

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ GASTRİTİNDE, ÇOCUK VE
YETİŞKİNİN KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK VE
İMMUNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİYLE
KARŞILAŞTIRMASI**

Dr. Eda YÖRGÜÇ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2016

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ GASTRİTİNDE, ÇOCUK VE
YETİŞKİNİN KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK VE
İMMUNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİYLE
KARŞILAŞTIRMASI**

Dr. Eda YÖRGÜÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. H.Fulya GÜLERMAN

KIRIKKALE

2016

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/8/2016

İmza
Prof.Dr. Didem ALİFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

İmza
Prof.Dr. H.Fulya GÜLERMAN
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye

İmza
Prof.Dr. Figen ÖZÇAY
Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye

TEŞEKKÜR

Bu alıőma 2014/101 Nolu Proje olarak Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araőtırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiőtir. Çalışmanın bütün masraflarını karőtılayan Kırıkkale Üniversitesi Rektörlüğü'ne teőkükür ederim.



TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden ve tecrübelerinden faydalandığım, şahsi değerlerini örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Prof.Dr. Fulya Gülerman'a

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Didem Aliefendioğlu başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine,

Tezimde emeği geçen İç Hastalıkları Gastroenteroloji B.D. doktorları Doç.Dr. İsmail Hakkı Kalkan ve Dr.Ferdane Pirinççi Sapmaz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız sevgili asistan arkadaşlarım ve hemşire arkadaşlarıma,

Huzur kaynağım, bitmek tükenmez sevgisine sahip olduğum eşim, can yoldaşım Mustafa Çağlar Yörgüç'e ve hayatıma anlam ve renk katan kızım Nil'e,

Canım ANNEME ve babama teşekkür ederim.

ÖZET

YÖRGÜÇ, Eda, Helicobacter pylori gastritinde, çocuk ve yetişkinin klinik, histopatolojik ve immunhistokimyasal özellikleriyle karşılaştırması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016.

Helicobacter pylori (*H. Pylori*) çocuklarda kronik aktif gastrit ve peptik ülser gelişiminde önemli rol oynar ve büyük oranda çocukluk çağında kazanılır. Bu mikroorganizma ile çocukluk çağında karşılaşma, yetişkin yaşlarda atrofik gastrit, gastrik adenokarsinom ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi ciddi hastalıkların gelişme riskini artırır. Karsinojen bir bakteri olan *H. Pylori*'nin çocuklardaki bağışıklık tepkisinin iyi anlaşılması gerekir. Son yıllarda birçok hastalık grubunda T helper 17 (Th17) ve düzenleyici T (Treg) hücre grubunun etkileri incelenmiştir. Literatürde *H. Pylori* ile ilgili bu konuda çok az sayıda çalışma vardır. İleriki yıllarda çocuklara yönelik etkili bir tedavi veya aşının geliştirilmesi bu konuda önemli bir adım olacaktır.

Buna yönelik yaptığımız çalışmada, Çocuk Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları Gastroenteroloji B.D. takip edilen 40 çocuk ve 40 yetişkin olgu çalışmaya alınmıştır. Vaka-kontrol çalışması olarak yapılan çalışmamızda mide dokusunda güncellenmiş Sydney Sistemi değerlendirilmesi ve Treg ile Th17 hücrelerinin belirteçleri olan FOXP3, IL-17A hücre sayılarına bakılmıştır. Ayrıca her olgu klinik izlem anketi ile değerlendirilmiştir. Çocuk ve yetişkinin klinik semptom ve belirtileri benzerlik göstermektedir. *H. Pylori* (+) olan olgularda FOXP3 ortalama değeri çocuk grubunda, yetişkin grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek, IL-17A ortalama değeri istatistiksel anlamlı düşük bulundu. IL-17A ve FOXP3 *H. Pylori* (+) olan çocuklarda ve yetişkinlerde *H. Pylori* (-) olanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. *H. Pylori* (+) çocuk grubunda bakteriyel yoğunluk ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı orta derece negatif kolerasyon, bakteriyel yoğunluk ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı. Çocuklarda Th17/Treg dengesinin Treg'e doğru kaydığını görmekteyiz ki bu da persistan enfeksiyonlara yatkınlığı arttıran bir faktördür.

Anahtar Kelimeler: *H. Pylori*, FOXP3, IL-17A, çocuk, yetişki

ABSTRACT

YORGUC Eda, Comparison of the Clinical, Histopathological and Immunohistochemical Characteristics of Children and Adults Helicobacter Pylori Gastritis. Kirikkale University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Dissertation, Kirikkale, 2016

Helicobacter Pylori (*H. Pylori*) plays a significant role in development of both chronic active gastritis and peptic ulcer in children and it is substantially acquired in childhood period. Confronted by that microorganism in childhood period increases risk of the development of serious diseases in adult such as atrophic gastritis, gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT). Immunity response of *H. Pylori* that is defined as carcinogen bacteria in children should be well established. Effects of T helper 17 (Th17) and regulatory T cell (Treg) groups on various diseases have investigated in recent years. There are few studies in literature based on the relationship between that subject and *H. Pylori*. Development of a vaccine or effective therapy in children would be a great improvement in this subject.

According to this, 40 children and 40 adult case whom are followed in Pediatric Gastroenterology and Adult Gastroenterology are taken into the study. Revised Sydney System evaluation and number of FOXP3, IL-17A cells which are the markers of Treg and Th17 are evaluated in stomach tissue in our case-control study. Also, every case is evaluated with clinical follow-up questionnaires. Clinical symptoms and findings of both children and adults were similar. Mean FOXP3 value of children were significantly higher, mean IL-17A values of children were significantly lower than adults in cases with *H. Pylori* (+). IL-17A and FOXP3 values were significantly higher in *H. Pylori* (+) children and adults, compared to *H. Pylori* (-) cases. Statistically significant moderate negative correlation is seen between bacterial density and IL-17A; statistically significant strong positive correlation is observed between FOXP3 and bacterial density in *H. Pylori* (+) children cases. Children Th17 / Treg balance, we see that proper registration of Tregs, which is a factor that increases the susceptibility to persistent infections.

Key Words: *H. Pylori*, FOXP3, IL-17A, children, adult

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
TEŞEKKÜRLER.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. <i>H. Pylori</i>	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Bulaş.....	4
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Klinik Özellikler.....	16

2.1.6. <i>H. Pylori</i> Enfeksiyonunun Tanısı.....	21
2.1.7. <i>H. Pylori</i> Enfeksiyonunun Tedavisi.....	30
2.2. T hücre İmmünitesi	34
2.3. Düzenleyici T Hücreleri (Treg)	35
2.4. Th17 Hücreleri	40
2.5. <i>H. Pylori</i> Enfeksiyonu Olan Çocuk ve Yetişkinlerin İmmun Yanıtlarının Karşılaştırılması.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA.....	78
6. SONUÇLAR	87
7. KAYNAKLAR.....	89

SİMGE VE KISALTMALAR

- AhR : Aryl-hidrokarbon reseptörü
- Cag A : Sitotoksin ilişkili gen A
- Cag PaI : Sitotoksin ilişkili gen patojenite adası
- CO₂ : Karbondioksit
- DH : Dendritik hücre
- DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
- ELISA : Enzyme-linked immuno sorbent analysis
- ERK : Extracellular signal-related kinase
- FOXP3 : Forkhead box protein 3
- G-CSF : Granülosit- koloni stimulan faktör
- GN : Glomerülonefrit
- GÖRH : Gastroözofageal reflü hastalığı
- Hop : Dış membran proteini
- H. Pylori* : *Helicobacter pylori*
- HpSA : *H. Pylori* stool antigen
- Hsp : Isı şok proteini
- IceA : Inducible by Contact with Epithelium Gene
- IFN : İnterferon
- Ig : İmmüoglobulin
- IL : İnterlökin
- IPEX : X-geçiş sendromu
- Irf : IFN regülatuar faktörü
- İTP : İdiyopatik trombositik purpura
- iTreg : İndüklenebilen (adaptif) düzenleyici

JNK	: Jun N-terminal kinase
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MMP-1	: Matriks Metalloproteaz-1
MNC	: Mononükler inflamatuvar hücre
NFAT	: T hücre nükleer faktörü
NF- κ B	: Nükleer Faktör kappa-B
NIH	: National Institute of Health
Nod-I	: Nucleotide-binding oligomerization domain- I
nTreg	: Doğal düzenleyici T hücreler
OİPA	: Outer Inflammatory Protein A
OMP	: Outer Membrane Protein
ORF	: Open Reading Frame
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PMN	: Polimorfonükleer nötrofil
PPI	: Proton pompa inhibitörleri
PPK	: Polifosfat Kinaz
ROR- γ t	: Retinoic acid receptor-related orphan receptor- γ t
RORC	: Retinoic acid receptor-related orphan receptor C
SOD	: Süperoksit dismutaz
STAT	: Signal transducer and activator of transcription
Teff	: Efektör T hücre
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
Th	: T helper
THR	: T hücre reseptörü
TKA	: Tekrarlayan karın ağrısı

TNF : Tümör nekroz faktör

Treg : Düzenleyici T hücre

TURHEP : Türkiye Helikobakter Piloni Prevalans Araştırması

NT : Üre nefes testi

UreI : Üre kanalı

Vac A : Vakuolize edici sitotoksin gen A



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. <i>H. Pylori</i> Flagella	7
Şekil 2.2. <i>H. Pylori</i> üreaz aktivitesi	7
Şekil 2.3. <i>H. Pylori</i> virulans faktörleri ve esas etkileri	11
Şekil 2.4. T4SS üzerindeki CagL proteinleri ve konakçı hücre yüzeyindeki $\alpha 5\beta 1$ integrini ile etkileşimi ve hücre içine bakteriyel yapıların geçişi.....	12
Şekil 2.5. <i>H. Pylori</i> peptidoglikanı ile Nod1 bağımlı NF κ B aktivasyonu ve CagA translokasyonu	13
Şekil 2.6. <i>H. Pylori</i> VacA'nın gastrik epitel hücrelerinde vakuoller oluşturması....	14
Şekil 2.7. <i>H. Pylori</i> enfeksiyonun doğal gidişi	17
Şekil 2.8. <i>H. Pylori</i> enfeksiyonun kansere gidiş şeması, etkenleri ve önleyici faktörleri.....	19
Şekil 2.9. Endoskopi görüntüsünde nodülerite	25
Şekil 2.10. Güncellenmiş Sydney Sistemi Standardize edilmiş görsel analog skalası.....	28
Şekil 2.11. Th hücre farklılaşması için moleküler gereksinimler.....	35
Şekil 2.12. Treg Hücreleri Alt Grupları.....	36
Şekil 2.13. Th17 farklılaşma yolu.....	42
Şekil 2.14. Th17 hücrelerine atfedilen başlıca faaliyetler.....	43
Şekil 2.15. Treg hücre cevabının bakteri kolonizasyonu, inflamasyon ve <i>H. Pylori</i> aracılı hastalıklara etkisi.....	47
Şekil 3.1. Çalışma gruplarının algoritması.....	49

Sayfa No:

Şekil 3.2. FOXP3'ün mononükleer inflammatuar hücrelerindeki pozitif nükleer reaksiyonu.....	51
Şekil 3.3. IL-17A'nın sitoplazmik pozitif reaksiyonu.....	52
Şekil 4.1. <i>H. Pylori</i> (+) olan çocuk ve yetişkinlerde IL-17A oranı.....	60
Şekil 4.2. <i>H. Pylori</i> (+) olan çocuk ve yetişkinlerde FOXP3 oranı.....	61
Şekil 4.3. Çocuklarda <i>H. Pylori</i> (+) ve <i>H. Pylori</i> (-)'lerde IL-17A oranı.....	62
Şekil 4.4. Çocuklarda <i>H. Pylori</i> (+) ve <i>H. Pylori</i> (-) 'lerde FOXP3 oranı.....	63
Şekil 4.5. Çocuklarda bakteriyel yoğunluk ile IL-17A ilişkisi.....	64
Şekil 4.6. Çocuklarda PMN infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi.....	65
Şekil 4.7. Çocuklarda MNC infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi.....	66
Şekil 4.8. Çocuklarda bakteriyel yoğunluk ile FOXP3 ilişkisi.....	67
Şekil 4.9. Çocuklarda PMN infiltrasyonu ile FOXP3 arasındaki ilişki.....	68
Şekil 4.10. Çocuklarda MNC infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi.....	69
Şekil 4.11. Yetişkinlerde <i>H. Pylori</i> (+) ve <i>H. Pylori</i> (-) 'lerde IL-17A oranı.....	70
Şekil 4.12. Yetişkinlerde <i>H. Pylori</i> (+) ve <i>H. Pylori</i> (-) 'lerde FOXP3 oranı.....	71
Şekil 4.13. Yetişkinlerde bakteriyel yoğunluk ile IL-17A ilişkisi.....	72
Şekil 4.14. Yetişkinlerde PMN infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi.....	73
Şekil 4.15. Yetişkinlerde MNC infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi.....	74
Şekil 4.16. Yetişkinlerde bakteriyel yoğunluk ile FOXP3 ilişkisi.....	75
Şekil 4.17. Yetişkinlerde PMN infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi.....	76
Şekil 4.18. Yetişkinlerde MNC infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi.....	77
Şekil 5.1. Kan timik peptidlerin düzeylerinde azalmanın ve timus bağımlı bağışıklığın, yaşa bağlı hastalıkların artışı üzerindeki ilişkisi.....	81

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 2.1. Virulans Faktörleri.....	6
Tablo2.2. Tanı yöntemleri.....	22
Tablo 2.3. Çocuklarda <i>H. Pylori</i> eradikasyon endikasyonları.....	31
Tablo 2.4. <i>H. Pylori</i> eradikasyon tedavi kombinasyonları.....	32
Tablo 2.5. Çocuklarda <i>H. Pylori</i> eradikasyon tedavisinde kullanılan PPI dozları, yan etkileri ve ilaç formları.....	33
Tablo 2.6. Çocuklarda <i>H. Pylori</i> eradikasyon tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ve dozları.....	33
Tablo2.7. Doğal ve indüklenmiş CD4+ CD25+ FOXP3+ Treg hücrelerin temel özellikleri.....	38
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması.....	53
Tablo 4.2. Çalışmaya alınan olguların cinsiyetleri.....	53
Tablo 4.3. Çalışmaya alınan olguların antropometrik değerlendirilmesi.....	53
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan olguların ilk başvuru şikayeti.....	54
Tablo 4.5. Çalışmaya alınan olguların semptom ve bulguları.....	55
Tablo 4.6. Çalışmaya alınan olguların sigara, alkol, ilaç kullanımı ve beslenme alışkanlıkları.....	57
Tablo 4.7. Çalışmaya alınan olguların soygeçmiş sorgulaması.....	58
Tablo 4.8. Çalışmaya alınan olguların sosyal çevresi açısından incelenmesi.....	58
Tablo 4.9. Çalışmaya alınan olguların ekonomik düzeyleri ve yaşam çevresi açısından incelenmesi.....	59
Tablo 4.10. <i>H. Pylori</i> (+) çocuk ve yetişkinlerin IL-17A ve FOXP3 karşılaştırması.....	60

Sayfa No:

Tablo 4.11. Çocuklarda <i>H. Pylori</i> (+) ve (-) olanlarda IL-17A ve FOXP3 karşılaştırması.....	62
Tablo 4.12. Çocuklarda bakteriyel yoğunluk, polimorfonükleer nötrofil (PMN) infiltrasyonu ve mononükleer inflamatuvar hücre (MNC) infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi.....	64
Tablo 4.13. Çocuklarda bakteriyel yoğunluk, PMN infiltrasyonu ve MNC infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi.....	67
Tablo 4.14. Yetişkinlerde <i>H. Pylori</i> (+) ve (-) olanlarda IL-17A ve FOXP3 karşılaştırılması.....	70
Tablo 4.15. Yetişkinlerde bakteriyel yoğunluk, PMN infiltrasyonu ve MNC infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi.....	72
Tablo 4.16. Yetişkinlerde bakteriyel yoğunluk, PMN infiltrasyonu ve MNC infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi	75

1.GİRİŞ

H. Pylori, gram-negatif, katalaz ve üreaz üreten, spiral şekilli, mikroaerofilik bir bakteridir (1). *H. Pylori* insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenlerinden birisidir (2). *H. Pylori* prevalansı sosyoekonomik durum, kalabalık aile, hijyenik koşullar, aile fertlerinde enfeksiyon varlığı ve yaş gibi faktörlere bağlı olarak, ülkeler ve aynı ülke içindeki değişik etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (3, 4). Ülkemizde yetişkinlerin %70-80'inin, çocukların %30-56,6'sının *H. Pylori* ile enfekte olduğu bilinmektedir (5, 6).

H. Pylori enfeksiyonunun patolojisinde, bazı immun mekanizmalar rol oynamakta ve bu çocukluk ve yetişkinlik döneminde farklılıklar göstermektedir (7, 8). *H. Pylori* çocuklarda kronik aktif gastrit ve peptik ülser gelişiminde önemli rol oynar ve büyük oranda çocukluk çağında kazanılır. Bu mikroorganizma ile çocukluk çağında karşılaşma, yetişkin yaşlarda atrofik gastrit, gastrik adenokarsinom ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi ciddi hastalıkların gelişme riskini artırır (9). Bu nedenle çocuk bağışıklık tepkisinin iyi anlaşılması gerekir. Hatta ileri ki yıllarda çocuklara yönelik etkili bir aşının geliştirilmesi için bu önemli bir adımdır.

Bağışıklık sisteminde, Th17 ve Treg hücreleri *H. Pylori* kolonizasyonunda önemli role sahiptir. Treg hücreleri immün süpresyon yapar. Treg hücreleri belirlemekte kullanılan en özgün belirteç yakın zamanda tanımlanmış olan FOXP3 molekülüdür (10). Treg'ler immün baskılayıcı etkilerini IL-10 ve TGF- β gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımı, IL-2 lokal konsantrasyonunun tüketimi, apoptozisin tetiklenmesi ve hücre-hücre temasında hücre döngüsünün durdurulması ile gösterir (11). *H. Pylori* enfeksiyonunda Treg hücreleri Th17 hücrelerine göre çocuklarda yetişkine göre daha baskındır (12-14). Th17'nin ana sitokini IL-17A; akut inflamatuvar sürecin mediatörleri olan TNF alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve kemokinlerden CXCL1,2 yapımını uyarır, *H. Pylori* de inflamasyonu ve immunitiyi artırır (15, 16). Farelerde, aşı ile indüklenen IL-17 üretimi ve bununla ilişkili nötrofil infiltrasyonunun bakteri temizlenmesinde esas olduğu görülmüştür (17, 18).

Ülkemizde çocuklar ve yetişkinler arasında *H. Pylori* enfeksiyonunun etyolojisi, semptomları, klinik semptomların sıklığı ve şiddeti arasında farklılıkların tespiti, histopatolojik ve immunohistokimyasal farklılıkların tespiti açısından kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, endoskopi sonrası *H. Pylori* enfeksiyonu pozitif saptanan, çocuklar ve yetişkinlerin, klinik, histopatolojik ve immunhistokimyasal (FOXP3 ve IL-17A) karşılaştırılması, aynı zamanda çocuklarda bağışıklık sisteminin daha iyi anlaşılması sağlanarak çocuklara yönelik ileride geliştirilebilecek yeni tedavi yöntemleri için ışık tutması ve yetişkin dönemde karşılaşılabilecek komplikasyonların azaltılması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. *HELICOBACTER PYLORI*

2.1.1. Tarihçesi

Ondokuzuncu yüzyılın sonları ile 20. yüzyılın başlarında Avrupa’da birçok patolojik gastrik mukozada spiral şekilli bakterileri tanımlamıştır. Ancak ilk kez 1979 yılında insan mide biyopsi örneklerini histopatolojik olarak değerlendiren Avusturyalı patolojik Robin Warren doku yüzeyindeki mukusta spiral şekilli bakterilerin sık bulunduğunu gözlemlemiş, aynı klinikte genç bir iç hastalıkları asistanı olan Barry Marshall ile birlikte 1982 yılında bu mikroorganizmayı invitro şartlarda üretmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarını 1984 yılında yayınlayarak helikobakterleri tıp ve bilim dünyasına tanıtmışlardır (19). Warren ve Marshall, *H. Pylori* üzerine yaptıkları çalışmanın ardından 2005’te “Fizyoloji ve Tıp bilimleri” alanında Nobel Ödülü ile ödüllendirilmişlerdir (20, 21).

Yapılan birçok araştırmanın sonucunda, 1989 yılında Goodwin ve ark. sorumlu etkenin *Campylobacter* genusu’ndan tamamen ayrı olduğunu bildirmiş, helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için önceleri *Campylobacter pylori* olarak adlandırılan bu bakteriye *Helicobacter pylori* adını vermişlerdir (22, 23).

H. Pylori’nin kronik süperfisiyal ve kronik aktifgastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik adenokarsinom, MALT lenfoması gibi hastalıklarla ilişkisini gösteren makaleler 1984 yılından itibaren yayınlanmaya başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde 1994 yılında “National Institute of Health” (NIH) uzlaşısı raporunda *H. Pylori*’nin peptik ülser hastalığının ana nedeni olduğu, peptik ülseri olan *H. Pylori* ile enfekte bireylere mutlaka eradikasyon tedavisi verilmesi gerektiği bildirilmiştir (21,

24). Aynı yıl Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından insanlarda karsinojen olduğu ilan edilmiş ve tip 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (25).

2.1.2. Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda *H. Pylori* ile enfeksiyonun dünyadaki en yaygın, kronik, bakteriyel enfeksiyonlardan birisi olduğu gösterilmiştir. Enfeksiyon oranı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte dünya nüfusunun %50'sinden fazlasının *H. Pylori* ile enfekte olduğu düşünülmektedir (2). Gelişmekte olan ülkelerde yetişkin popülasyonda enfeksiyon oranı %75-80 iken, gelişmiş ülkelerde bu oran %40'ın altında kalmaktadır (26-28). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da *H. Pylori* enfeksiyonu insidansının %15-75 arasında değiştiği (3, 26, 29, 30), yetişkinlerin %70-80'inin, çocukların %30-56.6'sının *H. Pylori* ile enfekte olduğu bilinmektedir (5, 6). Yapılan çeşitli çalışmalarda, *H. Pylori* ile enfeksiyon açısından sosyoekonomik düzeyin yanı sıra, kalabalık bir evde yaşamak, aile içindeki enfekte birey ile aynı yatak odasını ve yatağı paylaşmak, yüksek prevalansa sahip bölgelerden göç etmiş olmak, enfekte ebeveynlere sahip olmak, evdeki çocuk sayısı, büyük kardeş olmak, yatılı okul, yurt ve benzeri yerlerde yaşamak, çiğ sebze tüketmek, dere ve kanallarda yüzmek de prevalansı arttıran faktörler olarak gösterilmiştir (4, 27).

2.1.3. Bulaş

Enfeksiyonun yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde *H. Pylori* ile bulaş çocukluk çağında ve özellikle ilk beş yaşta olmaktadır, ancak enfeksiyonun spesifik klinik bulguları olmadığından, bulaş yolunu tanımlamak oldukça zordur (31). Çocukluk döneminde birden fazla suş midede kolonize olabilir, suşların çoğu spontan olarak eradike olurken, mide mukozasına ve konağın immün sistemine direnç gösterebilen genotipler konakta kalıcı kolonizasyon oluşturabilir (32). En yaygın bulaş yolu oral-oral ya da fekal-oral bulaşmadır, *H. Pylori*'nin dışkı, dental plak ve tükürükten gösterilmesi bu yollarla bulaşı desteklemektedir (28, 33, 34).

2.1.4. Patogenez

H. Pylori'nin mide asitlik derecesinde üremesi olanaklı değildir. Mide mukusunun aside geçirgenliği olmadığı gibi aynı zamanda buna karşı bir tampon görevi yaparak mukusun altındaki mukoza epiteline yerleşen bakteriyi koruyan etkisi vardır. *H. Pylori*, doğal yaşam ortamı olan mide mukozasında mukus içinde asit ortamdan korunarak yaşamını sürdürür. *H. Pylori* mide epiteli olan bölgelere tutunabilir. Yetişkinlerde proksimal duodenumda %30 oranında, bölgeye gelecek asit salgısından korunmak için mide epiteli bulunur. Özofagusta da yer yer mide epiteli bulunabilir. Böylece *H. Pylori* mide dışında, duodenum ve özofagusta da epitele tutunabilir (35).

H. Pylori'nin neden olduğu patolojide mikroorganizmaya ait çok sayıdaki virulans faktörünün yanı sıra, konak ve çevreye ait faktörlerin de birlikte etkili olduğu bilinmektedir. Konakta oluşan cevap, çoğu kez konağa minimal zarar verirken, bazı olgularda uzun süreçte denge iyice konak aleyhine bozularak çeşitli mide hastalıklarına neden olmaktadır (36).

Virulans Faktörleri

Tablo 2.1. Virulans Faktörleri

<p>Bakteriye Ait Virulans Faktörleri</p> <p>1.Kolonizasyon Sağlayıcı Faktörler</p> <p>Hareket (Flagella)</p> <p>Üreaz</p> <p>Adezyon Faktörleri</p> <p>2.Doku hasarından sorumlu faktörler</p> <p>Lipopolisakkaritler</p> <p>Lökosit aktive edici faktör</p> <p>Sitotoksin ilişkili antijen (CagA)</p> <p>Vakuolize edici sitotoksin (VacA)</p> <p>Dış membran inflamatuvar proteini (OipA)</p> <p>Isı şok proteinleri (HspA, HspB)</p> <p>3.Konak Savunmasından Korunma Faktörleri</p> <p>Katalaz ve Superoksid Dismutaz</p> <p>Thioredoxin (CD59)</p> <p>Polifosfat Kinaz (PPK)</p>
<p>Hastaya Ait Faktörler</p>

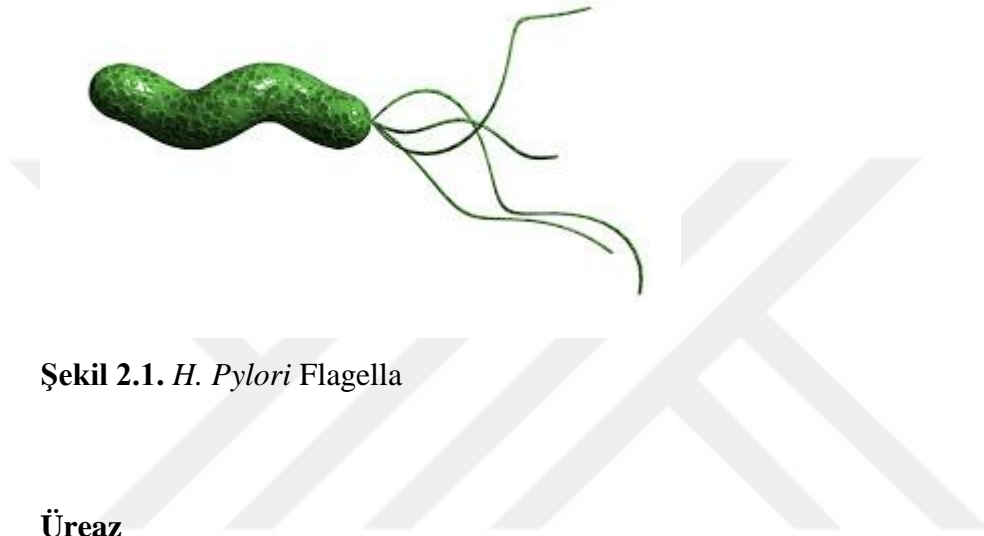
Bakteriye Ait Virulans Faktörleri

Kolonizasyon Sağlayıcı Faktörler

Hareket (Flagella)

Mide asidi ve peristaltizmi normalde insan midesine bakteriyal kolonizasyonu inhibe eder. *H. Pylori*'nin unipolar 5 veya 6 flagellası büyümesine olanak sağlayacak mukus tabakasına doğru hızlı hareketini sağlar. Spiral yapı da hareketini son derece kolaylaştırmaktadır. Bu üstün hareket kabiliyeti sayesinde asidik bir ortam olan

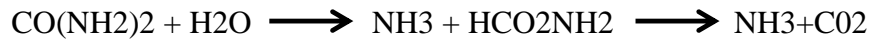
lümenden, nötr bir ortam olan mukus tabakasına hızlı bir şekilde ulaşmasını sağlar. *H. Pylori*'nin hareketliliği en önemli virulans faktörü olarak kabul edilmektedir (37, 38). Flagellar hareket, pH bağımlıdır, pH: 4,1'in altında hareket durur. Üre ve sodyum bikarbonat hareketi uyararak pozitif kemotaksis özelliği gösterir. Flagellalar flaA, flaB ve flaE proteinleri tarafından oluşturulur. Hareketten flaA proteini sorumlu iken flaE proteini uçlardaki karakteristik terminal soğanı oluşturur (39).



Şekil 2.1. *H. Pylori* Flagella

Üreaz

H. Pylori suşlarında üreaz aktivitesi sadece midede kolonizasyon ve çoğalma için değil, aynı zamanda patogenez için de son derece önemli bir virulans faktörüdür. *H. Pylori*'nin bütün proteinlerinin yaklaşık olarak % 6'sından fazlasını üreaz oluşturur. Üreaz enziminin eksprese edilebilmesi için kofaktör olarak nikel ihtiyacı duyulur. Üreaz enzimi mide hücrelerinden salınan üreyi parçalar. Ürenin parçalanması esnasında açığa karbondioksit ve amonyak çıkar (Şekil2.2).



Şekil 2.2. *H. Pylori* üreaz aktivitesi

Üreaz aktivitesi ile üreden oluşturulan amonyak ve karbondioksit invivo şartlarda bakterinin yaşaması için gereklidir. Bu nedenle de, *H. Pylori* karbondioksit ve bikarbonattan zengin ortamlara çabuk adapte olmakta ve invitro çoğalabilmesi için de yüksek karbondioksitli ortam gerekmektedir (40, 41).

Üreaz, sekretuvar Ig'leri (immunoglobulin) sülfidril bağlardan kopararak, antikorların opsonizan aktivitesine karşı bakteriyi korur. Diğer taraftan mide mukozası yüzeyinde yarattığı pH değişikliğine bağlı olarak mide bezlerinden sekrete edilen H⁺ iyonlarının mide lümenine geçişini engelleyerek diffüzyon yolu ile mukozaya geri alınımına yol açar. Üreaz aktivitesi sonucu açığa çıkan amonyak mide mukoza hücreleri arasındaki sıkı bağları ve bağ kompleksini kopararak mukoza bütünlüğünün bozulmasına sebep olur (40).

Ama üreaz negatif *H. Pylori*'nin duodenal ülserli hastalardan kültüre edilmesi ve *H. Pylori*'nin üre içermeyen asidik ortamlarda da yaşayabilmesi üreaz dışında da asidik ortamlara adaptasyonunu sağlayacak başka mekanizmalarının da olduğunu göstermektedir (42). Üreaz enzimi aynı zamanda tanıda kullanılan çeşitli yöntemlerin de ana hareket noktasıdır.

Adezyon Faktörleri

H. Pylori'nin mide epiteline adezyonu hastalığın oluşabilmesi için gereklidir. *H. Pylori*'e ait çok sayıda Hop (Dış membran proteinleri) proteini adezyon faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bunlar arasında; BabA, SabA, OipA, AlpA ve AlpB bulunmaktadır. Fakat *H. Pylori* patojenitesindeki gerçek rolleri kesin bilinmemektedir (43).

H. Pylori'nin mide epiteline spesifik olarak yapışmasında Lewis ve Bab antijenlerinin etkili olduğu, özellikle de, BabA2 ile atrofik gastrit, artmış epitel proliferasyonu ve gastrik karsinomalar arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu iki temel adezin dışında, N-asetil-nöraminil-laktoz yapıda fibriler hemaglutinin tanımlanmıştır. Bu hemaglutinin gastrik mukoza hücreleri üzerinde özel gastrik gliserolipid reseptörlere sahiptir. *H. Pylori* üzerindeki fibriler adezinlerin mukoza hücreleri üzerindeki karbonhidrat reseptörlerine sıkı tutunmalar yapması aktin polimerizasyonu yapması ile gerçekleşir ve bu da epitel hücrelerinin harabiyetini beraberinde getirir. Adezyon yetersizliği konağın inflamatuvar cevabını pek etkilemez, ancak epitel hücre hasarının az olmasını sağlar (44-46).

Doku Hasarından Sorumlu Faktörler

H. Pylori'nin genetik yapısındaki rekombinasyon yeteneği ve gen esnekliği özelliği bu bakteriye ait virulans genlerinin de önemini tartışılır hale getirmektedir. *H. Pylori*'nin en önemli ve enflamasyonu uyarmadaki rolü en iyi bilinen virulans faktörü sitotoksin ilişkili gen patojenite adası (Cag PaI) ve ürünlerinden CagA'dır. Cag PaI pozitif olan *H. Pylori* suşlarının hepsinde CagA eksprese edilmektedir. CagA ekspresyonu yapan suşlar daha ciddi doku hasarı yapmakta, peptik ülser, mide adenokarsinoması, midede MALT lenfoma riskini arttırmaktadırlar (47, 48). CagA pozitif suşların negatif olanlara göre daha belirgin mide mukozası enflamasyonu yaptıkları ve daha fazla atrofik gastrite yol açtıkları gösterilmiştir (49, 50).

H. Pylori VacA geni tarafından sentezlenen VacA proteini de patojenitesinde rol alan diğer bir üründür. VacA epitelyal hücrelerde enflamasyon öncüsü sitokin salınımından daha ziyade hücre hasarı yapmaktadır (42).

Lipopolisakkaritler

Lipopolisakkarit özellikle lipid-A komponenti sitokin sekresyonunu uyarır ve endotoksik etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Lipopolisakkaritin diğer aktivasyonları mide hücre tabakaları ile etkileşmeyi de içerir ve bu etkileşim mukozal bariyerin bozulmasına neden olabilir. Musin sentezini inhibe eder ve pepsinojen sekresyonunu uyarır. *H. Pylori* lipopolisakkaritinin O zinciri yapı olarak Lewis kan grubu antijenlerini taklit etmektedir. Bu moleküler benzerlik, bakterinin kamuflajını ve böylelikle mide ortamında yaşamasını sağlamaktadır (4, 44).

Cag Patojenite Adası (CagPAI) Genleri

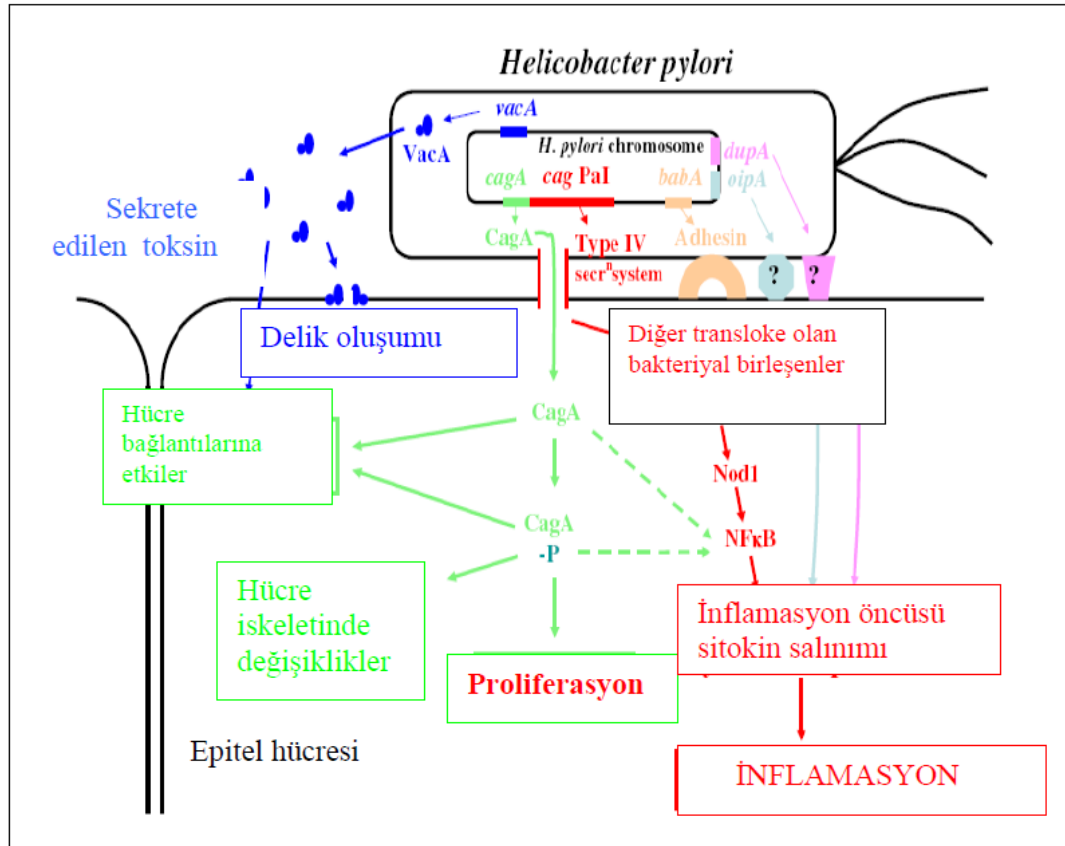
CagPAI, 40kb büyüklüğünde ve CagA, CagE, CagG, CagH, CagI, CagL, CagM, ve virB11 gibi 27'den fazla genden oluşan bir ORF (open reading frame) bölgesidir. Bu gen adası diğer bakterilerde olduğu gibi bakterinin ortama adaptasyonu ile ilgili, özellikle de Tip-IV sekresyon sisteminde rol alan agresif proteinleri kodlar. CagPAI

genleri, ya aralıksız olarak peşpeşe dizilerek bir bütünlük gösterir veya araya giren insersiyon segment IS605 ile ayrılmış sağ, CagPAI-I ve sol, CagPAI-II olarak tanımlanan iki altüniteye bölünürler. CagPAI-II subünitinin 3' ucunda yer alan ve tip IV sekresyon sisteminin en önemli komponenti olan CagE geni virulans faktörlerinin hücre membranından salgılanmasını sağlayan 101 kDa luk bir polipeptidi kodlar. CagPAI'de yer alan CagA geni CagPAI için bir indikatör olarak kullanılmaktadır. Ancak bakterinin konağa uyum çabasının bir sonucu olarak CagPAI'de CagA'nın da dahil olduğu genlerde yüksek oranda delesyonel mutasyonlar görülmektedir (51).

Bilinmeyen bir bakteriden aktarıldığı düşünülen ve glutamat rasemaz (Ras) geni içerisine yerleşen bu gen adası suşlar arasında horizontal olarak aktarılmaktadır. CagPAI taşıyan suşlar tip I suşlar olarak tanımlanırlar ve bu suşlar ülser ve mide kanserleri gibi ciddi klinik tablolarla ilişkilendirilirler. CagPAI taşımayan suşlar ise tip II suşlar olarak tanımlanıp, daha çok non-ülser dispepsi gibi benign gastrointestinal rahatsızlığı olan hastalardan izole edilirler (52).

CagPAI gen adasına sahip suşlar en az iki farklı mekanizma ile konak mide mukozasında kronik inflamasyonu başlatırlar. Bu gen adası tarafından kodlanan Tip-IV sekresyon sistemi, hücre duvarında yer alan peptidoglikan heteropolimeri ve CagA proteinini, konak hücre sitoplazmasına ve mikroçevreye transfer eder. Hücre içerisine gönderilen CagA tirozin bağımlı veya tirozin bağımsız mekanizmalarla konak hücreye ait farklı moleküllerle ilişkiye geçerken, peptidoglikan konak hücre intrasitoplazmik sensörü olan, Nod-I (nucleotide-binding oligomerization domain-I) tarafından algılanır. Bu sensör de nükleer faktör kappa-B'yi (NF-κB) aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1β, IL-6 ve IL-8) sekresyonunu başlatır. Özellikle IL-8 kronik aktif gastritin en önemli histopatolojik bulgusu olan inflamasyondan sorumludur. Diğer taraftan CagPAI barındıran suşlar EGF üzerinden early growth response gen-1'i aktive ederler. Bu gen aktivasyonu MMP-1 (Matriks Metalloproteaz-1), JNK (Jun N-terminal kinase) ve ERK'nin (Extracellular signal-related kinase) aktivasyonuna sebep olur. MMP-1 mide epitelinde hücreler arasındaki desmozomları parçalayarak mukoza bütünlüğünü bozar. Ekstrasellüler

matriksdeki bu degradasyon transforme hücrelerin metastazına ve invazyonuna sebep olur (52, 53).

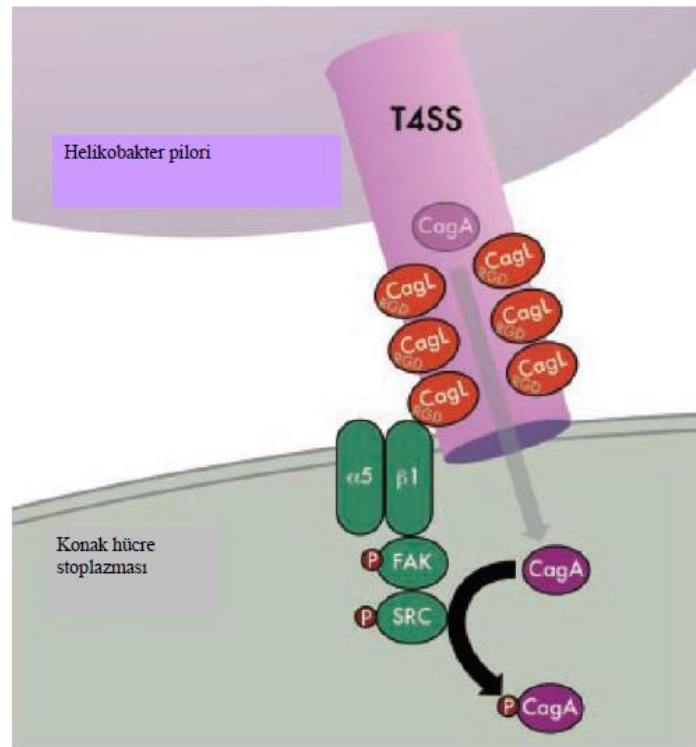


Şekil 2.3. *H. Pylori* virulans faktörleri ve esas etkileri

CagA Geni

CagA geni, Tip I suşlarında, güçlü immünojen ve sitotoksin olan, CagA olarak tanımlanan, bir dış membran proteinini kodlar. Bu toksin etnik ve bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte klinik izolatların % 50-100'ünde üretilir ancak büyük yapısal farklılıkları vardır. Çok sayıdaki çalışmada immünojenik aktiviteyi artıran bu farkın Asya ülkelerinde sık görülen mide kanseri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (54, 55). Buna karşılık, gastrik adenokarsinoma, duodenal ülser, mide ülseri, non-ülser dispepsi ve asemptomatik gruplardan izole edilen Avrupa ve Asya kökeni suşların karşılaştırıldığı çok sayıdaki çalışmada ise CagA genotiplerinin ileri sürüldüğü gibi prognozu etkilemediği gösterilmiştir (56-61).

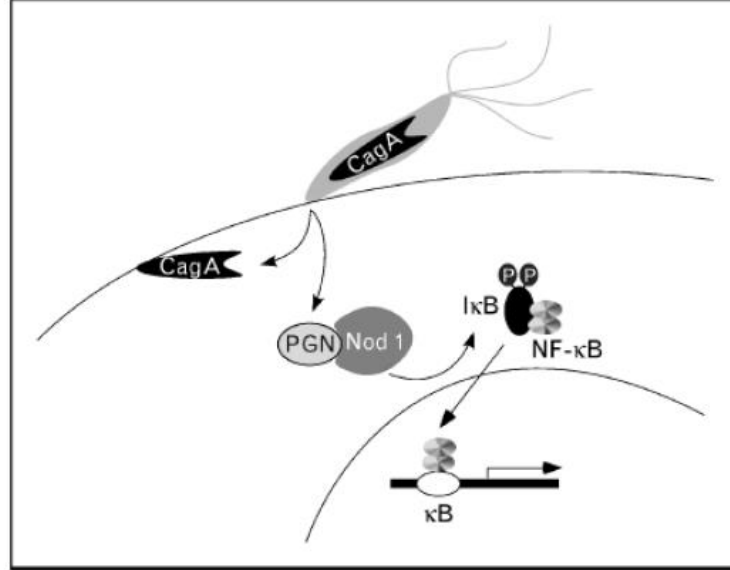
CagA proteini bakteri sitoplazması içerisinde membrana yakın bir bölgede lokalizedir ve dış ortamdaki pH'ın düşmesine cevap olarak ribozomlarda üretilir. Sitoplazmik membranı, proton bağımlı üre kanalı (ureI) ile geçtikten sonra periplazmik alana gelen CagA proteini, burada şeparon proteinler tarafından şekillendirildikten sonra Tip-IV sekresyon sistemi aparatı ile konak hücre sitozolüne gönderilir. Konak hücre sitozolünde iç membrana lokalize olan CagA hücre içerisinde gerek tirozin fosforilasyonu yolu ile gerekse fosforilasyondan bağımsız olarak çok sayıdaki hücre molekülü ile interaksiyona girerek fonksiyonlarını bozar (62) (Şekil 2.4.) (63).



Şekil 2.4. T4SS üzerindeki CagL proteinleri ve konakçı hücre yüzeyindeki $\alpha 5\beta 1$ integrini ile etkileşimi ve hücre içine bakteriyel yapıların geçişi.

CagA fosforilasyonundan bağımsız olarak NF κ B aktivasyonu ve IL- 8 gibi inflamasyon öncüsü sitokinlerin sentezinin arttırmıştır. Bu bakteriye ait başka yapıların NF κ B aktivasyonunda rolleri olabileceği sonucunu getirmiştir (64, 65). Konakçı hücrelerine Tip4 sekresyon sistemi ile giren diğer bir bakteriyel yapı hücre

içi tanıma reseptörü Nod1 ile tanınan ve NFκB aktivasyonuna neden olan peptidoglikandır (Şekil 2.5.) (66).



Şekil 2.5. *H. Pylori* peptidoglikanı ile Nod1 bağımlı NFκB aktivasyonu ve CagA translokasyonu

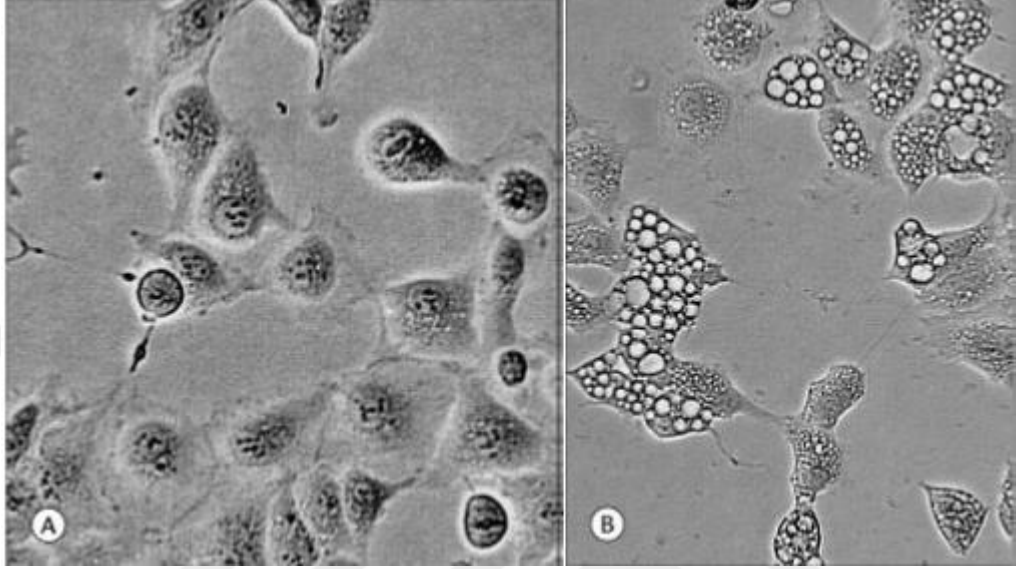
*IκB: κB inhibitörü

VacA (Vacuolating Cytotoxin) Geni

VacA geni 3933 bp büyüklüğünde bir ORF'dur. *H. Pylori* suşlarının tamamında bu gen bölgesi bulunmasına karşılık, suşların yaklaşık olarak % 40-60'ında gen ya inaktif ya da düşük aktiviteye sahiptir (67-70).

VacA geni memeli hücrelerinde vakuolizasyona yol açan VacA proteinini kodlar. Bu protein bütün ekstrasellüler toksinler gibi iki parçalıdır. Küçük parça p37 apoptozisten sorumlu iken, p58 olarak tanımlanan büyük parça küçük parça ile birlikte vakuolizasyondan sorumludur. *H. Pylori* suşlarında iki genetik element birbirleri ile kesinlikle bağlantılı olmasa da VacA genellikle CagA ile birlikte TipI suşlarında aktif olarak üretilir. Asya kökenli suşların % 98'inde VacA ve CagA birlikte görülür. Gende bir işaret bölgesi "s" ve bir de yüksek toksisite ile ilişkili olan proteinin kodlandığı orta bölge "m" bulunmaktadır. VacA'nın p33 ve p58 bölgeleri

VacA'nın vakuolizan, internalizasyon ve bağlanma aktivitelerini düzenlemek üzere birbirlerine yardım ederler. VacA proapoptik proteinler olan Bax ve Bak'ı aktive ederek mitokondriden sitokrom-C salınımını indükler. VacA tarafından indüklenen apoptozis hücre vakuolizasyonundan bağımsızdır (52, 54, 56, 59, 61).



Şekil 2.6. *H. Pylori* VacA'nın gastrik epitel hücrelerinde vakuoller oluşturması

*A Toksin verilmemiş

*B Toksin verilmiş

OipA (Outer Inflammatory Protein) Geni

H. Pylori hücre duvarında yer alan OMP'lerinden (outer membrane protein – dış zar proteini) 32'sinin gen yapısı tamamen deşifre edilmiştir. *H. Pylori* OipA (HP0638) geninin kodladığı OipA proteininin, CagPAI gibi IL-8 ekspresyonunda rol oynadığı ve klinik önem arz ettiği bildirilmiştir (71-73).

IceA (Inducible by Contact with Epithelium Gene) Geni

H. Pylori'nin önemli virulans faktörlerinden birisi de, mide epitel hücresi ile temas sonrası uyarılan iceA genidir (74). Bu gen genetik yapı bakımından restriksiyon

endonükleaza benzer. Allel varyantları IceA1 ve IceA2'dir. Ice A1 sıklıkla peptik ülserli hastalarda gösterilmiştir (39).

Konak Savunmasından Korunma Faktörleri

Katalaz ve Süperoksid Dismutaz

H. Pylori'nin kendini savunma amacı ile geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi, süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz üretmesidir. Bu iki enzim, *H. Pylori*'nin, nötrofillerin fagositik vakuolünde yok edilmesini önler. SOD, süperoksiti hidrojen peroksite dönüştürür, katalaz da hidrojen peroksiti, oksijen ve suya parçalar. *H. Pylori*'nin oksidaz aktivitesi de vardır. Enfekte bireylerin, lamina propriasında görülen kronik inflamasyonlu alanda, *H. Pylori*'ye karşı IgM, IgA, IgG, lenfosit ve plazma hücrelerinin bulunmasına rağmen, *H. Pylori* korunma özellikleri ve yaşam koşulları nedeni ile konağın savunma sisteminden kaçmaktadır. Bu nedenle, kronikleşen inflamasyonun yanısıra, *H. Pylori*'de yaşamına devam etmektedir (45, 75).

Thioredoxin (CD59)

H. Pylori suşları proteinleri disülfid bağlarından keserek denatüre eden thioredoxin enzimine sahiptir. Bu enzim sayesinde mukus tabakası içerisindeki mucusları ve daha da önemlisi konakta sekrete edilen nonspesifik ve spesifik Ig'leri (IgA, IgG ve IgM) denatüre ederek immun defanstan korunurlar (72, 76).

Polifosfat Kinaz (PPK)

H. Pylori'nin çevresel nutrisyonel şartlar ve strese direncinde, ppk geninde kodlanan polifosfat kinaz (PPK) enziminin rol oynadığı ve farelerde yapılan deneysel çalışmalarda enzim mutant suşların infeksiyon yeteneklerinin azaldığı gösterilmiştir (77).

Hastaya Ait Faktörler

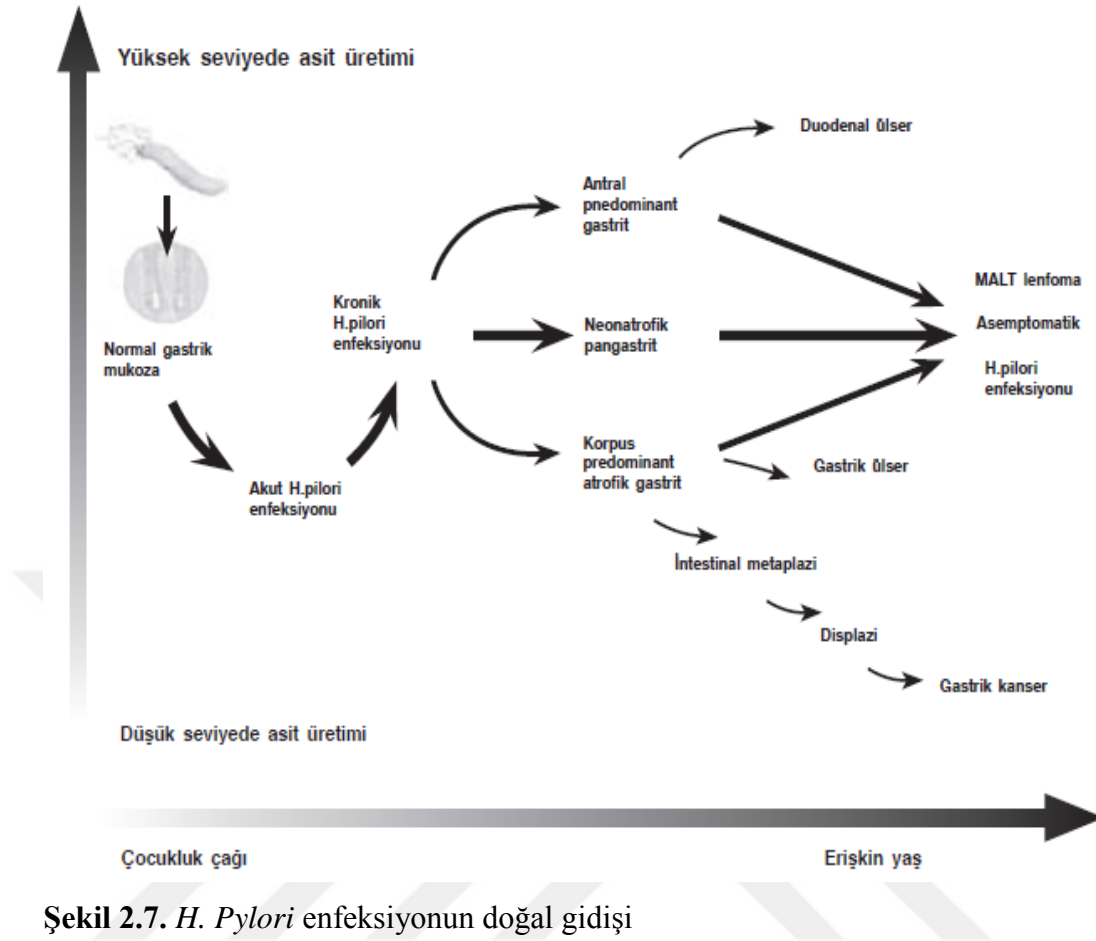
H. Pylori infeksiyonlarının insidansı ve prognozunda hastaya ait; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, genetik yatkınlık, eğitim düzeyi ve aile yapısı gibi faktörlerin etkisi epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (52, 75, 78-80).

H. Pylori infeksiyonlarının patogenezi aydınlatmak amacı ile moleküler yöntemlerin kullanıldığı çok sayıda çalışma ve hedef olarak belirlenen gen bölgeleri bulunmaktadır. Ancak, bu çalışmalarda elde edilen sonuçların çoğu hala lokal hipotezden öteye geçmemiştir (52).

2.1.5. Klinik Bulgular

H. Pylori ile pek çok kişi enfekte olmasına rağmen, sadece küçük bir bölümünde hastalık semptomları görülür. *H. Pylori* enfeksiyonu sonrası kronik-aktif gastrit gelişir, enfekte olan hastaların tümünde histolojik olarak tanımlanabilen gastrik inflamasyon bulunur, bu inflamasyon çoğunlukla asemptomatiktir (81).

H. Pylori büyük oranda çocukluk çağında kazanılmaktadır. Bu mikroorganizma ile çocukluk çağında karşılaşma, yetişkin yaşlarda atrofik gastrit, gastrik adenokarsinom ve MALT lenfoması gibi ciddi hastalıkların gelişme riskini arttırmaktadır (Şekil 2.7.) (9, 21, 82-84).



Gastrit

Gastrit mide mukozasının inflamasyonudur. *H. Pylori* enfeksiyonu, enfekte kişilerin hemen tamamında gastrite yol açmakta, ancak enfekte yetişkin ve çocukların çoğunda gastrit asemptomatik seyreder. *H. Pylori* enfeksiyonunun doğal seyri iki aşamalı olarak düşünülebilir. Akut fazda, geçici bir süre eşlik eden üst gastrointestinal semptomlarla beraber, yoğun bakteriyel proliferasyon ve gastrik inflamasyon görülür. Bu aşamada midede hipoklorhidri gelişir. Haftalar içinde, hastalığın ikinci aşaması olan kronik faza gidiş gözlenir ve inflamatuvar yanıt düşük dereceli yüzeysel gastrite geriler, gastrik pH da normale döner (4). Enfekte bireyler asemptomatik hale gelir, bu semptomsuz kronik enfeksiyon en sık rastlanan durumdur.

Peptik Ülser Hastalığı

Peptik ülser asid ve pepsinin zararlı etkisi ile mide ve duodenum mukozasında oluşan, muskularis mukozayı geçen, sınırları belirli doku kaybıdır.

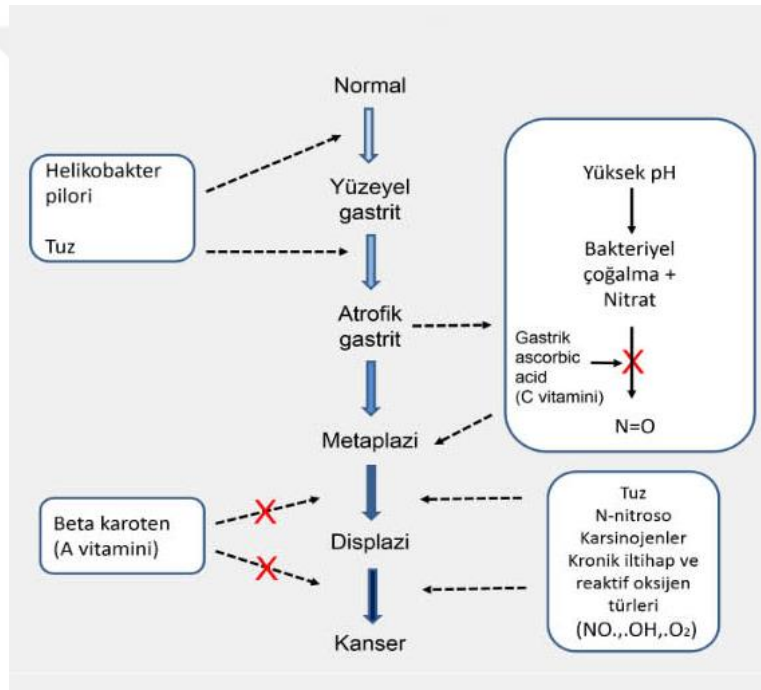
Peptik ülser çocukluk çağında nadir görülür ve insidansı bilinmemektedir. Çocuklarda en sık rastlanan ülser semptomu epigastriumda yanıcı tarzdaki ağrıdır. Ağrı tipik olarak açlıkta, öğünler arasında ve sabahları aç karnına görülse de, diğer zamanlarda da görülebileceği bildirilmiştir. Ağrı dakikalar ile saatler arasında sürebilir ve antiasid alımı ya da yemek yemekle gerileyebilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık ve gastrointestinal kanama daha nadir görülen ülser semptomlarıdır. Peptik ülser hastalığı nadir olarak görülse de, çocukluk çağında görülen duodenal ülserlerin %90'ında, gastrik ülserlerin %25'inde *H. Pylori* pozitif olarak saptanmıştır (4, 85). Gastrik ülseri olan çocukların çoğunluğunda ülserler aspirin ya da diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımına sekonder olarak gelişmektedir (81). Genel olarak yaş ilerledikçe peptik ülser insidansı artmaktadır. Duodenal ülser en sık 20-50 yaş, gastrik ülser ise 30-60 yaş grubunda görülmektedir. Çocuklukta en sık duodenal ülser, yetişkinde en sık gastrik ülser gözlenir. Önceki yıllarda duodenal ülserde erkek/kadın oranı 5/1 iken, son yıllarda bu oran 1.3/1'e kadar düşmüştür. Gastrik ülser ise erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir (86).

Gastrik Adenokarsinom ve MALT Lenfoma

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, 1994 yılında DSÖ tarafından *H. Pylori* karsinojen olarak ilan edilmiştir (25). Mide kanseri nadir olarak 40 yaşından önce görülür. Çocuklarda mide kanseri sık görülmemesine rağmen, enfeksiyonunun büyük oranda çocukluk çağında edinilmesi, genç yetişkinlerde gastrik atrofi gelişme prevelansının artmasına, buna bağlı olarak ortalama asit sekresyonunun azalmasına ve daha sonra da mide kanseri gelişme riskinin artmasına neden olabilir (87). *H. Pylori* ile enfekte olan tüm bireylerde gastrik kanser gelişmemesi nedeniyle patogenezi etkileyen çeşitli faktörler belirlenmiştir. Günümüzde, gastrik kanserin oksidatif stres ve çevresel toksinler gibi pek çok faktörün etkileşmesi sonucu

mutasyon hızının artması ile geliştiği düşünülmektedir. Genlerde mutasyon geliştikten sonra, enfeksiyonun arttırdığı epitelyal büyüme ile tümör gelişimi paralellik göstermektedir (88).

Normalde midede lenfoid doku bulunmaz, ancak *H. Pylori* ilişkili kronik aktif gastriti bulunan hemen hemen tüm hastalarda değişken sayıda mukozal lenfoid foliküller bulunur. *H. Pylori* eradikasyonu sonrası lenfomanın remisyona girmesi, *H. Pylori* ile MALT lenfoma arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (4, 89-91).



Şekil 2.8. *H. Pylori* enfeksiyonunun kansere gidiş şeması, etkenleri ve önleyici faktörleri

Tekrarlayan Karın Ağrısı

Apley tarafından 1958 yılında yapılan tanımlamaya göre tekrarlayan karın ağrısı (TKA); bir sene içerisinde en az üç ay süren, üç veya üçten daha fazla sayıda, birbirinden bağımsız ağrı ataklarının olması ve bu ağrının günlük aktiviteleri engelleyecek nitelik göstermesidir. TKA olan çocukların sadece %10'unda

gastrointestinal, kardiyovasküler, pulmoner ya da genitoüriner kaynaklı olmak üzere çeşitli organik sebepler bulunabilir. *H. Pylori*'nin tanımlandığı dönemden itibaren, çocuklarda, TKA ve *H. Pylori* arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için, pek çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda çelişkili bulgular elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda *H. Pylori* enfeksiyonu ile TKA arasında bir ilişki gözlenmiş, bazılarında ise bu ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle TKA ile *H. Pylori* arasındaki ilişki henüz tanı ve tedavi rehberlerinde yer almamaktadır (4, 33, 92-94).

Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) etyopatogenezinde *H. Pylori*'nin rolüne dair pek çok tartışma bulunmaktadır. GÖRH ve ilişkili komplikasyonlarının varlığı, asit maruziyetine ve bariyer fonksiyonundaki kayıplara bağlıdır. *H. Pylori* enfeksiyonu sırasında gelişen gastrite bağlı olarak mide asit sekresyonu azalmaktadır. Buradan yola çıkılarak *H. Pylori* enfeksiyonunun GÖRH insidansını azalttığı ve *H. Pylori* tedavisi sonrası asit sekresyonunun yeniden normale dönmesi ile GÖRH sıklığı ve ciddiyetinin arttığı öne sürülmüştür (4, 89, 95). Ancak daha sonra yapılan bazı çalışmalarda, bu ilişki gösterilememiş ve ilgisiz olduğu öne sürülmüştür (96-98). GÖRH ve *H. Pylori* ilişkisi arasında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Gastrointestinal Sistem Dışı Tutulum

H. Pylori enfeksiyonunun, yukarıda sayılan klinik antitelerin dışında, başka klinik hastalıklar ve durumlarla ilişkili olabileceğine dair çok sayıda çalışma yapılmıştır. *H. Pylori* enfeksiyonunun koroner kalp hastalığı, protein kaybettiren enteropati, tekrarlayan enterik enfeksiyonlar, periodontal hastalıklar, baş ağrısı, diyabet, akne rosacea, besin alerjisi, safra taşı, boy kısalığı, tiroid hastalıkları, Reynaud sendromu, pankreas kanseri, hiperemesis gravidarum, glokom gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (4, 96, 97, 99). Demir eksikliği anemisi ile *H. Pylori* enfeksiyonu arasında bir ilişki, ilk olarak 1990'lı yıllarda Alaska yerlileri ile yapılan bir çalışmada ileri sürülmüştür (100). *H. Pylori* ile enfekte olan antrumda, demirin

sekestrasyonu, gastritin ve pH'nın yükselme derecesine bağı olarak, demir emiliminin değışmesi ve mukozadan artan mikroskobik kan kaybı, patogeneze öne sürülen mekanizmalardandır. Alaska'da yapılan bu çalışmadan sonra, benzer bulgular ölkemiz de dahil pek çok araştırmada tekrar gösterilmiştir. Sadece *H. Pylori* eradikasyonu verilerek demir tedavisine gerek olmadan aneminin düzeldiğı görölmüştür (101-103). Ayrıca demir emilimi gibi vitamin B12 emiliminin de kısmen etkilendiğı ve *H. Pylori* enfeksiyonu mevcut olan hastaların kan B12 düzeylerinin sağılıklı gruba göre daha düşük olduğı saptanmıştır Bu nedenle demir eksikliği anemisi için başka bir etyolojik faktör bulunamayan hastalarda, *H. Pylori* taraması yapılması ve saptanması durumunda eradikasyonu önerilmektedir (102). Kronik idiyopatik trombositik purpura (İTP) etyopatogenezinde *H. Pylori*'nin rol aldığını gösteren pek çok sayıda çalışma bulunmaktadır (104-106). *H. Pylori* inflamatuvar cevaba neden olarak immunolojik bir reaksiyona yol açmaktadır. *H. Pylori* enfeksiyonuna karşı oluşturulan antikorların insan dokusu ile çapraz reaksiyona girebileceğı ve buna bağı olarak da İTP etyopatogenezinde rol aldığı öne sürölmüştür. Yapılan çalışmalarda İTP'li bazı hastaların *H. Pylori* eradikasyon tedavisinden fayda gördüğü gösterilmiştir (105, 106). Ancak, *H. Pylori* ve mide dışı bu hastalıkların ilişkisi kısıtlı sayıda hasta grubuyla yapılan az sayıda çalışma bulunduğundan, bu ilişkinin, ileride uygun dizayn edilmiş, randomize, kontrollü çalışmalarda daha fazla aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

2.1.6. *H. Pylori* Enfeksiyonunun Tanısı

H. Pylori infeksiyonlarında tanı klinik bulgular, klinik materyalde mikroorganizmanın kendisinin, genomuna ait spesifik dizilerinin, antijenlerinin veya antijenlerine karşı konakta gelişen antikor cevabının gösterildiğı mikrobiyolojik yöntemler ve histopatolojik incelemelerle konur (107).

Tanıda kullanılan testleri, invaziv olmayan ve invaziv olmak üzere iki gruba ayırabiliriz (Tablo2.2.) (21).

Tablo2.2. Tanı yöntemleri

İnvaziv olmayan testler	İnvaziv testler
Üre Nefes Testi	Üst gastrointestinal sistem endoskopisi
Fekal Antijen Testi	Üreaz Testi
H. pylori serolojisi	Histopatoloji
	Kültür
	PCR

İnvaziv Olmayan Testler

Üre Nefes Testi (ÜNT)

Üre nefes testi, *H. Pylori*'nin üreaz aktivitesine dayanan, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip noninvazif, indirek bir tanı yöntemidir (92).

Üre karbon izotopları olan C14 veya C13 ile işaretlenir. *H. Pylori* kolonizasyonu olan kişilerde radyoaktif üre, bakterinin üreazı ile amonyum ve bikarbonata dönüştürülür. İşaretli bikarbonat kana diffüze olur ve işaretli CO2 şeklinde beş dakika içinde solunumla akciğerlerden atılır. Üflenen hava ile meydana gelen renk değişikliği ile enfeksiyonun varlığı gösterilir. C14 yetişkinlerde daha sık kullanılır, çünkü ucuz bir izotoptur ve ölçüm değerlendirmesi daha kolay bir şekilde yapılır. C13 ise radyasyon riski olmadığı için çocuklarda tercih edilen izotoptur. Ancak daha pahalıdır ve sonuçlar spektrofotometre kullanılarak değerlendirilir (4). Ülkemizden yapılan çeşitli çalışmalarda da, ÜNT'nin *H. Pylori* enfeksiyon tanısı ve eradikasyon değerlendirmesi için uygun bir yöntem olduğu bildirilmiştir (108).

Bizmut içeren bileşikler, antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi *H. Pylori* yoğunluğunu veya üreaz enziminin aktivitesini azaltan ilaçları kullanan hastalarda testin sensitivitesi azalabilmekte ve yanlış negatif sonuçlar

görülebilmektedir. Bu nedenle üre nefes testi yapılmadan en az 4 hafta önce antibiyotik, 2 hafta önce de PPI kullanımının bırakılmış olması gerekmektedir (109). Oral kavitede bulunan bakterilerin üreaz aktivitesi olması yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceğinden test öncesi ağız suyla çalkalanmalıdır (110).

Fekal Antijen Testi (HpSA)

H. Pylori'nin dışkı örneğinden kültürde üretilmesi denenmiş, ancak başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Organizmaların antijenik determinantlarının dışkı ile atılıyor olması nedeniyle bakteriyel antijenlerin dışkıda tespit edilmesi esasına dayanan, non-invazif testler geliştirilerek kullanıma girmiştir. Dışkı örneklerinde *H. Pylori* antijenlerini enzimatik immunoassay ile belirleyen bu yöntem, ucuz, kolay uygulanır ve güvenilir olması nedeni ile tanı ve izlemlerde sık kullanılan yöntemler arasında yerini almıştır (111). Yapılan çalışmalarda dışkı antijen testinin (HpSA-*H. Pylori* stool antigen) özgünlüğü %95-99, duyarlılığı %91-93 hatta bazı çalışmalarda %96 olarak tespit edilmiştir(98). Dışkıda *H. Pylori* antijeni tedaviden iki hafta sonra negatifleşmektedir (112). Antibiyotik kullanımı, PPI ya da bizmut preparatları, *H. Pylori*'yi baskılayabileceğinden, yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (113).

Dışkıda *H. Pylori* antijenlerini tespit amacı ile kullanılan ve ticari olarak geliştirilmiş iki temel sistem bulunmaktadır. Bunlardan ilki tavşanlardan elde edilen poliklonal antikorların kullanıldığı “Premier Platinum HpSA” (Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, Ohio) olup, poliklonal antikorlar kullanılmaktadır. Bu testin, yüksek özgüllük göstermesine karşılık, özellikle bakteri yoğunluğunun düşük olduğu örneklerde duyarlılığı genellikle düşük bulunmuştur. Bir diğer test ise monoklonal antikor karışımının kullanıldığı “FemtoLab H. Pylori” (Connex GmbH, Martinsried, Germany) test kitidir. FemtoLab *H. Pylori* HpSA'dan daha duyarlı ve benzer özgüllükte bulunmuştur. Bu testlerin duyarlılıkları lot bağımlı değişmekte ve kullanılan antijenler bilinmemektedir. 260 kDa ağırlığındaki *H. Pylori* katalaz enziminin antijen olarak kabul eden monoklonal antikorun kullanıldığı yeni bir antijen testi daha geliştirilmiştir. Katalaz antijeninin tüm hastaların dışkısında

görülen 3 antijenden birisi olması nedeni ile bu testin duyarlılık ve özgüllüğünün oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (107, 114, 115).

Serolojik Testler

H. Pylori'ye karşı gelişen spesifik antikorların araştırıldığı non-invazif, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Oluşan antikorlar ELISA, kompleman fiksasyon, immünofloresan, hemaglutinasyon ve western-immüno blot tekniklerinden biri kullanılarak saptanır. En yaygın olarak ELISA yöntemi kullanılır. Bu testte, tam bakteri, parçalanmış bakteri ve bakterilerin glisin asit ekstraktları antijen olarak kullanılmaktadır. Serolojik yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü, hem yetişkin hem de çocuklarda histolojik yöntemlere göre düşüktür (116). ELISA yöntemiyle IgG, IgM ve IgA cinsi antikorları tespit etmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda, çocuklarda IgG cinsi antikorların daha güvenilir sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Saptanan IgG cinsinden antikor titresini ile endoskopik bulgular arasında bir ilişki olmadığı düşünülmektedir. Sonuç olarak serolojik testler hastanın halen enfekte olup olmadığını her zaman göstermez ve bugün daha çok toplumda *H. Pylori* enfeksiyonu prevalansını belirlemek için kullanılmaktadır. *H. Pylori*'ye karşı oluşan IgG yapısındaki antikorların ELISA yöntemiyle araştırıldığı testin duyarlılığı %88-95, özgüllüğü %86-95 arasındadır (21). Genel olarak, serum ve tam kandan çalışılan serolojik testlerin, gelişmiş ülkelerde, çocuklardaki duyarlılığı %60-%70 olarak bildirilmektedir (95).

Diğer Noninvazif Yöntemler

Tükürükte PCR ve ELISA ile, mide suyu ve safrada PCR ile, dışkıda kültür ve PCR ile *H. Pylori* enfeksiyonu tanısı konulabileceği bildirilmiştir. Ancak bu yöntemlerin henüz özgünlük ve duyarlılıkları tam olarak belirtilemediği için sık kullanılan testler arasında yer almamaktadırlar (107, 114, 115).

İnvaziv Tanı Yöntemleri

İnvaziv testler üst gastrointestinal endoskopi girişimi ve lezyondan alınan biyopsi materyalinin incelenmesi esasına dayalı testlerdir. Bu testler arasında direkt bakı ile doku hasarının lokalizasyonunun tespiti, histolojik muayene, hızlı üreaz testi, mide biyopsi örneğinden veya mide sıvısından bakteri üretilmesi ve *H. Pylori* spesifik gen bölgeleri ve allellerinin özgül primerler yardımı ile amplifikasyonu ve muhtemel mutasyonları tespiti yönelik moleküler tanı yöntemleri yer almaktadır (107, 114, 115). Üst gastrointestinal endoskopide çocuklarda antrumda nodüler görünümün olması *H. Pylori* enfeksiyonu için tipiktir (117). (Şekil 2.9.) Yaş büyüdükçe *H. Pylori* için tipik olan bu görünümün sıklığı azalır ve yetişkinlerde hemen hemen hiç görülmez. Endoskopik olarak bazı görünümler gastrit olarak değerlendirilse de gastrit tanısı histolojik bir tanı olup doğrudan endoskopik görünüme göre değerlendirme yapılmamalıdır. Gastrik veya duodenal peptik ülser tanısında ise en duyarlı yöntem endoskopidir. Genellikle ülser yuvarlak veya oval, üzeri beyaz bir membranla kaplı, etrafında hiperemik ve hafif kabarıklık görünümündedir. Ülser kanıyorsa aktif olarak kanadığı ve bazen kanayan damarın kendisi görülebilir (118).



Şekil 2.9. Endoskopi görüntüsünde nodülarite

Hızlı Üreaz Testi

H. Pylori'nin üreaz aktivitesi, çabuk sonuç veren basit testlerin geliştirilmesine temel olmuştur. Burada esas olay, üreaz enzimi ile ortamda bulunan ürenin parçalanması sonucu amonyak ve bikarbonat meydana gelmesi ve böylece ortam pH'sının yükselmesi ve bunun pH indikatörü ile görünür hale gelmesidir (119). Bu testlerin avantajı hızlı, ucuz ve basit uygulanabilir olmasıdır. Ancak, çocuklarda bu testlerin zayıf pozitif prediktif değeri (%50) varken, negatif prediktif değeri (%98) yüksektir. Testin duyarlılığı alınan doku örneklerinin sayısına, biyopsi alınan bölgeye, bakteriyel yüke, antibiyotik ve proton pompa inhibitör kullanımına bağlıdır (116). Alınan doku örneği, içerisinde fenol kırmızısı ve üre içeren özel ortama konduğunda, ürenin parçalanması ve pH değişikliği sonucu 30 dakika içinde renk değişikliği meydana gelir. Bakteri yoğunluğunun az olduğu durumlarda 24 saat sonra da bu değişiklik ortaya çıkabilir. Çocuklarda da bakteri yoğunluğu az olabileceğinden, duyarlılığı yetişkinlere göre daha azdır ve geç reaksiyon gözlenebilir. Testin duyarlılığı %89-98, özgüllüğü %93-100 arasında değişmektedir (110, 120). En önemli dezavantajı ise invaziv bir yöntem olmasıdır.

Histolojik İnceleme ve Direkt boyama

H. Pylori'nin kesin tanısı ve enfeksiyonun histolojik sonuçları endoskopik olarak alınan örneğin mikroskop ile incelenmesi yoluyla saptanabilir. Ancak *H. Pylori* midede homojen bir biçimde dağılmadığı için, antrum ve korpustan, farklı lokalizasyonlardan olmak üzere en az ikişer biyopsi örneğinin alınması gereklidir (116). Warthin-Starry gümüş, Giemsa, cresyl violet ve Hemotoksilen-Eosin ile boyanarak *H. Pylori* doğrudan gösterilebilir. Gümüş ile boyama en iyi tekniktir, ancak pahalı olduğundan rutin olarak kullanılmaz. Histolojik incelemede *H. Pylori* varlığını, kronik inflamasyon aktivitesini, nötrofil aktivitesini, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi varlığını hafif, orta, belirgin olarak sınıflayan güncellenmiş Sydney Sistemi kullanılır (Şekil 2.8.) (121).

Klinik tanı ve tedavi yaklaşımları açısından biyopside *H. Pylori* varlığının gösterilmesi önemlidir. *H. Pylori* yoğunluğundaki değişikliklerin hastalık seyri üzerinde etkisi olabilir, hem de epidemiyolojik açıdan bu derecelendirmenin önemi vardır. Gastrik mukozanın intestinal metaplazi gösteren alanlarında *H. Pylori* kolonizasyonu genellikle görülmediğinden güncellenmiş Sydney Sisteminde *H. Pylori* yoğunluğunun derecelendirilmesinin intestinal metaplazi görülmeyen alanlarla sınırlı tutulması önerilmektedir. *H. Pylori* derecelendirmesi görsel analog skala kullanılarak şu şekilde yapılmaktadır: gastrik yüzeyde veya gastrik oyuklarda (pit) 1-3 bakteri görülmesi 'hafif', bakteri tabakası görülmesi 'orta', bakteri kümeleri görülmesi 'belirgin' olarak tanımlanmıştır.

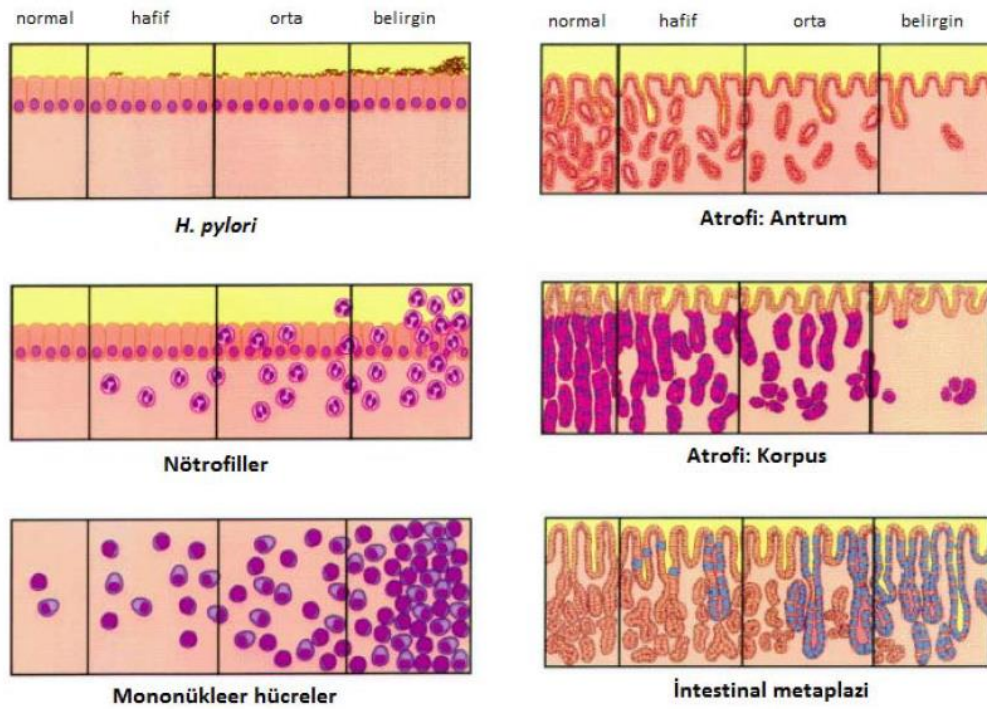
H. Pylori pozitifliği saptanan vakalarda antrum ve korpustan yeterli sayıda örnek alındıysa biyopsi spesimenlerinin hemen tümünde nötrofiller görülür. İntraepitelyal nötrofillerin yoğunluğu mukozal hasarın ve *H. Pylori* enfeksiyonunun şiddetiyle doğru orantılıdır. Nötrofiller *H. Pylori* varlığının duyarlı bir göstergesi olup, tedaviden sonraki birkaç gün içinde kaybolurlar. Nötrofil lökositlerin varlığının derecelendirilmesi şu şekilde yapılmaktadır. Lamina propriada dikkatli bir inceleme sonucunda izole birkaç nötrofil granülosit görülmesi 'hafif', lamina propriada nötrofil varlığının kolayca belirlenmesi veya epitelde kalabalık olmamak kaydıyla nötrofil varlığı olması durumu 'orta', hem lamina propriada hem epitelde düşük büyütmede bile fark edilebilen yoğun nötrofil infiltrasyonu görülmesi 'belirgin' nötrofil aktivitesi olarak tanımlanmıştır.

Kronik inflamatuvar hücreler olan mononükleer hücreler normal gastrik mukozada dağınık halde birkaç adet bulunabilirler. Bu hücrelerin artışı kronik gastrit göstergesidir. Lamina propriada yüksek büyütmede (x40) her alanda 2-5 tane lenfosit, tek tük plazma hücresi veya makrofaj bulunması normaldir. Plazma hücreleri sağlıklı bireylerin midesinde çok seyrek görülür veya hiç görülmez. Bu nedenle varlıkları kronik inflamasyonu düşündürür.

Gastrik mukozadaki glandüler dokunun kaybıyla karakterize olan atrofi, ciddi mukozal hasara yol açan patolojik süreçlerin bir göstergesidir. Antral mukozada yer

alan, her alanda sayıları normalde üç ya da dört olan gland'ların sayısının iki ya da daha az olması atrofi olarak değerlendirilir.

İntestinal metaplazi kronik gastritlerde görülen ve hastalık süresi arttıkça varlığı artan bir patoloji olup, goblet hücreleri, absorptif hücreler, kolonositlere benzeyen hücrelerin varlığıyla karakterizedir. Maligniteye yatkınlık yaratan bir durumdur (121).



Şekil 2.10. Güncellenmiş Sydney Sistemi Standardize edilmiş görsel analog skalası
0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: belirgin (veya şiddetli) (Dixon ve ark)

Kültür

H. Pylori'nin mide mukozasından kültür yoluyla izole edilmesi, mikroorganizmanın doku örneğinde var olduğunu gösteren en iyi kanıttır (4). Ancak, midede *H. Pylori*'nin dağılımının yama tarzında olması ve bakterinin kültürde üretilmesinin zor olması nedeniyle yalancı negatiflik oranı oldukça yüksektir. En deneyimli ve iyi

laboratuvarlarda bile, bakteri izolasyon oranı ancak %75-90'a kadar çıkabilmektedir. Kültür duyarlılığını arttırmak için, biyopsi materyalinin ekimi hasta başında yapılmalıdır. Tanı yöntemi olarak kültür, %100 özgül olmasına rağmen duyarlılığı (%77-%94) en düşük yöntemdir (89). Kültür yalancı negatifliğinin pek çok nedeni olabilir. Yama tarzı dağılım nedeniyle bakteri içermeyen doku parçasının kültürde kullanılması, endoskopi sırasında lokal anestetik madde yutulması, biyopsi forsepsinin gluteraldehit veya diğer mikroorganizmalarla kontaminasyonu, yakın zamanda antibiyotik, H2 reseptör antagonistleri, bizmut bileşikleri veya omeprazol kullanımı gibi nedenler sayılabilir. Kültürde *H. Pylori* izolasyonunun diğer tanı yöntemlerine göre en önemli avantajı; antibiyotik duyarlılığının saptanabilmesi, suşlara göre virulans faktörlerinin incelenebilmesi, aynı aile içerisinde ya da rekürren enfeksiyonlarda izole edilen suşların moleküler metodlar kullanılarak birbirinden ayrılabilmesidir (4, 116). Biyopsi sonrası hemen değerlendirilemeyecek örnekler için taşıma besiyerleri kullanılmaktadır. Biyopsi örneklerinin taşınmasında tuzlu su, % 20 glukoz ve Stuart transport medium gibi besiyerleri kullanılmıştır. Stuart besiyerinde taşınan örnekteki bakterinin +4°C'de 24 saat yaşayabildiği, ancak inkübasyon ısısının >+15°C'ye çıkması halinde ise yaşama süresinin 6 saate kadar indiği gösterilmiştir. *H. Pylori* güç üreyen bir bakteridir. Dışkı, diş plakları, tükürük, su ve gıda gibi örneklerdeki *H. Pylori* suşlarını üretmek imkansız derecede zordur. Bu amaçla antibiyotikli Wilkins–Chalgren agar kullanılabilir. Ancak optimal şartlarda dahi izolasyon şansı %10'u geçmemektedir. *H. Pylori*'nin su ve gıda gibi örneklerdeki varlığını tespit için a) immuno-separation (IMS)- PCR, b) [3H]thymidine işaretli problemlerin kullanıldığı otoradyografi yöntemi c) ATP- bioluminescence reaksiyonu gibi canlı bakteriyi tanıyan duyarlı ileri teknikler kullanılmaktadır (107, 114, 115).

Moleküler Tanı Yöntemleri

Son yıllarda, *H. Pylori* tanısında moleküler metodların gelişmesi, mikroorganizmanın üretilmesindeki zorlukların üstesinden gelme olanağı sağlamıştır. Özellikle PCR tanısal yöntemler arasında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (110). Moleküler tanı yöntemleri içerisinde, çocuklarda *H. Pylori* saptanmasında en iyi yöntem PCR yöntemidir(4). PCR, kültür ve histoloji ile mükemmel bir korelasyon göstermektedir

(33). Biyopsi materyali dışında; PCR mide sıvısı, safra, dışkı, tükürük gibi örneklerde de noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir. Tanısal test olarak son derece duyarlı olması, DNA sekanslarının tespitiyle farklı suşların ortaya konabilmesi ve önceden alınmış doku örneklerinde çalışma imkanı vermesi, en önemli avantajlarıdır (116).

Duyarlılığı %85–96, özgüllüğü %90–100 arasındadır. PCR ile klaritromisin direnci de araştırılabilir; duyarlılığı ve özgüllüğü %98'dir (122).

2.1.7 H. Pylori Enfeksiyonunun Tedavisi

Bir bakteri olması nedeniyle *H. Pylori* tedavisinin temeli antibiyotiklerdir. Çocuklarda *H. Pylori* eradikasyon oranı düşüktür ve reenfeksiyon sıktır (123). *H. Pylori*'nin 1983'teki keşfinden sonra peptik ülser hastalığının tedavisi ve prognozunda önemli değişiklikler gerçekleşmiştir. Peptik ülser hastalığı tedavisinde antibiyotik kullanılması ve *H. Pylori*'nin eradikasyonu, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda gastrik ve duodenal ülser rekürrens oranını düşürmüştür. Önce 1997'de Avrupa Helikobakter Çalışma Grubu raporu, ardından revize edilerek oluşturulmuş 2002 Maastricht Consensus Raporu'nda, yetişkinlerde tedavi kriterleri belirlenmiştir (99, 124). Bu raporlarda peptik ülser hastalığı ve düşük dereceli gastrik MALT lenfoması olan yetişkinlerde eradikasyon tedavisi yapılması önerilmiştir. Maastricht Consensus Raporu'nda 1997'dekinden farklı olarak dispeptik şikayeti olan ve *H. Pylori* pozitif olan yetişkinlerde de eradikasyon tedavisi uygulanması önerilmektedir. Çocuklarda da yetişkinlere benzer eradikasyonlarla eradikasyon tedavisi önerilmektedir (101). Çocukluk yaş grubundaki tedavi endikasyonları Tablo 2.3'de gösterilmektedir.

Tablo 2.3. Çocuklarda *H. Pylori* eradikasyon endikasyonları

Kesin tedavi endikasyonu	<ul style="list-style-type: none"> •Kanıtlanmış Peptik Ülser hastalığı •MALT lenfoması olan hastalar •Atrofik gastrit ve <i>H. pylori</i> enfeksiyonu olan hastalar •Açıklanamayan demir eksikliği anemisi (çölyak hastalığının ekarte edildiği)
Olası tedavi endikasyonu	<ul style="list-style-type: none"> •Birinci derece akrabasında gastrik kanser varlığı
Tedavi önerilmeyenler	<ul style="list-style-type: none"> •Tekrarlayan karın ağrısı •Kanser önlenmesi •Kısa boy •Asemptomatik olgular •Enfekte aile bireyi varlığı •Esirgeme yurtlarında ve toplu yaşam alanlarında kalanlar

H. Pylori enfeksiyonu, peptik ülserin yanı sıra MALT lenfoma ve atrofik gastriti olan çocuklarda mutlaka tedavi edilmelidir. *H. Pylori* için önerilen tedavi protokolü omeprazol, lansoprazol gibi bir proton pompa inhibitörüyle amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol antibiyotiklerinden ikisinin kombine edilmesiyle oluşan üçlü ilaç tedavisidir (30).

H. Pylori enfeksiyonu tedavisinde kullanılan üçlü tedavi (amoksisilin + klaritromisin veya metronidazol + PPI kombinasyonu) *H. Pylori* eradikasyonu sağlarken, dispeptik yakınmaları da azaltır. Metronidazol direnci oranı ülkeden ülkeye değişkenlik göstermekle birlikte tropikal ülkelerde %80-90'a, bazı Avrupa ülkelerinde ise %50'ye kadar ulaşan direnç söz konusudur. Makrolid direnci ise %4-12 oranında görülmektedir (125). Ülkemizde de metronidazol rezistansı yüksek olup Özçay ve arkadaşlarının çalışmasında %36.4 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada klaritromisin rezistansı %18.2 olarak belirlenmiştir (30). Dirençli vakalar, tetrasiklinler ve bizmut subsalisilat tedaviye eklenerek dördümlü rejimle tedavi edilir. Direnç vakalarının gelişmesi ile beraber çeşitli tedavi stratejileri gelişmiştir (Tablo 2.4.) (126). Yine bu amaçla ardışık tedavi protokolüde ortaya atılmıştır. Bu protokolde PPI ile ilk 5-7 gün amoksisilin verilmektedir. Bu şekilde klaritromisin ve

metronidazole dirençli suşların azaltılması amaçlanmaktadır. *H. Pylori*'nin hem klaritromisine hem de metronidazole aynı anda dirençli olma olasılığı oldukça düşüktür. Bu nedenle ikinci 5-7 günde metronidazol ve klaritromisin beraber verilmektedir. Ardışık tedavi ile çocuklarda daha yüksek oranda eradikasyon sağlandığını gösteren çalışmalar umut verici olmuştur. Ancak, çocukluk çağında henüz yeterli veri olmadığı için uzlaşma raporlarında halen ilk basamakta klasik tedavi önerilmektedir (127).

Tablo 2.4. *H. Pylori* eradikasyon tedavi kombinasyonları

Tedavi Kombinasyonları

1. Bir antibiyotik + Bir yardımcı (ikili tedavi) : Bu kombinasyon bir antibiyotik + bir PPI veya bir RBC (ranitidin bizmut sitrat) içerir.

2. İki antibiyotik + Bir yardımcı ajan (üçlü tedavi) : İki antibiyotik + bir PPI veya RBC içerir.

3. İki antibiyotik + İki yardımcı tedavi (dörtlü tedavi) : Geleneksel bizmut bazlı üçlü tedaviye bir antisekretuar ajan ekleyerek yapılan tedavilerdir.

Tablo 2.5. Çocuklarda *H. Pylori* eradikasyon tedavisinde kullanılan PPI dozları, yan etkileri ve ilaç formları (Ülkemizde de omeprazol, lansoprazol, son olarak da pantoprazol ve esomeprazol çocuklarda kullanım için ruhsat almıştır.) (128, 129)

PPI	Önerilen oral doz	Yan etkiler	Çocuklar için kullanışlı doz formları
Omeprazol	1 mg/kg/gün; günde 1-2 doza bölünerek	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı, döküntü, kabızlık, hipomagnezemi, vit B ₁₂ eksikliği*	-Oral kapsül -Kapsüller açılabilir ve gıdalarla, içeceklerle verilebilir -IV
Lansoprazol	0,75-1,5 mg/kg/gün; günde tek doz	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı, transaminaz yüksekliği, proteinüri, anjina, hipotansiyon*	-Oral kapsül; süspansiyon formu (Türkiye'de yok) -Kapsüller açılabilir ve gıdalarla, içeceklerle verilebilir
Pantoprazol	>5 yaş 0,5-1 mg/kg/gün <40 kg 20 mg/gün >40 kg 40 mg/gün; günde tek doz	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı*, vitamin B12 eksikliği*	Oral tablet
Rabeprazol	>12 yaş 20 mg /gün, tek doz	Diğer PPI'lara benzer	Oral tablet
Esomeprazol (Omeprazol +Sodyum bikarbonat)	Omeprazole benzer <20 kg; 10 mg/gün >20 kg ; 20 mg/gün 12-17 yaş; 20-40 mg/gün; günde tek doz	Diğer PPI'lara benzer; ancak sodyumdan kısıtlı diyet alan hastaların yüksek sodyum bikarbonat içeriğinden dolayı kullanımından kaçınmaları uygundur	
*Uzun süreli kullanımda gelişen hipoklorhidri veya aklorhidri sonucunda görülebilir			

Tablo 2.6. Çocuklarda *H. Pylori* eradikasyon tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ve dozları

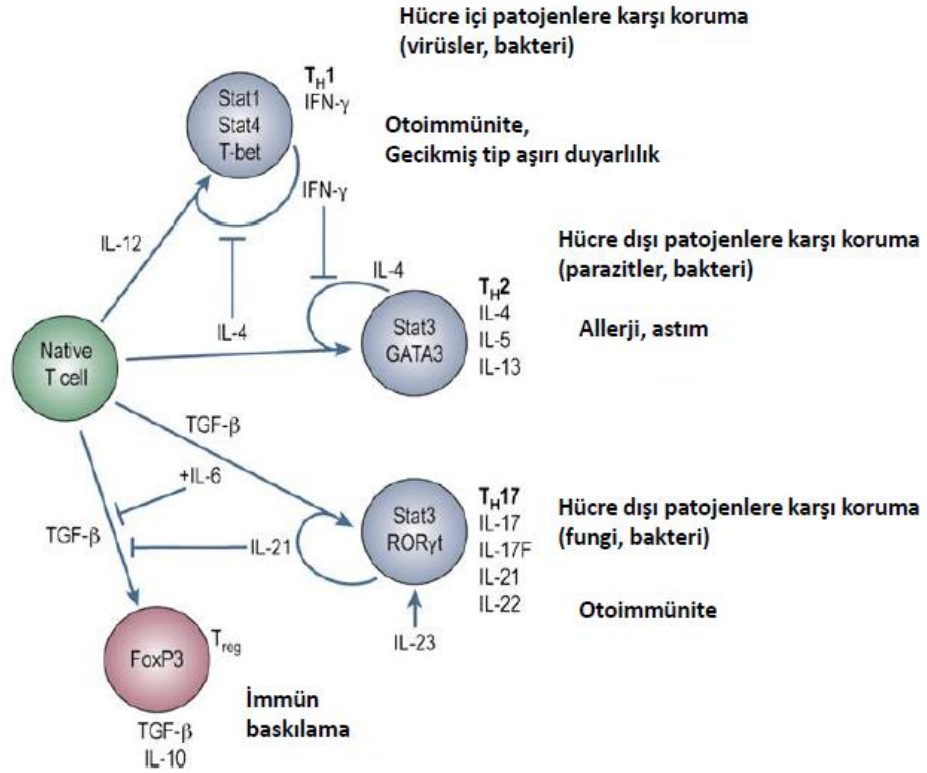
İlaç	İlaç Dozu
Antibiyotik	
Amoksisilin	40-50mg/kg/gün, 2 dozda (max 2x1 gr)
Klaritromisin	15mg/kg/gün, 2 dozda (max 2x500mg)
Metranidazol	15-20mg/kg/gün, 2 dozda (max 2x500mg)
Siprofloksasin	20-30mg/kg/gün, 2 dozda (max 2x400mg)
Diğer	
Bizmut potasyum sitrat	4x300mg
Ranitidin bizmut sitrat	4x400mg

Üçlü tedavinin tamamlanmasından sonra *H. Pylori* pozitifliği devam eden çocuklarda tedavi başarısızlığının birden çok sebebi olabilir. Bu sebeplerin başta gelenleri, tedaviye uyumsuzluk, tedavinin yeterli süre kullanılmaması (<10 gün) ve bakterinin direnç geliştirmesidir. Tedavi başarısızlığı klaritromisin ve metronidazole direnç gelişmesi ile ilişkilendirilmiş olup, <10 vakada her iki ilaca da direnç mevcut olabilir (101). Gelişmekte olan ülkelerdeki bir diğer sorun da eradikasyon sonrası bakterinin tekrar alınmasıdır. Özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda reenfeksiyon oranı oldukça yüksektir (130).

2.2. T HÜCRE İMMUNİTESİ

CD4+ Th hücrelerinin adaptif immün sistemin düzenlenmesinde temel bir rolü vardır. Bu hücreler vücudun kendi antijenlerine karşıda reaksiyon gösterirse otoimmün hastalıklar gelişebilir. İmmün sistemin otoimmünite gelişimini önlemeye yönelik temel mekanizması CD4+ Th hücrelerinin immün yanıtı düzenleme işlevidir. Bu sayede aktive edici hücreler ile baskılayıcı hücreler arasında bir denge kurulmuş olmaktadır (131).

1986'da Robert Coffman ve Tim Mosmann CD4+ Th hücrelerinin Th1 ve Th2 olarak iki gruba ayrıldığını göstermişlerdir. Th1 hücreleri temel olarak makrofaj aktivasyonu için gerekli olan interferon- γ (IFN- γ) üretir ve hücre içi patojenlerin temizlenmesinde görev alır. Th2 hücreleri ise interlekin IL-4, IL-5 ve IL-13 üretiminden sorumludur. Bu sitokinler IgE üretimi, eozinofil birikmesinden ve hücre dışı patojenlerin ortadan kaldırılmasından sorumludur. Antijen sunan hücreler tarafından salgılanan IL-12, Th1 farklılaşmasından, IL-4 ise Th2 farklılaşmasından sorumludur. İnsanlarda ve deneysel modellerde yapılan çalışmalara göre Th1 hücrelerinin hücre aracılıklı otoimmün hastalıklardan (örn. multipl skleroz, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve kresentik glomerülonefrit (GN) gibi sorumlu iken Th2 hücreleri ise alerjik hastalıklardan sorumludur. Daha sonra yapılan çalışmalar salgıladıkları sitokin profiline ve özel transkripsiyon faktörlerine göre CD4+ Th hücrelerinin iki değil dört gruba ayrıldığını göstermiştir. Bu gruplar; Th1, Th2, Th17 ve düzenleyici T hücreleridir (Treg) (132).



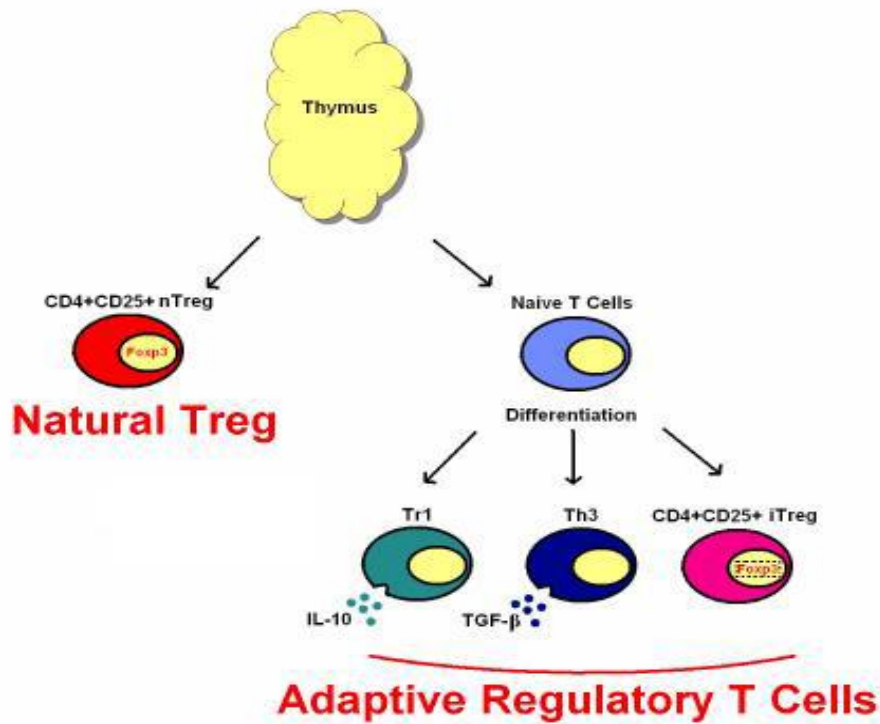
Şekil 2.11. Th hücre farklılaşması için moleküler gereksinimler(15)

2.3. DÜZENLEYİCİ T HÜCRELERİ (Treg)

Düzenleyici T hücreler ilk kez 1970 yılında süpresör hücreler olarak tanımlanmıştır. 1980'lerde ise izolasyon ve tanımlanmasının zorluğundan dolayı çalışmalar bırakılmıştır. 1995 yılında Sakaguchi'nin interleokin-2 (IL-2) reseptörü α zincirinin CD4⁺ Treg hücreler için fenotipik bir belirteç olduğunu bulmasıyla birlikte Treg hücreleri üzerine olan çalışmalar hız kazanmıştır. Treg hücreler esas olarak FOXP3 ("forkhead box protein 3") + CD25⁺ CD4⁺ fenotipi sergileyen bir T hücre alt grubudur. Güncel veriler, bu hücrelerin bireyin kendisine ait olan öz antijenlerine immün cevap oluşturmaması ve immün homeostazisin sağlanarak idame edilmesinde rol aldıklarını göstermektedir (133).

Treg Hücreleri Alt Grupları ve Fonksiyonları

Treg hücreleri esas olarak CD4+ T hücrelerin bir alt grubudur ve bu popülasyonunun %5-10'unu oluşturur. Bununla birlikte FOXP3 ekspresyonu yapan CD8+ ve doğal öldürücü(NK) Treg fonksiyonu yürüten hücrelerin varlığından söz edilmektedir (134). Treg hücreleri bir transkripsiyon faktörü olan FOXP3 ekspresyonu sergileyen heterojen bir grup hücre popülasyonudur. Treg hücreleri fenotipik özellikleri esas alınarak iki temel alt gruba ayrılmıştır (Şekil2.9.) (135).



Şekil 2.12. Treg Hücreleri Alt Grupları

1-Doğal düzenleyici T hücreler (nTreg): Doğal olarak T hücre olgunlaşması sırasında timusta belirli miktarda oluşturulan IL-2R α (CD25) eksprese eden CD4+ CD25+ FOXP3+ T hücrelerdir (136).

2-İndüklenebilen (adaptif) düzenleyici T hücreler (iTreg): Periferik lenfoid organlarda CD25 öncüllerinden ortamdaki uyarım sonrası CD4+ CD25+ FOXP3+ fenotipi kazanan naif T hücreleridir. IL-2 ve TGF- β ile indüklenen iTreg hücreleri, nTreg hücrelerinden farklı olarak, naif CD4+ T hücrelerden oluşurlar ve bellek

belirteçlerini geliştirebilme için ek uyarılara gereksinim duyarlar. iTreg hücreleri bir kez uyarılınca FOXP3, CTLA-4, TGF- β ve IL-10 eksprese ederler. Kalıtsal TGF β -1, CTLA-4 ve FOXP3 eksikliği olan farelerin tamamında “Fatal Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom” geliştiği gözlenmiştir. IL-2 eksikliği olan farelerde de çoklu organ otoimmün hastalığının oluştuğu bilinmektedir. IL-2 ve TGF- β iTreg hücrelerinin indüklenmesi için ortamda mutlak bulunmalıdır. Bu sitokinlerin her ikisi de nTreg ile iTreg hücrelerinin ve bu hücrelerce eksprese edilen FOXP3’ün idame edilmesi için gereklidir. IL-2, Treg hücrelerinin FOXP3 ekspresyonlarını sürdürebilmeleri için gerekli olan TGF- β ’yı üretmesini veya aktive etmesini sağlar. TGF- β ’nın FOXP3+ iTreg’leri indükleyebilmesi için CTLA-4 gereklidir (134, 137).

nTreg ve iTreg hücrelerinin antijenik özgülükleri, gelişimleri için ihtiyaç duydukları faktörler (T hücre reseptörü uyarımı ve ko-stimulasyon gereksinimleri gibi) ve immün baskılayıcı aktiviteleri açısından önemli farklılıkları vardır (Tablo 2.6.) (134). Bu farklar adaptif immün cevapta iki hücre grubunun ayrı fonksiyonları yürütmekte olduğu olasılığını kuvvetlendirmektedir. nTreg hücreleri asıl olarak timusta eksprese edilen öz antijenlere cevap olarak gelişirler. iTreg hücreleri ise esas olarak periferik lenfoid organlarda dendritik hücreler (DH) tarafından sunulan periferik antijenlere cevap olarak gelişirler (134). nTreg hücreleri oluşumları için güçlü T hücre reseptörü (THR) uyarımının yanı sıra timusta CD28 eş-uyarımına (ko-stimulasyonuna) gereksinim duyarlar. CD28 eksikliği olan farelerde nTreg hücrelerinin belirgin derecede azaldığı görülmüştür (138). CTLA-4 eş-uyarımı iTreg hücre oluşumu için mutlak bir gereksinimdir. CTLA-4 eksikliği olan farelerde iTreg hücre oluşumunun gerçekleşmediği gösterilmiştir (139).

IL-6, nTreg hücrelerini Th17 hücrelerine dönüştürebilirse de iTreg hücreleri bu sitokine dirençlidir. Böylece iTreg hücreleri inflamasyon alanlarında baskılayıcı fonksiyonunu yerine getirmeye devam edebilir. nTreg ile iTreg hücreleri arasındaki bu farkın iTreg hücrelerinin nTreg hücrelerine oranla belirgin derecede azalmış IL-6 reseptörü (CD126) ekspresyonu göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (133).

Tablo2.7. Doğal ve indüklenmiş CD4+ CD25+ FOXP3+ Treg hücrelerin temel özellikleri

	Doğal düzenleyici T hücreler	İndüklenmiş düzenleyici T hücreler
Temel antijenik özgüllük	Öz antijenler	Yabancı antijenler
Oluşum IL-2 ve TGF- β ile indüklenme gereksinimi CD'28 e bağımlılık CTLA-4'e bağımlılık	Yoktur Vardır Yoktur	Vardır Yoktur Vardır
İdame IL-2 ve TGF- β gereksinimi	Vardır	Vardır
Stabilite IL-6 etkisiyle IL-17 oluşturan hücrelere dönüşüm Diğer hücrelerin IL-17 oluşturmalarını engelleme	Vardır Yoktur	Yoktur Vardır
Baskılama IL-6'nın baskılayıcı aktivite üzerine blokajı	Vardır	Yoktur

Antijen sunan DH'ler nTreg'lerin ve olasılıkla iTreg'lerin ana hedefleridir. Olgunlaşmamış DH'ler immünojenik ve tolerojenik alt setlere dönüşebilme potansiyeline sahiptir. Tolerojenik DH'ler FOXP3+ CD4+ CD25+ düzenleyici T hücrelerini (iTreg) uyarırlar. Bu iTreg hücrelerinin oluşturduğu TGF- β ve IL-10 başka olgunlaşmamış DH'leri tolerojenik olmak üzere indükler. DH'lerin ürettiği retinoik asidin TGF- β tarafından CD4+ CD25- hücrelerin indüklenmesini sağladığı da gösterilmiştir. Böylelikle Treg hücreleri DH'lerin immünojenik potansiyellerini azaltmaktadır (140).

Tolerogenik DH'ler ise konvansiyonel CD4+CD25- hücrelerini FOXP3+ antijene spesifik Treg hücresi haline gelmek üzere indükler ve pozitif geri besleme döngüsünü tamamlar. Bu sürekli geri besleme döngüsü otoimmüniteyi önler. Mikrobiyal enfeksiyonlar gibi çevresel tetikleyicilerin varlığında ise patojenin ortadan kalkmasına kadar DH dengesi tolerojenikten immünojenik yöne kayar. Enfeksiyonun adjuvan benzeri etkisi sonucu potansiyel öz antijenlere reaktif patojenik efektör T hücrelerinin (Teff) aktifleşmesine izin verilir. Enfeksiyon ortadan kalktığında ve TGF- β ile IL-2 yeniden üretildiğinde homeostatik dengenin bu öz-antijenlere reaktif patojenik Teff hücrelerinin aktivitelerinin sonlandırılması için tolerojenik yöne geri dönmesi gerekmektedir. Ancak genetik yatkınlığı olan bireylerde ve çevresel tetikleyiciler bulunduğu immünolojik döngü hem immünojenik DH'leri hem de zararlı öz-antijenlere reaktif Teff hücrelerin dominansını devam ettirir. Bu patolojik kısır döngü ve kronik otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasından kontrolsüz T hücresi reaktivitesi sorumludur. Tolerogenik DH'ler mevcut nTreg hücreleri ve iTreg hücrelerinin genişlemesine de yol açabilir. Buna karşın Teff hücre-DH etkileşimleri, daha fazla Teff hücresi indükleyebilen immünojenik DH'lerin oluşmasını sağlar. Kararlı durumda tolerojenik döngü baskındır ama mikrobik enfeksiyonlarda veya otoimmün hastalıklarda immünojenik olgun DH'ler ve proinflamatuvar Teff hücreler bu koruyucu döngüye baskın çıkar (134).

CD4+ CD25+ Treg hücrelerinin delesyonunun otoimmün hastalıkla sonuçlandığı farelerde de gözlenmiştir. Üç günlük farelerde timektomi ile Treg delesyonu sağlanmış ve Treg hücrelerinin adaptif transferi ile çoklu organ otoimmün hastalıkların engellendiği görülmüştür (141, 142). Treg aracılı baskılamada birden çok mekanizmanın rol aldığı belirlenmesine rağmen bu mekanizmaların her birinin *in vivo* şartlarda göreceli katkısının ne olduğu belirsizliğini korumaktadır (143).

Treg Hücrelerin İmmün Cevabı Baskılama Mekanizmaları

Treg hücreleri CD4+ T hücrelerinin aktivasyon ve ekspansiyonunu, B hücre proliferasyonunu, immünglobulin üretmelerini ve izotip dönüşümünü baskılar. Bu

baskılamanın başlaması antijenik stimülasyon gerektirir, fakat Treg hücreler aktive olduktan sonraki baskılama antijenden bağımsızdır. Treg hücreler immün cevabı a) IL-2 gen ekspresyonunun baskılanması ve ASH üzerindeki kostimülatör moleküllerle etkileşmesi b) baskılayıcı sitokinlerin salgılanması c) CTLA-4 üzerinden triptofan yıkımının arttırılması d) sitotoksitenin baskılanması veya bilinmeyen bir mekanizma ile düzenledikleri düşünülmektedir (144).

FOXP3 Molekülü

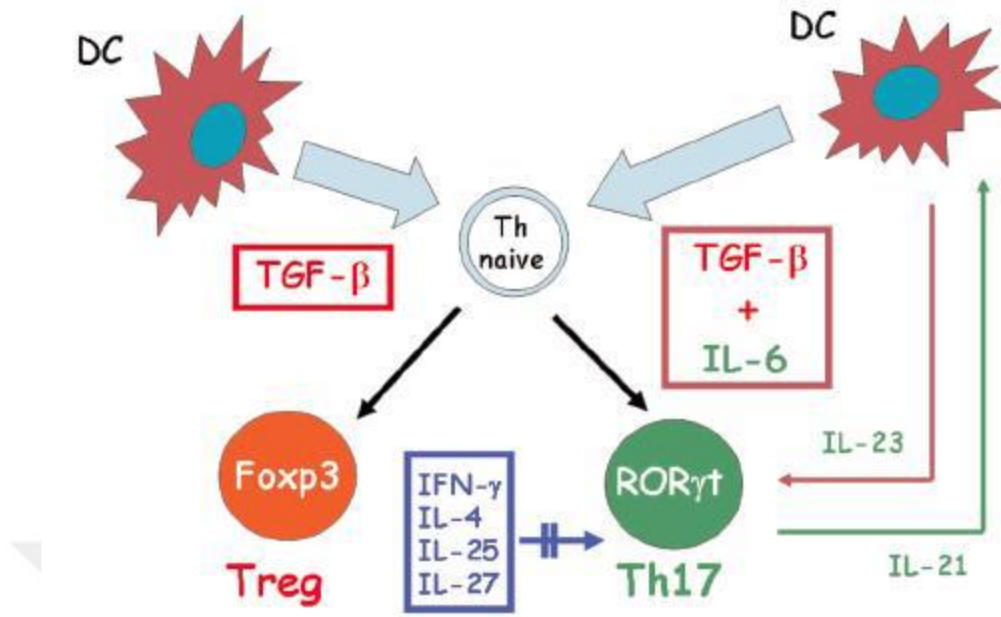
Halihazırda, Treg hücreleri belirlemede kullanılan en özgün belirteç yakın zamanda tanımlanmış olan FOXP3 molekülüdür. Bu molekül sitokin genlerinin harekete geçirilmesini baskılayarak hücrenin aktive olmasını engelleyen bir transkripsiyon faktörüdür (10). Wildin ve ark tarafından 2001’de FOXP3 gen mutasyonunun yüksek IgE seviyesi ile birlikte, immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X-geçiş sendromu (IPEX)’na yol açtığı gösterilmiştir (145). FOXP3 proteini c ucunda DNA bağlayan çatalbaşı (forkhead) içeren 11 eksonlu gen tarafından kodlanır. Bu protein doğrudan veya aktive T hücre nükleer faktörü (NFAT)’ne bağlanarak IL-2 mRNA transkripsiyonunu baskılar. Bu molekül hem nTreg hem de aTreg hücrelerde eksprese edilir. Timik ve periferik T hücrelerinde farklı etkileri vardır. Bu durum Treg hücrelerin baskılayıcı mekanizmalarının açıklanmasının zorluğunu izah etmektedir (146).

2.4.Th17 HÜCRELERİ

Son yıllarda IL-17 üreten ve fonksiyonu Th1 ve Th2 hücresinden farklı olan üçüncü bir efektör Th hücresi (Th17) keşfedildi. Bu hücrenin başlıca fonksiyonu Th1 ve Th2 tarafından tam olarak kontrol altına alınamamış patojenlerin yok edilmesini sağlamaktır. Ancak Th17 hücreleri doku inflamasyonunun temel tetikleyecileridir ve insanlarda ve çoğu deneysel çalışmalarda inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rolü olduğu saptanmıştır. Th 17 hücreleri ayrı bir Th sınıfı olarak ilk kez organ spesifik otoimmün hastalıklarda gösterilmiştir. Ayrıca romatoid artrit,

multiple skleroz, inflamatuvar barsak hastalığı, psoriazis ve astımda önemli olduklarını gösterir kanıtlar bulunmaktadır (147).

İL-23 polarize hücreler İL-17, İL-17F, İL-6, TNF- α ile proinflamatuvar sitokinler gibi kronik inflamasyonla ilişkili genleri eksprese etmişlerdir. Her ne kadar Th17 aracılı immünopatoloji açısından İL-23 gerekli gibi gözükse de, değişik raporlar tarafından Th17 için İL-23'ün elzem olmadığı gösterilmiştir ve de sadece Th17 fenotipinin amplifiye edilmesi ve/veya stabilize edilmesi için gerekli gözükmektedir (147, 148). Daha da önemlisi, TGF- β 'nin başlangıç için gerekli olduğu ve de Th17 farklılaşmasında İL-6'nın kritik bir kofaktör olduğu gösterilmiştir. İL-1 β ile TNF- α 'nın da aynı zamanda TGF- β ve İL-6 ile indüklenen Th17 yanıtını amplifiye ettikleri bulunmuştur. Dikkat edilmesi gereken bir nokta da, Th17 polarize edici sitokin olan TGF- β 'nin ayrıca FOXP3+ reglaturan T hücrelerinin (Treg) gelişimini tetikleyebilme yeteneğinin olduğunun bilinmesidir. Bununla birlikte İL-17 ya da FOXP3 ekspresyonu ayrı alt kümelerle sınırlandırılmıştır, öyle ki TGF- β ile aracılı Th17 ve Treg gelişimi karşılıklı bir özellik arz etmektedir (147). Önemli bir biçimde, İL-6 varlığında TGF- β ile indüklenen Treg hücrelerinin gelişimi bloke edilirken, İL-6'nın bloke edilmesi de FOXP3+ Treg hücrelerinin gelişimine izin vermektedir ki bu durum ise İL-6'nın Treg gelişimini inhibe ederken bir yandan da TGF- β ile indüklenmiş Th17 gelişimini arttırdığını göstermektedir (147, 148). (Şekil2.11)



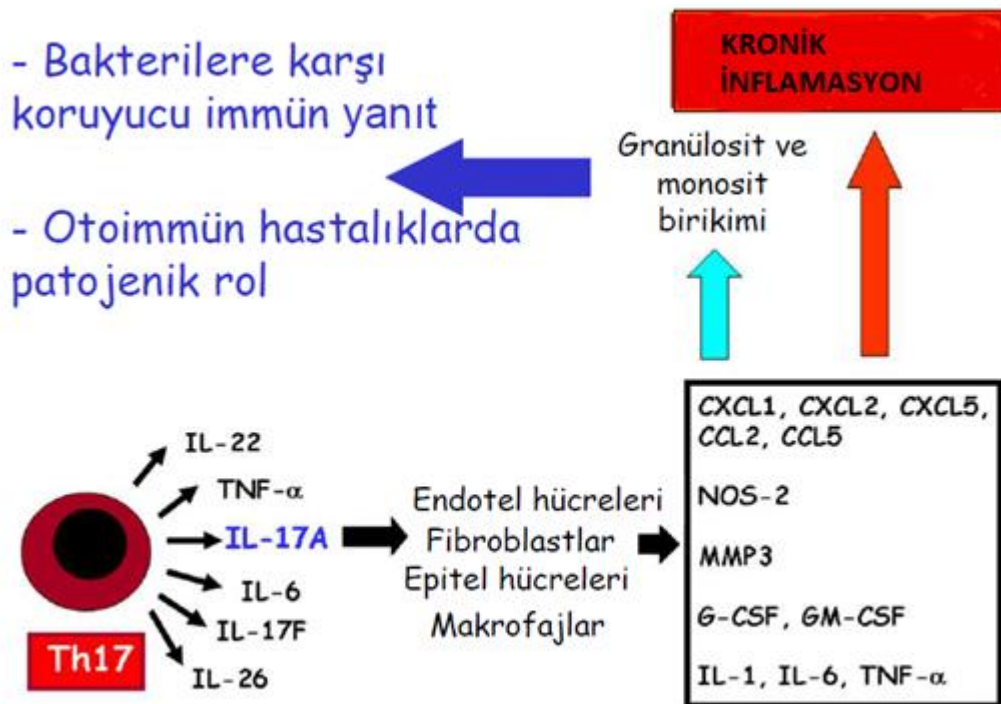
Şekil 2.13. Th17 farklılaşma yolu(147)

Th17 Hücre Gelişiminde Yer Alan Transkripsiyon Faktörleri

Farelerde yapılan çalışmalar, Th17 hücre gelişimi ve fonksiyonu açısından önemli olan en az beş transkripsiyon faktörü belirlemişlerdir: ROR- γ t, ROR- α d, IFN regülatuar faktörü 4 (Irf-4), STAT-3 ve de aryl-hidrokarbon reseptörü (AhR). Bu proteinler arasından, Th17 hücreleri için en spesifik olanı Ror- γ t gibi gözükmemektedir ve de şimdilerde yaygın olarak Th17 hücre soyu tanımlayıcı transkripsiyon faktörü olarak adlandırılmaktadır. STAT3 aynı zamanda Th17 soyunun oluşumunda erken dönemde önemlidir. STAT-3'ten yoksun fareler bozuk Ror- γ t ve İL-23R ekspresyonu ve daha az Th17 hücresi göstermektedirler. Fare karşılıklarına benzer bir biçimde, insan Th17 hücreleri insan ROR- γ t ortologu olan RORC2'yi de aynı zamanda eksprese etmektedir. Yakın bir dönemde yetişkin CD4+ hücrelerinde RORC2'nin Th17 hücre gelişimindeki rolü incelenmiş ve aşırı RORC2 ekspresyonunun ise, Th17 ile bağlantılı bir sitokin profilinin indüksiyonunu ve birçok açıdan Th17 hücre fenotipini indüklediği bulunmuştur. İnsan Th17 hücrelerinin gelişiminde diğer Th17-ile bağlantılı transkripsiyon faktörlerinin rolleri yeterli şekilde belirlenememişlerdir (149).

Th17 Hücreleri Tarafından Sitokin Üretimi

Th17 imzalı sitokinler olan İL-17 (İL-17A) ve İL-17F yakın ilişkide olan ve de biyolojik olarak aktif olan homodimerler ya da heterodimerlerdir . İL-17'nin farklı biyolojik fonksiyonları vardır ancak en iyi karakterize edilmiş olan bağlantısı proinflatuar etkileridir. İL-17 ayrıca TNF-alfa ve İL-1 Beta'yı içeren diğer sitokinlerle daha fazla kemokin ekspresyonunu indüklemek için sinerjistik etkileşim kurar (150). Kendi reseptörü ile karşılıklı etkileşimi sayesinde İL-17, doğal immünitede yeri olan multipl hedef genlerin transkripsiyonuna yol açan nükleer NF-κB aktivasyonunu başlatmaktadır. Bunlar arasında ise CXCL8 (İL-8) ve CCL20 gibi kemokinler; İL-6, TNF-α gibi sitokinler, granülosit koloni-stimulan faktör (G-CSF) ve GM-CSF; C-reaktif protein gibi akut faz proteinleri; ve de antimikrobiyal peptidler ve musinler yer almaktadırlar. Dolayısıyla, nötrofil soyunun toplanması ve yayılması ve de antimikrobiyal faktörlerin üretimi ile birlikte antimikrobiyal savunmalar açısından İL-17 önemli bir rol oynamaktadır (147, 150). (Şekil 2.12.)



Şekil 2.14. Th17 hücrelerine atfedilen başlıca faaliyetler (147)

T helper-17 hücreleri TNF- α , İL-6 üretme kapasitesine de sahiptirler. İL-17'e ek olarak, Th1 hücrelerinin üretimlerindeki IFN- γ 'nın otokrin fonksiyonuna ve de İL-4'ün Th2 hücrelerini tetiklemesine benzer bir biçimde, aktif murin Th17 hücreleri Th17 hücre farklılaşmasının idamesinde önemli bir otokrin rolü var gibi gözükürken İL-21'i de üretmektedirler. Th17 hücreleri aynı zamanda, kronik inflamatuvar yanıtlar sırasında güçlü bir biçimde upregüle oldukları ve de İL-23 ile birlikte akantozis ve dermal inflamasyonu indükleyebildikleri saptanmış olan İL-10 ailesinin bir üyesi olan İL-22 üretimini de sağlamaktadırlar. İL-22, defensinlerin, akut faz proteinlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile ilişkilendirilmiştir. Son olarak, Th17 hücreleri Th17 yanıtında kesin rolleri henüz ortaya konmamış olan İL-26 üretimini de sağlamaktadırlar (147, 150).

İnterlökin-17A'ya ek olarak, İL-17 ailesinin üyeleri İL-17B, İL-17C, İL-17D, İL-17E (aynı zamanda İL-25 olarak da adlandırılır) ve İL-17F de oluşmaktadır. Bunların arasından, İL-17F en çok İL-17A ile homoloji paylaşmaktadır ve ayrıca kromozom üzerindeki yakınlıklarının yanında koordine ekspresyon paternlerine de bağlı olarak da bu iki sitokin benzer mekanizmalar ile düzenleniyor gibi gözükmektedirler (149).

İnterlökin-17A reseptörü (İL-17RA) bir tip 1 transmembran proteindir, bilinen sitokin ailelerinin hiçbirisiyle homoloji taşımaz. Epitel hücrelerinde, fibroblastlarda, B ve T lenfositlerinde, myelomonositik hücrelerde, kemik iliğ stromal hücrelerinde ve vasküler endotel hücrelerinde mRNA'sı tespit edilebilir (148).

2.5. H.PYLORI ENFEKSİYONU OLAN ÇOCUK VE YETİŞKİNLERİN İMMUN YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

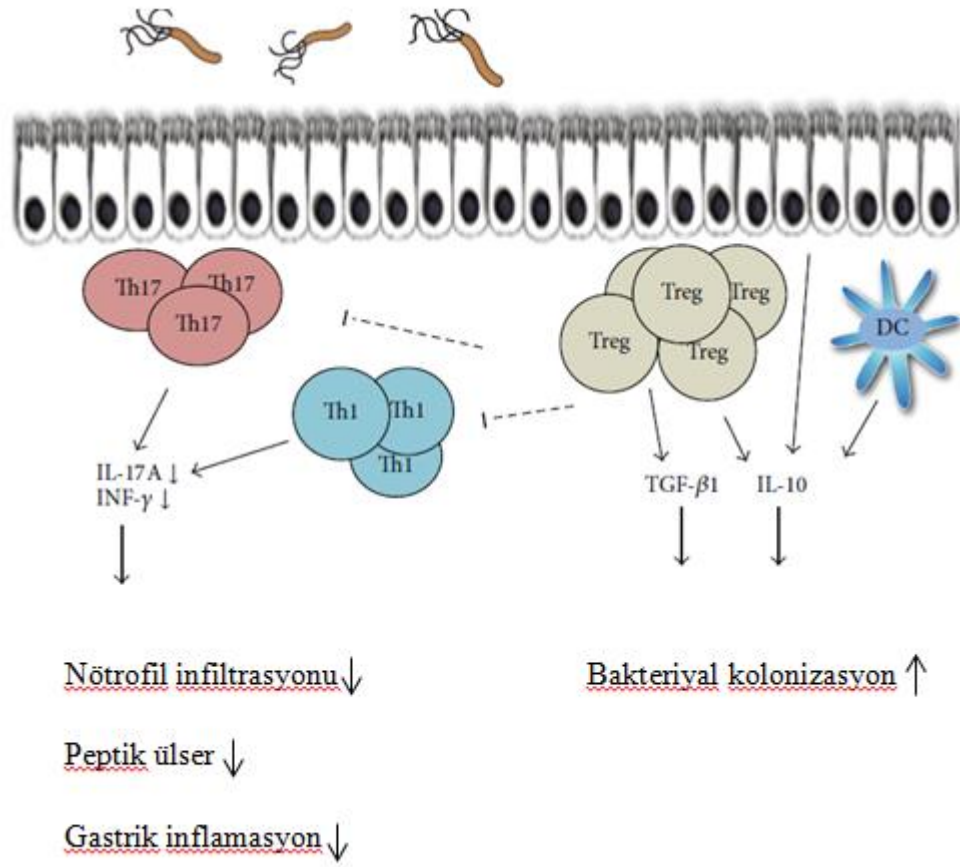
H. Pylori enfeksiyonunun sonuçları, gen regülasyon faktörleri, hastanın genetik predispozisyonu, reseptör gen polimorfizmi, belirli bazı sitokinler, bileşenler ve çevresel etmenler gibi bazı faktörlere bağımlı görünmektedir (151, 152). Enfekte olan çocukların çoğunda herhangi bir komplikasyon gelişmemesine rağmen, çocukların gastrik mukozalarında genellikle gelişen immünolojik olaylar

enfeksiyonunun esas klinik sonucuna etki eden immun yanıtın belirlenmesinde karar verici bir rol üstlenmektedir. Bu patojen tarafından midenin kolonizasyonu inflamatuvar bir yanıtı yol açarak, nötrofil, lenfosit, dendritik hücre ve makrofajların gastrik mukozaya göçünü sağlar. Bunlar *H. Pylori*'nin başlatabileceği kompleks mekanizmalar olup, lokal immun yanıtı sağlamalarına rağmen hem edinilmiş hem de doğal immun yanıtların her ikisi tarafından üretilen sitokinlerle gastrik mukozaya ilişkili lenfoid doku lenfoması, gastrik adenokarsinomu ve diğer ülseratif hastalıkların oluşmasına yol açarlar (153).

İnsan mide mukozası biyopsilerinde persistan *H. Pylori* enfeksiyonu olması durumunda, enfekte olmayan bireylere kıyasla hem çeşit hem de sayı olarak daha fazla lökositlerin infiltre olduğu gösterilmiştir. Bu örneklerde, lenfosit (T ve B), monosit, mast hücreleri, nötrofil, makrofaj, eozinofil ve dendritik hücreler de sıklıkla bulunmaktadır. CD4+ T hücreleri, B hücreleri ve dendritik hücreler lenfoid folliküllerde organize olabilirler ki bu durum devam eden kronik immun yanıt ve antijen sunumuna işaret eder. Enfekte insanların periferik kan örnekleri ve gastrik mukozalarında, enfekte olmayan bireylerde tesbit edilemeyen *H. Pylori*-spesifik CD4+ T hücreleri bulunabilmektedir (154, 155). TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-18 ve IL-23 gibi sitokinler, enfekte olmayan bireylere göre, *H. Pylori* enfekte olan kişilerin gastrik mukozalarında daha fazla düzeydedir (151). Bundan dolayı, çocuklarda, *H. Pylori* enfeksiyonunun mukozal regülasyonu, bakteriye karşı erken dönem konak yanıtını gösterir.

H. Pylori enfekte çocuk ve yetişkinlerdeki çalışmalara göre, çocuklar, yetişkinlere göre tıpkı *H. Pylori* kolonizasyon seviyesinde de olduğu gibi daha düşük düzeyde gastrik inflamasyona sahiptirler. Bununla beraber çocuklardaki inflamasyon yetişkinlere göre daha az olduğu bildirilmiş, bu durumun da çocuklardaki enfeksiyona karşı oluşan immun yanıtta bir downregülasyonun işareti olduğu düşünülmüştür. Bununla beraber sekans analizlerinde, enfekte çocuk ve yetişkinlerden izole edilen bakterilerin benzer CagA ve VacA gen profilleri olduğu gösterilmiştir. Bakteriye türlerdeki farklılıklar ve ortak virülans faktörleri yetişkinlere göre enfekte çocuklardaki düşük düzeydeki inflamasyonun nedeni

değildir (156). Yetişkin enfekte hastalarla karşılaştırıldığında, enfekte çocuklardaki düşük protein ve gastrik IL17-spesifik mRNA düzeyleri enfekte çocuklardaki mukozal Th17 yanıtındaki azalmayı gösterir. Daha da fazlası, enfekte çocukların gastrik mukozalarındaki düşük düzeydeki IFN-gama mRNA düzeyi, *H. Pylori* enfeksiyonu olan çocuklardaki azalmış Th1 yanıtına işaret eder (13). Güncel çalışmalar göstermiştir ki, doğal immuniyeyi ve Th1 yanıtını gösteren parametreler, *H. Pylori* pozitif yetişkin ve çocuklarda, *H. Pylori* negatif olan bireylere göre daha yüksektir. Enfekte çocuklarda enfekte yetişkinlere göre, IL-1a ve TNF- α gastrik konsantrasyonları belirgin olarak yüksek, IL-2, IL-12p70 ve IFN- γ konsantrasyonları belirgin olarak düşük bulunmuştur. Th1-ilişkili sitokinlerin artmış gastrik konsantrasyonları artmış gastrit ciddiyetiyle bağlantılı olduğundan bu durum bize, *H. Pylori* ilişkili hastalıkların gelişmelerindeki asıl mekanizmayı açıklar (157). Treg hücreleri, immunolojik toleransın idamesinde esas düzenleyici olarak tanımlanmıştır. Son zamanlarda *H. Pylori* enfeksiyonu ile immunsupresif Treg hücreleri arasındaki yakın ilişki hem hayvan hem de insan modellerinde gösterilmiştir. Treg hücreleri *H. Pylori* ile indüklenmiş Th1 aracılı immun yanıtı baskılayarak, gastrik mukozada bakteri persistan kolonizasyonuna ve kronik gastrite sebep olmada majör rol oynar. TGF-B1 ve IL-10 düzeyleri ve Treg FOXP3 hücre sayısı pediatrik *H. Pylori* pozitif hastalarda yetişkinlere göre daha yüksektir (12, 155). Th17 hücre farklılaşması yerine Treg'in baskın olduğu *H. Pylori* pozitif çocuklarda, bakteri varlığının devam etmesinin yanı sıra enfeksiyonlara da yatkınlığın artmış olabileceği düşünülmektedir. Fare midesinde yapılan çalışmalarda *H. Pylori* ile indüklenmiş dentritik hücrelerde Th17/Treg oranının T-reg'e doğru kaydığı gösterilmiş olup, bu durum ise bu Treg eğilimli yanıtın CagA ve VacA bağımsız, TGF-B ve IL-10 bağımlı bir mekanizma ile Th17 immunitisini baskıladığını bize açıklar (158). Bu bulguların ışığında, güncel bir çalışmada; *H. Pylori*'nin IL-10'u üreten gastrik dendritik hücreleri stimule edebilme yetisine sahip olduğu gösterilmiştir (155, 159). (Şekil 2.13.) Bu bulgularla birlikte, Yetişkinlerde *H. Pylori* ile indüklenmiş gastritlerde hem Th1 hem de Th17 immun aracılı inflamatuvar yolların yol aldığı ve her iki yolağın enfekte çocukların gastrik mukozalarında downregüle olabileceği sonuçlarına ulaşılmıştır (155).

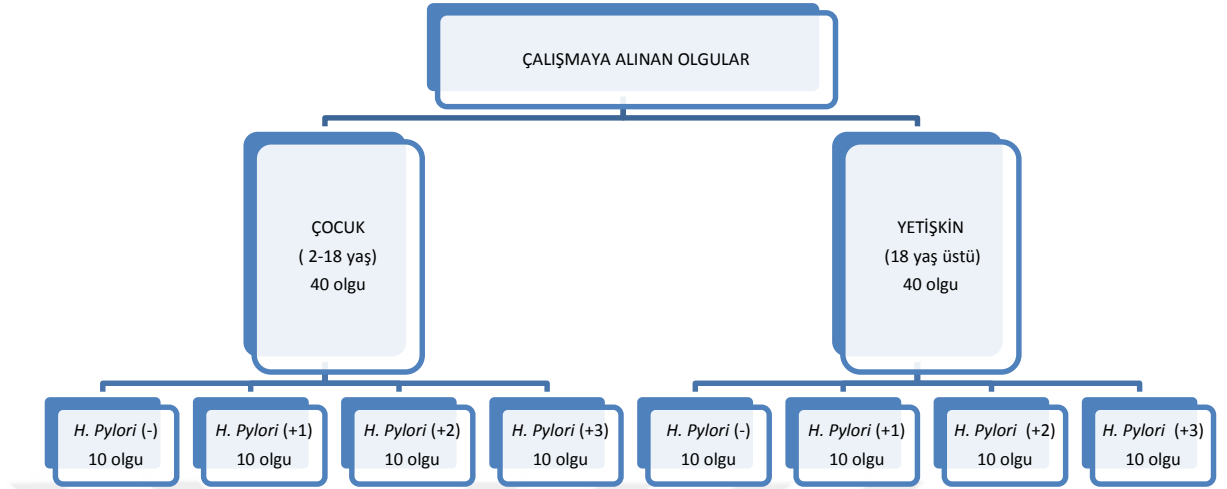


Şekil 2.15. Treg hücre cevabının bakteri kolonizasyonu, inflamasyon ve H. Pylori aracılı hastalıklara etkisi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Gastroenteroloji polikliniğine Kasım 2014- Kasım 2015 tarihleri arasında 2-18 yaş arası, eroziv gastrit, peptik ülser ve gastrik inflamasyonu arttıracak kronik hastalığı olmayan, endoskopiden 4 hafta öncesine kadar antiasit, proton pompa inhibitörü, antibiyotik, nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanmayan, üst gastrointestinal sistem şikayetleri ve semptomları olan, yapılan endoskopi sonrası *H. Pylori* pozitif olgulardan rastgele *H. Pylori* +1 10 olgu, *H. Pylori* +2 10 olgu, *H. Pylori* +3 10 olgu; kontrol grubu olarak *H. Pylori*- olgulardan rastgele 10 olgu seçildi. Aynı şekilde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğine Kasım 2014- Kasım 2015 tarihleri arasında 18 yaş üstü, eroziv gastrit, peptik ülser ve gastrik inflamasyonu arttıracak kronik hastalığı olmayan, endoskopiden 4 hafta öncesine kadar antiasit, proton pompa inhibitörü, antibiyotik, nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanmayan, üst gastrointestinal sistem şikayetleri ve semptomları olan ve yapılan endoskopi sonrası *H. Pylori* pozitif olgulardan rastgele *H. Pylori* +1 10 olgu, *H. Pylori* +2 10 olgu, *H. Pylori* +3 10 olgu; kontrol grubu olarak *H. Pylori*- olgulardan rastgele 10 olgu seçildi.



Şekil 3.1. Çalışma gruplarının algoritması

Çalışma Kırıkkale Üniversitesi etik kurul tarafından onaylandı. (Karar No:16/13, 4.6.2014) İmzalanmış aydınlatılmış onam yetişkinlerden ve çocuk olgularda 12 yaş üzeri ise kendisi ve ailesinden 12 yaş altında ise ebeveynlerinden alınmıştır.

ARAÇ-GEREÇLER VE LABORATUAR YÖNTEMLERİ

Sosyodemografik Özelliklerin ve Semptomların Belirlenmesi

Çalışmamıza katılan tüm olgularda semptomlar, beslenme alışkanlıkları, aylık gelir, evde yaşayan kişi ve aynı odada kalan kişi sayısı, ailede gastit, gastroözofageal reflü ve mide kanseri öyküsü varlığı anket doldurularak kaydedildi. Aylık gelir düzeyi Türkiye İstatistik Kurumunun verilerine göre sınıflandırılmıştır.

Tüm hastaların başvurularında ayrıntılı sistemik muayeneleri yapıldı. Hastaların boy ve vücut ağırlığı kayıt edildi.

Endoskopi

Olgulara çocuklarda ve yetişkinlerde endoskopi işlemi FUJINON endoskopi cihazı (çocuk EG-530FP, yetişkin EG-590WR, EG-530WR, EC-530LP, Tokyo, Japan) ile uygulanıp, mide antral mukozadan 4 doku örneği alındı.

Gastrik *H. Pylori* Yoğunluğunun Değerlendirilmesi ve Histoloji

Antral mukoza parçaları %10 formalin ile fikse edilip parafinlendi. Daha sonra 4 mikrometrelik kesitler hematoksilin eozin ile boyandı. Güncellenmiş Sydney Sistemi ile doku örnekleri incelendi (121). Mononükleer ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, intestinal metaplazi, atrofi ve bakteriyal yoğunluk da şu şekilde değerlendirildi. (yok (0), hafif(1), orta (2), belirgin (3))

İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimya için primer antikor, fare monoklonal Anti-FOXP3 antikor (mAbcam 22510; Abcam, Cambridge, UK) ve tavşan monoklonal Anti-IL-17A antikor (ab7905; Abcam) kullanıldı. Yapılan ön çalışmada FOXP3 1/50 ve IL-17A 1/100 konsantrasyonlar olarak saptandı ve bu dilüsyonlarda primer antikorlar uygulandı.

İmmünohistokimyasal çalışma için ilgili parafin doku bloklarından pozitif şarjlı lamlara 0,4 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon amacıyla etüvde 70 C 'de 1 saat bekletildi. Lamlar Ventana X Benchmark (Arizona, USA) immünohistokimya cihazına yerleştirildi. 1 saat 45 dakika sonra belirli oranlarda dilüye edilen antikorlar lam sayısına göre hazırlanıp her lama 150 µm antikor damlatıldı. Boyama bittikten sonra dokular cihazdan alınarak bir kez su ve %96'lık alkole batırılıp çıkartıldı. Kuruduktan sonra ksilende bekletilip entellan ile kapatıldı.

Boyamanın mikroskoptaki değerlendirilmesinde tek bir patolog tarafından modifiye immünohistokimyasal skor (H-SKOR) kullanıldı. FOXP3 mononükleer inflammatuar

hücrelerinde pozitif nükleer reaksiyon göstermektedir (Şekil 3.1.). IL-17A da sitoplazmik pozitif reaksiyonu göstermektedir (Şekil 3.2.). Pozitif boyanan hücrelerin sayısı 3 büyük büyütme alanında değerlendirildi. H-SKOR değerleri aşağıda belirtilen şekilde hesaplandı.

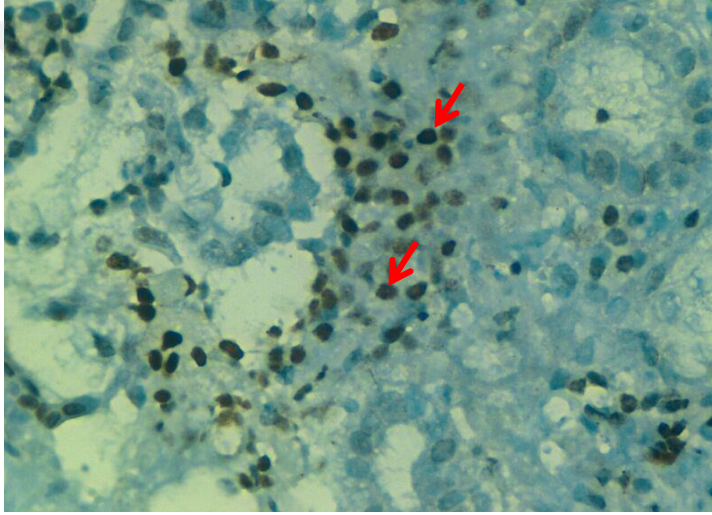
Negatif boyanan hücrelerin %' si (skor 0)x0

Zayıf pozitif boyanan hücrelerin %' si (skor 1) x1

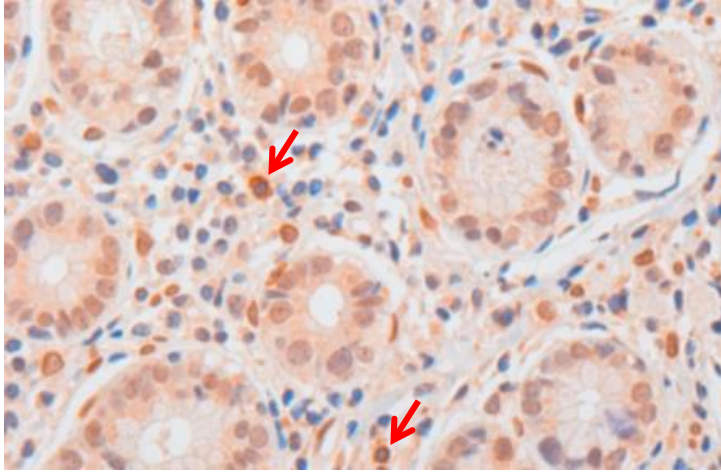
Orta derecede pozitif boyanan hücrelerin %' si (skor 2) x2

Güçlü pozitif boyanan hücrelerin %' si (skor 3) x3

H-SKOR'u 0-300 arasında değişebilen değerlere sahiptir.



Şekil 3.2. FOXP3'ün mononükleer inflammatuar hücrelerindeki pozitif nükleer reaksiyonu



Şekil 3.3. IL-17A'nın sitoplazmik pozitif reaksiyonu

İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Lilliefors düzeltmeli Kolmogorov-Smirnov testi ve Değişkenlik katsayıları ile birlikte değerlendirilirken varyans homojenliği için Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilerin karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Değişkenlerin bir biriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Kendall's tau-b testi kullanılmıştır. Tanı gruplarının değişkenlere göre hesaplanan cut off (kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile kategorik verilerin bir biri ile karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square, Linear-by-Linear Association ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. İkili(diyotom) kategorili cevap değişkenin açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi Backward metodu ile kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelere (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Üst gastrointestinal yakınma şikayeti ile tarafımıza başvuran 2-18 yaş arası 40 olgu ve 18 yaş üzeri 40 olgu çalışmaya alındı.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması

GRUP	Çocuk Ortalama±SS	Yetişkin Ortalama±SS
YAŞ	14.5±2.24	45.9±15.65

Independent T Test(Bootstrap) Mann Whitney U Test(Monte Carlo) SS: Standart Sapma

Çalışmaya alınan çocuk olguların yaş ortalaması 14.5±2.24 yıl, yetişkinlerin 45.9±15.65 yıl olarak saptandı.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan olguların cinsiyetleri

GRUP	Çocuk n:40 n(%)	Yetişkin n:40 n(%)
Erkek	8 (20)	17 (42.5)
Kız	32 (80)	23 (57.5)

Pearson Chi Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact) -Linear-by-Linear Association Test (Monte Carlo)

Çalışmaya alınan çocuk olguların 8 (%20)'i erkek iken, 32 (%80)'si kız, yetişkin olguların 17 (%42.5)'si erkek, 23 (%57.5)'ü kız idi.

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan olguların antropometrik değerlendirilmesi

GRUP	Çocuk Ortalama±SS	Yetişkin Ortalama±SS
BOY (cm)	155.86±13.73	166.45±9.54
KİLO (kg)	51.48±13.43	76.12±14.28
BMI (kg/m ²)	21.45±6.13	27.68±7.62

Independent T Test(Bootstrap) Mann Whitney U Test(Monte Carlo) SS: Standart Sapma

Çalışmaya alınan olguların antropometrik ölçümleri tablo 4.3.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan olguların ilk başvuru şikayeti

GRUP	Çocuk n:40 n(%)	Yetişkin n:40 n(%)	p
Mide Yanması	16 (40)	22 (55)	0.111
Karın Ağrısı	24 (60)	18 (45)	

Pearson Chi Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact) -Linear-by-Linear Association Test (Monte Carlo)

Çalışmaya katılan çocuk olgular en sık karın ağrısı (%60) ile yetişkinler mide yanması (%55) şikayeti ile başvurmuşlar (Tablo 4.4.).

Çalışmaya alınan çocuk olguların en sık semptomları karın ağrısı-mide yanması (%92.5) iken, 2. en sık semptomları bulantı (%50)'idi. Yetişkin olguların en sık semptomları karın ağrısı-mide yanması (%100) iken 2. en sık semptomları yemekten önce başlayan ağrı'idi. Çocuk ve yetişkinlerde karın ağrısı en sık üst-orta karın çevresine lokalize'idi (%72.5,%67.5). Diğer semptom ve bulguları tablo 4.5.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan olguların semptom ve bulguları

GRUP	Çocuk n:40 n(%)	Yetişkin n:40 n(%)	p
Karın ağrısı ve Mide yanması	37 (92.5)	40 (100)	0.07
Göbek Çevresinde Ağrı	19 (47.5)	17 (42.5)	0.653
Karın Üst Kısımında Ağrı;			0.628
Var, Sağ	6 (15)	10 (25)	
Var, Orta	29 (72.5)	27 (67.5)	
Var, Sol	4 (10)	2 (5)	
Sırta Vuran Ağrı	14 (35)	24 (60)	0.061
Gece Uykudan Uyandıran Ağrı	10 (25)	10 (25)	1.000
Yemekten Önce Ağrı	19 (47.5)	28 (70)	0.04
Yemekten Sonra Ağrı	12 (30)	15 (37.5)	0.478
Bulantı	20 (50)	19 (47.5)	0.823
Kusma	7 (17.5)	5 (12.5)	0.531
Kanlı Kusma	1 (2.5)	4 (10)	0.166
Kanlı Dışkılama	0 (0)	1 (2.5)	0.314
Ağızına Acı Su Gelmesi	27 (67.5)	31 (77.5)	0.317
Baş Ağrısı	18 (45)	24 (60)	0.179
Halsizlik	18 (45)	22 (55)	0.371

Pearson Chi Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact) -Linear-by-Linear Association Test (Monte Carlo) p<0,05

Çalışmaya alınan çocuk olguların sigara ve alkol tüketimi %2.5, %0 iken, yetişkin olgularda %40, %12.5 olarak saptandı. Çocuk olgularda uzun süreli ilaç kullanım öyküsü yok iken, yetişkin olgularda en sık antihipertansif kullanımı olmak üzere

%25 ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Çocuk olguların %50'sinde düzenli ana öğün tüketimi mevcut iken, yetişkin olguların %60'ında düzenli ana öğün tüketim öyküsü mevcuttu. Çocuk ve yetişkin olgularda hamur işi, yağlı gıda, tüketim sıklığı en sık haftada 1-3 gün olarak bulundu. Baharatlı-ekşili-acılı gıda tüketimi yetişkinlerde çocuklara göre daha az, asitli gıda tüketimi ise daha fazla ve yetişkinlerin haftalık meyve tüketim sıklığı çocuklara göre daha fazla saptandı (Tablo 4.6.).



Tablo 4.6. Çalışmaya alınan olguların sigara, alkol, ilaç kullanımı ve beslenme alışkanlıkları

GRUP	Çocuk n:40 n(%)	Yetişkin n:40 n(%)
Sigara Kullanımı	1 (2.5)	16 (40)
Alkol Kullanımı	0 (0)	5 (12.5)
İlaç Kullanımı	0 (0)	10 (25)
Düzenli Ana Öğün Tüketimi	20 (50)	24 (60)
Hamur İşi Tüketimi; Haftada 1 gün veya daha az Haftada 1-3 gün Haftada 3 günden fazla	12 (30) 19 (47.5) 9 (22,5)	11 (27.5) 17 (42.5) 11 (27.5)
Yağlı Gıda Tüketimi; Haftada 3 günden fazla Haftada 1-3 gün Daha seyrek	14 (35) 21 (52.5) 5 (12.5)	12 (30) 22 (55) 5 (12.5)
Baharatlı-Acılı-Ekşili Gıda Tüketimi; Haftada 1 gün veya daha az Haftada 1-3 gün Haftada 3 günden fazla	7 (17.5) 15 (37.5) 18 (45)	7 (17.5) 24 (60) 9 (22.5)
Asitli Gıda Tüketimi; Haftada 3 günden fazla Haftada 1-3 gün Daha seyrek	12 (30) 16 (40) 12 (30)	12 (30) 10 (25) 18 (45)
Meyve- Sebze Tüketimi; Haftada 1 gün veya daha az Haftada 1-3 gün Haftada 3 günden fazla	10 (25) 22 (55) 8 (20)	5 (12.5) 16 (40) 19 (47.5)

Çalışmaya katılan olguların soygeçmiş sorgulamasında çocuk olguların %82.5'unda ailede GÖRH, %55'inde ise ailede *H. Pylori* gastriti öyküsü saptanmış iken, yetişkin olguların %72.5'unda ailede GÖRH, %50 sinde ailede *H. Pylori* gastriti öyküsü saptandı. Aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0.284) (p: 0.654) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Çalışmaya alınan olguların soygeçmiş sorgulaması

GRUP	Çocuk n:40 n(%)	Yetişkin n:40 n(%)	P
Ailede <i>H. Pylori</i> Gastriti	22 (55)	20 (50)	0.654
Ailede GÖRH	33 (82.5)	29 (72.5)	0.284
Ailede Mide Kanseri	3 (7.5)	5 (12.5)	0.456

Pearson Chi Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact) -Linear-by-Linear Association Test (Monte Carlo) p<0,05

Çalışmaya alınan çocuk olguların aynı evde yaşayan kişi sayısı, yetişkin olgulara göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p:0.022). Aynı odada yaşan kişi sayısı açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0.398) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Çalışmaya alınan olguların sosyal çevresi açıdan incelenmesi

GRUP	Çocuk Ortalama±SS	Yetişkin Ortalama±SS	p
Evde Yaşayan Kişi Sayısı	5.42±4.14	3.45±1.48	0.022
Aynı Odada Kaç Kişi Yaşıyor	1.92±1.20	1.75±0.49	0.398

Independent T Test(Bootstrap) Mann Whitney U Test(Monte Carlo) SS: Standart Sapma p<0,05

Çalışmaya alınan olguların ekonomik düzeyleri ve yaşam çevresi açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0.396) (p:562) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Çalışmaya alınan olguların ekonomik düzeyleri ve yaşam çevresi açısından incelenmesi

GRUP	Çocuk n:40 n(%)	Yetişkin n:40 n(%)	p
Evinizin Bulunduğu Yer; Köy Şehir	4(10) 36(90)	2(5) 38(95)	0.396
Aylık Gelir Düzeyi 1000TL ve altı 1000-2500TL arası 2500 TL üzeri	12(30) 17(42.5) 11(27.5)	14(35) 19(47.5) 7(17.5)	0.562

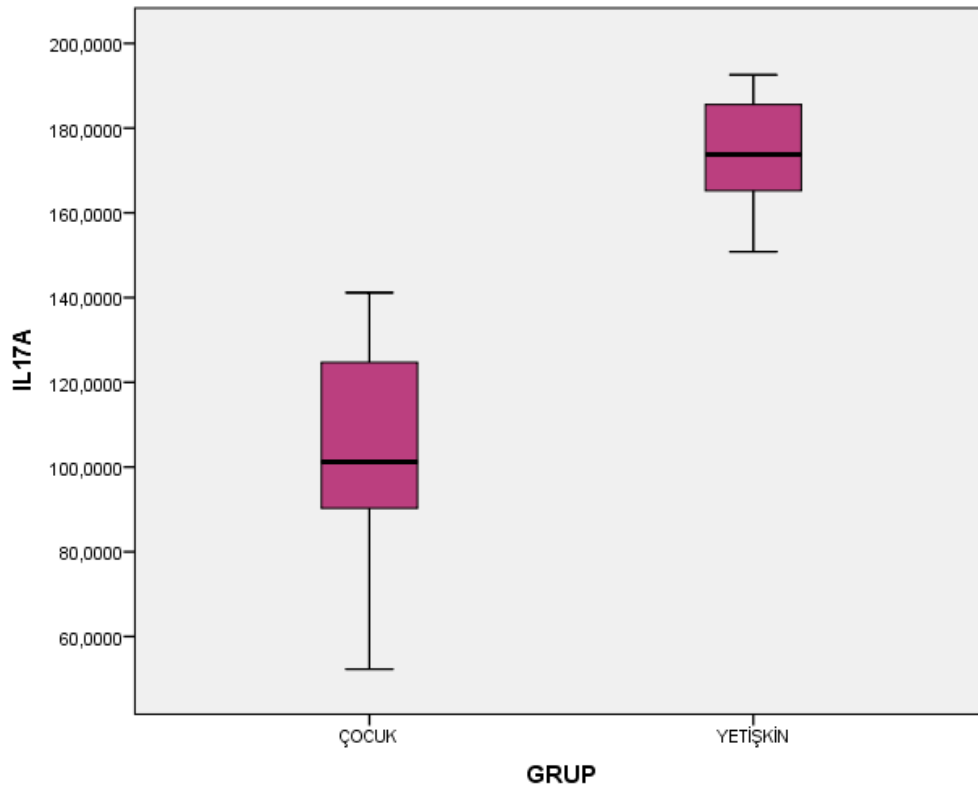
Pearson Chi Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact) -Linear-by-Linear Association Test (Monte Carlo)

Tablo 4.10. *H. Pylori* (+) çocuk ve yetişkinlerin IL-17A ve FOXP3 karşılaştırması

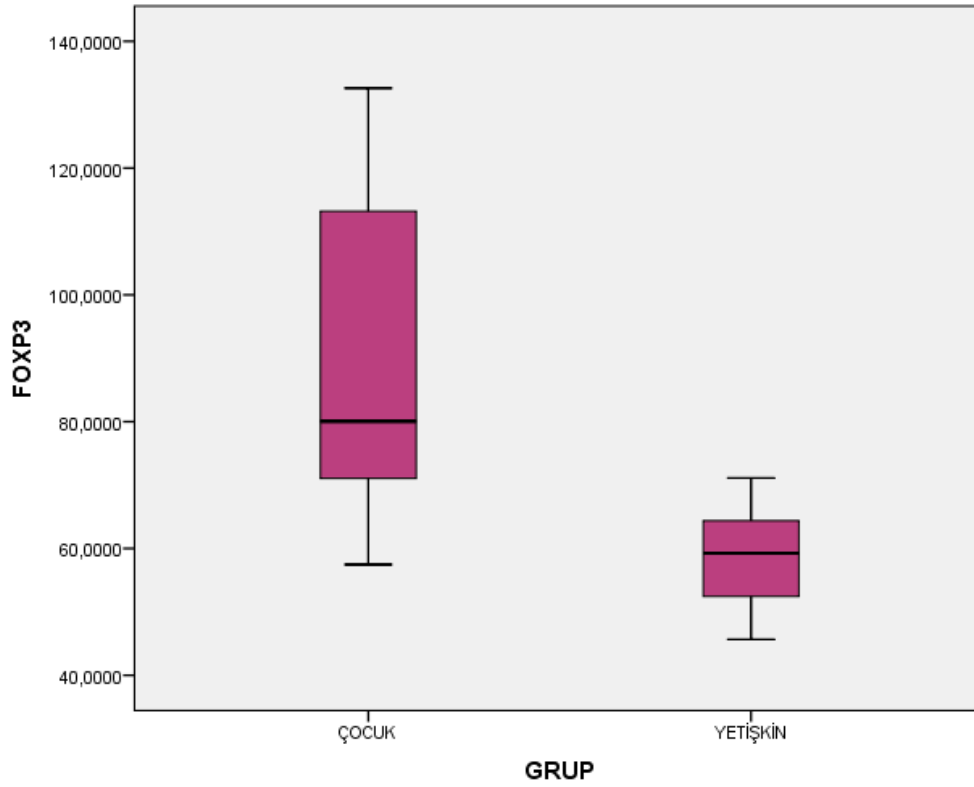
GRUP	Çocuk Ortalama±SS	Yetişkin Ortalama±SS	p
IL-17A	104.11±21.86	173.51±11.94	<0,001
FOXP3	89.62±23.60	58.58±7.52	<0,001

Independent T Test(Bootstrap) Mann Whitney U Test(Monte Carlo) SS: Standart Sapma p<0,05

H. Pylori (+) olan olgularda IL-17A ortalama değeri çocuk grubunda, yetişkin grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu. *H. Pylori* (+) çocuk grubunda IL-17A ortalama değeri 104.11 iken, yetişkin grubunda 173.51 olarak saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.10.) (Şekil 4.1.).

**Şekil 4.1.** *H. Pylori* (+) olan çocuk ve yetişkinlerde IL-17A oranı

H. Pylori (+) olan olgularda FOXP3 ortalama değeri çocuk grubunda yetişkin grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. *H. Pylori* (+) çocuk grubunda FOXP3 ortalama değeri 89.62 iken, yetişkin grubunda 58.58 olarak tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.10.) (Şekil 4.2.).



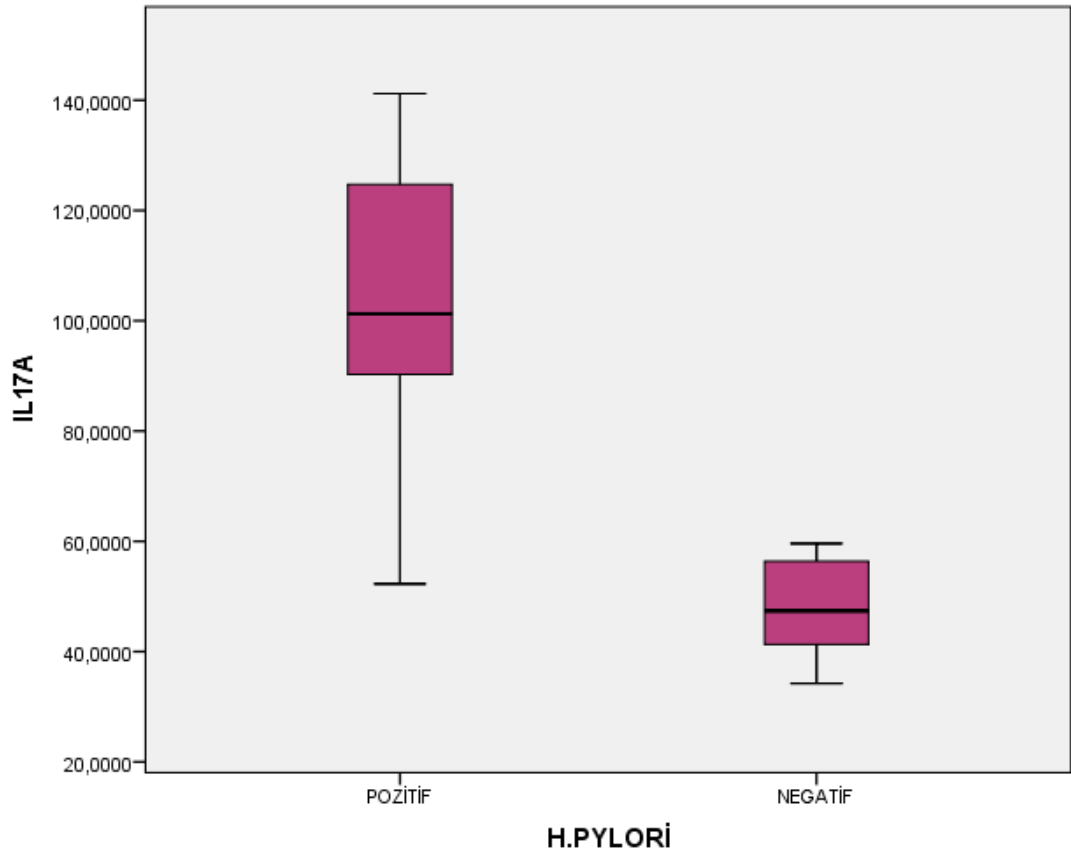
Şekil 4.2. *H. Pylori* (+) olan çocuk ve yetişkinlerde FOXP3 oranı

Tablo 4.11. Çocuklarda *H. Pylori* (+) ve (-) olanlarda IL-17A ve FOXP3 karşılaştırması

ÇOCUK	Çocuk <i>H. Pylori</i> (+) Ortalama±SS	Çocuk <i>H. Pylori</i> (-) Ortalama±SS	p
IL-17A	104.11±21.86	48.13±9.09	<0,001
FOXP3	89.62±23.60	15.87±4.10	<0,001

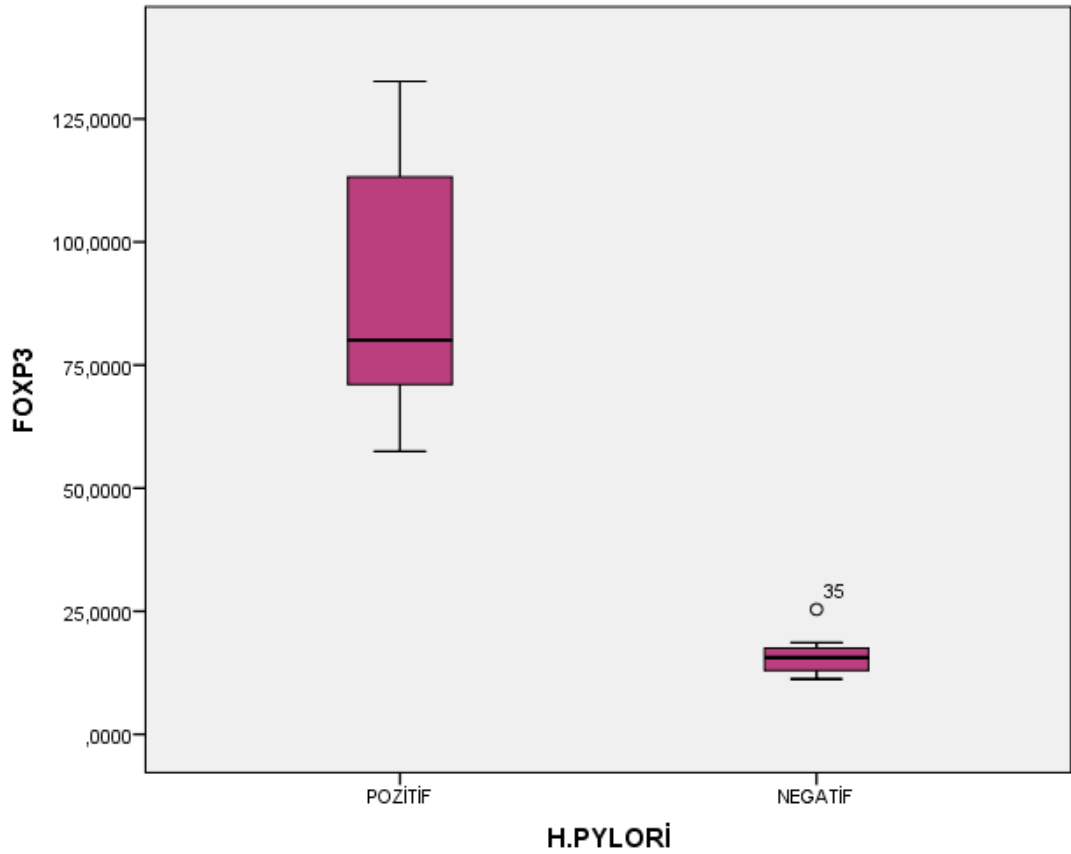
Independent T Test(Bootstrap) *Mann Whitney U Test(Monte Carlo)* *SS: Standart Sapma* *p<0,05*

Çocuk grubu içerisinde IL-17A, *H. Pylori* (+) olan çocuklarda, *H. Pylori* (-) olan çocuklara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. IL-17A ortalama değeri, *H. Pylori* (+) olan çocuk olgularda 104.11 iken, *H. Pylori* (-) olan çocuk olgularda 48.13 olarak tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.11.) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Çocuklarda *H. Pylori* (+) ve *H. Pylori* (-)'lerde IL-17A oranı

Çocuk grubu içerisinde FOXP3, *H. Pylori* (+) olan çocuklarda, *H. Pylori* (-) olan çocuklara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. FOXP3 ortalama değeri, *H. Pylori* (+) olan çocuk olgularda 89.62 iken, *H. Pylori* (-) olan çocuk olgularda 15.87 olarak tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.11.) (Şekil 4.4.).



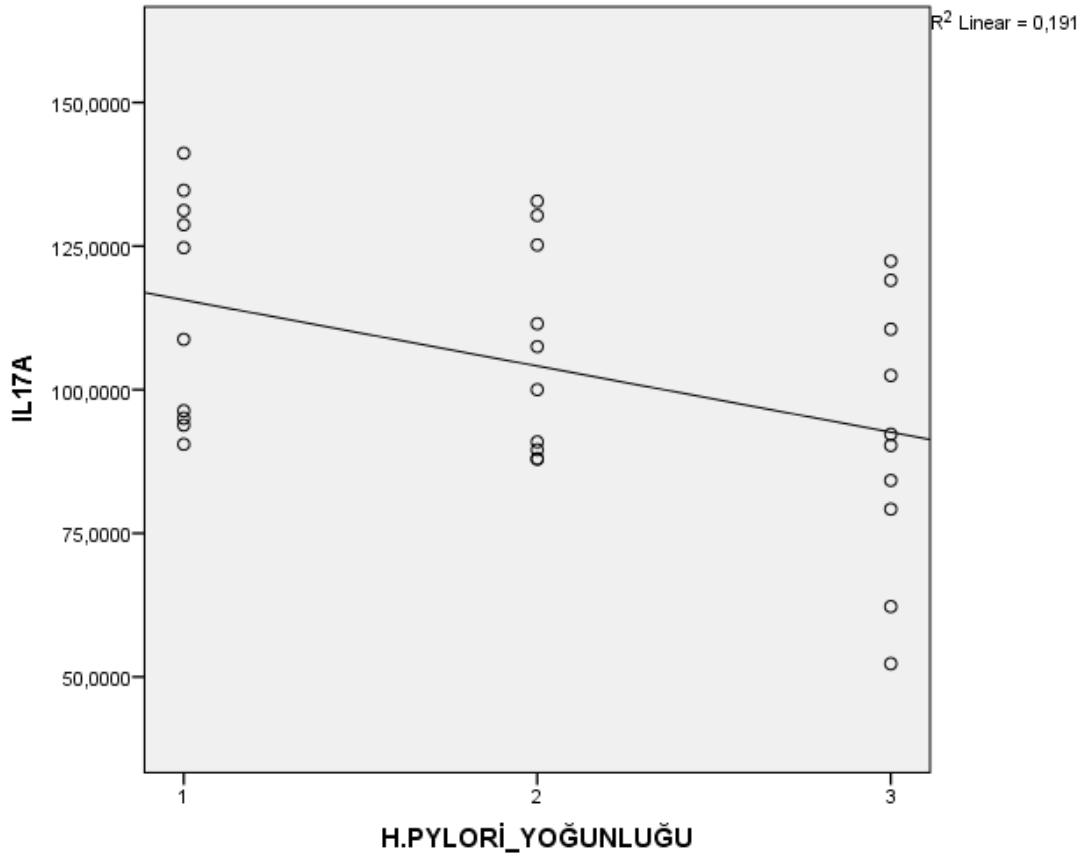
Şekil 4.4. Çocuklarda *H. Pylori* (+) ve *H. Pylori* (-) 'lerde FOXP3 oranı

Tablo 4.12. Çocuklarda bakteriyel yoğunluk, polimorfonükleer nötrofil (PMN) infiltrasyonu ve mononükleer inflamatuvar hücre (MNC) infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi

ÇOCUK	IL-17A	
	r	P
Bakteriyel yoğunluk	-0.437	0.016
PMN infiltrasyonu	0.424	0.020
MNC infiltrasyonu	0.062	0.745

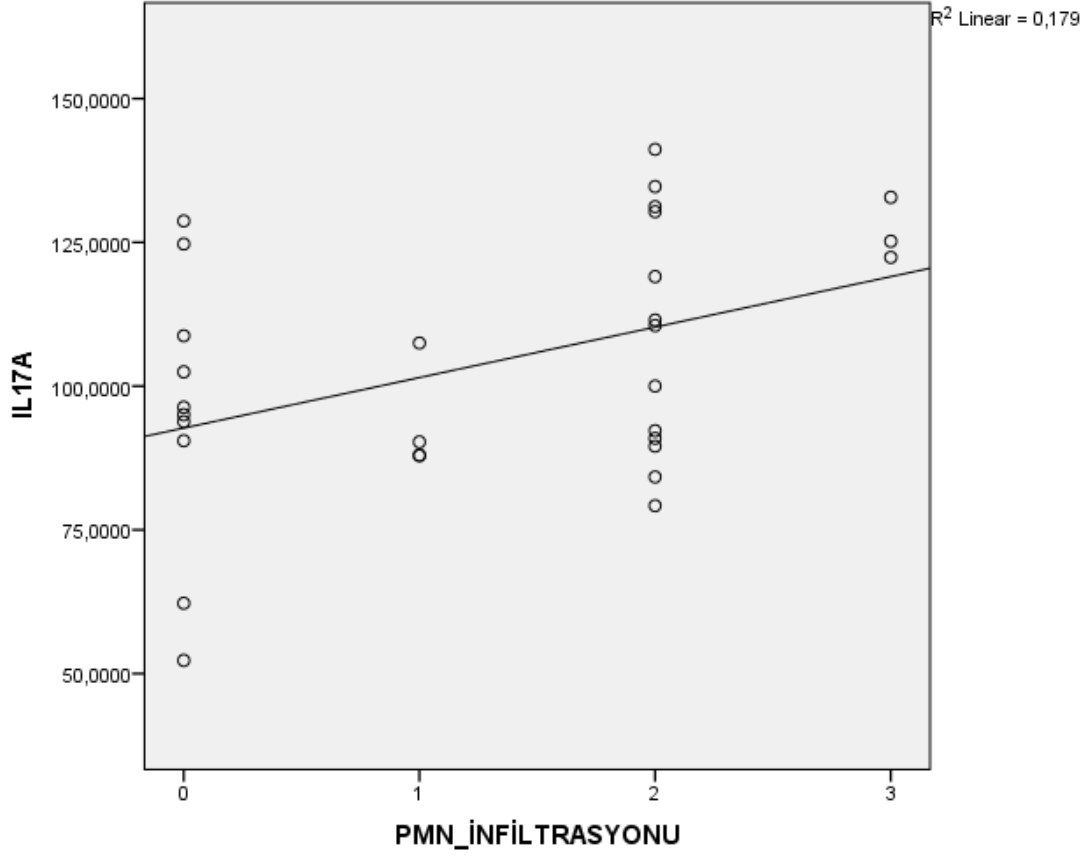
Pearson Correlation Test r: Kolerasyon katsayısı P<0,05
r: sayısal değeri pozitif ise iki değer arasında pozitif yönde kolerasyon, negatif ise negatif yönde kolerasyon mevcuttur.

H. Pylori (+) olan çocuk grubunda bakteriyel yoğunluk ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı orta derece negatif kolerasyon saptandı.(r:-0.437, p:0.016) Bakteriyel yoğunluk arttıkça IL-17A'da azalma tespit edildi (Tablo 4.12.) (Şekil4.5.).



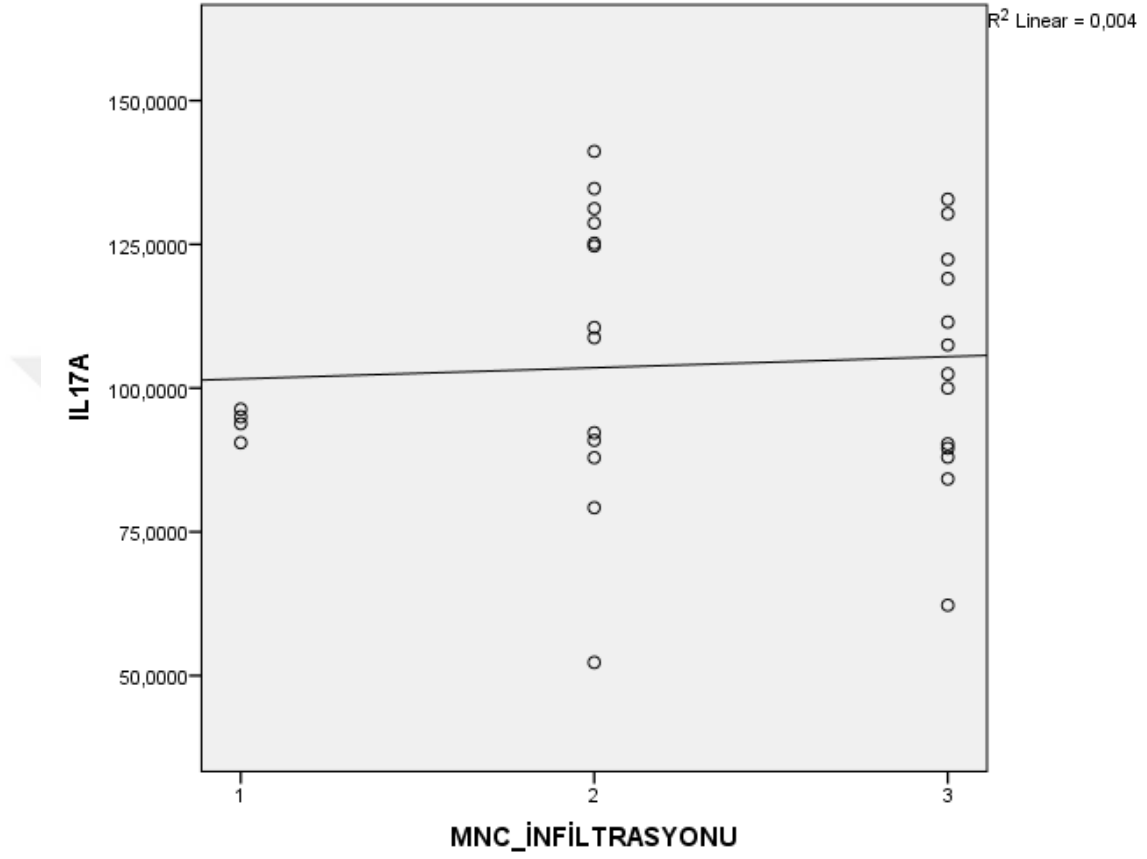
Şekil 4.5. Çocuklarda bakteriyel yoğunluk ile IL-17A ilişkisi

H. Pylori (+) olan çocuk grubunda PMN infiltrasyonu ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı orta derece pozitif korelasyon saptandı.($r:0.424$, $p:0.020$) PMN infiltrasyonu arttıkça, IL-17A'da artma tespit edildi (Tablo 4.12.) (Şekil 4.6.).



Şekil 4.6. Çocuklarda PMN infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi

H. Pylori (+) olan çocuk grubunda MNC infiltrasyonu ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı bulunmayan düşük derece pozitif korelasyon saptandı ($r:0.062$, $p:0.745$) (Tablo 4.12.) (Şekil 4.7.).



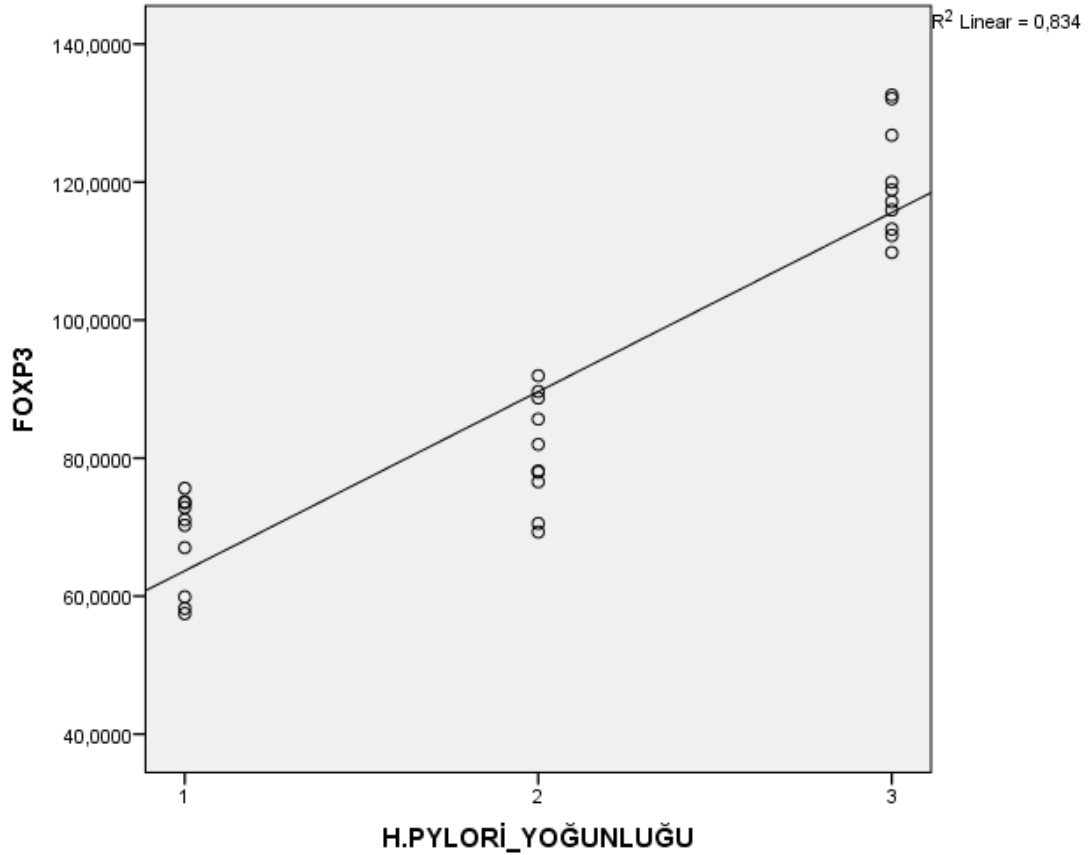
Şekil 4.7. Çocuklarda MNC infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi

Tablo 4.13. Çocuklarda bakteriyel yoğunluk, PMN infiltrasyonu ve MNC infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi

ÇOCUK	FOXP3	
	r	P
Bakteriyel yoğunluk	0.913	<0.001
PMN infiltrasyonu	-0.039	0,845
MNC infiltrasyonu	0,373	0.042

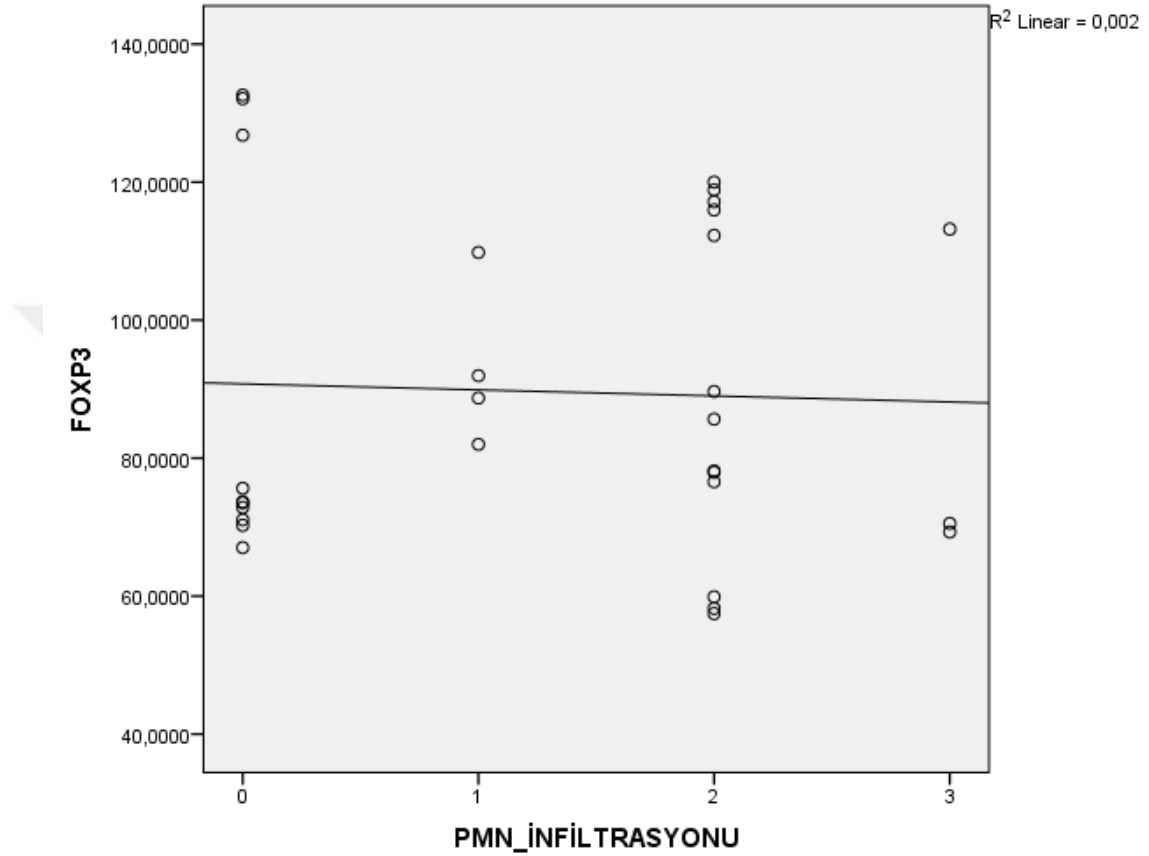
Pearson Correlation Test r: Kolerasyon katsayısı P<0,05
r: sayısal değeri pozitif ise iki değer arasında pozitif yönde kolerasyon, negatif ise negatif yönde kolerasyon mevcuttur.

H. Pylori (+) olan çocuk grubunda bakteriyel yoğunluk ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı (r:0.913, p<0.001). Bakteriyel yoğunluk arttıkça, FOXP3’de artma tespit edildi (Tablo 4.13.) (Şekil 4.8.).



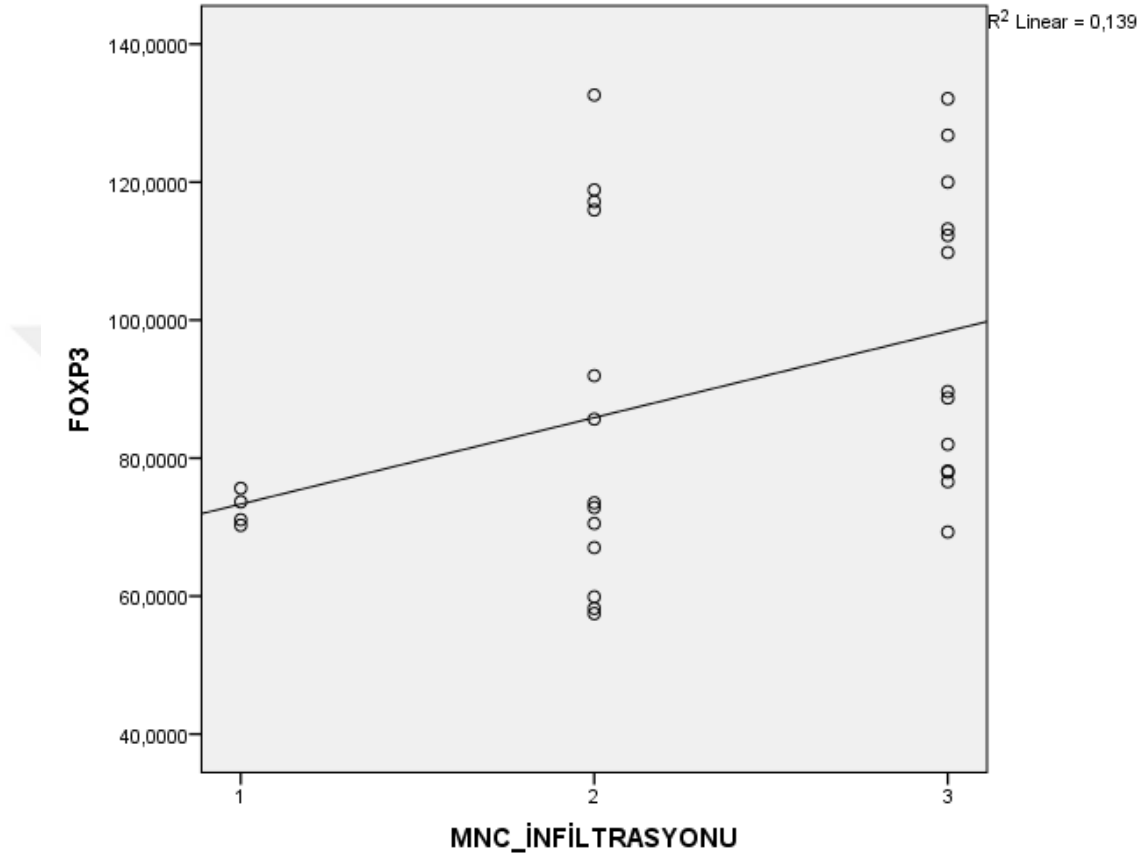
Şekil 4.8. Çocuklarda bakteriyel yoğunluk ile FOXP3 ilişkisi

H. Pylori (+) olan çocuk grubunda PMN infiltrasyonu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı olmayan düşük derece negatif kolerasyon saptandı ($r:-0.039$, $p:0.845$). PMN infiltrasyonu arttıkça, FOXP3’de azalma tespit edildi (Tablo 4.13.) (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9. Çocuklarda PMN infiltrasyonu ile FOXP3 arasındaki ilişki

H. Pylori (+) olan çocuk grubunda MNC infiltrasyonu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı orta derece pozitif kolerasyon saptandı ($r:0.373$, $p:0.042$). MNC infiltrasyonu arttıkça, FOXP3’de artma tespit edildi (Tablo 4.13.) (Şekil 4.10.).



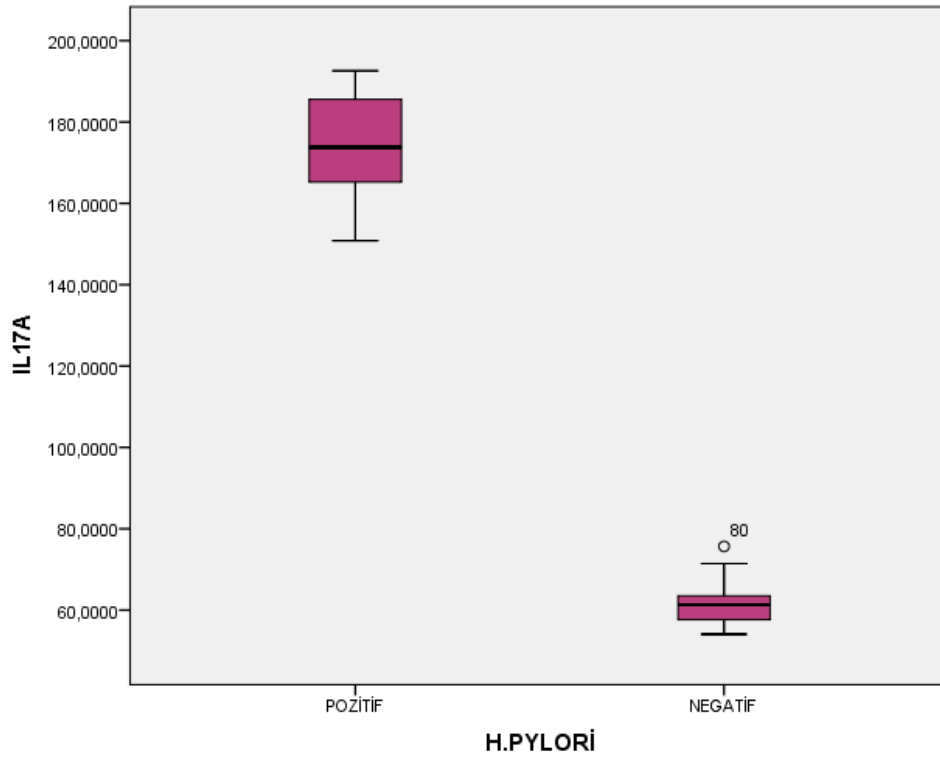
Şekil 4.10. Çocuklarda MNC infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi

Tablo 4.14. Yetişkinlerde *H. Pylori* (+) ve (-) olanlarda IL-17A ve FOXP3 karşılaştırması

YETİŞKİN	Yetişkin <i>H. Pylori</i> (+) Ortalama±SS	Yetişkin <i>H. Pylori</i> (-) Ortalama±SS	p
IL-17A	173.51±11.94	62.44±6.69	<0.001
FOXP3	58.58±7.52	11.81±2.14	<0.001

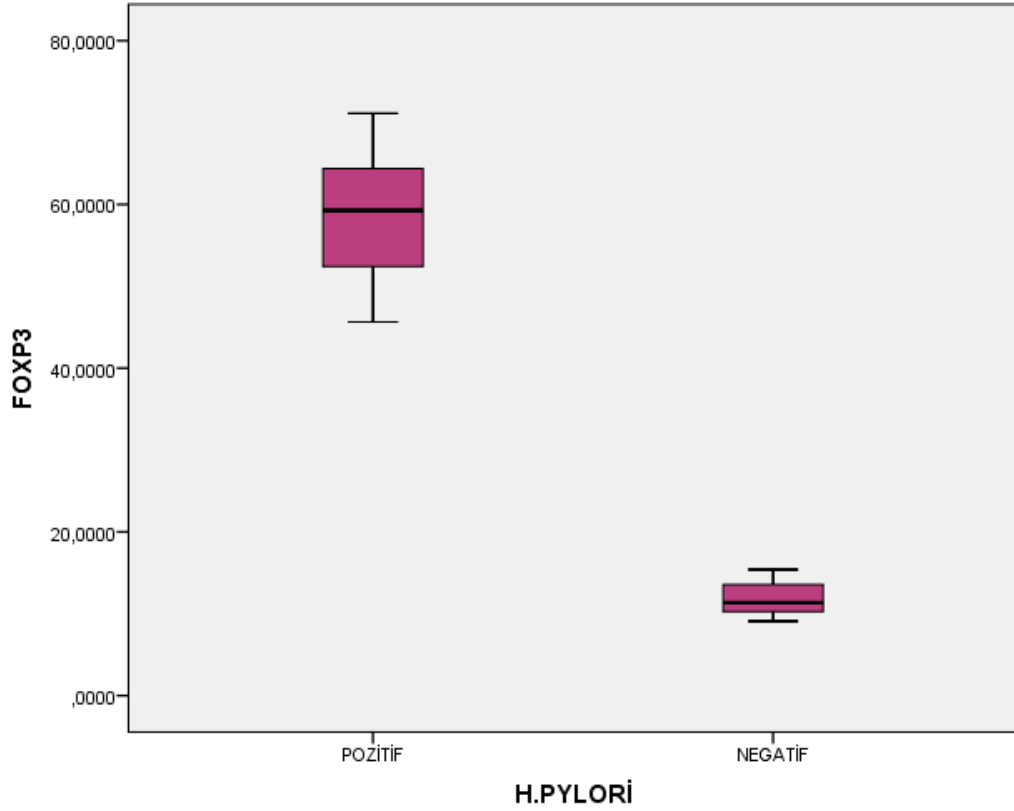
Independent T Test(Bootstrap) *Mann Whitney U Test(Monte Carlo)* *SS: Standart Sapma* *p<0,05*

Yetişkin grubu içerisinde IL-17A, *H. Pylori* (+) olan yetişkinlerde, *H. Pylori* (-) olan yetişkinlere göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. IL-17A ortalama değeri, *H. Pylori* (+) olan yetişkin olgularda 173.51 iken, *H. Pylori* (-) olan yetişkin olgularda 62.44 olarak tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.14.) (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. Yetişkinlerde *H. Pylori* (+) ve *H. Pylori* (-) 'lerde IL-17A oranı

Yetişkin grubu içerisinde FOXP3, *H. Pylori* (+) olan yetişkinlerde, *H. Pylori* (-) olanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. FOXP3 ortalama değeri, *H. Pylori* (+) olan yetişkin olgularda 58.58 iken, *H. Pylori* (-) olan yetişkin olgularda 11.81 olarak tespit edildi ($p < 0.001$) (Tablo 4.14.) (Şekil 4.12).



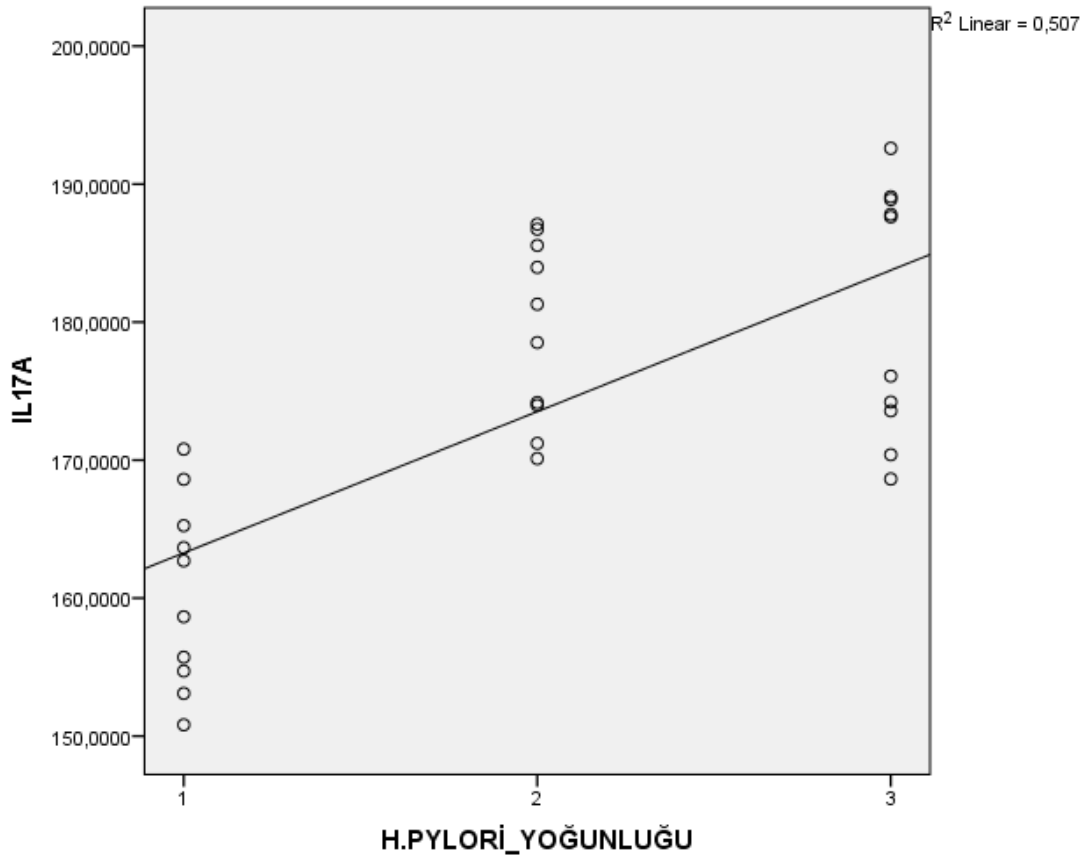
Şekil 4.12. Yetişkinlerde *H. Pylori* (+) ve *H. Pylori* (-) 'lerde FOXP3 oranı

Tablo 4.15. Yetişkinlerde bakteriyel yoğunluk, PMN infiltrasyonu ve MNC infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi

YETİŞKİN	IL-17A	
	r	P
Bakteriyel yoğunluk	0.712	<0,001
PMN infiltrasyonu	0.866	<0,001
MNC infiltrasyonu	0.802	<0,001

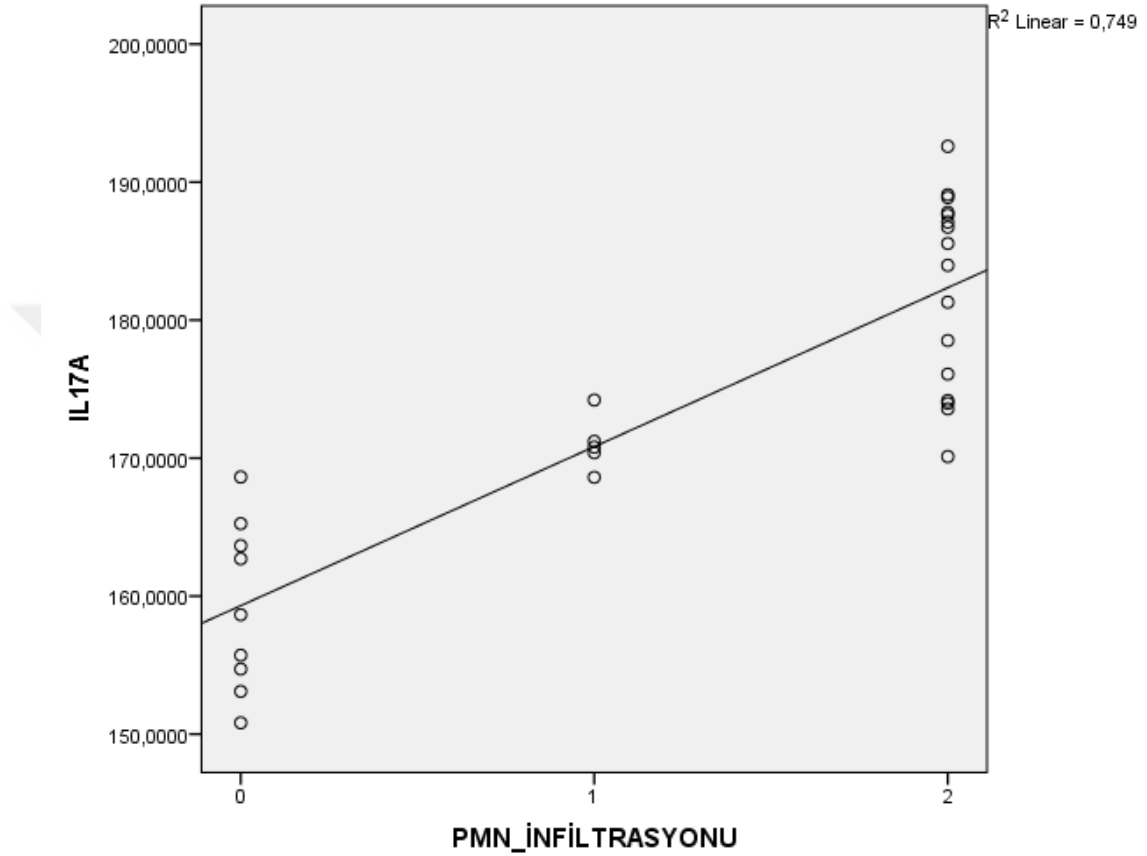
Pearson Correlation Test r: Kolerasyon katsayısı P<0,05
r: sayısal değeri pozitif ise iki değer arasında pozitif yönde kolerasyon, negatif ise negatif yönde kolerasyon mevcuttur.

H. Pylori (+) olan yetişkin grubunda bakteriyel yoğunluk ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı (r:0.712, p<0.001). Bakteriyel yoğunluk arttıkça, IL-17A'da artma tespit edildi (Tablo 4.15.) (Şekil 4.13.).



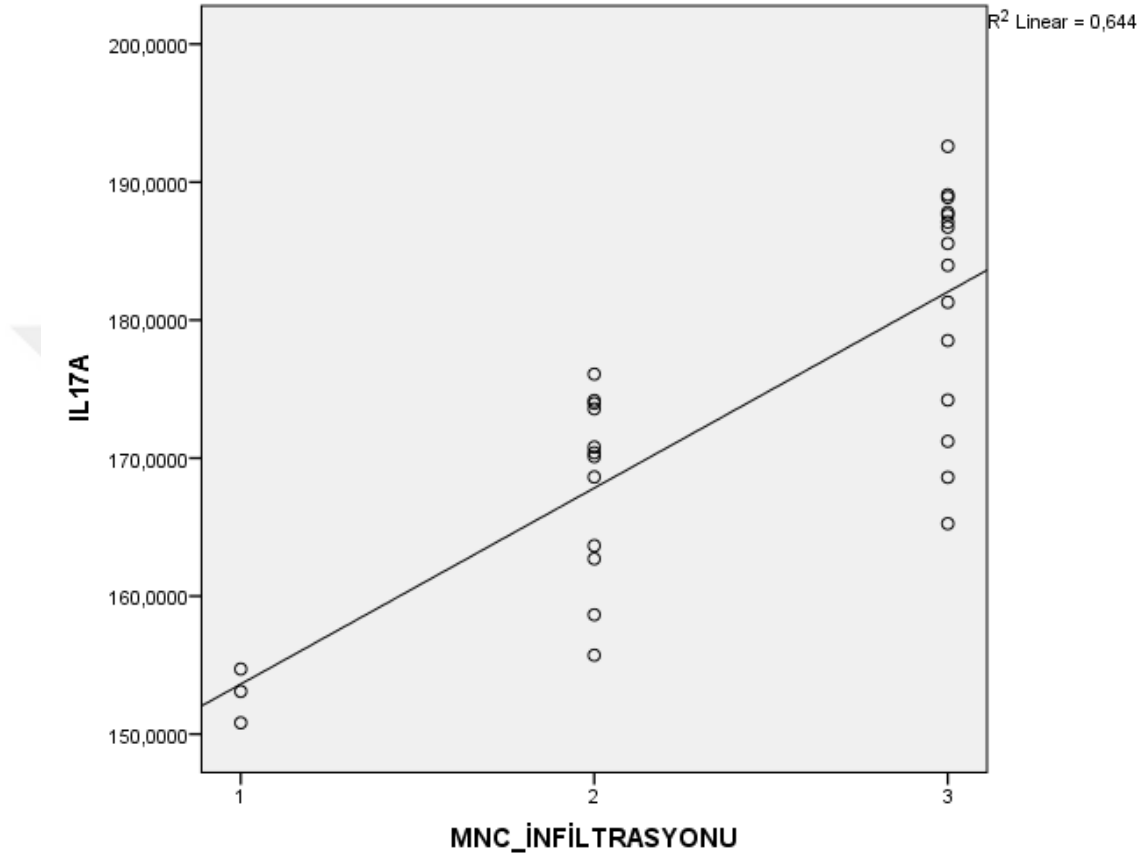
Şekil 4.13. Yetişkinlerde bakteriyel yoğunluk ile IL-17A ilişkisi

H. Pylori (+) olan yetişkin grubunda PMN infiltrasyonu ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı ($r:0.866$, $p<0.001$). PMN infiltrasyonu arttıkça, IL-17A'da artma tespit edildi (Tablo 4.15.) (Şekil 4.14.).



Şekil 4.14. Yetişkinlerde PMN infiltrasyonu ile IL-17A ilişkisi

H. Pylori (+) olan yetişkin grubunda MNC infiltrasyonu ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı ($r:0.802$, $p<0.001$). MNC infiltrasyonu arttıkça, IL-17A'da artma tespit edildi (Tablo 4.15.) (Şekil 4.15.).



Şekil 4.15. Yetişkinlerde MNC infiltrasyon ile IL-17A ilişkisi

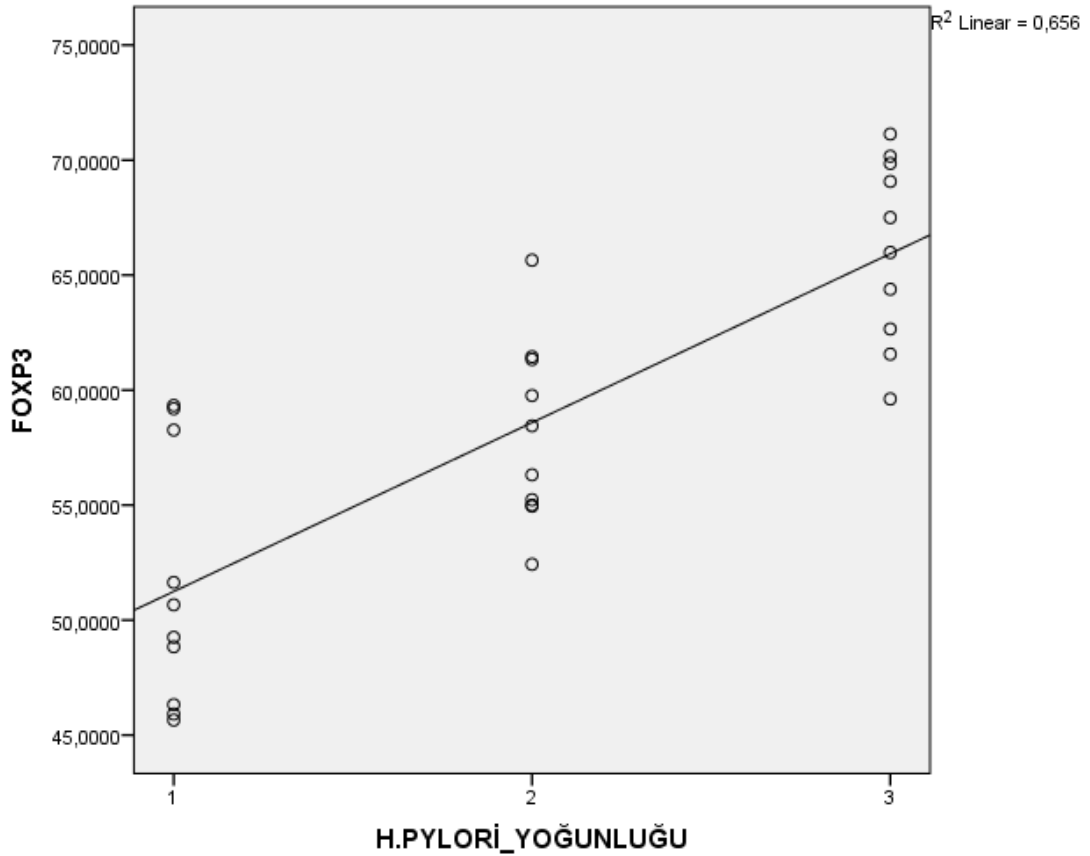
Tablo 4.16. Yetişkinlerde bakteriyel yoğunluk, PMN infiltrasyonu ve MNC infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi

YETİŞKİN	FOXP3	
	r	P
Bakteriyel yoğunluk	0.810	<0.001
PMN infiltrasyonu	0.353	0.056
MNC infiltrasyonu	0.341	0.066

Pearson Correlation Test r: Kolerasyon katsayısı P<0,05

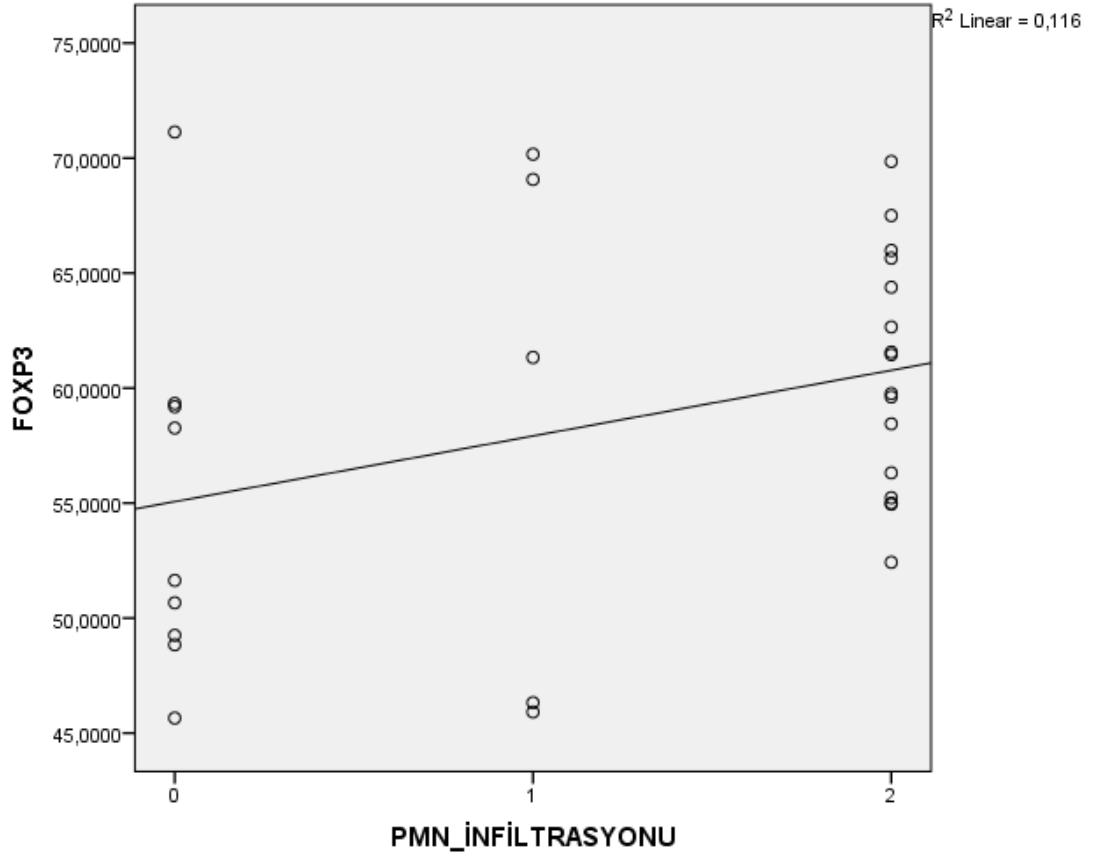
r: sayısal değeri pozitif ise iki değer arasında pozitif yönde kolerasyon, negatif ise negatif yönde kolerasyon mevcuttur.

H. Pylori (+) olan yetişkin grubunda bakteriyel yoğunluğu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı (r:0.810, p<0.001). Bakteriyel yoğunluk arttıkça, FOXP3’de artma tespit edildi (Tablo4.16.) (Şekil4.16.).



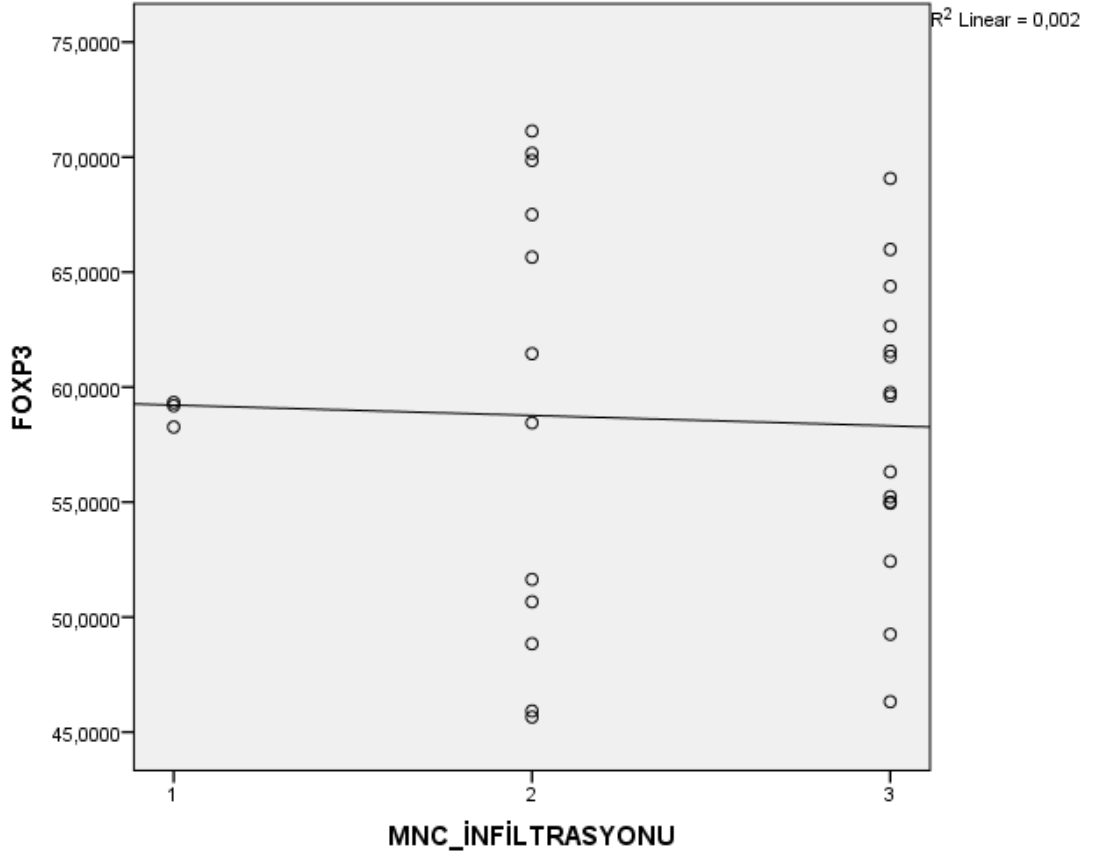
Şekil 4.16. Yetişkinlerde bakteriyel yoğunluk ile FOXP3 ilişkisi

H. Pylori (+) olan yetişkin grubunda PMN infiltrasyonu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı olmayan orta derece pozitif kolerasyon saptandı (r:0.353, p:0.056) (Tablo 4.16.) (Şekil 4.17.).



Şekil 4.17. Yetişkinlerde PMN infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi

H. Pylori (+) olan yetişkin grubunda MNC infiltrasyonu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı olmayan orta derece pozitif kolerasyon saptandı (r:0.341, p:0.066) (Tablo 4.16.) (Şekil 4.18.).



Şekil 4.18. Yetişkinlerde MNC infiltrasyonu ile FOXP3 ilişkisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada endoskopi sonrası *H. Pylori* (+) ve *H. Pylori* (-) olan çocuk ve yetişkin olguların mide dokularında güncellenmiş Sydney Sistemi ve immünohistokimyasal boyama ile FOXP3 ve IL-17A hücre sayılarına bakılmıştır. Çocukların yetişkinlere göre, *H. Pylori* (+) olguların *H. Pylori* (-) olgulara göre FOXP3 ve IL-17A oranları karşılaştırılmıştır. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde FOXP3 ve IL-17A hücre sayıları ile bakteriyel yoğunluk, PMN infiltrasyon ve MNC infiltrasyon arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Aynı zamanda çocuk ve yetişkin olgulara klinik izlem anketi doldurularak sosyodemografik özellikler, semptomlar ve diğer bulgular belirlenmiş ve incelenmiştir.

H. Pylori ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut iken, çocuk ve yetişkinlerin klinik ve immünohistokimyasal özellikleri ile karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada üst gastrointestinal sistem yakınması ile merkezimize başvuran 2-18 yaş arası 40 olgu ve 18 yaş üzeri 40 olgu çalışmaya alındı. Çalışmamız seçilmiş vaka-kontrol çalışması olması nedeni çalışma grubunda *H. Pylori* enfeksiyon sıklığı verilememektedir ve yetişkin ile çocuklar arasındaki *H. Pylori* enfeksiyon şiddeti farkı değerlendirilememektedir.

Bizim çalışmamızda risk faktörleri olarak, infekte olguların çocuk grubunda % 72.5, yetişkin grubunda %82.5 oranında düşük ve orta gelirli olduğu gözlenmiştir. Çocuk olgularda aynı evde yaşayan kişi sayısı ve aynı odada yaşayan kişi sayısı yetişkin olgulara göre fazla saptanmıştır. Aynı evde yaşayan kişi sayısı yetişkinlere göre istatistiksel anlamlıdır. Çalışmaya katılan çocuk olguların %55'inde ise ailede *H. Pylori* gastriti öyküsü saptanmış iken, yetişkin olguların, %50 sinde ailede *H. Pylori* gastriti öyküsü saptanmıştır.

H. Pylori enfeksiyonuna erkeklerin daha yatkın olmasına karşın, kızlarda reinfeksiyon oranı erkeklerden daha yüksek bildirilmektedir (21). Birçok araştırmada cinsiyetler arasında *H. Pylori* pozitifliği açısından fark bulunmasa da, prevalansın

erkeklerde veya kadınlarda daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (160-162). Çalışmamızda çocuk olguların 8'i (%20) erkek iken, 32'si (%80) kız, yetişkin olguların 17'si (%42.5) erkek, 23'ü (%57.5) kadın idi.

Selimoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklarda *H. Pylori* pozitifliği 7-10 yaş %56,8 iken 14-16 yaş %85,7 olarak saptanmış (163). Ülkemizde *H. Pylori*'nin yetişkinlerdeki prevalansını araştıran en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan Türkiye Helikobakter Piloni Prevalans Araştırmasıdır (TURHEP). Bu çalışmada prevalansın en yüksek olarak bulunduğu yaş grubu 30-39 (%86), en düşük bulunduğu yaş grubu ise 70 yaşın üzeri (%77) bulunmuştur (164). Bizim çalışmamızda çocuk olguların yaş ortalaması 14.5 ± 2.24 yıl, yetişkinlerin 45.9 ± 15.65 yıl olarak saptandı.

H. Pylori enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyona özgül klinik bir semptom yoktur. Akut enfeksiyonda bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi özgül olmayan belirtiler ortaya çıkabilir. Kronik enfeksiyonlarda epigastrik ağrı, dispeptik semptomlar, sabah açlık hissi veya ağız kokusu, bulantı, kusma, retrosternal yanma ve ishal gibi belirtiler görülmektedir (21). Çalışmamızda çocuk olguların en sık semptomları karın ağrısı ve/veya mide yanması (%92.5) iken, 2. en sık semptomları bulantı (%50)'idi. Yetişkin olguların en sık semptomları karın ağrısı ve/veya mide yanması (%100) iken 2. en sık semptomları yemekten önce başlayan ağrı' idi. Çocuk ve yetişkinlerde karın ağrısı en sık üst-orta karın çevresine lokalize idi (Sırasıyla %72.5,%67.5).

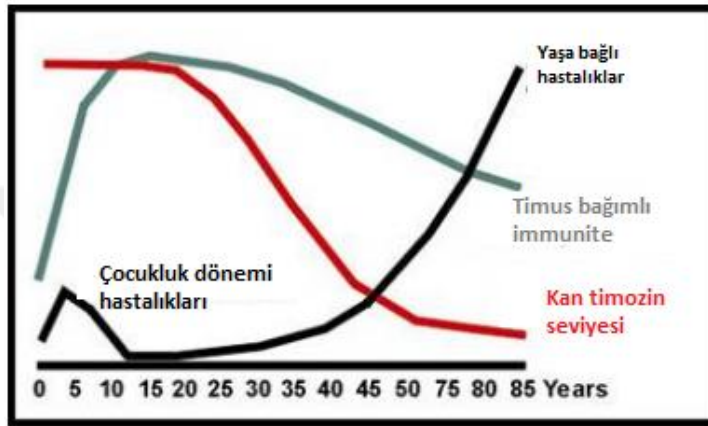
H. Pylori enfeksiyonunun klinik sonuçları, gen regülasyon faktörleri, hastanın genetik predispozisyonu, reseptör gen polimorfizmi, inflamasyon sırasında salınan sitokinler ve çevresel etmenler gibi faktörlere bağımlı görünmektedir (151, 152). Bu patojen tarafından midenin kolonizasyonu inflamatuvar bir yanıtı yol açarak, nötrofil, lenfosit, dendritik hücre ve makrofajların gastrik mukozaya göçünü sağlar (153, 165). *H. Pylori* enfeksiyonuna karşı gelişen lokal immün yanıtın yanında, edinilmiş ve doğal immün yanıtların aktifleşmesi ile üretilen sitokinler, gastrik mukoza ilişkili inflamasyon ve kanser etyolojisinde rol oynamaktadır (155).

Edinilmiş immün yanıtta T ve B hücreleri rol alır. İnflamasyona yanıt olarak üretilen CD4+ Th hücreleri daha öncesinde Th1 ve Th2 olmak üzere iki grupta incelenirken, yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucu dört gruba ayrıldığı gösterilmiştir. Bu gruplar; Th1, Th2, Th17 ve Treg hücreleridir (132).

Th17 hücreleri, Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı sitokinleri salgılamakta ve farklılaşma için bu hücrelerden farklı sitokine gereksinim duymaktadır. IL-6, TGF- β , IL-1, IL-21, ROR γ t, ROR α ve STAT3, Th17 farklılaşmasında rol alan sitokinlerdir. Farklılaşmanın daha ileri aşamalarında görev alan IL-23, Th17 hücrelerinin stabilizasyonundan ve klonal genişlemesinden sorumludur. Th17 hücrelerinin başlıca salgıladıkları sitokinler; IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 ve TNF- α 'dır. Bu sitokinler aracılığıyla, IL-6, CXCL1, CXCL8 ve CCL2 gibi proenflamatuar sitokinler-kemokinler salgılanır. Bu sitokinler başlıca nötrofiller olmak üzere çeşitli lökosit alt gruplarının inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlayarak immünette rol alırlar (166).

Organizmadaki immün yanıtların ayrıntılı incelemesinde bazı hücrelerin "effector" T lenfositlerin aktivasyonunu ve fonksiyonlarını engellediği saptanmıştır. Bu inhibitör hücreler de T hücre alt gruplarından ve düzenleyici (baskılayıcı) T hücreler (Treg) olarak adlandırılır. Treg'ler timusta ligandlarla agonist TCR ile T hücrelerinin karşılaşması sırasında üretilir (132). Fareler üzerinde yapılan çalışmalar Treg'lerin büyük çoğunluğunun yüksek düzeyde IL-2 reseptör α zinciri (CD25) ekspresyonunu gerçekleştiren CD4+ lenfositler olduğunu ortaya koymuştur. Bu hücreler yardımcı CD4+ ve sitotoksik CD8+ hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonunu inhibe eder. Treg'ler immünolojik sistemde yer alan ve özgül belirteçleri olan hücreler olup (Tr1 T hücreleri, CD4⁻CD8⁻CD3⁺, NK hücreleri gibi), bunları tanımlamak oldukça zordur. Ancak FOXP3 adı verilen transkripsiyon faktörü Treg hücre sistemini kontrol eder ve CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ düzenleyici (regülatör) Treg adı verilerek bu hücrenin en özgül belirtecini oluşturur (132). Treg hücreleri Th1 ve Th17 immün yanıtlarını baskılar ve *H. Pylori* enfeksiyonunun inflamatuvar yanıtlarını azaltır (167, 168). Bundan dolayı bakteri, konak immunitesini geçerek yaşayabilir ve kronik enfeksiyon yaparak uzun yıllar kalır (13, 169). Treg hücreleri doğal Treg'ler ve indüklenmiş

Treg'ler olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal düzenleyici T hücreler (nTreg), doğal olarak T hücre olgunlaşması sırasında timusta belirli miktarda oluşturulan IL-2R α (CD25) eksprese eden CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T hücrelerdir (136). nTreg hücreleri asıl olarak timusta eksprese edilen öz antijenlere cevap olarak gelişir iken, iTreg (İndüklenmiş Treg) hücreleri ise esas olarak periferik lenfoid organlarda dendritik hücreler (DH) tarafından sunulan periferik antijenlere cevap olarak gelişirler (134).



Şekil 5.1. Kan timik peptidlerin düzeylerinde azalmanın ve timus bağımlı bağışıklığın, yaşa bağlı hastalıkların artışı üzerindeki ilişkisi

Timus bağımlı immünite ilk 5 yıl içerisinde hızlı gelişirken, 5-15 yaş arasında gelişme hızı azalmakta ve 15 yaşından sonra gerileme meydana gelmektedir. Timusa bağlı immunitenin en baskın olduğu dönem 10-20 yaşları arasını kapsamaktadır (Şekil 5.1.) (170). Bu dönemde timustan salgılanan nTreg konsantrasyonun maksimum seviyeye ulaştığını düşünülmektedir. Yenidoğan döneminde ise genellikle nadir olarak palpe edilebilen lenf bezleri zamanla antijenlerle tanışma sonucu gelişmeye başlar. Erken çocukluk döneminde hızlı gelişim gösteren lenf sistemi 8-12 yaş arası maksimum kitlesine ulaşır, adölesan dönemden sonra ise küçülmeye başlar (171). iTreg konsantrasyonunun ise periferik lenfoid dokuların en baskın olduğu 8-12 yaş arası dönemde maksimum seviyeye ulaştığını bilinmektedir.

Çocuk ve yetişkinlerde *H. Pylori* enfeksiyonlarına karşı verilen immun yanıt değişmektedir. IL-6, IL-10, FOXP3 ve TGF- β gibi sitokinlerin yetişkinlere nazaran enfekte olan çocuklarda daha yüksek olduğu, IL-1B, IL-17A ve IL-23 gibi

sitokinlerin enfekte olan çocuklarda yetişkinlere göre daha düşük olduğu görülmektedir. (155)

Çocuklardaki *H. Pylori* 'ye karşı oluşan immun yanıtta yetişkinlere göre Th17 hücre yanıtından ziyade Treg ağırlıklı bir yanıt söz konusudur. Bu sonuçlar, immün yanıtın persistan *H. Pylori* enfeksiyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir. (155)

Çalışmamızda, çocuk immün sisteminin daha iyi anlaşılması sağlanarak çocuklara yönelik ileride geliştirilebilecek yeni tedavi yöntemlerine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, *H. Pylori* (+) olan olgularda FOXP3 ortalama değeri çocuk grubunda, yetişkin gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. *H. Pylori* (+) çocuk grubunda FOXP3 ortalama değeri 89.62 iken, yetişkin grubunda 58.58 olarak tespit edildi. Harris ve ark. yaptığı çalışmada, gastrik mukozada CD25+FOXP3 düzeyleri *H. Pylori* pozitif çocuklarda, yetişkinlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (13). Ayrıca Melo ve ark. yaptığı çalışmada antral mukozada FOXP3+ hücre sayısı çocuklarda yetişkinlere göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (7). Çalışmamızda çocuk grubun yaş ortalaması 14,5 yıl olup, timusun hakimiyetinin baskın olduğu dönemi kapsamaktadır ve adolesan dönemi kapsayan bu yaş grubunda periferik lenfoid dokular yetişkine göre daha baskın seyretmektedir. Bu nedenle timustan salgılanan nTreg ve periferik lenfoid dokulardan salınan iTreg oranı çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Treg hücrelerinin en özgün belirteci olan FOXP3 çocukluk yaş grubunda fazladır.

Çalışmamızda *H. Pylori* (+) olan olgularda IL-17A ortalama değeri çocuk grubunda, yetişkin grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu. *H. Pylori* (+) çocuk grubunda IL-17A ortalama değeri 104.11 iken, yetişkin grubunda 173.51 olarak saptandı. Treg ve Th17 hücreleri fonksiyonel olarak antagonist olup, patojenlere karşı savunmada veya konak toleransında görevleri olduğu bilinmektedir (172). Treg hücreleri Th1 ve Th17 immun yanıtlarını baskılar (13, 169). Çocukluk yaş grubunda yetişkinlere göre fazla olan Treg oranı nedeni ile yetişkin dönem ile kıyasladığımızda

çocukluk döneminde Th 17 oranını düşük beklemekteyiz. Çalışmamızda Th 17'den sekrete edilen IL-17A oranını çocukluk döneminde yetişkin döneme göre düşük bulduk. Melo ve ark. çalışmamıza benzer şekilde enfekte çocuklarda gastrik FOXP3+Treg sayısı ve TGF- β 1 ve IL-10 mRNA düzeylerinin enfekte yetişkinlere göre yüksek, IL-17A düzeylerinin ise enfekte yetişkinlere göre enfekte çocuklarda daha düşük olduğunu saptamışlardır (7). Fare midesinde yapılan çalışmalarda *H. Pylori* ile indüklenmiş dentritik hücrelerde Th17/Treg oranının T-reg'e doğru kaydığı gösterilmiş olup, bu durum T-reg eğilimli yanıtın CagA ve VacA bağımsız, TGF- β ve IL-10 bağımlı bir mekanizma ile Th17 immunitisini baskıladığını bize açıklar (158).

Geniş popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-18 ve IL-23 gibi sitokinlerin, *H. Pylori* ile enfekte olan kişilerin enfekte olmayan bireylere göre gastrik mukozalarında artış saptanmıştır. Th17 ve Treg üretiminde rol oynayan bu sitokinlerin enfeksiyon sırasında artması ile beraber *H. Pylori* ile enfekte çocuk ve yetişkinlerde, FOXP3 ve IL-17A düzeyi enfekte olmayan popülasyona göre daha yüksek saptanmaktadır (151, 173, 174). İnflamasyona yanıt olarak üretilen Th1, Th2, Th17 ve Treg enfekte dokuda daha fazla bulunmaktadır (7). Çalışmamızda çocuk ve yetişkinlerde *H. Pylori* (+) olgularda, *H. Pylori* (-) olgulara göre FOXP3 ve IL-17A oranı daha fazla bulundu. FOXP3 ortalama değeri, *H. Pylori* (+) olan çocuk olgularda 89.62 iken, *H. Pylori* (-) olan çocuk olgularda 15.87 olarak tespit edildi. FOXP3 ortalama değeri, *H. Pylori* (+) olan yetişkin olgularda 58.58 iken, *H. Pylori* (-) olan yetişkin olgularda 11.81 olarak saptandı. IL-17A ortalama değeri, *H. Pylori* (+) olan çocuk olgularda 104.11 iken, *H. Pylori* (-) olan çocuk olgularda 48.13 olarak tespit edildi. IL-17A ortalama değeri, *H. Pylori* (+) olan yetişkin olgularda 173.51 iken, *H. Pylori* (-) olan yetişkin olgularda 62.44 olarak tespit edildi. Benzer şekilde Joo Hyun Gil ve arkadaşları gastik mukozada *H. Pylori* pozitif çocuklarda IL-17A ve FOXP3 hücre sayılarının arttığını göstermişlerdir (8). Yetişkinlerde ise, IL-17A düzeylerinin ve mRNA ekspresyonlarının, Japonya'da ve İtalya'da yapılan çalışmalarda *H. Pylori* pozitif bireylerde negatif bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (175-177). İtalyan popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada *H. Pylori* pozitif hastalarda artmış

IL-23 düzeyi gözlenmiş ve bu durumun in vitro IL-23'ün kemotaktik etkisi ile artmış olan gastrik mononükleer hücreler aracılığıyla IL-17'nin üretimini arttırdığı düşünülmüştür (177).

H. Pylori (+) çocuk ve yetişkin grubunda FOXP3 arttıkça bakteriyel yoğunlukta artma görülmüştür. Bunun ise artan Treg yanıtının *H. Pylori*'ye karşı gelişen immün yanıtı baskılaması ve bakteri kolonizasyonu artırması nedeni ile olduğu düşünülmektedir (13, 167-169). Joo Hyun Gil ve ark. çocuk popülasyon üzerinde yapmış oldukları çalışmada artmış FOXP3 gen ekspresyon düzeyi ile bakteriyel yoğunluk arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (8). Kandulski ve ark. yetişkin popülasyon üzerinde yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde gastrik mukozada artmış FOXP3 hücre sayısı ile bakteriyel kolonizasyon arasında pozitif korelasyon vardır (178).

Çalışmamızda bakteriyel yoğunluk artışı ile beraber çocuklarda IL-17A azalmakta, yetişkinlerde ise artmaktadır. Çocuklarda *H. Pylori* enfeksiyonuna karşı Treg yanıtı baskın iken, yetişkinlerde Th17 yanıtı baskındır. Bakteriyel kolonizasyonun artması ile beraber çocuk grupta Treg yanıtı artmakta ve Th17 baskılanmakta, IL-17A düzeyi azalmaktadır. Yetişkin grupta ise *H. Pylori* kolonizasyonu arttıkça baskın yanıt olarak üretilen Th17 düzeyi artmakta ve IL-17A düzeyini artmış olarak görmekteyiz. Çocuk yaş grubunda bakteriyel yoğunluk artışı ile birlikte azalmış IL-17A, artmış FOXP3 yanıtı dengenin Treg sisteme kaymasına buda *H. Pylori* 'nin konak immünitesinden kaçarak persistan enfeksiyona yatkınlığını artırır.

Çalışmamızda *H. Pylori* enfekte çocuklarda mononükleer hücre infiltrasyon derecesi arttıkça IL-17A ve FOXP3 seviyelerinin arttığını gördük. Bunun inflamasyon sırasında artan Th17 ve Treg konsantrasyonundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. FOXP3 ile çocukluk döneminde polimorfonükleer hücre konsantrasyonu arasında negatif yönde bir ilişki belirlendi. Bunun nedeni ise, çocukluk döneminde baskın olan Treg konsantrasyonunun nötrofil kemotaksisini ve aktivasyonunu baskılaması kaynaklıdır. Yanfeng Gong ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise, çalışmamıza benzer şekilde Treg düzeyinin artması ile beraber

polimorfonükleer hücre düzeyinde azalma saptanıp, bunun Th1 ve Th17 düzeylerini azaltması nedeni ile olduğu açıklanmıştır (179). Çocukluk döneminde IL-17A ile polimorfonükleer hücre konsantrasyonu arasında pozitif yönde kolerasyon saptanmıştır. Bilindiği gibi Th17 hücrelerinin salgıladıkları sitokinlerin başında IL-17A gelmekte olup, bu sitokinler nötrofiller başta olmak üzere çeşitli lökosit alt gruplarının inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlamaktadır. Bizim çalışmamıza tek benzer çalışma olan Joo Hyun Gil ve ark.'nın çalışmasında çocuklarda bakteriyel yoğunluk artışı ile beraber IL-17A'da azalma, FOXP3 gen ekspresyonu ve IL-17A hücre sayısı ile mononükleer hücre infiltrasyon derecesi pozitif yönde ilişki, IL-17A hücre sayısı ile polimorfonükleer hücre infiltrasyon derecesi anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (8).

H. Pylori enfekte yetişkinlerde mononükleer hücre infiltrasyon derecesi arttıkça IL-17A ve FOXP3 seviyelerinin arttığını gördük. Bunun nedeni çocuklarda olduğu gibi inflamasyon sırasında artan Th17 ve Treg konsantrasyonundan kaynaklanır. Treg hücrelerinin baskın olduğu çocukluk döneminde FOXP3 ile Th17 hücrelerinin baskın olduğu yetişkinlik döneminde ise IL-17A ile mononükleer hücre infiltrasyonu arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. FOXP3 ile PMN infiltrasyonu arasında yetişkinlik döneminde pozitif yönlü bir ilişki belirlendi. Bu durumun yetişkin dönemde baskın olan Th17 konsantrasyonunun ve sitokin-kemokinlerin, regülatör sistem sitokinlerinden baskın gelerek nötrofil kemotaksisini arttırdığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yetişkin IL-17A ile PMN infiltrasyonu arasında pozitif yönde kolerasyon saptanmıştır. Çocuklarda olduğu gibi IL-17A'nın nötrofiller başta olmak üzere çeşitli lökosit alt gruplarının inflamasyon bölgesine toplanmasından kaynaklıdır. Fare çalışmalarında IL-17A üretimi ve eşlik eden nötrofil infiltrasyonunun aşı ile indüklenen bakteriyel temizlikte gerekli olduğu gösterilmiştir (17, 18). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında yetişkinlerde mukozal immün yanıtın direk incelenerek bakteri yoğunluğu ve IL-17A arasındaki ilişki, MNC ve PMN infiltrasyonu ile IL-17A ve FOXP3 arasındaki ilişkinin incelendiği yeterli çalışma olmadığı görüldü. Bizim çalışmamız bu konuda yol gösterecek çalışmalardan biri olmuştur.

Çocuklarda Th17/Treg oranının Treg'e kayması nedeni ile *H. Pylori* gastritinde bakteri kolonizasyonu artmakta ve ileri dönemlerde buna bağlı kronik gastrit vakaları ve diğer komplikasyonlar karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle *H. Pylori* enfeksiyonlarının uzun dönem komplikasyonlarını geriletmek ve önlemek amaçlı *H. Pylori* spesifik Th17 içeren veya sekrete edici ajanların kullanılması gündemdedir. Çalışmamız *H. Pylori* enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik ileri dönem çalışmalarının desteklenmesi, koruyucu ve tedavi edici yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.



6. SONUÇLAR

1. Çocuk ve yetişkinin klinik semptom ve belirtileri benzerlik göstermektedir.
2. *H. Pylori* (+) olan olgularda FOXP3 ortalama değeri çocuk grubunda, yetişkin grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu.
3. *H. Pylori* (+) olan olgularda IL-17A ortalama değeri çocuk grubunda, yetişkin grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu.
4. Çocuk grubu içerisinde IL-17A, *H. Pylori* (+) olan çocuklarda, *H. Pylori* (-) olan çocuklara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. FOXP3, *H. Pylori* (+) olan çocuklarda, *H. Pylori* (-) olan çocuklara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.
5. Yetişkin grubu içerisinde IL-17A, *H. Pylori* (+) olan yetişkinlerde, *H. Pylori* (-) olan yetişkinlere göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. FOXP3, *H. Pylori* (+) olan yetişkinlerde, *H. Pylori* (-) olan yetişkinlere göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.
6. *H. Pylori* (+) olan çocuk grubunda bakteriyel yoğunluk ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı orta derece negatif kolerasyon saptandı. PMN infiltrasyonu ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı orta derece pozitif kolerasyon saptandı. MNC infiltrasyonu ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı bulunmayan düşük derece pozitif kolerasyon saptandı.
7. *H. Pylori* (+) olan yetişkin grubunda bakteriyel yoğunluk ile IL-17A arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı. PMN infiltrasyonu ile IL-17A arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı. MNC infiltrasyonu ile IL-17A arasında istatistiksel anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı.
8. *H. Pylori* (+) olan çocuk grubunda bakteriyel yoğunluk ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı. PMN infiltrasyonu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı olmayan düşük derece negatif kolerasyon saptandı. MNC infiltrasyonu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı orta derece pozitif kolerasyon saptandı.

9. *H. Pylori* (+) olan yetişkin grubunda bakteriyel yoğunluğu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptandı. PMN infiltrasyonu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı olmayan orta derece pozitif kolerasyon saptandı. MNC infiltrasyonu ile FOXP3 arasında istatistiksel anlamlı olmayan orta derece pozitif kolerasyon saptandı.

10. *H. Pylori* (+) çocuk ve yetişkinde *H. Pylori* (-)'e göre gastrik mukozada FOXP3 ve IL-17A pozitif hücre sayısı artmıştır. Vücuda giren mikroorganizmaya hem düzenleyici, hem de efektör T hücreleri yanıt vermektedir.

11. Çocuk yaş grubunda yetişkin döneme göre FOXP3 daha baskın, yetişkin yaş grubunda çocuk yaş grubuna göre IL-17A daha baskındır.

12. Çocuk ve yetişkin grupta FOXP3 artışı ile bakteri yoğunluğu pozitif korelasyon göstermektedir. Ancak çocukta bakteri yoğunluğu attıkça IL-17A azalmaktadır, bu da dengenin Treg sisteme kaymasına ve *H. Pylori*'nin konak immünesinden kaçarak konağın persistan enfeksiyonlara yatkınlığını arttırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Kandel G. Helicobacter and disease: still more questions than answers. *Canadian Journal of Surgery*. 2000;43(5):339.
2. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2004;9(s1):1-6.
3. Ceylan A, Kirimi E, Tuncer O, Türkdöğän K, Ariyuca S, Ceylan N. Prevalence of Helicobacter pylori in children and their family members in a district in Turkey. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2007;422-7.
4. Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD, Harris PR, et al. A comprehensive review of the natural history of Helicobacter pylori infection in children. *Archives of medical research*. 2000;31(5):431-69.
5. Özen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural history and symptomatology of Helicobacter pylori in childhood and factors determining the epidemiology of infection. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;42(4):398-404.
6. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in an asymptomatic Turkish population. *Journal of infection*. 1998;37(2):148-50.
7. de Melo FF, Rocha AMC, Rocha GA, Pedroso SHSP, de Assis Batista S, de Castro LPF, et al. A regulatory instead of an IL-17 T response predominates in Helicobacter pylori-associated gastritis in children. *Microbes and Infection*. 2012;14(4):341-7.
8. Gil JH, Seo JW, Cho M-S, Ahn J-H, Sung HY. Role of Treg and TH17 cells of the gastric mucosa in children with Helicobacter pylori gastritis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(2):245-51.
9. Blaser MJ, Chyou P, Nomura A. Age at establishment of Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer research*. 1995;55(3):562-5.
10. Takahata Y, Nomura A, Takada H, Ohga S, Furuno K, Hikino S, et al. CD25+ CD4+ T cells in human cord blood: an immunoregulatory subset with naive phenotype and specific expression of forkhead box p3 (Foxp3) gene. *Experimental hematology*. 2004;32(7):622-9.
11. Shevach EM. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*. 2009;30(5):636-45.
12. Cho KY, Cho MS, Seo JW. FOXP3+ regulatory T cells in children with Helicobacter pylori infection. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2012;15(2):118-26.
13. Harris PR, Wright SW, Serrano C, Riera F, Duarte I, Torres J, et al. Helicobacter pylori gastritis in children is associated with a regulatory T-cell response. *Gastroenterology*. 2008;134(2):491-9.
14. Jang TJ. The number of Foxp3-positive regulatory T cells is increased in Helicobacter pylori gastritis and gastric cancer. *Pathology-Research and Practice*. 2010;206(1):34-8.
15. Deenick EK, Tangye SG. IL-21: a new player in Th17-cell differentiation. *Immunol Cell Biol*. 2007;85:503-5.
16. Kabir S. The Role of Interleukin-17 in the Helicobacter pylori Induced Infection and Immunity. *Helicobacter*. 2011;16(1):1-8.
17. DeLyria ES, Redline RW, Blanchard TG. Vaccination of mice against H pylori induces a strong Th-17 response and immunity that is neutrophil dependent. *Gastroenterology*. 2009;136(1):247-56.
18. Flach C-F, Östberg AK, Nilsson A-T, Malefyt RDW, Raghavan S. Proinflammatory cytokine gene expression in the stomach correlates with vaccine-induced protection against Helicobacter pylori infection in mice: an important role for interleukin-17 during the effector phase. *Infection and immunity*. 2011;79(2):879-86.

19. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*. 1984;323(8390):1311-5.
20. Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2003;2:1-12
21. Usta Y, Özen H. Helicobacter pylori enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2007;50(2):136-45.
22. Goodwin C, Armstrong J. Microbiological aspects of Helicobacter pylori (Campylobacter pylori). *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1990;9(1):1-13.
23. Goodwin C. How Helicobacter pylori acquired its name, and how it overcomes gastric defence mechanisms. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1994;9(S1):S1-S3.
24. Wood AJ, Walsh JH, Peterson WL. The treatment of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(15):984-91.
25. Humans I. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. World Health Organization Lyon, France. 1994.
26. Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turkish journal of pediatrics*. 2003;45(2):114-22.
27. Porsch-Ozcurumez M, Doppl W, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, Tuncay M, Akinci A, et al. Impact of migration on Helicobacter pylori seroprevalence in the offspring of Turkish immigrants in Germany. *TURKISH JOURNAL OF PEDIATRICS*. 2003;45(3):203-8.
28. SÜOĞLU ÖD. Çocuklarda Helicobacter Pylori İnfeksiyonu. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences*. 2005;1(8):41-8.
29. Sökücü S, Süoğlu O, Türkkan E, Elkabes B, Ozden T, Saner G. Helicobacter pylori infection in Turkish children with gastrointestinal symptoms and evaluation of serology. *The Turkish journal of pediatrics*. 2001;44(2):102-8.
30. Özçay F, Koçak N, Temizel I, Demir H, Özen H, Yüce A, 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(3):242-8.
31. Malaty HM, Nyren O. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2003;8(s1):8-12.
32. Kalach N, Bergeret M, Benhamou PH, Dupont C, Raymond J. High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in Helicobacter pylori strains in children. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(1):394-7.
33. Li C, Ha T, Ferguson Jr DA, Chi DS, Zhao R, Patel NR, et al. A newly developed PCR assay of H. Pylori in gastric biopsy, saliva, and feces. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(11):2142-9.
34. Elitsur Y, Yahav J. Helicobacter pylori infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2005;10(s1):47-53.
35. Ustaçelebi Ş, Günal M. *Temel ve klinik Mikrobiyoloji: Güneş kitapevi*; 1999.
36. Höcker M, Hohenberger P. Helicobacter pylori virulence factors—one part of a big picture. *The Lancet*. 2003;362(9391):1231-3.
37. Dunn B. Pathogenic mechanisms of Helicobacter pylori. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1993;22(1):43-57.
38. Moran A. Pathogenic properties of Helicobacter pylori. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009.
39. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2000;29(3):649-70.

40. Goodwin C, Worsley B. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1993;22(1):5-19.
41. Voland P, Zeitner M, Hafsi N, Prinz C. Human immune response towards recombinant *Helicobacter pylori* urease and cellular fractions. *Vaccine*. 2006;24(18):3832-9.
42. Lamarque D, M Peek R. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2003;8(s1):21-30.
43. Maeda S, Mentis AF. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007;12(s1):10-4.
44. Wirth HP, Yang M, Peek R, Tham K, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1091-8.
45. Podzorski RP, Podzorski DS, Wuerth A, Tolia V. Analysis of the *vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA*, and *babA2* genes in *Helicobacter pylori* from sixty-one pediatric patients from the Midwestern United States. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2003;46(2):83-8.
46. Gatti LL, e Souza EKF, Leite KR, de Souza Bastos EL, Vicentini LR, da Silva LC, et al. *cagA vacA* alleles and *babA2* genotypes of *Helicobacter pylori* associated with gastric disease in Brazilian adult patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2005;51(4):231-5.
47. Le'Negrate G, Ricci V, Hofman V, Mograbi B, Hofman P, Rossi B. Epithelial Intestinal Cell Apoptosis Induced by *Helicobacter pylori* Depends on Expression of the *cag* Pathogenicity Island Phenotype. *Infection and immunity*. 2001;69(8):5001-9.
48. Minohara Y, Boyd DK, Hawkins HK, Ernst PB, Patel J, Crowe SE. The effect of the *cag* pathogenicity island on binding of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells and the subsequent induction of apoptosis. *Helicobacter*. 2007;12(6):583-90.
49. Parsonnet J, Friedman G, Orentreich N, Vogelstein H. Risk for gastric cancer in people with *CagA* positive or *CagA* negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1997;40(3):297-301.
50. Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, Sawa H, Miura M, Matsui A, et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* *CagA* induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(3):1003-8.
51. Kauser F, Khan AA, Hussain MA, Carroll IM, Ahmad N, Tiwari S, et al. The *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* is disrupted in the majority of patient isolates from different human populations. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(11):5302-8.
52. Hatakeyama M, Brzozowski T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2006;11(s1):14-20.
53. Krueger S, Hundertmark T, Kalinski T, Peitz U, Wex T, Malfertheiner P, et al. *Helicobacter pylori* encoding the pathogenicity island activates matrix metalloproteinase 1 in gastric epithelial cells via JNK and ERK. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(5):2868-75.
54. Van Doorn L, Figueiredo C, Rossau R, Jannes G, Van Asbroeck M, Sousa J, et al. Typing of *Helicobacter pylori vacA* gene and detection of *cagA* gene by PCR and reverse hybridization. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(5):1271-6.
55. Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatiño B, Su W, Pan Z, Garcia C, et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *Journal of bacteriology*. 2000;182(11):3210-8.
56. Atherton J, Peek R, Tham K, Cover T, Blaser M. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1997;112(1):92-9.

57. Pan Z-J, Berg DE, van der Hulst RW, Su W-W, Raudonikiene A, Xiao S-D, et al. Prevalence of vacuolating cytotoxin production and distribution of distinct vacA alleles in *Helicobacter pylori* from China. *Journal of Infectious Diseases*. 1998;178(1):220-6.
58. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Mégraud F, Pena S, Midolo P, Queiroz DMDM, et al. Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1999;116(4):823-30.
59. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori* iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999;37(7):2274-9.
60. Zhou J, Zhang J, Xu C, He L. cagA genotype and variants in Chinese *Helicobacter pylori* strains and relationship to gastroduodenal diseases. *Journal of medical microbiology*. 2004;53(3):231-5.
61. Yamazaki S, Yamakawa A, Okuda T, Ohtani M, Suto H, Ito Y, et al. Distinct diversity of vacA, cagA, and cagE genes of *Helicobacter pylori* associated with peptic ulcer in Japan. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(8):3906-16.
62. Wu H, Nakano T, Daikoku E, Morita C, Kohno T, Lian HH, et al. Intrabacterial proton-dependent CagA transport system in *Helicobacter pylori*. *Journal of medical microbiology*. 2005;54(12):1117-25.
63. Mimuro H, Berg DE, Sasakawa C. Control of epithelial cell structure and developmental fate: lessons from *Helicobacter pylori*. *Bioessays*. 2008;30(6):515-20.
64. Yokoyama K, Higashi H, Ishikawa S, Fujii Y, Kondo S, Kato H, et al. Functional antagonism between *Helicobacter pylori* CagA and vacuolating toxin VacA in control of the NFAT signaling pathway in gastric epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(27):9661-6.
65. Ding S-Z, Minohara Y, Fan XJ, Wang J, Reyes VE, Patel J, et al. *Helicobacter pylori* infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infection and immunity*. 2007;75(8):4030-9.
66. Israel DA, Peek Jr RM. The role of persistence in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Current opinion in gastroenterology*. 2006;22(1):3-7.
67. Cover T, Cao P, Lind C, Tham K, Blaser M. Correlation between vacuolating cytotoxin production by *Helicobacter pylori* isolates in vitro and in vivo. *Infection and immunity*. 1993;61(12):5008-12.
68. Phadnis SH, Ilver D, Janzon L, Normark S, Westblom TU. Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gene of *Helicobacter pylori*. *Infection and immunity*. 1994;62(5):1557-65.
69. Tee W, Lambert JR, Dwyer B. Cytotoxin production by *Helicobacter pylori* from patients with upper gastrointestinal tract diseases. *Journal of clinical microbiology*. 1995;33(5):1203-5.
70. Cover TL. The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Molecular microbiology*. 1996;20(2):241-6.
71. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A Mr 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(13):7533-8.
72. Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*. 2002;123(2):414-24.
73. Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S, Odenbreit S, Haas R, et al. Correlation between *Helicobacter pylori* OipA protein expression and oipA gene switch status. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(5):2279-81.

74. Ribeiro ML, Godoy APO, Benvenuto YHB, Mendonça S, Pedrazzoli J. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA* and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian clinical isolates. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2003;36(3):181-5.
75. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(15):1175-86.
76. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T (11; 18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. Pylori eradication. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1286-94.
77. Ayraud S, Janvier B, Labigne A, Ecobichon C, Burucoa C, Fauchère J-L. Polyphosphate kinase: a new colonization factor of *Helicobacter pylori*. *FEMS microbiology letters*. 2005;243(1):45-50.
78. Peek RM, Blaser MJ. Pathophysiology of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and peptic ulcer disease. *The American journal of medicine*. 1997;102(2):200-7.
79. Watabe K, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Lifestyle and gastric cancer: a case-control study. *Oncology reports*. 1998;5(5):1191-5.
80. Rowland M, Daly L, Vaughan M, Higgins A, Bourke B, Drumm B. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2006;130(1):65-72.
81. Malaty HM. *Helicobacter pylori* infection and eradication in paediatric patients. *Paediatric drugs*. 2000;2(5):357-65.
82. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(16):1127-31.
83. Alexander GA. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric cancer. *Military medicine*. 2000;165(1):21.
84. Wotherspoon AC. A critical review of the effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric MALT lymphoma. *Current gastroenterology reports*. 2000;2(6):494-8.
85. Blecker U. *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease in childhood. *Southern medical journal*. 1997;90(6):570-6; quiz 7.
86. Chan FK, Leung W. Peptic-ulcer disease. *The Lancet*. 2002;360(9337):933-41.
87. Haris P, E. G. Epidemiology of gastric cancer and *Helicobacter pylori* in Chile. *Rev Chil Pediatr* 1996.
88. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology*. 2006;130(1):188-206.
89. Oderda G, Frocca R, Villani L, Forni M, Ansaldi N. Gastric and somatostatin cells in antral mucosa of *Helicobacter pylori* positive and negative children. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1329.
90. Drumm B, Koletzko S, Oderda G, pylori EPTFoH. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30(2):207-13.
91. Rad R, Gerhard M, Lang R, Schöniger M, Rösch T, Schepp W, et al. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *The Journal of Immunology*. 2002;168(6):3033-41.
92. Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetherington C, et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(6):815-20.
93. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(5):823-9.
94. Pajares J, Gisbert J. *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2006;98(10):770.

95. de Oliveira AMR, Rocha GA, de Magalhães Queiroz DM, Mendes EN, de Carvalho AST, Ferrari TCA, et al. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children from different age groups with and without duodenal ulcer. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;28(2):157-61.
96. Beswick EJ, Das S, Pinchuk IV, Adegboyega P, Suarez G, Yamaoka Y, et al. *Helicobacter pylori*-induced IL-8 production by gastric epithelial cells up-regulates CD74 expression. *The Journal of Immunology*. 2005;175(1):171-6.
97. Czinn SJ. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* in pediatric patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;28(2):132-4.
98. Braden B, Posselt H-G, Ahrens P, Kitz R, Dietrich C, Caspary WF. New immunoassay in stool provides an accurate noninvasive diagnostic method for *Helicobacter pylori* screening in children. *Pediatrics*. 2000;106(1):115-7.
99. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Bell D, Porro BG, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht Consensus Report. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1997;9(1):1-2.
100. Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency: role of *Helicobacter pylori* gastritis. *Jama*. 1997;277(14):1135-9.
101. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *The American Journal of Medicine Supplements*. 2004;117(5):30-5.
102. Fennerty MB. *Helicobacter pylori*: why it still matters in 2005. *Cleve Clin J Med*. 2005;72(Suppl 2):S1-7.
103. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Yesilkaya E, Senses Z, Okutan V, et al. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *Journal of tropical pediatrics*. 2005;51(3):166-9.
104. Fujimura K. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *International journal of hematology*. 2005;81(2):113-8.
105. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K-i, Takagi A, Ogawa Y, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(6):1265-70.
106. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatrica*. 2003;92(10):1153-7.
107. Yılmaz YA. *Helicobacter pylori*: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:182-6.
108. OKUTAN V, SARICI SÜ, ERDİL A, Rıdvan A, GÖKÇAY E. COMPARISON OF THE EFFICACY OF C-14 UREA BREATH TEST AND HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION IN THE DIAGNOSIS OF RECURRENT ABDOMINAL PAIN DUE TO *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2000;9(3):164.
109. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1808-25.
110. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2005;10(s1):5-13.
111. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. *Bmj*. 2000;320(7231):347-8.

112. Oderda G, Rapa A, Marinello D, Ronchi B, Zavallone A. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001;15(2):203-6.
113. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N, et al. Accuracy of stool antigen test in posteradication assessment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46(11):2440-4.
114. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(s1):16-23.
115. Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Digestive Diseases*. 2001;19(2):116-22.
116. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;31(5):490-7.
117. Ashorn M. What are the specific features of *Helicobacter pylori* gastritis in children? *Annals of medicine*. 1995;27(5):617-20.
118. Pietroiusti A, Luzzi I, Gomez M, Magrini A, Bergamaschi A, Forlini A, et al. *Helicobacter pylori* duodenal colonization is a strong risk factor for the development of duodenal ulcer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21(7):909-15.
119. Elitsur Y, Neace C. Detection of *Helicobacter pylori* organisms by Hp-fast in children. *Digestive diseases and sciences*. 1999;44(6):1169-72.
120. Said RM, Cheah P-L, Chin S-C, Goh K-L. Evaluation of a new biopsy urease test: Pronto Dry, for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(2):195-9.
121. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20(10):1161-81.
122. Schabereiter-Gurtner C, Hirschl AM, Dragosics B, Hufnagl P, Puz S, Kovách Z, et al. Novel real-time PCR assay for detection of *Helicobacter pylori* infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(10):4512-8.
123. Sood MR, Joshi S, Akobeng AK, Mitchell J, Thomas AG. Growth in children with *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(10):1025-8.
124. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin A, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(2):167-80.
125. Mégraud F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1995;7:S49-54.
126. Dzierżanowska-Fangrat K, Rożynek E, Celińska-Cedro D, Jarosz M, Pawłowska J, Szadkowski A, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;26(3):230-4.
127. Erdur CB, Işık İA. Çocukluk çağı *Helicobacter pylori* infeksiyonunda antibiyotik direnci.
128. ÖZKALE Y, CANAN O. Çocuklarda Proton Pompa İnhibitör Kullanımına Güncel Bakış.
129. DEMİRÇEKEN FG. Çocuklarda Gastroözofageal Reflü Hastalığı.
130. Bytzer P, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2005;10(s1):40-6.
131. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *The Journal of Immunology*. 1986;136(7):2348-57.

132. Gülhan B, Özen S, Tezcan İ. Glomerülonefrit gelişiminde Th17 ve Treg hücrelerinin rolü. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*. 2013;56(3).
133. Miyara M, Sakaguchi S. Regulatory T Cells and the Control of Auto-Immunity: From day 3 Thymectomy to FoxP3+ Regulatory T Cells. *Regulatory T Cells and Clinical Application*: Springer; 2008. p. 3-16.
134. Horwitz DA, Zheng SG, Gray JD. Natural and TGF- β -induced Foxp3+ CD4+ CD25+ regulatory T cells are not mirror images of each other. *Trends in immunology*. 2008;29(9):429-35.
135. Milosevic. *Pediatric Rheumatology*. 2008;6.
136. Shevach EM, DiPaolo RA, Andersson J, Zhao DM, Stephens GL, Thornton AM. The lifestyle of naturally occurring CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *Immunological reviews*. 2006;212(1):60-73.
137. Zheng SG, Wang JH, Stohl W, Kim KS, Gray JD, Horwitz DA. TGF- β requires CTLA-4 early after T cell activation to induce FoxP3 and generate adaptive CD4+ CD25+ regulatory cells. *The Journal of Immunology*. 2006;176(6):3321-9.
138. Tai X, Cowan M, Feigenbaum L, Singer A. CD28 costimulation of developing thymocytes induces Foxp3 expression and regulatory T cell differentiation independently of interleukin 2. *Nature immunology*. 2005;6(2):152-62.
139. Tang Q, Boden EK, Henriksen KJ, Bour-Jordan H, Bi M, Bluestone JA. Distinct roles of CTLA-4 and TGF- β in CD4+ CD25+ regulatory T cell function. *European journal of immunology*. 2004;34(11):2996-3005.
140. Cederbom L, Hall H, Ivars F. CD4+ CD25+ regulatory T cells down-regulate co-stimulatory molecules on antigen-presenting cells. *European journal of immunology*. 2000;30(6):1538-43.
141. Laurie KL, Van Driel IR, Gleeson PA. The role of CD4+ CD25+ immunoregulatory T cells in the induction of autoimmune gastritis. *Immunology and cell biology*. 2002;80(6):567-73.
142. Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *The Journal of experimental medicine*. 1996;184(2):387-96.
143. Dario A, Vignali LW, Creg J. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(7):523-32.
144. Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends in molecular medicine*. 2007;13(3):108-16.
145. Wildin R, Smyk-Pearson S, Filipovich A. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *Journal of medical genetics*. 2002;39(8):537-45.
146. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo M-G. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(2):227-35.
147. Romagnani S. Human Th17 cells. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(2):1-8.
148. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmunity reviews*. 2007;6(3):169-75.
149. Crome S, Wang A, Levings M. Translational Mini-Review Series on Th17 Cells: Function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010;159(2):109-19.
150. Ochs HD, Oukka M, Torgerson TR. T H 17 cells and regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(5):977-83.
151. Bagheri N, Taghikhani A, Rahimian G, Salimzadeh L, Dehkordi FA, Zandi F, et al. Association between virulence factors of helicobacter pylori and gastric mucosal

- interleukin-18 mRNA expression in dyspeptic patients. *Microbial pathogenesis*. 2013;65:7-13.
152. Salimzadeh L, Bagheri N, Zamanzad B, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Hashemzadeh-Chaleshtori M, et al. Frequency of virulence factors in *Helicobacter pylori*-infected patients with gastritis. *Microbial pathogenesis*. 2015;80:67-72.
153. Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M, Rahimian G, Razavi A. The biological functions of IL-17 in different clinical expressions of *Helicobacter pylori*-infection. *Microbial pathogenesis*. 2015;81:33-8.
154. Di Tommaso A, Xiang Z, Bugnoli M, Pileri P, Figura N, Bayeli PF, et al. *Helicobacter pylori*-specific CD4+ T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies. *Infection and immunity*. 1995;63(3):1102-6.
155. Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, et al. Comparative Immune Response in Children and Adults with *H. Pylori* Infection. *J Immunol Res*. 2015;315957.
156. Serrano C, Wright SW, Bimczok D, Shaffer CL, Cover TL, Venegas A, et al. Downregulated Th17 responses are associated with reduced gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children. *Mucosal immunology*. 2013;6(5):950-9.
157. de Melo FF, Rocha GA, Rocha AMC, Teixeira KN, Pedroso SHSP, Junior JBP, et al. Th1 immune response to *H. Pylori* infection varies according to the age of the patients and influences the gastric inflammatory patterns. *International Journal of Medical Microbiology*. 2014;304(3):300-6.
158. Kao JY, Zhang M, Miller MJ, Mills JC, Wang B, Liu M, et al. *Helicobacter pylori* immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice. *Gastroenterology*. 2010;138(3):1046-54.
159. Bimczok D, Clements R, Waites K, Novak L, Eckhoff D, Mannon P, et al. Human primary gastric dendritic cells induce a Th1 response to *H. Pylori*. *Mucosal immunology*. 2010.
160. Alim A, Ataş A, Güneş T. Sivas ili merkezinde semptomatik ve asemptomatik yetişkin bireylerde *Helicobacter pylori* seroprevalansı. *CÜ Tıp Fak Derg*. 2004;26(2):75-80.
161. GÖRAL V, ÖZDAL B, KAPLAN A, Dede Ş, DANIŞ R. Diyarbakır ilinde *Helikobakter pilori* antikor prevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2006;5(1).
162. Hestvik E, Tylleskar T, Kaddu-Mulindwa DH, Ndeezi G, Grahnquist L, Olafsdottir E, et al. *Helicobacter pylori* in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based cross sectional survey. *BMC gastroenterology*. 2010;10(1):1.
163. Ayşe Selimoğlu M, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children living in eastern Turkey. *Pediatrics international*. 2002;44(6):666-9.
164. ŞİMŞEK İ, BİNİCİER ÖB. *Helicobacter pylori*. *İÇ HASTALIKLARI Dergisi* 2011;18:13-26
165. Suzuki T, Kato K, Ohara S, Noguchi K, Sekine H, Nagura H, et al. Localization of antigen-presenting cells in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Pathology international*. 2002;52(4):265-71.
166. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*. 2009;27:485-517.
167. Shi Y, Liu X-F, Zhuang Y, Zhang J-Y, Liu T, Yin Z, et al. *Helicobacter pylori*-induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice. *The Journal of Immunology*. 2010;184(9):5121-9.
168. Huber S, Gagliani N, Esplugues E, O'Connor W, Huber FJ, Chaudhry A, et al. Th17 cells express interleukin-10 receptor and are controlled by Foxp3- and Foxp3+ regulatory CD4+ T cells in an interleukin-10-dependent manner. *Immunity*. 2011;34(4):554-65.

169. Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology*. 2007;133(1):288-308.
170. Micans P, PharmB PA. The thymus gland, immune health and aging. *International anti aging systems bulletin (online)*. 2004.
171. Genç DB. Çocukluk Çağında Lenfadenopatilere Yaklaşım.
172. Backert S, Naumann M. What a disorder: proinflammatory signaling pathways induced by *Helicobacter pylori*. *Trends in microbiology*. 2010;18(11):479-86.
173. Bagheri N, Rahimian G, Salimzadeh L, Azadegan F, Rafieian-Kopaei M, Taghikhani A, et al. Association of the virulence factors of *Helicobacter pylori* and gastric mucosal interleukin-17/23 mRNA expression in dyspeptic patients. *EXCLI journal*. 2013;12:5.
174. Caruso R, Pallone F, Monteleone G. Emerging role of IL-23/IL-17 axis in *H pylori*-associated pathology. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(42):5547.
175. Luzza F, Parrello T, Sebkova L, Pensabene L, Imeneo M, Mancuso M, et al. Expression of proinflammatory and Th1 but not Th2 cytokines is enhanced in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected children. *Digestive and Liver Disease*. 2001;33(1):14-20.
176. Mizuno T, Ando T, Nobata K, Tsuzuki T, Maeda O, Watanabe O, et al. Interleukin-17 levels in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa and pathologic sequelae of colonization. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2005;11(40):6305-11.
177. Caruso R, Fina D, Paoluzi OA, Del Vecchio Blanco G, Stolfi C, Rizzo A, et al. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *European journal of immunology*. 2008;38(2):470-8.
178. Kandulski A, Wex T, Kuester D, Peitz U, Gebert I, Roessner A, et al. Naturally Occurring Regulatory T cells (CD4+, CD25high, FOXP3+) in the Antrum and Cardia are Associated with Higher *H. Pylori* Colonization and Increased Gene Expression of TGF- β 1. *Helicobacter*. 2008;13(4):295-303.
179. Gong Y, Tao L, Jing L, Liu D, Hu S, Liu W, et al. Association of TLR4 and Treg in *Helicobacter pylori* Colonization and Inflammation in Mice. *PloS one*. 2016;11(2):e0149629.

KLİNİK İZLEM ANKETİ

1-HASTA İSMİ:

2-YAŞ:

3-CİNSİYET: KADIN ERKEK

4-KİLO:

5-BOY:

6-BAŞVURU ŞİKAYETİ:

7-KARIN AĞRISI/ MİDEDE YANMA VAR YOK

8- AĞRI VARSA, NE KADAR SIKLIKLA OLUYOR ?

a)Hergün

b)Hafta da birden fazla

c)Bir haftadan daha uzun aralıkta

d)Düzensiz

9-GÖBEK ÇEVRESİNDE AĞRI VAR YOK10-KARIN ÜST KISMINDA AĞRI VAR YOKKARIN ÜST KISMINDA AĞRI VARSA; SAĞ ORTA SOL11-SIRTA VURAN AĞRI VAR YOK12-GECE UYKUDAN UYANDIRAN AĞRI VAR YOK13-YEMEKTEN ÖNCE AĞRI VAR YOK14-YEMEKTEN SONRA AĞRI VAR YOK15-BULANTI VAR YOK

- 16-KUSMA VAR YOK
- 17-KANLI KUSMA VAR YOK
- 18-KANLI DIŞKI VAR YOK
- 19-AĞZINA ACI SU GELME VAR YOK
- 20-BAŞ AĞRISI VAR YOK
- 21-HALSİZLİK VAR YOK
- 22-SİGARA KULLANIMI VAR YOK
- 23-ALKOL KULLANIMI VAR YOK
- 24-KULLANILAN İLAÇLAR:
- 25-ANA ÖĞÜNLER DÜZENLİ Mİ? EVET HAYIR
- 26-BESLENME ALIŞKANLIKLARI:
- a) Hamur işi tüketimi(pasta, börek , kek vb..) AZ ORTA FAZLA
- b) Yağlı gıda tüketimi (kızartma ve türleri) AZ ORTA FAZLA
- c) Baharatlı, acılı, ekşili gıda tüketimi AZ ORTA FAZLA
- d) Asitli içecek tüketimi (Kola vb..) AZ ORTA FAZLA
- e) Meyve ve sebze tüketimi AZ ORTA FAZLA

(Az: haftada 1gün veya daha az

Orta: haftada 1-3gün

Fazla: haftada 3 günden fazla)

27-AİLEDE AYNI EVDE YAŞAYANLARDA VE YAKIN AKRABALARINDA ;

- a) *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu ve/veya gastrit VAR YOK
- b) Gastroözofageal reflü hastalığı VAR YOK
- c) Mide kanseri VAR YOK

28-EVDE YAŞAYAN KİŞİ SAYISI:

29-AYNI ODADA KAÇ KİŞİ YATIYOR:

30-EVİNİZİN BULUNDUĞU / YAŞADIĞINIZ YER

- a) Köy
b) Şehir

31-AYLIK GELİR DÜZEYİNİZ NE KADARDIR?

- a) 1000TL VE ALTI
b) 1000TL-2500 TL
c) 2500TL ÜSTÜ

TEŞEKKÜR EDERİZ.