

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARDA
KLASİK TEDAVİYE EKLENEN HİNDİBA İNÜLİNİ İLAVELİ
BİFİDOBACTERİUM LACTİS'İN ETKİLERİ

Dr. Halime ALTUNTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ

ZONGULDAK

2012

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARDA
KLASİK TEDAVİYE EKLENEN HİNDİBA İNÜLİNİ İLAVELİ
BİFİDOBACTERİUM LACTİS'İN ETKİLERİ

Dr. Halime ALTUNTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ

ZONGULDAK

2012

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Helicobacter Pylori Enfeksiyonlu Çocuklarda Klasik Tedaviye Eklenen Hindiba İnülini İlaveli Bifidobacterium Lactis'in Etkileri

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Halime ALTUNTAŞ

Tez Savunma Tarihi: 21/12/2012

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ

Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARACI
Üye

UYGUNDUR

21/02/2013



Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

ÖNSÖZ

Öncelikle tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince, benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen tüm değerli büyüklerime şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam esnasında, büyük emeği ve desteği olan, tanımakla onurlandığım, anabilim dalı başkanım, tez danışmanım, Doç. Dr. Gonca Handan Üstündağ'a

Birlikte çalışma olanağı bulduğum yetişmemde büyük katkıları olan; Yrd. Doç. Dr. İ. Etem Pişkin, Yrd. Doç. Dr. Nazmiye Yüksek, Doç. Dr. Mutlu Yüksek, Doç. Dr. Mustafa Özçetin, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Karacı, Doç. Dr. Cumhuriyet Aydemir, Prof. Dr. Bahri Ermiş, Doç. Dr. Fatma Demirel, Yrd. Doç. Dr. Berna Şaylan Çevik ve Uzm. Dr. Ebru Kolsal'a

Tez çalışmam sırasında laboratuvar desteği sağlayan Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mehmet Çabuk'a ve diğer araştırma görevlileri ile yardımcı sağlık personeline,

Tez çalışmama sağladığı katkılardan dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu ve öğretim görevlisi Firuzan Köktürk'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde birlikte çalışmaktan zevk aldığım, her zaman yanımda olan, tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, servis hemşireleri ve sağlık personeline,

Beni her zaman sevgiyle saran, arkamda desteğim, önümde ışığım olan annem Türkan Topuz, babam İbrahim Topuz ve kardeşim Hasibe Çiğdem Topuz'a

Biricik eşim Murat Altuntaş'a

Teşekkür ederim

Dr. Halime Altuntaş
ZONGULDAK, 2012

ÖZET

Halime Altuntaş. Helicobacter pylori enfeksiyonlu çocuklarda klasik tedaviye eklenen Hindiba inülini ilaveli Bifidobacterium lactis'in etkileri. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2012.

Amaç H. pylori enfeksiyonu tedavisinde uzun yıllardır uygulanan klasik tedavi ile; direnç gelişimi, hastanın tedaviye uyumsuzluğu, ilaç yan etkileri gibi nedenlerle eradikasyon oranlarında ciddi düşüşler olmaktadır. Biz çalışmamızda H. pylori tedavisinde klasik tedaviye eklenen Hindiba inülini (prebiyotik) ilaveli Bifidobacterium lactis'in (probiyotik) H. pylori eradikasyonundaki rolünü, dispeptik semptomları ve antibiyotik yan etkilerini azaltmadaki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem B.E.Ü. Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, 6-16 yaş arası, günlük yaşam kalitesini etkileyecek tarzda ciddi dispeptik yakınmaları (karın ağrısı, bulantı, kusma, yemek borusunda yanma, ağıza acı ekşi su gelmesi, kilo kaybı, hematemez, melena, kabızlık, ishal) olan hastalara altta yatabilecek patolojik durumu dışlamak amacıyla endoskopi yapıldı ve biyopsi alındı. Endoskopik biyopsi ile H. pylori pozitif saptanan 64 hasta randomize edilerek 2 gruba ayrıldı.

1. grubu oluşturan 31 hastaya klasik tedavi; amoksisilin (50 mg/kg/gün, 14 gün) + klaritromisin (15 mg/kg/gün, 14 gün) + omeprazol (1 mg/kg/gün, 1 ay) verildi.
2. grubu oluşturan 33 hastaya klasik tedavi ve 5 milyar CFU Bifidobacterium lactis + 900 mg hindiba inulini 2 hafta süresince eş zamanlı verildi. Tedaviye yanıt tedavi bitiminden 1 ay sonra C-14 üre nefes testi ile değerlendirildi. Negatif bulunan hastalarda H. pylori eradikasyonunun sağlandığı kabul edildi.

Bulgular Klasik tedavi alan 1. gruptaki 31 hastanın 20'sinde (%64.5), klasik tedavi ve Hindiba inülini ilaveli Bifidobacterium lactis alan 2. gruptaki 33 hastanın 27'sinde (%81.8) H. pylori'nin eradike edildiği saptandı. 2. grupta eradikasyon oranı daha yüksek olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.199).

Semptomlarda değişiklik değerlendirildiğinde 1. gruptaki hastaların 4'ünün (%12.9) semptomlarında değişiklik olmadığı, 11'inin (%35.5) semptomlarında hafif azalma olduğu, 16'sının (%51.6), semptomlarının belirgin azalma olduğu saptandı. 2. gruptaki hastaların ise 1'inin (%3) semptomlarında değişiklik olmadığı, 7'sinin (%21.2)

semptomlarında hafif azalma olduğu, 25'inin (%75.8) semptomlarında belirgin azalma olduğu saptandı. Semptomlardaki değışiklik açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.093$).

Sonuç Çocukluk çağı H. pylori enfeksiyonunun eradikasyonunda klasik tedaviye eklenen Bifidobacterium lactis ve Hindiba inülininin, tek başına verilen klasik tedaviye üstünlüğü saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, çocukluk çağı, klasik tedavi, Bifidobacterium lactis, probiyotik

ABSTRACT

Halime Altuntaş. Effects of inulin supplemented Bifidobacterium lactis adding on standart therapy in Helicobacter pylori infected children. Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Zonguldak, 2012.

Aim; Due to the reasons such as the progress in resistance, patient's response to therapy and drug side effects, there has been a serious decline in the ratios of eradication with the standard therapy, which has been applied for many years for the treatment of H. pylori infections. In this study, we have aimed at evaluating the role of Bifidobacterium lactis (probiotic) containing inulin (prebiotic) in the case of H. pylori eradication, the dyspeptic symptoms and its effects in reducing the side effects of antibiotics.

Materials and Methods; In order to exclude any possible pathologic situations, the endoscopy and biopsy procedures were conducted on patients aged between 6 and 16 years having severe dyspeptic complaints that were likely to affect the quality of their daily life (abdominal pain, nausea-vomiting, reflux, weight loss, hematemesis, melena, constipation, diarrhea) and attended to Pediatric and Pediatric Gastroenterology Outpatients Clinic, at Bülent Ecevit University Hospital. Sixty four patients with H. pylori infection positive, identified by endoscopic biopsy, have been randomly classified into two groups. In the first group, 31 patients have been conducted to the standard therapy with amoxicillin (50 mg/kg/day, 14 days) + clarithromycin (15 mg/kg/day, 14 days) + omeprazole (1 mg/kg/day, a month). In the second group, 33 patients have been treated by the standard therapy with 5 billion cfu of Bifidobacterium lactis and 900 mg inulin in two weeks period concurrently. Successful eradication was defined as a negative Carbon-14 urea breath test result 1 month after therapy discontinuation.

Results; H. pylori eradication was achieved in 20 of 31 children receiving standart therapy (64.5%), and in 27 of 33 children receiving the standart therapy with Bifidobacterium lactis containing inulin (81.8%). Although the ratio of eradication was high in the first group, the difference between two groups was not statistically significant ($p=0.199$).

It has been determined that in the first group, there was no change of symptoms in 4 patients (12.9%) and a slight relief of symptoms in 11 patients (35.5%) and a significant relief of them were noticed in 16 patients (51.6%). In the second group, there was no

change of symptoms in 1 patient (3%) and a slight relief of symptoms in 7 patients (21.2%) and a significant relief of them were noticed in 25 patients (75.8%). The difference between two groups was not statistically significant ($p=0.193$).

Conclusion; It has been detected that in terms of the eradication of *H. pylori* infection in children, the inulin supplemented *Bifidobacterium lactis* adding on standard therapy has no superiority over the standard therapy conducted alone.

Key Words: *Helicobacter pylori*, childhood, standard therapy, *Bifidobacterium lactis*, probiotics

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Helicobacter pylori.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Bulaş Yolları	5
2.4. Bakterinin Özellikleri.....	5
2.5. Patogenez	6
2.6. Çocuklarda Helicobacter pylori Enfeksiyonu	9
2.7. Tanı Yöntemleri	11
2.7.1. İnvazif olmayan yöntemler	11
2.7.1. İnvazif yöntemler	13
2.8. Tedavi Seçenekleri	16
2.8.1. Proton pompa inhibitörleri	17
2.8.2. Antibiyotikler	18
2.8.3. Bizmut tuzları.....	20
2.9. Prebiyotikler ve Probiyotikler	20
2.9.1. Prebiyotik	20
2.9.2. Probiyotik.....	21
2.9.3. Sinbiyotik	24
2.9.4. Postbiyotik	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. Olgular	26
3.2. Üre Nefes Testi	28

3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	45
8. EKLER.....	71
Ek 1: Etik Kurul Onayı	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

H. pylori:	: Helicobacter pylori
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
GİS	: Gastrointestinal sistem
Ig	: İmmunglobulin
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
Vac A	: Vakuolize edici sitotoksin gen A
Cag A	: Sitotoksin ilişkili gen A
IL	: İnterlökin
TNF- α	: Tümör nekroz faktör-alfa
IFN- γ	: İnterferon-gama
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PBP	: Penisilin bağlayıcı protein
FOS	: Frukto-oligosakkarit
GOS	: Galakto-oligosakkarit
Th	: T helper
TGF- β	: Tümör büyüme faktörü-beta
PPAR- γ	: Peroksizom proliferatörünce aktive edilen reseptör-gama

TABLÖLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Helicobacter pylori'nin özellikleri	9
Tablo 2: Sydney sınıflandırması	14
Tablo 3: H. pylori enfeksiyonu olan çocuklarda mutlak ve olası tedavi endikasyonları	16
Tablo 4: Gelişmiş dünya ülkelerindeki Maastricht IV uzlaşısı raporu önerileri	17
Tablo 5: H. pylori tedavisinde kullanılan ilaçlar	19
Tablo 6: Prebiyotiklerin yararlı etkileri	21
Tablo 7: Probiyotik olarak kullanılabilen bazı mikroorganizmalar.....	22
Tablo 8: Probiyotiklerin kullanıldığı hastalık ve durumlar	24
Tablo 9: Klasik üçlü tedavi.....	27
Tablo 10: Klasik üçlü tedavi + 5 milyar CFU Bifidobacterium lactis (probiyotik) ile 900 mg hindiba inülini (prebiyotik) içeren şaşe.....	27
Tablo 11: Çalışmaya alınan hastaların dermografik özellikleri.....	29
Tablo 12: Karın ağrısının özellikleri.....	30
Tablo 13: Gruplara ait gastrointestinal semptomlar	31
Tablo 14: Grupların endoskopik bulgularının karşılaştırılması.....	32
Tablo 15: Semptomlardaki değişiklik açısından grupların karşılaştırılması	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: H. pylori'nin 3 boyutlu görünümü	6
Şekil 2: H. pylori enfeksiyonunun doğal gidişi	7
Şekil 3: Grupların tedavi sonrası eradikasyon oranları	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) insan midesinin mukus tabakasında kolonize olarak kronik gastrit ve peptik ülser hastalığına neden olan gram negatif spiral şekilli bir mikroorganizmadır (1). İlk kez 1983’de Warren ve Marshall tarafından kronik gastritli hastaların mukozasından izole edilen ve sadece insan mide mukozasına kolonize olabilen bir bakteri olarak tanımlanmıştır (2).

H. pylori tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayı taşımaktadır (3). *H. pylori* gelişmekte olan ülkelerde toplumun %70-90’ını etkilemekte iken, gelişmiş ülkelerde %25-50’sini etkilemektedir (4). Türkiye’de ise erişkinlerin %70-80’inin, çocukların %30-56,6’sının *H. pylori* ile enfekte olduğu bilinmektedir (5-7).

Tedavi edilmeyen *H. pylori* enfeksiyonu kronik atrofik gastrite neden olduğu gibi, peptik ülser, mide adenokarsinomu ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ile birlikteliğini destekleyen veriler mevcuttur (8). Gastrointestinal sistem (GİS) ile ilgili semptomları olan *H. pylori* saptanan pediatrik hastalara eradikasyon tedavisi tavsiye edilmektedir (9).

Proton pompa inhibitörü ile birlikte 14 gün süreyle ikili antimikrobiyal ajan (klaritromisin ile amoksisilin veya metronidazolden birini) içeren klasik tedavi, çocuklar ve erişkinler için tüm dünyada kabul edilmiş ve sık kullanılan ilk basamak tedavi şeklidir (10). Ancak önceki yıllarda %80-96 oranında eradikasyon sağladığı bildirilen bu tedavinin başarı oranı günümüzde %70’lerin altına inmiştir (11-13). Bununla birlikte, çocuklar için en iyi tedavi yöntemini belirlemek adına yeterli çalışma bulunmamaktadır. Gelecekte etkili bir tedavi yöntemi oluşturmak adına ek ajanlara hala ihtiyaç vardır.

Probiyotikler canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır, pek çoğu yenilebilir olmakla birlikte sağlığa faydaları da mevcuttur (14). Enterik bakterilere karşı dikkat çekici şekilde *in vitro* antibakteriyel etkileri kanıtlanmış ve ayrıca insanlarda *in vivo* olarak *H. pylori*’nin eradikasyonunda rol oynadığı tespit edilmiştir (15, 16).

Probiyotik etkinliğinin potansiyel mekanizmaları, koruyucu asidojenik floranın büyümesini stimüle etmek, lenfatik proliferasyonun indüksiyonu, patojenlere

karşı spesifik ve nonspesifik immün yanıtın modülasyonu ve spesifik immunglobulin (Ig) A cevabındaki artışı içermektedir (17-21). Prebiyotikler ise bağırsaktaki faydalı probiyotik bakterilerin büyümesi veya aktivitesini arttıran sindirilmeyen gıdalardır (22-24).

Biz çalışmamızda *H. pylori* enfeksiyonunda klasik tedavi ile klasik tedavi + Hindiba inülini (prebiyotik) ilaveli *Bifidobacterium lactis* (probiyotik) tedavilerinin karşılaştırmayı, Hindiba inülini ilaveli *Bifidobacterium lactis*'in *H. pylori* eradikasyonundaki rolünü, dispeptik semptomları ve antibiyotik yan etkilerini azaltmadaki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Helicobacter pylori*

İnsan gastrik biyopsilerinde spiral bir mikroorganizma varlığı ilk olarak 1906 yılında Krientiz (25) tarafından bildirilmiştir. 1938 yılında Doenges (26), 1940 yılında Freedberg ve Baron (27) inceledikleri mide dokularında spiral bir mikroorganizma saptamışlardır. Ancak ilk kez 1979 yılında insan mide biyopsi örneklerini histopatolojik olarak değerlendiren Avustralya'lı patolog Robin Warren, doku yüzeyindeki mukusta spiral şekilli bakterilerin sık bulunduğunu gözlemlemiş, aynı klinikte genç bir iç hastalıkları asistanı olan Barry Marshall ile birlikte 1982 yılında bu mikroorganizmayı in vitro şartlarda üretmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarını 1984 yılında yayınlayarak *Helicobacter*leri tıp ve bilim dünyasına tanıtmışlardır (28). İlk izole edildiğinde *Campylobacter pylori* olarak adlandırılmışken, 1989 yılında Goodwin adlı araştırmacı bu mikroorganizmaların *Campylobacter* cinsinden farklı bir cins olduğunu tanımlamış, o dönemden itibaren *Helicobacter pylori* ismi kullanılmaya başlanmıştır (29).

H. pylori'nin gastritle ilişkisi 22 Ekim 1982'de Royal Australian Collage of Physcians'da sunulmuştur. Amerika Birleşik Devletlerinde 1994 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü *H. pylori*'nin peptik ülser hastalığının ana nedeni olduğu, peptik ülseri olan *H. pylori* ile enfekte bireylere eradikasyon tedavisi verilmesi gerektiği bildirilmiştir (30). Aynı yıl Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından insanlarda karsinogen olduğu iddia edilmiş ve tip 1 karsinogen olarak sınıflandırılmıştır (31).

2.2. Epidemiyoloji

H. pylori insanlarda en çok görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (32, 33). Gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere göre daha sık görülür ve daha erken yaşta ortaya çıkar (33). Prevalansı gelişmekte olan ülkelere %70-90 iken, gelişmiş ülkelere %25-50'dir (4).

Gelişmekte olan ülkelere konut yoğunluğu, aşırı nüfus yoğunluğu, kardeş sayısı, aynı yatağı paylaşma, kuraklık gibi faktörler *H. pylori*'nin daha yüksek oranda

görülmesiyle ilişkilendirilmiştir (34-36). Gelişmekte olan ülkelerde çocuklar bu bakteriyi 10 yaşından önce almakta, 50 yaşından önceki prevalansı %80 den fazla olmaktadır (33, 37).

Yurt dışında yapılmış çalışmalardan örnek verecek olursak; Almanya'da yaşları 5-8 arasında değişen 945 çocuğa üre nefes testi yapılmış, 127'sinde (%13.4) H. pylori pozitif saptanmıştır. Bunlar etnik köken olarak incelendiğinde ise %4.8'inin Almanya'da doğmuş Alman ırkından, %66.7'sinin 1 yaşından sonra Almanya'ya gelen Türk ırkından olduğu saptanmıştır (38). İtalya'da yaşları 5-16 arası 2810 çocuğu kapsayan bir çalışmada; serum anti H. pylori Ig G bakılarak, H. pylori seroprevalansı %22 olarak belirlenmiştir (39).

Epidemiyolojik çalışmalar H. pylori seropozitifliği ile gastrik kanser arasında da güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. 13 farklı ülkede yapılan 17 çalışmayı örnek verecek olursak (11 Avrupa ülkesi, 1 Amerika Birleşik Devletleri, 1 Japonya), H. pylori ile enfekte bireylerde gastrik kanser riskinin enfekte olmayan bireylere göre 6 kat arttığı gösterilmiştir (40).

Birçok çalışma H. pylori enfeksiyonu ve MALT lenfoma arasındaki ilişkiyi de açıklamaktadır (41-47). H. pylori'nin uygun tedavi ile eradikasyonundan sonra MALT lenfomayı gerilettiğinin gösterilmesi, H. pylori'nin tümör üzerindeki patolojik rolü olduğunu gösteren en dramatik olaydır (48-54). Ülkemizde ise erişkinlerin %70-80'inin H. pylori ile enfekte olduğu bilinmektedir (5). Türk çocuklarında yapılan çalışmalara değinecek olursak, Gürakan ve ark.'nın saptadıkları H. pylori seropozitifliği oranları, dispeptik yakınmaları olanlarda %52.5, kontrollerde ise %41.7'dir (6). Ertem ve ark. İstanbul'da yaşayan 3-12 yaş arası 327 çocukta üre nefes testi ile, H. pylori enfeksiyon oranını %49.5 olarak bulmuştur (55). Sökücü ve ark.'nın 180 Türk çocuğunu kapsayan çalışmasında endoskopik bulguları normal olan çocukların %20'sinin, duodenal ülseri olanların %71.4'ünün H. pylori ile enfekte olduğu saptanmıştır (56). Doğancı ve ark.'ları ise 6 ay-5 yaş arası çocuklarda seroprevalansı %73 olarak bildirmişlerdir (57).

2.3. Bulaş Yolları

H. pylori'nin tek rezervuarı insan midesidir ve insanlara nasıl bulaştığı bilinmemektedir. H. pylori'nin kabul edilen bulaş yollarından en önemlisi gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen fekal-oral bulaştır. Diğer bulaş yolları arasında oral-oral bulaş ve kontamine endoskopların kullanılması ile bulaş da gösterilmektedir (58). Gelişmekte olan ülkelerdeki kontamine sular, bakteri için çevresel bir kaynak oluşturmaktadır. Organizma polimeraz zincir reaksiyon (PCR) tekniği ile suda günlerce canlı kalabilir ve bu su endemik bölgelerde içme suyu olarak tüketilebilir (59-61).

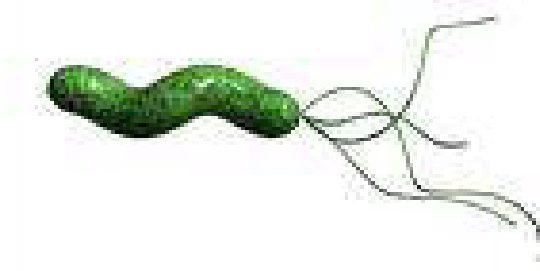
Enfeksiyonun oral geçişi yeni tanımlanmış ve dış plağında da saptanmıştır (62). Ancak dış hekimlerinde artmış bir H. pylori prevalansı mevcut değildir (63). Mide sekresyonları ile çalışan gastroenterologlar ve endoskopi hemşirelerinde ise yapılan çalışmalarda kontrollerle karşılaştırıldığında seropozitifliğin daha yüksek olduğu bulunmuştur (64).

Enfeksiyonun aile içi geçişi, insandan insana bulaşı desteklemektedir. Enfekte bireylerin eşlerinin ve çocuklarının da enfekte olma olasılığı yüksektir (36, 65).

Gelişmekte olan ülkelerde prevalansın yüksek olması yaşam tarzıyla ilişkilendirilebilir. Kalabalık ve iç içe yaşayan ailelerde enfeksiyonun daha sık görülmesi insandan insana bulaşın olduğunu gösteren önemli bir kanıttır. Enfeksiyonun zoonotik geçişi ile ilgili ise yeterli kanıt bulunmamıştır (58, 66). Eşler arasında cinsel ilişki ile geçtiğine dair de kanıt yoktur (67).

2.4. Bakterinin Özellikleri

H. pylori kısa sarmallı, spiral şekilli, bazen kokoid formda, yuvarlak uçlu, zorunlu mikroaerofilik, gram negatif bir bakteri olup, 2.5-5 mikrometre uzunluğunda, 0.1-0.5 mikrometre genişliğindedir. İdeal olarak 37°C'de, %98 nem ve %5-15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda 4-7 günde ürer (67). Bakteri kamçıları ile mide suyunda ve mukus tabakası içinde rahatça hareket eder. Dış membranda bulunan proteinlerden en çok bilineni H. pylori adezin olup mutasyonlardan sorumludur. Dış yüzünde kalın bir glikokaliks tabakası bulunur (68).



Şekil 1: H. pylori'nin 3 boyutlu görünümü

H. pylori çeşitli maddeler ilave edilmiş kanlı agarda 37°C'de 3-5 günde 1-2 mm çapında yuvarlak, konveks ve saydam koloniler olarak görülür. Kanlı agarda zayıf bir hemoliz oluşmasından dolayı koloniler etrafında gri bir zon görülebilir (69).

H. pylori dokuda spiral şekilde mukus altında, epitelyum hücre yüzeyinde görülür. Kültürde ise sirküler, basil yapıdadır. Doku kesitlerinde görüntülemek için warthin-starry gümüş boyası, gram, hematoksilin-eozin ve giemsa boyaları kullanılabilir (70).

Bakteri kültürü zor elde edilmekte olup, bekletilmiş at, koyun ve insan kanı ilaveli (%5'lik) Brucella agar, Mueller-Hinton, Columbia agar, Beyin kalp infüzyon agar (BHIA) gibi zenginleştirilmiş besiyerleri H. pylori için ideal besiyerleridir (71, 72). Besiyerine diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için trimetoprim, vankomisin, amfoterisin B veya nistatin eklenebilir. İnkübasyon mikroaerofilik, 37°C ve nemli ortamda gerçekleştirilir. Kültür için ideal olanı, biyopsi materyalinin hemen kanlı besiyerine ekilmesidir (73).

H. pylori; hidrojenaz, katalaz, oksidaz ve üreaz enzimlerine sahiptir. Midedeki asit ortama dayanıksız olan bu bakteri, üreaz ile üreyi amonyağa çevirip çevresinde bazik bir ortam oluşturur. Bu şekilde mide asidinin etkilerinden kendini korur (67).

2.5. Patogeneze

H. pylori, primer olarak mide antrumunda kolonize olur. Genellikle mukus tabakasının altında gastrik epitel üzerinde bulunur ve çok nadir olarak intrasellüler gözlenir. Gastrik enflamasyonun mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır, ancak H. pylori'de bulunan üreaz enzimi, gastrik mukozal hasarın bir nedeni olarak kabul

çevresel faktörlerin yanı sıra, bakteriye ait patojenik özelliklerin rolü olduğu kabul edilmektedir (8, 76).

Genomu 1997 yılında tanımlanan *H. pylori*'nin en önemli iki geni; *vacA* (vakuolize edici sitotoksin gen A) ve *cagA* (sitotoksin ilişkili gen A)'dır. *VacA*; bakteri tarafından üretilen *vac-A* ekzotoksinini kodlar (77). Çoğu *H. pylori* suşu *vacA* genini taşısa da, yaklaşık %60'ı bu proteini üretmez. *VacA* ökaryotik hücrelerde vakuolizasyona, endozomal/lizozomal fonksiyonların bozulmasına, apoptoza, interleukin (IL)-2 sekresyonunun ve T hücre proliferasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır (78, 79). Mide kanseri riski artışı ile de ilişkilidir (80).

H. pylori suşlarının yaklaşık %70'inde bulunan *cagA*; sitotoksin ilişkili gendir ve yüksek immunolojik bir protein olan *cagA* proteinini kodlar. *CagA* pozitif suşlar ile enfekte olan hastalarda gastrik inflamatuvar yanıt, peptik ülser ve gastrik kanser gelişme riski artar. Ancak *cagA* pozitifliği tek başına hastalığın seyrini ve prognozunu belirlemede etkili değildir. *CagA* ve *vacA* negatif suşlarla da mide kanseri gelişebilir (80-82).

Adezinler (*babA*, *sabA*, *alpAB* ve *oipA*), *dupA* (duodenal ülseri destekleyen gen), *cagE* (sitotoksin ilişkili gen ürünü E), nötrofil aktive eden protein ve bazı bakteriyel membran proteinleri hastalık gelişiminde önemli olan diğer virülans faktörleridir (83-85). Adezinler *H. pylori*'nin mide epitelyum hücresine yapışmasından sorumludur. Yapışma sonrası bu bölgede mikrovilluslar kaybolmakta, bakteriyel sitotoksik faktörler (*vacA*, *cagA*, *iceA* gibi) epitelyum yıkımına yol açmakta, açığa çıkan ürünler lamina propria inflamasyonun başlamasına neden olmaktadır (86). Hasarlanmış epitel bölgesine nötrofillerin yanı sıra T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar göç eder. IL-1 β , IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gama (IFN- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar. IL-8'in epitelyal kaynaklı nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi vardır. *CagA* pozitif suşlarda negatif olanlara göre daha güçlü bir IL-8 yanıtı vardır (87, 88). Sonuçta hem mikroorganizmanın virülans faktörleri hem de epitelyal faktörler aracılığıyla mukozada lokal immunolojik yanıt ve sistemik inflamatuvar yanıt meydana gelir. Yine de mukus tabakası içinde bakteriler eradike edilemez. Fakat belirgin bir doku hasarı meydana gelir. Oluşan kronik inflamasyon hücre

yenilenmesini ve apoptozisi de arttırmaktadır. VacA ekzotoksininin de mitokondrial membrana etki ederek apoptozisi indüklemeye özelliği vardır (89).

Patogeneze katkısı olduğu düşünülen *H. pylori* proteinleri ve patogeneze üzerine etkileri Tablo 1’de verilmiştir (90).

Tablo 1: *Helicobacter pylori*’nin özellikleri

Özellikler	Etki
Flagella	Hareketin etkin oluşunu sağlar
Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar
Fosfolipaz A ve B	Mukus ve epitelyal hücre metabolizmasını bozar, mukus ıslaklığında artış olur
Üreaz A ve B	Gastrik ortamda yaşam sürdürmeyi sağlar
Lipopolisakkaritler	Gastrik mukus sekrete eden hücrelere selektif kolonizasyonu sağlar
Katalaz	Fagositik vakuollerde ve gastrik ortamda yaşamayı sağlar
Vac A	Epitel hücre zararlanmasına neden olur
Cag A	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkidir
Proteaz	Mukus ve epitelyal hücre membran sindirimini, mukusun eriyebilirliğinin artışı sağlar
Porinler (düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler)	Nötrofilleri ve mononükleer hücreleri kendine çekerek interlökin ve reaktif oksijen bileşik salınımına neden olur
Isı şok proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmunitede rol oynar

2.6. Çocuklarda *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu

H. pylori enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyona özgün klinik bir semptom yoktur. Akut enfeksiyonda bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi özgül olmayan belirtiler ortaya çıkabilir. Kronik enfeksiyonlarda epigastrik ağrı, dispeptik semptomlar, sabah açlık hissi veya ağız kokusu, bulantı, kusma, retrosternal yanma ve ishal gibi belirtiler görülmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olarak en iyi bilinen klinik hastalık tabloları gastrit ve duodenal ülserdir. *H. pylori* eradikasyon tedavisi, peptik ülser hastalığı gelişimini de önlemektedir (91, 92).

Ancak ülseri bulunmayan çocuklarda, tek başına gastrit çoğunlukla klinik semptomla yol açmamaktadır. Çok sayıda çalışmanın sonucunu bir arada

değerlendiren bir metaanalizde çocukluk çağında rekürren abdominal ağrı ile H. pylori gastriti arasında ilişki olmadığı ortaya konulmuştur (93). Bunun yanında H. pylori enfeksiyonu olmayan çocuklarda, olanlara göre karın ağrısı yakınmasının daha fazla görüldüğü çalışmalar da bildirilmiştir (94). H. pylori eradikasyon tedavisi, peptik ülser hastalığı gelişimini de önlemektedir (95, 96).

Maastricht III uzlaşısı raporunda tek başına tekrarlayan karın ağrısının, H. pylori enfeksiyonu araştırılması için endikasyon oluşturmadığı bildirilmektedir. Ancak bu olgularda, organik nedenlerin araştırılması için üst GİS endoskopisi yapılır ise, bu sırada H. pylori enfeksiyonunun rutin olarak araştırılması, bulunur ise tedavi edilmesi önerilmektedir (10).

Primer duodenal ülser ile kronik veya tekrar eden semptomlar arasında kesin bir ilişki vardır. Kusma ve gece uykudan uyandıracak kadar şiddetli karın ağrıları olan hastalarda duodenal ülser hastalığı düşünülmelidir. Seyrek de olsa ülser çocuklarda hematemez ve/veya melena ile kendini gösterebilir. Endoskopik olarak ülser olduğu saptanan hastaların %90'ında karın ağrısı vardır ve bu hastaların %50'sinde karın ağrısı tek semptom olabilir. Karın ağrısı erişkinlerden farklı olarak her zaman yemekle birlikte olmaz. Ülsere bağlı kanama nedeniyle hematemez ve melena görülebilir. H. pylori enfeksiyonu olup enfeksiyonu eradike edilen duodenal ülserli çocuklarda; ülser iyileşir ve semptomlar düzelir. H. pylori eradike edilmeden sadece ülser tedavi edilirse tekrarlama riski yüksektir (97, 98).

H. pylori ile gastro-özofageal reflü hastalığı arasındaki ilişki net değildir. H. pylori enfeksiyonu gastro-özofageal reflü hastalığı için risk oluşturmadığı gibi koruyucu özellik taşımaktadır. (99). Bu durumun nedeninin H. pylori'nin gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek, amonyak üreterek ve gastrin salınımını arttırarak alt ösofagus sfinkter basıncını arttırma yoluyla sağladığı düşünülmektedir (100).

H. pylori enfeksiyonu ileri yaşlarda MALT lenfoma ve gastrik adenokarsinoma neden olmaktadır. Prekanseroz lezyon olarak kabul edilen gastrik glandüler atrofi ve intestinal metaplazi çocuklarda tanımlanmıştır, ancak şimdiye kadar hiçbir çocukta kanser gelişimi bildirilmemiştir. Bu nedenle, çocuklarda ortaya çıkan bu lezyonların yıllar sonra displazi ve maligniteye neden olduğu düşünülmektedir (101, 102).

H. pylori enfeksiyonu mideye sınırlı bir enfeksiyon olsa da sistemik immün yanıtı arttırmaktadır. Bu da GİS dışında da hastalık gelişimine katkıda

bulunabileceğini düşündürmektedir. Büyüme geriliği, bazı hematolojik hastalıklar (demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemi, vitamin B12 eksikliği ve megaloblastik anemi, idiopatik trombositopenik purpura), immünolojik ve allerjik hastalıklar (ürtiker, Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, seronegatif spondiloartropatiler ve Sjögren sendromu), koroner arter hastalığı ve diğer bazı hastalıkların (Alzheimer hastalığı, Guillain-Barre sendromu) patogeneğinde rol oynadığını konusunda bazı çalışmalar vardır, ancak bunlar halen araştırılmakta olan konulardır (103-108).

2.7. Tanı Yöntemleri

H. pylori enfeksiyonunu tanımlamada kullanılan yöntemler iki grupta incelenir. İnvazif olmayan yöntemler; üre nefes testi, serolojik testler ve dışkı antijen testidir. İnvazif yöntemler; üst GİS endoskopisi, hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme, kültür ve moleküler yöntemlerdir.

2.7.1. İnvazif olmayan yöntemler

2.7.1.1. Üre nefes testi

Üreaz aktivitesini saptamaya yönelik invazif olmayan bir yöntemdir. Çocuklarda testin doğruluk oranı %96.2-%100'dür (109-111). Aç olarak gelen hastaya C13 veya C14 ile işaretli üre içeren standart bir kapsül verilir. Üreaz aktivitesi varlığında üre, amonyak ve karbondioksit ayrışır. Açığa çıkan karbondioksit kana absorbe edilir ve solunumla atılır. Nefesteki işaretli karbondioksit 10-20 dakika sonra spektrometrik veya radyoaktif olarak ölçülür. Aktif enfeksiyonu göstermede oldukça yararlı olmasının yanı sıra, noninvazif, kantitatif, hızlı ve tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirmede önemli bir testtir (112, 113).

Ancak özel bir ekipman ve radyoizotop kullanılması nedeniyle pahalıdır. Yakın zamanda antibiyotik, proton pompa inhibitörü (PPI), H2 reseptör antagonisti ve bizmut bileşiklerini kullanan hastalarda tanı değeri sınırlıdır. Tedaviden 1-3 ay sonra yapılan üre nefes testinde negatiflik olması eradikasyonun sağlandığını gösterir.

2.7.1.2. Serolojik testler

H. pylori enfeksiyonu sırasında özgün Ig G antikorları gelişir, bu antikorlar tam kanda, tükürükte ve idrarda saptanabilmektedir. Çocuklarda ilk olarak düşük molekül ağırlıklı H. pylori antijenlerine karşı antikor gelişir ve bu yanıtın oluşması 2 aya kadar uzayabilir. Küçük çocuklarda antikor düzeyleri büyük çocuk ve erişkinlere göre daha düşük bulunur; 7 yaşın altında erişkin değerlere ulaşması beklenmez. Bu yüzden antikor düzeyleri değerlendirilmesinde erişkin veriler esas alınmamalı, sağlıklı çocuklara göre standardizasyon yapılmalıdır. Uygulama açısından ucuzluğu ve kolaylığının yanı sıra noninvazif bir yöntem oluşu, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) ile H. pylori Ig G tayinini tanısal açıdan cazip kılarsa da histolojiyle karşılaştırıldığında duyarlılığı düşüktür (114). Genel olarak, çocuklarda serumda H. pylori Ig G ölçen testlerin duyarlılığı %47-90.2 arasında, özgünlüğü ise %80.8-95 arasında bildirilmiştir. Serum H. pylori Ig G ve Ig A antikorlarının tedavi sonrası takipte rolü konusunda da fikir birliği yoktur (9, 114-116).

Tedavinin etkinliğinin gösterilmesi için 3-6 aylık zamana ihtiyaç vardır. Tedaviye yanıt alınan hastaların ancak çok az bir kısmında tamamen antikorlarda negatifleşme olur. Yanıt alınamayan hastalarda ise antikor düzeyinin değişmediği gözlenir (113, 117, 118).

İdrar ve tükürükte de H. pylori Ig G antikorlarına bakılabilir. Ancak duyarlılık ve özgüllüğü düşük olup rutinde kullanılmamaktadır (119).

2.7.1.3. Dışkı antijen testi

Monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanarak, ELİSA yöntemi ile dışkıda H. pylori tarama yöntemidir. Yöntem dışkı örneğinde H. pylori antijeninin bu antijene özel antikorla kaplı kolloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan bileşiğin reaksiyon bölgesine kromatografik göçüne dayanır. Enfeksiyonun tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Kullanımı kolay ve ucuz bir yöntemdir. Taze veya dondurulmuş dışkı kullanılır. Eradikasyon tedavisi bittikten 4 hafta sonra testin yapılması önerilmektedir. Aktif enfeksiyonu göstermesinin yanı sıra duyarlılık ve özgüllük %90'ın üzerindedir (120-121).

Maastricht IV uzlaşısı raporunda; geçerli laboratuvar tabanlı monoklonal test kullanıldıysa, dışkı antijen testinin tanısal doğruluğunun üre nefes testine eş değer olduğu bildirilmektedir (122).

2.7.1. İnvazif yöntemler

2.7.1.1. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi

Bebeklerde dahi uygulanabilen, gastrit ve ülserle ait bulguları doğrudan görmemizi sağlayan bir işlemdir. İşlemin kendisi doğrudan H. pylori tanısı koydurmaz, fakat alınan doku örneklerinde yapılacak incelemelerle hem H. pylori olup olmadığı saptanabilir, hem de kültür, tiplendirme, antibiyotik direnci gibi işlemler yapılabilir. Ayrıca karın ağrısının diğer nedenleri olan özofajit, ülser-dışı dispepsi gibi hastalıkların tanısına da kolaylaştırır (123, 124).

Çocuklarda antrumda nodüler görünümün olması H. pylori enfeksiyonu için tipiktir (125). Oluşum mekanizması gastrik lenfoid hiperplazi ile ilişkilendirilmektedir (94). Yaş büyüdükçe H. pylori için tipik olan bu görünümün sıklığı azalır ve erişkinlerde hemen hemen hiç görülmez. Endoskopik olarak bazı görünümlemler gastrit olarak değerlendirilse de gastrit tanısı histolojik bir tanı olup doğrudan endoskopik görünüme göre değerlendirme yapılmamalıdır.

2.7.1.2. Hızlı üreaz testi

Hızlı, kolay, ucuz ve her yerde yapılabilecek bir testtir. Biyopsi örneği üre içeren besiyerine alınır ve 37° C’de inkübe edilir. Bakterinin üreaz aktivitesi ile ortamdaki üre karbondioksit ve amonyaga dönüşür. Besiyerinin pH’ı artar. pH indikatörü (fenol kırmızısı) ile renk değişikliği (sarıdan kırmızıya doğru) araştırılır. Bakteri yoğunluğunun az olduğu durumlarda 24 saat sonra da bu değişiklik ortaya çıkabilir. Çocuklarda da bakteri yoğunluğu az olabileceğinden, duyarlılığı erişkinlere göre daha azdır ve geç reaksiyon gözlenebilir. Testin duyarlılığı %89-98, özgüllüğü %93-100 arasında değişmektedir (67, 126-129).

Yanlış negatif sonuç yakın zamanda PPI ve antibiyotik kullanımı, biyopsi materyalinin yetersizliğinden kaynaklanabilir. Yanlış pozitiflik nadir olup, midede üreaz aktivitesi olan bakteri varlığında görülür.

2.7.1.3. Histopatolojik inceleme

Üst GİS endoskopisi sırasında antrum ve korpustan alınan mide örneklerinin Warthin-Starry, Giemsa, Hemotoksilen-Eosin gibi boyama yöntemleriyle boyanarak ışık mikroskopunda *H. pylori*'nin görülmesine dayanır. Kültüre göre duyarlılığı daha fazladır. Ancak çok az bakteri varlığında veya gastritin yama tarzında olması ve biyopsinin yanlış bölgeden alınması nedeniyle yalancı negatiflik görülebilmektedir. Histolojik inceleme ile sadece bakteri gösterilmeyip gastrit olup olmadığı ve varsa sınıflandırılması ve derecelendirmesi de yapılabilir. En çok kullanılanı Sydney sistemidir. Sydney sistemine göre sınıflandırma Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2: Sydney sınıflandırması

Endoskopik sınıflama	Lokalizasyona göre sınıflama
1- Eritamatöz/eksudatif gastrit	1- Pangastrit
2- Süperfisyal eroziv gastrit	2- Antral gastrit
3- Erozyone polipoid gastrit	3- Korpus gastriti
4- Atrofik gastrit	Dereceleme (<i>H. pylori</i> , aktivite, inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi varlığına göre): hafif, orta, şiddetli derece
5- Hemorajik gastrit	
6- Safra gastriti	Histomorfolojik kriterler
7- Yabancı cisime bağlı gastrit	1- Akut
Etyolojik sınıflama	2- Kronik
1- Otoimmün gastrit (tip A)	3- Kronik-aktif
2- Bakteri ilişkili gastrit (tip B)	
3- Kemotoksik ajanlara bağlı gastrit (tip C)	
4- Farklı gastrit formları	

H. pylori, kronik superfisiyal gastritin en yaygın nedenidir. *H. pylori* ile olan bir enfeksiyonda kronik gastrit geliştikten sonra atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve son olarak gastrik adenokarsinom gelişebilir. Bu basamaklar çok yavaştır

ve herhangi bir basamakta durabilir (130). Enfeksiyonun tedavisi ile histolojik bulgularda geriler.

2.7.1.4. Kültür

H. pylori mikroareofilik bir bakteridir. 37° C’de, %5 oksijen, %10 karbondioksit varlığında optimal rer. Kültürde başarılı olmak için biyopsi materyalinin hemen kanlı zengin besiyerine ekilmesi gerekir. Şayet hemen ekim yapılmayacaksa, brucella broth, nutrient broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi taşıma besiyerlerinden birinde biyopsi materyali tutulmalıdır. Transport ortamı olarak steril salin veya %10’luk glukoz da kullanılabilir.

Besiyerinde diğerk bakterilerin üremesine engel olmak için besyeri hazırlanırken, vankomisin, trimetoprim, kolistin, polimiksin B ilave edilir. Mantar üremesini engellemek için de amfoterisin B ilave edilir. Bakteri 5-7 günde remeye başlar. Kanlı agarda virgl veya S şeklindeki, oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesi olan bakteriler *H. pylori* olarak tanımlanır. Çocuklarda bakteri sayısı az olabileceğinden daha uzun süre beklenebilir.

Kültürde *H. pylori*’nin üretilmesi en spesifik ve altın standart yöntemdir (131, 132). Fakat sensitivitesi hem biyopsinin transport şartlarına, hem de laboratuardaki uzman durumuna göre değışmektedir. Optimal şartlarda sensitivite %65-95, spesifikite %100’dr (133). Testten 2 hafta önce PPI ve antibiyotik kullanımı yanlış negatifliğe neden olur.

2.7.1.5. Moleküler yöntemler

Son yıllarda, *H. pylori* tanısında moleküler metodların gelişmesi, mikroorganizmanın üretilmesindeki zorlukların üstesinden gelme olanağı sağlamıştır. Üst GİS endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneklerinde, dışkıda ve tükürükte moleküler yöntemlerle *H. pylori* DNA’sının varlığı araştırılabilir. Bu yöntemler ile klaritromisin direnci, *H. pylori* türleri arasındaki genetik farklar ve virulans faktörleri de araştırılabilmektedir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ve PCR yöntemi en sık kullanılan moleküler yöntemlerdir. Kolay ve hızlı yöntemlerdir. Diğerk testlerle karşılaştırıldığında çok pahalı değıldir. Patojenik ve epidemiyolojik çalışmalar bu

farklı suşları tanımlamak için kullanılabilir (67, 113, 134). Ancak her laboratuarda uygulanmayan bir yöntemdir. Duyarlılık ve özgüllükleri çeşitli çalışmalarda %88-97 arasında bulunmuştur (10, 111, 135, 136).

Daha önce tedavi olmuş hastaların gastrik mukozasından DNA segmentlerinin saptanması yalancı pozitifliğe neden olur. Aynı şekilde elektroforetik jel üzerindeki bantların yorumlanmasında yapılan hatalar yalancı negatif sonuçlara yol açabilir.

2.8. Tedavi Seçenekleri

H. pylori enfeksiyonunun erken çocukluk döneminde kazanıldığı bilindiğinden, tedavisi için görüş birliğine varılması önem taşımaktadır. H. pylori enfeksiyonu olan çocuklarda mutlak ve olası tedavi endikasyonları Tablo 3’de belirtilmiştir (137).

Tablo 3: H. pylori enfeksiyonu olan çocuklarda mutlak ve olası tedavi endikasyonları

KESİN	OLASI	TEDAVİ ÖNERİLMİYENLER
Kanıtlanmış peptik ülser hastalığı	1. derece akrabasında mide kanseri öyküsü	Kanser açısından önlem olarak
Nedeni açıklanamayan demir eksiliği anemisi (çölyak hastalığı dışlandıktan sonra)	Tekrarlayan karın ağrısı	Kısa boy
		Asemptomatik
		Enfekte aile bireylerinin olması
		Bakımevlerinde yaşayanlar

H. pylori eradikasyonu ile ilgili ise pek çok tedavi rejimi bulunmaktadır. İlk Maastricht uzlaşısı raporunda önerilen; proton pompa inhibitörü (PPI), klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazolden birini içeren üçlü tedavi tüm dünyada kabul edilmiş ve evrensel hale gelmiştir (138). Ancak son veriler bu kombinasyonun etkinliğini kaybettiğinden, hastaların maksimum %70’inde kür sağladığından, böyle bir enfeksiyöz hastalık için bu oranların beklenenin çok altında olduğundan bahsetmektedir (139).

Birinci basamak tedavi sonrası eradikasyonun sağlanamadığı durumlarda ikinci basamak tedaviye geçilir. Burada hem erişkin hem de çocuklarda bizmut temelli dörtlü tedaviler önerilmektedir. İkinci basamak tedavide fenotipik ve genotipik testlerle duyarlılığı kanıtlanmadığı sürece klaritromisin kullanılması önerilmemektedir (10). Birinci ve ikinci basamak tedavi şemaları Tablo 4’de verilmiştir (122).

Tablo 4: Gelişmiş dünya ülkelerindeki Maastricht IV uzlaşısı raporu önerileri

	Klaritromisin direnci %15-20’den az ise	Klaritromisin direnci %15-20’den fazla ise
1. basamak tedavi	PPI+Klaritromisin+ Amoksisilin/Metronidazol	Bizmut tabanlı dörtlü tedavi
	Bizmut tabanlı dörtlü tedavi	Bizmut içermeyen dörtlü tedavi
2. basamak tedavi	Bizmut tabanlı dörtlü tedavi	PPI + Levofloksasin/ Amoksisilin
	PPI + Levofloksasin/ Amoksisilin	
3. basamak tedavi	Antibiyotik duyarlılık testi	Antibiyotik duyarlılık testi

İlaçların bakteriye kolay ulaşamaması ve bakterinin ilaçlara direnç geliştirebilmesi gibi nedenlerden dolayı H. pylori enfeksiyonunun en iyi tedavi şeklini belirlemek zordur. H. pylori enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca 3 grupta toplanabilir (140-142).

2.8.1. Proton pompa inhibitörleri

Parietal hücrelerden asit sekresyonunda rol oynayan asit pompası veya proton pompası olarak da isimlendirilen H⁺/K⁺ ATPaz enzimini inhibe ederler. H. pylori üreaz aktivitesi ile oluşan amonyum PPI’ların gastrik pH’yı artırma yeteneğine yardımcı olur. Yüksek mide pH değerleri ile antibiyotiklerin etkilerini potansiyelize ederler. İlaç ağızdan alındıktan sonra 2-4 saat içinde plazma tepe konsantrasyona ulaşır. Kullanıma başladıktan sonraki günler içerisinde ilacın biyoyararlanımı artar. İlaç kesildikten sonra mide asiditesinin normale dönmesi için 3-7 gün gerekmektedir. Başlıca PPI’lar omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantaprazol ve rabeprazol’dür. En sık görülen yan etkileri hipersensitivitedir.

2.8.2. Antibiyotikler

H. pylori glikopeptidlere, nalidiksik aside, trimetoprim, sulfonamidlere, nistatine, amfoterisin B'ye ve sikloheksimide doğal dirençlidir. Bu ajanlardan bir kısmı besiyerlerinde bakteriyi izole etmek için kullanılmaktadır. *H. pylori* mutasyonlarla direnç kazanan bir bakteridir. Direnç mekanizmasında plazmidler yer almaz; nokta mutasyonları yer alır.

Amoksisilin; penisilin bağlayıcı protein (PBP) denen taşıyıcıları bloke ederek peptidoglikan sentezini bozar. *H. pylori*'de amoksisilin direnci nadir görülür. Bu dirençli suşlarda PBP-1a geninde, penisilin içeri alınmasını engelleyen bir mutasyon saptanmıştır (143).

Makrolidler; 23S rRNA'nın peptidil transferaz bölgesinden ribozomlara bağlanır. *H. pylori* direnci 2 nükleotiddeki nokta mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. 2142 (A2142G ve A2142C) ve 2143 (A2143G) nükleotidlerindeki bu mutasyonlar yapısal değişikliğe neden olur ve makrolidlerin bağlanması engellenir (144).

Tetrasiklinler; ribozomun 30 S alt birimine bağlanarak protein sentezini engellerler. Üçlü nükleotid AGA-926'nın 9283TTC'ye değişimi, tetrasiklinin ribozoma bağlanmasını engeller. Tetrasiklin direncinde ilaç atım proteinleri, ilacın yeterli konsantrasyona ulaşmasını engelleyerek de önemli rol oynar (145).

Florokinolonlar; *gyrA* geni tarafından kodlanan DNA giraz enziminin A subunitisini inhibe ederek etki ederler. Kinolon dirençli *H. pylori*'lerde bu gende mutasyon saptanmıştır (146).

Nitroimidazol grubu antibiyotikler; bakteriyel DNA ile etkileşime girerek etkilerini gösterirler. Bu etkileşim için *rdxA* önemli bir proteindir. Bu proteindeki mutasyonlar bu ilaçları etkisiz kılabilir (147). Ayrıca ilaç atım proteinlerinin de nitroimidazol direncinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

H. pylori tedavisinde kullanılan ilaçlar ve yan etkileri tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5: H. pylori tedavisinde kullanılan ilaçlar

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

* 8 yaştan üzerindeki çocuklarda

Tedaviden en az 4 hafta sonra yapılan incelemelerde bakterinin gösterilmemesi eradikasyon olarak tanımlanır. Ancak bazı olgularda tam eradikasyon sağlanamayıp bakterinin suprese olması ve kokoid forma dönüşmesi, daha sonra bu formların da normal spiral forma dönüşerek nükslere yol açabilmesi nedeniyle, tedaviden 3-6 ay sonra da kontrollerin yapılmasını önerenler vardır (140, 141).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PPI; kültür, histopatolojik inceleme, hızlı üreaz testi, üre nefes testi veya dışkı antijen testinden en az 2 hafta önce kesilmelidir. Eğer kesilemiyorsa eradikasyon kontrolü için Ig G seroloji tercih edilmelidir (122). İnvazif yöntemlerden olabildiğince kaçınmak gerekir.

Antimikrobiyal ilaç direnci tedavinin etkinliğini düşüren en önemli nedenlerden biridir. H. pylori'ye karşı antimikrobiyal direnç prevalansı; bölgeler arasında ve ülkeler arasında değişiklik gösterir. Bazı çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde eradikasyon başarısızlığının tek nedeni olarak klaritromisin direnci gösterilmektedir (148, 149). Klaritromisin direncinin %15-20, metronidazol direncinin %40'dan fazla olduğu toplumlarda bu antibiyotikler ilk basamak H. pylori eradikasyon tedavisinde önerilmemektedir (10, 150). Türk çocuklarında yürütülen bir çalışmada metronidazol direnci %36.4, klaritromisin direnci %18.2 olarak

belirlenmiştir (109). Klaritromisin direnç oranlarının tüm dünyada giderek artış göstermesini solunum yolu enfeksiyonlarında sık ve yaygın kullanılmasına bağlamaktayız.

2.8.3. Bizmut tuzları

Direkt bakterisidal etkilidirler. Bizmut bakteri duvarına presipite olarak bakteriyi tutunduğu epitelyumdan ayırır. Bizmut tuzlarına karşı direnç gelişemez. Ayrıca antibiyotiklere karşı direnç gelişmesini önler. Gastrointestinal rahatsızlık, deride döküntü, baş ağrısı gibi yan etkilerinin yanı sıra dışkı rengini siyaha boyama, dil-diş etinde geçici siyahlaşmaya neden olur.

2.9. Prebiyotikler ve Probiyotikler

Gastrointestinal hastalıklarda probiyotikler ve prebiyotiklerin tedavi edici ajanlar olarak kullanımı hızlı şekilde yaygınlaşmaktadır. Yapılan randomize kontrolü çalışmalarda pek çok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği vurgulanmaktadır.

2.9.1. Prebiyotik

Prebiyotik; bağırsaktaki faydalı probiyotik bakterilerin büyümesini veya aktivitesini arttıran sindirilmeyen gıdadır (22-24). Genelde oligosakkarit formundadır. Doğal olabildiği gibi gıdalara ve mamalara diyet desteği olarak da eklenebilir (24). İnsanlar tarafından sindirilemediği halde, onların sindirim sisteminde bulunması selektif olarak kolonda bulunan probiyotik bakterilerin özellikle Bifidobacterium türlerinin proliferasyonunu artırır. Prebiyotik oligosakkaritler 10 veya daha az şeker molekülünden oluşan terminal glikoz ve fruktoz zinciri içerirler. Prebiyotik oligosakkaritlere frukto-oligosakkarit (FOS), inülin, galakto-oligosakkarit (GOS), soya oligosakkarit örnek olarak eklenebilir. İnülin birkaç FOS içeren karışık bir oligosakkarittir. Prebiyotiklerin insan sağlığı üzerine bazı olumlu etkileri Tablo 6'da verilmektedir.

Tablo 6: Prebiyotiklerin yararlı etkileri

Mikrofloranın kompozisyonunu ve aktivasyonunu olumlu yönde etkiler
Bağırsak hareketlerini düzenler
Minerallerin (Ca ve Mg gibi) emilimini ve biyoyararlanımını artırır.
Kan kolesterol ve trigliserid düzeylerini olumlu yönde düzenler.
Kolon kanser gelişim riskini azaltır.
Patojen mikroorganizmaların çoğalmasını önleyerek intestinal ve ekstraintestinal enfeksiyonu gelişme riskini azaltır
Konağın immun sistemini güçlendirir

Prebiyotik olarak kabul edilmesi için besin öğelerinin şu özellikleri taşıması gereklidir:

- Mide ve ince bağırsakta hidrolize veya absorbe olmamalıdır.
- Kolon mikroflorasındaki yararlı mikroorganizmalar için seçici olmalı ve çoğalmalarını uyaramalıdır.
- Florayı sağlıklı bir kompozisyon olacak şekilde değiştirmeli ve konağa yararlı lokal ve sistemik etkiler yapmalıdır (151-153).

Prebiyotikler oldukça güvenilir bir tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir. İşlevleri güçlendirilmiş ve hedefi belirlenmiş prebiyotikler üretilerek ileride daha etkili bir şekilde kullanılma ihtimali vardır.

2.9.2. Probiyotik

Probiyotik; mikroflorayı değiştirecek sayıda yeterli canlı mikroorganizma içeren, sağlık üzerine faydalı etki potansiyeline sahip bir oral destek ürünüdür (22, 23). Dünya sağlık örgütünün tanımı ise “konak üzerinde yeterli miktarlarda uygulandığında sağlığa faydalı canlı mikroorganizmalardır” şeklindedir (154).

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların çoğu laktik asit bakterileri grubundan olup (en fazla *Lactobacillus*’lar, *Bifidobacterium*’lar) diğer türden mikroorganizmalar da (*S. boulardii*) probiyotik olarak kullanılmaktadır. Bu mikroorganizmalar tipik olarak hareketsiz ve farklı şekillerde, fermentatif, zorunlu ya da fakultatif aneorop mikroorganizmalardır (22, 23, 155-161). Kalıtsal biyolojik

özellikleri insan sindirim sistemindeki patojen mikroorganizmalar üzerinde hakimiyet kurmalarını sağlar. Probiyotik olarak kullanılan bazı mikroorganizmalar Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Probiyotik olarak kullanılabilen bazı mikroorganizmalar

▪ Lactobacillus GG ▪ Lactobacillus reuteri ▪ Lactobacillus bulgaricus ▪ Lactobacillus fermentum ▪ Bifidobacterium lactis ▪ Bacillus cereus ▪ Saccharomyces boulardii	▪ Lactobacillus rhamnosus ▪ Lactobacillus acidophilus ▪ Lactobacillus casei ▪ Bifidobacterium bifidum ▪ Bacillus subtilis ▪ Streptococcus thermophilus ▪ Eschrichia coli Nissle 1917
--	--

Probiyotikler patojen mikroorganizmaların inhibe edilmesini veya ortadan kaldırmasını bir çok mekanizma veya yolla gerçekleştirmektedir. Bunlar;

- Laktik asit üreterek lümenin pH’sını düşürmek
- Antimikrobiyal mikrosin, hidrojen peroksid ve serbest radikaller üretmek
- Reseptörlere tutunarak ve besin kaynakları için rekabet etmek
- Koruyucu musin oluşumunu uyarmak
- Sekretuar IgA yapımını uyarmaktır.

Mukozal immün sistemin de bir bileşeni olan intesinal immün sistem vücutta en çok yer kaplayan immün sistem komponentlerinden biridir. İntestinal mikro çevrenin hem lokal hem de sistemik immün sistemin şekillendirilmesinde fonksiyon gösterdiği bilinmektedir. İntestinal immün sistem yoğun bir şekilde patojen mikroorganizmalar, toksinler, süperantijenler ve allerjenler ile temas halinde olup, bunları florasında bulunan yararlı mikroorganizmalardan ayırt ederek organizmayı zararlı etkilerinden koruyabilme ve tolerans gösterebilme yeteneğine sahiptir (162).

Bakteriyel flora, T helper (Th)-2 aktivitesinin azaltılması ve oral toleransın oluşmasında rol oynamaktadır. Probiyotiklerin Th-1 farklılaşmasını, poliklonal B hücre aktivasyonunu, antijen spesifik Ig A yapımını, IL-12 ve IFN- γ sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca immünomodülatör sitokin olan IL-10 ve tümör büyüme faktörü-beta (TGF- β) yapımını uyarır, monosit ve makrofajları da aktive eder (163-167).

İntestinal ve sistemik toleransın oluşması ve devamı, intestinal sistemin karakteristik Th hücrelerince ve regülatuar T hücrelerince yapılan immünomodülatör etkili sitokinlere (IL-10, TGF- β) bağlıdır. İntestinal mikroflorada bulunan mikroorganizmalar bu hücrelerin etkisine olumlu yönde katkıda bulunmaktadır (168).

Probiyotikler; bağırsak pH'sını düşürerek, bakteriyosinler salgılayarak, veya defensinler gibi antimikrobiyal peptidler salgılayarak patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engeller. "Tight junction"larda aktinin ve okludin fosforilasyonunu artırarak mukozanın engelleyici fonksiyonunu güçlendirir. TNF'nin indüklediği proapoptotik p38/mitogen activated protein kinazı baskılayarak sitokinlerin indüklediği apoptozu inhibe eder. Probiyotikler ve DNA'ları TNF- α ya bağlı nüklear faktör kappa B yolağını inhibe eder. Bu inhibisyonun peroksizom proliferatörünce aktive edilen reseptör-gama (PPAR- γ) aracılığıyla olduğu bildirilmiştir (169).

Ayrıca; intestinal epitel hücreleri üzerindeki spesifik bağlanma bölgeleri için patojen bakterilerle yarışır. "Tight junction" ları güçlendirerek bağırsak geçirgenliğini azaltır (169-177).

Probiyotikler bugün için birçok hastalıkta ve patolojik durumda kullanılmaktadır (Tablo 8). Meta-analizler ve klinik çalışmalar probiyotiklerin; irritabl bağırsak sendromu (178), H. pylori enfeksiyonu (179), nekrotizan enterokolit (180), poşit (181), antibiyotik ilişkili diare (182), Clostridium difficile hastalığı (183), enfeksiyöz diare (184), turist diarezi (184) gibi gastrointestinal hastalıkları önleme ve tedavisindeki etkilerini göstermektedir.

Tablo 8: Probiyotiklerin kullanıldığı hastalık ve durumlar

Beslenme: daha iyi sindirebilme, bazı vitamin ve minerallerin emilimini artırma
Kabızlık: bağırsak motilitesini düzenleme
Enfeksiyonları önleme ve tedavi etme
▪ Rotavirus ishali
▪ Seyahat ilişkili ishal
▪ Antibiyotikle ilişkili ishal
▪ C. difficile ishali
▪ H. pylori
▪ Hastane enfeksiyonları
Diş çürüklerini önleme
Laktoz intoleransının önlenmesi
Serum kolesterol düzeyinin düşürülmesi
Karaciğerin ve böbreğin katabolik yükünü azaltma
Kanser oluşumunun azaltılması
İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisi ve atakların önlenmesi
Alerjik hastalıkların engellenmesi
İmmün sistemi güçlendirme

Probiyotikler; H. pylori enfeksiyonu üzerine etkisini ise, hem H. pylori'nin büyümesini ve epitel hücrelere yapışmasını önleyerek hem de konak immün sistemini etkileyerek gerçekleştirmektedir. Probiyotiklerin, H. pylori enfeksiyonunun tedavisi ve önlenmesindeki rolünü inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalar aynı zamanda, probiyotiklerin tedavi oranlarını ve antibiyotiğe bağlı gastrointestinal yan etkileri değiştirme potansiyelini inceleyen 13 adet yayınlanmış klinik çalışmanın özetini de vermektedir (185-187).

Probiyotik etkinliğinin potansiyel mekanizmaları, defansif asidojenik floranın büyümesini stimüle etmek, lenfatik proliferasyonun indüksiyonu, patojenlere karşı spesifik ve non spesifik immün yanıtın modülasyonu ve spesifik IgA cevabındaki artışı içermektedir (17-21). Bu nedenle prebiyotik ve probiyotikler H. pylori eradikasyonunda kullanılabilir, fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.9.3. Sinbiyotik

Sinbiyotik; prebiyotik ve probiyotik içeren üründür. Üründeki probiyotik için spesifik prebiyotik sinerjisi gerekli değildir. Sinbiyotikler ayrı olarak ilave edilebilir veya gıda ilavesi şeklinde fonksiyonel gıdalara konulabilir (22, 23).

2.9.4. Postbiyotik

Postbiyotik; konağın biyolojik fonksiyonlarını etkileyen probiyotik mikroorganizma tarafından üretilen metabolik yan üründür (188, 189).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında yapılmıştır. Araştırma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruluna başvurularak etik kurul onayı alınmıştır. Çocukların ebeveynleri önce çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onam formu verilerek ailelerin onayı alınmıştır. Çalışma grubu toplam 64 hastadan oluşmaktadır.

3.1. Olgular

Araştırma, 13 Haziran 2011 ile 13 Haziran 2012 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Gastroenteroloji Polikliniklerine başvuran 6-16 yaş arası, günlük yaşam kalitesini etkileyecek tarzda ciddi dispeptik yakınmaları (karın ağrısı, bulantı, kusma, yemek borusunda yanma, ağıza acı ekşi su gelmesi, kilo kaybı, hematemez, melena, kabızlık, ishal) olan hastalardan oluşmaktadır. Bu hastalara üst GİS kaynaklı altta yatabilecek patolojik durumu dışlamak amacıyla üst GİS endoskopisi uygulandı ve biyopsi alındı. Histopatolojik inceleme sonucunda H. pylori pozitif saptanan olgular H. pylori enfeksiyonu olarak kabul edildi.

Daha önceden tedavi almış H. pylori enfeksiyonlular, gastroduodenal ülser, major abdominal cerrahi geçirme gibi dispeptik semptomları açıklayabilecek başka bir tanıya sahip olanlar, kronik NSAİD kullanımı, antibiyotik, bizmut içeren ilaç kullanımı, geçen 8 hafta içinde gastrik asit supressör alım öyküsü olanlar ve eradikasyon tedavisine karşı bilinen hipersensitiviteye sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ameliyathane koşullarında midazolam 0.1 mg/kg ve propofol 1-2 mg/kg intravenöz yapılarak genel anestezi sağlandı. Fleksibl özofagogastroduodenoskop ile ösefagustan, antrumdan ve bulbustan biyopsi örnekleri alındı. Endoskopik olarak antral hiperemi, nodularite, ülser gibi bulgular kaydedildi. Biyopsi örnekleri Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalında değerlendirildi. Histolojik olarak da H. pylori

pozitif saptanan hastalara, randomize olarak aşağıda belirtilen iki ayrı tedavi protokolü uygulandı.

Birinci grubu oluşturan 31 hastaya klasik üçlü tedavi; amoksisilin 50 mg/kg/gün -2 doz- 14 gün, klaritromisin 15 mg/kg/gün -2 doz- 14 gün ve omeprazol 1 mg/kg/gün -tek doz sabah aç- 1 ay olacak şekilde verildi.

Tablo 9: Klasik üçlü tedavi

Amoksisilin (50 mg/kg/gün)	➡	14 gün
+		
Klaritromisin (15 mg/kg/gün)	➡	14 gün
+		
Omeprazol (1mg/kg/gün)	➡	1 ay

İkinci grubu oluşturan 33 hastaya; amoksisilin 50 mg/kg/gün -2 doz- 14 gün, klaritromisin 15 mg/kg/gün -2 doz- 14 gün, omeprazol 1 mg/kg/gün -tek doz sabah aç- 1 ay ve 5 milyar CFU Bifidobacterium lactis (probiyotik) ile 900 mg hindiba inülini (prebiyotik) içeren saşe -tek doz- 14 gün olacak şekilde verildi.

Tablo 10: Klasik üçlü tedavi + 5 milyar CFU Bifidobacterium lactis (probiyotik) ile 900 mg hindiba inülini (prebiyotik) içeren saşe

Amoksisilin (50 mg/kg/gün)	➡	14 gün
+		
Klaritromisin (15 mg/kg/gün)	➡	14 gün
+		
5 milyar CFU Bifidobacterium lactis +900 mg hindiba inülini	➡	14 gün
+		
Omeprazol (1mg/kg/gün)	➡	1 ay

Hastalara her iki protokol için gereken miktarda ilaç reçete edildi. İlaçların alım şeklini, kullanım süresini ve miktarını gösteren ayrıntılı çizelge hasta yakınlarına verildi. Hastalar ve hasta yakınları ilaçların olası yan etkileri konusunda bilgilendirildi. Tüm hastalara bu çalışma için hazırlanmış ve hastanın kimlik, klinik ve endoskopik bilgilerini içeren bir form dolduruldu.

Her iki grup tedavi bitiminden 1 ay sonra kontrole çağırıldı. Hastalar kontrolde klinik olarak yan etkiler ve semptomlar açısından değerlendirildi. Üre nefes testi yapıldı. Negatif saptanan hastalarda H. pylori eradikasyonunun sağlandığı kabul edildi.

3.2. Üre Nefes Testi

Bu test için hastalara bir mikroküri C14 işaretli üre kapsülü en az 4 saatlik açlık sonrası su ile içirildi. Bakterinin üreyi parçalayarak açığa çıkardığı CO₂ gazının solunum yoluyla atması için 10 dakika beklenerek hastalardan nefes örnekleri alındı. Bu amaçla hastalar, özel hazırlanmış nefes kartını üfleyerek şişirdiler. Ekspirasyonun doğru yapıldığının göstergesi olarak membranın üzerindeki turuncu rengin sarıya dönmesi kriter olarak alındı. Membranın sarıya dönmesi ile ekspirasyon sonlandırıldı. Sonuçlar Heliprobe Type cihazı ile otomatik olarak hesaplandı ve 0, 1 veya 2 değerleri elde edildi. 0 negatif, 1 şüpheli, 2 pozitif kabul edildi. 0 veya 2'den birisi gelene kadar nefes kartı okutulmaya devam edildi ya da hastaya yeniden nefes kartı üfletilerek test tekrarlandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart hata ve ortanca (min-max), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar ve değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 64 çocuk yer aldı ve randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Klasik üçlü tedavi verilen 1.grup toplam 31 çocuktan oluşmaktaydı. Olguların 17'si (%54.8) erkek, 14'ü (%45.2) kızdı. Klasik tedavi ve hindiba inülini ilaveli Bifidobacterium lactis verilen 2. grup toplam 33 çocuktan oluşmaktaydı. 14'ü (%42.4) erkek, 19'u (%57.6) kızdı. 1. grubun yaş ortalaması 11.3 ± 0.5 yıl, 2. grubun yaş ortalaması 11.2 ± 0.5 yıldır. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından fark yoktu ($p=0.459$, $p=0.893$). Her iki grubun vücut ağırlık ortalamaları sırasıyla 40.9 ± 3.0 kg ve 42.5 ± 2.5 kg, boy ortalamaları 145.5 ± 3.0 cm ve 147.2 ± 3.3 cm idi. Her iki grup arasında vücut ağırlıkları ve boy ortalamaları açısından fark yoktu ($p=0.393$, $p=0.711$). (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışmaya alınan hastaların dermografik özellikleri

		1. grup n=31		2. grup n=33		p
Yaş (yıl)		11.3 ± 0.5		11.2 ± 0.5		0.893
Boy (cm)		145.5 ± 3.0		147.2 ± 3.3		0.711
Kilo (kg)		40.9 ± 3.0		42.5 ± 2.5		0.393
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	17	54.8	14	42.4	0.459
	Kız	14	45.2	19	57.6	

İki farklı tedavi grubunun başvuru semptomları karşılaştırıldığında; en sık yakınma karın ağrısıydı. Hastaların 59'unda (%92.2) karın ağrısı mevcuttu. 1. gruptaki hastaların 27'sinin (%87.1), 2. gruptaki hastaların 32'sinin (%97) karın ağrısı yakınması vardı. Karın ağrısı yakınması bakımından gruplar farklı değildi ($p=0.190$). 1. gruptaki hastalarda ortalama 13.8 aydır, 2. gruptaki hastalarda ortalama 13.7 aydır karın ağrısı mevcuttu. Ağrı süreleri bakımından da gruplar farklı değildi ($p=0.765$). Karın ağrısının özellikleri Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Karın ağrısının özellikleri

Karın Ağrısının Özellikleri		1. grup n=31		2. grup n=33		
		Sayı	%	Sayı	%	
Ağrı Lokalizasyonu	Epigastrik	11	40.7	14	43.8	p=0.097
	Tüm Karın	4	14.8	7	21.9	
	Göbek Çevresi	4	14.8	9	28.1	
	Diğer	8	29.6	2	6.3	
Ağrı Yayılımı	Yok	19	70.4	27	84.4	p=0.328
	Var	8	29.6	5	15.6	
Ağrı Şiddeti	Az	3	11.1	6	18.8	p=0.629
	Orta	15	55.6	18	56.3	
	Çok	9	33.3	8	25.0	
Ağrı Tipi	Kramp	7	25.9	9	28.1	p=0.217
	Künt	7	25.9	5	15.6	
	Yanma	6	22.2	6	18.8	
	Batma	0	0	4	12.5	
	Bıçak saplanır tarzda	7	25.9	8	25.0	
Yemeklerle ilişkisi	Yok	14	51.9	19	59.4	p=0.751
	Var	13	48.1	13	40.6	
Yemekten Önce-Sonra	Önce	2	15.4	4	30.8	p=0.645
	Sonra	11	84.6	9	69.2	
Belli yiyeceklerle ilişkisi	Yok	18	66.7	25	78.1	p=0.484
	Var	9	33.3	7	21.9	
Dışkılama ile ilişkisi	Yok	16	59.3	17	53.1	p=0.834
	Var	11	40.7	15	46.9	
Genel aktivite	Bozmuyor	11	40.7	16	50.0	p=0.653
	Bozuyor	16	59.3	16	50.0	
Uykudan uyandırma	Yok	14	51.9	18	56.3	p=0.940
	Var	13	48.1	14	43.8	

Grup 1'deki hastaların 16'sı (%59.3) karın ağrısının kendiliğinden, 11'i (%40.7) ilaçla geçtiğini, Grup 2'deki hastaların 20'si (%62.5) karın ağrısının kendiliğinden, 11'i (%34.4) ilaçla, 1'i (%3.1) de yemek yemekle geçtiğini belirtti. Hastaların gastrointestinal semptomları Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: Gruplara ait gastrointestinal semptomlar

	1. grup n=31		2. grup n=33		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Karın ağrısı	27	87.1	32	97	0.190
Doygunluk hissi	13	41.9	18	56.3	0.377
Bulantı	20	64.5	20	60.6	0.949
Kusma	12	38.7	11	33.3	0.851
Retrosternal yanma	9	29.0	11	33.3	0.919
Ağıza acı su gelmesi	11	35.5	17	51.5	0.298
Yutma güçlüğü	1	3.2	3	9.1	0.614
Kilo kaybı	6	19.4	7	21.2	1.000
Hematemez	2	6.5	3	9.1	1.000
Melena	2	6.5	3	9.1	1.000
Kabızlık	8	25.8	8	21.2	0.890
İshal	2	6.5	4	12.1	0.673

1. gruptaki hastaların 12'sinin (%38.7), 2. gruptaki hastaların 8'inin (%24.2) ailesinde ülser mevcut idi. Gruplar arası fark anlamlı değildi (p=0.328). 1. gruptaki hastaların 5'inin (%16.1), 2. gruptaki hastaların 7'sinin (%21.2) ailesinde H. pylori enfeksiyonu mevcuttu. Gruplar arası fark anlamlı değildi (p=0.841).

1. gruptaki hastaların 20'sinde (%64.5), 2. gruptaki hastaların 23'ünde (%69.7) patolojik fizik muayene bulgusu saptanmadı. En sık saptanan patolojik fizik muayene bulgusu ise 1. gruptaki hastaların 4'ünde (%12.9) mevcut olan batında epigastrik bölge dışında karın hassasiyeti iken, 2. gruptaki hastaların 5'inde (%15.2) mevcut olan epigastrik hassasiyetti. Fizik muayene bulguları açısından gruplar farklı değildi (p=0.177).

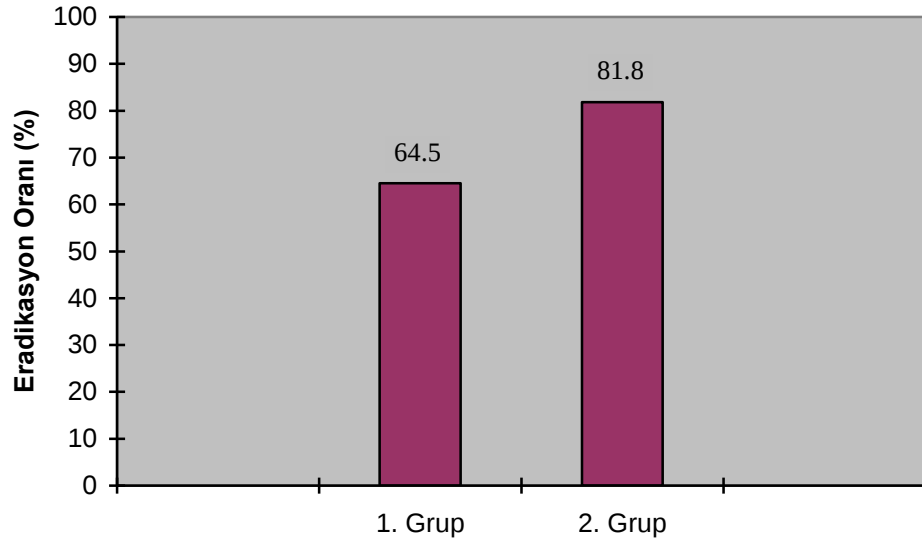
Endoskopik bulgular değerlendirildiğinde 1. grupta 28 çocukta (%90.3), 2. grupta 26 (%78.8) çocukta ösefagusun endoskopik görünümü normaldi (p=0.305). Her iki grupta kardiya, fundus ve korpusta çok önemli endoskopik bulguya rastlanmadı. Antrumda her iki grupta da en sık görülen endoskopik bulgu ise antral hiperemiydi. Duodenum ise 1. gruptaki hastaların 22'sinde (%71.0), 2. gruptaki hastaların 27'sinde (%81.8) normal saptandı. Endoskopik bulguların ayrıntılı dağılımı Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14: Grupların endoskopik bulgularının karşılaştırılması

		1. grup n=31		2. grup n=33		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Ösefagus	Normal	28	90.3	26	78.8	0.305
	Patolojik	3	9.7	7	21.2	
Antrum	Hiperemi	26	83.9	28	84.8	0.994
	Nodularite	4	12.9	4	12.1	
	Ülser	1	3.2	1	3.0	
Duodenum	Normal	22	71.0	27	81.8	0.690
	Ödem	2	6.5	1	3.0	
	Ülser	4	12.9	2	6.1	
	Diğer	3	9.7	3	9.1	

Çalışmaya alınan her iki grup da tedavi süresini ve tedavi bitiminden sonraki 1 aylık süreyi tamamladı. Tedavi süresince hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek yan etki ile karşılaşılmadı. 1. grupta 1 hastada (%3.2) karın ağrısı, 2. grupta yine 1 hastada (%3.0) ishal meydana geldi (p=1.000).

Eradikasyon tedavisi bitiminden 1 ay sonra tüm hastalara üre nefes testi yapıldı. 1. gruptaki 31 hastanın 20'sinde (%64.5), 2. gruptaki 33 hastanın 27'sinde (%81.8) H. pylori'nin eradike edildiği saptandı. 2. grupta eradikasyon oranı daha yüksek olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.199) (Şekil 3). Semptomlarda değişiklik değerlendirildiğinde 1. gruptaki hastaların 4'ünün (%12.9) semptomlarında değişiklik olmadığı, 11'inin (%35.5) semptomlarında hafif azalma olduğu, 16'sının (%51.6), semptomlarında belirgin azalma olduğu saptandı. 2. gruptaki hastaların ise 1'inin (%3) semptomlarında değişiklik olmadığı, 7'sinin (%21.2) semptomlarında hafif azalma olduğu, 25'inin (%75.8) semptomlarında belirgin azalma olduğu saptandı. Semptomlardaki değişiklik açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.093) (Tablo 15).



Şekil 3: Grupların tedavi sonrası eradikasyon oranları (p=0.199).

Tablo 15: Semptomlardaki değişiklik açısından grupların karşılaştırılması

		1. grup n=31		2. grup n=33		p
Semptomlar	değişiklik yok	4	12.9	1	3	0.093
	hafif azalma	11	35.5	7	21.2	
	belirgin azalma	16	51.6	25	75.8	

5. TARTIŞMA

H. pylori; dünya üzerinde yaygın olan bir enfeksiyon etkenidir. Enfeksiyonun düşük sosyoekonomik düzey ve aile yapısı ile artış gösterdiği bilinmektedir (190). Epidemiyolojik çalışmalar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonun küçük yaşta kazanıldığını göstermektedir (191, 192-194). Yine de H. pylori enfeksiyonunun gelişmiş ülkelere nazaran gelişmekte olan ülkelerde çok daha fazla görüldüğü bilinen bir gerçektir (195, 196). Kronik gastrit, peptik ülser hastalığı, ülser dışı dispepsi, B hücreli lenfoma ve gastrik kanser olgularında H. pylori pozitifliği yüksek saptanmaktadır (197). Bu nedenle semptomatik bireylerde H. pylori enfeksiyonu tedavi edilmelidir. Günümüzde en sık kullanılan klasik üçlü tedavi; 1-2 hafta ikili antibiyotik ve buna eklenen PPI'dan oluşmaktadır. İdeal bir eradikasyon tedavisi; ucuz, kullanımı kolay, yan etkisi az ve başarı oranı %80'in üzerinde olmalıdır. Ancak son yıllarda antibiyotik direnci ve yetersiz hasta uyumu nedeniyle tedavinin etkinliği %80'in altına düşmüştür (198, 199). Bu da alternatif tedavileri gündeme getirmiştir.

H. pylori enfeksiyonunun özgün bir semptomu olmasa da en sık karşılaşılan semptomu karın ağrısıdır (200). Singh ve ark. üst GİS endoskopisi ile H. pylori saptanan 240 çocuğun 58'inde epigastrik ağrı saptamış (201). Ülkemizden Özçay ve ark. H. pylori saptanan 102 çocuğun %89.2'sinde karın ağrısı olduğunu tesbit etmiş, bu çocukların %54'ünün aile hikayesinde dispeptik semptomlar olduğunu saptamışlardır (109). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle endoskopi yapılan olguların %60.3'ünde H. pylori pozitif bulunurken, karın ağrısı olmayan olguların %20.8'inde H. pylori pozitif bulunmuştur (202). Bizim çalışmamızda hastalarımızda en sık karşılaşılan semptom karın ağrısı olup; 1. gruptaki hastaların %87.1'inde, 2. gruptaki hastaların %97'sinde mevcut idi. Karın ağrısı en sık epigastrik bölgede lokalize idi.

Çocukluk yaş grubunda H. pylori erişkinlerden farklı olarak tipik yakınmalara neden olmayabilir. Erişkinlerden farklı olarak retrosternal yanma hissinin daha az, gece uykudan uyandıran ağrının daha sık olduğu bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda retrosternal yanma hissi 1. gruptaki hastaların %29'unda, 2. gruptaki hastaların %33.3'ünde saptanırken, gece uykudan uyandıran ağrı 1. gruptaki

hastaların %48.1'inde, 2. gruptaki hastaların %43.8'inde saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise üst GİS kanaması ile getirilen çocukların %55'inde H. pylori pozitif saptanmış ve olguların %33'ünde H. pylori pozitifliği dışında kanama nedeni saptanmamıştır (203). Bizim çalışmamızda 1. gruptaki hastaların %6.5'inde, 2. gruptaki hastaların %9.1'inde hematemez ve melena mevcuttu.

Enfeksiyonunun aile içi geçişi H. pylori'nin insandan insana geçişini göstermektedir. Enfekte bireylerin, diğer bireylere göre enfekte eş ve çocuklara sahip olma olasılığı daha yüksektir (36, 65). Kolombiya'da yapılan bir çalışma; aynı evde yaşı 2 ila 9 arası değişen enfekte büyük kardeşin olmasının, küçük kardeşin enfekte olma olasılığını arttırdığını göstermektedir (204). Ayrıca İspanyollar ve Afrikalı Amerikalılar gibi bazı etnik gruplarda, Kafkaslara göre daha yüksek oranda H. pylori saptanması henüz kanıtlanmamış olsa da herediter geçiş ihtimalini akla getirmektedir (205). Ailesel ve çevresel risk faktörlerinin konu edildiği bir diğer çalışmada H. pylori saptanan çocukların %7.3'ünün ebeveynlerinde de H. pylori tesbit edilmiştir (206). Yılmaz ve ark.'nın Doğu Anadolu'da yaptıkları çalışmada ise yaşları 6 ay ile 17 yaş arası değişen asemptomatik çocuklarda H. pylori seroprevelansı %44 olarak belirlenmiş ve bu çocukların annelerinin %85.4, babalarının %76.3 oranında seropozitif olduğu saptanmıştır. Kız ve erkeklerde seroprevelans oranları bakımından fark saptanmamıştır (207). Cadranel ve ark. nın yaptıkları çalışmada da H. pylori pozitif saptanan olgularda cinsiyet açısından fark saptanmamıştır (208). Bizim çalışmamızda 1. gruptaki hastaların %16.1'inin 2. gruptaki hastaların %21.2'sinin ailesinde H. pylori enfeksiyonu mevcuttu. Benzer şekilde bizim çalışmamızda kız ve erkeklerde seroprevelans oranları bakımından fark yoktu. Hastalarımızın %48.4'ü erkek, %51.6'sı kız idi.

Üst GİS endoskopisi, hem H. pylori tanısının konulmasında gerekli olan doku örneğinin alınması için, hem de gastroduodenal patolojinin görülmesinde kullanılan invazif bir tanı yöntemidir (2, 209). Çocuklarda özellikle antrumda nodüler görünümün olması H. pylori enfeksiyonu için tipiktir. Yaş büyüdükçe H. pylori için tipik olan bu görünümün sıklığı azalır ve erişkinlerde hemen hemen hiç görülmez (125). Son zamanlarda çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada H. pylori pozitif 93 olgunun %29'unda mukozal hiperemi, %52'sinde mikronodüler görünüm, %19'unda ise normal mukoza görünümü saptanmıştır (210). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise

102 H. pylori pozitif olgunun %64.7'sinde antral nodularite, %5.9'unda antral hiperemi, %1.96'sında duodenal ülser, %27.5'inde normal endoskopik görünüm saptanmıştır (109). Bir diğer çalışmada endoskopi esnasında olguların %73.6'sında antral nodularite, %10'unda antral hiperemi, %13'ünde mide ülseri, %1.2'sinde duodenal ülser saptanmıştır (211). Bizim çalışmamızda 1. gruptaki hastaların %83.9'unda antral hiperemi, %12.9'unda antral nodularite, %3.2'sinde mide ülseri, %12.9'unda duodenum ülseri mevcuttu. 2. gruptaki hastaların ise %84.8'inde antral hiperemi, %12.1'inde antral nodularite, %3'ünde mide ülseri, %6.1'inde duodenum ülseri mevcuttu. Çocuklarda endoskopik olarak duodenum ve mide ülserine erişkinlere göre daha az sıklıkla rastlanır. Bunun nedeni antrumdaki H. pylori yoğunluğunun erişkinlere göre belirgin olarak daha az olmasıyla açıklanabilir (212).

H. pylori ile gastrointestinal semptomlar arasındaki ilişki net olmasa bile gastrointestinal semptomları olan H. pylori enfeksiyonlu çocuklara eradikasyon tedavisi önerilmektedir (9, 213, 214). Avrupa'da çocuklarda H. pylori eradikasyon tedavisinde birinci sırada PPI ve ikili antibiyotik olarak amoksisilin ve klaritromisini içeren üçlü tedavi kullanılmaktadır (215). Bununla birlikte çocuklar için en iyi tedavi yöntemini belirlemek adına yeterli çalışma bulunmamaktadır. Başta klaritromisin direnci olmak üzere H. pylori'ye karşı antibiyotik direnci son yıllarda gittikçe artmakta ve H. pylori eradikasyon oranlarında ciddi düşüşlere neden olmaktadır (216, 217).

Son araştırmalar klasik üçlü tedavi verilen çocuklarda H. pylori eradikasyonunun %75'in altında olduğunu bildirmektedir (12, 218).

Gelecekte etkili bir tedavi yöntemi oluşturmak için alternatif tedavi protokollerine halen ihtiyaç vardır.

Probiyotikler; pek çoğu yenilebilir, sağlığa faydalı canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır (14). Enterik bakterilere karşı dikkat çekici biçimde in vitro antibakteriyel etkileri kanıtlanmış, ayrıca insanlarda in vivo olarak H. pylori'nin eradikasyonunda rol oynadığı tespit edilmiştir (15, 16). Prebiyotikler ise; probiyotik bakterilerin büyümesini veya aktivitesini arttıran sindirilmeyen gıdalardır (22-24). Bizim çalışmamızda histopatolojik inceleme ile H. pylori pozitif saptanan hastalar randomize edilerek iki gruba ayrıldı. 1. gruba omeprazol ve ikili antibiyotik olarak amoksisilin ve klaritromisin içeren üçlü tedavi (klasik tedavi), 2. gruba klasik

tedaviye ek olarak Hindiba inülini ilaveli *Bifidobacterium lactis* verildi. Hindiba inülini ve *Bifidobacterium lactis*'in *H. pylori* eradikasyon tedavisindeki rolünün araştırılması amaçlandı.

Probiyotiklerin *H. pylori* inhibisyonu ile ilgili birtakım preklinik çalışmalar bulunmaktadır. Bunlara *Lactobacillus* ile yapılmış in vitro çalışmalar örnek olarak verilebilir. *L. acidophilus* CRL 639; anti-*H. pylori* aktivitesini otolizin (hücre parçalanmasından sonra salınan bir protein birleşigi) salgılayarak gösterir (219). *L. reuteri* ATCC 55730 *H. pylori*'nin büyümesini inhibe ederek etki gösterir (220). *Bacillus subtilis* 3 suşu bakteriyosin salgılayarak *H. pylori*'nin büyümesini inhibe eder (221). *L. acidophilus* LB, *L. casei* suşu Shirota ve *L. johnsonii* La1 laktik asit üreterek pH bağımlı mekanizma ile *H. pylori* üzerine inhibitör etki gösterir (222-224).

H. pylori'nin insan gastrik hücrelerinde MUCI ve MUC5A genlerinin ekspresyonunu baskıladıkları bilinmektedir (225). *L. plantarum* 299v suşunun ve *L. rhamnosus* GG'nin MUC 2 ve MUC 3 genlerinin ekspresyonunu arttırdıkları ve kolon hücre kültürlerinde ekstraselüler mün sekresyonunu arttırdıkları in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (226). Bu özellik bu suşların mide mukozasının permeabilitesini onarmasını ve *H. pylori* gibi patojenik bakterilerin adhezyonunu engellemesini açıklayabilir (227).

Bütün bu in vitro çalışmalar; *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisinde probiyotik kullanımının mümkün olabileceğini desteklemektedir. Ancak neden bazı probiyotik türleri *H. pylori* kolonizasyonunu değiştirmekte etkiliyken diğerlerinin etkili olmadığını tanımlamak için yapılan bir girişimde, Mukai ve ark., *Lactobacillus reuteri* ve *H. pylori*'nin varsayılan *H. pylori* glikolipid reseptör moleküllerine bağlanmasını incelemiştir. Test edilen dokuz *L. reuteri* türü arasında, sadece iki tanesinin *H. pylori* ile aynı glikolipid reseptörlere bağlandığını ve böylece *H. pylori*'nin bağlanmasını engellediğini göstermiştir (228).

Bizim çalışmamızda kullandığımız *Bifidobacterium lactis* ise *Bifidobacteria* ailesindendir. *Bifidobacteria* tercihen kolonda yerleşir ve asetik asitle beraber anaerobik koşullarda laktik asit üreterek alt GİS'in sağlığına katkıda bulunur. Bu yüzden *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*dan farklı olarak midede ve üst GİS'de *H. pylori* karşıtı bir probiyotik olarak yer alamamaktadır. Bununla birlikte bazı raporlar, *Bifidobacterium*'un *H. pylori* enfeksiyonunu ve gastrik mukozada hasar oluşumunu

engellediğini rapor etmişlerdir. Nagaoka ve ark. *Bifidobacterium bifidum* YIT 4007'nin sıçanlarda etanol ve asetik asitin indüklediği akut gastriti engellediğini rapor etmişlerdir (229). *B. bifidum* uygulanması, peptik ülser derecesinin daha ılımlı seviyelere gerilemesine ve *H. pylori* enfeksiyonunun kısıtlanmasına neden olmaktadır (230).

Wang ve ark. *B. Animalis* Bb12'nin *H. pylori*'nin in vitro gelişimini inhibe ettiğini ve bu suşu içeren yoğurtlar tüketildiğinde *H. pylori*'nin üreaz aktivitesini azalttığını rapor etmişlerdir (231). *B. bifidum* YIT 4007 içeren fermente edilmiş süt tüketimi insan florasındaki Enterobacteriaceae sayısını azaltır ki bunlardan *E. Coli* birçok moleküler hidrojen üretebilir (232, 233). Bu bize probiyotik *Bifidobacterium*'un midede moleküler hidrojen meydana gelişini değiştirebileceğini ve sonrasında *H. pylori* enfeksiyonunun şiddetini etkileyebileceğini düşündürebilir; çünkü *H. pylori* genel olarak intragastrik gazda saptanan moleküler hidrojeni enerji olarak kullanır (234, 235).

Probiyotikler *H. pylori* eradikasyonu üzerine etkisini hem immunolojik hem de immunolojik olmayan mekanizmalar ile gösterir. Mide mukoza bariyerini koruyarak *H. pylori* ile adhezyon için yarışır. Yan etkileri azaltarak tedaviye uyumu kolaylaştırır (236). Enfekte hastalarda *H. pylori* sürekli bir gastrik inflamasyona neden olur (237). Bu gastrik inflamasyondan Th-1 başta olmak üzere spesifik gastrik mukoza T hücreleri sorumludur (238). Th-2 sitokinleri ise gastrik inflamasyona karşı koruyucudur (239). Bu bulgular seçilmiş probiyotiklerin in vivo *H. pylori* üzerinde de etkisi olabileceğini göstermektedir. Biz çalışmamızda *Bifidobacterium lactis*'in *H. pylori* eradikasyonu, antibiyotik yan etkileri ve dispeptik semptomlar üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Probiyotikler ve *H. pylori* ile ilgili çocuklarda ve yetişkinlerde yapılmış çeşitli klinik çalışmalar da mevcuttur. Gastrik biyopsilerdeki *H. pylori* yoğunluğuna göre yetişkinlerde yapılmış üç çalışmada hastalara *L. johnsonii* La1, *L. acidophilus* La5 ve *Bifidobacterium lactis* Bb12 içeren yoğurt verilmiş; gastrik mukozadaki *H. pylori* kolonizasyonunda ve mukozal inflamasyonda azalma olduğu tesbit edilmiştir (231, 240, 241).

Cruchet ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise üre nefes testi ile *H. pylori* saptanmış 326 asemptomatik çocuk beş gruba ayrılmış. 1. ve 3. gruba *L. johnsonii* La1 ve *L.*

paracasei ST11, 2. ve 4. gruba ısı ile öldürülmüş *L. johnsonii* La1 ve *L. paracasei* ST11, 5. gruba plasebo 4 hafta boyunca verilmiş. Sonuçlar üre nefes testi ile değerlendirilmiştir. Diğer gruplarda belirgin bir eradikasyon farkı saptanmadığı halde *L. johnsonii* La1 alan grupta belirgin eradikasyon saptanmıştır (242).

Gotteland ve ark.'nın yaptığı randomize çalışmada; *H. pylori* pozitif asemptomatik 182 çocuk üç gruba ayrılmış. 1. gruba 8 gün klasik tedavi, 2. gruba 8 hafta inulin ilaveli *Saccharomyces boulardii* ve 3. gruba 8 hafta *L. acidophilus* LB verilmiş, sonuçlar üre nefes testi ile değerlendirilmiştir. Eradikasyon oranları sırasıyla %66, %12 ve %6.5 bulunmuş. Neticede *Saccharomyces boulardii*'nin *H. pylori* kolonizasyonunu engellemede gelecek vaad ettiği düşünülmüştür (243).

Sheu ve ark.'nın çalışmasında *H. pylori* tesbit edilen 138 çocuk randomize edilerek iki gruba ayrılmış; 1. gruba dörtlü tedavi, 2. gruba dörtlü tedavi ve *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* içeren yoğurttan 400cc/gün 4 hafta süresince verilmiş, probiyotik ilaveli grupta eradikasyon oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (244).

Sykora ve ark. çocuklarda *H. pylori* eradikasyonunda klasik tedaviyi *L. casei* DN -114 001 suşu içeren özel tasarlanmış süt ürünü ile birlikte vermişler ve probiyotik ilaveli grupta eradikasyonun daha yüksek olduğunu saptamışlardır (245).

Bunların yanında literatürde; 3 ay *B. Animalis* ve *L. casei*'nin, 20 gün *L. reuteri* ATCC 55730'un, 4 hafta *Saccharomyces boulardii*'nin ve 1 hafta *L. rhamnosus* GG'nin *H. pylori* tedavisine yardımcı olarak kullanıldığı ve *H. pylori* eradikasyonunda anlamlı farklara yol açmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (246-249).

H. pylori tedavisinde probiyotik takviyesinin bazı çalışmalarda eradikasyon oranlarını arttırdığını, bazı çalışmalarda da etki etmediğini görmekteyiz. Bunda verilen probiyotiğin cinsinin, miktarının ve tedavi verilen bölgedeki direnç düzeyinin etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Biz çalışmamızda *H. pylori* tedavisinde klasik üçlü tedaviye Hindiba inulini ilaveli *Bifidobacterium lactis* ekleyerek, bu sinbiyotik karışımın *H. pylori* eradikasyonundaki etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızda *H. pylori* eradikasyon kontrolünde üre nefes testi kullanıldı. Çocuklarda *H. pylori* eradikasyon kontrolünde öncelikle noninvazif testler

kullanılmaktadır. Üre nefes testi ve dışkı antijen testi bu amaçla en sık tercih edilen yöntemlerdir. Üre nefes testinin duyarlılığı %94, özgüllüğü %95 olup, eradikasyon kontrolünde noninvazif altın standart yöntemdir (250, 251). Ancak uyum sorunu nedeniyle küçük çocuklarda uygun şekilde yapılamaması, pahalı olması ve radyoaktif madde kullanılması, bu testin sınırlayıcı yönlerini oluşturmaktadır (29).

Çalışmaya alınan hiçbir hastada uyum problemi yaşanmadı. Eradikasyon tedavisi bitiminden 1 ay sonra tüm hastalara üre nefes testi yapıldı. 1. gruptaki hastaların %64.5'inde, 2. gruptaki hastaların %81.8'inde *H. pylori*'nin eradike edildiği saptandı. Sinbiyotik ilaveli grupta eradikasyon oranı daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bilindiği gibi neredeyse tüm antibiyotikler gastrointestinal floranın dengesini bozar ve başta ishal olmak üzere pek çok yan etkiye neden olur. Probiyotiklerin *H. pylori* tedavisinde antibiyotiklerin yan etkilerini azalttığı ve tedaviye tolerasyonu arttırdığı yönünde yapılmış araştırmalar mevcuttur. Bunlardan bahsedecek olursak Cremoni ve ark. 85 *H. pylori* pozitif asemptomatik hastayı 1 haftalık rabeprazol, klaritromisin ve tinidazolden oluşan üçlü tedavi sonrası randomize ederek dört gruba ayırmış; 7 gün boyunca 1. gruba *Lactobacillus GG*, 2. gruba *S. boulardii*, 3. gruba *Lactobacillus spp.* ile *Bifidobacteria* ve 4. gruba plasebo vermiştir. Tedavi süresince tüm probiyotik alan gruplarda plasebo alan gruba göre diarede ve tat alma bozukluğunda belirgin azalma saptanmış, tolerasyonun plasebo grubuna göre daha iyi olduğu görülmüştür. Fakat yan etkiler ve *H. pylori* eradikasyonu açısından gruplar arası fark saptanmamıştır (252).

Lionetti ve ark.'nın *H. pylori* tedavisinde 40 dispeptik semptomu olan çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada hastalar randomize edilerek iki gruba ayrılmış, 10 günlük amoksisilin, klaritromisin, tinidazol tedavisine ek olarak 20 günlük *L. reuteri* ATCC verilmiştir. Probiyotik ilaveli grupta epigastrik ağrı, abdominal gerginlik, geğirme ve ağız kokusunda belirgin azalma saptanmıştır (247).

Hurduc ve ark.'nın çalışmasında ise dispeptik semptomu olan ve *H. pylori* saptanan 90 hastanın 48'ine 1 haftalık omeprazol, amoksisilin, klaritromisin tedavisine ek olarak 4 hafta *S. boulardii* verilmiş ve probiyotik alan grupta tüm yan etkilerde belirgin azalma saptanmıştır (248).

Bunların yanında Szajewka ve ark. dispeptik semptomu olan *H. pylori* saptanan 66 hastanın 34'üne 1 haftalık omeprazol, amoksisilin, klaritromisin tedavisine ek olarak 1 hafta *L. rhamnosus* GG vermiş, plasebo grubu ve prebiyotik alan grup arasında yan etkiler açısından fark saptamamışlardır (249).

Maastricht IV uzlaşısı raporunda belli prebiyotiklerin ve probiyotiklerin yan etkileri azaltmada yardımcı tedavi olarak ümit verici sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (122).

Bizim çalışmamızda ise klasik üçlü tedavi alan grupta 1 hastada (%3.2) karın ağrısı, sinbiyotik ilaveli grupta yine 1 hastada (%3.0) ishal meydana geldi. Bu nedenle Hindiba inulini ilaveli *Bifidobacterium lactis*'in *H. pylori* eradikasyon tedavisinde yan etkiler üzerine olan etkisi değerlendirilemedi.

Probiyotikler ve *H. pylori* ile ilişkili dispeptik semptomlarla ilgili yapılmış bir çalışmada ise; 40 yetişkin hastaya *L. reuteri* ATCC 55730 verilmiş ve tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası gastrointestinal semptom skalasında plasebo ilaveli gruba göre belirgin düşüş olduğu saptanmıştır (253).

Mylyluoma ve ark.'nın *H. pylori* eradikasyon tedavisinde probiyotik ilavesinin tolerans ve etkinliğini saptamak için yaptıkları çalışmada; hastalara üçlü tedavi ile probiyotik tedavisi (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99 ve *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermani* JS) veya plasebo verilmiş. Probiyotik verilen grupta tedaviyle ilişkili semptom daha az saptanmış, ancak eradikasyon oranları açısından fark saptanmamıştır (254).

Nista EC ve ark., *H. pylori* tedavisinde *Bacillus clausii* 'yi kullanmışlardır. Çalışmalarında 120 *H. pylori* pozitif hasta randomize edilerek 2 gruba ayrılmış. 1. gruba 7 gün rabeprazol, klaritromisin ve amoksisilinden oluşan klasik tedavi ve 14 gün *B. clausii*, 2. gruba 7 gün klasik tedavi ve 14 gün plasebo verilmiş. *B. clausii* ile tedavi edilen grupta bulantı, ishal ve epigastrik ağrının daha az olduğu, ancak eradikasyon oranları bakımından iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır (255).

Cindoruk ve ark.'nın 14 günlük klaritromisin, amoksisilin, lansoprazol tedavisine *Saccharomyces boulardii* ilave ederek yaptıkları çalışmada; plasebo ilave edilen gruba göre probiyotik ilaveli grupta hem *H. pylori* eradikasyon oranlarının daha yüksek, hem de dispeptik semptom skalasının tedavi öncesi döneme göre belirgin düşük olduğu saptanmıştır (256).

Bizim çalışmamızda semptomlarda değişiklik değerlendirildiğinde ise klasik üçlü tedavi alan gruptaki hastaların %12.9'unun semptomlarında değişiklik olmadığı, %35.5'inin semptomlarında hafif azalma olduğu, %51.6'sının semptomlarının belirgin azalma olduğu saptandı. Sinbiyotik ilaveli klasik tedavi alan hastaların ise %3'ünün semptomlarında değişiklik olmadığı, %21.2'sinin semptomlarında hafif azalma olduğu, %75.8'inin semptomlarında belirgin azalma olduğu saptandı. Bu bulgulara dayanarak gruplar arası istatistiksel fark saptanmasa bile, Hindiba inulini ilaveli *Bifidobacterium lactis*'in *H. pylori* tedavisinde dispeptik semptomları azaltmada gelecek vaat ettiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Probiyotiklerin *H. pylori* enfeksiyonunda faydalı olup olmadığı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Antibiyotik dirençli *H. pylori* suşları için alternatif bir çözüm olabilirler. Bunun yanında hiçbir çalışmada %100 eradikasyon bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda 5 milyar CFU *Bifidobacterium lactis* + 900 mg Hindiba inulini'nin *H. pylori* eradikasyonundaki etkisi değerlendirildi. Klasik tedavi ve Hindiba inulini ilaveli *Bifidobacterium lactis* tedavisi ile *H. pylori* enfeksiyon eradikasyon oranı daha yüksek olmasına rağmen iki tedavi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tedavi sonrası dispeptik semptomlardaki değişiklik bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Eradikasyon oranlarını yükseltmek için; alınan bakteri sayısı, günde kaç kez alındığı, yemeklerden önce mi, yemek esnasında mı, yemek sonrasında mı tüketmenin daha doğru olduğu, verilmesi gereken süre vb. pek çok sorunun cevaplandırılması gerekmektedir. Bu konuda daha geniş sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

H. pylori enfeksiyonu olan toplam 64 hastadan oluşan çalışmamızın sonucunda;

1. Klasik üçlü tedavi verilen 1. grup toplam 31 hastadan oluşmaktaydı. Olguların 17'si (%54.8) erkek, 14'ü (%45.2) kızdı.

2. Klasik tedavi ve hindiba inülini ilaveli Bifidobacterium lactis verilen 2. grup toplam 33 çocuktan oluşmaktaydı. 14'ü (%42.4) erkek, 19'u (%57.6) kızdı.

3. Her iki grupta cinsiyet açısından fark yoktu ($p=0.459$).

4. Çalışma grubumuzun yaş ortalamaları 1. grubun 11.3 ± 0.5 yıl, 2. grubun 11.2 ± 0.5 yıldır. Her iki grupta yaş ortalamaları açısından fark yoktu ($p=0.893$).

5. Her iki grup arasında vücut ağırlığı ve boy ortalamaları açısından fark yoktu ($p=0.393$, $p=0.711$).

6. İki farklı tedavi grubunun başvuru semptomları karşılaştırıldığında; en sık yakınma karın ağrısıydı. 1. gruptaki hastaların 27'sinde (%87.1), 2. gruptaki hastaların 32'sinde (%97) karın ağrısı mevcut idi. Karın ağrısı bakımından gruplar arası fark anlamlı değildi ($p=0.190$). 1. gruptaki hastalarda ortalama 13.8 aydır, 2. gruptaki hastalarda ortalama 13.7 aydır karın ağrısı mevcut idi. Ağrı süreleri bakımından da gruplar farklı değildi ($p=0.765$).

7. Karın ağrısı 1. grupta 11 hastada (%40.7), 2. grupta 14 hastada (%43.8) olmak üzere en sık epigastrik bölgede lokalize idi. Uykudan uyandıran ağrı 1. grupta 13 hastada (%48.1), 2. grupta 14 hastada (%43.8) bildirildi.

8. Karın ağrısından sonra en sık görülen 2. gastrointestinal semptom mide bulantısı olup 1. grupta 20 hastada (%64.5), 2. grupta 20 hastada (%60.6) mevcut idi. Gastrointestinal kanamayla başvuranlar ise 1. grupta 2 hasta (%6.5), 2. grupta 3 hasta (%9.1) idi.

9. 1. gruptaki hastaların 12'sinin (%38.7) ailesinde ülser, 5'inin (%16.1) ailesinde H. pylori enfeksiyonu mevcut idi. 2. gruptaki hastaların ise 8'inin (%24.2) ailesinde ülser, 7'sinin (%21.2) ailesinde H. pylori enfeksiyonu mevcut idi. Gruplar arası fark anlamlı değildi ($p=0.328$, $p=0.841$).

10. 1. gruptaki hastaların 20'sinde (%64.5), 2. gruptaki hastaların 23'ünde (%69.7) patolojik fizik muayene bulgusu saptanmadı. En sık saptanan patolojik fizik muayene bulgusu ise 1. gruptaki hastaların 4'ünde (%12.9) mevcut olan batında

epigastrik bölge dışında karın hassasiyeti iken, 2. gruptaki hastaların 5'inde (%15.2) mevcut olan epigastrik hassasiyetti. Fizik muayene bulguları açısından gruplar farklı değildi ($p=0.177$).

11. Endoskopik bulgular değerlendirildiğinde her iki grupta kardiya, fundus ve korpusta çok önemli endoskopik bulguya rastlanmadı.

12. Antrumda her iki grupta da en sık görülen endoskopik bulgu antral hiperemi olup 1. grupta 26 hastada (%83.9), 2. grupta 28 hastada (%84.8) saptandı. Antral nodularite ise 1. grupta 4 hastada (%12.9), 2. grupta 4 hastada (%12.1) saptandı.

13. 1. gruptaki hastaların 1'inde (%3.2) antrumda ülser, 4'ünde (%12.9) duodenumda ülser saptanırken, 2. gruptaki hastaların 1'inde (%3.0) antrumda ülser, 2'sinde (%6.1) duodenumda ülser saptandı.

14. Çalışmaya alınan her iki grupta tedavi süresini ve tedavi bitiminden sonraki 1 aylık süreyi tamamladı. 1. grupta 1 hastada (%3.2) karın ağrısı, 2. grupta yine 1 hastada (%3.0) ishal meydana geldi ($p=1.000$)

15. Eradikasyon tedavisi bitiminden 1 ay sonra tüm hastalara üre nefes testi yapıldı. 1. gruptaki 31 hastanın 20'sinde (%64.5), 2. gruptaki 33 hastanın 27'sinde (%81.8) H. pylori'nin eradike edildiği saptandı. 2. grupta eradikasyon oranı daha yüksek olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.199$).

16. Semptomlarda değişiklik değerlendirildiğinde 1. gruptaki hastaların 4'ünün (%12.9) semptomlarında değişiklik olmadığı, 11'inin (%35.5) semptomlarında hafif azalma olduğu, 16'sının (%51.6), semptomlarının belirgin azalma olduğu saptandı. 2. gruptaki hastaların ise 1'inin (%3) semptomlarında değişiklik olmadığı, 7'sinin (%21.2) semptomlarında hafif azalma olduğu, 25'inin (%75.8) semptomlarında belirgin azalma olduğu saptandı. Semptomlardaki değişiklik açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.093$).

17. Klasik tedaviye eklenen Bifidobacterium lactis ve Hindiba inülininin, tek başına verilen klasik tedaviye üstünlüğü saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

- 1- Lehours P, Yılmaz O. Epidemiology of Helicobacter Pylori Infection. Ed: Graham DY, The year in Helicobacter 2007; Helicobacter 12 (Supplement 1):1-53.
- 2- Czinn SJ. Helicobacter pylori infection; detection, investigation and management. J Pediatr 2005; 146:S21-6.
- 3- Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N England J.Med 2002;347:1175-86.
- 4- Go MF. Review article: natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16:3–15.
- 5- Us D, Hascelik G. Seroprevalance of Helicobacter pylori in an asymptomatic Turkish population. J Infect 1998; 37:148-180.
- 6- Gurakan F, Kocak N, Yuce A. Helicobacter pylori serology in childhood. Turk J Pediatr 1996; 38(3):329-34.
- 7- Ozen A, Ertem D, Pehlivanoğlu E. Natural history and symptomatology of Helicobacter pylori in childhood and factors determining the epidemiology of infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42:398-404.
- 8- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Eng J Med. 1991; 325:1127-1131.
- 9- Drumm B, Koletzko S, Oderda G, et al. Helicobacter pylori infection in children: report of a consensus conference held in Budapest, September 1998. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 30:207-213.
- 10- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56:772-781.

- 11- Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35:229-247.
- 12- Oderda G, Schherbakov P, Bontems P, et al. Results from the Pediatric European Register for Treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter* 2007; 12:150-156.
- 13- Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Savaş MC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: An epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006; 11:1960-1966.
- 14- Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol.* 1998; 39:237-238.
- 15- Urdaci M, Bressollier P, Pinchuk I. *Bacillus clausii* probiotic strains: Antimicrobial and Immunomodulatory Activities. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38(suppl 2):86-90.
- 16- Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol.* 2004; 38:288-292.
- 17- Erickson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr.* 2000; 130(2S Suppl):403S-409S.
- 18- Solis PB, Lemonnier D. Induction of 2'-5' A synthetase activity and interferon in humans by bacteria used in dairy products. *Eur Cytokine Netw.* 1991; 2(2):137-140.
- 19- Kitizawa H, Tomioka Y, Matsumura K, et al. Expression of mRNA encoding IFN alpha in macrophages stimulated with *lactobacillus gasseri*. *FEMS Microbiol Lett.* 1994; 120:315-321.
- 20- Yasui H, Ohwaki M. Enhancement of immune response in Peyer's patch cells cultured with *Bifidobacterium breve*. *J Dairy Sci.* 1991; 74:1187-1195.
- 21- Mitsuoka T. Significance of dietary modulation of intestinal flora and intestinal environment. *Biosc Microflora.* 2000; 19:15-25.

- 22- Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a joint FAO/WHO Working Group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Available at: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>. Accessed October 1, 2002.
- 23- Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Available at: www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf. Accessed October 1, 2001.
- 24- Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007; 137(3 suppl 2):830S-837S.
- 25- Krientz W. Über das Auftreten von spirochäten verschiedener Form in Mageninhalt bei Carcinoma Ventriculi. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 28:872.
- 26- Doenges JL. Spirochetes in Gastric Glands of Macacus Rhesus and Humans without Definite History of Related Diseases. *Proc Soc Exp Biol Med* 1938; 38:536-538.
- 27- Freedberg AS, Baron LE. The Presence of Spirochetes in Human Gastric Mucosa. *Am J Dig Dis* 1940; 7:443-445.
- 28- Marshall BJ and Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. 1984; *Lancet* 1311-1315.
- 29- Goodwin CS. How *Helicobacter pylori* acquired its name, and how it overcomes gastric defence mechanisms. *J. Gastroenterol Hepatol* 1994; 9(1):1-3.
- 30- NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272:65-69.

- 31- IARC Working Group on the Evolution of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1994; 61:1-241.
- 32- Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100(5A):12S-17S.
- 33- Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33-39.
- 34- Hunt RH, Sumanac K, Huang JQ. Review article: should we kill or should we save *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 1:51.
- 35- Webb PM, Knight T, Greaves S, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308:750.
- 36- Kivi M, Johansson AL, Reilly M, et al. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133:645.
- 37- Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178:1089.
- 38- Rothenbacher D, Bode G, Berg G, et al. Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection in preschool children: a population based study from Germany. *Int J Epidemiol* 1998; 27(1):135-141.
- 39- Dore MP, Malaty HM, Graham DY, et al. Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Infection among Children in a Defined Geographic Area. *Clin Infect Dis* 2002; 35(3):240-245.
- 40- The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341:1359-1362.

- 41- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338:1175.
- 42- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330:1267.
- 43- Eck M, Schmausser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. Gastroenterology 1997; 112:1482.
- 44- Chang CS, Chen LT, Yang JC, et al. Isolation of a Helicobacter pylori protein, FldA, associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. Gastroenterology 1999; 117:82.
- 45- Mazzucchelli L, Blaser A, Kappeler A, et al. BCA-1 is highly expressed in Helicobacter pylori-induced mucosa-associated lymphoid tissue and gastric lymphoma. J Clin Invest 1999; 104:R49.
- 46- Stolte M, Kroher G, Meining A, et al. A comparison of Helicobacter pylori and H. heilmannii gastritis. A matched control study involving 404 patients. Scand J Gastroenterol 1997; 32:28.
- 47- Lin WC, Tsai HF, Kuo SH, et al. Translocation of Helicobacter pylori CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Cancer Res 2010; 70:5740.
- 48- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1993; 342:575.
- 49- Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of Helicobacter pylori-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? Blood 1996; 87:1255.

- 50- Weber DM, Dimopoulos MA, Anandu DP, et al. Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1994; 107:1835.
- 51- Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122:767.
- 52- Carlson SJ, Yokoo H, Vanagunas A. Progression of gastritis to monoclonal B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of *Helicobacter pylori*. *JAMA* 1996; 275:937.
- 53- Steinbach G, Ford R, Globler G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:88.
- 54- Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53:34.
- 55- Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoğlu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003; 45(2):114-22.
- 56-Sökücü S, Süoğlu ÖD, Türkkân E, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with gastrointestinal symptoms and evaluation of serology. *Turk J Pediatr* 2002; 44(2):102-8.
- 57- Doğancı T, Kansu A, Doğancı L, et al. 6 ay-5 yaş arası çocuklarda *H. pylori* seroprevalansı. *Turk J Gastroenterol* 1998; 2:138-145.
- 58- Akamatsu T, Tabata K, Hirong M, et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection via flexible fiberoptic endoscopy. *Am J Infect Control* 1996; 24(5) 396-401.

- 59- Hulten K, Han SW, Enroth H, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110:1031.
- 60- Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, et al. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiol Infect* 2006; 134:439.
- 61- Queralt N, Bartolomé R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* 2005; 98:889.
- 62- Hardo PG, Tugnait A, Hassan F, et al. *Helicobacter pylori* infection and dental care. *Gut* 1995; 37:44.
- 63- Malaty HM, Evans DJ Jr, Abramovitch K, et al. *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1728.
- 64- Vilhoite SL, Ferguson DA Jr, Soike DR, et al. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies among nurses. *Arch Intern Med* 1993; 153:708-712.
- 65- Malaty HM, Graham DY, Klein PD, et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in families of healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:927.
- 66- Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal -oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:85-91.
- 67- Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* clinical microbiology reviews 1997; 720-741.
- 68- Goodwin CS, Worsley BY. Microbiology of *Helicobacter pylori* *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5-19.
- 69- Owen RJ and Farthing M. *Helicobacter* species classification and identification. *British Medical Bulletin*, London. 1998; Royal Society of Medicine Press Limited:17-31.

- 70- Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:21-42.
- 71- The European *Helicobacter pylori* Study Group: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report *Gut* 1997; 41:8-13.
- 72- Dzierzanowska-Fangrat K, Rozynek E, Celińska-Cedro D, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:230-234.
- 73- Marshall BJ, Goodwin CS. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett* 1984; 24:83-88.
- 74- Chelimsky G, Blanchard SS, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* in children and adolescents. *Adolesc Med Clin* 2004; 15: 53-66.
- 75- Wotherspoon AC. A critical review of the effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric MALT lymphoma. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2:494-498.
- 76- Graham JR. *Helicobacter pylori*: human pathogen or simply an opportunist? *Lancet* 1995; 345:1095-7.
- 77- Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547.
- 78- Satin B, Del Giudice G, Della Bianca V, et al. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med* 2000; 191: 1467- 1476.
- 79- Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10: 14-20.
- 80- Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117:60-69

- 81- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1991; 324:1175-1186.
- 82- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:449-490.
- 83- Chelimsky G, Blanchard SS, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* in children and adolescents. *Adolesc Med Clin* 2004; 15:53-66.
- 84- Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388:539-547.
- 85- Lu H, Hsu PI, Graham DY, et al. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005; 128:833-848.
- 86- Van-Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA* and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115:58-66.
- 87- Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992; 102:720-7
- 88- Nomura AMY, Perez-Perez GI, Lee J, et al. Relationship between *H. pylori cagA* status and risk of peptic ulcer disease. *Am J Epidemiol* 2002; 155:105-9.
- 89- Das JC, Paul N. Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter*. *Indian J Pediatr* 2007; 74:287-290.
- 90- Fan XG, Chua A, Li TG, et al. Survival of *Helicobacter pylori* in milk and tap water. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1096-8.
- 91- Leung WK, Siu KL, Kwok CK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2881-2884.
- 92- Saltık İN, Demir H, Koçak N. Functional dyspepsia in Turkish children. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21:235.

- 93- MacArthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in childhood. *JAMA* 1995; 273:729-34.
- 94- Rowland M, Bourke B, Drumm B. *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer Disease Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. Kleinman RE, Goulet OJ, Sanderson IR, et al. Volume 1, Hamilton. 2008. BC Decker Inc, 2008: 140-151.
- 95- Chelimsky G, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection in children: update. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 460–462.
- 96- Farkkila M, Sarna S, Valtonen V, et al. Does the 'test-and-treat' strategy work in primary health care for management of uninvestigated dyspepsia? A prospective two-year follow-up study of 1552 patients. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:327-335.
- 97- Goggin N, Rowland M, Imrie C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. *Arch Dis Child* 1998; 79:502-505.
- 98- Huang FC, Chang MH, Hsu HY, et al. Long-term follow-up of duodenal ulcer in children before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:76-80.
- 99- Gisbert JP, Pajares JM, Losa C. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: friends or foes? *Hepatogastroenterology* 1999; 46:1023-9.
- 100- Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997; 41:277-80.
- 101- Campbell DI, Thomas JE. *Helicobacter pylori* infection in pediatric practice. *Arc Dis Child Educ Pract Ed* 2005; 90:25-30.
- 102- Usta Y, Saltık-Temizel İN, Özen H. Gastric atrophy and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:548.
- 103- Sood MR, Joshi S, Akobeng AK, et al. Growth in children with *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1025-1028.

- 104- Nilsson HO, Pietroiusti A, Gabrielli M, et al. Helicobacter pylori and extragastric diseases--other Helicobacters. *Helicobacter* 2005; 10: 54-65.
- 105- Demir H, Saltık IN, Yüce A, et al. Is there any relation between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia in children with celiac disease? *Helicobacter* 2004; 9:284.
- 106- Özçay F, Demir H, Özen H, et al. Normal growth in young children with Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:102.
- 107- Demir H, Saltık IN, Koçak N, et al. Subnormal growth in children with Helicobacter pylori infection. *Arch Dis Child* 2001; 84:89-90.
- 108- Yetgin S, Demir H, Arslan D, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection effectivity during childhood. *Am J Hematol* 2005; 78:318.
- 109- Ozcay F, Kocak N, Saltik Temizel IN, et al. Helicobacter pylori infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004; 9(3):242-248.
- 110- Hino B, Eliakim R, Levine A, et al. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:519-523.
- 111- Megraud F. European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori. Comparison of non-invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005; 146:198-203.
- 112- Sandıkçı M. Gastrit, peptik ülser ve H.pylori. Willke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 787-92.
- 113- Megraud F. How should Helicobacter pylori infection be diagnosed? *Gastroenterology* 1997; 113(Suppl 6):S93-8.

- 114- Gold BD, Colletti RB, Abbott M, et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:490-7.
- 115- Kolho KL, Korhonen J, Verkasalo M, et al. Helicobacter pylori serology at diagnosis and follow up of biopsy verified infections in children. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:177-82.
- 116- Kato S, Furuyama N, Ozawaka K, et al. Long term follow up study of serum immunoglobulin G and immunoglobulin A antibodies after Helicobacter Pylori eradication. *Pediatrics* 1999; 104:e22.
- 117- Perez-Perez GI, Cutler AF, Blaser MJ. Value of serology as a non-invasive method to evaluate the efficacy of treatment in Helicobacter pylori infection. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1038-43.
- 118- Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, et al. Analysis of serum antibody profile against H.pylori VacA and CagA antigens in Turkish patients with duodenal ulcer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6869-73.
- 119- Gatta L, Ricci C, Tampieri A, et al. Non-invasive techniques for the diagnosis of H.pylori infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:489-496.
- 120- Ishihara S, Kaji T, Kawamura A, et al. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting Helicobacter pylori in stools after eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:611-614.
- 121- Makristathis A, Barousch W, Pasching E, et al. Two enzyme immunoassay and PCR for detection of Helicobacter pylori in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *American Society for Microbiology* 2000; 3710-3714.

- 122- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European Helicobacter Study Group (EHSg). Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-664.
- 123- Squires RH Jr, Colletti RB. Indications for pediatric gastrointestinal endoscopy: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:107-110.
- 124- Hargrove CB, Ulshen MH, Shub MD. Upper gastrointestinal endoscopy in infants: diagnostic usefulness and safety. *Pediatrics* 1984; 74:828-831.
- 125- Ashorn M. What are the specific features of Helicobacter pylori gastritis in children? *Ann Med* 1995; 27:617-620.
- 126- Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2005; 10:5-13.
- 127- McNulty CA, Dent JC, Uff JS, et al. Detection of Campylobacter pylori by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. *Gut* 1989; 30:1058-1062.
- 128- Tseng CA, Wang WM, Wu DC. Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci* 2005; 50:449-452.
- 129- Said RM, Cheah PL, Chin SC, Goh KL. Evaluation of a new biopsy urease test: Pronto Dry, for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:195-199.
- 130- Dixon MF. Histological responses to Helicobacter pylori infection: gastritis, atrophy and preneoplasia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:467-486.
- 131- Jaime R, Noriega Z, Francisco J, et al. Diagnostic Utility of Invasive Tests and Serology for the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Different Clinical Presentations *Archives of Medical Research* 2006; 37:123-128

- 132- Gomollon J, Ducons A, Santolaria S, et al. Breath test is very reliable for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in real clinical practice Digestive and Liver Disease. 2003; 9:612-618.
- 133- Köksal F. *H.pilori* tanısında mikrobiyolojik yaklaşım. *H.pilori* sempozyumu Ankara 2005; 28-48.
- 134- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species, In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 2557-67.
- 135- Rüssmann H, Kempf VA, Koletzko S, et al. Comparison of fluorescent in situ hybridization and conventional culturing for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39:304-308.
- 136- Oleastro M, Menard A, Santos A, et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2001; 39:304-308.
- 137- Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med* 2004; 117:30S-35S.
- 138- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *helicobacter pylori* infection—the Maastricht consensus report. The European *helicobacter pylori* study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:1–2.
- 139- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59:1143–1153.
- 140- Howden CW, Hunt RH. Recommendation based on “Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* infection”. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2330-8.
- 141- Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133:985-1001.

- 142- Miehle S. Antimicrobial therapy of peptic ulcer. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 8(3):171-8.
- 143- Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, et al. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agent Chemother* 2002; 46(7):2229-33.
- 144- Moder KA, Layer F, König W, et al. Rapid screening of Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* by prosequencing. *J Med Microbiol* 2007; 56:1370-76.
- 145- Wu JY, Kim JJ, Reddy R, et al. Tetracycline-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates with and without mutations in 16S rRNA-encoding genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(2):578-83.
- 146- Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, et al. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(12):3942-44.
- 147- Hoffman PS, Goodwin A, Johnsen J, et al. Metabolic activities of metronidazole-sensitive and resistant strains of *Helicobacter pylori*: repression of pyruvate oxido-reductase and expression of isocitrate lyase activity correlate with resistance. *J Bacteriol* 1996; 178:4822-29.
- 148- Miwa H, Misawa H, Yamada T, et al. Clarithromycin resistance, but not CYP2C-19 polymorphism has a major impact on treatment success in 7-day treatment regimen for cure of *H.pylori* infection: A multiple logistic regression analysis. *Dig Dis Sci* 2001; 46:2445-2450.
- 149- Kalach N, Benhamou PH, Bergeret M, et al. Clarithromycin resistance and eradication of *Helicobacter pylori* in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2134-2135.
- 150- Gerrits MM, van Vilet Arnoud HM, Kuipers EJ, et al. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance; molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:699-709.

- 151- Gibson GR. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:287-98.
- 152- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125:1401-12.
- 153- Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2suppl):361-4.
- 154- FAO/WHO. Report on Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Acid Bacteria 2001.
- 155- Kullen MJ, Bettler J. The delivery of probiotics and prebiotics to infants. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(1):55-74
- 156- Michail S, Sylvester F, Fuchs G, et al. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(4):550-557.
- 157- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6): 1256-64; quiz 1446-7.
- 158- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, et al. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(5):454-475.
- 159- Agostini C, Axelsson I, Braegger C, et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(4):365-374.
- 160- Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agent. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(6):1147S-1151S
- 161- Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. The role of probiotics in gastrointestinal disease. *Nutr Clin Pract* 2003; 18(6):507-516.

- 162- Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Winjkooop I, et al. Immunity and probiotics. *Immunol Today* 1999; 20:387-90.
- 163- Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int J Food Microbiol* 1998; 42:39-44.
- 164- Cross ML. Immunoregulation by probiotic lactobacilli: pro-Th1 signals and their relevance to human health. *Clin Appl Immunol Reviews* 2002; 34 (suppl 21):S37-43.
- 165- Varla O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1634-40.
- 166- Salminen S, Matilla-Sandholm T. Screening effective probiotic strains. *Biosci Microflora* 1996; 15:61-7.
- 167- Cross ML, Ganner A, Teilab D, et al. Patterns of cytokine induction by gram-positive and gram-negative probiotic bacteria. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2004; 42:173–80.
- 168- von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(4):695–701.
- 169- Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care* 2003; 17:277-283.
- 170- Sanders ME. Probiotics: considerations for human health. *Nutr Rev* 2003; 61:91-99.
- 171- Caicedo RA, Schanler RJ, Li N, et al. The developing intestinal ecosystem: implications for the neonate. *Pediatr Res* 2005; 58:625-628.
- 172- Vanderhoof JA, Young RJ. Current and potential uses of probiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(Suppl 3):33-37.

- 173- Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:318-325.
- 174- Petrof EO, Kojima K, Ropeleski MJ, et al. Probiotics inhibit nuclear factor-kappaB and induce heat shock proteins in colonic epithelial cells through proteasome inhibition. *Gastroenterology* 2004; 127:1474-1487.
- 175- Schaible UE, Kaufmann SH. A nutritive view on the host pathogen interplay. *Trends Microbiol* 2005; 13:373-380.
- 176- Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation and the gut. *Gut* 2005; 54:317-320.
- 177- Marteau P, Seksik P, Lepage P, et al. Cellular and physiological effects of probiotics and prebiotics. *Mini Rev Med Chem* 2004; 4:889-896.
- 178- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2009; 9:15.
- 179- Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(2):155-68.
- 180- Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369:1614–1620.
- 181- Elahi B, Nikfar S, Derakhshani S, et al. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2007; 53:1278–1284.
- 182- Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is *Lactobacillus rhamnosus* GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: A systematic review. *Digestion* 2005; 72:51–56.

- 183- Dendukuri N, Costa V, McGregor M, et al. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173(2):167-70.
- 184- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:374–82.
- 185- Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, et al: Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2002; 34(suppl 2):S81-S83.
- 186- Felley C, Michetti P. Probiotics and *Helicobacter pylori*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:785-791.
- 187- Hamilton-Miller JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:360-366.
- 188- Commane DM, Shortt CT, Silvi S, et al. Effects of fermentation products of pro and prebiotics on trans-epithelial electrical resistance in an in vitro model of the colon. *Nutr Cancer* 2005; 51(1):102-109.
- 189- Falony G, Vlachou A, Verbrugghe K, et al. Cross-feeding between *Bifidobacterium longum* BB536 and acetate-converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(12):7835-41.
- 190- Selimoglu MA, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children living in eastern Turkey. *Pediatr Int* 2002; 44(6):666-9.
- 191- Mitchell HM, Li YY, Hu PJ et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992; 166:149-153
- 192- Banatvala N, Mayo K, Megraud F, et al. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993; 168:219-21

- 193- Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:45-51
- 194- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339:896-7
- 195- Rothenbacher D, Brenner H. Burden of *Helicobacter pylori* and *H.pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes Infect* 2003; 5:693-703.
- 196- Frenck RW Jr, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect* 2003; 5:705-13
- 197- Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:43-57.
- 198- Working party of the european *Helicobacter* study group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 41(suppl 2):S1-9.
- 199- Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007; 12:275-278.
- 200- Gottrand F, Turck D. *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Pediatr* 1995; 2(6):573-579.
- 201- Singh M, Prasad KN, Yachha SK, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100(3):227-233.
- 202- Özen H, Dinler G, Akyön Y, et al. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001; 6:234-8.
- 203- Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, Tümay GT. Üst gastrointestinal kanama ile gelen çocuklarda *Helicobakter pylori* sıklığı. *Klinik gelişim* 1998; 11:465-8.

- 204- Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355:358.
- 205- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United states. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100:1495.
- 206- Wizla-Derambure N, Michaud L, Ategbo S, et al. Familial and community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(1):58-63.
- 207- Yılmaz E, Doğan Y, Gurgoze MK, et al. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *J Pediatr Child Health* 2002; 38:183-6.
- 208- Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P, et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection in children with a standardized and simplified 13 C-urea breth test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(3):275-280.
- 209- Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of *C.pylori* infections the gold standard and alternatives. *Rev Infect Dis* 1990; 12:107-14.
- 210- Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, et al. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:238-241.
- 211- Doğan Y, Barış S, Erkan T, Önal Z, Usta M, Çokuğraş FÇ, Kutlu T. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Yakınma, endoskopik bulgu, tanı yöntemleri ve tedavi sonrası eradikasyon oranlarının belirlenmesi. *Türk Ped Arş* 2007; 42:98-102.
- 212- Rowland M, Bourke B, Drumm B. *Helicobacter pylori* and peptic ulser disease. In *Pediatric gastrointestinal disease*.(Walker WA, Sherman PM, Goulet O, Schneider PL, Kleinmann RE, Sanderson IR eds)4th edition. BC Decker Ontario 2004; 491-512.

- 213- Ashom M, Rago T, Kokkonen J, et al. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:646-650.
- 214- Sykora J, Malan A, Zahlava J, et al. Gastric emptying of solids in children with *H.pylori*-positive and *H.pylori*-negative non-ulcer dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:246-252.
- 215- Oderda G. Results of data collected by the Pediatric European Register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter* 2003; 8:452.
- 216- Kobayashi I, Murakami K, Kato M et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45:4006-10.
- 217- Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004; 53(9):1374-1384.
- 218- Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol* 2004; 39:838-43.
- 219- Lorca GL, Wadström T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol* 2001; 42:39-44.
- 220- Johnson C, Dicksved J, Jonsson H, et al. Anti *Helicobacter pylori* activity among lactic acid bacteria isolated from gastric biopsies and strains of *Lactobacillus reuteri* (abstract) *Helicobacter* 2003; 8:473.
- 221- Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, et al. In vitro anti *Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3156-61.
- 222- Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, et al. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64:4573-80.

- 223- Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert MA, et al. Effect of frequent consumption of a Lactobacillus casei-containing milk drink in Helicobacter pylori-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:429-35.
- 224- Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, et al. Effect of whey-based culture supernatant of Lactobacillus acidophilus La 1 on Helicobacter pylori infection on humans. *Digestion* 1999; 60:203-9.
- 225- Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probiotics inhibit enteropathogenic E.coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276:941-50.
- 226- Mack DR, Ahrne S, Hyde L, et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52:827-33.
- 227- Lesbros-Pantoflickova D, Cortesy-Theulaz I, Blum AL. Helicobacter pylori and probiotics. *J Nutr* 2007; 137(suppl 2):812-8.
- 228- Mukai T, Asasaka T, Sato E, et al. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic lactobacillus reuteri. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 32:105-110.
- 229- Nagaoka M, Hashimoto S, Watanebe T, et al. Anti ulcer effects of lactic acid bacteria and their cell wall polysaccharides. *Biol Pharm Bull* 1994; 17:1012-17.
- 230- Yamamoto Y, Sakurabayasi S, Abe K, et al. Anti ulcer effects of Bifidobacterium bifidum YIT 4007. *Jpn Pharmacol Ther* 1994; 22:4743-4746.
- 231- Wang KY, Li SN, Liu CS, et al. Effects of ingesting Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt in subjects with colonized Helicobacter pylori. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3):737-741.

- 232- Asahara T, Shimizu K, Ohashi Y, et al. The effects of bifidobacteria-fermented milk on human urinary mutagenicity, which increases following ingestion of cooked ground beef. *J Intest Microbiol* 1999; 12:89-96.
- 233- Mc Kay LF, Holbrook WP, Eastwood MA. Methane and hydrogen production by human intestinal anerobic bacteria. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B* 1982; 90(3):257-260.
- 234- Olson JW and Maier RJ. Molecular hydrogen as an energy source for *Helicobacter pylori*. *Science* 2002; 298:1788-1790.
- 235- Urita Y, Ishihara S, Akimoto T, et al. Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach. *World J Gastroenterol* 2006; 12:3088-3091.
- 236- Franceschi F, Cazzato A, Nista EC, et al. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12:59-63.
- 237- Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalance of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321:1562-6.
- 238- Harris PR, Smythies LE, Smith PD, et al. Inflammatory cytokine mRNA expression during early and persistent *Helicobacter pylori* infection in nonhuman primates. *J Infect Dis* 2000; 181:783-6.
- 239- Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, et al. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4 but not IFN gamma, gene deficient mice. *J Immunol* 2000; 165:1022-9.
- 240- Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Dorta G, et al. Favorable effect of long term intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:805-13.

- 241- Felley CP, Cortesy-Theulaz I, Rivero JL, et al. Favourable effect of an acidified milk on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:25-9.
- 242- Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, et al. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition* 2003; 19(9):716-721.
- 243- Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, et al. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr* 2005; 94(12):1747-1751.
- 244- Sheu BS, Cheng HC, Kao AW, et al. Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:864-9.
- 245- Sykora J, Valeckova K, Amlerova J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:692-8.
- 246- Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N, et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition* 2006; 22:984-8
- 247- Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1461-8.
- 248- Hurdac V, Plesca D, Dragomir D, et al. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Pediatr* 2009; 98:127-31.

- 249- Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. Randomized, double blind, placebo controlled trial: effect of lactobacillus GG supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:431-6.
- 250- Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection-a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1001-1017.
- 251- Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. Review article: Invasive and non invasive tests for *Helicobacter pylori* infection-a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(S3):13-22.
- 252- Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2744–9.
- 253- Francavilla R, Linetti E, Castallaneta SP, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter* 2008; 13:127-134.
- 254- Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, et al. Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy - a placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1263-1272.
- 255- Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1181–8.
- 256- Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, et al. Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day Triple Anti-*Helicobacter pylori* Therapy: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Helicobacter* 2007; 12(4):309–316.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 08.03.2011
TOPLANTI NO : 2011/02

KARARLAR :

10 -Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-10-08/03 Protokol no'lu "Helicobacter Pylori Enfeksiyonlu Çocuklarda Klasik Tedaviye Eklenen Hindiba İnülini İlaveli Bifidobacterium Lactis'in Etkileri" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Hasan Üstün

Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı