

Çocuklarda *Helicobacter pylori*

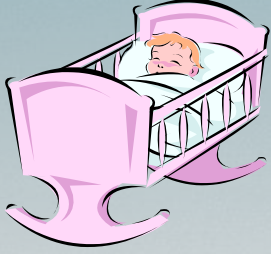
Prof. Dr. Yeşim Öztürk

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme
Uzmanı, İzmir

“Çocuk”

0-18 yaş

0-22-25 yaş..



yesimozturk.com

Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu erişkinlerden farklıdır:



- prevalansı
- kliniği, komplikasyon oranı
- gastrik malignansilerin ~ yokluğu
- tanısal testlerde ve ilaçlarda yaşa özgü problemler
- yüksek oranda antibiyotik direnci

Patofizyoloji-1

H. pylori enfeksiyonu dünya genelinde mide kanseri nedeni

Çocuklarda *H. pylori* ilişkili malignensiler çok nadir!



- Malignite gelişimini etkileyen faktörler:
 - Enfeksiyonun yaşı
 - Bakteriyel genotip
 - Konağın immun yanıtı
 - Konağın genetiği

Patofizyoloji-2



- Çocuklarda ağır mide mukozası iltihabı yapan *H. pylori* genotipleri:
 - ***cagA*, *vacAs1*** ve ***babA***
 - Kolombiya örneği-mide ca.?



- ***iceA1*** allel, peptik ülser ve duodenal ülserde önemli, mide kanseri ile ilişkisi?

Patofizyoloji-3

- ***H. pylori* yüzeyindeki Lewis kan grubu epitopları**



advers otoimmün yanıt

- **1,6-glukan**

H. pylori'nin kolonizasyonunu kolaylaştırma ve antijenik farklılaşmayı sağlama

- **Th17 ve Treg-ilişkili sitokin yanıtı çocukta farklı**

Patofizyoloj-4

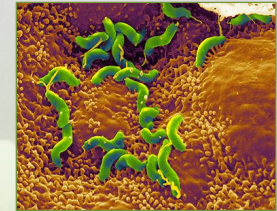
- Konağın genetik özellikleri
 - Çocuklarda **IL-1B-511TT/31CC genotype:**
daha ağır GİS hastalıklarında risk faktörü



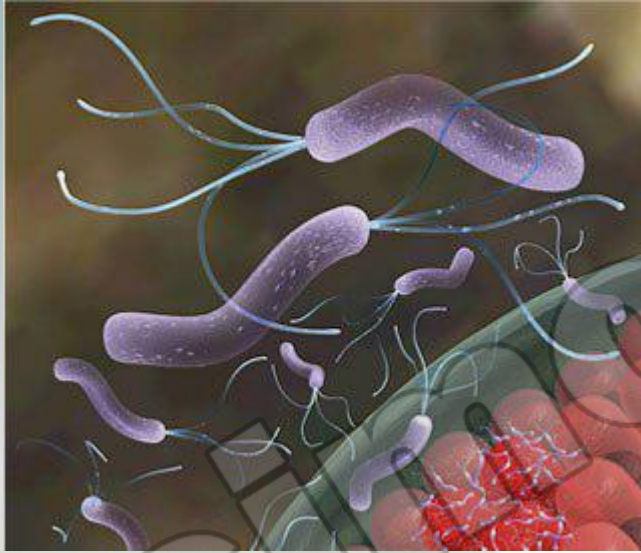
- Peptik ülserli çocuklardan elde edilen ***H. pylori* suşlarının proteomu** non-ülser dispepsili çocuklardan elde edilen *H. pylori* suşlarının proteomundan çok farklı. **Pediyatrik ülserojenik *H. pylori* suşlarının proteom profili:**

İyi bilinen virulans faktörlerinin yanı sıra

- *motilitesi daha fazla,*
- *antioksidan defans mekanizmaları artmış,*
- *aromatik amino asit sentez ve metabolizması var*

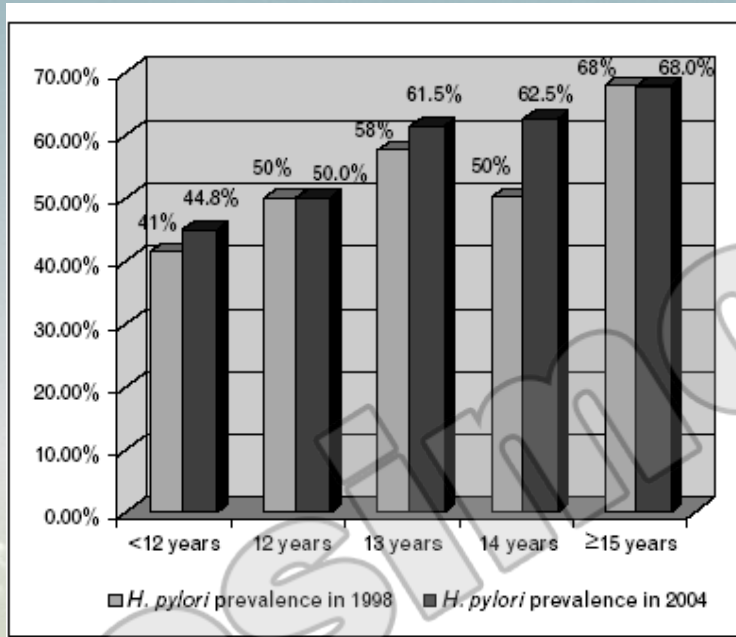


Epidemiyoloji-Bulaş



- Kuzey Amerika ve Avrupa'da son 10 yılda *H. pylori* enfeksiyonunun epidemiyolojisi değişti. Kuzey ve batı Avrupa'da çocuk ve ergenlerde prevalansı %10'lara düştü.
- Ancak doğu Avrupa, güney Avrupa, Meksika, Afrika ve birçok Asya ülkesinde ve kuzey Amerika Aborjinlerinde hâlâ yüksek oranda

Epideyoloji-Bulaş



- Ülkemizde,
 - Çocuklarda enfeksiyon oranı %70
 - > %50, 10 yaşından önce enfekte
 - Çocuklarda *H. pylori* kazanımı eliminasyonundan 2.5 kat ↑

Epidemiyoloji ve Bulaş

- *H. pylori* genellikle **hayatın ilk yılında** bulaşır.
- Tedavi edilmezse **ömür boyu** sürer.
- Oral-oral, fekal-oral bulaş
- <3yaş bulaşta **enfekte kardeş** önemli – rezervuar
- Kalabalık ev, sosyo- ekonomik durum kötülüğü, hijyen sorunu



Bulaş



- Enfekte çocuğun ailesinde mutlaka enfekte bir veya birkaç birey vardır
- Gerçekte *H. pylori* geçişi : ebeveynden ⇒ çocuğa şeklindedir.
- Çocuklardaki *H.pylori*'nin asıl kaynağı özellikle en az bir bireyinin enfekte olduğu aileleridir”

Bulaş



- Aile içi bulaşta **anne** asıl rolü oynamaktadır
 - **Anne sütünün koruyucu etkisi:**
 - Anne sütünde **yüksek *H. pylori* - IgA antikor** düzeyleri koruyucu
 - Anne sütünün *H. pylori*'nin gastrik hücreye yapışmasını engelleyici etkisi
- Enfeksiyonun pik yaptığı periyod 1-5 yaş. Bu yaşlarda çocuğun en yakın temasta olduğu kişi **annesi**

H. pylori enfeksiyonunu ne zaman arayalım?

(ESPGHAN/NASPGHAN)

- *H. pylori*'nin araştırılması gereken durumlar:

Organik hastalık aranan ciddi gis semptomları olan çocuklarda üst gis endoskopisi yapıldığında

- *H. pylori*'nin aranmasının tartışmalı olduğu durumlar:

- I.derece akrabalarında mide kanseri olan çocuklar
- Düzelmeyen - diğer nedenlerin dışlandığı demir eksikliği anemisi olan çocuklar

- *H. pylori* aranması önerilmeyen durumlar

Fonksiyonel karın ağrısı, orta kulak iltihabı, üst solunum yolu enfeksiyonları, perodontal hastalıklar, besin alerjisi, SIDS, İTP, boy kısalığı

Tanı yöntemleri-1



- *H.pylori* testleri seçilmiş vakalarda uygulanmalı
- “test and treat” yaklaşımı kabul edilmemekte
- Tanısal testler altta yatan hastalığı bulmaya yönelik olmalı, *H. pylori*'yi saptamaya yönelik değil!
- Non - invaziv testler ✓ ancak *H. pylori* eşikli lezyonu tanımlamak ve diğer nedenleri araştırmak için en değerli yöntem **endoskopi ve histolojik inceleme**

Tanı yöntemleri-2

- Endoskopik biyopsi+hızlı üreaz testi veya kültür
- ^{13}C -UBT
<6 yaş duyarlılığı, özgüllüğü çok yüksek
- Dışkı Ag testi
yaştan bağımsız, ^{13}C -UBT gibi aynı değerde
ELISA monoklonal !
- Eradikasyonun değerlendirilmesinde:
 ^{13}C -UBT + dışkı Ag testi



Klinik

Spesifik bir bulgusu yok!

- **Gastrointestinal semptomlar:** karın ağrısı, kramp ve kusma çocuklarda sık görülür ve birçok farklı organik nedeni olabilir.
- Peptik ülser **tekrarlayan karın ağrısı** yapabilir ancak çok tartışmalı!
- **Alarm semptomları** varsa organik nedenleri araştırırken *H. pylori* de araştırılır.
- **Demir eksikliği anemisi ??**
- **Diğer??**

Üst solunum yolu hastalıkları,
periodontal hastalıklar, besin alerjisi,
İTP, boy kısalığı, büyüme geriliği???



www.nytimes.com

Erişkinlerle karşılaştırıldığında;



- Peptik ülser hastalığı enfekte çocuklarda daha az görülür:
 - <12 yaş <%5 peptik ülser hast.
 - 13-19 yaş aralığında ~%10
- *H. pylori* ile birlikte gastrik lenfoma çok az sayıda.
- Karın ağrısı ve dispeptik semptomların ayırıcı tanısı farklıdır.

Genelde çocuklar karın ağrısının yerini ve karakterini tam olarak ifade edemezler.

H. pylori yararlı olabilir mi?

- GER olanlarda *H. pylori* daha az
- Reflü özofajiti olanlarda PUD daha az

GERD – *H. pylori* ilişkisi??

- *H. pylori* sıklığı azalırken alerjik hastalık sıklığı artıyor. Hatta *H. pylori* solunum yolu alerjilerinden koruyucu!

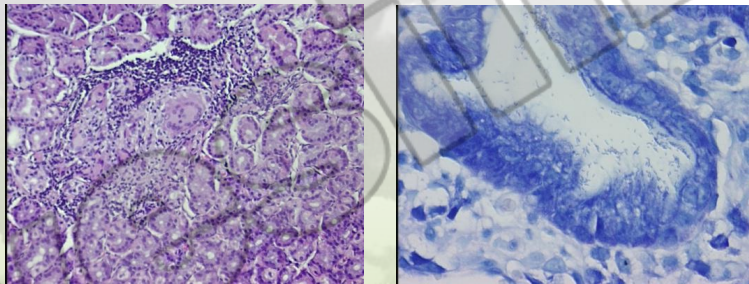
Alerji – *H. pylori* ilişkisi??

H. pylori ile enfekte çocuklarda endoskopik ve histolojik bulgular



H. pylori enfeksiyonunun endoskopik bulgusu:

Nodüler gastritis



Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da *H. pylori* enfeksiyonu daima histolojik gastritle birlikte

H. pylori ile enfekte çocuklarda endoskopik bulgular

Endoskopik bulgular	Antrum (%)	Korpus (%)
Noduler olmayan gastrit	19	47.5
Noduler gastrit, hafif	34	27.5
Noduler gastrit, ağır	47.5	25
Mide ülseri		6.3
Duodenal ülser		6.3
Normal mide mukozası		16.3

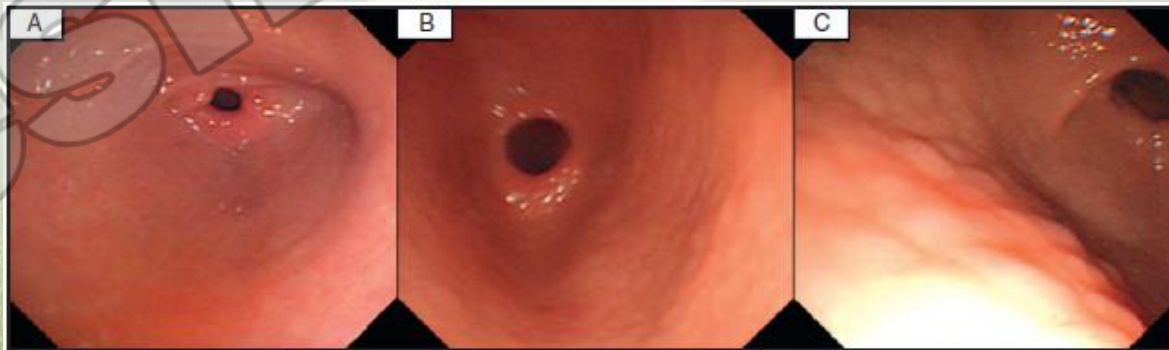


TABLE 2. Histopathologic features of *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa according to the degree of nodular gastritis

Histopathologic finding	Non-NG	Mild NG	Severe NG	P*
Gastric antrum	15	27	38	
<i>H pylori</i> colonization (grade 0/1/2/3)	0/11/4/0	0/12/12/3	0/14/19/5	0.022
Neutrophil activity (grade 0/1/2/3)	1/4/8/2	2/9/13/3	1/4/31/2	0.260
Mononuclear cell infiltration (grade 0/1/2/3)	0/2/13/0	0/2/20/5	0/0/31/7	0.025
Glandular atrophy (absent/present)	15/0	26/1	35/3	0.216
Intestinal metaplasia (absent/present)	15/0	27/0	37/1	0.349
Gastritis score (1–6)	0/3/2/8/2/0	0/2/9/11/3/2	0/0/4/25/7/2	0.017
Gastric body	38	22	20	
<i>H pylori</i> colonization (grade 0/1/2/3)	4/11/22/1	2/7/8/5	0/3/9/8	0.002
Neutrophil activity (grade 0/1/2/3)	8/11/18/1	3/6/12/1	1/3/16/0	0.044
Mononuclear cell infiltration (grade 0/1/2/3)	0/6/30/2	1/3/17/1	0/0/15/5	0.028
Glandular atrophy (absent/present)	38/0	21/1	20/0	0.784
Intestinal metaplasia (absent/present)	38/0	23/0	20/0	—
Gastritis score (1–6)	4/6/9/16/3/0	2/3/5/10/1/1	0/0/3/14/3/0	0.012

NG = nodular gastritis.

* $P < 0.05$.

H. pylori enfeksiyonu olan çocuklarda histolojik MALT sınıflaması

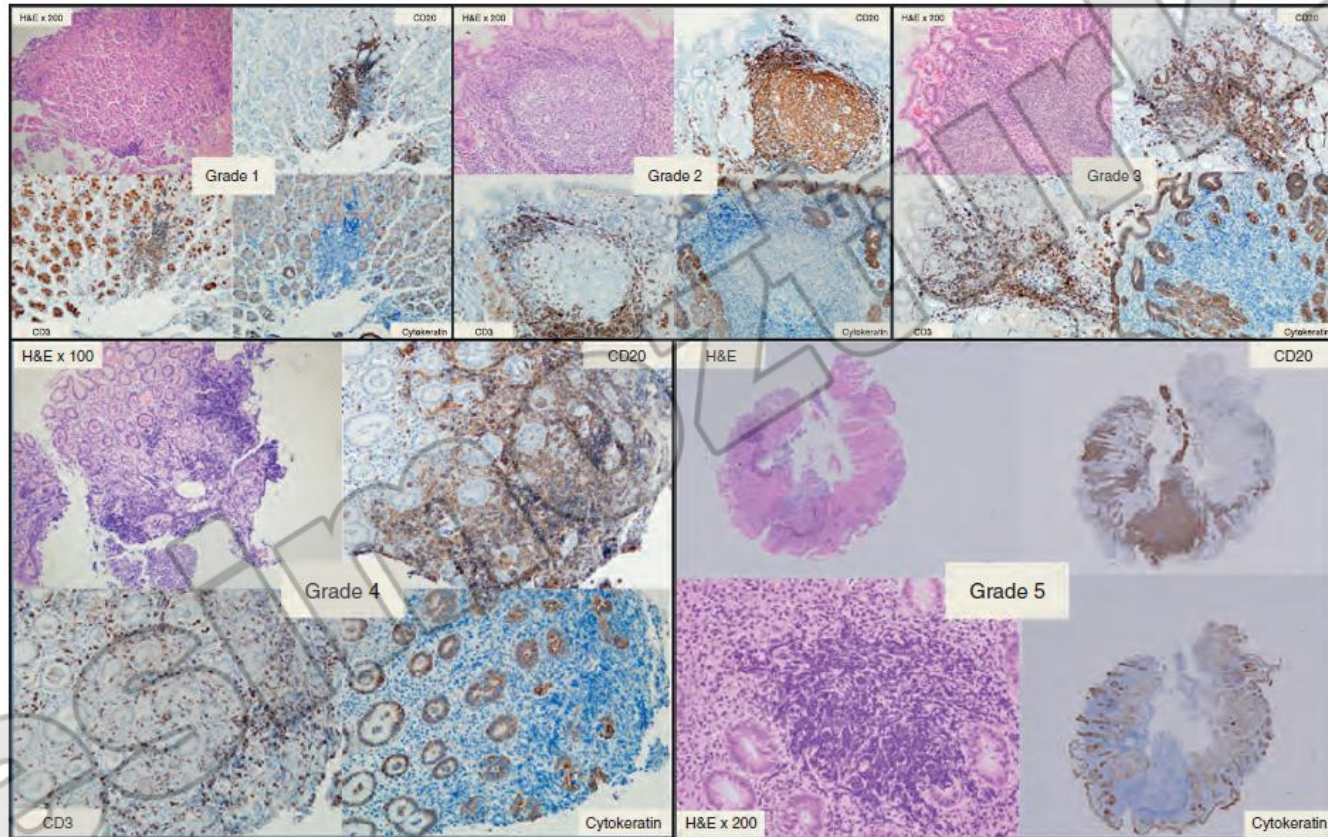


FIGURE 2. Histopathologic grades of gastric mucosa-associated lymphoid tissues, microscopic findings (hematoxylin and eosin stain), and immunohistochemistry stains for CD20, CD3, and cyokeratin in *Helicobacter pylori*-infected children. Grade 1, chronic active gastritis; grade 2, chronic active gastritis with lymphoid follicle formation; grade 3, suspicious lymphoid infiltrate in lamina propria, probably reactive; grade 4, lymphoid follicles surrounded by centrocyte-like cells with suspicious lymphoid infiltrate in lamina propria; grade 5 (suspected), dense diffuse infiltrate of centrocyte-like cells in lamina propria with prominent lymphoepithelial lesions.

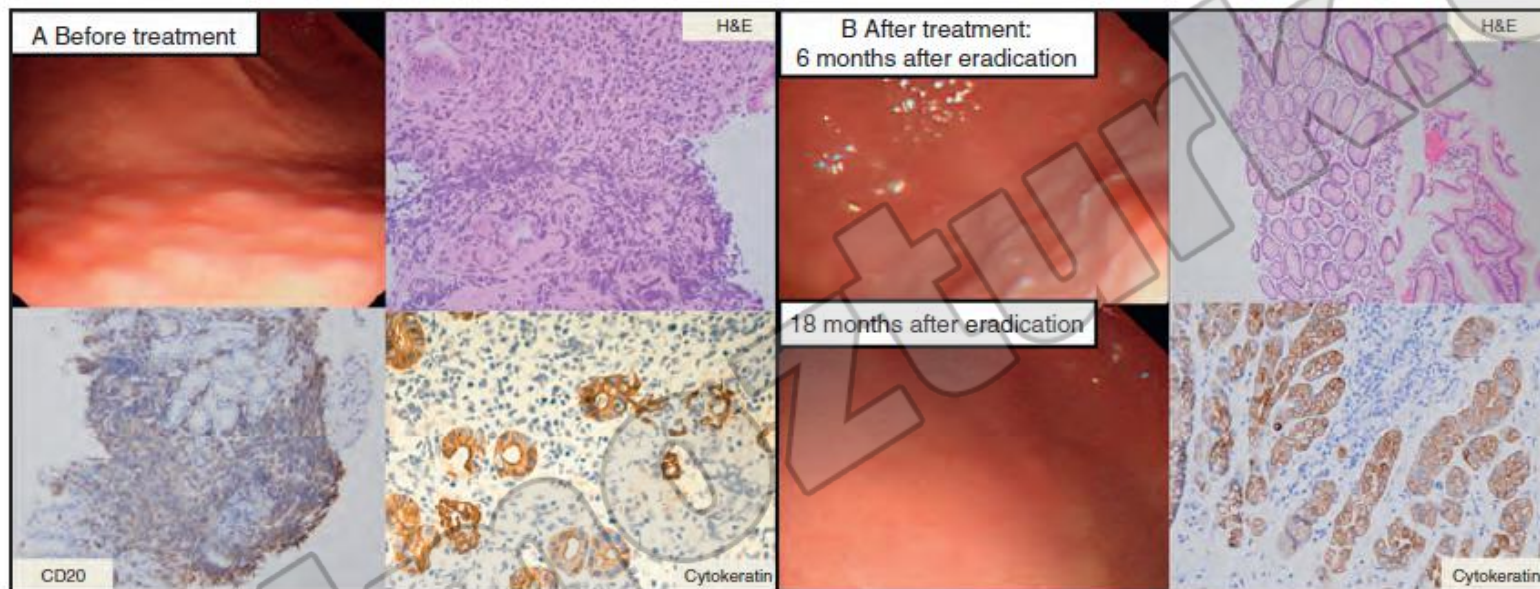


FIGURE 4. A 14-year-old girl with *Helicobacter pylori* infection. A, Initial endoscopic finding of the antrum with prominent gastric mucosal nodularity and microscopic findings of gastric mucosa; it shows lymphoid follicles surrounded by lymphocyte infiltrates and centrocyte-like cells invading the gastric gland and forming lymphoepithelial lesions (hematoxylin and eosin stain), lymphoid follicles surrounded by diffusely infiltrating B lymphocytes (CD20 stain), and lymphoepithelial lesions invading the gastric glands (cytokeratin stain). B, After eradication of *H pylori*, endoscopic findings revealed mild mucosal nodularity in the same patient, and microscopic findings revealed reactive lymphocytes without lymphoepithelial (hematoxylin and eosin stain) and lymphoepithelial lesions (cytokeratin stain). Gastric mucosal nodularity was nearly subsided 18 months after eradication.

Çocuk hastada *H. pylori* tedavisi

yesimozturk.com

Çocuk hastada *H. pylori* tedavisi

- 1.basamak tedavi:
 - PPI + amoksisilin + imidazol
 - PPI + amoksisilin + klaritromisin
 - Bizmut tuzları + amoksisilin + imidazol
- veya
- ardışık tedavi

En önemli sorun antibiyotik direnci

Çocuklarda *H. pylori* primer antibiyotik direnci

Brezilya

- %40 metronidazol
- %19.5 klaritromisin
- %10.4 amoksisillin
- %18.2 Çoklu direnç
- Furazolidone ve tetrasiklin
- Global direnç %49

Avustralya

Klaritromisin %21.6

Metronidazol %21.6 ve artıyor

Belçika

- %23.4 metronidazol
- amoksisilin, tetrasiklin ve siprofloksazine direnç, düşük ya da yok

Türkiye

% 18.2 → 25.7 Klaritromisin
%36.4 Metronidazol

Klaritromisin direnci 10 yıl önce

%16.9, sonra ↓

% 87.7 Azitromisin

% 87.7 Klaritromisin

%61.6 Metronidazol

Portekiz

Klaritromisin direnci %34.7

Çocuklarda *H. pylori* primer antibiyotik direnci

- Klaritromisin direncinin yüksek olduğu ya da bilinmediği bölgelerde antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak tedavi rejimi belirlenmeli



Non-invaziv testler

**Real-time PCR dışı testi ile
klaritromisin duyarlılığı**



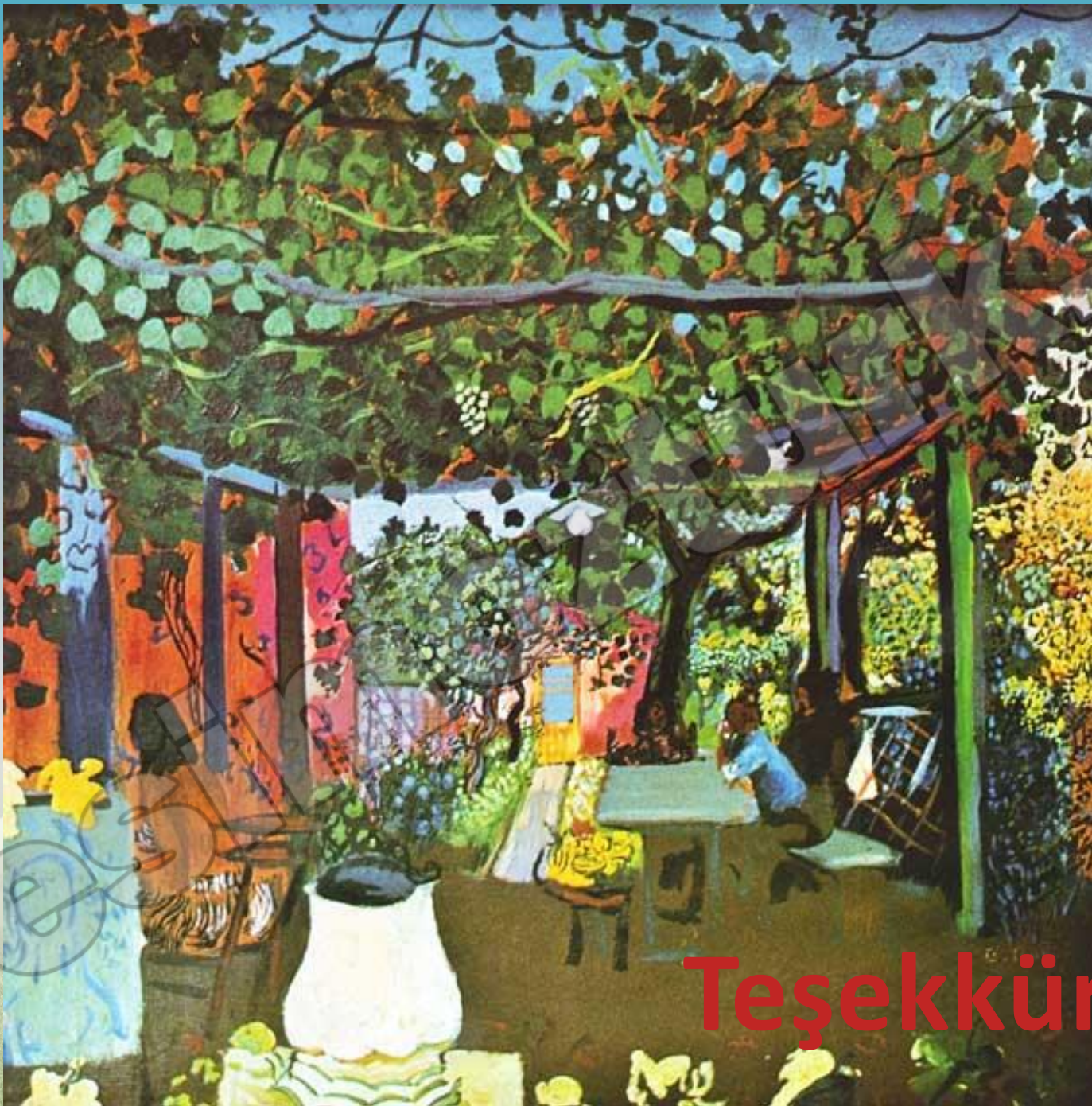
Yeni tedavi rejimleri

Her gün artan sayıda çocuğun dirençli *H. pylori* suşları ile enfekte olması ve ikinci basamak antibiyotiklerin kullanımının çocuklarda mümkün olmaması (örn: tetrasiklin) nedeniyle yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç var:

- İkili direnci olan suşların tedavisinde:
Yüksek doz amoksisillin+ metronidazol + esomeprazol (2 hafta)
- **Ardışık tedavi rejimleri** standart tedavi protokollerinden daha başarılı

Sonuç

Birçok belirsizlik sürse de, pediatrik randomize araştırmalar az da olsa yeni yapılan araştırmalar *H. pylori* enfeksiyonunun çocuklardaki kliniğine ışık tutmakta, yeni tanı ve tedavi kılavuzları gelişimine olanak sağlamaktadır.



Teşekkürler