Hasarı; Konak savunma mekanizmalarından kurtulan ve artmış asit sekresyonu ile provake edilen Hp suşları mukustan mukozaya doğru göç ederek epitelyum hücrelerine kısa süreli olarak bağlanırlar. Bu temas histopatolojik ve immunopatolojik hasarı başlatır (Suerbaum ve Michetti, 2002).

Histopatolojik hasar; Epitel hücre yüzeyindeki reseptör yapılar ve intraepitelyal aralıklardaki bağ doku reseptörlerine tutunan bakteri Cag A patoloji gen adası tarafından kodlanan proteinler ve amonyağın da yardımı ile hücre yüzeyi ve bağ dokuda hasar oluşturmaya başlar. Hücrelerde Vac A'ya bağlı vakuolizasyon ile mukozal bütünlükte bozulma olur. Yüzeyel proteinleri plazminojeni plazmine çevirerek bağ dokusu matriksindeki kollajen ve fibronektin yapıyı çözerler, bakteriler bu yarıklardan fagositik hücrelerin yardımı ile submukozaya kadar inebilir (Figueiredo ve ark., 2005).

İmmunolojik hasar; Epitel yüzeyi ile temas eden Hp hücrede timidin kinazı aktive eder. Bu nükleer transkripsiyonal faktörü ve akut faz cevap proteinlerini kodlayan gen bölgesini uyararak IL-8 gibi proinflamatuvar proteinlerin sekresyonunu başlatır. IL-8'in etkisi ile submukozada yer alan kılcallardan lamina propriaya nötrofil ve lenfosit göçü başlar. IL-6,7,12 ve 15 gibi mediyatörler salınır. Spesifik hücresel ve humoral yanıt başlar. IL-12 natural killer hücrelerini uyararak IFN-gamma üretimini başlatır. IFN-gamma etkisi ile epitel hücreleri HLA-DR ve HLA-B27 eksprese ederler. Th1(T helper 1) oluşumu ile otoimmünite gelişir, doku hasarı ve atrofi artar. İmmün cevap kesinlikle eradikasyonu sağlamaz. Çünkü bakterinin LPS'i düşük immunojendir, lewis antijenleri konak lewis antijenleri ile homologdur ve konağa adapte olabilir, amonyak ve tioredoksin bakteriyi korur. Homolog proteinler otoimmün cevabın hedefi haline gelir (Suerbaum ve Michetti, 2002; Figueiredo ve ark., 2005).

2.2.4. KLİNİK

Hp çocuklukta rekürren kronik gastritin ve duodenal ülserin major sebebi olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte Hp ile rekürren karın ağrısı sendromu arasındaki ilişki henüz tartışmalıdır. Hp enfeksiyonu çocuklukta asemptomatik olabilir (Topçu ve ark., 2002; Krogfelt ve ark., 2005; Fiedorek ve ark., 1991).

Çocukluk çağında, mide ve duodenum hastalıkları temel olarak gastrit ve gastroduodenal peptik ülserler olarak tanımlanabilir. Kısıtlı rezervuara sahip, sadece gastrik mukozada kolonize olan ve persiste eden Hp infeksiyonu genellikle gastroduodenal hastalıklara yol açar. İnfekte olanlarda yaklaşık %15 oranında ülser görülür. Ek olarak Hp infeksiyonu gastrit ve intestinal metaplazi ile birlikte olabilen atrofiyeye neden olur ki, bu durum çocuklukta da bildirilmiştir. Bu lezyonlar neoplazi veya displazinin prekürsörleridir. Bunlar gastrik adenokarsinom ve MALT (*Mukosa Associated Lymphoid Tissue*) lenfoma riskini artırır. Hp ilişkili klinik hastalıklar genellikle infeksiyon alımından dekadlar sonra görülür. Duodenal ülserli çocukların %65-100'ünde bakteri mevcuttur. Kür sağlanmış çocuklarda hastalık rekürrensi düşük orandadır (<%5-10). Çocukluk çağında mide ve duodenum ülseri sık olmamakla birlikte, hastaneye kabul edilen 2500 çocuk hastadan birinde görüldüğü, Kuzey Amerika'daki büyük merkezlerde ise, primer ve sekonder ülserleri kapsamak üzere yılda 4-6 yeni ülser olgusu saptandığı bildirilmektedir (Bode ve ark., 1998).

Akut Gastrit

Diğer tüm kronikleşen bakteriyel infeksiyonlarda olduğu gibi, Hp infeksiyonuna bağlı kronik gastrit gelişmeden önce de akut bir gastrit tablosunun geliştiği bilinmektedir. Bu konudaki ilk bilimsel bulgular Morris ve Nicholson isimli araştırmacıların kendi üzerlerinde yaptıkları deneysel çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır (Morris ve ark., 1987). Adı geçen araştırmacılar, başlangıçta endoskopik biyopsi ile Hp'ye bağlı gastrite sahip olmadıklarını kanıtladıktan sonra bilinçli olarak Hp kültürü örneklerini oral olarak almışlardır. Her iki araştırmacıda da bir hafta içinde şiddetli epigastrik ağrı, kusma ve aşırı gaz ile ortaya çıkan akut gastrit tablosu gelişmiş ve yapılan kontrol endoskopik biyopsilerinde akut nötrofilik gastritin varlığı tespit edilmiştir. Araştırmacıların birinde yapılan intragastrik pH takibinde 8. ve 39. günler arasında açlık gastrik pH seviyesi 7'nin üzerinde seyretmiş ve bu geçici hipoklorhidri tablosunun akut gastrite bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür. Bu iyi dökümanate edilmiş ilk Hp'ye bağlı akut gastrit tablosu hakkındaki bilgilerden sonra değişik araştırmacılar tarafından da benzer vaka serileri yayınlanmıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada klasik endoskopi

temizliği uygulanmasına rağmen endoskopi ve biyopsi forsepslerinde Hp dekontaminasyonunun tam olarak sağlanamadığı ve buna bağlı olarak yapılan her 1000 endoskopiden sonra yaklaşık 4 hastada akut Hp gastritinin geliştiği tespit edilmiştir. Hp'ye bağlı akut gastrit tablosu genellikle 3 ay içerisinde kaybolur. Nadir de olsa akut gastrit evresinde konak savunma mekanizmaları aracılığıyla spontan eradikasyon olasılığı olmasına rağmen çoğu kez akut infeksiyon kronikleşerek ömür boyu devam eden kronik aktif nonatrofik yüzeyel gastrit tablosu gelişmektedir (Tytgat, 1995).

Kronik Nonatrofik Yüzeyel Gastrit

Hp'nin neden olduğu en sık patolojik tablo çoğu kez semptomsuz olarak seyreden ancak spesifik olarak tedavi edilmedikçe ömür boyu devam eden antrum predominant kronik nonatrofik yüzeyel gastrit tablosudur (vakaların %95-100'nde). Endoskopik olarak incelendiğinde çoğu vakada patolojik bir lezyon saptanmamakla beraber, az sayıda hastada özellikle antrumda kısmi bir hiperemi ve dem dikkati çekebilir. Endoskopik biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde mukozada nötrofillerle birlikte diffüz bir lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu izlenir. Bu inflamasyonda izlenen akut inflamatuvar hücreler olayın "akut" olmasından çok "aktif" olduğunun bir işaretidir. Bu bulgulara ilave olarak germinal merkezleri olan lenfoid foliküllerin varlığı Hp infeksiyonu için karakteristiktir ve inflamasyonun lenfositlerden oluşan bu bölümüne "mucosa associated lymphoid tissue – MALT" adı verilmektedir. Hp ile infekte olmayan bireylerde zaman zaman glanduler mukoza ile muskularis mukoza arasında lenfosit agregatları izlenebilmesine rağmen hemen hiçbir zaman lenfoid foliküller görülmez. Ayrıca biyopsi örneklerinin özellikle spesifik boyamalar uygulandığında yüzeyel mukus tabakası ile epitel yüzeyi arasında Hp kolaylıkla gösterilebilmektedir (Genta ve ark., 1993).

Kronik nonatrofik yüzeyel gastriti bulunan hastalarda normal bireylere oranla, açlık ve yemekle stimüle edilen gastrin seviyesinin %35-45 daha yüksek olduğu, aşırı gastrin salgılanmasının ise hastalarda hiperasiditeye neden olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir. Mevcut fizyolojik patolojinin, inflamatuvar yanıtı bağlı olarak geliştiği dşnlmekle beraber, yine de tam olarak aydınlatılamamıştır (El-Omar ve ark., 1995).

Tarif edilen bu klinikopatolojik tablo halen yeryüzünde yaşanan her iki insandan birinde bulunmakta ve büyük bir kısmı semptomsuz olarak hayatlarına devam etmektedirler. Ancak vakaların küçük bir bölümünde halen yeterince aydınlatılamamış nedenlerle iki farklı tablo ortaya çıkabilmektedir. Vakaların %5-15'inde gastrik hipersekresyonla beraber antral predominant gastrit devam etmekte iken, duodenal ülser meydana gelebilmektedir, ancak bu tarz bir tablonun gastrik kanser gelişmesi açısından risk taşımadığı düşünülmektedir. Çok daha az bir vaka grubunda ise de katlarla ifade edilen süre içinde inflamasyonun devam etmesi nedeniyle, zamanla mide glandlarında azalma ile beraber multifokal atrofik gastrit gelişir. Sonrasında total gastrik atrofi, bu zeminde intestinal metaplazi ve displazi gelişimi ile beraber sonuçta gastrik ülser, gastrik adenokarsinom ve çok daha nadir olarak gastrik lenfoma ortaya çıkabilmektedir. Bu sürecin hızında kişisel, çevresel, genetik faktörlerin yanı sıra bakteriye ait virulans faktörlerinin de rolü vardır (Yardley ve Hendrix, 1999).

Kronik Atrofik Gastrit

Hp'ye bağlı kronik nonatrofik yüzeyel gastriti bulunan vakaların her yıl %1-3'ünde kronik inflamasyonun tahribatı nedeniyle gastrik mukozada atrofi gelişmektedir (Kuipers ve ark., 1995). Bu tarz ilerleme sonucunda 3 farklı tip atrofik gastrit meydana gelir. Bunlar:

- 1- Antrum predominant atrofik gastrit;
- 2- Korpus predominant atrofik gastrit (diffüz korporal atrofik gastrit);
- 3- Hem antrum hem de korpusu ilgilendiren multifokal atrofik gastrit.

Bu üç farklı tip atrofik gastritin, öncesinde var olan kronik gastritin bulunduğu bölge ile yakından ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Atrofinin ilerlemesiyle beraber, Hp'nin yerleşebileceği normal yüzeyel epitel hücrelerinin yerini intestinal metaplazi almaya başlar ve bu nedenle aktif Hp'nin varlığı azalmaya başlar. Her ne kadar bu tür hastalarda Hp'yi histolojik tespit etmek güç olsa da, serolojik olarak yüksek titrede antikorun bulunması ve tedavi sonrası takiplerde seviyesinin düşmesi nedeniyle, az miktarda da olsa canlı Hp'nin halen gastrik mukozada yaşamaya devam ettiği düşünülmektedir (Kuipers ve ark., 1995).

Nonatrofik yüzeyel gastritten atrofik gastrite geçişte hangi mekanizmaların rol oynadığı halen tartışmalıdır. En çok suçlanan Hp infeksiyonuna karşı gelişen kronik inflamatuvar yanıt olmasına karşın, çevresel faktörlerin de oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. Bu düşüncayı destekleyen en önemli bulgu belirli coğrafik bölgelerde bulunan hastalarda (Afrika kökenli Amerikalılar, İskandinavya ve Asya'da yaşayanlar gibi) daha sık atrofik gastrit görülmesidir (Kuipers ve ark., 1995).

Kronik yüzeyel gastritten atrofik gastrite geçiş hızı da değişik klinik tablolarda farklılıklar gösterir. Örneğin, duodenal ülseri olan hastalarda hemen hiçbir zaman korpusta atrofik gastrit gelişmemektedir. Gastrik ülseri olan, duodenal ülseri nedeniyle vagotomi uygulanan, uzun süre proton pompası inhibitörü (PPI) kullanan hastalarda daha sık ve hızlı atrofik gastrit gelişmektedir (Maaroos ve ark., 1985). Uzun süreli PPI kullanan Hp ile infekte hastalarda mide korpusunda, gastrik adenokarsinom açısından risk oluşturan, atrofik gastrit tablosunun daha sık gelişmesi nedeniyle, bu tarz bir tedaviyi gerektiren hastalarda (şiddetli gastro özafagiyal reflü hastalığı (GÖRH) gibi), tedavi öncesi Hp'nin test edilerek pozitif ise tedavi edilmesi önerilmektedir, ancak bu konu halen tartışmalıdır (Kuipers ve ark., 1995).

Atrofik gastrit zemininde gelişen intestinal metaplazi ve gastrik displazi, adenokanser gelişmesi açısından risk taşır. Mevcut bulgular şiddetli multifokal atrofik gastriti bulunan vakalarda gastrik kanser gelişme riskinin normal bireylere oranla 90 kat arttığını göstermektedir (Sipponen ve ark., 1985).

Gastrik Ülser

20. yy.ın başlarında stres ve diyet, peptik ülser gelişiminden başlıca sorumlu tutulan faktörler olmasına karşın, 1950'li yıllarda dikkatler mide asit salgılanmasına çevrilmiş ve anti-asit tedavi ön plana geçmiştir. Ancak 1980'li yıllarda Hp'nin keşfi ve sterid olmayan anti inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımının ülser gelişimindeki rolü ortaya konunca, gastrik ve duodenal ülser gelişiminde başlıca bu iki etkenin rol oynadığı ortaya çıkmıştır (Kurata ve Nogawa, 1997).

Yapılan çalışmalarda duodenal ülseri olan hastaların %90'ının ve gastrik ülseri olan hastaların ise %60-70'inin Hp ile infekte olduğunu göstermiştir. Her ne kadar Hp'nin peptik ülser gelişimine neden olduğu kesin

olarak bilinmesine rağmen tüm mekanizmalar halen tam olarak ortaya konamamıştır. Hp ile infekte olan bireylerin ancak %3-25'inde hayatlarının herhangi bir döneminde peptik ülser geliştiği hesap edilmiştir (Kurata ve Nogawa, 1997). Bu bulgudan yola çıkarak peptik ülser gelişiminde konağa ait faktörlerin yanında, infekte eden Hp suşunun virulans özelliklerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Konağa ait olan faktörler, özellikle Hp'ye karşı gelişen inflamatuvar cevabın şiddetini belirlerken, bu cevabın gelişmesinde belirli Hp suşlarına ait farklı virulans faktörleri önemli rol oynamaktadır. Bu virulans faktörleri arasında en önemlisinin VacA olduğu düşünülmektedir. VacA genin sekanslarının suşlar arasında farklılık gösterdiği ve belirli genotipik özelliklere sahip olan suşların çok daha sıklıkla peptik ülser neden olduğu tespit edilmiştir (Van Doorn ve ark., 1999). Diğer bir virulans faktörü olan CagA da inflamasyonun ve ülserin ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda, Hp ile infekte peptik ülser hastalarının % 100'ünde CagA (+) iken, sadece gastriti olan hastaların % 60-62'sinde CagA (+) olduğu tespit edilmiştir (Peek ve ark., 1995).

Peptik ülser hastalığı ile beraber Hp infeksiyonu bulunan hastalarda, infeksiyonun eradikasyonu ülserin doğal seyrini etkilemektedir. Gastrik veya duodenal ülser nedeniyle Hp eradikasyonu yapılan hastalarda 1 yıl içinde ülser tekrarlama riski %10'un altında iken, sadece PPI ile tedavi edilenlerde bu oranın %60-80 civarında olduğu tespit edilmiştir (Graham ve ark., 1992).

Non-Ülser Dispepsi

Non-ülser dispepsili hastalarda artmış bir sıklıkta Hp infeksiyonunun bulunduğu iyi bilinmesine rağmen, eradikasyon tedavisinin bu hasta grubunda dispeptik yakınmaları ortadan kaldırmada ne oranda etkili olduğuna dair halen bir fikir birliği yoktur. Bu konuda yapılmış olan çok sayıda randomize çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda yapılmış çalışmaların incelendiği iki büyük meta-analizde de farklı sonuçlara varılmıştır. ABD'de yapılan bir derleme çalışmasında, Hp eradikasyonunun non-ülser dispepsili hastalarda semptomlar üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Laine ve ark., 2001). Buna karşın daha sonra yapılan ve daha geniş vaka gruplarının değerlendirilmeye alındığı diğer bir meta-analiz değerlendirmesinde, eradikasyon tedavisinin küçük ancak istatistiksel olarak

anlamli olarak semptomlari geriletigi sonucuna varilmistir. Hp pozitif fonsiyonel (non-ülser) dispepsi tanisi alan hastalar için Maastricht 2-2000 raporunda eradikasyon tedavisinin önerilebilecek bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir, ancak bu konuda tam bir kanaate varmak için daha fazla sayıda yapılacak randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Moayyedi ve ark., 2000).

Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı

Son zamanlarda gelişmiş olan ülkelerde Hp prevalansında gözlenen düşmeye peptik ülser sıklığında azalma eşlik etmesine karşın, gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH) görülme sıklığında belirgin artış izlenmiştir (Delaney ve ark., 2005). Bu bulgu Hp infeksiyonunun GÖRH gelişmesini engelleyen koruyucu bir etkisi olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Bu düşünce bazı çalışmalarda doğrulanmasına rağmen (El-Serag ve ark., 1999), geniş çaplı yapılan randomize çalışmalarda Hp ile GÖRH arasında bir ilişki tespit edilememiştir (Moayyedi 2001).

Teorik olarak Hp infeksiyonu, PPI'ların asit baskılayıcı etkilerini arttırmakta ve infeksiyonun eradike edilmesi durumunda GÖRH'nin daha zor tedavi edilmesine yol açabilmektedir ancak böyle bir etkinin klinik etkisi muhtemel olarak oldukça azdır. Halen özellikle Cag + Hp suşlarının reflüye karşı koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından reflü yakınmaları olan hastalarda eradike edilmemesinin daha uygun olacağı belirtilmekle beraber, bu hastaların kronik Hp infeksiyonu nedeniyle distal gastrik kanser açısından daha yüksek bir risk altında oldukları unutulmamalıdır.

Maastricht 2-2000 raporunda Hp eradikasyonunun GÖRH gelişmesine veya mevcut GÖRH hastalığının şiddet kazanmasına neden olduğu konusundaki düşüncelerin yersiz olduğunun artık bilindiğini ve gerekli hasta gruplarında *H. pylori* eradikasyonunu engellememesi gerektiği bildirilmekte ve uzun dönem asit süpresyon tedavisi ihtiyacı olan hastalarda, Hp'nin test edilerek tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir.

Gastrik Adenokanser

1994 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından, Hp'yi tip 1 karsinojen olarak sınıflandırmak için yeterli miktarda epidemiyolojik ve histolojik bulgunun var olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Maastricht 2-2000 konsensus raporunda duodenal ülser ve gastrik kanser gelişme riski açısından Hp'nin eradike edilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir (Fischbach ve ark., 2005).

Gastrik kanserli hastalarda gerçek Hp prevalansını tespit etmek, kanser veya atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi öncü lezyonların varlığında infeksiyonun ortadan kalkması nedeniyle oldukça güçtür. 12 farklı çalışmanın bir arada değerlendirildiği bir meta-analizde, 1228 gastrik non-kardiya kanseri olan hastada Hp bulunma olasılığının 5,9 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı değerlendirmede Hp varlığının kardiya kanserleri gelişmesine katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır (Helicobacter and Cancer Collaborative Group, 2001). Başka bir çalışmada, Uemura ve ark. Hp ve gastrik kanser birlikteliğini doğrulamışlardır. Yaptıkları çalışmada, 1526 infekte olan ve olmayan hastayı ortalama 7-8 yıl takip etmişler ve bu süre sonunda infekte bireylerin %2,9'unda gastrik kanser geliştiği; ancak infekte olmayan hiç bir hastada bu malignitenin gelişmediğini tespit etmişlerdir. Gastrik kanser gelişme riskinin, duodenal ülserli hastalar hariç, diğer tüm hasta alt gruplarında (gastrik ülser, hiperplastik polip ve non-ülser dispepsili hastalarda) arttığını görmüşlerdir (Uemura ve ark., 2001).

İntestinal tip gastrik kanser gelişmesinde, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi iyi bilinen öncü lezyonlardır. Japonya'da yapılan bir çalışmada, atrofik gastrit görülme sıklığını 20 yaşından önce %9,4'den, 60 yaş ve üzerinde %70'in üzerine çıktığını ve bu sıklıkta Hp varlığının önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (Uemura ve ark., 2001). Genel olarak Hp ile infekte bireylerde atrofik gastrit sıklığı %82,9 iken, infekte olmayan bireylerde %9,8 olarak bulunmuştur. İntestinal metaplazi ise infekte bireylerde %43,1 oranında bulunurken, infekte olmayan bireylerde sadece %6,2 oranında tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişiminin yaşlanmadan daha çok Hp'nin varlığına bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür. Ancak infeksiyonun gastrik atrofi ve intestinal metaplazi

gelişimine nasıl katkıda bulunduğu konusunda bilgiler sınırlıdır ve eradikasyon tedavisi sonrasında, bu lezyonların gerileyip gerilemeyeceği konusunda yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir, ancak genel olarak eradikasyonun kısmen de olsa bu lezyonları geriletebileceğine inanılmaktadır (Dunn ve ark., 1997).

Hp'nin moleküler düzeyde gastrik epitelde meydana getirdiği değişiklikler oldukça komplekstir ve bakteri ile konağa ait birçok faktör rol oynar. Yapılan çalışmalarda, gastrik epitelde proliferasyon/apoptozis dengesinin, meydana gelen Hp infeksiyonuna bağlı olarak gelişen genetik değişiklikler ve farklı gen ekspresyonları nedeniyle bozulduğu ve genel olarak hücresel döngü hızında artmanın gastrik adenokanser gelişmesinde esas etken olduğu fikrine varılmıştır (Dunn ve ark., 1997).

Yine yakın zamanda üzerinde durulan diğer önemli bir konu, Hp infeksiyonu nedeniyle gastrik epitelde meydana gelen şiddetli COX-2 ekspresyonudur. Wambura ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 160 non-ülser dispepsili ve gastrik kanserli hastada COX-2 ekspresyonu ile beraber gastrik proliferasyon ve apoptozis indekslerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, non-ülser dispepsisi olan hastalarda gastrik COX-2 ekspresyonunun Hp ile infekte olan vakalarda olmayanlara göre belirgin olarak daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca, gastrik kanseri olan bireylerde COX-2 ekspresyonu, Hp ile infekte olsun veya olmasın tüm non-ülser dispepsili vakalardan çok daha belirgin olarak ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada COX-2 ekspresyonu ile apoptotik/proliferatif indeks arasında negatif bir korelasyonun olduğu görülmüştür, bu bulgu COX-2 ekspresyonunun gastrik mukozada epitelyal hücre kinetiğinde bozulmaya neden olduğu sonucunu doğurmuştur. Birçok yeni yapılan çalışmada da yukarıdaki çalışmaya benzer sonuçlara ulaşılması nedeniyle, yakın zamanda gastrik kanser gelişimi açısından yüksek riskli olan bireylerde COX-2 inhibitörleri ile tedavi üzerinde durulmaktadır (Wambura ve ark., 2002).

Gastrik kanser gelişmesinde diğer bir konu, Hp infeksiyonuna bağlı olarak gastrik mukozada meydana gelen reaktif oksijen radikalleri nedeniyle, gastrik epitelyal DNA'da irreversibl hasar meydana gelmesidir. En şiddetli oksidatif stressin VacA (+) suşlarda meydana gelmesi ve gastrik kanserlerle

bu suşun ön planda bir arada olması bu bulguyu desteklemektedir (Wambura ve ark., 2002).

Gastrik Lenfoma

Midenin primer Non-Hodgkin lenfoması (NHL) nadir görülen bir hastalıktır ve tüm mide tümörlerinin yaklaşık %3-6'ını oluşturmaktadır. Bu tümör sıklıkla 50 yaş üzerinde, özellikle 70'li yaşlarda, epigastrik ağrı, dispepsi, bulantı ve kusma gibi nonspesifik semptomlar ile ortaya çıkmaktadır (Akamatsu ve ark., 2006).

Normal gastrik mukozada organize lenfoid doku bulunmaması nedeniyle primer gastrik NHL gelişebilmesi için öncelikle mide mukozası içinde, bir uyarı sonrası mukosa-associated lymphoid tissue (MALT) olarak adlandırılan organize bir lenfoid dokunun gelişmesi gereklidir. Sonrasında aynı uyarının devam etmesi durumunda, malign transformasyona uğrayan MALT dokusundan NHL gelişimi meydana gelir (Akamatsu ve ark., 2006).

Günümüzde var olan bilgiler ışığında, bu tetik mekanizmasının Hp olduğu bilinmektedir. İn-vitro olarak yapılan deneysel çalışmalarda, MALT gelişiminin erken dönemlerinde, genetik olarak değişmiş lenfoid hücrelerin tamamen otonom olarak çoğalmadığı, gelişimin kısmen Hp ile ilişkili proteinler ve T lenfositlere bağlı olarak yürütüldüğü gösterilmiştir. Bu bulgu midenin primer low grade, B hücreli MALT lenfomasında Hp eradikasyonunu ilk seçilecek tedavi yöntemi haline getirmiştir (Akamatsu ve ark., 2006).

Bu tür malignitelerde hangi tür tedavinin uygulanacağına karar vermeden önce mutlaka tümörün grade'inin iyice tespit edilmesi, tümörün yayılım paterni ve derinliğinin belirlenmesi ve nodal bir lenfomanın dışlanmış olması gerekmektedir. Bu değerlendirmelerden sonra Hp pozitif gastrik primer low grade, B hücreli MALT lenfoma tanısı alan hastaların tümünde eradikasyon tedavi verilmeli ve sonuçlar yakından takip edilmelidir. Yapılan çalışmalarda eğer tümör mukoza ve submukozada sınırlı ise (E1) vakaların %70-90'nında komplet remisyon gözlenmiştir, ancak daha ilerlemiş vakalarda (E2) bu oran belirgin olarak daha düşüktür. Bu nedenle stage II-IV arası olan low grade MALT lenfomalı hastalarda esas tedavi kemoterapi veya cerrahidir, ancak bu tedavilere ilave olarak Hp eradikasyon tedavisi yine de önerilmektedir (Morgner ve ark., 2001).

High grade lenfoması olan hastalarda da cerrahi veya kemoterapiden önce Hp eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Bu öneri, high grade lenfomada kısmen low grade lenfoma komponentlerinin de olduğunun gösterilmesi ve eradikasyon tedavisine bu komponentlerin cevap vermesi nedeniyle oluşturulmuştur. Az sayıda hasta üzerinde yapılan birkaç çalışmada, primer high grade B hücreli lenfomalı hastaların çoğunun tanı esnasında stage (E11) döneminde olduğu ve bu dönemde yapılacak Hp eradikasyon tedavisinin %50 vakada başarılı olabileceği gösterilmiştir, ancak daha uzun süreli takip edilmiş geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır (Morgner ve ark., 2001).

Hp'ye bağlı olarak geliştiği düşünülen ekstraintestinal hastalıklar

Yapılan değişik çalışmalarda birtakım ekstraintestinal hastalıklarda Hp görülme sıklığının, diğer bireylere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunun az sayıda hasta üzerinde yapılan kontrolsüz çalışmalar veya vaka serileri olması nedeniyle kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurmak zordur. Hp'nin etiyolojisinde rol oynadığı ileri sürülen hastalıklar

- Demir eksikliği anemisi
- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalıklar
- Migren
- Gebeliğe bağlı kusma
- Otoimmün trombositopenik purpura
- Ani çocuk ölümü
- Gelişme geriliği
- Acne rosacea
- Kronik ürtiker' dir (Morgner ve ark., 2001).

Gastrointestinal hastalıklarda Hp prevalansı Tablo 1'de bildirilmiştir.

Tablo 1: Gastrointestinal hastalıklarda Hp prevalansı (%)

Klinik Spektrumlar	%
Kronik aktif gastrit	70-90
Atrofik gastrit	44-97
Non-ülser dispepsi	41-78
Duodenal ülser	78-100
Gastrik ülser	58-96
MALT lenfoma	92
İntestinal metaplazi	59-93
Displazi	87-100

2.2.5. TANI

H. pylori gastroduodenal hastalıklarında tanı; klinik ve laboratuvar bulgulara dayanır. Avrupa *H. pylori* Çalışma Grubu güncel bilgilerin ışığında tanı ve tedavi protokollerini tespit ederek bir konsensus raporu (Maastricht raporları) olarak duyurmuştur (Megraud ve ark., 2002; Bazzoli ve ark., 2002). Bu raporlara göre *H. pylori* tanısında uygulanacak yöntemler bölgedeki hasta sıklığı, hastadaki alarm semptomları olarak kabul edilen; kanama, kilo kaybı, ileri yaş, tedaviye cevapsızlık gibi kriterler dikkate alınarak belirlenir (Megraud ve ark., 2002; Bazzoli ve ark., 2002). Hastada alarm semptomları yoksa ve bölge endemik bir bölge ise tanı, sadece klinik bulgulara göre yapılır. Tanı, Üre Nefes Testi (UNT) ve/veya Dışkıda Antijen Arama Testi (HpSA) gibi bir noninvaziv yöntemle desteklenebilir. Bölge, sporadik bir bölge ise veya hasta 45 yaş üzerinde ve/veya alarm semptomlara sahip ise endoskopik girişim, biyopsi alınması ve alınan örnekte *H. pylori* varlığını gösteren hızlı üre testi (CLO test), kültürde izolasyon veya Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT) gibi invaziv yöntemlerin birisinin uygulanması önerilmektedir. Bu protokol 'Test ve Tedavi' olarak tanımlanmaktadır (Megraud ve ark., 2002;

Gisbert ve Pajares, 2001; Wolle, 1998). Son Maastricht konsensus raporunda, özellikle gelişmekte olan ülkelerde endoskopik girişimlerin maliyet ve zaman kaybı gibi ciddi tanı problemleri yaratacağı ve bu tür gecikmelerin prognozu olumsuz yönde etkileyeceği için test ve tedavi yönteminin kullanımı nonülser dispepsi ile sınırlandırılmıştır. *H. pylori* suşlarında antibiyotiklere karşı artan direnç, enfeksiyonun endemik olarak görüldüğü ülkelerde etiyolojik ajanı tespitiye yönelik tanıyı zorunlu hale getirmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisindeki başarı, tanıdaki başarıya bağlıdır. Tanıda verilecek doğru kararlar tedaviyi etkileyecektir. *H. pylori* tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleri Tablo 2’ de verilmiştir. Bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları aşağıda verilmiştir:

Tablo 2: *H. pylori*’nin tanısında kullanılan yöntemler.

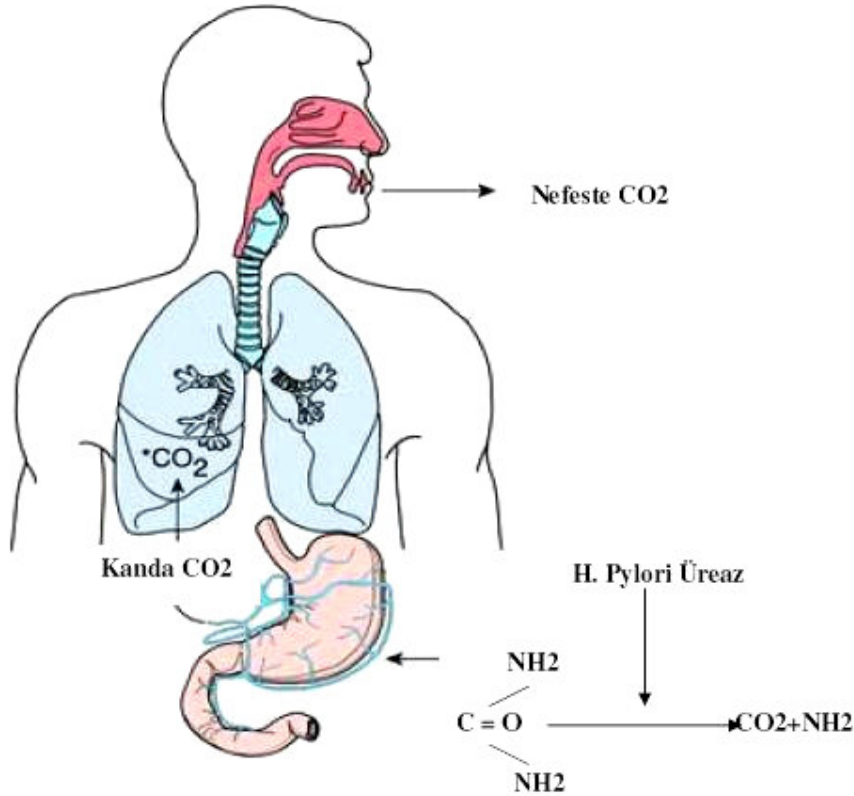
İNVAZİV OLMAYAN TESTLER						
Test	Örnek	Duyarlılık	Özgüllük	PPD*	NPD**	Yorum
Seroloji	Serum	88-95	86-95	91	98	Antikor titrasyonunu gösterir. Kısa dönemde antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz. Epidemiyolojik çalışmalarda idealdir.
Dışkı Antijen Testi	Dışkı	97	99	100	96	İnvasiv olmaması avantajdır, fakat pahalıdır.
Üre Nefes Testi ¹⁴ C- ¹³ C	Nefes	90-95	90-95	100	100	Canlı bakteri ve enfeksiyon varlığını gösterir, tedavi takibinde yararlıdır, Düşük dozda radyoaktif madde alınımı vardır, Epidemiyolojik çalışmalarda idealdir.
İNVAZİV TESTLER						
Test	Örnek	Duyarlılık	Özgüllük	PPD*	NPD**	Yorum
Hızlı Üreaz Testi	Mide Biyopsi Örneği	90-95	98	100	87,5	Endoskopik işlem sırasında tanı için kullanılır
Histoloji	Mide Biyopsi Örneği	98	98	99,2	94,5	Basit ve oldukça kesin, çok sayıda antral biyopsi örneği gerekir, özel boyalar duyarlılığı artırır.
PCR	Mide Biyopsi Örn, Dışkı	85-96	90-100	100	97,7	HP DNA’sının varlığını gösterir, HP suşlarının farklılığını belirlemede de kullanılır.
	Mide Suyu, Dış Taşları	93,7	100	100	90,2	

* Pozitif prediktif değer, ** Negatif prediktif değer

İnvaziv Olmayan Testler

Üre Nefes Testleri

Hp içerdiği yüksek miktarda üreaz aktivitesi nedeniyle ortamda bulunan üreyi CO_2 ve amonyak'a çevirir (Şekil 3). Bu bilgiden yola çıkarak, değişik radyoaktif maddelerle işaretlenmiş ürenin oral verilmesi ile ortaya çıkacak olan işaretli CO_2 'in solunum havasında tespitine dayanan farklı üre nefes testleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu testlerden radyoaktif bir izotop olan ^{14}C ile işaretlenmiş üre kullanılarak yapılan testte kullanılmakta olan izotopun radyoaktivitesi çok düşük olmasına rağmen özellikle çocuklarda, gebe kadınlarda ve prodüktif çağda olan kadınlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. ^{13}C ile işaretlenmiş üre kullanılarak yapılan testte ise kullanılan izotopun stabil ve nonradyoaktif olması nedeniyle tüm hasta gruplarında güvenle kullanılabileceği düşünülmektedir (Graham ve Klein, 2000).



Şekil 3: Üre nefes testi

^{13}C ile işaretli üre nefes testinin Hp teşhisinde son derece güvenilir kalitatif bir test olduğu birçok çalışmada doğrulanmıştır (duyarlılığı %88, özgüllüğü %100). Ancak testin güvenilirliğini etkileyebilecek birçok faktör bulunmaktadır (Graham ve Klein, 2000).

Substrat ve substrat hidrolizi: Üreaz aktivitesi memeli dokularında bulunmamasına rağmen bakteriler arasında yaygın olarak bulunmaktadır. Oral florayı oluşturan bakteriler arasında da çok sayıda üreaz aktivitesi taşıyan bakteriler bulunmaktadır. Bu nedenle oral alınan ürenin oral bakteriler tarafından parçalanması yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu sorunu aşmak için tablet veya midede açılan kapsül formunda üre kullanılarak testin uygulanması düşünülmüş, ancak tablet veya kapsülün mide içinde dissolüsyonu ve dağılımı farklı olabileceğinden tercih edilmemiştir. Bu sorunu aşmak için diğer bir yöntem, test öncesi ağız temizliğinin yapılmasıdır. Ancak günümüzde kullanılan ticari kitlerde, böyle bir ön hazırlığa gerek olmadığı ve testin uygulanma süresinden önce oral hidrolize bağlı CO_2 'in ortamdaki uzaklaştığı gösterilmiştir (Graham ve Klein, 2000).

Hp dışı bakterilerin üreaz aktivitesi nötral veya bazik pH değerlerinde mevcuttur, ancak Hp'nin üreaz aktivitesi pH değerinden etkilenmektedir. Bu nedenle test yemeği olarak kullanılan sitrik asit ortam pH'ını düşürerek Hp dışı bakterilerin üreaz aktivitesini engelleyerek yanlış pozitiflik olasılığını ortadan kaldırmaktadır (Graham ve Klein, 2000).

Kullanılan substrat miktarının doğru sonuç elde edilmesinde çok önemli olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen erişkinlerde 75 mg ^{13}C ile işaretlenmiş ürenin en uygun miktar olduğu düşünülmektedir (Graham ve Klein, 2000).

Solunum örneklerinin alınması: Analizin yapılacağı cihazın özelliklerine bağlı olarak farklı şekillerde solunum örnekleri alınmaktadır. Eğer analizde mass spektrofotometre kullanılacak ise, kan alma tüplerine benzer şekilde cam veya plastik kapaklı tüpler içine alınması uygundur. Eğer analizde infrared yöntemi uygulanacak ise, 150-400 ml hacimli CO_2 geçirmeyen balon benzeri torbalar içinde solunum örnekleri gönderilmelidir (Graham ve Klein, 2000).

$^{13}\text{CO}_2$ ' in tespiti: ^{13}C işaretli ürenin hidrolizi sonucunda ortaya çıkan $^{13}\text{CO}_2$ belirli bir süre sonunda (test meal alındıktan 20-40 dakika sonra) optimal olarak solunum havasında tespit edilebilmektedir. Bu amaçla standart olarak mass spektrometri cihazı kullanılmakla beraber yeni geliştirilen bir yöntem olan infrared spektrometri cihazı da kullanılabilir. Bu yöntemler ile solunum havasındaki $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ oranı değerlendirilmektedir (Graham ve Klein, 2000).

Test yemekleri: Test esnasında kullanılan ^{13}C ile işaretli ürenin mide içinde kalış süresini uzatmak ve tüm mide mukozasına yayılmasını sağlamak amacıyla değişik test yemekleri kullanılmıştır. Bunların arasında sitrik asit solüsyonlarının diğerlerine üstün olduğu görülmüştür. Sitrik asit solüsyonları diğer test yemeklerine göre çok daha erken dönemde ve daha fazla miktarda üreaz aktivitesinde artmaya neden olmaktadır. Bu amaçla günümüzde kullanılan standart kitlerde ^{13}C ile işaretli üre verilmeden hemen önce hastalara 200 cc portakal suyu içirilmektedir (Graham ve Klein, 2000).

^{13}C ile işaretli üre nefes test sonuçlarını etkileyen durumlar: Hastanın yakın zamanda antibiyotik, bizmut bileşikleri veya PPI kullanması Hp seviyesini düşürerek yanlış negatif sonuçların alınmasına neden olabilir. Bu nedenle, genel olarak kabul edilen testin uygulanmasından önceki 1 ay içinde antibiyotik ve bizmut bileşiklerinin, 2 hafta içinde ise PPI'ların kullanılmaması önerilmektedir (Graham ve Klein, 2000).

Herhangi bir dönemde alınacak pozitif sonuç Hp varlığını güvenilir bir şekilde kanıtlamasına rağmen, eradikasyonun kanıtlanması amacıyla kullanılacağı zaman tedavi sonrası en az 4 hafta beklenmesi gerektiği düşünülmektedir. H_2 reseptör blokerleri, bakteriyel yükü azaltmadığından dolayı testin duyarlılığını etkilemeyeceğinden, eğer tedavi sonrası asit süpresyonu gerekiyorsa bu 4 haftalık dönemde seçilecek tedavi yöntemidir (Graham ve Klein, 2000).

Dışkıda Hp Antijen Tayin Testleri

Hp'yi noninvaziv bir yöntemle tespit edebilmek amacıyla yapılan çalışmalarda, Hp antijenlerini dışkıda tespit etme fikri ortaya çıkmıştır. Bu tarz testlerde poliklonal anti-Hp antikorları kullanılmaktadır. Dilüe edilmiş dışkı

örnekleri peroksidaz ile konjuge edilmiş poliklonal antikorlar ile karıştırılarak 1 saat kadar oda ısısında bekletilir ve sonrasında bağlanmayan materyal için yıkama işlemi uygulanır. Bu işlemden sonra, renk reaksiyonu verecek olan bir substrat sıvıya eklenerek 10 dakika daha beklenir, ortamda bağlı Hp antijeni olması durumunda bir renk değişikliği meydana gelir. Son olarak bir stop solüsyonu eklenerek, sonuçlar spektrofotometrik olarak okunur. Üretici firma tarafından belirlenen değerlere uygun olarak sonuç; pozitif, negatif veya şüpheli olarak raporlanır (Vaira ve ark., 2000).

Hastadan alınacak dışkı örneklerinin 2-8 °C'de 3 gün ve -20 °C'de süresiz olarak test yapılınca dek saklanabilir. Bu test devam etmekte olan aktif infeksiyonu tespit etmede ve tedavi sonrası erken dönemde başarıyı tespit etmede de kullanılır. Yapılan çalışmalarda, testin duyarlılığı %94, özgüllüğü %95 olarak tespit edilmiştir. Van't Hoff ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, tedavi sonrası eradike olan hastaların büyük bir bölümünde, 5. günden sonra dışkıda *H. pylori* antijen testinin negatifleştiğini tespit edilmiştir (Islam ve ark., 2005).

Serolojik Testler

H. pylori tanısında en çok kullanılan yöntemlerin başında serolojik testler gelmektedir. Testin noninvaziv olması, öncesinde herhangi bir hasta hazırlığının gerekmemesi ve hazır kitler sayesinde laboratuvar dışında da uygulanabilmesi tercih sebebidir. Ancak bu testin uygulanmasına karar verileceği zaman testin uygulandığı toplumdaki *H. pylori* prevalansı ile testin özgüllük ve duyarlılığı göz önünde bulundurulmalıdır (Ho ve Marshall, 2000).

Hp'ye karşı gelişen normal immun cevap: Akut Hp infeksiyonu esnasında gelişen immun cevap hakkındaki bilgiler son derece azdır. Laboratuvar çalışanları gibi ilk defa infeksiyonu aldığı düşünülen insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, akut Hp infeksiyonundaki immun cevabın diğer akut bakteriyel infeksiyonlardakine benzer şekilde meydana geldiği görülmüştür; 14. günden itibaren Anti-*H. pylori* IgM antikorları kanda belirmeye başlarken, 21. günden itibaren Anti-*H. pylori* IgG antikorları ortaya çıkar. Anti-*H. pylori* IgM antikorlarının seviyesi 3. aya kadar tedricen azalarak tespit edilemeyecek seviyelere düşerken, bu süreden sonra sadece Anti-*H.*

pylori IgG antikorları kanda tespit edilebilir. Anti-*H. pylori* IgA cevabı ise hastadan hastaya değişmekle beraber vakaların %80'inde serumda ve vücut salgılarında tespit edilebilmektedir (Ho ve Marshall, 2000).

Testler: Hp'nin tanımlanmasından çok kısa süre sonra kanda mevcut olan Anti-*H. pylori* IgG antikorlarının tespitine yönelik olarak çok sayıda farklı test ortaya çıkmıştır. Genel olarak yakın zamanda kullanılmakta olan ELISA yöntemi ile %90-95 özgüllük ve duyarlılık ile Hp varlığı tespit edilebilmesine rağmen, ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda birbirinden oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir. Telaku S ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serolojinin duyarlılığı %56,8, özgüllüğü %33 olarak bulunmasına rağmen (Telaku ve ark., 2001), Aksoy DY ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise serolojinin duyarlılığı %58, özgüllüğü %73 olarak bulunmuştur (Aksoy ve ark., 2003). Bu iki çalışmada elde edilen özgüllük ve duyarlılık oranları; ülkemizde seroloji testlerinin Hp pozitifliğini saptamada eksik kaldığını ve yanlış pozitiflik verebildiğini göstermektedir.

Duyarlılık ve özgüllüğündeki bu düşüklüğün yanı sıra, eradike edilen hastalarda antikor seviyesinin 6-9 ay kadar yüksek olarak devam etmesi testin sonuçlarının yorumlanmasında problemlere yol açmaktadır, bu nedenle bu testin sadece tedavi planlanmakta olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmektedir. Cutler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tedavi sonrası 6-9 ay içinde serum IgG seviyesinde %50'den fazla bir azalmanın eradikasyonu %100 özgüllük ve %98 duyarlılık ile tespit edebileceği gösterilmiştir (Cutler ve ark., 1998).

Endoskopik tanı

Pahalı ve zaman alıcıdır. Fakat endoskopik muayenede mukozanın görünüşü, gastritin formu, lezyonun lokalizasyonu ve hangi laboratuvar tanı yönteminin kullanılması gerektiği gibi prognozu etkileyecek önemli bulgular elde edilir (Manisha ve ark., 2006).

Antrumdaki lezyon daha çok duodenal ülserle işaret ederken, korpusdaki lezyon atrofik gastrit, gastrik ülser ve gastrik karsinomalar için önemli bir bulgudur. Fokal, granülomatoz veya lenfositik gastrit endoskopik bakı ile tespit edilebilir. Endoskopi esnasında biyopsi alınmasının gerekliliği

ve biyopside tanı için yapılması gerekli işlemlerde kararlaştırılır (Manisha ve ark., 2006).

İnvaziv Testler

Hızlı Üreaz Testleri

Gastrik mukus tabakası içindeki üreaz enzimini tespit etmeye yönelik diğer bir test, gastrik biyopsi örneklerinin kullanıldığı hızlı üreaz testleridir. İnvaziv bir test olmasına karşın, patolojik incelemeye gerek olmaması nedeniyle son derece ucuz olması ve özgüllüğünün %89 duyarlılığının %98'le patolojik incelemeye yakın sonuçlar vermesi, sadece Hp tespit edilmesi gereken durumlarda seçilecek tanı yöntemi olmasına yol açmıştır. Ancak bu yöntemin de duyarlılığını etkileyebilen birçok faktör mevcuttur (Midolo ve Marshall, 2000).

Hızlı üreaz testinin duyarlılığını etkileyebilen faktörler: Eğer hastada aşırı tükürük salgılanması varsa ya da mide içerisine alkali safra reflüsü oluyorsa, bu alınacak gastrik biyopsi örneklerinin yüzeyindeki pH'nın >6 olmasına neden olur, bu durum ise bazı hızlı üreaz testlerinde zayıf bir pozitif reaksiyona neden olabilir. Benzer şekilde, uzun süreli PPI kullanan bazı hastalarda gastrik mukozada üreaz enzimi üreten bazı bakterilerin (*Klebsilla*, *Proteus mirabilis* gibi) kolonize olması da hızlı üreaz testlerinde geç dönemde yanlış pozitif reaksiyona neden olabilmektedir (Midolo ve Marshall, 2000).

Tersine, aklorhidrinin varlığı durumunda yanlış negatif hızlı üreaz test sonuçları ile karşılaşılabilir. Bu durumun, intralümenal yüksek pH değerleri nedeniyle Hp'nin kendi üreaz enzimi tarafından haraplaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Midolo ve Marshall, 2000).

Bu nedenle, test öncesi en az 2 hafta PPI kullanımının bırakılması önerilmektedir. Benzer şekilde, hastaların çoğunda infeksiyonun mukozayı yama tarzında tutması ve biyopsi alınan bölgede intestinal metaplazinin bulunması da testin duyarlılığını azaltabilmektedir (Midolo ve Marshall, 2000).

Histolojik İnceleme

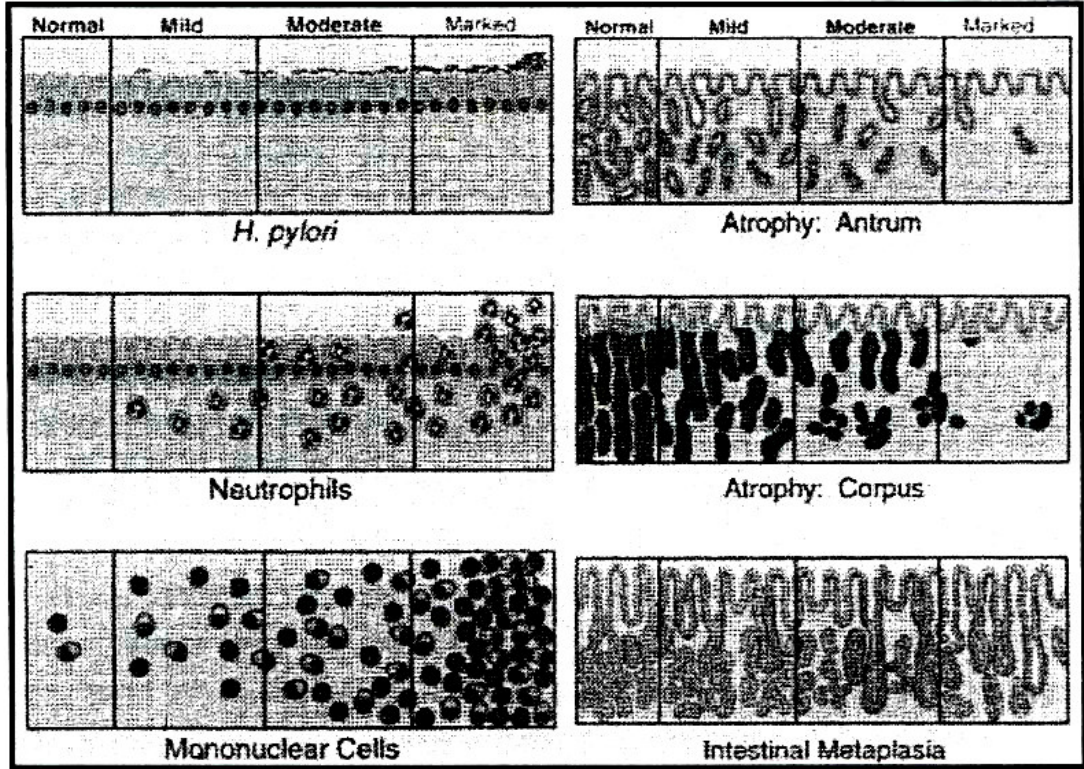
Hp'nin histopatolojik olarak teşhisi günümüzde en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Bu yöntem ile tipik morfolojik ve boyanma özellikleri sayesinde Hp'yi kolayca tanıma olanağı sağlanırken, aynı zamanda mevcut gastritin paterni ve buna eşlik edebilecek premalign değişiklikler veya malign lezyonları da tanımak mümkün olabilmektedir (Vaira ve ark., 2002). Histolojik inceleme ile Hp teşhisinin duyarlılığı %90-95 olmasına rağmen, bu oran biyopsinin alınma bölgesine bağlı olarak değişebilir. Her ne kadar infekte bir midede, pilora 2-3 cm mesafede küçük kurvatura tarafından alınacak tek bir biyopsinin doğruluk oranı %90'nın üzerinde iken, bu duyarlılığın hem antrum hem de korpustan ayrı ayrı biyopsi alınması durumunda daha yüksek olacağı tespit edilmiştir. Bazı yazarlar ise antrum ve korpusa ilave olarak incisura angularisten alınacak üçüncü biyopsinin çok daha uygun olacağını bildirmektedirler (El-Zimaity ve ark., 1995).

Hp'yi tespit edebilmek amacıyla çok sayıda farklı boyama metotları geliştirilmiştir. Bu boyalar içinde rutin Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyası dışında, çok daha spesifik boyalar olan modifiye Giemsa, Warthin-Starry, Gimenez, Genta ve immunohistokimyasal Hp antikör boyaları sayılabilir. Bu boyalar içinde immunohistokimyasal boyama metodu, oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle, histolojik incelemelerde "gold standard" haline gelmiştir (El-Zimaity ve ark., 1995).

Bütün bu geliştirilen boyama yöntemlerine rağmen, Hp'nin histopatolojik olarak tespitinde ve mevcut gastrit ve ona eşlik edebilecek premalign ve malign lezyonların tanınmasında ve raporlanmasında patologlar arasında belirgin farklılıklar görülebilmektedir. Bu yüzden ilki 1990 yılında ortaya konan ve 1994 yılında revize edilen gastritin ve buna eşlik eden lezyonların sınıflandırılması ve derecelendirilmesine yönelik olarak "The Updated Sydney System (Güncelleştirilmiş Sydney Sistemi)" olarak bilinen bir sistem geliştirilmiştir. Bu sisteme göre, midedeki patolojik tablonun çeşidi ve dağılımını tam olarak tespit edebilmek amacıyla; pilora 2-3 cm mesafede olmak üzere hem küçük kurvatura hem de büyük kurvaturadan birer biyopsi, kardiyanın 8 cm aşağısında hem küçük kurvatura hem de büyük kurvaturadan birer biyopsi ve son olarak insisura angularisten 1 biyopsi olmak üzere her

incelemede toplam 5 biyopsi örneğinin alınması önerilmektedir (Dixon ve ark., 1996).

Alınan biyopsi örneklerinin, laboratuvarın teknik kapasitesi ve tercihi doğrultusunda, standart Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyası dışında spesifik boyalarla boyanması ve buna ilave olarak intestinal metaplazinin değerlendirilebilmesi amacıyla Alcian-blue/periodic acid Schiff boyası ile boyanması önerilmektedir. Bu boyamalar sonrasında, antrum ve korpus için ayrı ayrı değerlendirilmek üzere; Hp yoğunluğu, nötrofilik infiltrasyon, mononükleer infiltrasyon, atrofi ve intestinal metaplazinin yok, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere derecelendirilmesine olanak sağlayan bir vizüel analog skala geliştirilmiştir (Şekil 4) (Dixon ve ark., 1996).



Şekil 4: Güncelleştirilmiş Sydney Sisteminde kullanılan vizüel analog skala

Bu değerlendirmelerden sonra muhtemel etiyolojik ajan (Hp, NSAID vs), kronik gastritin paterni (antral predominant, korpus predominant veya indetermine), atrofi ve intestinal metaplazinin paterninin (multifokal veya

diffüz) ayrı ayrı belirtilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir (Dixon ve ark., 1996).

Moleküler Tanı Yöntemleri

H. pylori ile ilgili çalışmalarda sensitivitesinin ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle moleküler yöntemler tanıda büyük umutları beraberinde sunmaktadır. Son yıllarda moleküler biyolojik tanı yöntemleri *H. pylori* infeksiyonlarının tanısı, spesifik virulans faktörlerinin tayini, konakta ortaya çıkan cevabın genetik temeli, antibiyotik direncinin belirlenmesi, eradikasyon tedavisinden sonraki tekrarlayan infeksiyonların nedeninin tespit edilmesi ve kültürde üretilmeyen kokoid formların tanımlanması gibi amaçlar için günümüzde yoğun olarak kullanılmaktadır. Ancak, nükleik asit amplifikasyon bazı teknikler canlı ve ölü bakteri ayırımını yapamadıklarından eradikasyon tedavisinin takibinde önerilmezler. *H. pylori* izolatlarında moleküler tanı yöntemleri kullanılarak belirlenen gen mutasyonları, suşları coğrafik ve etnik dağılımlarının yanı sıra kolonize toplulukların etnik geçmişlerini tayinde de önemli bilgiler üretmiştir (Mohamed ve ark., 2005; Xander ve ark., 2004). Moleküler yöntemlerle, kültür ortamlarında üretilen bakterilerin yanı sıra, tükürük, diş plakları, mide sıvısı ve biyopsi gibi örneklerde de *H. pylori* suşlarına ait spesifik nükleik asit dizilerini özellikle gerçek zamanlı PCR yöntemi ile başarıyla araştırmak mümkündür (Xander ve ark., 2004). *H. pylori* tanısında PCR, RAPD, AFLPPCR, RFLP ve PCR-RFLP gibi sensitivitesi ve özgüllüğü yüksek olan moleküler yöntemler tanıda yoğun olarak kullanılmaktadır (Xander ve ark., 2004). Klinik örneklerdeki 10-100 cfu/mg bakteri veya 0.1 pg miktarındaki spesifik gen dizilerini tespit edebilecek kadar yüksek sensitiviteye sahip bu tekniklerin özgüllüğü %100'dür. Ancak, bu yöntemler sonuçları etkileyecek olan; örnek seçimi, transport şekli, DNA ekstrasyonunda kullanılan yöntem, amplifikasyon için seçilen gen bölgeleri amplifikasyon için seçilen primer dizilerinin tam olarak standardize edilememiş olmaları nedeniyle rutin tanıdan çok araştırma amaçlı olarak kullanılmıştır. Klinik materyalden *H. pylori* tanısında mikroorganizmanın farklı spesifik gen dizilerini hedef alan primerlerin kullanıldığı NAAT kullanılmıştır, Mikroorganizmanın 23S rRNA genini hedef alan primerlerin kullanıldığı PCR-

RFLP yöntemi ile önce örnekteki *Helicobacter* türü mikroorganizmaların varlığı tespit edilip daha sonra restriksiyon endonükleaz enzim kalıpları dikkate alınarak *H. pylori* tayini yapılabilmektedir. Buna karşılık *H. pylori* UreA ve özellikle UreC genlerini hedef alan dizilerle direkt örnekteki *H. pylori* genomunun tespiti mümkün olmaktadır (Doorn ve ark., 2001; Occhialini ve ark., 1997).

Amplifikasyon bazı yöntemler, antibiyotik direncinin moleküler takibinde de klasik yöntemlere karşı daha duyarlı sonuçlar üretmiş olmakla birlikte, tanıdakine benzer standardizasyon eksikliği ve yorum farklılıkları gibi nedenlerle rutin kullanım alanı henüz bulunmamıştır." *H. pylori* araştırmalarında kullanılan amplifikasyon bazı yöntemlerde iki önemli engel bulunmaktadır. Bunlar örnekleme ve nükleik asit ekstraksiyonu ile hedef diziler ve seçilen primerlerdir (Occhialini ve ark., 1997; Matsumura ve ark., 2001).

Mikrobiyolojik Tanı

H. pylori infeksiyonlarının tanısında; HpSA, UNT ve serolojik testler gibi invaziv olmayan yöntemlerle, kültürde izolasyon, hızlı üre testi (CLO test) ve NAAT'leri gibi invaziv tanı yöntemleri kullanılmaktadır (Tablo.4). Tanı yönteminin seçiminde testin duyarlılığı, özgüllüğü, maliyeti, kolay uygulanabilirliği ve hasta tarafından tolere edilebilirliği gibi kriterler dikkate alınır (Manisha ve ark., 2006).

Test seçimi

Hp için tedavi uygulanması düşünülen hastalara test yapılmalıdır. Eğer hastaya herhangi bir nedenle tedavi uygulanmayacaksa test yapmak gerekli ve uygun değildir. Test seçiminde hastaya ve teste ait faktörler söz konusudur. Hp tespitinde test seçiminde hastayla ilişkili faktörler:

Yeni başlangıçlı ülser yakınmaları mevcutsa;

-NSAID alımını sorgulamalı, ilacı kesilmelidir.

-Alarm yakınmaları varsa endoskopi yapılmalıdır.

-Alarm yakınmaları yoksa tedaviden önce noninvaziv testleri uygulanmalıdır.

Anti-Hp tedavisine rağmen rekürren peptik ülser hastalığı varlığında;

-Eğer NSAID kullanımı yoksa veya kullananlarda ilaç kesilmesine rağmen yakınmalar devam ediyorsa endoskopi ve biyopsi yapılmalıdır.

-Eğer Hp tespit ediliyorsa tedavi edilmeli, yoksa başka sebepleri düşünülmelidir.

Kanamış ülser öyküsü varsa;

-NSAID kullanımını ekarte edilmeli, Hp infeksiyonunu göster ve tedavi edilmelidir.

Halen kanayan ülser varlığında;

-NSAID kullanıyorsa kesilmeli, endoskopi ile ülseri değerlendir ve tedaviyi başlatmalıdır.

-Tedavi sonrasında takip UNT ve HpSA testi ile yapılır. Komplike vakalarda kürü belirlemek için ikinci bir noninvaziv test 3 ay sonra yapılabilir.

Dispepside;

-Alarm yakınmaları yoksa NSAID kullanımını ekarte ettikten sonra noninvaziv testlerle Hp varlığını değerlendirilmelidir.

-Yakınmalar Hp tedavisi ile kaybolmuyorsa endoskopik değerlendirme yapılmalıdır.

Hp tedavisine rağmen yakınmalar devam ediyorsa;

-Noninvaziv testler Hp varlığını gösteriyorsa endoskopi ve üst gastrointestinal sistem radyolojik incelemesini düşünmelidir.

-Endoskopi ve biyopsi ile kültür yapılması antibiyotik duyarlılığını belirlemeyi sağlar.

-Hasta Hp negatif ise uzun süreli antisekretuar tedavi düşün ve daha ileri tetkik yapılmalıdır.

Testlere bağlı faktörler; güvenilirlik, duyarlılık, özgüllük, maliyet, lokal değerlendirme ve sonuç almak için geçen süredir. Hp infeksiyonunu ekarte etmek için iki farklı test önerilmektedir.

Klinisyenlerin ortak görüşü asemptomatik hastalara test uygulanılmamasıdır. Şu da bir gerçektir ki; Hp 1 derece karsinojen olarak bildirilmiştir ve gastrik kanser riskini arttırmaktadır. Klinisyenlerin bir kısmı basit ve ucuz bir test ile taramanın toplumda bu riski azaltmada yararlı olabileceğini düşünmektedir. Hp infeksiyonunun çocukluk çağında

edinilmesine karşın asemptomatik çocukların taranması kabul görmemektedir. Klinik hastalıklar tipik olarak infeksiyonu alıştan dekadlar sonra görölse de Hp ile infekte çocuklarda gastrit, ülser, mukoza ilişkili lenfoid tip lenfoma, nadiren gastrik atrofi ile birlikte veya olmayan intestinal metaplazi görülebilir. Kronik tekrarlayan karın ağrılı çocuklarda Hp testleri yapmak ve tedavi etmek tartışmalıdır. Hp eradikasyonu sağlanmış küçük çocuklarda (özellikle 5 yaşından küçük) reinfeksiyon riski mevcuttur, bu nedenle ülser veya gastrit olmadan tedavi edilmemeleri önerilmektedir. Buna rağmen klinik kanıt yokluğunda Hp varlığının araştırılması, infeksiyon tespit edildiği takdirde tedavi edilmesi gerektiğini savunan görüşler de mevcuttur (Suerbaum ve Michetti, 2002; Dalgıç, 2003; Czinn, 2005; Gold ve ark., 2000).

2.2.6. TEDAVİ

Hp tedavisi ile sıklıkla hastaların %80'inde eradikasyon sağlanır. Ajanlar tek tek etkili değildir. Değişik ilaç kombinasyonları gerekir. Her ülkede çalışmalarda belirlenen etkili ilaçlar kullanılmalıdır. Tedavinin başarısındaki ana prensip hasta ve hekimin tedavi protokollerine uyumudur.

Hp Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Proton pompa inhibitörleri (PPI): Omeprazol, lansoprazol ve pantaprozolün Hp üzerine bakteriyostatik olduğu gösterilmiştir. Asit baskılayıcı etkileri çok güçlü ajanlardır.

Antimikrobiyal ajanlar: Ampisilin, amoksisilin, metronidazol ve klaritromisin Hp eradikasyonunda kullanılan antimikrobiyal ajanlardır.

Yardımcı ajanlar: Bizmut preparatları (bizmut subsitrat, bizmut subsalisilat); pepsin aktivitesinin inhibisyonu, mukus sekresyonunun artışı, ülser kraterine bağlanma, bikarbonat ve prostoglandin sekresyonunda artış yoluyla ülser iyileşmesine katkıda bulunur.

Tedavi Rejimi

Yıllardır uluslararası yayınlarda Hp'nin eradikasyon tedavisine yönelik öneriler yer almaktadır. Klinik pratikte olduğu gibi literatürde de Hp infeksiyonunun tedavisinde antisekretuar ilaçlarla antibiyotik ajanların 7 ila 14 gün kombine kullanımı şeklinde olan, üçlü tedavi rejimi en başarılı ve kabul gören tedavi şeklidir. İlaç direncindeki artış, yan etkiler, yaygın antimikrobiyal tedavi kullanımı araştırmacıları yeni tedavi rejimlerine yöneltmiştir (Day ve ark., 2004).

Anti-HP Aşıları

HP infeksiyonunda korunma ve tedavide belki de en ilgi çekici çalışmalar aşı üzerinde yoğunlaşmaktadır. İnsanlarda en sık kolonize olabilen ve tedavisi son derece güç ve pahalı olan bu bakteriye karşı geliştirilecek etkin bir aşı, bu önemli problemin kontrol altına alınabilmesine olanak tanıyacaktır.

Bu konuda ilk çalışmalar 1990 yılında başlamıştır ve hayvan modellerine dayanarak HP'e karşı etkili bir aşı geliştirilmesinin mümkün olabileceği ümidini doğurmuştur. Yapılan çalışmalarda HP infeksiyonuna karşı koruyucu immünitinin, antikor üretimi ile değil, IL-4 ve 10 salınmasına neden olan T-helper tip 2 hücreleri tarafından sağlandığı görülmüştür (Sutton, 2001).

Aşı geliştirilme çalışmalarında halen birçok sorun çözülmeye çalışılmaktadır. Öncelikle güvenli bir şekilde immun cevabı stimüle edebilecek adjuvan bir madde bulunması konusunda yapılan çalışmalarda, kolera toksini ve *E.coli* heat-labil toksini spesifik Hp antijenleri ile beraber kullanılmış ve değişik başarı oranları elde edilmiştir (Michetti ve ark., 1999). Diğer önemli bir konu olan aşının hangi yolla verileceği konusunda yapılan çalışmalarda, nazal veya rektal yolla aşı uygulanmasının, oral yolla verilmesi durumunda aşılama sonrası gastrit gelişme riski nedeniyle, tercih edilmesi düşüncesini doğurmuştur. Ayrıca, tüm gastrik mukozayı sterilize etmek halen denenmekte olan aşılar ile mümkün olamamaktadır (Kubota ve ark., 2005). Halen ucuz, güvenli ve etkin bir aşı geliştirilmesi konusunda yoğun çalışmalar devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Şubat 2008-Haziran 2008 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 6 ay - 17 yaş (10.7 ± 3.39) arası, 157'si (% 52.3) erkek, 143'ü (% 47.7) kız 300 çocuk dahil edildi.

Çocukların aileleri çalışma hakkında bilgilendirilip imzalı onayları alındıktan sonra çocukların yaşı, cinsiyeti, sarılık ve dispeptik yakınma (belirtileri tarifleyip veya tanısı alan fakat tedavi almamış olanlar) öyküsü, HAV aşısı olup olmadığı, kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı, okula gidip gitmediği, sınıf mevcudu, aile birey sayısı, yaşadığı yer, ev tipi, evin oda sayısı, kanalizasyon sistemi, kullanılan içme suyu, annenin eğitim durumu, gelir düzeyi, ailedeki diğer bireylerde sarılık ve dispeptik yakınma semptomlarının görülüp görülmediğini içeren temel demografik ve epidemiyolojik soruların sorulduğu standart bir anket formu uygulandı.(EK-1)

Çocuklardan ortalama 2-3 cc venöz kan örneği alındı. Elde edilen kan örnekleri bekletilmeden kuru tüplere aktarıldı. Serum ve şekilli elemanlarına ayırmak için kanlar 4000 rpm'de (rotation per minute) 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri çalışılincaya kadar -20°C 'de saklandı.

Antikor araştırılması Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

Total anti-HAV antikorları için -20°C ' de saklanan serumlar önce oda sıcaklığına getirilerek, her hasta örneğinden 10ul serum alındı. EIA yöntemi ile üretici firmanın önerdiği çalışma prosedürü doğrultusunda ve Company Vitros Eci (Johnson & Johnson comp.Bucks,UK) cihazında çalışıldı. Örnekler total anti HAV varlığı açısından değerlendirildi. 0.80' nin altındaki değerler total anti-HAV açısından seropozitif olarak kabul edilirken üstündeki değerler ise seronegatif kabul edildi.

H. pylori anti-Ig G antikorlarının tespiti için ise EİA yöntemi ile *H. Pylori* IgG ELISA kiti (Trinity Biotech Dis. Jamestown USA) kullanıldı yine üretici firmanın çalışma prosedürü uygulandı (Trinity Biotech Dis. Jamestown USA).

Bu çalışma sırasında öncelikle -20 °C' de saklanan serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Hp antijeni ile kaplı kuyucuklara 100' er µ serum ve kontrol solüsyonları eklenip oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra 1/10 oranında dilüe edilen yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez Bio-Rad 1575 ImmunoWash(Bio-Rad laboratories Ltd.Hercules CA, ABD) cihazı kullanılarak yıkandı. Daha sonra kuyucuklara 100' er u/ml enzim-konjugat (peroksidaz enzimi ile kaplı anti human IgG) eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi ve tekrar 3 kez yıkandı. Renk oluşumu için kuyucuklara 100' er µ substrat solüsyonu eklenip 15 dakika enkübe edildikten sonra optik dansite (O.D) 450 nm de Bio-Rad Model 680 Microplate Reader (Bio-Rad laboratories Ltd.Hercules CA, ABD) cihazı ile okutuldu. Cut-off değeri Cut-off indeksi test edilen örneğin absorbansının cut-off değerine bölümü ile hesaplandı. <0.90 olanlar negatif, >1.10 olanlar pozitif ve 0.91 ile 1.09 arası değerler şüpheli olarak değerlendirildi fakat şüpheli kabul edilecek sonucumuz çıkmadı. Pozitif ve negatif kontrollerin absorbansı ile belirlendi ve Microplate Menager v5.2.1 programı ile sonuçlar alındı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS ((*Statistical Package for SocialSciences version 11.0*) programı kullanılarak yapıldı. Ölçümle belirtilen verilerin tanımlanmasında ortalama, median, standart sapma; sayımla belirtilen verilerin tanımlanmasında yüzde değerler kullanılmıştır. Değerlendirilmelerde khi-kare, fisher exact ve spearman correlation yöntemleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi % 95 olarak alındı ve p değeri 0.05'ten daha küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 300 çocuğun yaşları 6 ay - 17 yaş(10.7 ± 3.39) arasında değişmekte olup bunların 157'si (% 52.3) erkek, 143'ü (% 47.7) kızdı.

Çalışmaya alınan 300 çocuk Tablo 3' te görüldüğü gibi 3 yaş grubuna ayrıldı.

Tablo 3: Çalışmaya alınan çocukların yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş grubu	Erkek		Kız		Toplam	
	N	%	n	%	n	%
6 ay - 6 yaş	53	53	47	47	100	100
7-12 yaş	57	57	43	43	100	100
13-17 yaş	47	47	53	53	100	100
Toplam	157	52.3	143	47.7	300	100

Çalışmaya alınan çocukların 179 (%59.7)'unda total anti-HAV pozitif olarak bulunurken; 133 (%44.3)'ünde anti- *H. pylori* IgG pozitif bulundu. Total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG birlikte pozitif bulunan çocuk sayısı 89 (%29.7) Total anti-HAV seropozitif olan çocuklarda anti- *H. pylori* IgG' nin de beraberinde seropozitifliği istatistiksel olarak yüksek bulundu. ($p < 0.01$) (Tablo 4)

Tablo 4: Tüm grupların total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG sonuçları

	Total anti-HAV (+)		Anti- <i>H. pylori</i> IgG (+)		Total anti-HAV (+) ile Anti- <i>H. pylori</i> IgG (+)	
	n	%	N	%	N	%
Pozitif	179	59.7	133	44.3	89	49.7
Negatif	121	40.3	177	55.7	211	50.3
Toplam	300	100	300	100	300	100

Tüm grupta cinsiyete göre baktığımızda hem total anti-HAV (%50.3) hem de anti- *H. pylori* IgG (+) (%55.6) pozitifliği en yüksek oranda erkeklerde bulunurken; istatistiksel olarak cinsiyete göre total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ($p>0.05$) (Tablo 5)

Tablo 5: Total anti-HAV (+), anti- *H. pylori* IgG (+) ve total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG'nin birlikte (+) olanların cinsiyete göre dağılımı

	Total anti-HAV(+)		Anti- <i>H. pylori</i> IgG (+)		Total anti-HAV(+) ile Anti- <i>H. pylori</i> IgG (+)	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	90	50.3	74	55.6	50	56.2
Kız	89	49.7	59	44.4	39	43.8
Toplam	179	100	133	100	89	100

Yaş gruplarına göre total anti-HAV pozitifliği 6 ay – 6 yaş arasında % 30, 7 - 12 yaş arasında % 64 ve 13 - 17 yaş arasında ise % 85 bulundu istatistiksel değerlendirmelerinde yaş arttıkça total anti-HAV seropozitifliğinin anlamlı bir şekilde arttığı saptandı. ($p<0.01$) En düşük total anti-HAV pozitifliği oranı 6 ay - 6 yaş grubunda iken, en yüksek oran 13 - 17 yaş grubunda bulundu.

Yaş gruplarına göre total anti-HAV seropozitiflik ve negatiflik oranları Tablo 6 'da gösterilmektedir.

Tablo 6:Yaş gruplarına göre anti-HAV seropozitiflik ve negatiflik oranlarının dağılımı

Yaş grupları	Total anti-HAV (+)		Total anti-HAV (-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
6 ay - 6 yaş	30	30	70	70	100	100
7 - 12 yaş	64	64	36	36	100	100
13 - 17 yaş	85	85	15	15	100	100
Toplam	179	59.7	121	40.3	300	100

Yaş gruplarına göre anti-*H. pylori* IgG pozitifliği 6 ay – 6 yaş arasında % 23, 7 – 12 yaş arasında % 47 ve 13 – 17 yaş arasında ise % 63 bulundu. İstatistiksel değerlendirmelerinde yaş arttıkça anti-*H. pylori* IgG seropozitifliğinin anlamlı bir şekilde arttığı saptandı. ($p<0.01$) En düşük anti-HAV IgG pozitifliği oranı 6 ay - 6 yaş grubunda iken, en yüksek oran 13 - 17 yaş grubunda bulundu. Yaş gruplarına göre anti-*H. pylori* IgG seropozitiflik ve negatiflik oranları Tablo 7' de gösterilmektedir.

Tablo 7:Yaş gruplarına göre anti-*H. pylori* IgG oranlarının dağılımı

Yaş grupları	Anti- <i>H. pylori</i> IgG (+)		Anti- <i>H. pylori</i> IgG (-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
6 ay – 6 yaş	23	23	77	77	100	100
7 - 12 yaş	47	47	53	53	100	100
13 - 17 yaş	63	63	37	37	100	100
Toplam	133	44.3	167	55.7	300	100

Yaş gruplarına göre total anti-HAV ile anti-*H. pylori* IgG pozitifliğinin birlikte görülme oranlarına baktığımızda 6 ay – 6 yaş arasında % 9, 7 – 12 yaş arasında %27 ve 13 – 17 yaş arasında ise % 53 bulundu. Yaş gruplarına

göre total anti-HAV ile anti-*H. pylori* IgG pozitifliğinin birlikte görülme sıklığı yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. ($p=0.02$; $p<0.05$) Birlikte görülme sıklığı 6 ay - 6 yaş grubunda en düşük oranda bulunurken; en yüksek oranda seropozitif birliktelik 13 -17 yaş grubunda bulundu. Yaş gruplarına göre total anti-HAV ile anti-*H. pylori* IgG pozitifliğinin birlikte görülme oranları Tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tablo 8: Yaş gruplarına göre total anti-HAV ile anti-*H. pylori* IgG pozitifliğinin birlikte görülme oranları

Yaş grupları	Total anti-HAV (+) ile Anti- <i>H. pylori</i> IgG (+)	
	n	%
6 ay - 6 yaş	9 /100	9
7 – 12 yaş	27 /100	27
13 - 17 yaş	53 /100	53
Toplam	89	29.7

Tüm yaş gruplarında yerleşim yeri ve ev koşulları değerlendirildiğinde total anti-HAV pozitifliği kırsal kesimde yaşayanlarda % 64.4 iken, kentte %51.3 olarak bulundu. İstatistiksel olarak kentte ve kırsal kesimde yaşayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptandı. ($p=0.02$; $p<0.05$) Anti-*H. pylori* IgG pozitifliği ise kırsal kesimde %48.1, kentte yaşayanlarda %37.6 olarak bulunurken istatistiksel olarak yaşadığı yer açısından anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0.05$) Total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG’nin birlikte seropozitifliği kırsal kesimde % 34.0 kentte yaşayanlarda %22.1 olarak bulundu. Yerleşim yeri ile total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG’nin birlikte seropozitifliği arasında anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0.05$)

Oturulan evin niteliğine göre değerlendirildiğinde total anti-HAV apartman dairesinde oturanların %55.2’ de müstakil evde oturanların %61.5’de prefabrikte oturanların ise %85.0’ de seropozitiflik saptanmış;

müstakil ve prefabrikte yaşayanlarda seropozitifliklerin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$) Anti-*H. pylori* IgG pozitifliği ise apartman dairesinde oturanlarda %45.6, müstakil evde oturanlarda %43.0 ve prefabrikte oturanlarda %57.1 olarak bulunurken; total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG'nin birlikte seropozitifliği apartman dairesinde oturanlarda %28.0, müstakil evde oturanlarda 30.1 ve prefabrikte oturanlarda %42.8 olarak bulundu. Anti-*H. pylori* IgG nin ve ikisinin birlikte seropozitifliği ile oturan evin niteliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p>0.05$)

Salon dahil oda sayısına göre bakıldığında total anti-HAV seropozitifliği 2 ve daha az odaya sahip olanlarda %85.7, 3 ve daha fazla odaya sahip olanlarda %58.4 olarak bulunmuştur. 2 ve daha az odaya sahip olanlarda total anti-HAV seropozitifliği anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur ($p=0.04$, $p<0.05$)

Anti-*H. pylori* IgG ve total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG'nin birlikte seropozitifliğine oda sayısına göre baktığımızda sırası ile 2 ve daha az odaya sahip olanlarda %57.1 ve %50, 3 ve daha fazla odaya sahip olanlarda %43.7 ve %28.6 olarak bulunmuştur ve oda sayısına göre her iki grubun seropozitiflikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$)

Evde içilen suya göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarına baktığımızda sırası ile musluk suyu içenlerde %63.0, %43.2, %30.6, hazır su içenlerde %53.6, %44.3, %25.7 ve kaynak suyu kullananlarda ise %62.0, %45.6 ve %32.6 olarak bulunmuştur. Seropozitiflikler evde içilen su seçimine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0.05$)

Atık su uzaklaştırma yöntemine göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranları sırası ile kanalizasyon sistemi olanlarda %56.6, %42.3 ve %26.0, kanalizasyon sistemi olmayanlarda ise %65.3, %48.0 ve %36.5 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0.05$) Yerleşim yeri ve ev koşullarına göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının dağılımı Tablo 9' da gösterilmektedir.

Tablo 9: Yerleşim yeri ve ev koşullarına göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının dağılımı

	Total anti-HAV (+)		Anti- <i>H. pylori</i> IgG(+)		Total anti-HAV(+) ile Anti- <i>H. pylori</i> IgG(+)	
	n	%	n	%	n	%
Yerleşim yeri (n)						
Kırsal (191)	123	64.4	92	48.1	65	34.0
Kent (109)	56	51.3	41	37.6	24	22.1
Ev tipi (n)						
Apartman (114)	63	55.2	52	45.6	32	28.0
Müstakil (179)	110	61.5	77	43.0	54	30.1
Prefabrik (7)	6	85.7	4	57.1	3	42.8
Oda sayısı (n)						
1-2 (14)	12	85.7	8	57.1	7	50.0
3-7 (286)	167	58.4	125	43.7	82	28.6
İçme suyu (n)						
Musluk (111)	70	63.0	48	43.2	34	30.6
Hazır (97)	52	53.6	43	44.3	25	25.7
Kaynak (92)	57	62.0	42	45.6	30	32.6
Kanalizasyon(n)						
Var (196)	111	56.6	83	42.3	51	26.0
Yok (104)	68	65.3	50	48.0	38	36.5
Toplam	179	59.7	133	44.3	89	49.7

Tüm yaş gruplarında ailesel özelliklere baktığımızda total anti-HAV seropozitifliği çekirdek aileye sahip olanlarda %45.0 iken, geniş ailede yaşayanlarda %54.8 bulunmuştur. Aile yapısına göre total anti-HAV seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$) Anti-*H. pylori* IgG seropozitifliği ise çekirdek ailede %28.0 bulunurken, geniş aileye sahip olanlarda %34.1 bulunmuştur. Çekirdek ailede yaşayanlarda anti-*H. pylori* IgG seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0.02$, $p<0.05$) Total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG nin ikisinin birlikte seropozitiflik oranı çekirdek ailede %32.1 iken, geniş ailelerde %23.1 olarak bulunmuştur.

Çekirdek ailelerde ikisinin birlikte seropozitifliği anlamlı olarak artmıştır. ($p=0.04$, $p<0.05$)

Aile birey sayısına bakıldığında total anti-HAV seropozitifliği evde 3 kişi ve altında yaşayanlarda %42.8, 4 - 6 kişi yaşayanlarda %61.1 ve 7 ve üzerinde yaşayanlarda %72.5 olarak saptanmış ve hanede yaşayan kişi sayısı arttıkça total anti-HAV seropozitifliği anlamlı olarak artmaktadır. 4 ve üzerinde kişi yaşayan hanelerde 3 ve altında yaşayan hanelere göre seropozitiflik anlamlı bir şekilde artmıştır. ($p=0.02$, $p<0.05$) Anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranları ise sırası ile evde 3 kişi ve altında yaşayanlarda %44.9, %24.4, 4 - 6 kişi yaşayanlarda %45.5, %30.8, 7 ve üzerinde yaşayanlarda ise %37.5 ve %30.0 olarak saptanmıştır. Bu seropozitiflik oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Ailenin aylık toplam gelire göre değerlendirildiğinde total anti-HAV seropozitifliği 350 YTL ve daha az gelire sahip olanlarda %68.3, 351 - 700 YTL olanlarda %69.0 ve 701 YTL ve üzeri olanlarda %41.9 olarak bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$) Ailenin aylık geliri arttıkça seropozitiflik oranı düşmektedir. Anti-*H. pylori* IgG ve her ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarına baktığımızda sırası ile 350 YTL ve daha az gelire sahip olanlarda %49.0, %39.8, 351 - 700 YTL olanlarda %47.4, %36.0 ve 701 YTL ve üzeri olanlarda %37.5, %30.0 olarak bulundu. Anti-*H. pylori* IgG seropozitifliği ile aile aylık geliri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmez iken; total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG nin birlikte seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$) Ailenin aylık geliri azaldıkça her iki seropozitiflik oranının birlikte pozitif olması artmaktadır.

Annenin eğitim düzeyine göre total anti-HAV seropozitiflik oranına baktığımızda en yüksek pozitiflik oranının anneleri okur- yazar olmayan grupta, (%92.8) en düşük pozitiflik oranının anneleri yüksekokul mezunu olan grupta olduğu saptandı. (%26.3) Anti-*H. pylori* IgG seropozitiflik oranına baktığımızda en yüksek pozitiflik oranının %64.0 ile anneleri ilköğretim mezunu olan grupta en düşük en düşük pozitiflik oranının ise anneleri lise mezunu olan grupta (%22.8) olduğu saptandı. Total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG' nin her ikisinin birlikte seropozitif bulunanlar en yüksek oranda anneleri yüksekokul mezunu olan grupta (%34.2) yer alırken; en düşük birlikte

seropozitiflik oranı ise lise mezunu olan grupta bulundu. (%22.8) Anne eğitim düzeyi arttıkça total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG seropozitifliği anlamlı olarak azalmaktadır. ($p<0.01$) Fakat annenin eğitim düzeyi ile total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG seropozitifliğinin birlikte seropozitif olması arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0.05$)

Total anti-HAV seropozitif olanların %67.1' de ailede sarılık geçirme öyküsü var iken, %57.4' de yoktu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0.02$, $p<0.05$) Anti-*H. pylori* IgG seropozitif olanların %42.8' de ailede dispeptik yakınma öyküsü tespit edilirken, %44.7' de yoktu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Ailesel özelliklere göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının dağılımı Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10: Ailesel özelliklere göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının dağılımı

	Total anti-HAV (+)		Anti- <i>H.pylori</i> IgG (+)		Total anti-HAV(+) ile Anti- <i>H. pylori</i> IgG (+)	
	n	%	n	%	n	%
Aile tipi (n)						
Çekirdek (218)	134	45.0	105	28.0	70	32.1
Geniş (82)	45	54.8	28	34.1	19	23.1
Aile birey sayısı (n)						
≤3 (49)	21	42.8	22	44.9	12	24.4
4-6 (211)	129	61.1	96	45.5	65	30.8
≥7 (40)	29	72.5	15	37.5	12	30.0
Ailenin aylık geliri (n)						
≤350 ytl (98)	67	68.3	48	49.0	39	39.8
351-700 ytl (97)	67	69.0	46	47.4	35	36.0
≥701 ytl (105)	44	41.9	39	37.1	15	14.2
Annenin eğitimi(n)						
Okur-yazardeğil (42)	39	92.8	21	50.0	12	28.5
İlköğretim (128)	102	79.6	82	64.0	43	33.6
Lise (92)	39	42.4	21	22.8	21	22.8
Yüksekokul (38)	10	26.3	9	23.6	13	34.2
Ailede sarılık öyküsü(n)						
Var (70)	47	67.1				
Yok (230)	132	57.4				
Ailede dispeptik yakınma öyküsü						
Var (70)			30	42.8		
Yok (230)			103	44.7		
Toplam	179	59.7	133	44.3	89	49.7

6 ay - 6 yaş grubundaki toplam 100 çocuk kreşe veya anaokuluna devam edenlerde total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranları sırası ile %23.8, %19.0 ve %0.0 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak devam edenler ile etmeyenler arasında seropozitiflik açısından anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0.05$)

Diğer yaş gruplarındaki çocukların bir örgün eğitime devam edenlerde total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranları sırası ile %72.5, %52.8 ve %35.1 olarak bulunmuştur. Total anti-HAV seropozitifliği örgün eğitime devam edenlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, ($p=0.04$, $p<0.05$) anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. ($p>0.05$)

Örgün eğitime devam eden gruplarda total anti-HAV seropozitiflik oranı en yüksek oranda sınıf mevcudu 36 ve üzerinde olan grupta görülürken (%77.5); anti-*H. pylori* IgG seropozitiflik oranı ise en yüksek oranda 21 - 35 kişi olan grupta (%54.7) görülmüştür. total anti-HAV ve anti-*H. pylori* IgG' nin her ikisinin birlikte seropozitiflik oranı %38.1 ile 21 - 35 kişi olan grupta görülmüştür. Seropozitiflik oranları ile sınıf mevcutları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; sınıf mevcudu arttıkça total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve her ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının arttığı görülmüştür. ($p<0.01$) Gruplardaki çocukların eğitim özelliklerine göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının dağılımı Tablo 11' de gösterilmektedir.

Tablo 11: Gruplardaki çocukların eğitim özelliklerine göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranlarının dağılımı

	Total Anti-HAV(+)		Anti- <i>H. pylori</i> IgG (+)		Total anti-HAV(+) ile Anti- <i>H. pylori</i> IgG (+)	
	n	%	n	%	n	%
Kreş veya anaokulu (n)						
Devam edenler (21)	5	23.8	4	19.0	-	-
Devam etmeyenler (79)	25	31.6	19	24.0	9	11.4
İlköğretim-lise (n)						
Devam edenler (208)	151	72.5	110	52.8	73	35.1
Devam etmeyenler (92)	28	30.4	23	25.0	16	17.4
Sınıf mevcudu (n)						
≤20 kişi (42)	32	76.2	20	47.6	15	35.7
21-35 kişi (126)	88	69.8	69	54.7	48	38.1
≥36 kişi (40)	31	77.5	21	52.5	10	25.0
Toplam	179	59.7	133	44.3	89	49.7

Daha önce sarılık öyküsü olanlarda total anti-HAV %64.3 olarak bulundu. Sarılık öyküsü olanlarda total anti-HAV seropozitifliği anlamlı olarak artmış olarak bulundu. ($p=0.04$, $p<0.05$)

Dispeptik yakınma öyküsü var kabul edilenlerde ise anti-*H. pylori* IgG seropozitiflik oranı %39.2 olarak bulundu. Dispeptik yakınma öyküsü ile anti-*H. pylori* IgG seropozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0.05$)

HAV aşısı yaptıran çocuklar çalışmaya alınan grupların %9.33' ünü oluşturmaktaydı ve bunlarında % 50.0' ı da Hepatit A açısından seropozitif bulundu.

Kan transfüzyonu yapılanların total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve her ikisinin birlikte seropozitiflik oranları sırası ile %66.6, %27.7 ve %27.7 olarak bulunurken kan transfüzyonu yapılanlarda seropozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)

5. TARTIŞMA

Hepatit A infeksiyonu erken yaşlarda geçirildiğinde kendi kendini sınırlayan, %50 oranında klinik bulgu vermeyen, kronikleşme eğilimi olmayan nadiren fulminant seyreden bir hastalıktır. Ancak dünyada yaygın olarak görülen bu hastalık zaman zaman salgınlar yaparak önemli mortalite ve morbaliteye sebep olmaktadır (Luzza ve ark., 1997).

H. pylori tüm dünyada yaygın olan bir bakteridir. Gastrit ve peptik ülser hastalığının en önemli sebebidir. Tedavi edilmediği takdirde reinfeksiyonlara sebep olmaktadır (Luzza ve ark., 1997).

HAV ve *H. pylori* infeksiyonlarının her ikisinde fekal-oral yolla bulaştığı için yaygınlığı ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülke içinde bölgelere göre bile değişiklikler göstermektedir.

Türkiye de HAV ve *H. pylori* seroprevalansı ile ilgili yaşa ve değişik risk faktörlerine göre çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizin HAV ve *H. pylori* seroprevalansı çocukluk yaş grubunda gelişmekte olan ülkeler ile aynı düzeydedir.

1999 yılında düzce depreminden hemen sonra Şencan ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada çocukluk yaş grubunda HAV seroprevalansını %68.8 olarak bulurken Kaya ve ark. (2008) depremde 4 yıl sonra yaptıkları çalışmada HAV seroprevalansını çocuklarda %63.8 olarak bildirmişleridir. Adana da Şahin ve ark. (1988) yaptıkları çalışmada HAV seroprevalansını %62.9 olarak bulurken İstanbul da Babacan ve ark. (1990) %67 olarak bulmuşlardır. Brazilya da Zago ve ark. (2005) %38 olarak bulurken İspanya da Salleras ve ark. (1992) % 13 olarak bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda HAV seroprevalansını %59.7 olarak bulduk. Bu depremde sonra düzelen yaşam koşullarına bağlı olarak HAV seroprevalansının bölgemiz çocukluk yaş grubunda azaldığını ve genel olarak Türkiye ortalamasında olduğunu göstermektedir.

H. pylori seroprevalansı gelişmiş ülkelerde %10-50 arasında değişirken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %100 lere ulaşmaktadır. Türkiye de 7-14 yaş grunda *H. pylori* seroprevalansı çalışmalarında 1990 yılında %78.5 olarak bulunurken, 2000 yılında %66.3 olarak bulunmuştur (Ozden ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda bulduğumuz %44.3 oran çevresel koşulların düzelmesi ve sosyoekonomik düzeydeki artışa bağlanabilir.

HAV ve *H. pylori* seropozitifliğinin birlikte görülme oranlarına baktığımızda Graham ve ark (1991), Lindkvist ve ark. (1995) beraber görülme oranlarının arttığını söylerken Sathar ve ark. (1994) ve Luzzza ve ark. (1997) ise birlikte görülme oranlarında anlamlı bir artış tespit etmemişlerdir. Fakat hepsi ortak risk faktörlerinden bahsetmektedirler.

Yapılan çalışmalarda HAV ve *H. pylori* seroprevalansının cinsiyet ile ilgisi olmadığı bildirilmiştir (Luzza ve ark., 1997; Ozden ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda cinsiyetlere göre dağılımına baktığımızda kızlar ve erkekler arasında prevalans açısından fark olmadığı tespit edilmiştir.

Yaş gruplarına göre dağılımına baktığımızda daha önce bölgemizde Şencan ve ark . (2004) ile Kaya ve ark. (2008) 'larının HAV seroprevalansının yaş ile birlikte arttığını bildirirken en yüksek oranın özellikle çocukların okula başlama ve kalabalık ortamlara girme yaşı olan 6-13 yaş arası olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda da yaşla birlikte HAV seroprevalansında artış olması ve en yüksek oranın %85 ile 13-17 yaş arasında bulunması 6 yaşından sonra kalabalık ortamlara girme, okullardaki tuvalet ve içme sularının hijyenik olmamasına bağlı olarak hızla seroprevalansın yükseldiğini göstermektedir. 6 ay - 6 yaş grubunda ise anneden geçen antikörlerin 2 yaşına kadar çocuklarda pozitif olması sebebi ile gerçek seroprevalans tespitini bu yaş grubunda zorlaştırmaktadır. *H. pylori* infeksiyonunda erken çocukluk döneminde bulaş önemlidir. Literatürde yayınlanan çalışmalarda *H. pylori* infeksiyonun erken çocukluk döneminde kazanıldığı ve yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir (Luzza ve ark., 1997; Malaty ve ark., 2003; Fennerty, 2005). Gelişmiş ülkelerde yıllık infeksiyon insidansı %0.5-1 arasında olduğu bildirilirken üstelik bu çalışmalar ABD gibi gelişmiş ülkelerde yapılmıştır. Yıldırım'ın (Yıldırım, 2007) Ankara da yaptığı çalışmada *H. pylori* seroprevalansının 6 yaşından sonra giderek arttığını bildirmiştir.

çalışmamızda da 6 yaşından sonra seroprevalans yaşla birlikte arttığı ve en yüksek 13-17 yaş grubunda olduğu bulunmuştur. (%63) Ancak primer infeksiyon çocukluk yaş grubunda asemptomatik seyrettiğinden gerçek yıllık bulaş insidansı tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda yaş gruplarına göre total anti-HAV ile anti-*H. pylori* IgG pozitifliğinin birlikte görülme sıklığı da yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak bulundu. Birlikte görülme sıklığı ayrı ayrı da en az görülen 6 ay - 6 yaş grubunda en düşük oranda bulunurken; en yüksek oranda seropozitif birliktelik 13-17 yaş grubunda bulundu. (%53)

Hepatit A seroprevalansı yapılan çalışmalarda kırsal kesimde oturanlarla kentte oturanlar arasında hatta kentte mahalleler arasında bile değişiklikler göstermektedir. Özkınay ' ın İzmir de yaptığı çalışma da köy de yaşayanlarda HAV seroprevalansını yüksek bulmuştur ve bunu köylerde alt yapı eksikliğine bağlamıştır (Özkınay, 2001). Çalışmamızda da kırsal kesimde oturanlarda HAV seroprevalansını anlamlı olarak yüksek bulundu. (%64.4) *H. pylori* ile HAV'ın birlikte seroprevalansına ilişkin çok fazla çalışma literatürde yer almadığından fazla veriye ulaşamamaktayız. Luzzza ve ark.(1997) İtalya nın kırsal kesiminde yaptıkları çalışmada *H. pylori* serorevalansını %63 olarak bulurken hem çocukluk hem de erişkin yaş grubunu çalışmaya dahil etmişlerdir.

Türkiye de yapılan çalışmalarda ise kırsal-kentsel ayrımı yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda da *H. pylori* seropozitifliği ile yaşadığı yer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Ev koşulları ile HAV seroprevalansı yakından ilişkilidir. Oturulan evin niteliğine baktığımızda Özkınay ve ark. (2001) gecekonduda oturanlarda HAV seropozitifliğini daha yüksek oranda bulmuşlardır. Yine depremde hemen sonra Şencan ve ark. (2004) Prefabriklerde buldukları prevalans oranlarının Kaya ve ark. (2008) depremde 4 yıl sonra yaptıkları çalışmada daha düşük çıkması ve bizim çalışmamızda da giderek düşmesi evin niteliğinin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda apartmanda oturanlarda, müstakil evde ve prefabrikte oturanlara göre HAV seroprevalansını anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Ayrıca evde 2 ve daha az odaya sahip olanlarda HAV seropozitifliğini anlamlı bir şekilde artmış olarak bulundu. Bu da yakın temas

ve fekal -oral yolla bulaşın HAV infeksiyonunun bulaşmasında majör rol oynamasından kaynaklanmaktadır. Özkınay ve ark. (2001) 18 yaşından sonra ev şartlarının ve kalabalık yaşamın HAV seroprevalansı etkilemediğini kalabalık ortamın çocuklar için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. *H. pylori* infeksiyonun ise primer bulaş yolu fekal oral olduğu bildirilmekte ve kalabalık ve iç içe yaşamın *H. pylori* infeksiyonu insidansını arttırdığı söylenmektedir. Yıldırım ve ark. (2007) çalışmalarında kalabalık ortamda yaşamının *H. pylori* seroprevalansını arttırdığını bildirirken çalışmalarının daha çok retrospektif olduğundan ev özelliklerinin etkisi hakkında yeterli bilgi veremediklerini söylemişlerdir. Luzza ve ark. (1997) yaşanan evin özelliklerinin *H. pylori* için bir risk faktörü oluşturduğunu söylerken bunları sosyoekonomik durum adı altında değerlendirmişlerdir. Ding ve ark. (2000) ise çalışmalarında ise ev koşulları ile düzeyle ilişkisine bakılmaksızın sadece HAV seroprevalansı ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda evin niteliği ve oda sayısı ile *H. pylori* seroprevalansı ve HAV ile birlikte seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

HAV infeksiyonunun yiyecek ve içeceklerle bulaşma oranı çok yüksek olduğundan içme suyu olarak kullanılan suyun niteliğide önem kazanmaktadır. Özkınay ve ark yaptıkları çalışmada HAV seroprevalansının evlerinde su olmayan ve içme suyu olarak kaynak suyu kullananlarda yüksek olduğunu bildirirken Kaya ve ark. (1996) da evlerinde içme suyu olmayanlarda HAV seroprevalansını yüksek bulmuşlardır. Tanaka ve ark. (2000) çalışmalarında Latin Amerika ülkelerinde içme suyunun kaliteli olmamasının HAV seroprevalansını 1-1.5 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Bölgemizde ağırlıklı olarak içme suyu olarak şebeke ve hazır su kullanıldığından içme suyu ile HAV seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde çocukluk yaş gruplarında *H. pylori* seroprevalansı araştırılırken bütün bu özellikler sosyoekonomik özellikler adı altında ele alınıp ayrıntılı epidemiyolojik bulgular verilmemiştir. *H. pylori* seroprevalansının da sosyoekonomik düzey ile ilgisi olduğu sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda (kalabalık ve iç içe yaşama, evin niteliği, kanalizasyon sistemi, ekonomik gelirin az olması,vs) anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (Ding Bang ve ark., 2000; Luzza ve ark., 1997; Malaty ve ark., 2003; Yıldırım, 2007). Biz tüm

demografik özellikleri ayrı ayrı sorguladığımızdan, çalışmamızda içme suyu ile *H. pylori* seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Atık uzaklaştırma sisteminin fekal-oral yolla bulaşan infeksiyonlar olduğundan her iki infeksiyon içinde önemlidir. Özkınay ve ark. (2001) Kaya ve ark. (2006) evlerinde kanalizasyon sistemi olmayanlarda HAV seroprevalansının arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bölgemizde kanalizasyon sisteminin yaygın olması sebebi ile HAV seroprevalansı ile ilişkisi tespit edilmemiştir. Daha önce bölgemizde yapılan çalışmalara oranla seroprevalansımızın düşük çıkmasında düzeltilen hijyen ve yaşam koşullarında etkisi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda *H. pylori* infeksiyonu ile de kanalizasyon sistemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Kalabalık yaşam koşulları ve iç içe yaşama her iki infeksiyonunda seroprevalansını artırmaktadır. Kaya ve ark. (Kaya ve ark., 2008) daha önce bölgemizde yaptığı çalışmada ev içinde yaşayan sayısı arttıkça HAV seroprevalansının da arttığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Özkınay ve ark. (2001) Kaya ve ark. (2006) evde yaşayan sayısı arttıkça HAV seroprevalansının arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamıza katılanların büyük çoğunluğu çekirdek aileyi oluşturmaktaydı, fakat aile birey sayısı fazla idi. Çok çocuklu aileler olduğundan çalışmamızda çekirdek ailelerde HAV, *H. pylori* ve birlikte görülme seroprevalansı istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

Ailenin ekonomik durumu göz önüne alındığında daha önce bölgemizde yapılan çalışmalarda da (Sencan ve ark., 2004; Kaya ve ark., 2008) dünyanın (Ding Bang ve ark., 2000; Luzza ve ark., 1997; Malaty ve ark., 2003; Yıldırım, 2007) ve Türkiye'nin diğer bölgelerinde yapılan çalışmalarda (Ozden ve ark., 2004; Özkınay, 2001; Kaya, 2006) da ekonomik düzeyi kötü olanlarda HAV seroprevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve bunu ekonomik düzeyi kötü olanların yaşam koşullarında kötü olmasına bağlamışlardır. Çalışmamızda da aylık gelir düzeyi arttıkça HAV seroprevalansında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca her ikisinin birlikte seropozitifliği de aylık gelir azaldıkça anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Annenin eğitim düzeyi ile HAV seroprevalansına baktığımızda Özkınay ve ark. (2001) Kaya ve ark. (2006) çalışmalarında annenin eğitim düzeyi arttıkça HAV seroprevalansının azaldığını bildirmişlerdir. Literatürde çocuklarda *H. pylori* seroprevalansı açısından anne eğitim düzeyinin belirtildiği çalışmalara fazla rastlanmamıştır. Rottenbachter ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada *H. pylori* infeksiyonlu bir ebeveyninden çocuğa *H. pylori* infeksiyonu geçtiğini ve muhtemelen de bunun annesi olduğunu bildirmiştir. Annenin eğitim düzeyi ile sosyoekonomik düzey ilişkili kabul edilebilir. Çalışmamızda da aynı sonuçların çıkması en düşük seropozitifliğin annesi yüksek okul mezunu olanlarda görülmesi çocukların bakımı, beslenmesi ve eğitiminde öncelikli olarak annenin yer almasından kaynaklanmaktadır. *H. pylori* açısından aile içi bulaş infeksiyona yakalanma kadar reinfeksiyon açısından da önemli olduğundan çalışmamızda annenin eğitimi arttıkça *H. pylori* seroprevalansı da anlamlı olarak azalmaktadır.

HAV infeksiyonu çoğunlukla klinik bulgu vermeden geçirilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda (Şahin ve ark., 1988; Babacan ve ark., 1990; Özkınay, 2001; Kaya, 2006) ailesinde sarılık öyküsü olanlarda HAV seroprevalansı anlamlı olarak artmış tespit edilmiştir. Çalışmamızda Ailede sarılık öyküsü sorgulandığında HAV seroprevalansı ailesinde dispeptik yakınma öyküsü olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak bulunmuştur.

H. pylori de bulaşta aile içi yayılımın önemli olduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (Malaty ve ark., 2003; Torres ve ark., 2000; Drumm ve ark., 1990). Ancak literatürdeki veriler ışığı altında karın ağrısı olan mide ülseri ve gastrit öyküsü olan aile bireylerinin *H. pylori* infeksiyonu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Okula başlama ile birlikte HAV ve *H. pylori* insidansının arttığı kabul edilmektedir. Okula başlama ile birlikte kalabalık alanlara girme ve çocuğun hijyen kurallarına dikkat edememesi sebebi ile bu oran 6 yaşından itibaren artmaktadır. Kreşe gitme ile HAV seroprevalansı ilgisi anneden geçen antikorların 2 yaşına kadar pozitif kaldığından tam olarak değerlendirilememiştir. Çalışmamızda HAV seroprevalansında kreşe gidenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmaması, bu sorunu

ortadan kaldırmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda (Şahin ve ark., 1988; Babacan ve ark., 1990; Özkınay, 2001; Kaya, 2006) ve bizim çalışmamızda bir örgün eğitime devam edenlerde HAV seroprevalansının anlamlı artışı ve özellikle sınıf mevcudu 36 ve üzerinde olanlarda seroprevalansın anlamlı artması okula başlama ile fekal oral geçişin arttığını desteklemektedir. Din-Bang ve ark. (2000) okulda öğrenci ve öğretmenler üzerinde yaptıkları çalışmalarında çocuklar için HAV ve *H. pylori* infeksiyonlarının bir arada görülmesinin veya birlikte seropozitifliğinin bulaş yollarının aynı olmasından dolayı anlamlı kabul edip ortak risk faktörlerini değerlendirirken öğretmenlerde ise HAV' ın daha çok çocukluk çağında geçirilmesinden dolayı ikisinin birlikte seropozitif olanlarda risk faktörlerinin değerlendirmesinin mümkün olmayacağını bildirmişlerdir. Kreş ve örgün eğitime devam etme ile *H. pylori* seroprevalansında bir artış tespit etmememize rağmen sınıf mevcudu arttıkça *H. pylori* ve birlikte seropozitifliklerinin artması *H. pylori*' nin fekal-oral geçişinin yüksek olduğunu doğrulamaktadır.

HAV infeksiyonu özellikle çocuklarda anikterik ve klinik bulgu vermeden geçirildiği için özgeçmişinde sarılık öyküsü olmadanda HAV infeksiyonu geçirilebilmektedir. Özkınay ve ark. (2001) özgeçmişinde sarılık öyküsü tanımlanan çocuklarda HAV seroprevalansında anlamlı artış olduğunu bildirirlerken Kaya ve ark. (2006) ise anlamlı bir artış olmadığını bildirmişlerdir ve bununda anikterik geçirildiğinden ailelerin fark edemediğinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda özgeçmişinde sarılık öyküsü ve tanımlayanlarda HAV seroprevalansında anlamlı bir artış tespit ettik. *H. pylori* gastriti olan çocuklarda deudenal ülser olmadıkça spesifik semptom vermemektedir. Küçük yaş grubundaki çocukların semptomlarını ifade edememesinden dolayı geçirilmiş *H. pylori* infeksiyonu sorgulaması tam olarak yapılamamaktadır. Yıldırım ve ark. (2007) şikayeti olmadan dahi endoskopi yaptıkları hastalarda akut ve geçirilmiş *H. pylori* infeksiyonu tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Rottenbachter ve ark. (2002) en sık semptomun karın ağrısı olduğunu ve karın ağrısı şikayeti ile gelen çocukların literatür bilgilerine göre *H. pylori* açısından değerlendirilmesi gerektiğini bilirmiştir. Bizim bulgularımıza göre özgeçmişinde dispeptik yakınma öyküsü olması ile *H.*

pylori serorevalansında anlamlı bir artış tespit edilmez iken, bunun çocuklarda semptomlarının tespit edilememesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

HAV karşı immunizasyon rutin olarak ülkemizde yer almamaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda HAV aşısı olanlar çalışma dışı bırakılırken bizim çalışmamızda bölgemizde HAV immunizasyon oranı tespit etmeyi amaçladığımızdan bu kişiler çalışmaya dahil edildi ve çalışmaya katılanların %9.33 de HAV aşısı yapılmışken bunlarında %50 'de HAV seroprevalansı pozitif olarak tespit edildi.

HAV ve *H. pylori* infeksiyonu majör olarak fekal oral yolla bulaşmaktadır. Çok azda olsa HAV in parenteral bulaşabildiği bilinmektedir. Çalışmamızda HAV, *H. pylori* ve/veya her ikisinin pozitif olduğu gruplarda kan transfüzyon öyküsüne baktığımızda aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu da her iki infeksiyonun majör olarak fekal oral yolla geçişini desteklemektedir.

Sonuç olarak bizim bölgemizde yıllar içinde çocukluk yaş grubunda HAV seroprevalansında bir düşüş tespit edilirken; Literatür bilgileri ışığında dünya da ve ülkemizde olduğu gibi HAV infeksiyonu bizim bölgemizde de düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık yaşam koşulları, kötü hijyen ve ailede geçirilmiş infeksiyonu öyküsü önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Aynı zamanda çocukluk yaş grubunda kazanıldığı ve fekal oral yolla bulaşın yüksek olmasından dolayı aynı risk faktörlerinin *H. pylori* içinde geçerli olduğunu bununda etkisi ile çocukluk yaş grubunda yaş ile birlikte paralel olarak HAV ile *H. pylori* seroprevalansının birlikte görülme oranının istatistiksel olarak arttığını söylenebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

H. pylori ve HAV geliştirmekte olan ülkelere gelişmiş ülkelere göre daha sık ve daha erken yaşta infeksiyonlara sebep olurlar. Yapılan çalışmalar bulaşma yollarının her ikisinin de en sık fekal-oral yolla olduğunu; bu nedenle erken çocukluk yaşlarında daha sık karşılaşıldığını ve kalabalık yaşam, kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik düzey her iki infeksiyon içinde önemli risk faktörlerini oluşturduğunu bildirmektedir (Ding Bang ve ark., 2000).

1- Çalışmaya 6 ay - 17 yaş (10.7 ± 3.39) arası 157'si (% 52.3) erkek, 143'ü (% 47.7) kız toplam 300 çocuk alındı.

2- Çalışmaya alınan çocukların %59,7'unda total anti-HAV pozitif olarak bulunurken; %44,3'ünde anti- *H. pylori* IgG pozitif bulundu. Total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG birlikte pozitif bulunan çocuk oranı ise %29.7 olarak saptandı. Total anti-HAV seropozitif olan çocuklarda anti- *H. pylori* IgG' nin de beraberinde seropozitifliği istatistiksel olarak yüksek bulundu. ($p < 0.01$)

3- Total anti-HAV (%50.3) ve anti- *H. pylori* IgG (%55.6) pozitifliği birlikteliğinin cinsiyet ile ilişkisi incelendiğinde en yüksek oran erkeklerde bulunurken; her iki infeksiyonunda cinsiyete göre seroprevalansında istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir. ($p > 0.05$)

4- Yaş grupları ile antikor pozitifliği ilişkisi incelendiğinde Total anti-HAV, anti- *H. pylori* IgG ve Total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG' nin birlikte seropozitifliği sırası ile 6 ay - 6 yaş için %30,%23 ,%9; 7-12 yaş için %64 ,%47,%27 ve 13-17 yaş için %85,%63,%53 olarak saptandı. Yaş arttıkça total anti-HAV, anti- *H. pylori* IgG ve total anti-HAV ve anti- *H. pylori* IgG'nin birlikte seropozitiflik oranlarının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$)

5- Hepatit A seroprevalansı kırsal kesimde yaşayan çocuklarda daha yüksek bulunurken (%64.4); *H. pylori* seroprevalansı ve her iki antikorun birlikte seropozitifliği ile yaşanan yer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. ($p > 0.05$)

6- Çalışmamızda müstakil ve prefabrik evlerde oturanlarda ve oda sayısı az olanlarda Hepatit A seroprevalansı istatistiksel olarak artmış bulunurken ($p<0.01$); *H. pylori* seroprevalansı ve her iki antikorun birlikte seropozitifliği ile evin yapısı ve oda sayısı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>0.05$)

7- Kullanılan içme suları ile Hepatit A ve *H. pylori* seroprevalansları arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$)

8- Atık su uzaklaştırma yöntemine göre total anti-HAV, anti-*H. pylori* IgG ve ikisinin birlikte seropozitiflik oranları ile kanalizasyon sistemi olanlar, kanalizasyon sistemi olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$)

9- Çalışmaya alınan çocukların aile yapısı ile seropozitiflik ilişkisi incelendiğinde, çekirdek ailede yaşayanlar ile geniş ailede yaşayanlar arasında total-anti HAV pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$); *H. pylori* ve HAV ile birlikte *H. pylori*'nin birlikte seropozitif olması çekirdek ailelerde daha yüksek oranda bulunmuştur. ($p<0.05$)

10- Ailede yaşayan birey sayısı arttıkça Hepatit A seroprevalansında da bir artış görüldüğünü tespit edilmiştir. ($p<0.05$) Evde 4 ve üzeri birey yaşayanlarda Hepatit A seroprevalansı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artarken ($p=0.02$, $p<0.05$); *H. pylori* ve her iki antikorun birlikteliği ile evde yaşayan birey sayısı arasında seroprevalans açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$)

11- Ailenin ekonomik düzeyi ile Hepatit A seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. ($p<0.01$) Ailenin aylık geliri arttıkça Hepatit A seroprevalansı düşmekte olduğu saptanmıştır. ($p<0.05$) *H. pylori* seroprevalansı ile tek başına aylık gelir arasında anlamlı ilişkili bulunmaz iken ($p>0.05$); *H. pylori* IgG ve total- anti HAV seropozitiflik birlikteliği aylık gelir düştükçe anlamlı bir şekilde artmış olarak bulunmuştur. ($p<0.01$)

12- Annenin eğitim düzeyi arttıkça Hepatit A ve *H. pylori* seroprevalansı düştüğünü tespit edilmiştir. ($p<0.01$) Prevalans lise ve üzerindeki eğitime sahip annelerin çocuklarında en düşük bulunurken, *H. pylori* IgG ile anti-HAV seropozitifliğinin birlikteliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. ($p>0.05$)

13- Ailesinde sarılık geçirme öyküsü bulunanlarda Hepatit A seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. ($p=0.02$, $p<0.05$)

14- Ailesinde dispeptik yakınma öyküsü bulunanlarda *H. pylori* seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. ($p>0.05$)

15- 6 ay–6 yaş grubu çocuklarda kreşe devam edenler ile etmeyenler arasında HAV, *H. pylori* seroprevalansları arasında bir fark tespit edilmez iken ($p>0.05$); diğer yaş gruplarında örgün eğitime devam edenlerde HAV prevalansı artmış olarak bulunmuştur. ($p=0.04$, $p<0.05$) *H. pylori* seroprevalansında ve birlikte seropozitiflik oranlarında bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$) rgn eğitime devam edenlerde sınıf mevcudu arttıkça HAV, *H. pylori* ve birlikte seropozitiflik oranlarının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. ($p<0.01$)

16- Daha önce sarılık geçirme öyküsü olanlarda Hepatit A seroprevalansı artmış olarak bulunmuştur. ($p=0.04$, $p<0.05$)

17- Daha önce dispeptik yakınma öyküsü olanlar ile *H. pylori* seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>0.05$)

18- HAV aşısı yaptıran çocuklar çalışmaya alınan grupların %9.33 oluşturmaktaydı ve bunlarında % 50.0’ de Hepatit A açısından seropozitif bulunmuştur.

19- Özgeçmişinde kan transfzyonu öyküsü bulunanlarda, HAV ve *H. pylori* seroprevalansında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Sonuç olarak Hepatit A ve *H. pylori* infeksiyonlarının her ikisinde yaş ile birlikte seroprevalansının artması ve sosyoekonomik koşullardan etkilenmeleri yönündeki bulgularımız, her iki infeksiyonun da fekal oral yolla bulaştığı görüşünü desteklemektedir. *H. pylori*’ nin gelişmekte olanlkelerde prevalansının giderek arttığını ve çocukluk yaşlarında bulaştığını göz önüne alarak *H. pylori*’ ye yönelik epidemiyolojik çalışmalara ağırlık verilmesi yararlı olacaktır. Ayrıca HAV infeksiyonunun yagınlığı, bulaşma yolu velkemiz açısından önemi göz önünde bulundurularak seronegatif kişilere aşılama protokolü uygulanması da uygun bir yaklaşım olacaktır.

9. KAYNAKLAR

- 1- Borkowsky W, Krugman S: Viral hepatitis A, B, C, D, E and newer hepatitis agents. In: Katz SL, Gerson AA, Hotez PJ(ed): Krugman's Infectious Disease in Children (10. ed) mosby StLuis 1988;157-188.
- 2- Kanra G, Kara A: Hepatit A virüsü ve Hepatit A. Katkı Pediatri Dergisi 1998;19(6):577-593.
- 3- Melnick JL; History and epidemiology of hepatitis A virus. J Inf Dis 1995;171(suppl11):2-8.
- 4- Barzaga BN: Hepatitis A shifting epidemiology in Southeast Asia an China Vaccine 2000;18 suppl(2):S61-S64.
- 5- Melnick JL; History and epidemiology of hepatitis A virus. J Inf Dis 1995;171(suppl11):2-8.
- 6- Kikuchi S, Dore MP. Epidemiology of *H. pylori* Infection. *Helicobacter* 2005;10:1–4.
- 7- Lal L, Cushenberry LA. Rewiew of diabetic gastropathy. U.S. Pharmacist November 2002;42-54
- 8- Hiroshi K, Stephen MF. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstone: Newyork 2000;1279
- 9- Cuthbert JA. Hepatitis A:Old and New. Clin Microbiol Rev 2001;14(1):38-58
- 10- Gosert R Dollenmaier G, Weitz M: Identification of Active site residues in protease 3C of Hepatitis A virus by site directed mutagenesis. J Virol1997;71: 3062-3068.
- 11- Stephen MF, Ian DG. Hepatitis A Virus. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstone: Newyork 2000;1920-1040

- 12-** Badur S: Viral hepatitlerin tanısında moleküler biyolojik teknikleri. Ed: Kılıçturgay K: Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Bursa. Roche 1998;41-64
- 13-** Hollinger FB, Ticehur J. Hepatitis A virus eds. Fields BN. Knipe DM. Fields Virology Second Edition Newyork Raven Pres 1990;631-667
- 14-** Lemon SM: Hepatitis A virus: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998; 2180.
- 15-** Hollinger FB, Glombicki AP. Hepatitis A Virus In Mandell GI, Douglas RG, Benrtt eds. Principles and Practice of infectious Disease. London Churchill Livingstone 1990,1383.
- 16-** Dienstag JL, Wands JR, Koff RS: Acute Hepatitis In Braunwald E, Isselbacher KJ, Peersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS eds. Principles of Internal Medicine, 11 Newyork Mc Graw-hill 1987;1325
- 17-** Çullu F. Çocukluk çağında A, B, C hepatitleri. Viral Hepatitler 2001 kitabında ed. Kılıçturgay K, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2001;276-295
- 18-** Szmuness W, Dienstag JL, Purchell RH: The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in various parts of the world: a pilot study. Am J Epidemiol 1977;106:253-261.
- 19-** Poyraz Ö, Sümer H, Öztöpe Y, Saygı G, Sümer Z. Sivas yöresinde genel toplumda Hepatit A,B,C virüs belirleyicilerinin araştırılması. Enfeksiyon Der 1995;9:175-178.
- 20-** Akbulut A, Kılıç SS, Felek S, Akbulut H, The Prevalence of hepatitis A in the Elazığ Region. Türk J. Med Sci 1996;26:375-378.
- 21-** Taşyaran MA, Akdag R, Akyüz M, Parlak M, Ceviz N, Yılmaz S, Erzurum yöresi çocuklarında fekal-oral bulaşan hepatit viruslarının seroprevalansı Klinik Dergisi 194;7:74-75
- 22-** CDC Hepatitis A among homosexual men-United States, Canada and Australia MMWR 1992;41:155,156-4.
- 23-** CDC Hepatitis A vaccination of man who have sex with men-Atlanta, Georgia 1996-1997 MMWR 1998;47:708-41
- 24-** Stokes M, Ferson MJ, Young LC. Outbreak of hepatitis A among homosexual men Sydney AJP 1997;87:2039-41.

- 25-** Christenson B, Brostrom C, Bottiger M, et al. An epidemic outbreak of hepatitis A among homosexual men in Stockholm AM J. Epidemiol 1982;116:599-607.
- 26-** Katz Mh, HSU L, Liska S, Anderson L, Jassen RS. Seroprevalence of and risk factors for hepatitis A infection among young homosexual and bisexual men J. Infect Dis 1997;175:1225-9.
- 27-** Kılıç H, Şahin I, Yıldırım MS, Koç AN, Arınç H. HAV seroprevalansının yaş ve mevsimsel analizi. Viral Hepatit Derg 1996;24:236-239.
- 28-** Poovorawan Y, Tieamboons A, Chumdermpadetsuk S, Glück R, Cryz SJ. Control of hepatitis A outbreak by active immunization of high-risk susceptible subjects. J Infect Dis 1994;169:228-229.
- 29-** Battagay K, Gust ID, Feinstane SM. Hepatitis A virus Eds: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease, Fourth Ed. Newyork: Churchill Livingstone, 1995;1636-1656.
- 30-** Smith PF, Grabau JC, Werzberger A, et al. The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. Epidemiol Infect 1997;118:243-52.
- 31-** Desenclos JA, Klontz KC, Wilder MH, Nainan OV, Margolis HS, Gunn RA: A multistate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of raw oysters. Am J Pub Health 1991;81:1268-1272.
- 32-** Mahoney FJ, Farley TA, Kelso KY, Wilson SA, Haron JM, Mc Farlan LM. An outbreak of hepatitis A associated with swimming in a public pool. J. Infect Dis 1992;165:613-618.
- 33-** John F, Madlin MD. Professor of Pediatrics and Medicine Dartmouth Medical School Lebanon, New Hampshire, Prevention of Hepatitis A through active or passive immunization practices October 1999;748:1-37.
- 34-** Villano SA, Nelson KE, Vlahou D, Purcell RH, Saah AJ, Thomas DL. Hepatitis A among homosexual men and injection drugs users: more evidence for vaccination. Clin Infect Dis 1997;25:726-8.
- 35-** Rustgi VK, Hoofnagle JH. Viral hepatitis during pregnancy semin liver dis 1987;7:40.
- 36-** Lemon SM. Type A Viral Hepatitis, New Developments in Old Diseases. N England J Med 1985; 313:1059-1065.

- 37-** Cohen CI, Feinstone S, Purcell RH. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. *J Infect Dis* 1989;160(5): 887-890.
- 38-** Lemon SM, Ninn LN, Marchwicki R. In vivo replication and reversion to wild type of neutralization-resistant variant of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1990; 161(1):7-13.
- 39-** Bower WA, Nainan OV, Han X, et al. Duration of Viremia in Hepatitis A Virus Infection. *J Infect Dis* 2000;182(1): 12-17.
- 40-** Akbulut A: HAV infeksiyonu. Ed: Kihcturgay K: Viral Hepatit. Viral hepatitle savasim Dernegi, Bursa. Roche. 1998;41-64.
- 41-** Lemon SM. The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Vox Sang* 1994;67:19-23.
- 42-** Stapleton JT, Lemon SM. Hepatitis A and E. Eds. Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR. *Infect Dis Fifthed Philadelphia JB Lippincott Company* 1994:790-800.
- 43-** Yenen Oş: Viral hepatitler: Klinik ve komplikasyonlar. "Yilcel A, Tabak F (editorler): Gilnilmüzde viral hepatitler kitabmda. istanbul Bul8ŞICI Hastahklarla Savas Dernegi, istanbul. Yaym no:II, 1998;43-52
- 44-** Bower WA, Nainan OU, Margolis HS. Duration of viremia in naturally-acquired hepatitis A viral şnfctions in: Abstract of the infectious diseases society of America, 35 th. Annual Meeting Alexandrra UA Infectious Diseases Society of America 1997.
- 45-** Liaw YF, Yang CY, Chu CM, Haung MJ. Appearance of hepatitis A IgM antibody in acute clinical hepatitis A observed in a outbreak *Infec* 1986;14:156-8.
- 46-** Ochnio JJ, Scheifele DW, Ho M: New, ultrasensivite enzyme immunoassay for detecting vaccine and disease-induced hepatitis A virus specific immunoglobulin G in saliva. *J Clin. Microbial* 1997;35(1):98-101.
- 47-** Hutin YJF, Pool V, Cramer EH, et al. A multistate, food borne outbreak hepatitis A. *N Engi J Med* 1999;340:595-602.
- 48-** Kanra G. Viral Hepatitler, *Katkı Pediatri Dergisi* 1998;19(6):577-593.

- 49-** Fishman LN, Jonas MM, Lavine JE. Update on viral hepatitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1996;43(1):57-61.
- 50-** Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE: Vaughan ill VC: Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed. WB Saunders Co. Philadelphia. 1992;1017-1025.
- 51-** van Damme P, Thoelen S, Cramm M, et al. Inactivated hepatitis A vaccine : Reactogenicity immunogenicity and longterm antibody persistence. *J Med Virol* 1994; 44:446-451
- 52-** Midthun K, Ellerck E, Gershman, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. *J Infect Dis* 1991; 163:735-739.
- 53-** Knoll A, Hottentrager B, Kainz J, et al. Immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2000; 18(19):2029-2032
- 54-** Czeschinski PA, Binding N, Witting U. Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccine 2000; 18(11-12): 1074-1080
- 55-** Suerbaum S, Michetti P. *Hp* Infection. *N Engl J Med* 2002;347:1176-86
- 56-** Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyoloji. In: Köksal F. *Helicobacter pylori*. İstanbul: Nobel yayıncılık; 2002.p.1643-7.
- 57-** Thompson JC, Taylor DN. *Helicobacter pylori*. Current Treatment Options in Infectious Disease 2000; 2:283-93.
- 58-** Özden A. *Helicobacter pylori* epidemiyolojisi. In: Özden A. *İşte Helicobacter pylori* Ankara: Nurol yayıncılık;1995.p.18-26.
- 59-** Bytzer P, Morain CO. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2005;10:40-6.
- 60-** Kikuchi S, Dore MP. Epidemiology of *H. pylori* Infection. *Helicoba* 2005;10:1-4.
- 61-** Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3):649-70.
- 62-** Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005;10:14-20.

- 63-** Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *H. pylori* Infect.2005;10;5-13.
- 64-** Fiedorek SC, Malaty HL, Evans DL, Pumphrey CL, Casteel HB, Evans DJ, Graham DY. Factors influencing the epidemiology of *H. pylori* in children. Pediatrics 1991;88:578-82.
- 65-** 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;101:634-7
- 66-** Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raises fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 1987; 82:192-9.
- 67-** Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2:105-10.
- 68-** Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *H. pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. Hum Pathol 1993; 24:577-83.
- 69-** El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1995; 109:681-91.
- 70-** Yardley CH, Hendrix CF. Gastritis, gastropathy, duodenitis and associated ulcerative lesions. In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: JP Lippincott; 1999.
- 71-** Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of *H. pylori* gastritis. Lancet 1995; 345:1525-8.
- 72-** Maaroos H, Salupere V, Uibo R, et al. Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients. Scand J Gastroenterol 1985; 20:198-204.
- 73-** Kuipers EJ, Lee A, Klinkenberg-Knol EC, et al. The development of atrophic gastritis-*Helicobacter pylori* and the effects of acid-suppressive therapy. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9:331-40.
- 74-** Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis. Statistical calculations of cross-sectional data. Int J Cancer 1985;35:173-7.

- 75-** Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcers: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:2-17.
- 76-** Van Doorn LJ, Figueiredo C, Megraud F, et al. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999; 116:823-30.
- 77-** Peek RM, Miller AA, Tham KT, et al. Detection of *Helicobacter pylori* gene expression in human gastric mucosa. *Am Soc for Microbial* 1995; 33:28-32.
- 78-** Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116:705-8.
- 79-** Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *H. pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *Ann Int Med* 2001; 15:1177-85.
- 80-** Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000;321: 659-64.
- 81-** Delaney B, McColl K. Review article : *Helicobacter pylori* and gastrooesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:32-40.
- 82-** El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999; 45:181-5.
- 83-** Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. *H. pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1120-6.
- 84-** Fischbach W, Chan A, Wong B. *Helicobacter pylori* and gastric malignancy. *Helicobacter* 2005;10:34-39.
- 85-** Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49:347-53.
- 86-** Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
- 87-** Dunn B E, Cohen B, Blaser M *H. pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-741
- 88-** Wambura C, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Effect of *Helicobacter pylori* induced cyclooxygenase-2 on gastric epithelial cell kinetics: implication for

gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2002; 7:129-38.

89- Akamatsu T, Mochizuki T, Okiyama Y, et al. Gastric MALT lymphoma with and without *H. pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:86-95.

90- Morgner A, Miehke S, Fischbach W, et al. Complete remission of primary high-grade B cell gastric lymphoma after cure of *H. pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001;19:2041-8

91- Megraud F, Malfertheiner P, Morain C, Hungin A, Jones R, Axon et al., Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-180.

92- Bazzoli F, Bianchi P, Maconi P, Molteni, Pozzato M, Zagari M Treatment of *Helicobacter pylori* infection. indications and regimens: an update *Digestive and Liver Disease*, 2002; 34:70-83

93- Gisbert J and Pajares J M, Diagnosis of *Helicobacter pylori* by stool antigen determination: a systematic review, *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96:2829-2838

94- Wolle K, Nilius M, Leodolter A, Muller W, Malfertheiner P, Koning W, Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to several antimicrobial agents in a region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:519-521

95- Manisha S, Kashi N P, Surender K Y, Ashish S, Narendra K *H. pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006; 100:227-233

96- Graham DY, Klein PD. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. 13C-urea breath test. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:885-93.

97- Vaira D, Menegatti M, Ricci C, et al. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: Stool tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:917-23.

98- Islam S, Weilert F, Babington R, et al. Stool Antigen Testing for the diagnosis and confirmation of eradication of *H. pylori* infection. *Internal Medicine Journal* 2005;35:526-529.

99- Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4):853-62.

- 100-** Telaku S, Aslan M, Bağdatlı Y, ve ark. The value of stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Endoskopi* 2001; 12:109-14.
- 101-** Aksoy DY, Aybar M, Özaslan E, ve ark. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for the detection *Helicobacter pylori* infection and comparison with other methods. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1047-9.
- 102-** Cutler AF, Prasad VM, Santogade P. Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication. *Am j Med* 1998; 105:18-20.
- 103-** Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Urease tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:871-8.
- 104-** Vaira D, Gatta L, Ricci C, et al. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 1): 16–23.
- 105-** El-Zimaity HM, Al-Assi MT, Genta RM, et al. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: Number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1962-4.
- 106-** Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161–81.
- 107-** Mohamed R, Ahmad A, Hanafiah A, Mohd R I, Ali Y J, Huck J T, Jamal A R, Abdul R M, Zawawi M *cagA* gene variants in Malaysian *Helicobacter pylori* strains isolated from patients of different ethnic groups *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, e 2005; 44:239-242
- 108-** Xander W H, Ronald K L, Jose K, Yuan L T, Stephan G, Meuwissen G, Christina M J, Vandenbroucke E Detection of *Helicobacter* species DNA by quantitative PCR in the gastrointestinal tract of healthy individuals and of patients with inflammatory bowel disease *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2004; 41:79-84
- 109-** Doorn L J, Glupczynski Y, Kusters G, Megraud F, Midolo P, Maggi N, Solca *et al.*, Accurate prediction of macrolide resistance in *Helicobacter pylori* by a PCR line probe assay for detection of mutations in the 23S rRNA gene: multicenter validation study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1500-1504.

- 110-** Occhialini A, Urdaci M, Doucet F, Bebear C M, Lamouliatte Hand Megraud F, Macrolide resistance in *H. pylori*: rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2724-2728.
- 111-** Matsumura M, Hikiba Y, Ogura K, Togo G, Tsukuda I, Ushikawa *et al.*, Rapid detection of mutations in the 23S rRNA gene of *H. pylori* that confers resistance to clarithromycin treatment to the bacterium. *J.Clin. Microbiol.* 2001; 39:691-695
- 112-** Dalgıç B.Çocukluk çağında gastrit ve peptik ülser.Klinik pediatri 2003;2:26-32.
- 113-** Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: Detection, Investigation and Management. *J Pediatr* 2005;146:21-6.
- 114-** Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassal E, Macarthur C, Snyder J, Sherman PM. *H. pylori* Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:490–7
- 115-** Day AS, Mitchell HM, Bohane TD. Management guidelines for *Helicobacter pylori* infection: Utilization by pediatric gastroenterologists in Australasia. *J Paediatr Child Health* 2004;40:195–200.
- 116-** Sutton P. Progress in vaccination against *H. pylori*. *Vaccine* 2001; 19:2296-3000.
- 117-** Michetti P, Kreiss C, Kotloff KL, et al. Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. *Gastroenterology* 1999; 116:804-12.
- 118-** Kubota E, Tanida S, Joh T, et al. Oral vaccination against *Helicobacter pylori* with recombinant cholera toxin B subunit. *Helicobacter* 2005;10:345-352.
- 119-** Trinity Biotech Dis. Jamestown USA
- 120-** Ding-Bang Lin, Tsung-Po Tsai, Chi-Chiang Yang At.All Association Between Seropositivity Of Antibodies Against Hepatitis A Virus And *Helicobacter Pylori* *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 63(3, 4), 2000, Pp. 189–191)
- 121-** F Lizza, M Imeneo, M Maletta, Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection and hepatitis A in a rural area: evidence against a common mode of transmission *Gut* 1997; 41: 164–168

- 122-** Sencan I, Sahin I, Kaya D, et al. Assessment of HAV and HEV seroprevalence in children living in post-earthquake camps from Duzce, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 461-465.
- 123-** Kaya AD, Ozturk CE, Yavuz T, Ozaydin C, Bahcebasi T. Changing patterns of hepatitis A and E sero-prevalences in children after the 1999 earthquakes in Duzce, Turkey *J Paediatr Child Health*. 2008 Apr;44(4):205-7.
- 124-** Şahin MK, Yarkın F, Kocabaş E, İlkit M. Akut hepatit ön tanılı çocuklar ile sağlıklı çocuklarda HAV, HBV ve HCV markerlarının araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 1988; 2: 100-105.
- 125-** Babacan F, Söyletir G, Eskiürk A. A tipi akut viral hepatitin yaşa ve mevsime göre dağılımı; anti HAV IgG prevalansı. *Türk Mikro.Cem. Derg.* 1990; 20: 131-135
- 126-** Zago G, Gustava S, Sandro P et al. Prevalance of anti hepatitis A antibodies in children of different socioeconomic conditions in vila Vella, Revisto de Societede Brasileio de Medicine Tropical2005;38(4):285-289
- 127-** Salleras L, Bruguera M, Vidal, et al. A change in epidemiologic patern of hepatitis in Spain. *Med Clin (Barc)* 1992; June 13;99(3):87-9
- 128-** Ozden A, Bozdayi G, Ozkan M, Kose KS. Changes inthe seroepidemiological pattern of H. pylori inf over the last 10 years.Turk J Gastroenterol 2004;15:156-158
- 129-** Graham DY, Adam E, Reddy GT, Agarwal R, Evans DJ, Malaty HM, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1084–8.
- 130-** Lindkvist P, Wadstrom T, Giesecke J. *Helicobacter pylori* infection and foreign travel. *J Infect Dis* 1995; 172: 1135–6.
- 131-** Sathar MA, Simjee AE, Wittenberg DF, Fernandes-CostaFJTD, Soni PM, Sharp BL, et al. Seroprevalence of Helicobacterpylori infection in Natal/KwaZulu, South Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 37–41.
- 132-** Malaty HM, Nyren O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2003;8 Suppl 1:8-12
- 133-** Fennerty MB. *Helicobacter pylori*: why it still matters in 2005. *Cleve Clin J Med*. 2005 May;72 Suppl 2:S1-7

- 134-** Yıldırım I *Helicobacter pylori* İnfeksiyon u Saptanan Olguların Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi Ankara- 2007
- 135-** Özkınay F. İzmir de farklı yaş gruplarında HAV prevalansı ve çeşitli sosyoekonomik faktörlerle ilişkisi İzmir- 2001
- 136-** Kaya D. Kahramanmaraşta farklı yaş gruplarında HAV seroprevalansı ve çevresel faktörlerle ilişkisi UZMANLIK TEZİ Kahramanmaraş-2006
- 137-** Tanaka J.Hepatitis A Shifting epidemiology in Latin America Vaccine 18;2000;57-60
- 138-** Rottenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. Pediatr Infect Dis 2002;21:674-9
- 139-** Torres J, Perez-Perez G, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD, Haris PR, la Garza AM, Guarner J, Munoz O. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. Arch Med Res. 2000 Sep-Oct;31(5):431-69
- 140-** Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. Gastroenterology. 2006 Jan; 130(1):188-206 1
- 141-** Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 1990;322(6):359-63

9. EKLER

EK 1: Anket Formu Ön Yüzü

Ad:

Soyad:

Tel No:

Yaş:

- ☐ A (6 ay-6 Yaş) ☐ B (7-12 yaş) ☐ C (13-17 yaş)

Cinsiyet:

- ☐ Evet ☐ Hayır

Ciltte sararma, idrarda koyulaşma, halsizlik, iştahsızlık ve kaşıntı gibi şikayetleriniz oldu mu?

- ☐ Evet ☐ Hayır

Karın ağrısı beraberinde şişkinlik vs. şikayetiniz oldu mu?

- ☐ Evet ☐ Hayır

HAV aşısı oldunuz mu?

- ☐ Evet ☐ Hayır

Kan transfüzyonu yapıldı mı?

- ☐ Evet ☐ Hayır

Sınıf mevcudu kaç kişi?

- ☐ 20 ve daha az ☐ 21-35 ☐ 36 ve fazlası

Sınıf arkadaşlarınızda sarılık belirtisi gösteren oldu mu?

- ☐ Evet ☐ Hayır

Çocuk kreşe gidiyor mu? (6 ay 6 yaş grubundakiler için)

- ☐ Evet ☐ Hayır

AİLE

Aile tipi:

- ☐ Çekirdek ☐ Geniş

Birey sayısı:

- ☐ 3 ☐ 4-6 ☐ 7 ve üzeri

EK 2: Anket Formu Arka Yüzü

Anne eğitim düzeyi:

- ☐ Okur-yazardeğil ☐ İlköğretim ☐ Lise ☐ Yüksekokul

Oturduğu yer:

- ☐ Kent merkezi ☐ Kırsal

Ev Tipi:

- ☐ Apartman ☐ Müstakil ☐ Prefabrik

Ev oda sayısı:

- ☐ 1-2 ☐ 3-7

Kanalizasyon sistemi:

- ☐ Evet ☐ Hayır

İçme Suyu:

- ☐ Belediye ☐ Hazır ☐ Kaynak(Tulumba, Kuyu)

Gelir Düzeyi:

- ☐ Asgari ücret ☐ 350-700 ytl ☐ 700 ytl ve üzeri

Ailede sarılık geçirme öyküsü:

- ☐ Evet ☐ Hayır

Ailede karın ağrısı ve beraberinde şişkinlik vs. şikâyetiniz oldu mu?

- ☐ Evet ☐ Hayır