

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

***HELICOBACTER PYLORI* POZİTİF VE NEGATİF  
GASTRİTLİ ÇOCUKLARDA İNVAZİV  
OLMAYAN AKTİVİTE BELİRTEÇLERİNİN  
HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

**UZM. DR. SEMA BERKTAŞ AKİN**

**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİSİ  
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2012**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

***HELICOBACTER PYLORI* POZİTİF VE NEGATİF  
GASTRİTLİ ÇOCUKLARDA İNVAZİV  
OLMAYAN AKTİVİTE BELİRTEÇLERİNİN  
HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİSİ  
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**SEMA BERKTAŞ AKİN**

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Nur Arslan

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>İçindekiler</b> .....	<b>I</b>
<b>Tablolar Dizini</b> .....	<b>III</b>
<b>Şekiller Dizini</b> .....	<b>IV</b>
<b>Kısaltmalar</b> .....	<b>V</b>
<b>Teşekkür</b> .....	<b>VI</b>
<b>Özet</b> .....	<b>1</b>
<b>Summary</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Giriş ve Amaç</b> .....	<b>5</b>
1.1. Giriş.....	5
1.2. Amaç.....	6
<b>2. Genel Bilgiler</b> .....	<b>7</b>
2.1. Gastrit.....	7
2.1.1. Gastrit ve Peptik Ülser Etyopatogenezi.....	7
2.1.2. Gastrit ve Peptik Ülserin Klinik Bulguları.....	11
2.1.3. Gastrit ve Peptik Ülser Tanısı.....	11
2.2. <i>Helicobacter Pylori</i> .....	11
2.2.1. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Tarihçesi.....	11
2.2.2. Mikrobiyolojik Özellikler.....	12
2.2.3. Bulaş.....	12
2.2.4. Epidemiyoloji.....	13
2.2.5. Patogenez.....	13
2.2.6. İlişkili Olduğu Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.....	13
2.2.7. İlişkili Olduğu Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar.....	14

2.2.8. Klinik Bulgular.....	14
2.2.9. <i>Helicobacter pylori</i> Tanısında Kullanılan İnvaziv Olmayan Testler...	15
2.2.10. <i>Helicobacter pylori</i> Tanısında Kullanılan İnvaziv Testler .....	15
2.3. Neopterin.....	17
2.4. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin.....	21
<b>3. Hastalar ve Yöntem.....</b>	<b>23</b>
3.1. Hastalar ve Hasta Gruplarının Oluşturulması.....	23
3.2. Hastalardan Örnek Toplanması.....	23
3.3. Antropometrik Değerlendirme.....	24
3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterler.....	24
3.5. Serumda Neopterin Düzeyinin Ölçülmesi.....	24
3.6. Plazma NGAL Düzeyinin Ölçümü.....	25
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	25
<b>4. Bulgular.....</b>	<b>27</b>
<b>5. Tartışma.....</b>	<b>34</b>
<b>6. Sonuçlar ve Öneriler.....</b>	<b>40</b>
<b>7. Kaynaklar.....</b>	<b>41</b>
<b>8. Ekler .....</b>	<b>52</b>

## TABLolar DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Sydney gastrit sınıflaması.....	7
2	Peptik ülser patogenezi.....	9
3	Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı çocukların cinsiyet dağılımı.....	27
4	Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri.....	27
5	Çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin invaziv olmayan aktivite belirteçlerinin karşılaştırılması.....	28
6	<i>Helicobacter pylori</i> pozitif olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) gastritli hastalarla kontrol grubunda (grup 3) yaş ve boya göre ağırlık eğerleri.....	29
7	<i>Helicobacter pylori</i> pozitif olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) gastritli hastalarla kontrol grubunda (grup 3) invaziv olmayan aktivite belirteçlerinin karşılaştırılması.....	30
8	Gastrit ciddiyetine göre gruplar ile kontrol grubu arasında invaziv olmayan aktivite belirteçlerinin karşılaştırılması.....	32
9	Gastrit ciddiyetine göre parametrelerin orelasyonu.....	32
10	Gastritli hastalarda antropometrik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonları.....	33

## ŒEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	<i>Helicobacter pylori</i> .....	12
2	Gastrit ve kontrol gruplarında neopterin düzeyleri.....	28
3	Gastrit ve kontrol gruplarında nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin düzeyleri.....	29
4	Hafif ve şiddetli gastritli iki hastanın histopatolojik görüntüsü.....	31

## KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
AIDS	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromlu
CLO	: “Camphylobacter like organism”
CRP	: C-reaktif protein
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ELİSA	: “Enzim linked immunosorbant assay”
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GTP	: Guanozin trifosfat
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
<i>H. pylori</i>	: <i>Helicobacter pylori</i>
IL-6	: İnterlökin 6
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz-9
MPV	: Ortalama trombosit hacmi ‘Mean platelet volüm’
NGAL	: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NIH	: “National Institute of Health” (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü)
NK	: “Natural killer”
NP	: Neopterin
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
RİA	: “Radio immun assay”
TNF alfa	: Tümör nekrozis faktör alfa

## **TEŞEKKÜR**

Tez çalışmam süresince hoşgörüsünü, deneyim ve birikimlerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Nur Arslan'a, çalışmanın yürütülmesinde değerli katkılarından dolayı Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Emel Altekin ve Yrd. Doç. Dr. Tuncay Küme'ye, Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Erdener Özer'e, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'ndan Kimyager Dr. Memduh Bülbül ve araştırma görevlisi Dr. Duygu Harmancı'ya, endoskopi ünitesinin çok kıymetli hemşire hanımlarına, eğitimim üzerinde emeği geçen Prof. Dr. Yeşim Öztürk'e, her konuda desteğini hep hissettiğim sevgili eşime ve bugüne gelmemin her adımında payı olan, bizi ilmek ilmek işleyen canım babam Memet Berктаş ile canım annem Müzeyyen Berктаş'a sonsuz teşekkür ederim.

Sema Berктаş Akin

## ÖZET

# **HELICOBACTER PYLORI POZİTİF VE NEGATİF GASTRİTLİ ÇOCUKLARDA İNVAZİV OLMAYAN AKTİVİTE BELİRTEÇLERİNİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Sema Berktaş Akin

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı İnciraltı-İZMİR

semaberktas@gmail.com

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı, dispeptik yakınmalarla başvuran ve endoskopi yapılan çocuk hastaların mide biyopsilerindeki histopatolojik bulgular ile neopterin (NP), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve diğer akut faz reaktanlarının serum seviyeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ve bu düzeyler üzerine *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)'nin etkisinin araştırılmasıdır.

**HASTALAR VE YÖNTEM:** Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi'nde Nisan 2012 ile Haziran 2012 tarihleri arasında dispepsi endikasyonu ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan, endoskopik ve histolojik olarak gastrit tanısı alan hastalar (n:36) ve sağlıklı kontroller (n:37) alındı. Olgular histopatolojik inceleme ile Sydney Sınıflaması'na göre sınıflandırılarak gastrit şiddetine ve *H. pylori* varlığına göre gruplara ayrıldı. Enflamasyon olmayan grupta 7 hasta, hafif gastrit grubunda 15 hasta, orta şiddette gastrit grubunda 5, ciddi gastrit grubunda ise 9 hasta vardı. Hasta grubunda 7 hastada *H. pylori* saptandı. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve tümünün vücut ağırlığı, vücut boyu, boya göre ağırlığı kaydedildi. Olguların serum NP düzeyi; yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) ile; plazma NGAL düzeyi fluoresans immün ölçüm prensibiyle çalışan Biosite Triage Meter Pro cihazı ile çalışıldı. Gruplar histopatolojik bulgular ve *H. pylori* varlığı ile NP, NGAL, C-reaktif protein serum seviyeleri, eritrosit sedimentasyon hızı, trombosit sayısı, lökosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi için karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Gastriti olan çocuklar ile kontrol grubu arasında neopterin (neopterin düzeyleri sırasıyla,  $3.58 \pm 1.13$  nmol/L ve  $3.47 \pm 1.13$  nmol/L) ve NGAL (NGAL düzeyleri sırasıyla,  $102.41 \pm 47.65$  ng/mL ve  $83.32 \pm 28.35$  ng/mL) seviyeleri açısından farklılık saptanmadı. *Helicobacter pylori* varlığının ve gastrit şiddetinin neopterin düzeyi üzerine etkisi olmadığı görüldü. NGAL düzeyleri, *H. pylori* pozitif olan hasta grubunda ( $146.71 \pm 62.23$  ng/mL) hem *H. pylori* negatif hasta grubundan ( $91.72 \pm 37.40$  ng/mL,  $p= 0.012$ ) hem de sağlıklı kontrollerden ( $83.32 \pm 28.35$  ng/mL,  $p= 0.004$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu. Orta ve ciddi şiddette gastrit grubunda NGAL düzeyleri hem kontrol grubundan hem de inflamasyonu olmayan hasta grubundan anlamlı olarak yüksekti. İnflamasyonu olmayan vakalara göre histopatolojik olarak hafif, orta, ciddi derecede gastriti olan hastalarda trombosit sayıları anlamlı olarak yüksek saptandı (trombosit sayıları sırasıyla:  $248.14 \pm 62.11$ ,  $265.06 \pm 58.71$ ,  $374.20 \pm 67.24$ ,  $290.77 \pm 50.79 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Gastrit şiddeti ile NGAL düzeyi ve trombosit sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

**SONUÇ:** Serum NP ve NGAL düzeyleri gastritli çocuklarla sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermemektedir. Ancak *H. pylori* varlığı ve gastrit şiddeti serum NGAL düzeylerini artırmaktadır. Midenin inflamasyonunun sistemik inflamatuvar belirteçler üzerine etkisini araştıran ve mekanizmayı aydınlatacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrit, çocuk, *H. pylori*, trombosit, neopterin, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)

## **SUMMARY**

### **ASSESSMENT OF RELATIONSHIP BETWEEN NON-INVASIVE ACTIVITY MARKERS AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN CHILDREN WITH *HELICOBACTER PYLORI* POSITIVE AND NEGATIVE GASTRITIS**

Sema Berktaş Akin. MD

Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Pediatrics,  
Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatologj and Nutrition

İnciraltı-İZMİR

semaberktas@gmail.com

**AIM:** The aim of this study is to evaluate the relationship between histopathological findings of gastric biopsies and serum levels of neopterin (NP), neutrophil gelatinase associated lipokalin (NGAL) and other acute phase reactants in children who admitted with dyspeptic complaints and who underwent endoscopy and to further evaluate the effect of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) on these parameters.

**PATIENTS AND METHODS:** The patients (n: 36) who underwent upper gastrointestinal endoscopy with the indication of dyspepsia between April 2012 and June 2012 in Dokuz Eylül University Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Metabolism and finally diagnosed as gastritis by endoscopic and histopathological findings were enrolled in the study. Age and sex match 37 healthy children were included as control group. The patients were divided into subgroups according to severity of gastritis and existence of *H. pylori* after being classified according to Sydney classification by histopathological examination. There were 7 patients in the non-inflammatory group, 15 patients in the mild gastritis group, 5 patients in the moderate gastritis group and 9 patients in the severe gastritis group. *H. pylori* was detected in 7 patients. The physical examinations of the patients were performed and weight, height and weight for height were recorded. The serum NP levels were measured by high performance liquid chromatography (HPLC) and plasma NGAL levels by Biosite Triage Meter Pro device that works with the principle of fluoescance immune measurement. The groups were compared in regards of histopathological

findings and *H. pylori* existence with serum levels of NP, NGAL, C-reaktif protein, erythrocyte sedimentation rate, platelet count, leukocyte count and mean platelet volume.

**RESULTS:** There was not a significant difference between the patients with gastritis and controls regarding neopterin ( $3.58 \pm 1.13$  nmol/L and  $3.47 \pm 1.13$  nmol/L, respectively) and NGAL ( $102.41 \pm 47.65$  ng/mL and  $83.32 \pm 28.35$  ng/mL, respectively) levels. The *Helicobacter pylori* positivity and the severity of gastritis were shown to have no impact on neopterin levels. The levels of NGAL were significantly higher in *H. pylori* positive patient group ( $146.71 \pm 62.23$  ng/mL) than both *H. pylori* negative patient group ( $91.72 \pm 37.40$  ng/mL,  $p= 0.012$ ) and healthy controls ( $83.32 \pm 28.35$  ng/mL,  $p= 0.004$ ). The NGAL levels of patients with moderate and severe gastritis were significantly higher than both controls and patient group without inflammation. The platelet counts of patients with histopathologically mild, moderate and severe gastritis were significantly higher than the patients without inflammation ( $265.06 \pm 58.71$ ,  $374.20 \pm 67.24$ ,  $290.77 \pm 50.79$ ,  $248.14 \pm 62.11 \times 10^3/\mu\text{L}$ , respectively). There was a significant positive correlation between severity of gastritis and NGAL levels and platelet count.

**CONCLUSION:** The serum NP and NGAL levels show no difference between children with gastritis and healthy controls. However, the existence of *H. pylori* and severity of gastritis increase the serum NGAL levels. Further studies are required that will investigate the impact of gastric inflammation on systemic inflammatory markers and elicit the underlying mechanisms.

**Key words:** Gastritis, child, *H. pylori*, platelet, neopterin, neutrophil gelatinase associated lipokalin (NGAL)

## **1. GİRİŞ ve AMAC**

### **1.1. Giriş**

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonudur ve histolojik bir tanıdır. Atrofi ve metaplaziye yol açabilen mukozal değişiklikler ile karakterli, lenfosit ve/veya plazma hücrelerinin baskınlığıyla kronik inflamasyon tarzında olabileceği gibi bazen nötrofil infiltrasyonu ile akut gastrit formları da görülebilir. Gastrit çocuklardaki karın ağrılarının önemli nedenlerinden birisidir. Her ne kadar prevalansı tam olarak bilinmese de gastrit ve mukozal ülserasyona yol açan nedenlerin bilinmesi karın ağrılarının tedavisi açısından önem taşımaktadır (1).

Neopterin (NP), hücrel immün sistemin aktivasyonu sonucu primer olarak interferon-gama stimülasyonu ile monosit ve makrofajlar tarafından üretilen bir pteridin derivativesidir (2-5). Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada NP üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, NP düzeyleri ile enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (2,3,6,7). Yüksek neopterin konsantrasyonları, monosit ve makrofaj aktivitesinin yoğun olduğu hastalıklarda gözlenmektedir. Birçok kronik inflamatuvar hastalığın tanı ve prognozundaki önemi giderek artmaktadır.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), lipokalin ailesi üyesi, 25 Kd'lık küçük bir proteindir (8). Nötrofillerde ve epitel hücrelerinde eksprese olur (9). NGAL'ın sideroforlara bağlanarak bakterinin dolaşımdan demir bağlamasını azaltmasıyla bakteriyostatik bir etki sağlanır (9). Öte yandan ökaryot hücreler tarafından üretilen sideroforlarla NGAL aracılı demir taşınması çeşitli hücrelerin çoğalması ve farklılaşması için kritik öneme sahiptir (10,11). İnsanlarda uterus, prostat, salgı bezleri, akciğer, karaciğer, kolon, trakea, mide ve böbrekte değişik derecelerde NGAL gen ekspresyonu olmaktadır (12). NGAL gen ekspresyonu epitel zedelenmesinde (13) ve mikroorganizmalara karşı defansta (14) artar bu durum da inflamatuvar süreçte modülatör olduğunu düşündürür. Ayrıca NGAL çok sayıda kanser türünde kötü prognoz göstergesidir (15).

Literatürde gastritli çocuk hastalarda gerek NP gerekse NGAL serum düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bu çalışmada mide mukozasındaki histopatolojik bulgular ile serum NP ve NGAL seviyeleri karşılaştırılacak ayrıca bu değerlere *H. pylori* varlığının etkisi araştırılacaktır. Gastritli çocuklarda NP ve NGAL düzeylerinin histopatolojik

bulgularla korele saptanması; bu noninvaziv aktivite belirteçlerinin tanı aracı olarak ve tedaviye yanıtın monitörize edilmesi amacıyla kullanılabilmesi sürecinin geliştirilmesi açısından önemli olabilir.

## **1.2. Amaç**

Bu çalışmanın amacı, dispeptik yakınmalarla başvuran ve endoskopi yapılan çocuk hastaların mide biyopsilerindeki histopatolojik bulgular ile yeni akut faz reaktanları arasında gösterilen NP ve NGAL'ın serum seviyeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi, bu ilişkiler üzerine *H. pylori* varlığının etkisinin araştırılmasıdır. Endoskopik ve histolojik olarak ispatlanmış gastriti olan hastalarda serum NP ve NGAL düzeyinin yüksek olması beklenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gastrit

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanır ve çocuklardaki karın ağrılarının önemli nedenlerinden birisidir. Her ne kadar prevalansı tam olarak bilinmese de gastrit ve mukozal ülserasyona yol açan nedenlerin bilinmesi karın ağrılarının tedavisi açısından önem taşımaktadır (1).

#### 2.1.1. Gastrit ve Peptik Ülser Etiyopatogenezi

Gastrit ve mide-duodenum ülserleri, etyolojide belirgin bir neden olup olmamasına göre primer ve sekonder olarak iki ayrı bölümde incelenir (16). Primer gastritte antrum, sekonder gastritte ise daha çok fundus tutulur. Daha önce farklı farklı şekillerde gruplandırılan gastritler 1990 yılından itibaren histolojik ve endoskopik bulgular göz önüne alınarak Sydney sistemine göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) (17,18). Histolojik olarak akut, kronik ve özel formlar şeklinde tanımlanan gastritler, endoskopik görünümüne göre de eritem, ödem, erozyon, atrofi, vasküler patern ve nodül varlığı belirtilerek anlatılmaktadır (17,18).

**Tablo 1.** Sydney gastrit sınıflaması

Gastrit tipleri	Etiyolojik faktörler
Non-atrofik	<i>H. pylori</i> ve diğer faktörler?
Atrofik	
• Otoimmün (Tip A)	Otoimmünite
• Multifokal atrofik (Tip B)	<i>H. pylori</i> Diyet ve çevresel faktörler
Özel formlar	
• Kimyasal	Safra, NSAİİ* ve diğer ajanlarla kimyasal irritasyon
• Radyasyon	Radyasyon hasarı
• Lenfositik	İdiopatik? İmmün mekanizmalar? Gluten, <i>H. pylori</i> ve tiklopidin benzeri ilaçlar
• Noninfeksiyöz	Crohn, sarkoidoz, Wegener hastalığı, idiyopatik, yabancı cisimler
• Eozinofilik	Besin alerjisi
• İnfeksiyöz gastritler	Bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler

\*NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

Peptik ülser gastrointestinal sistemin mide asidi ve peptik aktiviteye maruz kalan bölgelerinde, özellikle duodenum ve midede ortaya çıkan kenarları belirgin, genellikle yuvarlak ve mükölaris mukozaya kadar uzanan doku kaybıdır. Hastalık, hem erişkin hem de çocukluk yaş grubunda erkeklerde 2-3 kat fazla görülür. Bu fark küçük yaşlarda pek belirgin değildir. Primer peptik ülser sıklıkla duodenumda görülür ve bu nedenle duodenal ülser adıyla da anılır. Çoğunlukla tekdir, komplikasyonu azdır ve kronik seyirlidir. Duodenal ülserler daha çok bulbusta, mide ülserleri ise daha çok küçük kurvaturada yerleşim gösterirler. Primer peptik ülserli olguların çoğunluğunda pozitif aile öyküsü vardır ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en önemli etkidir (1-18). Birçok araştırmada duodenal ülserlerde %90-100 oranında, mide ülserlerinde ise daha az oranda bu gram negatif, spiral bakterinin varlığı bildirilmiştir (19,20).

Kronik gastrit veya peptik ülseri olan çocukların çoğunluğunda sekonder inflamasyon veya ülser mevcuttur. Genellikle sayıları birden fazla olan sekonder ülserler her yaşta görülebilir; akut, gürültülü bir seyir gösterir ve komplikasyon görülme oranı sıktır. Akut stres, ilaç kullanımı (nonsteroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) gibi), kafa travması, cerrahi girişim etyolojide rol oynayabilir. Bu ülserler hem mide hem duodenumda ortaya çıkabilirler ve genellikle ailede ülser öyküsü olan birey saptanamamaktadır. Sekonder peptik ülserler Zollinger-Ellison sendromu veya Crohn hastalığı gibi spesifik hastalıkların da bir bulgusu olabildiği gibi, nadiren kistik fibrozis veya orak hücreli anemi gibi hastalıkların sekeli olarak da görülebilirler (1,16).

Mide ve duodenal mukozanın koruyucu ve agresif faktörleri arasındaki dengenin bozulması sonucu, bozukluğun derecesine bağlı olarak inflamasyon, gastrit veya ülser oluşmaktadır (Tablo 2). Peptik ülser oluşmasında en önemli faktörler asit ve pepsin olmasına karşın psikolojik stres, ailevi yatkınlık, *H. pylori* ve diğer faktörler de önemli rol oynamaktadır (21).

**Tablo 2.** Peptik ülser patogenezi

<b>Agresif Faktörler</b>	<b>Koruyucu Faktörler</b>
Asit	Vasküler endotel ve bazal membran bütünlüğü
Pepsin	Mukozal kan akımı
Nonsteroidal-antiinflamatuvar ilaçlar	Yüzeyel epitel rejenerasyonu
Steroid	Bikarbonat sekresyonu
Alkol	Mukus sekresyonu
Sigara	Lokal prostaglandin sekresyonu
<i>Helicobacter pylori</i>	Fosfolipidler (sümfaktan)

*Gastrik sekresyon:* Yapılan çalışmalar sonucunda mide asit sekresyonunun 3-4 yaş civarında erişkin değerlere ulaştığı gösterilmiştir (22). Hidroklorik asit, midenin korpus ve fundusundaki parietal hücreler tarafından salgılanır. Asitin azaltılmasını sağlayan birçok ilacın hedefi olan hidrojen iyon pompası, H-K-ATPase mekanizması aracılığı ile çalışır. Epitel hücresinin apikal membranında bulunan bu sistemle membranda hidrojen ve K iyonları yer değiştirir. Parietal hücrelerin asit sekresyonu nöroendokrin (asetil kolin, vagus), endokrin (gastrin, pepsin) ve parakrin (histamin) yolla uyarılır. Mide ülserlerinde genelde asit sekresyonu azdır (23). Buna karşılık duodenal ülserlerde normalin üzerindedir (24).

*Mukus-bikarbonat engeli:* Gastroduodenal mukozadan suda erimeyen bir müköz jel salgılanır. Bu mukus 180 µm kalınlığında olup asit ve pepsinin epitel yüzeyine ulaşmasını engeller. Mukus mukozayı hem motilitenin yaratabileceği travmalardan hem de yüzeyel hasarlar sonrasında gerçekleşen re-epitelizasyon sürecinden korur. Ayrıca mukus içinde bulunan bikarbonat, hidrojen iyonlarını nötrale eder, pepsin ve hidroklorik aside karşı bir engel oluşturur. Bikarbonat üretimi prostaglandinler ve kalsiyum tarafından stimüle edilirken; alkol, noradrenalin, taurokolat ve NSAİİ'lar sentezi inhibe eder (25,26).

*Prostaglandinler:* Gastrik mukozada bulunan prostaglandinler histaminin stimüle ettiği gastrik sekresyonu inhibe ederler. Ayrıca mukus ve bikarbonat yapımını ve mukozal kan akımını artırırlar. Çok sayıda çalışmada prostaglandinlerin gastrik mukozayı alkol, stres, aspirin ve indometazinin zararlarından koruduğu ve ülserli olgularda prostaglandin sentezinin bozuk olduğu gösterilmiştir (1,27).

*İlaçlar:* Çocuklarda sık kullanılan bir ilaç olan aspirin mukus glikoproteinlerinin yapısını bozarak ve prostaglandin sentezini azaltarak mukus-bikarbonat engelini zayıflatır ve asit-peptik aktivitenin mukozaya daha kolay ulaşmasına yol açar (28,29). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar da benzer yoldan peptik ülser oluşumuna yol açabilir.

*Genetik faktörler:* Mide hormonlarından özellikle gastrin, pepsinojen I ve II'nin inflamasyon veya ülser oluşumundaki rolleri dikkat çekicidir (30). Peptik ülserde aile hikâyesi pozitifliği olduğu iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda duodenal ülserli çocuklarda ve ailelerinde pepsinojen I düzeyinin yüksek olduğu (31); ayrıca *H. pylori* infeksiyonu olan çocuklarda kronik infeksiyonun, yüksek serum pepsinojen düzeyi ile birlikte olduğu bildirilmiştir (32). Aynı şekilde Liebman (33) açlık gastrin düzeylerinin duodenal ülserli ve normal çocuklarda farklı olmadığını ancak postprandial gastrin düzeylerinin duodenal ülserlilerde gastrik ülserli ve tekrarlayıcı karın ağrısı olan çocuklardan anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir.

*Kan grubu:* Erişkinlerde olduğu gibi peptik ülserli çocuklarda da O kan grubu sıklığı daha fazladır (27).

*Psikolojik faktörler:* Duodenal ülserli çocukların %39-58'inde emosyonel stres hikâyesi bildirilmiştir. Bu çocukların zeki, sorumluluk sahibi ve bazen pasif olduğu bulunmuştur (16).

*İnfeksiyon:* Çocuklarda yapılan birçok çalışmada gastrik mukozadaki *H. pylori* kolonizasyonunun kronik gastrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20,34). Gastrointestinal patolojiler daha çok erkeklerde görülmesine karşın, *H. pylori*'ye bağlı gastrit her iki cinsten eşit olarak saptanmıştır (35). Çocuktaki peptik ülserlerin hemen tamamı duodenum yerleşimlidir, mide ülserleri oldukça nadirdir (36). *Helicobacter pylori*'nin antibakteriyel ajanlarla eradikasyonundan sonra antasitlere dirençli peptik ülser olguları iyileşmektedir ve nüksler azalmaktadır ve bu nedenle, *H. pylori* infeksiyonunun peptik ülser patogeneğinde önemli rolü olduğu kabul edilir (20).

*Beslenme:* Prostaglandinler araziidonik ve linoleik asit gibi poliansatüre esansiyel yağ asitlerinden sentez edilirler ve mukoza korunmasında önemli rolleri vardır. Batılı gelişmiş ülkelerde bitkisel yağ tüketiminin artmasına bağlı olarak erişkinlerde peptik ülser sıklığının azaldığı bildirilmiştir (37). Lifli gıdaların ülser gelişmesini engellediği, az lifli gıdalarla beslenen peptik ülserlilerde nüks olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diyetle acılı, baharatlı gıdaların fazla olması ise ülser gelişmesini kolaylaştırır. Sütün antiasit özelliği yanında lipid içeriğinin gastrik mukozayı koruyarak anti-ülser özellikleri olduğu öne sürülmüştür, ancak içerdiği proteinler nedeniyle de asit salgısı ve peptik aktiviteyi arttırdığı unutulmamalıdır (38).

### **2.1.2. Gastrit ve Peptik Ülserin Klinik Bulguları**

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, anatomik değişikliklerin ağırlığına bağlı olarak epigastrik ağrı, bulantı, kusma, hematemez ve melena da görülebilir (39). Hematemiz ve melena peptik ülserli hastaların yaklaşık yarısında rapor edilmiştir. Okul çağı çocukları ve adölesanlarda erişkinlere benzer şekilde epigastrik ağrı, tokluk hissi, dispepsi ve bulantı görülürken; infantlar ve küçük çocuklar beslenme zorlukları, kusma, ağlama atakları, hematemez veya melena ile başvururlar (1).

### **2.1.3. Gastrit ve Peptik Ülser Tanısı**

Büyük çocuklarda anamnezde tekrarlayan, gece uyandıran, beslenme veya antasitlerle şiddeti azalan karın ağrısı öyküsü alınır. Böyle bir hastada pozitif aile öyküsü olması yol göstericidir. Fizik muayene tanı koydurucu değildir. Ancak büyük çocuklarda karın ağrısının epigastriyuma lokalize olduğu ve bu bölgenin palpasyonla hassas olduğu görülür. Gastrit ve peptik ülser hastalığında en önemli tanı yöntemi üst gastrointestinal sistem endoskopisidir (1,16).

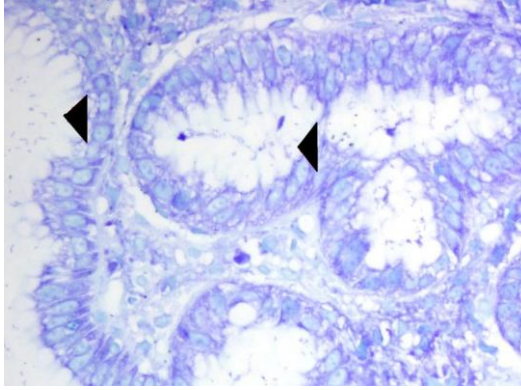
Tek kontrastlı baryum pasajı gibi radyolojik incelemeler özofagus, mide ve ince bağırsakların (genelde Treitz bağına kadar) anatomik yapısı hakkında fikir verebilir. Özofagus ve mide boşalımı ile mukozal bozuklukları gösterebilir. Çift kontrastlı metot tetkikin duyarlılığını bir dereceye kadar arttırabilir, ancak ülser tanısındaki değerleri sınırlıdır (1,16,17,18).

## **2.2. *Helicobacter pylori***

### **2.2.1. *Helicobacter pylori*'nin Tarihçesi**

*Helicobacter pylori* ilk defa mide mukozasında spiral şekil gösteren bakteriler halinde 1874 yılında G. Bottcher ve M. Letulle tarafından gözlenmiştir. Ancak bu mikroorganizmaların *in vitro* koşullarda üretimi, biyolojik özelliklerinin tanımlanması ve bazı hastalıklarla ilişkilerinin saptanması yirminci yüzyılın son çeyreğine kalmıştır. İlk kez 1979 yılında insan mide biyopsi örneklerini histopatolojik olarak değerlendiren Robin Warren doku yüzeyindeki mukusta spiral şekilli bakterilerin sık bulunduğunu gözlemlemiş, 1982 yılında bu mikroorganizmayı *in vitro* şartlarda üretmiştir (40) (Şekil 1). Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile gastrik biyopsi işleminin sık uygulanmaya başlamasından sonra *H. pylori* ile

ilgili çalışmalar giderek artmıştır. 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 (41). Aynı yıl Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından insanlarda karsinojen olduğu ilan edilmiş ve tip 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (42).



**Şekil 1:** *Helicobacter pylori* (Giemsa x 40)

### 2.2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

*Helicobacter pylori* kısa sarmallı, spiral şekilli, flajellalı, kokoid formda olabilen, yuvarlak uçlu, zorunlu mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. Uzunluğu 2.5-5.0 mikrometre, genişliği 0.1-0.5 mikrometredir. Genellikle mide mukozasının iç kısmında mukus tabakasının içerisinde koloniler yapar. Ancak bazen endotel hücrelerine yapışarak hücre içine endositozla girebilir (43). Hidrojenaz, katalaz, oksidaz ve üreaz enzimlerine sahiptir. Midedeki asit ortama dayanıksız olan bu bakteri, üreaz ile üreyi amonyağa çevirip çevresinde bazik bir ortam oluşturarak mide asidinin etkilerinden kendisini korur (43).

### 2.2.3. Bulaş

*Helicobacter pylori* infeksiyonunun bulaş şekli tam olarak bilinmemektedir. Tek bilinen rezervuarı insan midesi olması sebebiyle insandan insana geçtiği düşünülmektedir ve olasılıkla da bulaşma fekal-oral, oral-oral ve gastrik-oral yolla olmaktadır (44). Gastrik-oral yol özellikle reflü ve regürjitasyonu sık olan küçük çocuklarda görülmekte ve bu çocukların tükürük salgılarında ve diş plaklarında bu bakteri bulunabilmektedir (45,46).

#### 2.2.4. Epidemiyoloji

*Helicobacter pylori* infeksiyonu dünyada oldukça yaygındır. Prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %70-90, gelişmiş ülkelerde %25-50 olarak bildirilmektedir (43). Mikroorganizma genellikle 10 yaşın altında alınmaktadır ve hastalık prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ülkemizde erişkinlerin %70-80'inin, çocukların %56'sının *H. pylori* ile enfekte olduğu bulunmuştur (47,48). Kadın ve erkeklerde benzer oranda gözlenir. Kötü hijyenik koşullar, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşulları infeksiyonun görülme sıklığını arttırmaktadır (16).

#### 2.2.5. Patojenite

*Helicobacter pylori*'nin neden olduğu kronik infeksiyonun mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. *Helicobacter pylori* mide epiteline yapışıp mukoza altında kolonize olur, üreaz aktivitesi, toksinleri ve mukus parçalayan enzimleri ile patojen özellik gösterir (49,50).

#### 2.2.6. İlişkili Olduğu Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

**Kronik gastrit:** *Helicobacter pylori* ile kronik gastrit gelişimi arasında çocuklarda ve erişkinlerde kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (51-54). *Helicobacter pylori*'nin mide mukozasına yerleşip çoğaldığı tüm çocuklarda kronik gastrit gözlenir. *Helicobacter pylori*, inflamasyonlu mukozaya yerleşip, infeksiyon yapan fırsatçı bir mikroorganizma değildir (55,56). Sekonder gastrit nedenleri *H. pylori*'nin midede yerleşme ve çoğalma sıklığını arttırmamaktadır. *Helicobacter pylori*'nin mide mukozasından uzaklaştırılması gastritin iyileşmesi ile sonuçlanır (51,57,58). Enfekte bireylerin hepsinde kronik gastrit gelişmesine rağmen hastaların çoğunda asemptomatik seyir izlenir.

**Duodenal ülser:** Duodenal ülserli çocukların %90'ında antral mukozada *H. pylori* saptanır (55). *Helicobacter pylori*'nin gastrik mukozadan uzaklaştırılması ile duodenal ülserde iyileşme görülür (51,52,57). Antral mukozadaki bakterinin duodenal ülser gelişimine nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Duodenumdaki gastrik metaplazi alanlarında yerleşerek çoğalmasının ülserasyona yol açabileceği öne sürülmüştür (59). Duodenal ülserli hastalarda *H. pylori*'nin varlığını saptamak önemlidir. Eğer mikroorganizma eradike edilmezse ülser tekrarlar (46).

**Gastrik ülser:** Çocuklarda gastrik ülser nadirdir ve genellikle sekonderdir. Çocuklarda gastrik ülser ile *H. pylori* arasında ilişki olduğunu gösteren veri olmamakla beraber bu ilişki erişkinlerde gösterilmiştir. Gastrik ülserli erişkinlerin %60'ında *H. pylori* varlığı saptanır (60).

**Gastrik kanser:** *Helicobacter pylori* 1994 yılında DSÖ tarafından grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. İntestinal tip mide kanseri gelişmesindeki aşamalar sırasıyla gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinom şeklindedir (61,62). Genetik yatkınlık, beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı, asit salınımı gibi birçok faktör gastrik kanser gelişmesinde rol oynar. Gastrik atrofi gelişmesi mide kanseri gelişmesinde kritik basamaktır. *Helicobacter pylori* tedavisi ile gastrik kanser gelişme riskinin azaltıldığı gösterilmiştir (63). Eradikasyon tedavisinin gastrik atrofi gelişmeden önceki basamakta yapılması önemlidir.

**Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma):** *Helicobacter pylori* midede gelişen MALT lenfoma ile ilişkilidir. Normal mide mukozasında organize lenfoid doku bulunmaz. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda ise organize lenf dokusu oluşumu ortaya çıkar. Bu da lenfoma başlangıcı için tetikleyicidir (64). Gastrik MALT lenfoma genellikle birçok odakta birden başlar. Gastrik MALT lenfomanın erken evresinde *H. pylori* eradikasyonu %75 oranında tamamen düzelme sağlar (60,64).

### 2.2.7. İlişkili olduğu Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar

*Helicobacter pylori*'nin bazı hematolojik hastalıklar (demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemi, B 12 vitamini eksikliği, megaloblastik anemi, idiopatik trombositopenik purpura), büyüme geriliği, bazı immunolojik ve alerjik hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları gibi gastrointestinal sistem dışı hastalıklar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (16,65,66). Maastricht III uzlaşısı raporunda, *H. pylori*'nin demir eksikliği anemisi ve idiopatik trombositopenik purpura ile ilişkili olduğuna dair kanıtların bulunduğu ancak başka gastrointestinal sistem dışı hastalıklar ile henüz kanıtlanmış bir ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (67).

### 2.2.8. Klinik Bulgular

*Helicobacter pylori* infeksiyonu çocukluk çağında çoğunlukla asemptomatik seyreder. *Helicobacter pylori* gastritinin duodenal ülser yokluğunda semptomlara yol açtığına dair yeterli kanıt yoktur (16). Çalışmalarda tekrarlayan karın ağrısı ile *H. pylori* infeksiyonu

arasında ilişki bulunmamıştır ve birçok çalışmada *H. pylori* infeksiyonu olmayan çocuklarda olanlara göre karın ağrısı yakınmasının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (16). Maastricht III uzlaşma raporunda tek başına tekrarlayan karın ağrısının, *H. pylori* infeksiyonu araştırılması için endikasyon oluşturmadığı bildirilmektedir (67). Ancak bu olgularda, organik nedenlerin araştırılması için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılır ve bu sırada *H. Pylori* infeksiyonu saptanır ise tedavi edilmesi önerilmektedir (67). Duodenal ülseri olan olgularda gece uykudan uyandıran, açlıkta artan, epigastrik bölgede belirgin tekrarlayan karın ağrısı, kusma, hematemez ve melena görülebilir. Bu olgularda *H. pylori* eradikasyonu ile semptomlar büyük oranda ortadan kalkar.

### **2.2.9. *Helicobacter pylori* Tanısında Kullanılan İnvaziv Olmayan Testler:**

**Üre nefes testi:** *Helicobacter pylori* güçlü üreaz aktivitesine sahiptir. Test bu temele dayanır. *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan altın standart invaziv olmayan testtir. Asit baskılayıcı ilaç kullananlarda ve gastrik cerrahi geçirenlerde tanıda daha az değerlidir (1,16,67).

**Dışkı antijen testi:** Enzim immünoassay yöntemi ile dışkı örneklerinde *H. pylori* antijeni varlığı infeksiyonun tanısında veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir (1,16,67).

**İmmunolojik testler:** Serumda, idrarda ve tükürükte yapılabilir.

**Serum incelemeleri:** Anti *H. pylori* IgG antikorlarının araştırılması temeline dayanır. Yaygın kullanılan, ucuz bir yöntem olmasına rağmen tanısal değeri daha düşüktür. Duyarlılık ve özgüllüğü %86-95 olarak bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar için ise değerli bir yöntemdir (1,68).

**İdrar incelemeleri:** İdrarda anti *H. pylori* IgG antikorlarının aranması temeline dayanır. Uygulaması çok kolay ancak duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (68).

**Tükürük incelemeleri:** Tükürükte anti *H. pylori* IgG antikorları bakılabilir. Tanısal değeri oldukça düşük olup rutinde kullanılmamaktadır (68).

### **2.2.10. *Helicobacter pylori* Tanısında Kullanılan İnvaziv Testler:**

**Üst gastrointestinal sistem endoskopisi:** Üst gastrointestinal sistem endoskopisi normal olabileceği gibi gastrik erozyonlar, eritematöz gastrit, antral nodularite, duodenal ve

gastrik ülser saptanabilir (16). Antral nodularitenin çocuklarda *H. pylori* infeksiyonu tanısında özgüllüğü (%98,5) ve pozitif öngörü değeri (%91,7) oldukça yüksektir (69). Oluşum mekanizması gastrik lenfoid hiperplazi ile ilişkilendirilmektedir (16).

**Hızlı üreaz testi:** *Helicobacter pylori* infeksiyonunun saptanmasında hızlı ve basit bir testtir. Pratikte en sık kullanılan “CampylobacterLike Organism (CLO) test”, üreaz testi esasına dayanır. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan antrum ve korpus biyopsi örneklerine uygulanır. Test kitinde bulunan üre, *H. pylori*'nin üreaz aktivitesi ile karbondioksit ve amonyuma çevrilir. Oluşan pH değişikliği sonucu kitteki pH göstergesinde renk değişikliği oluşur. Bu test ile ilk bir saat içinde *H. pylori*'nin saptanabilme oranı %90'ın üzerindedir. Midedeki asit üretimini baskılayan ilaç kullanan olgularda yalancı negatif sonuçlar görülebilir. Yalnızca hızlı üreaz testi pozitifliği *H. pylori* eradikasyon tedavisi başlamak için yeterli kabul edilir (67,70,71).

**Histopatolojik inceleme:** Antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinin Hemotoksilen-Eozin, Giemsa, Warthin-Starry gibi boyama yöntemleriyle boyanıp ışık mikroskopunda *H. pylori*'nin görülmesi esasına dayanır. Duyarlılığı %93-98, özgüllüğü %95-98'tir. Hızlı üreaz testi ve histopatolojik incelemenin beraber kullanılmasının tanıda en etkili ve en ucuz yöntem olduğu kabul edilmektedir (67,70,71).

**Kültür:** Gastrik biyopsi örneklerinden kültür yapılabilir. Bakteri kültür ortamında 3-10 gün içinde ürer. Kültürde *H. pylori*'nin üretilmesi tanıda altın standart yöntemdir. Duyarlılığı %77-95, özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir. Ayrıca antimikrobiyal duyarlılık testleri de uygulanabilir (67,70,71).

**Moleküler yöntemler:** *Helicobacter pylori* kültürde zor ve geç üreyen bir bakteri olduğu için moleküler yöntemler *H. pylori* tanısında son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Gastrik biyopsi örneklerinde, dışkıda ve tükürkte moleküler yöntemlerle *H. pylori* DNA'sının varlığı araştırılabilir. Moleküler yöntemler kültüre göre daha pahalıdır ve deneyimli personele gereksinim vardır. Bu yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup çeşitli çalışmalarda %88-97 arasında bulunmuştur (67,71).

### 2.3. Neopterin

Neopterin (NP), hücresel immün sistemin aktivasyonu sonucu primer olarak IFN-gamma stimülasyonu ile monosit ve makrofajlar tarafından üretilen bir pteridin derivativesidir (3-5). Pteridinler insanda ilk defa 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından idrarda saptanmıştır (2). Neopterin ile ilgili ilk makale ise 1979 yılında yayınlanmış olup malign hastalıklarda ve viral infeksiyonlarda NP üretiminin arttığı bildirilmiştir (3,6). 1982 ve 1983 yıllarında antijenik uyarı altında kültüre edilmiş insan periferik kan mononükleer hücrelerinde NP biriktiği gözlenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda IFN-gamma'nın insan monosit ve makrofajlarında *in vitro* olarak büyük miktarda NP üretimi ve salınımına yol açtığı gözlenmiştir (3,7). Böylece farklı vücut sıvılarındaki NP konsantrasyon tayini ile T lenfosit ve makrofajların olaya katıldığı birçok hastalığın tanısının konabileceği ve klinikte daha yaygın kullanılabilmesi düşünceleri ortaya çıkmıştır (72). Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada NP üretiminin hücresel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, NP düzeyleri ile infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (3,4,7).

Aromatik pteridinler grubunda yer alan NP düşük molekül ağırlıklı (253 da), 2-amino-4 hidroksi (1'2'3'trihidroksipropil) pteridindir (2,5,7). Neopterin vücutta dihidroneopterin veya tetrahidroneopterin şeklinde bulunmaktadır. Neopterinin d-izomeri türevleri insan metabolizmasında önemlidir. Neopterin sadece insan ve primatlarda bulunmuştur. Sıçan, kobay ve hamsterlerde ise NP'e rastlanmamıştır (6,72).

Neopterin, aktif monosit ve makrofajlarda guanozin trifosfattan (GTP) GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile sentezlenir (2,4,5). Bu enzimin aktivitesi IFN-gamma stimülasyonu ile büyük oranda artar. Bunun yanında IFN-alfa, diğer sitokinler ve endotoksinler de çok düşük oranlarda da olsa GTP siklohidrolaz-1 aktivitesini arttırabilirler (2,4). Neopterin üretiminin en güçlü indükleyicisi T lenfosit tip 1 ve "natural killer" (NK) hücrelerinden salınan IFN-gamma'dır. Bu nedenle vücut sıvılarındaki NP konsantrasyonları IFN-gamma varlığını da gösterir. Bundan dolayı NP hücresel aracılı immünitinin sensitif bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (2,4).

Demirin immün sistem hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki önemli rolü, NP metabolizmasını da etkilemektedir (2). Hücre içi demir miktarının azalması NP üretiminin artışına sebep olur (7). Neopterinin eritropoezis üzerinde indirekt inhibitör etkisi de

mevcuttur. Kronik hastalığı olanlarda, serum NP düzeyi ile demir, transferrin ve hemoglobin arasında negatif, NP düzeyleri ile ferritin arasında pozitif bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (2,73). Birçok kronik enfeksiyonda ve otoimmün olaylarda görülen anemi, NP'nin eritropoietin üretimini inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (73).

Neopterinin fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Sadece T-helper (TH)–1 aracılı hücrel immün sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir (3). Yapılan pek çok çalışmada reaktif oksijen metabolitleriyle etkileşimin ve oksidatif stresin NP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Neopterin, invaziv patojenlere karşı vücutta oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin sitotoksik etkilerini artırarak savunmada rol oynar. Serum NP düzeylerinin artışı ile inflamasyon, enfeksiyon ve malignitenin şiddetinin artması NP'in savunma sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir (74).

Neopterininden oluşan maddelerin antioksidan özellikleri de vardır. 7,8 dihidroneopterin yüksek konsantrasyonlarıyla oksidan ve antioksidan dengeyi bozar ve insan hücrelerinin apoptozisine yol açabilir. Neopterin ve 7,8 dihidroneopterin, nitrik okside bağlı olmayan apoptozisin oluşmasını sağlar. Aynı zamanda 7,8 dihidroneopterin lipid peroksit radikallerinin temizlenmesi şeklinde fonksiyon gösteren potent bir antioksidandır (75).

Yüksek NP konsantrasyonları, monosit ve makrofaj aktivitesinin yoğun olduğu hastalıklarda gözlenmektedir. Vücut sıvılarında NP ölçümü, hücrel immün yanıt düzeyi hakkında bilgi verir ve hastalık progresyonunu önceden tahmin etmeye yardımcı olur (2). Neopterin salınımı T lenfosit proliferasyonu maksimuma ulaşmadan 3 gün önce başlar ve spesifik antikorlar pozitifleşmeden yaklaşık 1 hafta önce NP üretiminde yükselme gözlenir. Bu nedenle NP erken inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir (2,76).

Hücrel immün sistem göstergesi olan NP pek çok kanser, enfeksiyon hastalığı ve otoimmün hastalıkta klinik gidiş, prognoz ve tedaviye yanıt açısından vücut sıvılarında çalışılmış ve hücrel immün sistemin aktif durumda olduğu bu hastalıkların neredeyse tümünde kan ve idrarda yükselmiş NP seviyeleri tespit edilmiştir (2).

Neopterin, vücut sıvılarında stabil olduğu için rutin laboratuvar testleriyle ölçümü kolaydır. Damar dışına çıkmadığından ve böbreklerden değişime uğramadan atıldığından dolayı idrar NP seviyesi ile dolaylı olarak IFN-gamma seviyesi değerlendirilebilmektedir. Neopterinin serum konsantrasyonu, idrar konsantrasyonundan düşüktür (7).

Vücut sıvılarında NP “yüksek performanslı sıvı kromatografisi” (HPLC), “radio immün assay” (RIA) ve “enzim linked immünosorbant assay” (ELISA) yöntemleriyle ölçülebilir (2,4).

ELISA yöntemi, NP özel bağlanma bölgeleri için, serumdaki işaretlenmemiş NP ile peroksitle işaretlenmiş NP’in bağlanması esasına dayanır. Örnekler 24 saate kadar 2–8 °C de, 6 aya kadar -20 °C de ışıktan korunarak saklanabilirler (4). Daha uzun süreli saklamalarda ise -80 °C kullanılmalıdır. Serum dışında beyin omurilik sıvısı, sinovyal sıvı, pankreatik sıvı, idrar, tükürük gibi çeşitli biyolojik materyallerden NP izole edilebilir (2,3).

Sağlıklı erişkin bireylerde RIA ve ELISA yöntemleri ile saptanan serum NP düzeyleri  $5.3 \pm 2.7$  nmol/L dir (60). 10 nmol/L üst limit olarak kabul edilmektedir (2,4). Serum NP konsantrasyonları yaşa bağlıdır (2). 18 yaşın altındaki çocuklarda ortalama 6.8 nmol/L ve 75 yaşın üzerindeki yaşlılarda ortalama 9.7 nmol/L’dir (1,8). Yaşlı ve çocuklarda daha yüksek olmakla birlikte, cinsiyet ile ilişkisi yoktur (2).

Artmış serum ve/veya idrar NP düzeyleri romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, diyabetes mellitus, akut romatizmal ateş, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve Graves hastalığında bildirilmiştir. Otoimmün hastalıklarda NP makrofaj infiltrasyonu olan bölgelerde üretilir (2,3,4). Ateroskleroz gibi bazı kalp hastalıklarında da NP düzeyi artar (2). Birçok malignite tipinde NP konsantrasyonları artmıştır ve bu artış tümör evresi ve kötü prognozla korele bulunmuştur. Yüksek serum ve/veya idrar NP düzeyleri akciğer kanseri, over kanseri, serviks kanseri, meme kanseri, tiroid kanseri, pankreas ve kolon adenokarsinomu ve multipl myelomda görülür (2,77). Serum ve/veya idrarda artmış NP seviyeleri böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati, glomerulonefrit, hepatit B virüsüne bağlı nefropati ve renal transplant reddinde saptanmıştır (2,5). Akut pankreatit, tip 2 diyabet ve sarkoidoz gibi çeşitli hastalıklarda da serum NP düzeyleri yüksek bulunmuştur (2). Hücrel immun cevabı tetikleyen başta virus infeksiyonları olmak üzere bakteriyel ve paraziter infeksiyonlarda vücut sıvılarında saptanan NP düzeylerinde önemli oranda artış görülmektedir (2,72).

### ***Bakteriyel İnfeksiyonlar***

Bakteriyel infeksiyonlarda serum NP düzeyleri yüksek bulunur (1). En yüksek NP konsantrasyonları septik komplikasyonların varlığında görülür (1,33). Sepsisli hastalarda NP düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır. Yoğun bakım hastalarında

prokalsitonin ve NP düzeylerini araştıran bir çalışmada, infekte hastalarda NP düzeylerinin belirgin miktarda arttığı saptanmış, ancak infeksiyon ile inflamasyonun ayırımında yetersiz kaldığı gösterilmiştir (78).

Özellikle intrasellüler bakterilerle oluşan infeksiyonlarda, savunmadan sorumlu primer lenfokin IFN-gamma olduğundan dolayı bu tür infeksiyonlarda daha yüksek NP düzeyleri görülmektedir (79). Fakültatif intrasellüler bir bakteri olan *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu infeksiyonlarda immün defansda hücrenel immünite ana rol oynar. Bununla uyumlu olarak, akciğer tüberkülozunda hastalık aktivitesi ve tedaviye dirençle korele bir Şekilde NP üretilir ve tedavi kontrolünde fayda sağlayabilir (5). Ayrıca, akciğer tüberkülozunda NP konsantrasyonu ile eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı arasında belirgin ilişki saptanmıştır. İzlem esnasında NP düzeylerinin, klinik değişiklikleri radyolojik incelemelerden daha hızlı yansıtığı bildirilmektedir (80). *Mycobacterium leprae*'nin neden olduğu leprada da hücrenel immün yanıtın aktive olması ile NP retimi artar (5). Brusellozlu hastalarda NP düzeyi yüksek olarak belirlenmiş ve 30 gün sonra NP yksekliliğinin devam etmesinin hastalığın kronikleştiğinin erken bir göstergesi olabileceği görüşüne varılmıştır (81).

### ***Viral İnfeksiyonlar***

Neopterin düzeyleri bakteriyel infeksiyonlarda olduğu kadar viral infeksiyonlarda da (rneğin, HIV, CMV, HBV ve HCV) artar (2,82). Akut viral infeksiyon süresince NP düzeylerinde güçlü artış gözlenir ve bu artış hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Artış EBV, kızamık, kabakulak, rubella, suçiçeği ve influenza infeksiyonlarında da görülebilir (5).

Vücut sıvılarında yükselmiş NP düzeyleri inkübasyon periyodunun bitiminde klinik semptomlar başlamadan önce saptanır ve klinik semptomların başlamasıyla birlikte belirgin bir artış yapar. En yüksek NP düzeyleri virüse karşı spesifik antikor tespitinden hemen önce bulunur, bu da NP retiminde artışın başlamasından iki-dört hafta sonradır. Konvelesan dönemde nötralizan antikorların ortaya çıkışından sonra azalarak normale döndüğü görülmektedir (83). Serokonversiyon döneminde NP seviyeleri azalır ve eğer immün sistem infeksiyon ajanı ile başarılı bir Şekilde mücadele ederse normale döner (5).

Kazanılmış immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda ve AIDS'in prodromal safhası olan lenfadenopati sendromlu hastalarda NP konsantrasyonu dramatik olarak yükselmekte ve hatta asemptomatik seropozitif hastalarda bile yüksek NP düzeyleri

saptanmaktadır (72). İlginç olarak hastalığın çok erken döneminde, henüz HIV antikoru saptanmadan birkaç hafta önce de serum NP düzeyi çok yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bu bulgu da anti-HIV negatif olan ancak risk grubundaki kişilerin NP düzeyi ile izlenebileceğini ortaya koymaktadır (84).

#### **2.4. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin**

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin “NGAL”), lipokalin ailesinin üyesi olan 25 Kd’lık küçük bir proteindir. “Lipokalin 2” olarak da bilinmektedir. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinde görevli önemli bir mediatördür (8).

Nötrofillerde ve epitel hücrelerinde eksprese olur. İlk olarak Mishra ve arkadaşları farelerde iskemi sonrası yükseldiğini tespit etmişlerdir (9). NGAL, hayvan modellerinde iskemik veya nefrotoksik böbrek hasarında en sık aktive olan proteinlerden biridir.

NGAL, nötrofillerdeki matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9)’a kovalen olarak bağlanır. Sideroforlar dolaşımdaki demiri almak için bakteriler tarafından sentezlenir. NGAL sideroforlara bağlanarak bakterinin dolaşımdan demir bağlamasını azaltmasıyla bakteriyostatik bir etki sağlar. Ayrıca inflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunar (78). Öte yandan ökaryot hücreler tarafından üretilen sideroforlarla NGAL aracılı demir taşınması çeşitli hücrelerin çoğalması ve farklılaşması için kritik öneme sahiptir (10,11).

İnsanlarda uterus, prostat, salgı bezleri, akciğer, karaciğer, kolon, trakea, mide ve böbrekte değişik derecelerde NGAL gen ekspresyonu olmaktadır (12). NGAL gen ekspresyonu epitel zedelenmesinde (13) ve mikroorganizmalara karşı defansta (14) artar bu durum da inflamatuvar süreçte düzenleyici olduğunu düşündürür. Ayrıca NGAL çok sayıda kanser türünde kötü prognoz göstergesidir (15). NGAL’ın fazla üretilmesi MMP-9’u bağlayarak bozulmasını önler ve MMP-9 enzim aktivitesinin artışına yol açar. MMP-9 bazal membran ve ekstraselüler matriksin bozulmasına ve vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımı yoluyla anjiogenezis, invazyon ve metastazın artmasına neden olur. Ayrıca NGAL hücreler arası iletişimde ve böbrek gelişiminde rol almaktadır (10-12,15).

NGAL akut böbrek yetmezliğinin (ABY) erken evresinde yükselmektedir. Çocuklarda kardiyak cerrahi sonrası ABY gelişen hastalarda postoperatif 2 ve 6. saatlerde NGAL düzeylerinin belirgin yüksek olduğu görülmüştür (13). Yine Kawasaki hastalığının 1,3 ve 6.

haftalarında yüksek saptanan NGAL, Kawasaki hastalığının inflamatuvar bir süreç olduğunu ve nötrofillerin uzun süreli aktivasyonunu desteklemektedir (85). Prematüre yenidoğanların bronkopulmoner displazi ve PDA geliştirenlerinde de NGAL'ın yüksek olduğu görülmüştür (86).

Lipokalin ailesinin bir üyesi olan NGAL küçük ve parçalanmaya dirençli olduğundan, idrarla kolayca atılır ve saptanır. NGAL nefrotoksik ve iskemik hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübülleri ve idrarda birikir (87).

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar ve Hasta Gruplarının Oluşturulması**

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme polikliniğine dispeptik yakınmalar ile başvuran, öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları sonucunda organik nedenlerin dışlanması gereken hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi rutin olarak yapılmaktadır. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinin diğer sık kullanılan endikasyonları arasında üst gastrointestinal sistem kanaması, malabsorpsiyon ön tanısı, yutma güçlüğü, reflü özofajiti ve besin alerjilerinin araştırılması, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda özofagus varislerinin araştırılması, sekonder profilaksisi ve tedavisi, endoskopik gastrotomi hazırlığı yer almaktadır. İşlem sırasında duodenum ikinci kısım, bulbus, antrum, korpus ve özofagustan biyopsi alımı ve antrumdan alınan biyopsi örneklerinden hızlı üreaz testi uygulaması rutin olarak uygulanmaktadır. Tüm bu işlemler için hastadan ve ailesinden sözlü ve yazılı onam alınmaktadır.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Ek-1). Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme Bilim Dalı'na Nisan 2012 ile Haziran 2012 tarihleri arasında dispepsi yakınması ile başvuran ve endoskopi endikasyonu konularak üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan, endoskopik ve histolojik olarak gastrit tanısı alan olgular ve sağlıklı kontroller alındı. Hasta grubunda antrum ve korpustan alınan biyopsi örnekleri patoloji laboratuvarında Hemotoksilen-Eozin ve Giemsa boyama yöntemleriyle değerlendirildi. Olgular *H. pylori* varlığına göre iki gruba ayrıldı.

#### ***Hasta ve kontrol grupları***

Bu klinik çalışmada eşit sayıda olgu içeren üç grup oluşturuldu:

1. Hasta grubu 1 (n=7): Endoskopi ile tanı almış olan *H. pylori* pozitif gastrit hastaları
2. Hasta grubu 2 (n=29): Endoskopi ile tanı almış olan *H. pylori* negatif gastrit hastaları
3. Kontrol grubu (n=37): Başka bir nedenle kan alınacak olan sağlıklı çocuklar

#### **3.2. Hastalardan ve Sağlıklı Çocuklardan Örnek Toplanması**

Pediyatrik Gastroenteroloji ve Beslenme polikliniğine başvuran ve karın ağrısı şikayeti olan her hastada başvuru sırasında tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon

testleri, akut faz reaktanları (C-reaktif protein: CRP, eritrosit sedimentasyon hızı: ESR), serum IgA düzeyi, çölyak antikörleri rutin olarak bakılmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hasta ve ebeveynlerine sözlü ve yazılı bilgi verildikten ve onamları (Ek-2) alındıktan sonra bu rutin tetkikler alınırken bir adet düz tüpe ve bir adet K<sub>2</sub>-EDTA'lı tüpe 1'er mL kan alındı.

Kontrol grubu olarak hastanemiz polikliniklerinde muayene edilen ve herhangi bir tarama için (kan sayımı, tiroid testleri, kan şekeri, hepatit taraması vb.) kan alınması planlanan sağlıklı çocuklar alındı. Bu çocuklara ve ebeveynlerine sözlü ve yazılı bilgi verildikten ve onamları alındıktan sonra (Ek-3) istenilen incelemelerine ek olarak 2 mL (1 mL düz tüp, 1 mL K<sub>2</sub>-EDTA'lı tüp) kan alındı.

### **3.3. Antropometrik Değerlendirme**

Hastaların ve sağlıklı çocukların tam fizik muayeneleri yapıldı ve tümünün vücut ağırlığı, vücut boyu, boya göre ağırlığı (hastanın ağırlığı / aynı boydaki elli persentildeki sağlıklı çocuğun ağırlığı X 100) kaydedildi.

### **3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

Gastrit dışında başka kronik veya otoimmün hastalığı olanlar (diyabet, hiperlipidemi, nefrotik sendrom, otoimmün hepatit, hipotiroidi, çölyak), steroid kullanma öyküsü olanlar, antibiyotik, non steroid antiinflamatuvar, proton pompa inhibitörü kullanmakta olanlar, başka bağırsak hastalığına sahip olanlar (kollajenöz kolit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, eozinofilik kolit) çalışma dışı bırakıldı.

### **3.5. Serumda Neopterin Düzeyinin Ölçülmesi**

Serum NP düzeyi Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile ölçüldü. HPLC; en yaygın olarak kullanılan analitik tekniklerden biridir. Neopterin, eksitasyon dalga boyu 353 nm, emisyon dalga boyu 438 nm özellik gösteren doğal bir flouresan maddedir. Neopterin'in floresan özelliği kullanılarak flouresans dedektör içeren bir HPLC sisteminde analizinin yapıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada sabit faz olarak (250 x 4,6 mm; 5 µm tanecik çapında) C-18 ters-faz kolon kullanıldı; hareketli faz olarak %5 metanol, %95

amonyum fosfat tamponu (20 mmol/L, pH 6) içeren çözelti kullanıldı. Hareketli faz akış hızı 1 mL/dakika olarak uygulandı. Serum örneklerine, HPLC kolonuna verilmeden önce ön işlem uygulandı: 100 µL serum örneğine 10 µL % 50 trikoloro asetik asit ile protein çöktürme yaptırılıp vortekslendi ve 10,300 g'de 10 dakika +4 °C'de santrifüj yapıldı. Süpernatandan 10 µL HPLC cihazına enjekte edildi. Total NP (7,8 dihidroneopterin + neopterin) analizi için 7,8 dihidroneopterin'i neopterine dönüştüren bir oksidasyon basamağı uygulandı. Bu basamakta asidik iodat solusyonu (%5.4 I<sub>2</sub>/%10.8 KI 1M HCl içinde) supernatana ilave edilerek 20 dakika oda ısısında karanlıkta bekletildi. Daha sonra 10,300g'de 10 dakika +4 °C'de santrifüj yapılarak ve 10 µL HPLC cihazına enjekte edildi (88).

### **3.6. Plazma NGAL Düzeyinin Ölçümü**

Plazma NGAL düzeyi; floresans immün ölçüm prensibiyle çalışan Biosite Triage Meter Pro cihazı kullanılarak çalışıldı. NGAL analizi, cihazın bir ölçüm bölgesi içerisinde saptadığı floresans miktarına dayanır. Örnekte analit varlığı sayesinde floresans konjugatların saptama bölgesindeki katı faza bağlanması önlenerek, analit konsantrasyonunun saptanan floresansla ters ilişkili olması sağlanır. Saptanan floresans miktarının az olması, örnekte NGAL konsantrasyonunun yüksek olduğunu gösterir. İşleme test cihazındaki örnek portuna birkaç damla plazma örneğinin konulması ile başlandı. Örnek konulduktan sonra kan hücreleri test cihazında bulunan filtre kullanılarak plazmadan ayrıştırıldı. Örnek floresans antikor konjugatlarıyla reaksiyona girerek kılcal hareket yoluyla test cihazının içinden akıtıldı. NGAL analizi, cihazın bir ölçüm bölgesi içerisinde saptadığı floresans miktarına dayanarak hesaplandı (89).

### **3.7. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel analiz, SPSS Software 16.0'da yapıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi, gözlerde beklenen değerler 5'in altında ise Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Çoklu grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, post hoc test olarak da Mann-Whitney U-testi kullanıldı. İki grup arasındaki bağıntının saptanmasında Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı ve p<0.05 bulunması anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon katsayısının

0.10-0.29 arasında olması zayıf, 0.30-0.49 arasında olması orta ve  $\geq 0.50$  olması güçlü korelasyon varlığı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 36'sı dispeptik yakınması olan hasta ve 37'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 73 çocuk alındı. Hasta grubunun % 25.0'ini (n: 9), kontrol grubunun % 46.0'sını (n: 17) erkek çocuklar oluşturmakta idi (p= 0.104 ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı çocukların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta grubu n (%)	Kontrol grup n (%)
Erkek	9 (%25.0)	17 (%46.0)
Kız	27 (%75.0)	20 (%54.0)
Toplam	36 (%100)	37(%100)

Hasta çocuklarda ortalama yaş  $12.03 \pm 3.86$  yıl (6-17 yaş arası), kontrol grubunda ise  $11.67 \pm 3.65$  yıl (6-17 yaş arası) idi (p= 0.499) (Tablo II). Hasta grubunda ortalama boy  $148.47 \pm 18.68$  cm iken kontrol grubunda boy  $146.70 \pm 20.18$  cm idi (p= 0.745). Hasta grubunda ortalama ağırlık  $43.69 \pm 16.25$  kg iken; kontrol grubunda ağırlık  $42.70 \pm 13.94$  kg idi (p= 0.877). Boya göre ağırlık değerleri ise hastalarda  $106.28 \pm 17.15$  iken sağlıklı çocuklarda  $105.84 \pm 6.43$  idi (p= 0.229) (Tablo 4). Hastaların tümünde fizik muayenede epigastrik hassasiyet mevcuttu, diğer sistem bakılarında özellik yoktu.

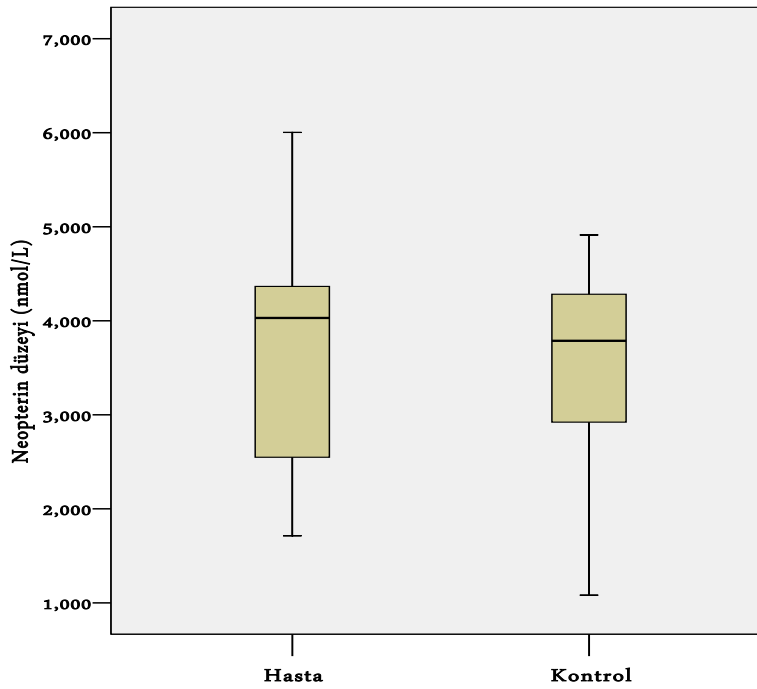
**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri (Ortalama  $\pm$  SD)

Parametre	Hasta grubu	Kontrol grup	p değeri
Yaş (yıl)	$12.03 \pm 3.86$	$11.67 \pm 3.65$	p= 0.499
Ağırlık (kg)	$43.69 \pm 16.25$	$42.70 \pm 13.94$	p= 0.877
Boy (cm)	$148.47 \pm 18.68$	$146.70 \pm 20.18$	p= 0.745
Boya göre ağırlık (%)	$106.28 \pm 17.15$	$105.84 \pm 6.43$	p= 0.229

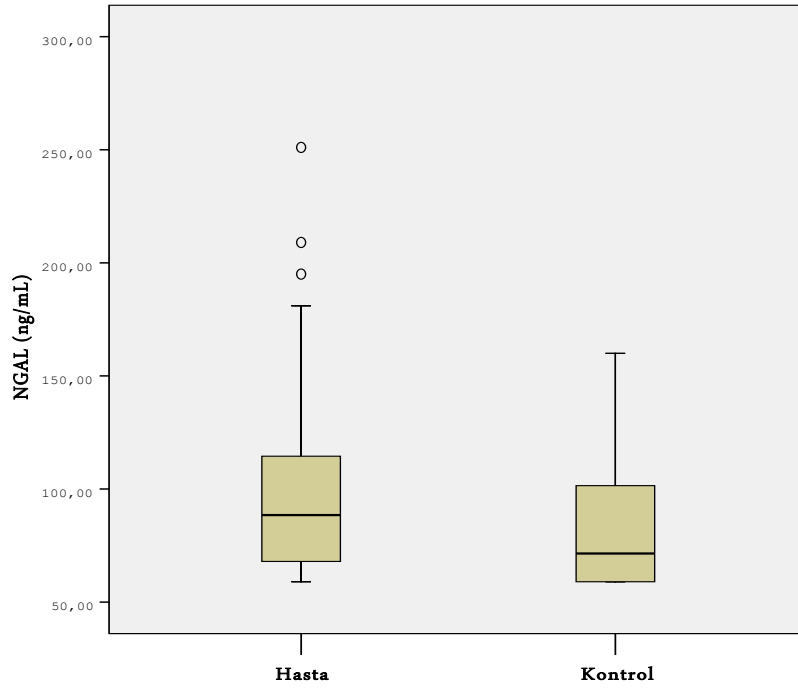
İnvaziv olmayan aktivite belirteçlerine bakıldığında, lökosit ve trombosit sayıları, CRP, ESR, MPV, neopterin ve NGAL serum düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5, Şekil 2 ve Şekil 3).

**Tablo 5.** Çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin invaziv olmayan aktivite belirteçlerinin karşılaştırılması (Ortalama  $\pm$  SD)

Parametre	Hasta grubu	Kontrol Grubu	p değeri
CRP (mg/L)	1.96 $\pm$ 3.63	0.97 $\pm$ 0.91	0.625
ESR (mm/h)	10.62 $\pm$ 7.38	13.25 $\pm$ 2.50	0.106
Lökosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7.75 $\pm$ 2.43	7.66 $\pm$ 2.25	0.668
Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	283.00 $\pm$ 68.70	272.00 $\pm$ 63.50	0.635
MPV (fL)	8.03 $\pm$ 0.93	7.92 $\pm$ 1.17	0.505
Neopterin (nmol/L)	3.58 $\pm$ 1.13	3.47 $\pm$ 1.13	0.664
NGAL (ng/mL)	102.41 $\pm$ 47.65	83.32 $\pm$ 28.35	0.065



**Şekil 2.** Gastrit ve kontrol gruplarında neopterin düzeyleri (p=0.664)



**Şekil 3:** Gastrit ve kontrol gruplarında nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin düzeyleri (p=0.065)

Çalışmaya alınan gastritli çocukların 7'sinde endoskopi sırasında yapılan üreaz testinde ve/veya antral biyopside *H. pylori* saptandı (grup 1). Geri kalan 29 hastada ise *H. pylori* negatif idi (grup 2). *H. pylori* pozitif olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) gastritli hastalarla kontrol grubu (grup 3) arasında boya göre ağırlık açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo IV). Grup 1'in yaş ortalaması her iki gruba göre anlamlı derecede büyük bulundu (p değeri sırasıyla: 0.002 ve 0.003) (Tablo 6).

**Tablo 6.** *Helicobacter pylori* pozitif olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) gastritli hastalarla kontrol grubunda (grup 3) yaş ve boya göre ağırlık değerleri (Ortalama  $\pm$  SD)

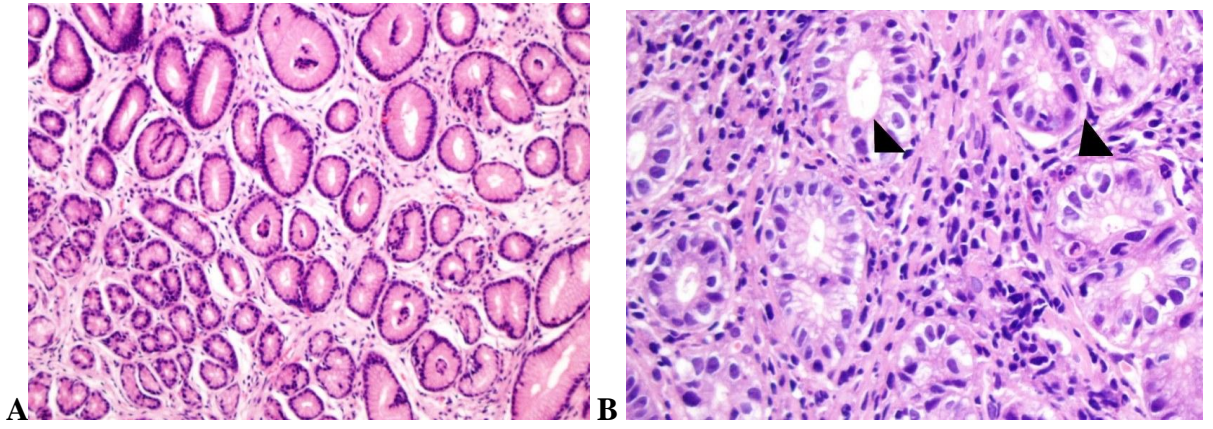
Parametre	Grup 1 (n: 7)	Grup 2 (n: 29)	Grup 3 (n: 37)	p değeri
Yaş (yıl)	15.78 $\pm$ 1.15	11.12 $\pm$ 3.74	11.67 $\pm$ 3.65	1-2 ( <b>0.002</b> ), 1-3 ( <b>0.003</b> ), 2-3 (0.687)
Boya göre ağırlık (%)	115.71 $\pm$ 20.86	104.00 $\pm$ 15.72	105.84 $\pm$ 6.48	1-2 (0.167), 1-3 (0.296), 2-3 (0.067)

Çalışmaya alınan üç grup invaziv olmayan aktivite belirteçleri açısından karşılaştırıldı. Lökosit, trombosit, CRP, ESR, MPV ve neopterin açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7). NGAL düzeyleri, *H. pylori* pozitif olan hasta grubunda ( $146.71 \pm 62.23$  ng/mL) hem *H. pylori* negatif hasta grubundan ( $91.72 \pm 37.40$  ng/mL) hem de sağlıklı kontrollerden ( $83.32 \pm 28.35$  ng/mL) anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 7)

**Tablo 7.** *H. pylori* pozitif olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) gastritli hastalarla kontrol grubunda (grup 3) invaziv olmayan aktivite belirteçlerinin karşılaştırılması (Ortalama  $\pm$  SD)

Parametre	Grup 1 (n: 7)	Grup 2 (n: 29)	Grup 3 (n: 37)	p değeri
CRP (mg/L)	1.30 $\pm$ 1.32	2.12 $\pm$ 3.99	0.96 $\pm$ 0.90	1-2 (0.583), 1-3(0.831), 2-3 (0.508)
ESR (mm/h)	14.00 $\pm$ 10.88	10.00 $\pm$ 6.64	13.25 $\pm$ 2.50	1-2 (0.658), 1-3 (0.806) 2-3 (0.067)
Lökosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	8.81 $\pm$ 3.11	7.49 $\pm$ 2.22	7.66 $\pm$ 2.25	1-2 (0.180), 1-3 (0.497), 2-3 (0.441)
Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	317.28 $\pm$ 84.24	275.10 $\pm$ 63.33	272.34 $\pm$ 63.57	1-2 (0.208), 1-3 (0.187), 2-3 (0.963)
MPV (fL)	7.88 $\pm$ 1.08	8.06 $\pm$ 0.90	7.88 $\pm$ 0.88	1-2 (0.459), 1-3 (0.904), 2-3 (0.335)
Neopterin (nmol/L)	3.28 $\pm$ 0.88	3.65 $\pm$ 1.18	3.47 $\pm$ 1.13	1-2 (0.240), 1-3 (0.495), 2-3 (0.449)
NGAL (ng/mL)	146.71 $\pm$ 62.23	91.72 $\pm$ 37.40	83.32 $\pm$ 28.35	1-2 ( <b>0.012</b> ), 1-3 ( <b>0.004</b> ), 2-3 (0.341)

Gastritli hastalar histopatolojik incelemedeki inflamasyon varlığına göre inflamasyonun olmadığı grup, hafif şiddette gastrit, orta şiddette gastrit ve ciddi şiddette gastrit şeklinde sınıflandırıldığında (Şekil 4) lökosit, CRP, ESR, MPV ve neopterin açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 8). Orta ve ciddi şiddette gastrit grubunda NGAL düzeyleri hem kontrol grubundan hem de inflamasyonu olmayan hasta grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 8). Trombosit sayıları ise orta şiddette gastrit grubunda diğer üç hasta grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 8). Hastalarımızın hiçbirinde atrofi, intestinal metaplazi ve displazi saptanmadı.



**Şekil 4:** Hafif ve şiddetli gastritli iki hastanın histopatolojik görüntüsü (A: Hafif gastrit, Hemotoksilen Eosin x 20, B: Şiddetli gastrit, Hemotoksilen Eosin x 40)

**Tablo 8.** Gastrit şiddetine göre gruplar ile kontrol grubu arasında invaziv olmayan aktivite belirteçlerinin karşılaştırılması (Ortalama ± SD)

Parametre	İnflamasyon yok (n: 7)	Hafif gastrit (n: 15)	Orta gastrit (n: 5)	Ciddi gastrit (n: 9)	Kontrol (n:37)
CRP (mg/L)	0.71 ± 0.80	1.89 ± 4.14	3.86 ± 4.23	2.00 ± 3.82	0.97 ± 0.90
ESR (mm/h)	6.71 ± 2.69	10.28 ± 6.91	18.00 ± 8.45	8.57 ± 8.38	15.80 ± 6.09
Lökosit (10 <sup>3</sup> /µL)	6.98 ± 7.92	7.92 ± 2.77	7.78 ± 2.06	8.04 ± 3.02	7.66 ± 2.25
Trombosit (10 <sup>3</sup> /µL)*	248.14 ± 62.11	265.06 ± 58.71	374.20 ± 67.24	290.77 ± 50.79	271.31 ± 65.8
MPV (fL)	8.71 ± 0.97	8.08 ± 0.63	7.02 ± 0.49	7.97 ± 110	7.88 ± 0.88
Neopterin (nmol/L)	3.39 ± 1.23	3.55 ± 1.24	3.02 ± 1.40	4.12 ± 0.39	3.47 ± 1.13
NGAL (ng/mL)**	72.42 ± 18.88	95.20 ± 42.10	134.20 ± 56.27	120.11 ± 55.78	83.32 ± 28.35

\*p değeri: İnflamasyon yok - orta şiddette gastrit grubu (0.019); hafif şiddette gastrit - Orta şiddette gastrit (0.006); orta şiddette gastrit - ciddi şiddette gastrit (0.028).

\*\* p değeri: İnflamasyon yok - orta şiddette gastrit grubu (0.030); inflamasyon yok - ciddi şiddette gastrit grubu (0.023), kontrol grubu - orta şiddette gastrit grubu (0.034); kontrol grubu - ciddi şiddette gastrit grubu (0.020).

Gastrit şiddetine göre çalışmada değerlendirilen parametrelerin ilişkisi araştırıldığında, gastrit şiddeti ile trombosit sayısı ve NGAL düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görüldü (Tablo 9).

**Tablo 9.** Gastrit şiddetine göre klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

	Yaş	Lökosit	Trombosit	MPV	Albumin	ESR	CRP	Neopterin	NGAL
<b>Gastrit şiddeti</b>	.124	.147	<b>.372*</b>	-.303	-.257	.131	.104	.140	<b>.452**</b>

\* 0,05 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı, \*\* 0,01 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı

Gastritli hasta grubunda yaş ile hemoglobin; hemoglobin ile albümin arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca ESR ve CRP ile lökosit ve trombosit sayısı arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Yine ESR ile CRP arasında da pozitif korelasyon bulundu (Tablo 10). NGAL ile lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon izlendi. Boya göre ağırlık, ALT ve neopterin ile hiçbir laboratuvar parametresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Tablo 10.** Gastritli hastalarda antropometrik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonları

	<b>Hb</b>	<b>Lökosit</b>	<b>Tromb</b>	<b>MPV</b>	<b>ALT</b>	<b>Alb</b>	<b>ESR</b>	<b>CRP</b>	<b>Neopterin</b>	<b>Yaş</b>
<b>Lökosit</b>	-0.090									
<b>Trombosit</b>	-.168	.297								
<b>MPV</b>	.310	-.095	<b>-.328*</b>							
<b>ALT</b>	-.192	.201	-.006	.010						
<b>Albümin</b>	<b>.414*</b>	-.066	.046	.234	.013					
<b>ESR</b>	-.256	<b>.614**</b>	<b>.744**</b>	-.211	.119	.083				
<b>CRP</b>	-.083	<b>.424**</b>	<b>.510**</b>	-.273	.074	.047	<b>.581**</b>			
<b>Neopterin</b>	-.207	-.035	-.149	.043	-.029	-.024	-.033	.085		
<b>Yaş</b>	<b>.456**</b>	-.152	-.117	.257	-.422	.204	-.163	-.133	-.240	
<b>NGAL</b>	-.010	<b>.318*</b>	.175	-.264	-.045	-.061	.052	.273	-.043	.165

\* 0,05 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı, \*\* 0,01 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada gastriti olan çocuklar ile kontrol grubu arasında hem neopterin hem de NGAL düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. *H. pylori* varlığının ve gastrit şiddetinin de neopterin düzeyi üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Serum NGAL düzeyi ise *H. pylori* pozitif hasta grubunda hem negatif olan gruptan hem de sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca, NGAL düzeyi ile gastrit şiddeti arasında da pozitif korelasyon tespit edildi. Bu çalışma ile literatürde ilk kez gastritin çocuklardaki serum neopterin ve NGAL düzeyleri üzerine etkisi incelenmiştir.

### **İnvaziv olmayan inflamasyon belirteçlerinin gastrit ve *Helicobacter pylori* ile ilişkisi**

Çalışmada inflamasyonu olmayan vakalara göre histopatolojik olarak hafif, orta, ciddi derecede gastriti olan hastalarda trombosit sayıları anlamlı olarak yüksek saptandı (trombosit sayıları sırasıyla:  $248.14 \pm 62.11$ ,  $265.06 \pm 58.71$ ,  $374.20 \pm 67.24$ ,  $290.77 \pm 50.79 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Gastrit şiddeti ile de trombosit sayısı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi. Bu çalışmada ayrıca, gastritli çocuklarda diğer invaziv olmayan aktivite belirteçleri olan ESR, CRP, MPV, lökosit sayısının kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı.

Literatürde gastrit ve *H. pylori* varlığında akuz faz reaktanlarındaki değişimi inceleyen erişkin çalışmalarının sonuçları birbiri ile çelişkilidir. Nseir ve arkadaşlarının uzun dönem statin tedavisinin gastrit üzerine etkisini incelediği erişkin çalışmasında ciddi gastritli hastaların daha yüksek oranda *H. pylori* pozitifliği olduğu ve serum CRP düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (90). Boehme ve arkadaşları tip 2 diyabetli hastalarda artmış CRP düzeylerinin ve lökosit sayısının ciddi aktif gastrik inflamasyonu göstermede pozitif prediktif değerinin yüksek olduğunu saptamışlardır (91). Koşan ve arkadaşları *H. pylori* kolonizasyonu üzerine endojen kortizolün etkilerinin inceledikleri çalışmalarında *H. pylori* pozitif ve negatif olan iki grup arasında CRP ve ESR'nin anlamlı fark göstermediğini belirtmişlerdir (92). Seung Ha Park ve arkadaşları *H. pylori* eradikasyonunun metabolik ve inflamatuvar parametreler üzerine etkisini incelemişler ve lökosit sayıları ile CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır (93). Topal ve arkadaşları *H. pylori* gastritinde MPV seviyelerini incelemişler ve *H. pylori* yoğunluğunun ve gastrik mukoza inflamasyon şiddetinin MPV düzeyleri üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığını bulmuşlardır (94). Çalışmamızda da çocuklarda gastrit derecesi ile lökosit, CRP, ESR ve

MPV arasında anlamlı ilişki saptanmadı; gastritin şiddeti arttıkça trombosit sayısının arttığı görüldü. Bu çalışma ile literatürde ilk kez çocuklarda gastrit ile lökosit, trombosit sayısı, ESR, CRP ve MPV arasındaki ilişki incelenmiştir.

### **Gastrointestinal sistem ve neopterin**

Literatürde serum neopterin düzeyi ile gastrointestinal sistem ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda erişkin çalışması bulunmaktadır. Erişkin yaş grubundaki hastalarda yapılan bir çalışmada, kronik pankreatitli hastalarda serum NP seviyelerinin, pankreas tümörü ve akut pankreatit olanlara göre belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur (95). Crohn hastası erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise idrar NP düzeyinin orta şiddette hastalıkta spesifitesinin yüksek ve sensitivitesinin düşük olduğu saptanmıştır (96). Ünal ve arkadaşları gastrik kanserde serum NP seviyelerinin yüksek olmasının bağımsız prognostik belirleyici olarak kullanılabileceğini, bu NP seviyeleri ile gastrik kanser evresi, duvar invazyonu, metastatik lenf nodu sayısı, yüksek serum CRP düzeyleri ve beklenen yaşam süresi arasında anlamlı korelasyon olduğunu saptamışlardır (97).

Farklı karaciğer hastalıklarında da neopterin düzeyinin çalışıldığı çok sayıda araştırma yapılmıştır. Özellikle karaciğer transplantasyonunda rejeksiyon göstergesi olarak, hepatit B, hepatit C, alfa 1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinomalı hastalarda serum neopterin düzeyleri artmaktadır (98-103). Wilmer ve arkadaşlarının farklı etyolojilere bağlı karaciğer hastalığı olan hastaları içeren çalışmalarında, etyolojiden bağımsız olarak karaciğer hastalığının şiddeti arttıkça serum neopterin düzeyinin arttığı gözlenmiş; siroz gelişiminde makrofaj aktivasyonunun önemli olduğu sonucuna varılmıştır (98). Ayrıca bu çalışmada en yüksek neopterin değerinin hepatosellüler kanserli hastalarda görüldüğü, kanser hücrelerinin bu artış üzerine direkt etkisi olup olmadığının araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Bir başka erişkin çalışmasında Homann ve arkadaşları alkole bağlı sirozda NP ve interlökin-8 seviyelerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlar ancak istatistiksel anlamlılık saptamamışlardır (104). Çalışma süresince 6 hasta ölmüş ve bu hastalarda serum NP seviyelerinin anlamlı yüksek olduğu saptanarak yüksek serum NP seviyelerini ölüm riskinin özellikle de infeksiyon ilişkili mortalitede bağımsız belirleyicisi olarak belirtmişlerdir (104). Daha önceki çalışmalarda neopterin serum düzeyinin boya göre ağırlığın artması ile beraber artabileceği belirtilmiş olmasına

karşın biz çalışmamızda fark saptamadık, bu da başka bir değişkenden çalışma sonuçlarımızın etkilenmemiş olması açısından önemliydi.

Çocuklarda gastrointestinal sistem hastalıklarında neopterin düzeyinin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu hepatit B hastası olan çocukları içeren bir çalışmada, serum neopterin düzeylerinin sirozlu ve kronik hepatitli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (101). Bir başka çocukluk çağı çalışmasında, anne sütü ile beslenen bebeklerde özofagus dismotilitesinin iyileşmesi ile beraber idrar NP seviyelerinin de azaldığı (105), diğer bir çalışmada ise, fekal NP seviyelerinin yüksek olmasının çocuklardaki büyüme ile ters korelasyon gösterdiği saptanarak fekal NP'nin intestinal inflamasyonun bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (106).

### **Gastrit, *Helicobacter pylori* ve neopterin**

Literatürde gastrit ile neopterin düzeyi arasında ilişki olup olmadığını araştıran erişkin veya çocukluk çağı çalışması bulunmamaktadır. *Helicobacter pylori* ile neopterin ilişkisi iki erişkin çalışmasında incelenmiştir. İlk çalışmada, gastrik sıvıda NP düzeyleri ölçülmüş; endoskopide gastrik sıvısı safıralı olan hastaların NP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ve gastrik sıvıda artmış NP seviyelerinin duodenogastrik reflüyü gösterebileceği ileri sürülmüştür (107). Bu çalışmada *H. pylori* ile NP düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. İkinci çalışmada ise, Ledochowski ve arkadaşları, 425 sağlıklı bireyin kanında *H. pylori* serokonversiyonuna ve serum NP düzeylerine bakmışlardır. Kanda *H. pylori* pozitif saptanan grupta serum NP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kanda *H. pylori* pozitif olan gruba, ek olarak üre nefes testi yapılmış ve üre nefes testinde *H. pylori* saptananlar ile saptanmayanlar arasında serum NP düzeylerinde fark bulunmamıştır. *H. pylori*'nin gastrointestinal sistemdeki varlığının sonucu değiştirmemesi nedeni ile “*H. pylori*'nin hücrel immüniteyi uzun dönemli olarak etkilediği” sonucuna varılmıştır (108). Çocukluk çağında bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda serum neopterin düzeyleri gastritli çocuklarda kontrol grubundan farklı saptanmamıştır (p= 0.664). Yüksek NP düzeyleri özellikle intrasellüler bakterilerle oluşan infeksiyonlarda, savunmadan sorumlu primer lenfokin IFN-gamma olduğundan dolayı görülmektedir (79), bu nedenle çalışmamızda farklı saptanmamış olabilir. Ek olarak “T-helper 1” (Th-1) sisteminin aktivitesi

sonucu IFN gamma salgılanması; bunun da makrofajlardan neopterin salınımını artırması nedeniyle, neopterin, Th-1 sistem aktivitesinin karakteristik göstergesidir (109). Gastrik inflamasyon sürecinin erken evrelerinde Th-1 sistemi yerine Th-2 sistemi aktivasyonu söz konusu olabilir ve bu da gastritli hastalarda neopterin artışı olmamasının nedeni olabilir (110). Son olarak, Ledochowski ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarına dayanılarak, hastalarımızın çocukluk çağında olması nedeniyle, *H. pylori* infeksiyonunun süresinin kısa olduğu ve serum NP düzeylerinin yükselmesini sağlayamadığı söylenebilir (108).

### **Gastrointestinal sistem ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin**

Literatürde serum NGAL düzeyi ile gastrointestinal sistem ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda erişkin çalışması bulunmaktadır. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin normal mide ve kolon mukozalarından az miktarda salındığı, inflamatuvar, premalign ve malign kolorektal hastalıklarda, özellikle yüzeysel ülser alanlardan çok miktarda sentezlendiği, bakteriyel ürünlerin temizlenmesi görevini yaparak önemli bir antiinflamatuvar rol oynadığı belirtilmiştir (111). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin akciğer, kolon ve pankreas adenokarsinomlarında arttığı, renal hücreli karsinomda ve prostat kanserinde ise artmadığı saptanmıştır (112). Oikonomou ve arkadaşları serum NGAL'in hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığında CRP ve ESR'ye göre daha iyi bir aktivite belirteci olduğunu bulmuşlardır (113). Buna karşın Nielsen ve arkadaşları serum NGAL düzeyinin ülseratif kolitte hastalık şiddetini göstermede anlamlı olmadığını ancak dışkı NGAL miktarının hastalık şiddetini tespit etmede güvenilir olduğunu belirtmişlerdir (114). Sirozlu hastalarda yapılan bir çalışmada, böbrek fonksiyon bozukluğunun etyolojisinin saptanmasında idrar NGAL seviyelerinin yol gösterici olabileceği belirlenmiştir (115). Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada serum NGAL seviyelerinin erken dönemden itibaren şiddetli akut pankreatit vakalarında hafif-orta akut pankreatite göre anlamlı daha yüksek seyrettiği ve yüksek NGAL seviyelerinin çoklu organ yetmezliği ve fatal sonuçlar için öngörücü olduğu saptanmıştır (116).

Literatürde çocukluk çağında serum NGAL seviyeleri renal fonksiyon bozukluğu dışındaki hastalıklarda kısıtlı çalışılmıştır. Literatürde kistik fibrozis, Kawasaki hastalığı, Down Sendromu, ciddi bakteriyel enfeksiyon, sistemik lupus eritematozis ve beta talasemi majörde serum NGAL seviyelerinin arttığını gösteren birer adet çocukluk çağı çalışması

mevcuttur (117-122). Ayrıca Manfredi ve arkadaşları inflamatuvar bağırsak hastalıklarında üriner NGAL seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır (123).

### **Gastrit, *Helicobacter pylori* ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin**

Literatürde gastrit ile NGAL düzeyi arasında ilişki olup olmadığını araştıran sadece iki erişkin çalışması mevcut olup çocukluk çağı çalışması bulunmamaktadır. Alpizar ve arkadaşları *H. pylori* ile infekte hastalarda hem gastritli dokuda hem de normal gastrik mukozada NGAL ekspresyonunun daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (124). Wang ve arkadaşları ise sağlıklı mide mukozasında NGAL ekspresyonunun olmadığını, gastritlerde ancak lamina propriyayı infiltre eden nötrofil varlığında ve gastrik ülserde nekroz odağında nötrofil olduğunda NGAL ekspresyonu olduğunu, displazi gösteren hastaların ise tümünde ekspresyonun olduğunu belirtmişler ve bu değerlerin hastaların serum NGAL seviyeleri ile korele olduğunu saptamışlardır (125). Bizim çalışmamızda gastriti olan çocuklar ile kontrol grubu arasında NGAL düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ancak NGAL düzeyleri, *H. pylori* pozitif olan hasta grubunda hem *H. pylori* negatif hasta grubundan hem de sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca, orta ve ciddi şiddette gastrit grubunda NGAL düzeyleri hem kontrol grubundan hem de inflamasyonu olmayan hasta grubundan anlamlı olarak yüksekti. Gastrit şiddeti ile NGAL düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç çocukluk çağı gastritlerinin nötrofil açısından zengin olduğu inflamasyonun henüz erken aşamasında olmasıyla ilişkili olabilir. Ancak *H. pylori* pozitif ve *H. pylori* negatif gastritli mide doku örneklerinde nötrofil ve NGAL ekspresyonu çalışılan, bu verileri serum değerleri ile karşılaştıran ve daha geniş vaka sayıları içeren çocukluk çağı çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Benzer şekilde *H. pylori* pozitif olan gruptaki hasta sayısının kısıtlı olması da çalışmamızın kısıtlı yönüdür. Bu çalışmada neopterin salgılanmasını indükleyen sitokinlerin çalışılmamış olması diğer bir kısıtlı yönüdür. Hastaların mide biyopsi örneklerinde NGAL ekspresyonu çalışılmamış olması da serum düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi yapılamadığından kısıtlı bir yönüdür.

Bu çalışmanın güçlü yönü gastritli çocuklarda literatürde ilk kez serum neopterin ve NGAL düzeyinin çalışılmış olması ve bu düzeylerin *H. pylori* varlığı, diğer akut faz göstergeleri ve gastritin şiddeti ile kıyaslanmış olmasıdır.

## **6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER**

Bu çalışma ile literatürde ilk kez gastritin çocuklardaki serum neopterin ve NGAL düzeyleri ve diğer akut faz reaktanları üzerine etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada ortaya konan bulgulardan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Gastriti olan çocuklar ile kontrol grubu arasında neopterin ve NGAL seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı (neopterin düzeyleri sırasıyla,  $3.58 \pm 1.13$  ve  $3.47 \pm 1.13$  nmol/L) (NGAL seviyeleri sırasıyla,  $102.41 \pm 47.65$  ve  $83.32 \pm 28.35$  ng/mL).
2. *H. pylori* varlığının ve gastrit şiddetinin neopterin düzeyi üzerine etkisi olmadığı görüldü.
3. NGAL düzeyleri, *H. pylori* pozitif olan hasta grubunda ( $146.71 \pm 62.23$  ng/mL) hem *H. pylori* negatif hasta grubundan ( $91.72 \pm 37.40$  ng/mL) hem de sağlıklı kontrollerden ( $83.32 \pm 28.35$  ng/mL) anlamlı olarak yüksek bulundu.
4. Gastrit şiddeti ile serum NGAL düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (r: 0.452, p<0.01)
5. Gastrit şiddeti ile trombosit sayısı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi (r: 0.372, p<0.05).
6. Çocuklarda gastrit şiddeti ile ESR, CRP, MPV ve lökosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın bulguları ışığında ileriye yönelik olarak yapılması uygun olacak araştırma konuları şöyle sıralanabilir:

1. Neopterin düzeyini etkilediği bilinen interferon gamma, TNF alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin gastritli hastalarda çalışılması, mekanizmanın açıklanması açısından önemli olabilir.
2. Mide içeriğinde neopterin düzeyi bakılarak gastrit şiddeti ile ve *H. pylori* varlığı ile ilişkisi araştırılabilir.
3. Mide dokusunda NGAL ekspresyonu bakılarak gastrit şiddeti ile NGAL ilişkisi ve midedeki ekspresyonun serum düzeyi ile korele olup olmadığı incelenebilir.
4. Peptik ülserli hastalarda ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalarda ortaya çıkan eroziv gastritte invaziv olmayan belirteçler çalışılabilir ve hastalık şiddeti ile ilişkisi incelenebilir.
5. *Helicobacter pylori* ve Cag A bakılarak, Cag A varlığının serum neopterin ve NGAL seviyesi üzerine etkisi incelenebilir.

## **7. KAYNAKLAR**

1. Samra S, Czinn B, Czinn SJ. Peptic Ulcer Disease in Children. In: Kliegman RM, Stanton BF, ST Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders: Elsevier, 2011:1291-1294.
2. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 2001;26:319-329.
3. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of NP derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003;52:313-321.
4. Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. *Exp Dermatol* 1999;8:167-176.
5. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab* 2002;3:175-187.
6. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, et al. Neopterin as a marker for activation of cellular immunity: immunological basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989;27:81-141.
7. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;101:1-6.
8. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:136-142.
9. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-2543.
10. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996;38:414-420.
11. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 2010;15:419-428.
12. Devarajan P. Biomarkers fort he early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:194-200.

13. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionch CY, et al. NGAL: biomarker of acute kidney injury and other conditions. *Int Urol Nephrol* 2010;42:141-150.
14. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;11:R127.
15. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997;45:17-23.
16. Rowland M, Bourke B, Drumm B. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider P, Vergani GM. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Vol 1. Hamilton: BC Decker Inc, 2008:140-151.
17. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updates Sydney system. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-1181.
18. Owen DA. Gastritis and carditis. *Mod Pathol* 2003;16:325.
19. Prieto G, Polanco I, Larrauri J, Rota L, et al. *Helicobacter* infection in children: clinical, endoscopic, and histologic correlations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:420-425.
20. Yeung CK, Fu KH, Yuen KY, Ng WF, et al. *Helicobacter pylori* and associated duodenal ulcer. *Arch Dis Child* 1990;65:1212-1216.
21. Sherman PM. Peptic ulcer disease in children. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:707-725.
22. Kobel FB, Barbero GJ. Gastric secretion in infancy and childhood. *Gastroenterology* 1967;52:1101-1112.
23. Baron JH. Studies of basal acid output with an augmented histamine test. *Gut* 1963;4:136-144.
24. Mohammed R, Hearn JB, Cream GP. Gastric acid secretion in children with duodenal ulceration. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:289-292.

25. Mertz-Nielsen AJH, Frokiare H, Bukhave K, Rask-Madsen J. Gastric bicarbonate secretion and release of prostaglandin E2 are increased in duodenal ulcer patients but not in *Helicobacter pylori* positive healthy subjects. Scand J Gastroenterol 1996;31:38-43.
26. Younan R, Pearson J, Allen A, Venables C. Changes in the structure of the mucus gel on the stomach in association with peptic ulcer disease. Gastroenterology 1982;82:827-831.
27. Rasquin-Weber A. Disorders of the stomach and duodenum. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D (eds). Pediatric Clinical Gastroenterology. St Louis, Mosby-Year Book Inc, 1995;174-215.
28. Meyer RA, McGinley D, Posalaky Z. Effects of aspirin on tight junction structure on the canine gastric mucosa. Gastroenterology 1986;91:1390-1395.
29. Imhof MCO, Ohmann C, Hartwig A, Thon KP, et al. Which peptic ulcers bleed? Results of a case-control study group. Scand J Gastroenterol 1997;32:131-138.
30. Taylor IL. Gastrointestinal hormones in the pathogenesis of peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol 1984;13:355-382.
31. Rotter JJ, Sones JQ, Samloff IM, Richardson CD, et al. Duodenal ulcer disease associated with elevated serum pepsinogen I: an autosomal inherited disorder. N Engl J Med 1979;300:63-66.
32. Oderda G, Vaira D, Dell'Olio D, Holton J, et al. Serum pepsinogen I and gastrin concentrations in children positive for *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol 1990;43:762-765.
33. Liebman WM. Gastric acid secretion and serum gastrin levels in children with recurrent abdominal pain, gastric and duodenal ulcers. J Clin Gastroenterol 1980;2:243-246.
34. Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. N Engl J Med 1987;316:1557-1561.
35. Blecker U, Mehta DI, Vandenplas Y. Sex-ratio of *Helicobacter pylori* infection in childhood. Am J Gastroenterol 1994;89:243.

36. Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, Zimmermen SE, et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995;96:211-215.
37. Hollander D, Tarnawski A. Dietary essential fatty acids and the decline in peptic ulcer disease-a hypothesis. *Gut* 1986;27:239-242.
38. Dial EJ, Lichtenberger LM. The extraction of antiulcer activity from bovine milk and a possible explanation for its mechanism of action. *Gastroenterology* 1986;90:1394-1396.
39. Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, ve ark. Üst gastrointestinal kanama ile gelen çocuklarda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Klinik Gelişim* 1998;11:465-468.
40. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1311-1315.
41. Summary of the NIH consensus. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Md Med J* 1994;43:923-924.
42. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1994;61:1-241.
43. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-741.
44. Rowland M, Bourke B, Drumm B. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Ontario: BC Decker Inc, 2004:491-512.
45. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 1994;107:1671-1674.
46. Leung WK, Siu KKL, Kwok CKL, Chan SY, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implications in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2881-2884.
47. Us D, Hascelik G. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998;37:148-180.

48. Ozen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:398-404.
49. Hunt RH. The protective role of gastric acid. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:34-39.
50. Bode G, Malferthainer P, Lehnardt G, Ditschuneit H. Virulence factors of *Helicobacter pylori* ultrastructural features. In: Malferthainer P, Ditschuneit H (eds). *Helicobacter pylori*, Gastritis and peptic ulcer. Berlin:Springer, 1990;63-73.
51. Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:169-182.
52. Hassal E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991;36:417-423.
53. Soylu ÖB, Öztürk Y, Özer E. Alpha-defensin expression in the gastric tissue of children with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis: an immunohistochemical study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:474-477.
54. Öztürk Y, Özer E, Lebe B, Bekem Ö, et al. Immunohistochemical evaluation of p53 expression and proliferative activity in children with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:467-470.
55. Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987;316:1557-1561.
56. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-363.
57. Goggin N, Rowland M, Imrie C, Walsh D, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. *Arch Dis Child* 1998;79:502-505.
58. Öztürk Y, Büyükgebiz B, Özer E, Arslan N, et al. Resolution of *Helicobacter pylori* associated granulomatous gastritis in a child after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:286-287.
59. Gormally SM, Kierce BM, Daly LE, Bourke B, et al. Gastric metaplasia and duodenal ulcer in children infected by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;38:513-517.

60. Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:449-490.
61. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, et al. A model of gastric cancer epidemiology. Lancet 1975;2:58-60.
62. Öztürk Y, Büyükgebiz B, Arslan N, Özer E. Antral glandular atrophy and intestinal metaplasia in children with *Helicobacter pylori* infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:96-97.
63. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, et al. *Helicobacter pylori* infection the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-789.
64. Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: From aetiology to treatment. Lancet Oncol 2002;3:97-104.
65. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, et al. Helicobacters and extragastric diseases. Helicobacter 2009;14:58-68.
66. Soylu ÖB, Özturk Y. *Helicobacter pylori* infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children. European J Pediatr 2008;167:557-562.
67. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. The European Helicobacter Study Group (EHSg). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-781.
68. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of *H. pylori* infection. Clin Microbiol Infect 2003;9:489-496.
69. Bahu MGS, Silveira TR, Maguilnick I, Kulczynski JU. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:217-222.
70. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:229-247.
71. Levin DA, Watermayer G, Mohamed N, Epstein DP, et al. Evaluation of a locally produced rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. S Afr Med J 2007;97:1281-1284.
72. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant disease. Crit Rev Clin Lab Sci 1992;29:307-341.

73. Weiss G, Widner B, Zoller H, Schobersberger W, et al. Immune response and iron metabolism. *Bri J Anaesthesia* 1998;81:6-9.
74. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In: Sayral S.B, Acıcan T, eds. *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003:21–33.
75. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress and apoptosis in HIV infection. *Biochem Pharmacol* 1997;53:755–763.
76. Neopterin in clinical medicine. *Lancet* 1988;1:509-511.
77. Murr C, Bergant A, Widschwendter M, Heim K, et al. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. *Clin Chem* 1999;45:1998-2004.
78. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and NP as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:398–404.
79. Hausen A, Fuchs D, Reibnegger G. Neopterin in clinical use. *Pteridine* 1989;1:3-10.
80. Yuksekol I, Ozkan M, Akgul O, Tozkoparan E, et al. Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:771-776.
81. Akbulut H, Çelik A, Akbulut P, Yuce P et al. Neopterin level in patients with brucellosis. *J Infect*. 2005;51:281-6.
82. Horak E, Gassner I, Sölder B, Wachter H, et al. Neopterin levels and pulmonary tuberculosis in infants. *Lung* 1998;176:337-344.
83. Schennach H, Mayersbach P, Schönitzer D. Increased prevalence of IgM antibodies to Epstein-Barr virus and Parvovirus B19 in blood donations with above-normal neopterin concentration. *Clin Chem* 1994;40:2104-2105.
84. Fuchs D, Jager H, Popescu M, Reibnegger G, et al. Immune activation markers to predict AIDS and survival in HIV-1 seropositives. *Immunol Lett* 1990;26:75-80.
85. Biezeveld MH, van Mierlo G, Lutter R, Kuipers IM, et al. Sustained activation of neutrophils in the course of Kawasaki disease: an association with matrix metalloproteinases. *Clin Exp Immunol* 2005 Jul;141(1):183-188.
86. Capoluongo E, Vento G, Lulli P, Di Stasio E, et al. Epithelial lining fluid neutrophil-gelatinase-associated lipocalin levels in premature newborns with bronchopulmonary dysplasia and patency of ductus arteriosus. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:173-179.

87. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610-621.
88. Flavall EA, Crone EM, Moore GA, Giese SP. Dissociation of neopterin and 7,8-dihydroneopterin from plasma components before HPLC analysis. *J Chromatogr B* 2008;863:167-171.
89. Cavalier E, Bekaert AC, Carls A, Legrand D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determined in urine with the Abbott Architect or in plasma with the Biosite Triage? The laboratory's point of view. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:339-341.
90. Nseir W, Khateeb J, Tatour I, Haiek S, et al. Long-term statin therapy affects the severity of chronic gastritis. *Helicobacter* 2010;15:510-515.
91. Boehme MW, Autschbach F, Ell C, Raeth U. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus a cross-sectional study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:643-648.
92. Koşan B, Yüksel O, Ustün I, Köklü S, et al. Role of endogenous cortisol on *Helicobacter pylori* colonization. *Clin Biochem* 2008;41:917-919.
93. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, et al. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters. *J Natl Med Assoc* 2005;97:508-513.
94. Topal F, Karaman K, Akbulut S, Dincer N, et al. The relationship between mean platelet volume levels and the inflammation in *Helicobacter pylori* gastritis. *J Natl Med Assoc* 2010;102:726-730.
95. Piecuch J, Rudzki M, Orkisz W, Swietochowska E, et al. Neopterin a potential factor for differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2008;55:258-261.
96. Halme L, von Smitten K, Stenman S, Turpeinen U, et al. Concentrations of pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), acute phase proteins, and neopterin in Crohn's disease. Comparison with clinical disease activity and endoscopical findings. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:359-366.
97. Unal B, Kocer B, Altun B, Surmeli S, et al. Serum neopterin as a prognostic Indicator in patients with gastric carcinoma. *J Invest Surg* 2009;22:419-425.

98. Wilmer A, Nolchen B, Tilg H, Herold M, et al. Serum neopterin concentrations in chronic liver disease. *Gut* 1995; 37:108-112.
99. Kalkan A, Ozden M, Akbulut H. Serum neopterin levels in patients with chronic hepatitis B. *Jpn J Infect Dis* 2005;58: 107-109.
100. Demirtürk N, Demirdal T, Aktepe OC, Aykın N, et al. Serum neopterin levels in patients with HBV infection at various stages, *Hepatogastroenterology* 2007;54:903-905.
101. Gülcan EM, Tirit I, Anil A, Adal E, et al. Serum neopterin levels in children with hepatitis-B-related chronic liver disease and its relationship to disease severity, *World J Gastroenterol.* 2008;14:6840-6843.
102. Kılıç D, Boyunağa H, Kaygusuz S, Akgül E, et al. Neopterin levels in nonreplicative HBV carriers. *Hepato Res* 2002;24:18
103. Schaefer CJ, Kossen K, Lim SR, Lin JH, et al. Danoprevir monotherapy decreases inflammatory markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55: 3125-3132.
104. Homann C, Benfield TL, Graudal NA, Garred P. Neopterin and interleukin-8-prognosis in alcohol-induced cirrhosis. *Liver* 2000;20:442-449.
105. Levine JJ, Trachtman H, Gold DM, Pettei MJ. Esophageal dysmotility in children breast-fed by mothers with silicone breast implants. Long-term follow-up and response to treatment. *Dig Dis Sci* 1996;41:1600-1603.
106. Campbell DI, McPhail G, Lunn PG, Elia M, et al. Intestinal inflammation measured by fecal neopterin in Gambian children with enteropathy: association with growth failure, *Giardia lamblia*, and intestinal permeability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:153-157.
107. Melichar B, Malirova E, Bures J, Komarkova O, et al. Gastric juice neopterin in *Helicobacter pylori* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995;10:335-338.
108. Ledochowski M, Widner B, Fuchs D. *Helicobacter pylori* and chronic immune activation. *Am Heart J* 2000;139:925-926.
109. Fuchs D, Reibnegger WEG, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992;29:307-341.

110. Mangge H, Freytag F, Almer G, Weghuber D, et al. Serum neopterin is not increased in obese juveniles. *J Obes* 2011;946795.
111. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996;38:414-420.
112. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J* 1999;31:433-441.
113. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Theodoridou C, Karangelis D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology of inflammation, established markers, and disease activity. *J Gastroenterol* 2012;47:519-530.
114. Nielsen OH, Gionchetti P, Ainsworth M, Vainer B, et al. Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999 Oct;94(10):2923-2928.
115. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:267-273.
116. Chakraborty S, Kaur S, Muddana V, Sharma N, et al. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2050-2059.
117. Ratjen F, Hartog CM, Paul K, Wermelt J, et al. Matrix metalloproteases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. *Thorax* 2002;57:930-934.
118. Biezeveld MH, van Mierlo G, Lutter R, Kuipers IM, et al. Sustained activation of neutrophils in the course of Kawasaki disease: an association with matrix metalloproteinases. *Clin Exp Immunol* 2005;141:183-188.
119. Dogliotti G, Galliera E, Licastro F, Porcellini E, et al. Serum neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL) levels in Down's syndrome patients. *Immun Ageing* 2010;16:7.

120. Irwin AD, Marriage F, Mankhambo LA, Group IS, et al. Novel biomarker combination improves the diagnosis of serious bacterial infections in Malawian children. *BMC Med Genomics* 2012;5:13.
121. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, Passo MH, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum* 2009;60:2772-2781.
122. Roudkenar MH, Halabian R, Oodi A, Roushandeh AM, et al. Upregulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL/Lcn2, in beta-thalassemia patients. *Arch Med Res* 2008;39:402-407.
123. Manfredi MA, Zurakowski D, Rufo PA, Walker TR, et al. Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1091-1096.
124. Alpízar-Alpízar W, Laerum OD, Illemann M, Ramírez JA, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL/Lcn2) is upregulated in gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Arch* 2009;455:225-233.
125. Wang HJ, He XJ, Ma YY, Jiang XT, et al. Expressions of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gastric cancer: a potential biomarker for prognosis and an ancillary diagnostic test. *Anat Rec* 2010;293:1855-1863.

## 8. EKLER

### Ek-1: ETİK ONAY FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/17-25	Tarih: 03.05.2012				
	Prof.Dr.Nur ARSLAN'ın sorumlusu olduğu "Helicobacter Pylori Pozitif ve Negatif Gastritli Çocuklarda Noninvaziv Aktivite Belirteçlerinin Histopatolojik Bulgularla İlişkinin İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Fece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

## **Ek-2: HASTA ONAM FORMU**

**Sayın anne/ baba,**

Gastrit hastalığı mideyi tutan karın ağrısı, iştahsızlık, mide kanaması gibi bulgular gösteren bir hastalıktır. *H. pylori* adı verilen bir bakteriye bağlı olabileceği gibi bu bakteri olmaksızın da gelişebilir. Bu hastalık sonucu mide hasarı ortaya çıkmakta ve bazı hastalarda ileride gelişebilecek kanser riski artmaktadır. Hastalığın tanısı bazı kan testlerinden sonra mide biyopsisinde bozulmanın ve varsa *H. pylori*'nin gösterilmesi ile konulmaktadır.

Neopterin, bağışıklık sistemin aktivasyonu sonucu monosit ve makrofajlar tarafından üretilen bir protein derivativesidir. Yüksek neopterin konsantrasyonları, monosit ve makrofaj aktivitesinin yoğun olduğu hastalıklarda gözlenmektedir.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), nötrofillerde ve epitel hücrelerinde sentezlenen küçük bir proteindir. İnsanlarda normalde uterus, prostat, salgı bezleri, akciğer, karaciğer, kolon, trakea, mide ve böbrekte değişik derecelerde NGAL sentezlenmektedir. Ancak epitel zedelenmelerinde ve mikroorganizmalara karşı defansta artar bu durum da inflamatuvar süreçte modülatör olduğunu düşündürür. Ayrıca NGAL çok sayıda kanser türünde kötü gidiş göstergesidir.

Bu çalışmanın amacı, dispeptik yakınmalarla başvuran ve endoskopi yapılan çocuk hastaların mide biyopsilerinde ki bozulma ile yeni hastalık göstergeleri olan Neopterin ve NGAL arasındaki ilişkinin incelenmesi, bu ilişkiler üzerine *H. pylori* varlığının etkisinin araştırılmasıdır. Endoskopik ve histolojik olarak ispatlanmış gastriti olan hastalarda serum neopterin ve NGAL düzeyinin yüksek olması beklenmektedir.

Bu çalışmaya katılmanız birkaç açıdan önem taşımaktadır: Öncelikle çocuğunuzda olan gastrit hastalığının bakteri ile mi oluştuğu, bunun hastalık göstergeleri ile ilişkisinin olup olmadığı anlaşılacak, belki de ileride yeni tanı yöntemlerinin gelişmesine yardımcı olacaktır. İkincisi dünyada ilk kez yapılacak böyle bir araştırmaya katılmış olacaksınız.

Bu çalışmada, hastanıza gastrit tanısı konulurken tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve çölyak antikorları incelemeleri için kan alınırken ayrıca 2 mL kan örneği alınacaktır. Çalışmaya katılım tek kontrolle sınırlıdır ve hastanız hastalığı ve tedavisinin gerektirdiği sıklıkta poliklinik kontrollerine gelmeye devam edecektir, bu çalışma için tekrar çağırılmayacaktır. Kan alınma işlemi sonrasında hastanıza uygulanacak herhangi bir ek işlem bulunmamaktadır.

Kan alma işlemi sırasında kanın damar dışına sızmasına bağlı ciltte morarma ve ağrı olabilir, bu durum çocuğunuz için ciddi bir risk oluşturmayacak; kendiliğinden gerileyecektir. Ayrıca çocuklarda damarların her zaman çok belirgin olmamasından dolayı kan alma işleminin başarısız olma ihtimali mevcuttur, bu durumda işlemin tekrar denemesi gerekebilir. Bunun dışında hastanızın araştırmaya bağlı herhangi bir zarar görmesi söz konusu değildir. Herhangi bir sorunuzun olması halinde bilgi almak için Dr. Sema Berkaş Akin ile iletişim kurabilirsiniz. Hastanızın kanları çalışma sonunda imha edilecektir.

Sizinle birlikte yaklaşık 60 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır. Hasta bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir.

Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu alışma sırasında bakılacak ek parametreler için gerekli olan işlemin masrafı size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığımız süre içerisinde kayıtlarımızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarımız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarımız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşlamayacaktır.

**Yukarıdaki bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Gönüllünün**

**Adı- soyadı:**

**Telefon:**

**Adres:**

**İmzası:**

**Gönüllünün veli/vasisi**

**Adı- soyadı:**

**Telefon:**

**Adres:**

**İmzası:**

**Açıklamaları yapan araştırmacının**

**Adı- soyadı: Dr. Sema BERKTAŞ AKİN**

**Telefon: 0505 525 15 45**

**İmzası:**

**Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin**

**Adı-soyadı:**

**Görevi:**

**İmzası:**

**Tarih: ...../...../.....**

### **Ek-3: GÖNÜLLÜ ONAM FORMU**

**Sayın anne/ baba,**

Gastrit hastalığı mideyi tutan karın ağrısı, iştahsızlık, mide kanaması gibi bulgular gösteren bir hastalıktır. *H. pylori* adı verilen bir bakteriye bağlı olabileceği gibi bu bakteri olmaksızın da gelişebilir. Bu hastalık sonucu mide hasarı ortaya çıkmakta ve bazı hastalarda ileride gelişebilecek kanser riski artmaktadır. Hastalığın tanısı bazı kan testlerinden sonra mide biyopsisinde bozulmanın ve varsa *H. pylori*'nin gösterilmesi ile konulmaktadır.

Neopterin, bağışıklık sistemin aktivasyonu sonucu monosit ve makrofajlar tarafından üretilen bir protein derivativesidir. Yüksek neopterin konsantrasyonları, monosit ve makrofaj aktivitesinin yoğun olduğu hastalıklarda gözlenmektedir.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), nötrofillerde ve epitel hücrelerinde sentezlenen küçük bir proteindir. İnsanlarda normalde uterus, prostat, salgı bezleri, akciğer, karaciğer, kolon, trakea, mide ve böbrekte değişik derecelerde NGAL sentezlenmektedir. Ancak epitel zedelenmelerinde ve mikroorganizmalara karşı defansta artar bu durum da inflamatuvar süreçte modülatör olduğunu düşündürür. Ayrıca NGAL çok sayıda kanser türünde kötü gidiş göstergesidir.

Bu çalışmanın amacı, dispeptik yakınmalarla başvuran ve endoskopi yapılan çocuk hastaların mide biyopsilerinde ki bozulma ile yeni hastalık göstergeleri olan neopterin ve NGAL arasındaki ilişkinin incelenmesi, bu ilişkiler üzerine *H. pylori* varlığının etkisinin araştırılmasıdır. Endoskopik ve histolojik olarak ispatlanmış gastriti olan hastalarda serum neopterin ve NGAL düzeyinin yüksek olması beklenmektedir. Bu çalışmaya katılmanız birkaç açıdan önem taşımaktadır: Öncelikle dünyada ilk kez yapılacak böyle bir araştırmaya katılmış olacaksınız. Ayrıca hasta çocuklarda saptanan değerlerin normal olup olmadığını anlamamız için sizinki gibi sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması gereklidir.

Bu çalışmada, hastanemiz polikliniklerinde muayene edilen ve herhangi bir tarama için (kan sayımı, tiroid testleri, kan şekeri, hepatit taraması vb.) kan alınması planlanan sağlıklı çocuğunuzdan bu kanlara ek olarak 2 mL kan alınacaktır. Kan alınması diğer istenen tetkikler için kan alınırken yapılacaktır. Çalışmaya katılım tek seferle sınırlıdır ve çocuğunuz çalışma için tekrar çağırılmayacaktır. Kan alınma işlemi sonrasında çocuğunuza uygulanacak herhangi bir ek işlem bulunmamaktadır. Kan alma işlemi sırasında kanın damar dışına sızmasına bağlı ciltte morarma ve ağrı olabilir, bu durum çocuğunuz için ciddi bir risk oluşturmayacak; kendiliğinden gerileyecektir. Ayrıca çocuklarda damarların her zaman çok belirgin olmamasından dolayı kan alma işleminin başarısız olma ihtimali mevcuttur, bu durumda işlemin tekrar denemesi gerekebilir. Bunun dışında hastanızın araştırmaya bağlı herhangi bir zarar görmesi söz konusu değildir. Herhangi bir sorunuzun olması halinde bilgi almak için Dr. Sema Berktaş Akin ile iletişim kurabilirsiniz. Çocuğunuzun kanları çalışma sonunda imha edilecektir. Sizinle birlikte yaklaşık 30 sağlıklı çocuğun çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışma sırasında bakılacak ek parametreler için gerekli olan işlemin masrafı size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıdaki bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Gönüllünün**

Adı- soyadı:

Telefon:

Adres:

İmzası:

**Gönüllünün veli/vasisi**

Adı- soyadı:

Telefon:

Adres:

İmzası:

**Açıklamaları yapan araştırmacının**

Adı- soyadı: Sema Berktaş Akin

Telefon: 0505 525 15 45

İmzası:

**Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin**

Adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:

Tarih: ...../...../.....