

Çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı ve helicobacter pylori enfeksiyonu

Recurrent abdominal pain and helicobacter pylori infection in children

Tufan Kutlu(*)

Özet

Helicobacter pylori (H.Pylori) insanların mide mukozasında bulunan gram negatif spiral bir mikroorganizma olup erişkinlerde ve çocuklarda kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının en önemli nedenidir. Günümüzde duodenal ülser yokluğunda H.Pylori gastritinin kronik tekrarlayıcı karın ağrısına yol açıp açmadığı tartışılmakta olan bir konudur. Son veriler peptik ülser yokluğunda H.Pylori enfeksiyonunun kronik karın ağrısının önemli bir nedeni olmadığı yönündedir. Peptik ülser yoksa H.Pylori enfeksiyonu tedavi edilmeli midir sorusunun yanıtı da yapılan çalışmalar ışığında gereksizdir şeklinde verilmektedir. Ancak bu mikroorganizmanın hem erişkinler hem de çocuklarda duodenal ülser hastalığının etyopatogenezinde önemli bir rolünün olduğu bilindiği için peptik ülser tedavisinin en önemli kısmını H.Pylori eradikasyonu oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: helicobacter pylori, tekrarlayıcı karın ağrısı, duodenal ülser, kronik gastrit, çocuk

Summary

Helicobacter pylori (H.pylori) is a gram negative spiral organism which colonises the gastric mucosa in humans. It is the major cause of chronic gastritis and peptic ulcer disease both in children and adults. Confusion exists as to whether or not H. pylori associated gastritis is a cause of recurrent abdominal pain in the absence of duodenal ulcer disease. The evidence to date strongly suggests that in the absence of duodenal ulcer disease H. pylori infection is not an important cause of recurrent abdominal pain in children. Should H. pylori be treated in children without peptic ulcer disease? At present the evidence suggests that eradication of H. pylori in patients without duodenal ulcer disease is unnecessary. The enormous body evidence, however, suggests that this organism has an important role in the pathogenicity of duodenal ulcer disease in adults and children. Eradication should be considered as a major part of the treatment of duodenal ulcer disease.

Key words: helicobacter pylori, recurrent abdominal pain, duodenal ulcer, chronic gastritis, child.

Giriş

Yaklaşık bir asır önce insanların midesinde spiral mikroorganizmaların varlığı bildirilmiş ancak yıllar boyunca bu durumun bulaşma sonucu oluştuğu öne sürülmüş ve pek üzerinde durulmamıştır (1,2). Warren ve Marshall'ın 1983 yılında gastrit ve peptik ülserli şahısların mide mukozasından spiral şek-

linde bakteriler üretmesi ve Compylobacter pylori adını vermesi ile konu tekrar önem kazanmıştır (3). Daha sonra çeşitli özellikler ile Compylobacterlerden farklı olduğu anlaşılan ve Helicobacter pylori (H. Pylori) adı verilen bu mikroorganizmaların peptik ülserli erişkinlerin antrum mukozasında % 100'e varan sıklıkta bulunduğu gösterilmiştir (4). Helicobacter pylori'nin antibakteriyel ajanlarla era-

(*) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Yazışma adresi: Prof.Dr. Tufan Kutlu, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kocamustafapaşa-İstanbul, Tel: 0212 588 48 00-1433/1499, 583 76 76, GSM: 0542 651 42 51
Faks: 0212 588 49 18, 660 03 65, e-posta: tufankutlu@superonline.com, tufankutlu@hotmail.com

dikasyonundan sonra antiasitlere dirençli peptik ülser olgularının iyileştiği ve nükslerin azaldığı görülmüştür. Erişkinlerde olduğu gibi kronik gastrit ve peptik ülserli çocuklarda da sık olarak rastlanması, H. pylori'nin bu hastalıkların etyopatogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (5-10). Helicobacter pylori dünyada en sık rastlanan enfeksiyonlardan biridir. Kronik gastrit ve peptik ülser yanında MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoma gibi malign hastalıklara da yol açabilir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup 1 kanserojen olarak tanımlanmıştır (11,12). Helicobacter pylori enfeksiyonu asemptomatik kişilerde de değişen oranlarda saptanmaktadır. Enfeksiyonun sıklığı yaşla ve sosyoekonomik durumun bozulmasına paralel olarak artmaktadır. Türkiye ve benzeri gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon daha çok çocukluk çağıında alınmakta ve hızla erişkin düzeylerine tırmanmaktadır (11,13,14). Yurdumuzda yapılan tarama çalışmaları asemptomatik çocuklarda % 20-50 arasında değişen H. pylori enfeksiyonu varlığını göstermiştir (15,16). Kronik tekrarlayıcı karın ağrısı, çocuklarda sık rastlanan bir sorun olup okul çağıındaki çocukların ortalama % 10-15'inde görülmektedir (17-22). Karın ağrısı çok sayıda nedene bağlı olarak ortaya çıkan subjektif bir bulgudur (Tablo I ve 2). Apley ve ark. (23) 1950'li yıllarda yaptıkları bir çalışmada karın ağrısı olan çocukların % 90'ından fazlasında organik bir neden bulamamış ve psikolojik faktörlerin rolünü öne sürmüşlerdir. Helicobacter pylori'nin keşfinden sonra kronik tekrarlayıcı karın ağrısı etyopatogenezinde bu mikroorganizmanın rolünü araştıran çeşitli çalışmalar yapılmış ve sözkonusu çocuklarda bu enfeksiyonun

sıklığı değişik ülkelerde % 7 ile % 44.4 arasında bulunmuştur (24-29). Gerçekleştirdiğimiz bir çalışmada nedeni açıklanamayan kronik karın ağrısı ile bize getirilen ve endoskopi yapılan çocukların % 65'inde H. pylori enfeksiyonu tespit edilmiştir (15). Portal hipertansiyon şüphesi ile özofagus varisi araştırılan veya ince barsak biyopsisi amacıyla endoskopi yapılan çocuklardan oluşan kontrol grubunda ise H. pylori sıklığı ancak % 20 oranında saptanmıştır (p<0.001). Son yıllarda, gelişmekte olan bazı ülkelerden bildirilen yayınlarda kronik tekrarlayıcı karın ağrısında H. Pylori'nin rolü olmadığı öne sürülmektedir (30,31).

Helicobacter pylori, kronik gastrit, duodenit ve peptik ülser yoluyla çocuk ve adolesanlarda kronik karın ağrısına yol açabilir. Ayrıca non ülser dispepsi veya fonksiyonel dispepsi saptanan kişilerde de H. pylori neden olarak karşımıza çıkabilir (32). Çocuklarda kronik gastrit, ülserden daha fazla oranda tespit edilen endoskopik ve/veya histopatolojik bir bulgudur. Tekrarlayan karın ağrıları, bulantı, kusma gibi belirtilerle kendini gösterir. Karın ağrısı daha çok yemekten sonra olabildiği gibi, bazı olgularda gece uykudan uyandıran ağrı şeklinde olup peptik ülserle karışabilir. Bazı çocuklarda tesadüfen H. pylori ve bu enfeksiyona eşlik eden kronik antral gastrit saptanmasına rağmen semptom olmayabilir (15,33). Bu çocuklar günün birinde peptik ülser kanaması ile acil pediatri servislere getirilebilir. Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'mıza üst gastrointestinal sistem kanaması ile getirilen çocukların % 55'inde H. pylori enfeksiyonu saptanmış ve olguların % 33'ünde H. pylori varlığından başka kanama nedeni saptanamamıştır (34). Bu nedenle en azından ailesinde peptik ülser hastalığı bulunan, kronik böbrek yetersizliği gi-

Tablo I: Tekrarlayan karın ağrısı olan çocukta organik bir etyolojiyi düşündüren bulgular.

- Yaşın 5'in altında olması
- Ateş, kilo kaybı, büyüme geriliği ve eklem bulguları olması
- Kusma (özellikle safralı veya kanlı)
- Uykudan uyandıran ağrı olması
- Göbekten başka bir yerde lokalize karın ağrısı
- Sirta, omuzlara veya ekstremitelere yayılan ağrı
- Dizüri, hematüri ve yan ağrısı olması
- Ailede peptik ülser veya enflamatuar barsak hastalığı hikayesi olması
- Perianal hastalık (fissür, fistül...)
- Dışkıda kan olması
- Anormal laboratuvar sonuçları (lökositoz, artmış sedimantasyon hızı, hipoalbuminemi, anemi)

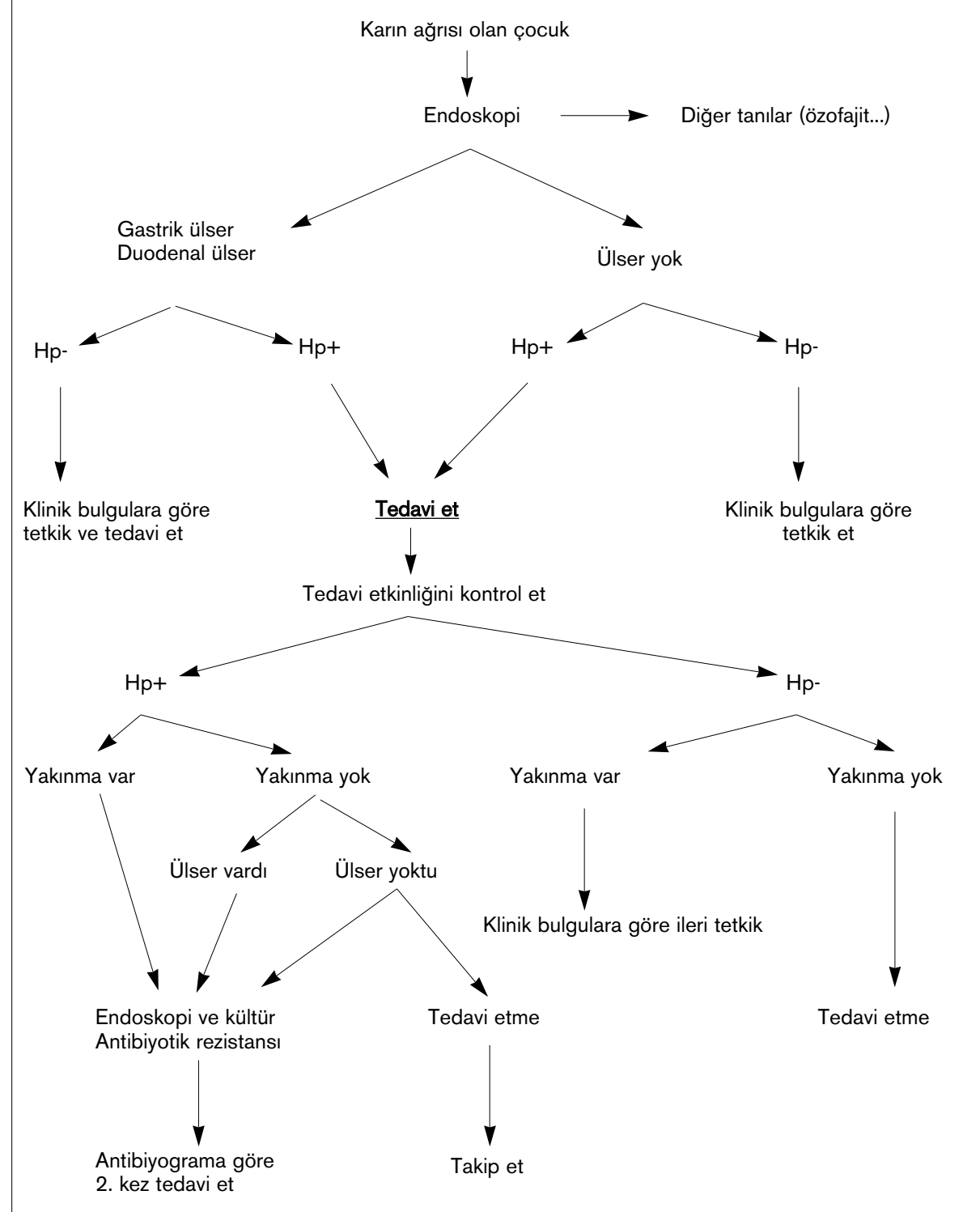
bi risk oluşturan bir hastalığı olan veya romatizmal bir hastalık nedeni ile non-steroid anti-enflamatuar ilaç kullanan çocuklarda H. pylori enfeksiyonu tespit edildiğinde gelişmesi muhtemel komplikasyonları önlemek amacıyla mutlaka tedavi edilmelidir.

Nonülser dispepsi veya fonksiyonel dispepsi tekrarlayan karın ağrısı, gaz, şişkinlik, dolgunluk, bulantı ve kusma gibi yakınmaların olduğu ancak yapılan incelemelerde organik bir lezyonun tespit edilemediği bir tablodur. Son yıllarda bu olguların bir kısmında H. pylori enfeksiyonu saptandığı ve tedavi sonrasında hastalarda belirgin iyileşme olabildiği gösterilmiştir. Başka bazı araştırmacılar ise bu durumun H. pylori ile ilişkisi olmadığını öne sürmektedir (30-32).

Karın ağrısı ile başvuran çocuklarda görülen tek gastrointestinal patoloji H. pylori gastriti değildir. (Tablo I ve II). Gastrik veya duodenal ülserler ve özofajit de kronik karın ağrısına yol açabilir. Tekrarlayıcı karın ağrısı ile karşımıza gelen bir çocukta ayrıntılı bir anamnez sonrasında idrar tahlili (üriner enfeksiyon, taş), ultrasonografi (safra kesesi patolojileri, pankreatit, hidronefroz), serum amilaz ve lipaz ölçümü (pankreatit) gibi tetkikler yapılmalı, laktoz intoleransı, fonksiyonel barsak hastalığı (irritabl kolon, kronik konstipasyon), gaitada parazit (ascaris) ve psikolojik faktörlerin varlığı aranmalıdır. Herhangi bir patoloji saptanamazsa ve semptomların daha çok üst gastrointestinal sistemden kaynaklandığı düşünülürse H. pylori ve ilişkili gastrointestinal patolojiler araştırılmalıdır. Yemekten sonra ağrı olması gastrit, açlık ağrısı ve gece uykudan uyandıran ağrı olması daha çok peptik ülser lehinedir. Ağrının epigastriuma lokalize olması gastroduodenal bir patoloji varlığının delilidir. Ailede başka bireylerde de peptik ülser hikayesi olması hekimi uyarmalıdır. Özofajitli çocuklarda ise karın ağrısına retrosternal ağrı, yanma, ağza acı su gelme eşlik edebilir. Kronik karın ağrısı olsun veya olmasın, gastrointestinal kanama olması durumunda hiç vakit kaybetmeden, hastanın genel durumu uygun olduğunda hemen endoskopik inceleme yapılmalıdır (Şekil 1) (34).

Tablo II: Çocuklarda kronik karın ağrısının organik nedenleri

<p>Gastrointestinal Özofajit Gastrit Peptik ülser Malrotasyon Duplikasyon Polip Herni (diyafragmatik, umbilikal...) Enflamatuar barsak hastalığı Konstipasyon Parazitler (giardia, ascaris...) Laktoz intoleransı Bezoar veya yabancı cisim Tümör (lenfoma...)</p> <p>Hepatobiliyer Kronik hepatit Kolelityazis Kolesistit Koledok kisti</p> <p>Pankreatik Kronik pankreatit Pankreatit psödokist</p>	<p>Respiratuar Enfeksiyon Diyafragma yakınında tümör</p> <p>Urogenital Uretero-pelvik bileşke darlığı Hidronefroz Nefrolityazis Piyelonefrit Sistit Hematokolpos Endometriyozis</p> <p>Metabolik Porfiri Hereditör anjioödem Jüvenil diyabet Ağır metal zehirlenmesi Orak hücreli anemi</p> <p>Romatizmal Ailesel akdeniz ateşi</p> <p>İskelet-kas sistemi Medulla spinalisin travma, tümör ve enfeksiyonları</p>
--	--



Şekil 1: Çocuklarda üst gastrointestinal sistemde organik kökenli olduğu düşünülen karın ağrısı olduğunda izlenmesi önerilen yol.

Helicobacter pylori enfeksiyonu varlığını ve ilişkili lezyonlarını gösterebilmek için endoskopi yapılması gereklidir (8,35). Bu sayede *H. pylori* enfeksiyonuna eşlik eden gastroduodenit, antral nodüler görünüm, gastrik veya duodenal ülser saptanabileceği gibi üreaz testi, kültür, histopatolojik inceleme için gerekli olan biyopsiler alınabilir. Ayrıca, eğer varsa özofajit tanısı konabilir.

Helicobacter pylori tedavisi

Helicobacter pylori enfeksiyonu tedavisinde çok çeşitli antibiyotikler denenmiştir. Günümüzde tek bir antibiyotik yeterli olmadığı birden çok sayıda ilacın birlikte kullanılması gerektiği anlaşılmıştır (36-43).

Erişkinlerde ve çocuklarda *H. pylori* tedavisinin süresi 1-2 hafta arasında değişebilir. Sürenin uzamasının eradikasyon şansını artırdığı öne sürülmüştür. *Helicobacter pylori* tedavisinde önceleri bizmut, amoksisilin ve metronidazol içeren kombinasyon denenmiştir. Günümüzde bir proton pompası inhibitörü ile birlikte 2 antibiyotik (amoksisilin ve klaritromisin) kullanılmasının en ideal tedavi olduğu gösterilmiştir. Sadece gastrit varlığında bu tedavi 1-2 haftada sonlandırılır. Eğer beraberinde peptik ülser de saptanmışsa proton pompası inhibitörü en az bir ay daha kullanılmalıdır. Bu tedavi protokolleri ile erişkinlerde % 90'ı aşan oranda *H. pylori* eradikasyonu sağlanabildiği bildirilmiştir (44). Çocuklarda bu tedavi protokolleri henüz deneme aşamasında olmasına rağmen erişkinlere yakın sonuçlar alınmaktadır.

Kimler tedavi edilmeli?

Erişkinlerde *H. pylori* ile ilişkili peptik ülser ve gastrik kanser çocuklardan çok daha fazla oranda görülmekte olduğu için *H. pylori* tedavisi yapılacak kişilerin seçiminde büyük bir sorun yaşanmamaktadır. Ancak çocuklarda ülser ve kanser sıklığı erişkinlerden oldukça az olduğu, tedavi protokolleri tam olarak belirlenemediği (proton pompası kullanımında kısıtlama, ilaçların yan etkileri), antibiyotiklerin daha sık olarak kullanılmasına bağlı olarak direnç gelişme ve reenfeksiyon olasılığı nedeni ile tedavi konusunda sorunlar yaşanmaktadır. Bu nedenle kimlerin tedavi edilmesi sorusuna yanıt ver-

meden önce hangi çocuklarda ve hangi yöntemlerle *H. pylori* enfeksiyonu aranması gerektiği sorusu cevaplanmalıdır.

Bu sorulara cevap verebilmek ve bir konsensus oluşturmak amacıyla Eylül 1998'de "Avrupa *Helicobacter Pylori* Araştırma Grubu" ve "Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, *Helicobacter Pylori* Çalışma Grubu" Budapeşte'de bir araya gelerek konuyu tartışmış ve varılan sonuçları 2000 yılında bir rapor halinde yayınlamışlardır (45). Bu raporda kabul edilen başlıca hususlar aşağıda belirtilmektedir.

- *Helicobacter pylori* çocuklarda kronik gastrite yol açar.
- *Helicobacter pylori* enfeksiyonu çocuklarda da duodenal ülser hastalığı ile beraber görülebilir.
- *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonu kronik gastritin iyileşmesini sağlar.
- *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonu duodenal ülserin uzun süreli iyileşmesini sağlar.
- Çocuklarda, nadir gastrik veya duodenal ülser olguları haricinde, *H. pylori* gastriti ile karın ağrısı ve dispeptik semptomlar arasında kesin bir bağlantı olduğu kanıtlanamamıştır.
- *Helicobacter pylori* ile enfekte ve nonülser gastriti olan çocuklarda enfeksiyonun tedavisi ile her olguda semptomların gerilediği gösterilmemiştir. Bu nedenle dispeptik semptomları olan çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu varlığının non invaziv testlerle aranması önerilmemektedir.
- Çocuklarda, ancak organik bir gastrointestinal hastalık varlığını düşündürecek ve tedavi risklerini göze alabilecek kadar ciddi semptomlar olduğunda *H. pylori* araştırılmalıdır.
- Organik bir gastrointestinal hastalık (özofajit, peptik ülser, çölyak hastalığı gibi) varlığını düşündürecek semptomlar olduğunda *H. pylori* araştırılmasında tercih edilecek yöntem üst gastrointestinal endoskopisi ve biyopsi (özofagus, mide ve duodenumdan) olmalıdır.
- Eğer bu yöntemle *H. pylori* saptanırsa hastaya tedavi önerilmelidir.
- *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavi edilen çocuklarda tedaviye yanıt uygun bir non invaziv testle araştırılmalıdır.
- Serolojik testler çocuklarda *H. pylori* tanısında kullanım için uygun değildir.
- C¹³-üre solunum testi büyük çocuklarda kullanım

için uygun olup özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda değeri araştırılmalıdır.

Yukarıda özetlenen sonuçlara göre günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışma sonrasında kronik tekrarlayıcı karın ağrısı olan her çocukta H. pylori'nin etyolojik rolününün kanıtlanamadığı ve antibakteriyel tedavinin de bu çocuklarda anlamlı bir klinik iyileşme sağlamadığı bildirilmektedir. Kendi tecrübelerimize göre de bu durum bazı olgular için geçerlidir. Ancak diğer taraftan kronik karın ağrısı ile başvuran ve yapılan endoskopik inceleme sonrasında tipik nodüler gastrit saptanan bazı olguların tedavi sonrasında yakınmalarının kaybolduğu gözlenmektedir. Tablo 2'de görülen çok sayıda organik neden haricinde psikolojik faktörlerin de kronik karın ağrısından sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu çocuklarda çok ayrıntılı sorgulama yapılarak tüm bu nedenler araştırılmalı ve gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Helicobacter pylori ancak üst gastrointestinal sistemle ilişkili yakınmaları olan çocuklarda akla getirilmeli ve endoskopik inceleme yardımıyla araştırılmalı, bulunduğu da aileye tedavi önerilmelidir.

Karın ağrısı ve/veya gastrointestinal sistem kanaması ile getirilen çocuklarda saptanan peptik ülser ve H. pylori enfeksiyonunun tedavi edilmesi konusunda tam bir görüş birliği vardır. Tarafımızdan yapılan çalışmalarda kanama ile getirilen çocukların bir kısmında ülser bulunamamış ve tek neden olarak H. pylori enfeksiyonu saptanmıştır (34).

Helicobacter pylori'nin CagA+ suşlarının daha patojen olabildiği yönünde yayınlar vardır. Bu tür suşların serolojik yöntemlerle tespit edildiği kişilerin tedavi edilmesi, ileride gelişebilecek ağır tabloların önlenmesinde yararlı olabilir (46,47).

Helicobacter pylori enfeksiyonunun bazı olgularda demir eksikliği anemisi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Helicobacter pylori enfeksiyonunun tedavisi ile demir eksikliğinin daha kısa sürede tedavi edilebileceği ileri sürülmüştür (48-50).

Son olarak, çocuklarda nadir görülse de, düşük evreli MALT lenfoma olgularının H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ve bakterinin eradikasyonu sonrasında olguların % 70-80'inde hastalığın gerilediği hatta iyileştiği saptanmıştır. Bu nedenle, bu olgularda cerrahi girişim veya kemoterapi ve radyoterapi gibi yıpratıcı tedavi yöntemlerinden önce eradikasyon tedavisi denemelidir (12).

Sonuç olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup 1 kanserojen olarak kabul edilen H. pylori enfeksiyonunun üst gastrointestinal sistemle ilişkili yakınmaları olan hastalarda uygun tanı yöntemleri ile araştırılarak (endoskopi ve biyopsi) yine uygun tedavi protokolleri ile tedavi edilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kreinitz W. Uber das auftreten von spirochaeten verschiedener form im mageninhalte bei carcinoma ventriculi. Dtsch Med Wochenshr 1906; 32: 872.
2. Palmer ED. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. Gastroenterology 1952; 27: 218-20.
3. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. Lancet 1983; 1: 1273-5 (letter).
4. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1987; 93: 371-81.
5. Drumm B, O'Brien A, Cutz E, Sheran P. Campylobacter pyloridis associated primary gastritis in children. Pediatrics 1987; 80: 192-5.
6. Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of Campylobacter pylori on the gastric mucosa with antral gastritis in children. N Eng J Med 1987; 316: 1557-61.
7. De Giacomo C, Fiocca R, Villani L et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis: Clinical, serological and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 11: 310-6.
8. Yeung CK, Yuen KY, Fu KH et al. Rapid endoscopy diagnosis of Campylobacter pylori associated gastritis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 10: 357-60.
9. Bujanover Y, Konikoff F, Baratz M. Nodular gastritis and Helicobacter pylori. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 11: 41-4.
10. Prieto G, Polanco I, Larrauri J et al. Helicobacter pylori infection in children: Clinical, endoscopic and histologic correlations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 14: 420-5.

11. Mégraud F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88.
12. Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Oretreich N, Vogelmann JH, Friedman GD. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *Ne Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
13. Mégraud F, Brassens-Rabbé MP, Denis F et al. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870-3.
14. Oliveira AMR, Queiroz DMM, Rocha GA, Mendes EN. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2201-3.
15. Kutlu T, Çullu F, Tümay GT, Erkan T, Göksel S, Öztürk R, Sezgiç N. Çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonunun tanı ve tedavisi. *İst Çocuk Klin Derg* 1994; 29: 230-5.
16. Demirkıran N, Kutlu T, Erkan T, Çullu F, Öztürk R, Tümay GT. Prévalence des anticorps a Helicobacter pylori et a virus de l'hépatite A chez des enfants hospitalisés dans un service de gastroentérologie. 6 eme TRANSMED de la Pédiatrie. 14-17 April 1998, Istanbul-Turkey, P. 145.
17. Dodge JA. Recurrent abdominal pain in children. *BMJ* 1976p 1: 385-7.
18. Mavromichalis I, Zamboukas T, Richman PI, Slavin G. Recurrent abdominal pain of gastrointestinal origin. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 560-3.
19. Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, et al. The role of Helicobacter pylori in recurrent, functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 347-9.
20. Ashorn M, Maki M, Ruuska T, et al. Upper gastrointestinal endoscopy in recurrent abdominal pain of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 273-7.
21. Wever V, Christiansen KM, Andersen LP, et al. Helicobacter pylori infection in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1276-81.
22. Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, et al. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995; 96: 211-5.
23. Apley I, Naish JM. Children with recurrent abdominal pain: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33: 167-70.
24. Hardikar W, Feekery C, Smith A, Aberkaid F, Grimwood K. Helicobacter pylori and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 148-52.
25. Wever V, Andersen LP, Paerregaard A, et al. The prevalence and related symptomatology of Helicobacter pylori in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1998; 87: 830-5.
26. Roma E, Panayiotou Kafritsa Y, Van-Vliet C, Gianoulia A, Constantopoulos A. Upper gastrointestinal disease. Helicobacter pylori and recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1999; 88: 598-601.
27. Macarthur C, Saunders N, Feldman W, et al. Helicobacter pylori and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 822-3.
28. Kimia A, Zahavi I, Shapiro R, et al. The role of Helicobacter pylori and gastritis in children with recurrent abdominal pain. *Isr Med Assoc J* 2002; 2: 126-8.
29. Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 200; 31: 424-7.
30. Wever V, Andersen LP- Paerregaard A, et al. Treatment of Helicobacter pylori in children with recurrent abdominal pain. *Helicobacter* 2001; 6: 244-8.
31. Lynch T, Lynch P. Helicobacter pylori infection: not associated with recurrent abdominal pain in children. *Br. J Gen Pract* 2000; 50: 578.
32. Hyams JS, Davis P, Sylvester FA, Zeiter DK, Justinich CJ, Lerer T. Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 413-8.
33. Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, Tümay GT. Peptik ülserli olgularımızın retrospektif dökümü. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1998; 29: 84-8.
34. Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, Tümay GT. Üst gastrointestinal kanama ile gelen çocuklarda Helicobacter pylori sıklığı. *Klinik Geleşim* 1998; 11: 465-8.

35. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 105-15.
36. Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM. Management and response to treatment of Helicobacter pylori gastritis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 940-3.
37. Israel DM, Hassal E. Treatment and long-term follow-up Helicobacter pylori associated duodenal ulcer disease in children. *J Pediatr* 1993; 123: 53-8.
38. Lobenz J, Gyenes E, Ruhi GH, Borsch G. Omeprazole plus amoxicillin: efficacy of various treatment regimens to eradicate Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 491-5.
39. Casswall Th, Alfven G, Drapinski M, Bergstrom M, Dahlstrom KA. One-week treatment with omeprazole, clarithromycin, and metronidazole in children with Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 415-8.
40. Tiren U, Sanstedt B, Finkel Y. Helicobacter pylori gastritis in children: efficacy of 2 week treatment with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole. *Acta Pediatr* 1999; 88: 166-8.
41. Kato S, Ritsuno H, Ohnuma K, Linuma K, Sugiyoma T, Asaka M. Safety and efficacy of one-week triple therapy for eradicating Helicobacter pylori in children. *Helicobacter* 1988; 3: 278-82.
42. Behrens R, Lang T, Keller KM, et al. Dual versus triple Therapy of Helicobacter pylori infection: results of a multicentre trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 68-70.
43. Shamily H, Berkowitz D, Rosenthal E, Naveh Y. Efficacy of bismuth-based triple therapy in children with abdominal pain and Helicobacter pylori gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 198-200.
44. Harris A. Treatment of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol*. 2001; 7: 303-7.
45. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. Helicobacter pylori infection.: A consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207-13.
46. Yahav J, Fradkin A, Weisselberg B, Diver-Haver A, Shmuely H, Jonas A. Relevance of CagA positivity to clinical course of Helicobacter pylori infection in children. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3534-7.
47. Lerro P, Perruci V, Morra I, Lombardo L, Gaido F, Ansaldi N. CagA seropositivity and the severity of Helicobacter pylori infection in dyspeptic children. *Acta Pediatr* 2000; 89: 1312-5.
48. Konno M, Muraoka S, takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 52-6.
49. Choe YH, Lee JE, Kim SK. Efficacy of Helicobacter pylori eradication on sideropenic refractory anemia in adolescent girls with Helicobacter pylori infection. *Acta Pediatr* 2000; 89: 154-7.
50. Akcan A, Kutlu T, Erkan T, Çullu F, Kibar İ, Tümay GT. Çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonu ve demir eksikliği anemisi ilişkisi. XXXVII. Türk Pediatri Kongresi. 14-18 Mayıs 2001, İzmir, P. 214.