

DERLEME

Çocuklarda H.pylori Enfeksiyonunda Seroloji, Tanı ve Tedavi

Tanju Başarır ÖZKAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD. Bursa.

ÖZET

H.pylori, dünya üzerinde yaygın ve sık olarak rastlanan bir enfeksiyon etkenidir. H.pylori enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelere göre daha sık ve daha erken yaşta görülmektedir. Bulaş şeklinin, insandan insana; oral-oral, gastrik-oral veya fekal-oral yollarla olabileceği bildirilmiştir. Enfeksiyonun aile içi bulaş ile yayıldığı, bu konuda enfekte annelerin daha çok bulaş nedeni olduğu bilinmektedir. H.pylori enfeksiyonunun saptanmasına yönelik noninvaziv ve invaziv testler ancak klinik semptomların varlığında önerilmektedir. Klinik çalışmaların sonuçlarına göre, H.pylori gastritinin çocuklarda büyük ölçüde asemptomatik kalabileceği kabul edilmiştir. Klasik klinik tablo gastritis, tekrarlayan karın ağrısı ve nonülser dispepsidir. Çocuklarda tedavi yaklaşımları net olmamakla birlikte peptik ülser ve H.pylori pozitifliği saptanan hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir. Çocuklarda yeğlenen güncel tedavi; geniş spektrumlu ikili antibiyotik ve proton pompası inhibitörlerinin 1-2 hafta süreyle uygulanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pylori. Çocuk.

ABSTRACT

H. pylori is a common infectious agent. In developing countries the individuals are infected frequently in relatively younger ages. Oral-oral, gastric-oral and fecal-oral transmission is established. Household contacts, particularly infected mothers are known to spread the infection. Only in symptomatic cases, invasive and noninvasive tests are recommended for diagnosis of H.pylori. Although most of the infected children remain asymptomatic, H. pylori is a well-known reason of gastritis, recurrent abdominal pain and non-ulcer dyspepsia. The optimal therapeutic approach to H. pylori infection is not clear. But current suggestions indicate that the children with peptic ulcer and H. pylori infection should receive combined antibiotic (amoxicillin+ clarithromycine) and proton pump inhibitor therapy for 1-2 weeks.

Key Words: Helicobacter pylori. Children.

H.pylori Seroepidemiolojisi

H.pylori, ilk kez 1983 yılında Warren ve Marshall tarafından insan midesinde gösterilmiş, özellikle peptik ülser hastalığı ile birlikteliği bildirilmiştir.

H.pylori, dünya üzerinde yaygın olan, sık rastlanan bir enfeksiyon etkenidir. Enfeksiyonun düşük sosyo-ekonomik düzey ve aile yapısı ile artış gösterdiği bilinmektedir¹. Çocuklarda H.pylori enfeksiyonunun epidemiyolojisini saptamak için serum ve tükürükte anti H.pylori IgG antikorları, ¹³C soluk üre testi ve

dışkıda H.pylori antijen testi kullanılmaktadır (Tablo I).

Gelişmiş ülkelere göre daha sık ve daha erken yaşta görülmektedir. Enfeksiyonun kazanılma yaşına ait kısıtlı verilerden Malatya'da yapılan bir çalışmada H.pylori enfeksiyonu seroprevalansının (anti H.pylori IgG) 1-3 yaşta %8, 18-23 yaşta %24,5, siyah çocuklarda (%13→ %43'e), beyazlara göre (%4→ %8'e) daha fazla görüldüğü vurgulanmaktadır² (Tablo I).

Gelişmekte olan ülkelere göre daha sık ve daha erken yaşta görülmektedir. Enfeksiyonun ilk saptandığı zamanlara göre bulaşma oranlarında düşme olmasına rağmen, hastalığın çocuklarda yaşın artışı ile birlikte daha yüksek prevalans gösterdiği, ayrıca prematüre çocuklarda bulaşım daha fazla olduğu bildirilmektedir^{3,4}.

H.pylori insan dışında bir kaynaktan izole edilememiştir. Bu nedenle enfeksiyonun insandan insana

Geliş Tarihi: 09.11.2006

Kabul Tarihi: 25.09.2007

Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
16059 Görükle, BURSA
Tel.: 0224 442 84 00/1053
e-mail: ozkant@uludag.edu.tr

Tablo I. Çeşitli ülkelerde ve farklı yaş gruplarında H. pylori prevalansını göstermektedir.

ÜLKE, REFERANS	ÇALIŞMA GRUBU (YAŞ, OLGU)	TANI YÖNTEMİ	H.PYLORI ENFEKSİYONU PREVALANSI
İskoçya, Patel 1994	7-11 yaş n=554	Tükrük	Genel %11
Finlandiya, Ashorn 1995	1-12 yaş n=461	Serum anti H.pylori IgG	3 yaş, %5; 6 yaş, %6; 12 yaş, %13
İsveç, Granström 1997	6 ay-11 yaş n=294	Serum anti H.pylori IgG	Genel %14; 6 ay, %1; 2 yaş, %10
İtalya, Peri 1997	3-14 yaş n=216	Soluk testi	Genel %23; 3-4 yaş, %0; 13-14 yaş, %33
Finlandiya, Rehnberg-Laiho 1998	2-20 yaş n=337	Serum anti H.pylori IgG	Genel %6
Almanya, Rothenbacher 1998	5-8 yaş n=945	Soluk testi	Genel %13; Alman, %5; Alman göçmeni, %40; Türk, %45; diğer Avrupalılar, %29
İsviçre, Boltshauser ve Herzog 1999	5-7 yaş n=432	Soluk testi	Genel %7; İsviçreli, %4; diğer, %19; göçmenler, %70
Almanya, Rothenbacher 1999	5-8 yaş n=1221	Soluk testi	Genel %11; Alman, %5; Alman göçmeni, %47; Türk, %44; diğer, %23
Almanya, Rothenbacher 2000	1-4 yaş n=189	Gaita testi	1 yaş, %9; 2 yaş, %36; 4 yaş, %32
İsveç, Daugule 2001	1-12 yaş n=142	Soluk testi	Genel %21; 1-2 yaş, %12; 9-12 yaş, %32
İtalya, Dore 2002	5-16 yaş n=2810	Serum anti H.pylori IgG	Genel %22; 2-5 yaş, %20; 14-16 yaş, %26
Almanya, Rothenbacher 2002	5-8 yaş n=305	Soluk testi	Genel %13; Alman, %2; Alman göçmeni, %40; Türk, %45; diğer, %31
Almanya, Bode 2002	10-13 yaş n=824	Serum anti H.pylori IgG	Genel %19; Alman, %13; Alman göçmeni, %42; Türk, %38; diğer Avrupalılar, %31
Türkiye, Selimoğlu A 2002	6-17 yaş n=466	Serum anti H.pylori IgG	Genel %64,4; 7-10 yaş, %56,8; 14-16 yaş, %85,7
Kazakistan, Nurgalieva 2002	10-60 yaş n=288	Serum anti H.pylori IgG	Ruslar, %79; Kazaklar, %80
Bolivya, Glynn 2002	21 ay-6 yaş n=188	Serum anti H.pylori IgG	2 yaş, %10; 3 yaş, %32
Güney Amerika (Kızılderililer), Robinson 2002	n=1024	Serum anti H.pylori IgG	3 yaş %92
İsveç, Tingberg 2002	10-12 yaş n=695	Serum anti H.pylori IgG ve soluk üre testi	Genel %16; İskandinav ebeveyn, %2; ebeveyn OrtaDoğu Afr. %55
Libya, Baka 2002	1-70 yaş n=360	Serum anti H.pylori IgG	1-9 yaş, %50; 10-19 yaş, %84
Tayvan, Cheng 2002	0-18 yaş n=567	Serum anti H.pylori IgG ve gaita antijen	Genel %13,75; 0-3 yaş, %2; 9-12 yaş, %23,8
Çin, Wang 2003	Metaanaliz 1990-2002		Genel %58,07; 10-20 yaş, %50
Rusya, Reshetnikov 2003	14-17 yaş n=423	Serum anti H.pylori IgG	Genel %56,3
Türkiye, Pehlivanoglu 2006	3-12 yaş, n=327	C ¹³ üre soluk testi	Genel %49,5
Teksas, Dore 2002	5-16 yaş, n=2810	Serum anti H.pylori IgG	Genel %22; 5-7 yaş, %20; 14-16 yaş, %26; kırsal kesim, %37; kent, %13

geçtiği, bulaşın oral-oral, gastrik-oral veya fekal-oral yollarla gerçekleştiği bildirilmiştir. En olası yol gastrik-oral (kusma ile) veya fekal-oraldir.

Çocuklarda çevresel faktörlerin bulaşta önemli rolü vardır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde aile içi geçişin öneminden bahsedilmektedir⁵. İşveçli çocuklarda; her 2 ebeveynin düşük prevalanslı bölgelerden gelmesi halinde seroprevalans %2 iken, yüksek prevalanslı bölgelerden gelen ebeveynlerin çocuklarında %55'e dek yükselmektedir⁶. Aile içi bulaşta özellikle enfekte annelerin çocuğa enfeksiyonun geçişinde önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır⁷. Ayrıca düşük sosyoekonomik düzey, kardeş sayısı fazlalığı, kalabalık aile veya bakım merkezleri çocuklarda bulaş riskini artıran diğer faktörler olarak belirlenmiştir^{1,3,4}.

Anne sütünün H.pylori enfeksiyonundan koruyuculuğu konusunda çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Almanya'dan Rothenbacher 946 yuva çocuğunda, anne sütü ile beslenmeye rağmen H.pylori

prevalansını yüksek bulmuştur⁸. Kitagawa ise anne sütüne rağmen, emzirme öncesi el ve meme temizliği yetersizliğinin bulaştan sorumlu olabileceğini bildirmiştir⁹. Birçok seroepidemiolojik çalışmada ise anne sütünün H.pylori enfeksiyonundan koruduğu, bunun laktoferrin veya anneden geçen H.pylori antikorlarına bağlı olabileceği bildirilmektedir^{10,11}.

Çocuklarda, erişkinden farklı olarak, özellikle süt çocuklarında H.pylorinin spontan eliminasyonundan ve bunun antibiyotik kullanımıyla ilgili olabileceğinden bahsedilmektedir¹². Diğer taraftan gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda reenfeksiyon riski iyi bilinmese de erişkinlerde %0,6-1,2/yıl, 5 yaşından büyük çocuklarda %2/yıl olarak bildirilmektedir^{13,14} (Tablo II). Pozitif serolojinin yapılan testlerle ilgili olarak reenfeksiyon, relapsı göstermeyebileceği, bakteri DNA'sına bakılsa bile canlı-ölü bakteriyi ayırt edemeyeceği için klinik hakkında fikir veremeyeceği konusu halen tartışılmaktadır¹⁵.

Çocuklarda H.Pylori Enfeksiyonunda Seroloji

Tablo II. H.pylori enfeksiyonunun doğal seyrini göstermektedir.

REFERANS	ÇALIŞMA GRUBU (YAŞ, OLGU)	TANI YÖNTEMİ	H.PYLORI ENFEKSİYONU PREVALANSI
Estonya, Oona 2004	n=27	Histolojik muayene, hızlı üreaz	Rekürren %4,2/yıl (1.) %7,6/yıl (2.)
Türkiye, Özen (Marmara) 2006	3-12 yaş n=327	C ¹³ üre soluk testi	Reenfeksiyon %14 enfeksiyon kaybı %5,5 (1998-2008)

Hastalığın Kliniği, Gastrointestinal Tablo

H.pylori'nin neden olduğu klinik tabloların anlaşılması bakterinin gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar patolojilerindeki rolü konusuna dikkat çekmiştir. H. pylori; gastritis, tekrarlayan karın ağrısı ve nonülser dispepsiye neden olabilir. Çocuklarda H.pylori midede kolonize olduğunda kronik gastritise yol açar. Burada ülser hastalığı ve belirgin semptom olmadığında karın ağrısı olup olmadığı konusunda fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Günümüzde H.pylori gastritisinin çocuklarda büyük ölçüde asemptomatik kalabileceği bilinmektedir. Ancak çocuklarda orta hatta veya sağ üst kadranda lokalize olan, aktiviteye izin vermeyen, gece uyandıran veya sabah açlıkla artan organik tipte karın ağrısında H. pylorinin ayırıcı tanıda mutlaka araştırılması gerekir¹⁶. Araştırmacılar çocuklarda uzun süreli yaşam beklentisi nedeniyle prekanseröz mutasyonlara neden olabilecek, mide kanserine yol açabilecek H.pylori'nin tedavisi konusunda düşünülmesi gerektiğini bildirmektedir. Gerçekten de 1994'te H.pylori'nin Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu tarafından insanlarda 1. sınıf karsinojen olduğu bildirilmiştir. 1526 Japon'da yapılan prospektif çalışmada mide kanserinin sadece H.pylori ile infekte bireylerde saptanıp noninfekte bireylerde saptanmaması, bakterinin prekanseröz önemini göstermektedir. Ancak kanser gelişimi H.pylori serotipi (CagA⁺ zincirlerinin konakçı IL-1 geninde yol açtığı spesifik polimorfizm), konakçı genetik faktörleri (pozitif aile öyküsü), konakçı yaşı (erken yaşta enfeksiyon) ile ilgili görünmektedir¹⁷. Buna rağmen hangi çocukların tedaviye alınması gerektiği konusunda halen fikir birliği yoktur.

Duodenal ve gastrik ülser hastalığı ile H.pylori arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Avrupa'da 2550 semptomatik çocuğu kapsayan kohort çalışmasında üst GIS endoskopisinde ancak %2 oranında peptik ülser gösterilmiştir; H.pylori daha çok duodenal ülserle ve antral-predominant gastritis ile ilişkili bulunmuştur. H.pylori peptik ülserli çocuklarda %54 oranında saptanmış olup çocuklarda duodenal ülser sıklığı gastrik ülserden belirgin olarak fazladır¹⁸.

Çocuklarda antral nodüler gastritisin en önemli nedeni H.pylori enfeksiyonu olarak gösterilmektedir¹⁹. Korpus predominant gastritis ise gastrik ülser ve malignansi ile ilişkili bulunmuştur²⁰.

Erişkindeki GÖR hastalığından farklı olarak, çocuklarda H.pylori enfeksiyon durumu veya eradikasyonu ile ilişkisini gösteren bir klinik kanıt ise henüz yoktur²¹.

Çocuklarda mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması riski H.pylori enfeksiyonu ile anlamlı artmaktadır. Gastrik MALT'lı çocukların %98'i H.pylori ile infektidir. Sadece eradikasyon tedavisi ile MALT'lı olguların %80'inde gerileme gösterilmiştir²². Ancak çalışmalardaki çocuk olgu sayıları kesin fikir vermek için yeterli değildir.

Ekstraintestinal tutulumlar arasında demir eksikliği anemisi ve boy kısalığı en önemlileridir. Kanada Konsensus Grubu açıklanamayan demir eksikliği anemisinde tedaviye dirençli olan çocuklarda H.pylori enfeksiyonunun araştırılması gerektiğini bildirmektedir. H.pylori'nin boy kısalığına neden olduğu konusunda da kesin kanıt olmayıp enfekte çocuklarda boy kısalığı etyolojisinde kronik enfeksiyon anemisinin katkısı veya koincidansın (iyi olmayan sosyal faktörler) rolü olabileceği tartışılmaktadır^{23,24}.

H.pylorinin kronik ürtiker, ITP veya ani bebek ölümü sendromu ile ilgisi henüz kanıtlanamamıştır.

H.pylori Enfeksiyonunda Tarama Testleri

Tanıda noninvaziv ve invaziv testler kullanılmaktadır.

1) Noninvaziv testler

- Serolojik testler:

- Spesifik serum anti-H.pylori IgG testi (IgA'dan daha duyarlı)
- Tükürük ve idrar antikor testleri (sensitivite %81-86, spesifite %73-91)
- Üre soluk testi (Radyoaktif ¹⁴C veya nonradyoaktif ¹³C ile) (sensitivite %100, spesifite %98)
- Dışkı antijen testleri (Sensitivite ve spesifite %96)

2) İnvaziv testler

- Endoskopi ve biyopsi (altın standart) (Çocuklarda antral nodüler gastritis)
- H.pylori kültür (altın standart) (sensitivite %77, spesifite %100)
- Hızlı üreaz testi (sensitivite -spesifite %90)
- Histopatoloji (altın standart) (küçük kurvatur-orta antrumdan alınan biyopsilerde sensitivite %100)

Ne Zaman Bu Testleri Kullanmalıyız?

Asıl amaç, H.pylorinin varlığının gösterilmesi değil, klinik semptomların nedenini ortaya koymaktır¹⁵.

Tedavi

H.pylori enfeksiyonuna bağlı peptik ülser hastalığı gelişen çocuklarda tedavi konusunda görüş birliğine ulaşılmıştır²⁴.

Eradikasyon rejimleri ile >%80 H.pylori tedavi edilir: Çoğu tedavide proton pompası inhibitörüne ek olarak 2'li antibiotik (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol seçeneklerinden ikisi) 7 gün süre ile günde 2 kez önerilir. Başarı şansı %79-83'tür^{15,25}.

Çocuklarda erişkinlere göre (Reye sendromu riski dâhil) potansiyel yan etkilerinin fazla oluşu nedeniyle hemen hemen bizmut terkedilmiştir²⁶.

Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Grubu'nun önerdiği H.pylori tedavi protokolünde bildirilen ilaçlar ve dozlara göre ilk ve ikinci seçenek tedavileri planlamak olasıdır¹⁵. (Tablo III)

Tedavi dirençleri;

Klaritromisin için %17,3'e dek, metranidazol için %43'e dek, amoksisilin için %15'e dek bildirilmiştir²⁷. H.pylori eradikasyonu dışında, aynı antibiyotiklerin fazla ve yaygın tüketimi tedavi direncine yol açmaktadır. Bu nedenle kontrol endoskopisinde kültür ve direnç testi yapılması önerilmektedir¹⁵.

Henüz deneme aşamasında olan aşı çalışmaları son yıllarda gündemde olup özellikle H.pylori enfeksiyo-

nunun komplikasyonlarına karşı bireyleri korumayı amaçlamaktadır.

H.pylori patogenezi ortaya koyan geniş kapsamlı araştırmalar, klinik ve tedavi konusunda yardımcı olacağı gibi, etyopatogenezi tam açıklanmamış inflamatuvar hastalıklarda da bakterilerin rolünü ortaya çıkaracaktır.

Kaynaklar

1. Selimoglu MA, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in children living in eastern Turkey. *Pediatr Int*. 2002 Dec;44 (6):666-9.
2. Dore MP, Malaty HM, Graham DY. Risk Factors Associated with Helicobacter pylori Infection among Children in a Defined Geographic Area. *Clin Infect Dis*. 2002;35 (3):240-5
3. Ozen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural history and symptomatology of Helicobacter pylori in childhood and factors determining the epidemiology of infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Apr; 42 (4):398-404.
4. Malaty HM, Haveman T, Graham DY. Helicobacter pylori infection in asymptomatic children: impact of epidemiologic factors on accuracy of diagnostic tests. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35 (1):59-63.
5. Mitchell H, Megrasud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2002; 7 (Suppl 1):8-16.
6. Tindberg Y, Bengtson C, Granath F, Belenno M, Nyren O, Granstrom M. Helicobacter pylori infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to child transmission outside the family. *Gastroenterology* 2001; 121:310-316.

Tablo III. Çocuklarda H. pylori enfeksiyonunda önerilen eradikasyon tedavileri

İlk Basamak Seçenekler	İlaçlar	Doz
1	Amoksisilin	50 mg/kg/gün – 1 g 2x1/gün
	Klaritromisin	15 mg/kg/gün – 500 mg 2x1 gün
	PPI: Omeprazol	1 mg/kg/gün – 20 mg 2x1 gün
2	Amoksisilin	50 mg/kg/gün – 1 g 2x1/gün
	Metronidazol	20 mg/kg/gün – 500 mg 2x1/gün
	PPI: Omeprazol	1 mg/kg/gün – 20 mg 2x1 gün
3	Klaritromisin	15 mg/kg/gün – 500 mg 2x1 gün
	Metronidazol	20 mg/kg/gün – 500 mg 2x1/gün
	PPI: Omeprazol	1 mg/kg/gün – 20 mg 2x1 gün
İkinci Basamak Seçenekler		
4	Bizmut subsalisilat	1 tablet (262 mg) 4x1/gün veya 15 ml (17.6 mg/ml) 4x1/gün (erişkin için)
	Metronidazol	20 mg/kg/gün – 500 mg 2x1/gün
	PPI: Omeprazol	1 mg/kg/gün – 20 mg 2x1 gün
	Amoksisilin	50 mg/kg/gün – 1 g 2x1/gün
5	Klaritromisin	15 mg/kg/gün – 500 mg 2x1 gün
	Klaritromisin	15 mg/kg/gün – 500 mg 2x1 gün
	Metronidazol	20 mg/kg/gün – 500 mg 2x1/gün
Başlangıç tedavisi 2x1/gün, 7-14 gün süreyle		

Çocuklarda H.Pylori Enfeksiyonunda Seroloji

7. Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:674-679.
8. Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. History of breast feeding and *Helicobacter pylori* infection in pre-school children: results of a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol* 2002; 31:632-637.
9. Kitagawa m, Natori M, Katoh M, et al. Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27:255-230.
10. Okuda M, Miyashiro E, Koike M, Okuda J, Minami K, Yoshikawa N. Breastfeeding prevents *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *Pediatr Int* 2001; 43:714-715.
11. Pearce M S, Thomas J E, Campbell D.I, Parker L. Does increased duration of exclusive breast feeding protect against *Helicobacter pylori* infection? The Newcastle thousand families cohort study at age 49-51 years. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 41:617-20.
12. Gold BD, Khanna B, huang LM, Lee CY, Banat vala N. *Helicobacter pylori* acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity. *Pediatr Res* 1997; 41:641-646.
13. Rowland M, Kumar D, Daly L, O'Conor P, Voughan D, Drumm B. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999; 117:336-3341.
14. 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; 13:1047-1052.
15. Walters TD, Jones NL. *Helicobacter pylori* in childhood. In: Wyllie R, Hyams JS (eds). *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 3th edtion. Philadelphia: Saunders. 2006:409-437..
16. Jones NL, Sherman P, Fallone CA, et al. on behalf of the Canadian *Helicobacter* Study Group. Consensus guidelines on H.pylori infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005.
17. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000 Mar 23;404 (6776):398-402.
18. Roma E, Kafritsa Y, Panayiotou J, Liakou R, Constantopoulos A. Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? *Eur J Pediatr* 2001; 160: 497-500.
19. Ashorn M:What are the spesific features of *Helicobacter pylori* gastritis in children? *Ann Med* 27: 617-620, 1995.
20. Roma E, Kafritsa Y, Panayiotou J, Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? *Eur J Pediatr*. 2001 Aug;160 (8):497-500.
21. Ozcay F, Gurakan F, Demir H et al. *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in children.*Helicobacter*. 2002;7 (5):328-9.
22. Gottrand F *Helicobacter pylori* infection: what are the specific questions in childhood? *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 Mar;27 (3 Pt 2):484-7.
23. Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Feb;38 (2):146-51.
24. Bourke B, Ceponis P, Chiba N;Canadian *Helicobacter* Study Group. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents.*Can J Gastroenterol*. 2005;19 (7):399-408.
25. Oderda G, Marinello D, Lerro P, Kuvirdi M, Angelis GL, Ferzetti A, et al. Dual vs. Triple Therapy for Childhood *Helicobacter pylori* Gastritis: A Double-Blind Randomized Multicentre Trial. *Helicobacter* 2004; 9:293-301.
26. Rowland M, Imrie C, Bowke B, Drumm B. How should *Helicobacter pylori* infected children be managed? *Gut* 1999; 4s (suppl 1): 163-139.
27. Dupont C, Kalach N, Raymond J. *Helicobacter pylori* and antimicrobial susceptibility in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:311-313.