

TÜRK ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,  
HEPATOLOJİ ve BESLENME DERNEĞİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA

# Helicobacter Pylori Tanı ve Tedavi Rehberi

Ali İŞLEK  
Özlem BEKEM SOYLU  
Reha ARTAN



## İÇİNDEKİLER

<b>Sunuş.....</b>	<b>2</b>
<b>Tanı.....</b>	<b>3</b>
<b>Girişimsel Testler.....</b>	<b>4</b>
Üst Sindirim Sistemi Endoskopisi	
Hızlı Üreaz Testi	
Histopatoloji	
Kültür	
Moleküler Testler	
<b>Girişimsel Olmayan Testler.....</b>	<b>7</b>
Üre Nefes Testi	
Dışkı Antijen Testi	
Serolojik Testler	
<b>Tedavi.....</b>	<b>8</b>
<b>Direnç Sorunu.....</b>	<b>8</b>
<b>Tedavi Süresi ve Etkenleri.....</b>	<b>9</b>
H. Pylori Birinci Basamak Tedavisi	
Kurtarma Tedavisi	
Tedavide Probiyotik Kullanımı	
<b>Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>12</b>
<b>Kaynaklar.....</b>	<b>13</b>

## SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği alanı ile ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacı ile rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında, ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır.

Ülkemiz, Helicobacter pylori enfeksiyonunun en sık görüldüğü ülkelerden biri konumundadır ve sıklığı çocuklarda da özellikle okul çağından itibaren artmaktadır. Çoğunlukla asemptomatik bir seyir sürse de gastrit ve peptik ülser tablosu oluşturabilmekte ve hatta adenokanser ve lenfoma gibi istenmeyen sonuçlara sebep olmaktadır.

Bu rehberin amacı, ülkemizin güncel verileri ışığında çocukluk çağında görülen H. pylori enfeksiyonunda tanı ve tedavinin standardize edilmesidir.

Bilginin paylaşılarak çoğalması dileklerimle

Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Başkanı

Eylül 2019

## TANI

H. pylori tanısında kullanılacak ideal bir testin güvenilirliğinin yüksek, ucuz, ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir olması beklenir. Test aktif ya da geçirilmiş enfeksiyonu ayırt etmeli ve mevcut durumun H. Pylori ile ilişkisini göstermelidir. Oysa klinik kullanımda olan testlerin hiç birisi tek başına bu ölçütlerin hepsini birden karşılayamamaktadır. Dolayısı ile test tercihi her testin üstünlük ve kısıtlılıkları göz önüne alınarak yapılmalıdır.<sup>1</sup>

H. pylori enfeksiyonu tanısında kullanılan testler girişimsel ve girişimsel olmayan testler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1). Girişimsel testler endoskopi yapılmasını gerekli kılar.

**Tablo 1.** H. Pylori Tanısında Kullanılan Testler.<sup>2,3</sup>

Girişimsel testler	Girişimsel olmayan testler
Üst GİS Endoskopisi	Üre nefes testi
Hızlı üreaz testi	Dışkı antijen testi
Histopatoloji	Serolojik testler
Bakteri kültürü	
Moleküler testler; FISH ve gerçek zamanlı PCR	

FISH; fluorescence in situ hybridization, PCR; polymerase chain reaction

Testler incelenirken "Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği" (ESPGHAN) ile "Kuzey Amerika Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği" (NASPGHAN) ortak kılavuz önerileri (2016 yılı güncellemesi) eşliğinde hangi durumlarda ve hangi test/testlerle araştırma yapılacağı tartışılacaktır.

H. pylori araştırmasında ana ilke, yalnızca H. pylori'nin varlığını saptamak değil, belirtilerin H. pylori ile ilişkili olup olmadığının da ortaya konulmasıdır. Örneğin, karın ağrısının bir organik nedeni olduğu düşünülüyor ise girişimsel olmayan testler ile H. pylori araştırılması yerine üst sindirim sistemi incelemesi yapılmalıdır.<sup>4</sup>

'ESPGHAN/NASPGHAN'ın Çocuk ve Ergenlerde H. pylori Tedavi Kılavuzu 2016 Güncellemesi'ndeki" H. pylori araştırması ile ilgili önerileri Tablo 2'de özetlenmiştir.<sup>4</sup>

**Tablo 2.** ESPGHAN/NASPGHAN'ın Çocuk ve Ergenlerde H. pylori Tedavi Kılavuzu 2016 Güncellemesi'nde H. pylori Tanısı İle İlgili Önerilerinin Özeti.<sup>4</sup>

1. Sindirim sistemi belirtilerinin klinik araştırmasında birincil amaç, sadece H. pylori enfeksiyonunun varlığını saptamak değil, belirtilerin altında yatan nedeni belirlemek olmalıdır.
2. Üst sindirim sistemi endoskopisi sırasında hızlı üreaz testi ve kültür için ek biyopsiler, sadece enfeksiyon doğrulandığında tedavi önerilecekse alınmalıdır. Endoskopi sırasında H.pylori enfeksiyonu rastlantısal saptanmışsa, tedaviye, beklenen dokunma ve yararlar göz önüne alınarak karar verilmelidir.
3. Çocuklarda H. pylori enfeksiyonunda "test et ve tedavi ver" stratejisi önerilmez.
4. Mide veya duodenum ülserleri olan çocuklarda H. pylori testi yapılması önerilir. H pylori enfeksiyonu saptanırsa tedavi önerilmeli ve yok edildiği denetlenmelidir.
5. Fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda H. pylori enfeksiyonu için test önerilmez.
6. Demir eksikliği kansızlığı olan çocuklarda ilk araştırmanın bir parçası olarak H. pylori enfeksiyonu için tanısal test yapılması önerilmez.
7. Tedaviye dirençli demir eksikliği olan çocuklarda diğer nedenler dışlandığında üst sindirim sistemi endoskopisi ile birlikte H. pylori araştırması düşünülebilir.
8. Kronik immün trombositopenik purpura (ITP) nedenlerini araştırırken, H. pylori enfeksiyonu için girişimsel olmayan tanı testleri düşünülebilir.
9. Kısa boy nedenlerini araştırırken H. pylori enfeksiyonu için tanısal test yapılması önerilmez.
10. H. pylori testi yapmadan önce, proton pompa inhibitörü (PPI) kesilip en az iki hafta ve antibiyotikler kesildikten sonra en az dört hafta beklenmelidir.
11. H. pylori enfeksiyonu tanısının (a) histopatoloji (H. pylori olumlu gastrit) ve en az bir başka olumlu biyopsi temelli test veya (b) olumlu kültür sonucuna dayanması önerilir.
12. Üst sindirim sistemi endoskopisinde H. pylori enfeksiyonu tanısı için en az altı mide biyopsisi alınması önerilir.
13. Serum, tam kan, idrar ve tükürükte H. pylori tanısı için antikor temelli testlerin (IgG, IgA) kullanılması önerilmez.
14. Enfeksiyon nedeni olan H. pylori türü/türleri için antimikrobiyal duyarlılık testi yapılması, yok etme tedavisinin buna dayandırılması önerilir.
15. Anti-H. pylori tedavisinin etkinliği, tedavinin tamamlanmasından dört hafta sonra aşağıdaki testlerden biri kullanılarak yapılır.  
(a) <sup>13</sup>C üre nefes testi (b) iki basamaklı monoklonal dışkı antijen testi

Tanısal testler uygulanırken bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Serolojik testler (H. pylori tanısında önerilmeyen testler) dışındaki tüm girişimsel ve girişimsel olmayan testler proton pompa inhibitörü (PPI) ve antibiyotik tedavisinden etkilenir ve yanlış olumsuz sonuçlar alınabilir. Araştırma öncesi PPI tedavisinin iki hafta, antibiyotiklerin ise dört hafta önceden kesilmiş olması test sonuçlarının güvenilirliğini artıracaktır. PPI tedavisine ara verilmesi, belirtilerin yinelenmesi nedeni ile olanaksızsa, iki hafta süre ile PPI yerine H2 reseptör karşıtlarının kullanılması ve iki gün öncesinde H2 reseptör karşıtı tedavisinin sonlandırılması önerilir.<sup>4</sup>

H. pylori tanısında kullanılan testlerin hiç biri %100 doğruluk payına sahip değildir. Yalnızca kültür olumluluğunun duyarlılığı %100 dür. Bu nedenle tanı için, ya kültür olumluluğu veya histopatoloji ile birlikte en az bir girişimsel test (hızlı üreaz testi veya moleküler testler) olumluluğu aranır.<sup>4</sup>

## GİRİŞİMSSEL TESTLER

Girişimsel testler, belirtilere neden olan durumu tanıyarak, H. pylori varlığını saptamaya yarayan yöntemlerdir.<sup>5</sup>

### Üst sindirim sistemi endoskopisi

H. pylori ve neden olduğu patolojik durumların açıklanmasında referans testler üst sindirim

sistemi endoskopisi ve biyopsiye dayanan testlerdir. Üst sindirim sisteminin endoskopik incelemesi H. pylori dışındaki sorunların tanınması bakımından da avantaj sağlar. Endoskopik incelemede, özgül olmasa da H. pylori enfeksiyonunu düşündürecek makroskopik bulgular görülebilir. Antral nodülarite olarak adlandırılan, antrum mukozasındaki düzgün zeminde görülen 1-4 mm boyutlarındaki nodüller ile kaldırım taşı benzeri görünüm bunun tipik örnekleridir. Antral nodülarite ile histolojik olarak gastrit derecesi arasında olumlu bağlantı vardır.<sup>6,7</sup>

Endoskopinin en önemli avantajı biyopsi alınmasına olanak sağlamasıdır. Histopatolojik inceleme için alınan biyopsilere ek olarak hızlı üreaz testi ve kültür için ek biyopsiler alınabilir. H. pylori tanısı için ek biyopsiler alınıp alınmayacağı, önemli bir karardır. Mide veya duodenum ülseri ya da erozyonları olarak tanımlanan peptik ülser hastalığı saptandığında test yapılarak sonuca göre tedavi planlanması önerilmektedir.<sup>4</sup> Ancak inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı araştırılması gibi gereklilikler nedeni ile yapılan endoskopik incelemelerde özellikle H. pylori yaygınlık oranının yüksek olduğu toplumlarda rastlantısal olarak H. pylori saptanabilir. Peptik ülser hastalığı dışında, H. pylori'yi yok etme, hastanın belirtilerinde iyileşme sağlamamaktadır.<sup>8</sup> Bu nedenle endoskopik inceleme sırasında hızlı üreaz testi ve kültür için biyopsi alınması, yalnızca eğer H. pylori enfeksiyonu saptandığında tedavi verilecek ise önerilir.<sup>4</sup> Ayrıca, H. pylori yaygınlık oranı yüksek toplumlardaki verilerin H. pylori'nin çocuklarda otoimmün ve alerjik hastalıklara karşı koruyucu olabileceğini gösterdiği de akılda bulundurulmalıdır.<sup>9-12</sup> Endoskopik inceleme sırasında peptik ülser hastalığı olmaksızın antral nodülarite saptanması durumunda, enfeksiyon doğrulandığında tedavi verilecek ise, hızlı üreaz testi veya kültür için biyopsi alınması önerilir. Önceki rehberlerde birinci derece akrabalarda mide kanseri öyküsü varlığında H. pylori araştırılması için zayıf öneri varken güncel rehberlerde bu öneri yer almamaktadır.<sup>4</sup>

H. pylori tanısı için en az altı mide biyopsisi alınmalıdır. Histopatolojik inceleme için korpus ve antrumdan ikişer, yapılabilir ise kültür için en az birer ve diğer girişimsel testler için (hızlı üreaz veya moleküler testler) antrumdan en az bir biyopsi alınması önerilir. Üst sindirim sistemi kanaması varlığında, histopatoloji, kültür ve hızlı üreaz testinde yanlış olumsuz sonuçlar alınabilir. Bu durumda moleküler testlerin yeğlenmesi daha iyi sonuçlar verecektir.<sup>4</sup>

### Hızlı Üreaz Testi

H. pylori'nin üreaz enzimine sahip olması tanısal testlerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu testlerden biri hızlı üreaz testidir. Üreaz, üreyi çözümlenerek amonyak ve karbondioksit oluşturan ve sonuçta ortamın pH'sının artmasına neden olan bir enzimdir. Endoskopi esnasında alınan mide biyopsi örneği, üre ve bir pH ayırıcı bulunan ortama konulur. Biyopsi örneğinde bulunan bakteri yukarıdaki mekanizma ile ortamda renk değişikliği oluşturur.<sup>5</sup> Hızlı üreaz testinin duyarlılık ve özgüllüğünün %100'lere ulaşabildiği belirtilmektedir (Tablo 3).<sup>13</sup> Hızlı üreaz testinin duyarlılığı, yaş (0-4 yaş arası en düşük) ve alınan biyopsi sayısı ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Ayrıca yaş küçüldükçe olumlu sonuç alma süresi uzamaktadır. Bu durum küçük çocuklarda bakteriyel yükün ergen ve erişkinlere kıyasla düşük olması ile açıklanmıştır.<sup>5</sup>

**Tablo 3.** Çocuklarda H. Pylori Tanısında Kullanılan Girişimsel Testlerin Duyarlılık, Özgüllük, Olumlu ve Olumsuz Öngördürücülük Değerleri.<sup>13</sup>

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Olumlu Öngördürücülük (%)	Olumsuz Öngördürücülük (%)
Hızlı üreaz testi	75-100	84-100	83-100	94-96
Histopatoloji	66-100	94-100	100	94-96
Kültür	55-96	100	100	96
FISH	92-94	100	-	-
PCR	96-100	94-100	-	-

FISH; fluorescence in situ hybridization, PCR; gerçek zamanlı polimerase chain reaction  
Verilen değerler, farklı çalışmalardan elde edilmiş en küçük ve en büyük değerlerdir.

### Histopatoloji

Biyopsilerin histopatolojik değerlendirmesi için bazı boyama yöntemleri kullanılır. Bunlar Hematoksilin-eozin, modifiye Romanovsky (Giemsa ve Diff-3) ve gümüş boyama (Dieterle, Warthin-Starry, Steiner ve Genta) metotlarıdır. Gümüş boyama H. pylori'yi göstermede oldukça duyarlı ve özgül olmakla birlikte, teknik olarak zor ve pahalı bir yöntemdir. Modifiye Giemsa hem ucuz hem de teknik olarak kolay uygulanabilir, duyarlı ve özgül bir yöntemdir. Genta boyama, eş zamanlı mikroorganizmayı da gösterir.<sup>14</sup> Kesitlerde spiral bakteri, plazma ve lenfosit infiltratları ile birlikte görülür. Erişkinlere kıyasla çocuklarda daha az nötrofil infiltrasyonu izlenir.<sup>15</sup> H. pylori tanısında histopatolojinin duyarlılığı özgüllüğünden düşük saptanmıştır (Tablo 3).<sup>13,16</sup>

### Kültür

H. pylori özel kültür koşullarında üretilebilmektedir. Mide biyopsi materyali, transport besi ortamında 2-3 saat içinde laboratuvar ortamına ulaştırılarak, nalidiksik asit ve vankomisin içeren (orofarengeal floranın çoğalmasını baskılamak için) kanlı agara (Skirrow besi yeri) ekim yapılır. İlk kolonilerin oluşması için 5-7 günlük inkübasyon gerekir. Çocuklarda bakteriyel yük az olabildiği için, daha uzun süreler gerekebileceği bilinmelidir. Üreaz, katalaz ve oksidaz olumlu mikroorganizmaların görülmesi ile doğrulama yapılır. En uygun koşulların oluşturulması amacıyla biyopsi örneklerinin oda ortamında bekletilmeden özel transport besi ortamında laboratuvara ulaştırılması gerekir.<sup>17</sup> H. pylori tanısında kültürün özgüllüğü %100 olmakla birlikte, duyarlılığı düşüktür (Tablo 3). Kültürün en önemli avantajı, antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasına olanak sağlamasıdır.<sup>4</sup>

### Moleküler Testler

Biyopsi örneklerinde fluorescence in situ hybridization (FISH) ve gerçek zamanlı polimerase chain reaction (PCR) yöntemleri kullanılarak H. pylori araştırılması yapılabilir. Biyopsi örneğinin en az iki farklı bölgeden (antrum ve korpus gibi) alınarak transport besi yeri içerisinde laboratuvara taşınması önerilir. Moleküler testler için üretilmiş ticari kitler vardır. Ayrıca parafin bloklardan da moleküler testler başarılı olarak çalıştırılmaktadır. Bu yöntemler, günümüzde önemli bir sorun haline gelen antibiyotik direnci araştırması yapılabilmesine olanak sağlar.<sup>18,19</sup> Moleküler testler duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testlerdir (Tablo 3).

### GİRİŞİMSEL OLMAYAN TESTLER

Girişimsel olmayan testler, birincil olarak tedaviye karar verme amacıyla kullanılmazlar, tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilirler.<sup>4</sup>

### Üre Nefes Testi

Radyoaktif olmayan <sup>13</sup>C izotopu ile işaretli üre oral yoldan verilir. Midede H. pylori varlığında üre amonyak ve <sup>13</sup>C işaretli karbondioksit ayrışır. İşaretli karbondioksit, hızla mukozal kan damarlarına geçerek solunum yolu ile atılır. Testin doğruluğunun yüksek olabilmesi için mide ortamının asidik olması gerekir. Uygun mide boşalma zamanı ortamını sağlamak için işaretli üre bir test öğünü ile birlikte verilir.<sup>20</sup> Belirli aralıklarla nefes toplanarak kütle spektrometresi ile <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C oranı ölçülerek DOB (delta over baseline) değeri belirlenir. Belirli bir eşik değerin üzerindeki DOB değerleri olumlu kabul edilir.<sup>21</sup> Testin altı yaşından büyük çocuklarda olumlu ve olumsuz öngördürücülük değeri %100'e ulaşmaktadır (Tablo 4).<sup>4</sup> Özellikle altı yaşın altındaki çocuklarda testin yapılabilirliğinin ve eşik değerlerin henüz net sınırlarla standardize edilmemiş olması, testin engelleridir.<sup>22</sup> Üre nefes testi, sadece tedavi sonucunun değerlendirilmesinde kullanılır. Yanlış olumsuz sonuçların önlenmesi için tedavinin tamamlanmasından en az dört hafta sonra yapılması önerilir (4).

**Tablo 4.** Çocuklarda H. Pylori Tanısında Üre Nefes Testinin Duyarlılık, Özgüllük, Olumlu ve Olumsuz Öngördürücülük Değerleri.<sup>13</sup>

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Olumlu Öngördürücülük (%)	Olumsuz Öngördürücülük (%)
Tedavi öncesi (Tüm çocukluklar)	75-100	77,5-100	90-100	90-100
Tedavi öncesi (< 6 yaş)	87,5-100	77,5-100	90-97	95-98
Tedavi sonrası (Tüm çocuklar)	94,1-100	92,3-100	97-100	96-100

Verilen değerler, farklı çalışmalardan elde edilmiş en küçük ve en büyük değerlerdir.

### Dışkı Antijen Testi

Dışkıda H. pylori antijenini (katalaz) saptamaya yarayan bir testtir. Ucuz, birçok laboratuvarda yapılabilen girişimsel olmayan bir testtir. İki basamaklı monoklonal antikor temelli test önerilmektedir; poliklonal testlerin güvenilirliği düşüktür. Monoklonal testler, enzim immünoassay (EIA) ve hızlı sonuç veren kitlerle immunokromatografik yöntemle yapılabilir. Çalışmalar, monoklonal dışkı antijen testinin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğunu göstermiştir (Tablo 5). Dışkı antijen testlerinin ucuz, daha kolay ulaşılabilir ve küçük çocuklarda kolay uygulanabilir olması üre nefes testine göre avantaj oluşturur.<sup>23,24</sup> Diğer testlerde olduğu gibi H. pylori tedavisi tamamlandıktan en az dört hafta sonra yapılmalıdır.<sup>4</sup>

**Tablo 5.** Çocuklarda H. Pylori Tedavisi Sonrası Değerlendirmede Kullanılan Monoklonal Dışkı Antijen Testlerinin Duyarlılık, Özgüllük, Olumlu ve Olumsuz Öngördürücülük Değerleri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Öngördürücülük (%)	Negatif Öngördürücülük (%)
<b>EIA monoklonal test</b>	100	96,2-100	89-97	-
<b>Hızlı immü-nokromoto-grafik test</b>	75-88,9	93,9-96	97	89

### Serolojik Testler

H. pylori enfeksiyonu, bağışık yanıt oluşturarak serumda erken dönemde immünglobulin M (IgM), geç dönemde ise immünglobulin A (IgA) ve immünglobulin G (IgG) yapısında antikorların oluşmasına neden olur. IgG yapısındaki antikorların ortaya çıkışı 60 günü bulabilmektedir. Çocukluk döneminde antikor düzeyleri düşük olup iki yaş dolayında erişkin düzeylerine ulaşır. Serolojik testlerin (IgA ve IgG yapısındaki antikorlar) H. pylori tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Yeni ve geçirilmiş enfeksiyon ya da özdeş kümelenmeyi ayırt edemezler. H. pylori tanısı ve tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılmazlar. Benzer şekilde tükürük ve idrarda H. pylori'ye yönelik antikorlar, tanı için kullanılmazlar.<sup>5,25</sup>

### TEDAVİ

#### DİRENÇ SORUNU

Antibiyotik direnci toplumlara göre farklılık göstermektedir. Tedavi başarısızlığı genel olarak uygun tedavinin seçilmemesi, tedaviye uyumsuzluk, mide asitliğinin yüksek olması, bakteriyel yükün fazla olması ve antibiyotik direnci ile ilintilidir.<sup>4,26</sup> Tedavi başarı oranının %90'ın üzerinde olması beklenir ancak birçok çalışmada bu orana ulaşamadığı görülmektedir.<sup>6,27-32</sup> Birçok ülkede birincil klaritromisin direnci sıklığı %15'in üstündedir.<sup>27,33</sup> Türkiye'de bu oran %24,8-40 arasında bildirilmektedir.<sup>33-35</sup> Çocuklarda da klaritromisin direnci %25,7 olarak bulunmuştur.<sup>36</sup> Diğer antibiyotiklere direnç de ülkemizde şu şekilde bildirilmiştir; amoksisilin %1, metronidazol %34-36, tetrasiklin %3,5 ve levofloksasin %24-30.<sup>34,35</sup> Ayrıca %19,3 oranında da çoklu direnç gösterilmiştir.<sup>35</sup>

H. pylori'nin antibiyotik direnci aynı ülkenin farklı bölgelerinde bile değişiklik gösterebilmektedir.<sup>37</sup> Bu nedenle ulusal veya bölgesel antibiyotik direnci ile ilgili bilgilere dayanarak tedavi düzenleme biçimleri belirlenebilir. Bazı bölgelerde metronidazol direnci de artmıştır.<sup>38,39</sup> Aynı kişide farklı antibiyotik direnci gösteren birden fazla suş da bulunabilir.<sup>40</sup> Erişkinlerde antibiyotik duyarlılığına göre düzenlenen tedavi ile tedavi başarısızlığı riski azalmaktadır.<sup>28</sup> Çocuklardaki veriler ise az sayıdadır. H. pylori tedavisi öncesi antibiyotik duyarlılığı bakılarak sonuca göre yok etme tedavisi verilmesi genel olarak önerilmektedir.<sup>4</sup> Duyarlılık bakılarak kişiye özel planlanan tedavilerle başarı oranının %97'ye çıktığı gösterilmiştir.<sup>41</sup> Direnç bakılmadan tedavi düzenlendiğinde gereksiz antibiyotik kullanılmakta ve direnç olasılığı da artmaktadır. Tüm bu unsurların fiyat etkinliği ve yan etkileri göz önüne alınarak antibiyotik duyarlılık testi yapılmasına karar verilmelidir.<sup>42</sup> Antibiyotik duyarlılığı, biyopsi kültürüne dayalı yöntemler (E-test veya agar dilüsyonu) ya da biyopsiden yapılan moleküler testlere dayalı tekniklerle (Real-time PCR, floresan in situ hibridizasyon) yapılmalıdır. Biyopsi örneklerinin özel taşıyıcı besi yerlerinde taşınması, kültürde üretilme şansını artırır. Real-time PCR başta olmak üzere moleküler yöntemler, mide biyopsi örneklerinde veya mide sıvısında H. pylori'yi ve klaritromisin direncini saptamada uygundur. Ancak dışkı örneklerinde kullanımı önerilmez.

Örnekler çocuklarda antrum ve korpus gibi en az iki farklı yerden alınmalıdır. Bu örnekler aynı kaptan gönderilebilir.<sup>4</sup>

### TEDAVİ SÜRESİ VE ETKENLERİ

Tedavi başarısında tedaviye uyumu önemlidir. Hasta bilgilendirme broşürleri ve ilaç alımları için bireysel takvimlerin oluşturulması, tedaviye uyumu arttırabilir.<sup>4</sup> Tedavi protokolleri, 10-14 gün alınan en az üç ilahtan oluşmaktadır. Tedavi yan etkileri sık görüldüğü için beklenen yan etkilerin ve tedaviye uyumun öneminin çocuk ve aileye uygun ve ayrıntılı bir şekilde açıklanması tedavi başarısı için önemlidir.<sup>4</sup> Tedavi süresinin tamamlanması önemlidir; tedavi süresinin 7 günden 10 güne ve 10 günden 14 güne çıkarılması, tedavi başarısını arttırmaktadır. Bu sonuçlara dayanılarak önerilen tedavi süresi 14 gündür.<sup>43</sup>

### H. Pylori Birinci Basamak Tedavisi

Öneriler şu şekildedir:<sup>4</sup>

- Klaritromisin ve metronidazole duyarlı ise, 14 gün standart dozda proton pompa inhibitörü (PPI), amoksisilin ve klaritromisin veya 10 gün ardışık tedavi verilebilir. Ardışık tedavi ile kıyaslandığında, standart tedavi ile metronidazole direnç gelişmesi beklenmez. Tedavi başarısız olursa, duyarlılık bakılmadan PPI, amoksisilin ve metronidazole geçilebilir.
- Klaritromisine dirençli ve metronidazole duyarlı ise, 14 gün PPI, amoksisilin ve metronidazol veya bizmutlu tedavi,
- Metronidazole dirençli ve klaritromisine duyarlı ise 14 gün PPI, amoksisilin ve klaritromisin veya bizmutlu tedavi,
- Klaritromisine ve metronidazole dirençli ise 14 gün PPI, yüksek doz amoksisilin ve metronidazol veya bizmutlu tedavi,
- Antibiyotik duyarlılığı bilinmiyorsa, 14 gün yüksek doz PPI, amoksisilin ve metronidazol veya bizmutlu tedavi.

PPI, amoksisilin ve klaritromisin içeren üçlü tedavi, şu anda en sık reçete edilen tedavidir. Ancak bu tedavi ile başarı oranı düşmektedir.<sup>44</sup> Bunda en önemli neden, klaritromisin direncidir. Eğer kültür ve antibiyotik duyarlılık testi yapılamıyorsa, klaritromisin içeren üçlü tedavi, birinci basamak tedavi olarak kullanılmamalıdır.<sup>4</sup> Penisilin alerjisi varsa ve alt tür klaritromisin ve metronidazole duyarlı ise, standart doz üçlü tedavide amoksisilin yerine metronidazol verilebilir. Klaritromisine direnç varlığında ise bizmutlu tedavi bir seçenek olabilir.<sup>1</sup> Özellikle direnç oranlarının yüksek olduğu bölgelerde PPI + amoksisilin + bizmut + bir antibiyotik tedavi düzeni, ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir.<sup>26,45,46</sup>

Bizmut içeren tedavi düzenleri, sekiz yaşından küçüklerde bizmut, PPI, amoksisilin ve metronidazol şeklindedir. Hasta sekiz yaşından büyükse, amoksisilin yerine tetrasiklin kullanılabilir. Eğer direnç durumu bilinmiyorsa, 14 gün birleşik tedavi (PPI, amoksisilin, metronidazol ve klaritromisin) verilebilir.<sup>4,26</sup>

On günlük ardışık tedavi (5 gün PPI + amoksisilin ardından 5 gün PPI + klaritromisin + metronidazol) duyarlı suşlarda eşit derecede etkilidir. Ancak hasta üç ayrı antibiyotiğe maruz kalır. Alt tür, metronidazol veya klaritromisine dirençli ise veya antibiyotik duyarlılığı bilinmiyorsa, ardışık tedavi kullanılmamalıdır.<sup>4</sup> Son zamanlarda yayınlanan ardıl çözümler, ardışık tedavinin 14 günlük üçlü tedavilerden avantajlı olmadığını ortaya koymuştur.<sup>6</sup> Ardışık tedavinin ortalama başarı oranı ise %84,3 saptanmıştır. Yedi ve 10 günlük üçlü tedaviden üstün olsa da, 14 günlük üçlü tedavi veya bizmutlu tedaviden daha iyi değildir.<sup>47</sup> Çocuklarda da benzer şekilde, standart üçlü tedaviden üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>36</sup> Önerilen ilaç dozları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.<sup>4</sup>

**Tablo 6.** Standart Doz Tedavisi.

İlaç	Vücut ağırlığı	Sabah dozu (mg)	Akşam dozu (mg)
PPI	15-24 kg	20	20
	25-34 kg	30	30
	>35 kg	40	40
Amoksisilin	15-24 kg	500	500
	25-34 kg	750	750
	>35 kg	1000	1000
Klaritromisin	15-24 kg	250	250
	25-34 kg	500	500
	>35 kg	500	500
Metronidazol	15-24 kg	250	250
	25-34 kg	500	250
	>35 kg	500	500
Bizmut	<10 yaş	262 günde dört kez	
	>10 yaş	524 günde dört kez	

PPI dozları esomeprazol ve omeprazol içindir. Diğer PPI'leri için eşdeğer dozlar kullanılmalıdır. Metronidazolün şurup formu kullanılırsa sabah ve akşam eşit bölünmüş dozlar kullanılabilir.<sup>4</sup>

**Tablo 7.** Amoksisilin İçin Yüksek Doz Tedavisi.

Vücut ağırlığı (kg)	Sabah dozu (mg)	Akşam dozu (mg)
15-24	750	750
25-34	1000	1000
>35	1500	1500

Ülkemizde de özellikle erişkin yaş grubunda farklı tedavi protokolleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Türkiye'den bizmutun tedavi başarısını arttırmadaki etkinliği ile ilgili erişkin yaş grubunda farklı görüşler mevcuttur.<sup>48,49</sup> Bir erişkin çalışmasında, klaritromisin içeren standart üçlü tedaviye ve levofloksasin içeren üçlü tedaviye bizmut eklenmesinin tedavi yanıtını arttırmadığı görülmüş ve bizmut içeren dördümlü tedavinin (kolloidal bizmut 300 mg dört doz + lansoprazol 30 mg iki doz + tetrasiklin 500 mg dört doz + metronidazol 500 mg üç doz) ilk basamak olarak kullanılması önerilmiştir.<sup>50</sup> Amoksisilin ve tetrasiklin içeren bizmutlu tedavi etkinliğinin anlamlı olmasa da biraz daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hem bizmutlu dördümlü tedavinin hem de birleşik tedavinin etkinliği standart tedaviden yüksek bulunduğundan, ilk basamakta kullanılabileceği önerilmektedir.<sup>51</sup> İkinci basamak tedavide, özellikle ardışık tedaviden sonra, bizmut kullanımı anlamlıdır.<sup>44</sup> Ardışık tedavi (Pantoprazol 40 mg iki doz ve amoksisilin 1 g iki doz, 7 gün ardından pantoprazol 40 mg iki doz + metronidazol 500 mg iki doz+ tetrasiklin 500 mg iki doz, 7 gün) ve ranitidin bizmut sitrat (400 mg/gün) + klaritromisin (500 mg/gün) + amoksisilin (2 g/gün) tedavisi ile ülkemizde, standart üçlü tedaviden daha yüksek başarı oranı elde edilmiştir.<sup>52</sup> Ranitidin bizmut sitrat uzun süredir bulunmamaktadır. En yüksek tedavi oranı (%92,3), bizmut sitrat, metronidazol ve tetrasiklin içeren tedavi düzeni ile görülmüştür. Bizmut içeren üçlü ve dördümlü tedavilerle, kabul edilebilir yok etme oranının (%80) üzerinde başarı elde edilebilmektedir.<sup>53</sup>

**Kurtarma Tedavisi**

H. pylori'yi yok etme tedavisi başarısız olursa kurtarma tedavisi hastanın yaşı, antibiyotik duyarlılığı ve uygun antibiyotik seçenekleri göz önüne alınarak planlanmalıdır.<sup>4</sup> Yüksek dozlarda PPI ve metronidazol kullanılabilir ya da bizmutlu tedaviler seçenek olabilir.<sup>4</sup> Erişkin yaş grubunda Avrupa kılavuzları, birinci basamak tedavi başarısız olduğunda, bizmut içeren dördümlü tedavi veya levofloksasin-amoksisilin içeren üçlü tedavinin kullanımını önermektedir.<sup>26</sup> Ancak levofloksasine karşı birincil direnç oranı yüksek olduğundan, bu tedavinin etkinliği azalmaktadır.<sup>54,55</sup> Bu durumda sitafloksasin gibi yeni kuşak kinolonlar etkili olabilir ya da bizmut kullanımının yeğlendiği çalışmalar vardır.<sup>44,56</sup> Ancak Türk erişkin hastalarda, levofloksasin içeren dördümlü tedavi daha iyi olmak üzere, ardışık ve dördümlü tedavinin yok etme oranlarının yüksek olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir.<sup>57</sup> Bizmutun eklenmesi ile tedavi başarısının %30-40 arttığı öne sürülmektedir.<sup>58</sup> Antibiyotik duyarlılığı, direnç bilgisi, CYP2C19 çok biçimliliği gibi faktörlere dayalı kişiye özel tedaviler erişkinlerde gündemdedir.<sup>44</sup> Çocuklarda da levofloksasin, metronidazol ve lansoprazol içeren tedavinin üçüncü basamak olarak kullanılması, umut verici görülmektedir.<sup>59</sup> İkinci basamak tedavi de başarısız olursa antibiyotik duyarlılık testi ile birlikte kültür yapılması veya direncin moleküler yöntemlerle saptanması önerilmektedir.<sup>26</sup> Bu yapılamazsa, bizmut içeren dördümlü tedavi önerilmektedir.<sup>26</sup> Kurtarma tedavileri Tablo 3'de özetlenmiştir.<sup>4</sup>

**Tablo 8.** Tedavi Başarısız Olan Çocuklarda Kurtarma Tedavileri.

	Başlangıçtaki antibiyotik duyarlılığı	Önceki tedavi düzeni	Kurtarma tedavisi
1	Klaritromisin ve metronidazol duyarlı	Amoksisilin ve klaritromisin içeren üçlü tedavi	Amoksisilin ve metronidazol içeren üçlü tedavi
2	Klaritromisin ve metronidazol duyarlı	Ardışık tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp 14 gün kişiye özel tedaviyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et
3	Klaritromisin dirençli	Metronidazol kullanarak üçlü tedavi	İkili direnç varmış gibi tedavi et
4	Metronidazol dirençli	Klaritromisin kullanarak üçlü tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp 14 gün kişiye özel tedaviyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et
5	Primer antibiyotik direnci bilinmiyor	Üçlü tedavi veya ardışık tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp ikincil antibiyotik duyarlılığını değerlendirmeyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et

H. pylori mide asidi düşük (pH 3-6) olduğunda replike olmaz, pH yükseldiğinde ise kopyalanmaya başlar ve amoksisilin ile klaritromisine duyarlı olur.<sup>60</sup> Bu nedenle asit supresyon dozu daha yüksek olursa amoksisilin ve klaritromisin tedavisinin başarısı artar.<sup>4,26</sup> PPI'nin günde tek doz yerine iki doz alınması da etkinliği arttırmaktadır.<sup>26,61</sup> PPI yemekten en az 15 dakika önce alınmalıdır.<sup>4</sup> Omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol günde iki defa kullanıldığında yeterli asit baskılayıcı etkiye sahiptir. Esomeprazol (günde 2x20 mg) en kuvvetli asit baskılayan ajandır.<sup>62</sup> PPI yanıtını belirleyen en önemli etmen, ilacın metabolize edilme hızıdır. Bu da sitokrom 2C19 ve MDR çok biçimliliği ile belirlenir. Bu çok biçimliliklerin varlığında, mide asitliğini denetlemek için, daha yüksek doz PPI gereksinimi olabilir.<sup>26</sup>

## Tedavide Probiyotik Kullanımı

Bazı hayvan çalışmalarında *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius* gibi bazı probiyotiklerin, *H. pylori* enfeksiyonunu baskılayıcı etkisi gösterilmiştir.<sup>63</sup> Bu etkiyi *H. pylori*'nin büyümesini ve midede özdeş kümelenmesini baskılayarak, mide epitelyum hücrelerine yapışmasını önleyerek, mide mukozası engelini sabit kalması ve mide asit üretiminin düzenlenmesi ile mide yangısını azaltarak, bağışık yanıtı hafifleterek ve *H. pylori*'yi doğrudan öldürerek sağladığı düşünülmektedir.<sup>63,64</sup> Bazı çalışmalar, probiyotiklerin yan etkileri azalttığı ve tedavinin etkinliğini arttırdığını söylese de bu çalışmalarda kullanılan probiyotik türleri ve dozları farklıdır.<sup>65-67</sup> Bu nedenle güvenilir sonuçlar için çalışmalara gereksinim vardır.<sup>4,42</sup> Var olan kanıtlar ışığında probiyotiklerin, her zaman yok etme tedavisine eklenmesi önerilmemektedir.<sup>4</sup>

## TEDAVİ BAŞARISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

*H. pylori* yok etme tedavisi sonrasında, tedavi başarısı güvenilir bir testle değerlendirilmelidir; yakınmaların düzelmesi, tedavinin başarısını göstermez. Karmaşık olmayan peptik ülser hastalığında, yok etmenin doğrulanması için, endoskopi ve biyopsiye dayalı testlerin kullanılması nadiren gerekir. Enfeksiyon temizlendiğinde, mide ve duodenum ülserlerinin tekrarlama riski düşüktür. Yok etmenin değerlendirmesi için <sup>13</sup>C-üre nefes testi kullanılabilir. Ancak altı yaşın altında yanlış olumlu sonuçlar olabilir. Çocuklarda <sup>14</sup>C-üre nefes testinin kullanılması önerilmez. İki basamaklı monoklonal dışkı antijen testinin doğruluğu, <sup>13</sup>C-üre nefes testine benzerdir ve yaştan etkilenmez. Poliklonal dışkı antijen testinin doğruluğu, monoklonal testten ve <sup>13</sup>C-üre nefes testinden daha düşüktür. Bu iki testin yapılamadığı durumlarda kullanılabilir.<sup>4</sup> Antibiyotik ve antiasit kullanırken, yanlış olumsuz sonuçlar elde edilebileceğinden, ilaç kullanımı bittikten en az dört hafta sonra tetkik yapılmalıdır.<sup>4</sup> Aile bireylerinin *H. pylori* açısından incelenmesi ve tedavi edilmesinin, yeniden bulaşma çekincesini azalttığına ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır.<sup>4</sup>

Sonuç olarak; endoskopi sırasında *H. pylori* açısından biyopsi, tedavi düşünülüyorsa yapılmalıdır. Endoskopinin birincil amacı, *H. Pylori*'yi saptamak değil, belirtilere yol açan nedenin açığa çıkarılmasıdır. "Test et-tedavi et" stratejisi benimsenmemektedir. Eğer *H.pylori* endoskopi sırasında rastlantısal saptanmışsa, tedavinin riskleri ve yararları göz önünde tutularak tedavi edilebilir. Tedavi ile %90'lık yok etme oranı amaçlanıyorsa, duyarlılık testlerine uygun antibiyotik seçimi gereklidir. Antibiyotik duyarlılığı bilinmiyorsa, 14 gün yüksek doz PPI + amoksisilin + metronidazol içeren üçlü tedavi seçilmelidir. Yüksek doz PPI, özellikle küçük çocuklarda 1,5-2,5 mg/kg/gün olarak kullanılır.

Türkiye'de klaritromisine dirençlilik oranı %15'in üzerinde (%25), metronidazole dirençlilik %35 oranında (klaritromisine ve metronidazole dirençli örüntü) olduğu için; 14 gün PPI + yüksek doz amoksisilin (Tablo 2) + metronidazol veya bizmutlu tedavi en uygun görünmektedir. Tedavi başarısı 4-8 hafta sonra güvenilen bir girişimsel olmayan test ile denetlenir.

## KAYNAKLAR

1. Bourke B, Ceponis P, Chiba N, et al. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: update on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents—an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005;19:399–408.
2. Crowley E, Bourke B, Hussey S. How to use Helicobacter pylori testing in paediatric practice. *Arch Dis Child Edu Pract Ed* 2013;98:18–25.
3. Calvet X, Sanchez-Delgado J, Montserrat A, et al. Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009;48:1385–91.
4. Jones, NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003.
5. Crowley E, Hussey S. Helicobacter pylori in Childhood. In: I. Wyllie R, Hyams Jeffrey S, Kay M, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:309-27.
6. Kalach N, Bontems P, Raymond J. Helicobacter pylori infection in children. *Helicobacter* 2017;22, doi: 10.1111/hel.12414.
7. Bahu Mda G, da Silveira TR, Maguilnick I, et al. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with Helicobacter pylori. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:217-22.
8. Sierra MS, Hastings EV, Goodman KJ. What do we know about benefits of *H. pylori* treatment in childhood? *Gut Microbes* 2013;4:549–67.
9. Serrano CA, Talesnik E, Pena A, et al. Inverse correlation between allergy markers and Helicobacter pylori infection in children is associated with elevated levels of TGF-beta. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:656–63.
10. Zevit N, Balicer RD, Cohen HA, et al. Inverse association between Helicobacter pylori and pediatric asthma in a high-prevalence population. *Helicobacter* 2011;17:30–5.
11. Amberbir A, Medhin G, Erku W, et al. Effect of helicobacter, geohelminth infection and selected commensal bacteria on the risk of allergic disease and sensitization in 3-year-old Ethiopian children. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1422–30.
12. Arnold IC, Hitzler I, Muller A. The immunomodulatory properties of Helicobacter pylori confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:1–11.
13. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, et al. Helicobacter pylori diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* 2010;169:15-25.
14. Toulaymat M, Marconi S, Garb J, et al. Endoscopic biopsy pathology of Helicobacter pylori gastritis. Comparison of bacterial detection by immunohistochemistry and Genta stain. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:778–81.
15. Mitchell HM, Bohane TD, Tobias V, et al. Helicobacter pylori infection in children: potential clues to pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:120–5.
16. Yanez P, la Garza AM, Perez-Perez G, et al. Comparison of invasive and noninvasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of Helicobacter pylori infection in children. *Arch Med Res* 2000;31:415–21.
17. Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJ, et al. Culturing Helicobacter pylori from clinical



- specimens: review of microbiologic methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:616–22.
18. Schabereiter-Gurtner C, Hirschl AM, Dragosics B, et al. Novel real-time PCR assay for detection of *Helicobacter pylori* infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2004;42:4512–8.
19. Feydt-Schmidt A, Russmann H, Lehn N, et al. Fluorescence in situ hybridization vs. epsilometer test for detection of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains in gastric biopsies from children. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2073–9.
20. Koletzko S, Feydt-Schmidt A. Infants differ from teenagers: use of non-invasive tests for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1047–52.
21. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001–17.
22. Kindermann A, Demmelmair H, Koletzko B, et al. Influence of age on 13C-urea breath test results in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:85–91.
23. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:287–9.
24. Kato S, Ozawa K, Okuda M, et al. Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:296–300.
25. Kindermann A, Konstantopoulos N, Lehn N, et al. Evaluation of two commercial enzyme immunoassays, testing immunoglobulin G (IgG) and IgA responses, for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Clin Microbiol* 2001;39:3591–6.
26. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6–30.
27. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177–86.
28. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2010;49:1103–9.
29. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:534–41.
30. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Letter: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:835–6.
31. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in treatment-naive children. *Helicobacter* 2016;21:106–13.
32. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4052.
33. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514–33.
34. Kocazeybek B, Tokman HB. Prevalence of primary antimicrobial resistance of *H. pylori*

in Turkey: A systematic review. *Helicobacter* 2016;21:251–60.

35. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015;48:278–84.
36. Kutluk G, Tutar E, Bayrak A, et al. Sequential therapy versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: any advantage in clarithromycin-resistant strains? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1202–8.
37. Seo JH, Jun JS, Yeom JS, et al. Changing pattern of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in children during 20 years in Jinju, South Korea. *Pediatr Int* 2013; 55: 332–6.
38. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, et al. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter* 2010;15:21–7.
39. Zevit N, Levy I, Shmueli H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Israeli children. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:550–5.
40. Selgrad M, Tammer I, Langner C, et al. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:16245–51.
41. Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, et al. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication treatment based on clarithromycin susceptibility and maintenance of acid secretion. *Helicobacter* 2014;19:312–8.
42. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:168.
43. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD008337
44. O’Connor A, Vaira D, Gisbert JP, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2014. *Helicobacter* 2014;19:38–45.
45. Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018;23:e12475.
46. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51–69.
47. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587.
48. Sezgin O, Altıntaş E, Uçbilek E, et al. Bismuth-based therapies for the first step eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:90–3.
49. Uygun A, Özel AM, Yıldız O, et al. Comparison of three different second-line quadruple therapies including bismuth subcitrate in Turkish patients with non-ulcer dyspepsia who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with a 14-day standard first-line therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:42–5.
50. Gokcan H, Oztas E, Onal IK. Different bismuth-based therapies for eradicating *Helicobacter pylori*: Randomized clinical trial of efficacy and safety. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40:124–31.
51. Uygun A, Kadayıfçı A, Polat Z, et al. Comparison of bismuth-containing quadruple and concomitant therapies as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:8–13.

52. Yakut M, Çınar K, Seven G, et al. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication. Turk J Gastroenterol 2010;21:206-11.
53. Özden A, Seven G, Bektaş M. Effectiveness of different treatment regimens in helicobacter pylori eradication: Ten-year experience of a single institution. Turk J Gastroenterol 2010;2:218-3.
54. Zullo A, Ridola L, Efrati C, et al. First-and second-line Helicobacter pylori eradication with modified sequential therapy and modified levofloxacin-amoxicillin-based triple therapy. Ann Gastroenterol 2014 27:357-61.
55. Seven G, Çınar K, Yakut M, et al. Assessment of Helicobacter pylori eradication rate of triple combination therapy containing levofloxacin. Turk J Gastroenterol 2011;22:582-6.
56. Fiorini G, Saracino IM, Zullo A, et al. Rescue therapy with bismuth quadruple regimen in patients with Helicobacter pylori-resistant strains. Helicobacter 2017;e12448.
57. Calhan T, Kahraman R, Sahin A, et al. Efficacy of two levofloxacin-containing second-line therapies for Helicobacter pylori: a pilot study. Helicobacter 2013;18:378-83.
58. Graham DY, Dore MP. Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift. Expert Rev Anti Infect 2016;14:577-585.
59. Eren M, Dinleyici EÇ, Hekim S. Third-line rescue therapy with levofloxacin based protocol for H. pylori eradication in children. Çocuk Enf Derg 2009;3:98-103.
60. Labenz J. Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001;15:413-31.
61. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1149-56.
62. Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:1129-37.
63. Zhu XY, Liu F. Probiotics as an adjuvant treatment in Helicobacter pylori eradication therapy. J Dig Dis Sci 2017;18:195-202.
64. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1077-86.
65. Li S, Huang XL, Sui JZ, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. Eur J Pediatr 2014;173:153-61.
66. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig 2013;105:445-53.
67. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1069-79.



