

# ***Helicobacter pylori* enfeksiyonlu çocuklarda klaritromisin direncinin ve 23s rRNA gen nokta mutasyonlarının parafin bloklarda polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile belirlenmesi**

**Yeliz Çağın Appak**<sup>1</sup>, Hörü Gazi<sup>2</sup>, Semin Ayhan<sup>3</sup>, Beyhan Cengiz Özyurt<sup>4</sup>, Semra Kurutepe<sup>2</sup>, Erhun Kasırğa<sup>5</sup>

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi<sup>1</sup>, Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD<sup>2</sup>, Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Patoloji ABD<sup>3</sup>, Celal Bayar Üniversitesi Halk Sağlığı ABD<sup>4</sup>, Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Gastroneteroloji BD<sup>5</sup>

# Giriş

- *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) enfeksiyonu kronik aktif gastrit, gastrik ve duodenal ülser gelişiminde çocuk ve erişkinlerde önemli bir rol oynar.
- *H.pylori*'nin genç yaşta kazanılması erişkin yaşlarda gastrik adenokarsinom ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma gelişiminde önemli bir risk faktörüdür.
- Çocukluk yaş grubunda tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi ve otoimmün hastalıklar da *H. pylori* enfeksiyonunda görülebilen önemli komplikasyonlardır.

# Giriş

- Gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı %70-90, gelişmiş ülkelerde %25-50'dir .
- Ülkemizde çocukların %30-56.6'sı *H. Pylori* ile enfekte olup enfeksiyonunun çocukluk döneminde saptanarak tedavi edilmesi komplikasyonlardan korunmada önemlidir .
- Klaritromisin *H. pylori* eradikasyonu için önerilen birçok tedavi protokolleri içinde önemli bir role sahiptir.

# Giriş

- Klaritromisin, 23S ribozomal RNA (rRNA) molekülü V domaininin peptidil transferaz bölgesine bağlanan makrolid grubuna ait bakteriyostatik bir antibiyotiktir.
- Adenin rezidüsünün 2143 ve 2142 pozisyonlarında guaninle (**A2143G ve A2142G**), 2142 pozisyonunda sitozinle (**A2142C**) yer değiştirdiği üç mutasyon 23S rRNA'nın peptidil transferaz bölgesinde lokalizedir.
- 23S rRNA geninde gelişen bu nokta mutasyonlar sonucu klaritromisin ribozomlara bağlanamaz ve etkisini gösteremez.
- 23S rRNA'nın V domaininde üç nokta mutasyonu (A2143G, A2142G, A2142C) klaritromisin direncinde erişkin vakaların %90'dan fazlasından sorumludur .

# Giriş

- Klaritromisin direnci tüm dünyada giderek artmakta ve bu nedenle eradikasyon tedavisinin başarısı azalmaktadır.
- Literatürde bu konuda çocuklarda yapılmış çalışmalar erişkin çalışmalarına göre az sayıdadır.
- Bu çalışmada Manisa yöresinde *Helicobacter pylori* klaritromisin direncinin ve direnç genotiplerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

# Yöntem:

- Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji BD'nda üst GIS endoskopisi yapılmış, histopatolojik olarak *H.pylori* pozitif saptanan, 4-18 yaş arası 200 hasta çalışmaya dahil edildi.
- Önceden *H.pylori* eradikasyon tedavisi almış olan, endoskopiden önceki 8 hafta içinde proton pompa inhibitörü ve antibiyotik tedavisi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

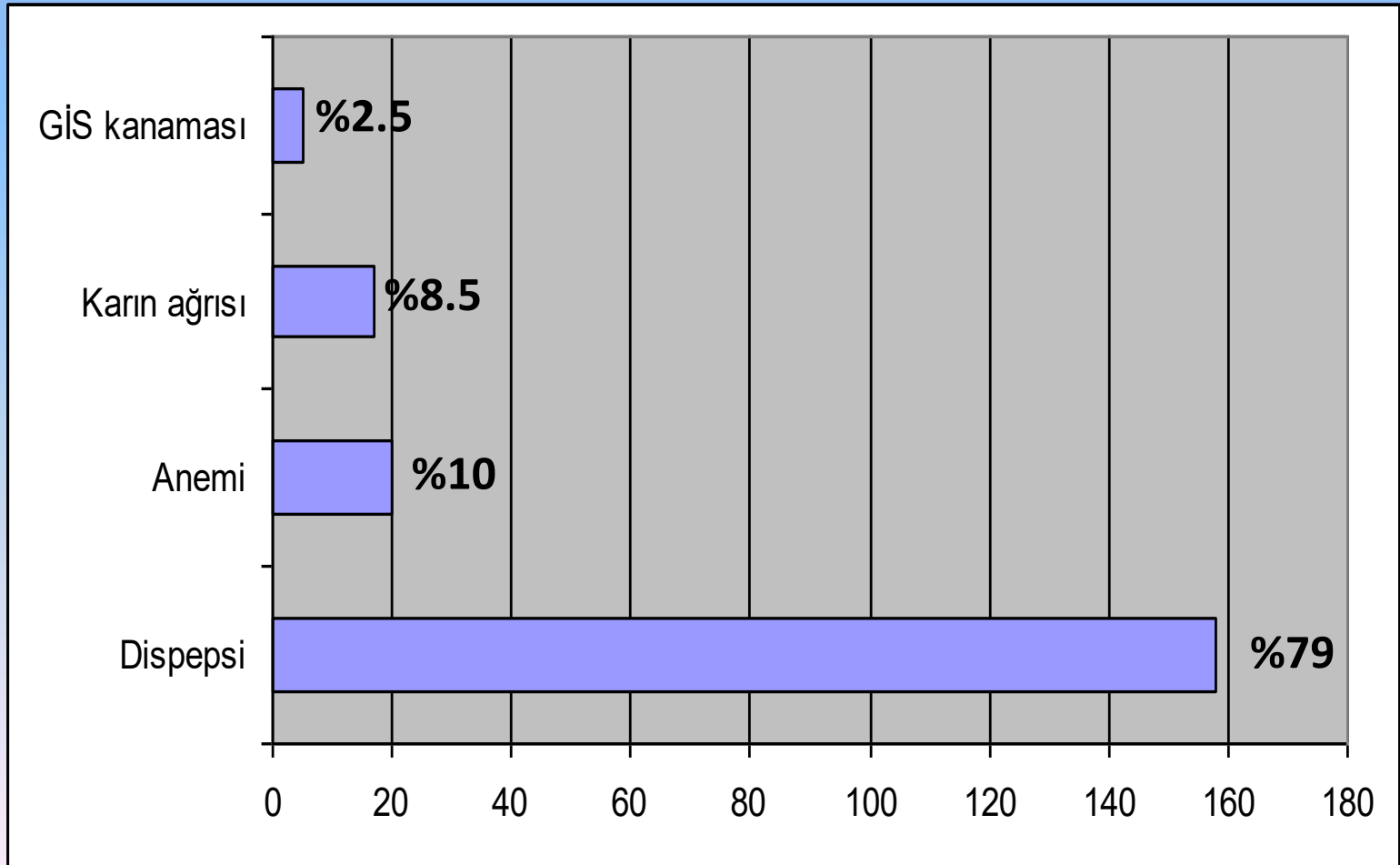
# Yöntem:

- Hastaların cinsiyet, yaş ve endoskopi endikasyonları kayıt edildi.
- Hastaların formalin ile tespit edildikten sonra parafine gömülmüş olan antrum ve korpus biyopsilerinden hazırlanan histolojik kesitlerde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile klaritromisin direnç oranları ve direnç genotipleri (A2143G, A2142G, A2142C) belirlendi.

# Bulgular:

- Hastaların %63.5'i kız, %36.5'i erkek, yaşları  $13.2 \pm 2.9$  yıl saptandı.

## Endoskopi endikasyonlarının dağılımı





# Bulgular:

- *H.pylori* pozitif hastalarda klaritromisin direnci 19/200 (9.5%) saptandı.
- Klaritromisin direnci olan hastalardan;
  - 10/19 (52.6%) **A2143G** mutasyonu
  - 9/19 (47.4%) **A2142G** mutasyonu saptandı.
  - **A2142C** mutasyonu klaritromisin direnci olan hastaların hiçbirinde saptanmadı

## Endoskopi endikasyonları ve klaritromisin direnci

Klaritromisin direnci		Yok	Var		
			Klaritromisin direnç muatsyonları		
			A2143G	A2142G	A2142C
Endoskopi endikasyonları	Dispepsi n/total (%)	141/158(89.2)	10/158(6.3)	7/158 (4.4)	-
	Karın ağrısı n/total (%)	15/17 (88.2)	-	2/17 (11.8)	-

- Anemi ve GİS kanaması nedeni ile endoskopi yapılmış olan hastalarda klaritromisin direnci saptanmadı.
- Üst GİS endoskopi endikasyonları ve klaritromisin direnci saptanması arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi (p=0.38).

## Klaritromisin direnç mutasyonları ve ülser/gastrit arasındaki ilişki

Ülser	Klaritromisin direnç mutasyonları		p*
	(+) n/total (%)	(-) n/total (%)	
(+) n (%)	<b>4/19 (21)</b>	22/181 (12)	0.28
(-) n (%)	15/19 (79)	159/181 (88)	
<b>Gastrit</b>			0.08
(+) n (%)	<b>19/19(100)</b>	151/181 (83)	
(-) n (%)	0	30/181 (17)	

\*Fisher's exact test

- Klaritromisin direnci olan tüm hastalarda gastrit olduğu görüldü, sadece dört hastada duodenal ülser izlendi.
- Peptik ülser veya gastrit saptanması ile klaritromisin direnci varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

# Tartışma:

- *H. pylori* eradikasyonu standart tedavisinde sıklıkla proton pompa inhibitörü (PPI), amoksisilin ve klaritromisinle veya metronidazol ile kombinasyon şeklinde üçlü tedavi olarak kullanılır.
- Tedavi başarısızlıklarında en önemli neden ilaç alımındaki uyumsuzluk ve antibiyotiklere karşı gelişen dirençtir.
- Birçok tedavi şeklinde klaritromisin *H.pylori* eradikasyonunda anahtar rol oynar. Klaritromisin direncinin dünya çapında artması tedavi başarısızlık oranlarını arttırmaktadır.
- Klaritromisin direncinin %15-20'nin üzerinde olan bölgelerde, PPI ve klaritromisin içeren üçlü tedavinin klaritromisin duyarlılık testleri yapılmadan kullanılmaması önerilmektedir .

# Tartışma:

- 2004 yılında ülkemizden yapılan 102 *H.pylori* pozitif çocuğun alındığı bir çalışmada hastaların %18.2'sinde klaritromisin direnci saptanmış, klaritromisin içeren ilk basamak tedavi ile hastaların %75.5'inde eradikasyon başarısı elde edilebilmiştir .
- 2012 yılında İzmir'de yapılan 44 çocuk hastanın alındığı başka bir çalışmada klaritromisin direnci %25.7 saptanmış, klaritromisin içeren standart tedavi verilen hastaların %46.4'ünde *H.pylori* eradikasyonu sağlanabilmiştir .

Ozcay F, Kocak N, Temizel Saltik I.N, et al. Helicobacter pylori infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. Helicobacter 2004;9:242–8.

Erdur B, Ozturk Y,Gurbuz ED, Yılmaz O. Comparison of sequential and standard therapy for Helicobacter pylori eradication in children and investigation of clarithromycin resistance. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55(5): 530-3.

# Tartışma:

- Klaritromisin direncinin bölgelere göre farklılıklar göstermekle beraber, yıllar içinde direnç oranının arttığı da görülmektedir. Klaritromisin direncinin yıllar içinde ülkemizde ve tüm dünyada artış göstermesi özellikle solunum yolları enfeksiyonlarında sık kullanılmasına bağlanmaktadır.
- Benzer çalışmalarda aynı veya yakın bölgelerde farklı direnç oranlarının elde edilmesinde, klaritromisin direncinin belirlenmesinde farklı yöntemlerin kullanılması, bölgenin antibiyotik kullanım oranlarının farklı olması ve yöntemi uygulayanların deneyimlerinin farklı sonuçların elde edilmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

# Tartışma:

- Çalışmamızda klaritromisin direnci olan hastaların %52.6'sinde A2143G mutasyonu, %47.4'ünde A2142G mutasyonu saptanırken, A2142C mutasyonu hiçbir hastada görülmedi.
- A2142C mutasyonu yapılan bir çok çalışmada da saptanmamış veya çok nadir bildirilmiştir.
- Özellikle çocuk hastalarda tedavi başarısızlığında A2143G mutasyonununun %50, A2142G ve A2142C mutasyonlarının ise %20 sorumlu olduğu gösterilmiştir

# Tartışma:

- Çalışmamızda üst GİS endoskopisi endikasyonları ile klaritromisin direnci saptanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Klaritromisin direncinin karın ağrısı grubunda düşük bulunması ve diğer nedenler ile üst GİS endoskopisi yapılmış hastalarda da saptanmamış olması bu gruptaki hasta sayılarının azlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.



# Sonuç:

- *H.pylori* eradikasyonunda klaritromisin bařlanmadan önce bölgenin tedavi direncinin ve mutasyon tipinin bilinmesi bir avantajdır.
- Klaritromisin direncini belirleyen testler her merkezde rutin uygulama içinde değildir. Bu nedenle yapılan çalışmalar bölge verileri için önemli olup, o bölgenin tedavi stratejisini belirlemektedir.

# Sonuç:

- Çalışmamızda da klaritromisin direncinin %15-20'nin altında bulunması bölgemiz için düşük dirençli gruba girmemiz nedeni ile klaritromisinin tedavide ilk seçenek olarak halen kullanılabileceğini göstermektedir.
- *H. pylori* eradikasyonu başarısız olan hastalarda da klaritromisin direncinin ve tedavi başarısızlığından en çok sorumlu tutulan A2143G ve A2142G mutasyonunun olabileceği unutulmamalıdır.

***TEŐEKKÜRLER...***