



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) VE PLATELET/LENFOSİT ORANININ (PLO)
HELİKOBAKTER PYLORİ GASTRİTİNİN VARLIĞI VE ŞİDDETİ İLE ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Funda Atash

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Murat Eevli

Uzm. Dr. Güzide Doğan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, iyi bir hekim ve özellikle iyi bir insan olma yolunda her daim bizlerden desteğini esirgemeyen hocam; eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Murat Elevli'ye ve Doç. Dr. Nilgün Selçuk Duru'ya,

Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak kendisinden çok şey öğrendiğim ve tez çalışmamın bütün aşamalarında desteğini esirgemeyen yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Güzide Doğan'a

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum kliniğimizdeki tüm asistan hekim arkadaşlarıma, yan dal ve genel pediatri uzmanları ile kliniğimizin hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personellerine,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahipleri olan, beni büyüten ve yetiştiren, hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim annem Feride Kökali ve babam Altan Kökali'ye

Canım eşim FARİD ve biricik oğlum BATURALP'ime teşekkürümü borç bilirim.

Dr. Funda Atash

İstanbul/2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.1. GASTRİT	3
2.1.1 GASTRİT TANIMI	3
2.1.2 GASTRİT ETİYOPATOGENEZİ	3
2.1.3 GASTRİTİN KLİNİK ve FİZİK BAKI BULGULARI	5
2.1.4 GASTRİT TANISI	5
2.1.5 GASTRİT TEDAVİSİ	5
2.2. HELİKOBAKTER PYLORİ	7
2.2.1 MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	7
2.2.2 BULAŞ	7
2.2.3 EPİDEMİOLOJİ	7
2.2.4 PATOGENEZ	8
2.2.5 İLİŞKİLİ OLDUĞU HASTALIKLAR	8
2.2.6 KLİNİK BULGULARI	9
2.2.7 HELİKOBAKTER PYLORİ TANISINDA KULLANILAN İNVASİV OLMAYAN YÖNTEMLER	9

2.2.8 HELİKOBAKTER PYLORİ TANISINDA KULLANILAN İNVASİV YÖNTEMLER	9
2.3 NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	10
2.4 PLATELET/LENFOSİT ORANI	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	11
3.1. DAHİL EDİLME VE HARIÇ TUTMA KRİTERLERİ	12
3.2. İSTATİSTİK YÖNTEMİ	12
3.3. TEZ KONUSU VE ETİK KURUL ONAYI	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	22
KAYNAKLAR	27
ÖZGEÇMİŞ	30
EKLER	33

KISALTMALAR

PLO	: Platelet/Lenfosit Oranı
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NSAID	: Non-Steroidal Anti-İnflammatuar İlaçlar
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid dokusu
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
MCV	: Ortalama kütle hacmi
LYM	: Lenfosit
EOS	: Eosinofil
ÜGS	: Üst Gastrointestinal Sistem
HP	: H.pylori
MONO	: Monosit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yaş ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubu arasındaki dağılım	14
Tablo 2. Hasta gruplarının şikayetlere göre dağılımı.....	15
Tablo 3. Hasta gruplarının histopatoloji açısından dağılımı	16
Tablo 4. Endoskopik histopatolojik olarak incelendiğinde Hastaların Sydney Skalasına göre dağılımı	17
Tablo 5. Hasta ve Kontrol grubunun hemogram parametreleri açısından ilişkisi.....	18
Tablo 6. Hasta ve Kontrol gruplarının MCV ve PLT değerleri açısından değerlendirilmesi.....	18
Tablo 7. Hasta ve Kontrol gruplarının Biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmesi.....	19
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının istatistiksel anlamlı çıkan biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmesi	19
Tablo 9. Sydney Sınıflamasına göre sınıflandırılan HP pozitif grubun hemogram parametreleri açısından değerlendirilmesi	20
Tablo 10. Sydney Sınıflamasına göre sınıflandırılan HP pozitif grubun aralarında istatistiksel anlamlıolan parametreler açısından değerlendirilmesi	21
Tablo 11. Sydney Sınıflamasına göre sınıflandırılan HP pozitif grubun biyokimyasal parametreleri açısından değerlendirilmesi	21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sydney Görsel Skalası	4
Şekil 2. HP pozitif ve HP negatif gastritli hastaların endoskopik histopaoloji sonuçlarının oranları.....	16



ÖZET

NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) VE PLATELET/LENFOSİT ORANININ (PLO) HELİKOBAKTER PYLORİ GASTRİTİNİN VARLIĞI VE ŞİDDETİ İLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, üst gastrointestinal sistem endoskopisinde gastriti saptanan çocuk hastaların, histopatolojik bulguları ile yeni akut faz reaktanları arasında gösterilen nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi, bu ilişkiler üzerine H.pylori varlığının, etkisinin ve şiddetinin araştırılmasıdır.

Materyal-Metod: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Ünitesi'nde 2018 ile 2019 tarihleri arasında dispeptik semptomlar nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan, endoskopik ve histopatolojik olarak gastrit tanısı alan H.pylori pozitif 93 hasta, H.pylori negatif 98 hasta ve 72 sağlıklı kontrol olgu çalışmaya alındı. Olgular histopatolojik inceleme ile Sydney Sınıflaması'na göre sınıflandırılarak gastrit şiddetine ve H.pylori varlığına göre gruplara ayrıldı. Hafif H.pylori gastrit grubunda 43 hasta, orta H.pylori gastrit grubunda 22 hasta, ciddi H.pylori gastrit grubunda ise 28 hasta, H.pylori negatif grupta 98 hasta değerlendirildi. Hasta dosyalarından vücut ağırlığı, vücut boyu, boya göre ağırlık bilgileri, fizik muayene bulguları olan hastalar kaydedildi. Kontrol grubu olguları hastaneye başvuran, rutin kontrol sırasında tetkik istenen ve gastrointestinal sistem yakınması olmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Olguların tetkikleri (lökosit, hemoglobin, hematokrit, platelet, lenfosit, nötrofil, eosinofil, MCV değerleri) retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden elde edildi. Gruplar histopatolojik bulgular ve H.pylori varlığı ile nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, C-reaktif protein serum seviyeleri, trombosit sayısı, lökosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi için karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması H.pylori pozitif grupta $13.4 \pm 2,6$ yaş, H.pylori negatif grupta $12.4 \pm 3,0$ yaş, sağlıklı grupta ise $13,0 \pm 3,4$ yaş idi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi endikasyonu açısından semptomlar değerlendirildiğinde; H.pylori

negatif olan hastaların karın ağrısı oranı H.pylori pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. H.pylori pozitif olan hastaların mide ağrısı ve yutmada zorluk oranları H.pylori negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. H.pylori pozitif olan hastaların aktif kronik gastrit oranı H.pylori negatif olan hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksekti. H.pylori pozitif, H.pylori negatif ve kontrol grupları incelendiğinde nötrofil /lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. H.pylori negatif grubun MCV ortalaması diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Kontrol grubunun platelet ortalaması H.pylori negatif ve pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,007 p=0,002). H.pylori pozitif grup Sydney sınıflamasına göre incelendiğinde hafif, orta ve ağır derecede H.pylori pozitif gruplar arasında hemoglobin, hematokrit ve monosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamız H.pylori pozitif olan hastalarda, H.pylori negatif ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında serum nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranlarında anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdi. H.pylori negatif hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında da anlamlı bir fark saptanmadı. Erişkin çalışmaların aksine H.pylori'nin hem klinik hem de histopatolojik olarak şiddeti ile nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranlarında artışı görülmedi. Çocuklarda midenin inflamasyonunun sistemik inflamatuvar belirteçler üzerine etkisini araştıran ve inflamasyonun şiddetini gösterebilecek invaziv olmayan farklı markırların araştırılacağı daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gastrit, Çocuk, H.pylori, Trombosit, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE PRESENCE AND SEVERITY HELICOBACTER PYLORI GASTRITIS AND NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO

Introduction and Aim:The aim of this study was to investigate the relationship between histopathological findings and the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio values which are a new marker of acute phase reactants in pediatric patients with upper gastrointestinal endoscopy and to investigate the presence, impact and severity of H.pylori on these relationships.

Material- Method:The study included 93 H.pylori positive patients, 98 H.pylori negative patients who underwent upper gastrointestinal system endoscopy with the indication of dyspepsia and diagnosed with histopathological and endoscopic gastritis and 72 control group, between 2018 and 2019 in Pediatric Gastroenterology Unit of Haseki Training and Research Hospital of Health Sciences University. The patients were classified according to Sydney Classification by histopathological examination and divided into groups according to the severity of gastritis and the presence of H.pylori. There were 98 patients in the H.pylori negative group, 43 patients in the mild H.pylori gastritis group, 22 patients in the moderate H.pylori gastritis group, and 28 patients in the severe H.pylori gastritis group. Because it was a retrospective study, patients with body weight, body height, body mass index, physical examination findings were recorded according to patient's file. The control group consisted of healthy people presented to hospital for routine control who did not complain of gastrointestinal system and any disease. Laboratory investigations were obtained retrospectively from hospital information system. Groups were compared for histopathological findings and the relationship between the presence of H.pylori and serum levels of neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio, C-reactive protein, platelet count, leukocyte count and mean platelet volume.

Results: The mean age of the patients was 13.4 ± 2.6 years in H.pylori positive group and $12,4 \pm 3.0$ years in H.pylori negative group and the mean age was $13,0 \pm 3.4$ years in the healthy control group. When the symptoms were evaluated in terms

of endoscopy indication; patients with negative H.pylori had a significantly higher abdominal pain than those with positive H.pylori. Stomach pain and difficulty in swallowing were significantly higher in H.pylori positive patients than in H.pylori negative patients. Patients with positive H.pylori had a higher rate of active chronic gastritis than H.pylori negatif group. When H.pylori positive, Helicobacter pylori negative and control groups were examined, no statistically significant difference was found between neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio. The mean MCV of the H.pylori negative group was significantly higher than the control group and the H.pylori positive group. The mean platelet of the control group was significantly higher than the H.pylori negative and positive patients. When the H.pylori positive group was examined according to Sydney classification, statistically significant difference was found between hemoglobin, hemotocrit and monocyte values between mild, moderate and severe H.pylori positive groups, but not statistically significant difference between neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio.

Conclusion: Serum neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio levels did not show a significant difference between H.pylori negative patients and healthy control group with H.pylori positive patients. There was no significant difference between H.pylori negative patients and healthy controls. Although there are many reports that the presence of H.pylori and the severity of gastritis increase neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio levels in adult patients, no studies have been conducted in children. Unlike adults, there was no increase in pathological severity, neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio according to clinical severity. Further studies are needed to investigate the effect of gastric inflammation on systemic inflammatory markers and to elucidate the mechanism.

KeyWords:Gastritis, Pediatrics, H.pylori, Neutrophil/lymphocyte Ratio, Platelet/lymphocyte Ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonudur ve histolojik bir tanıdır. Gastrit çocuklardaki karın ağrılarının önemli nedenlerinden birisidir(1). Gastrit ve mukozal ülserasyona yol açan nedenlerin bilinmesi karın ağrılarının tedavisi açısından önem taşımaktadır.

Gastrit lenfosit ve/veya plazma hücrelerinin baskınlığıyla kronik inflamasyon tarzında olabileceği gibi bazen nötrofil infiltrasyonu ile akut gastrit formlarında da görülebilir. H.pylori (HP) gastrite sebep olduğu bilinen dünya genelinde %50 den fazla kişide bulunan gram negatif, spiral şekilli flagellalı mikroaerofilik basildir. HP noninvasiv bakteri olmasına rağmen bazı antijenik maddelerle T hücre aktivasyonunda ve inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun artışında rol oynamaktadır. İnflamatuvar cevaptaki bu artışın gastrointestinal sistemde yaptığı değişiklikler, aynı zamanda gastrointestinal sistem dışındaki dokulara da zarar vermektedir(2). HP ile ilişkili inflamasyondan kaynaklanan bazı biyolojik aktif izoeicosanoidlerin induksiyonu sonucunda da platelet aktivasyonunun olduğu düşünülmektedir. HP'nin dokulardaki zararının immun yanıt ve platelet aktivasyonunun sonucunda artan inflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar sitokinlerle ilişkili olarak görülen nötrofil artışı, hem sitokin artışı hem de vaskuler hasardan kaynaklanan platelet aktivasyonu akut-kronik HP enfeksiyonundan kaynaklanan inflamasyonun göstergesi olarak Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) ve Platelet/Lenfosit oranı (PLO) artışının mekanizmasında rol oynamaktadır.

Literatürde gastritli erişkin hastalarda NLO ve PLO'nun değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur; ancak çocuklarda yapılmış bir çalışma araştırabildiğim kadarıyla yoktur. Bu çalışmada gastritin mide mukozasındaki histopatolojik bulguları ile NLO ve PLO seviyeleri karşılaştırılacak ayrıca bu değerlere HP varlığının etkisi araştırılmaktadır. Çocuklarda invaziv işlemlerin erişkinlere göre daha zor olması sebebi ile, bu çalışmanın anlamlı çıkması, NLO ve PLO'nun invaziv olmayan belirteçler arasında sayılmasını öngörebilecektir. Gastritli çocuklarda NLO ve PLO'nun histopatolojik bulgularla korele saptanması; bu non-invaziv aktivite

belirteçlerinin tanı aracı olarak ve tedaviye yanıtın monitörize edilmesi amacıyla kullanılabilmesi sürecinin geliştirilmesi açısından önemli olabilecektir.

Bu çalışmanın amacı, üst gastrointestinal sistem (ÜGS) endoskopisinde gastriti saptanan çocuk hastaların histopatolojik bulguları ile yeni akut faz reaktanları arasında gösterilen NLO ve PLO değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi, bu ilişkiler üzerine HP varlığının, etkisinin ve şiddetinin araştırılmasıdır. Endoskopik ve histopatolojik olarak ispatlanmış gastriti olan hastalarda serum NLO ve PLO düzeyinin yüksek olması beklenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTRİT

2.1.1 GASTRİT TANIMI

Gastrit; sitoprotektif ve sitotoksik balansın bozulmasına bağlı olarak oluşan mide mukozasının inflamasyonudur. Bazı bakteri türleri, en önemlisi H.pylori (HP), alkol, sigara, kimyasal maddeler, ilaçlar, koroziv maddeler, stress gibi durumlar etyolojide önemli rol oynar (1). Akut veya kronik olarak görülebilir. Çocuklarda son yıllarda 2-3 kat fazla görülmekte olup karın ağrısının en önemli sebeplerinden birisidir.

2.1.2 GASTRİT ETİYOPATOGENEZİ

Gastrit akut ve kronik gastrit olarak iki grupta incelenebilir.

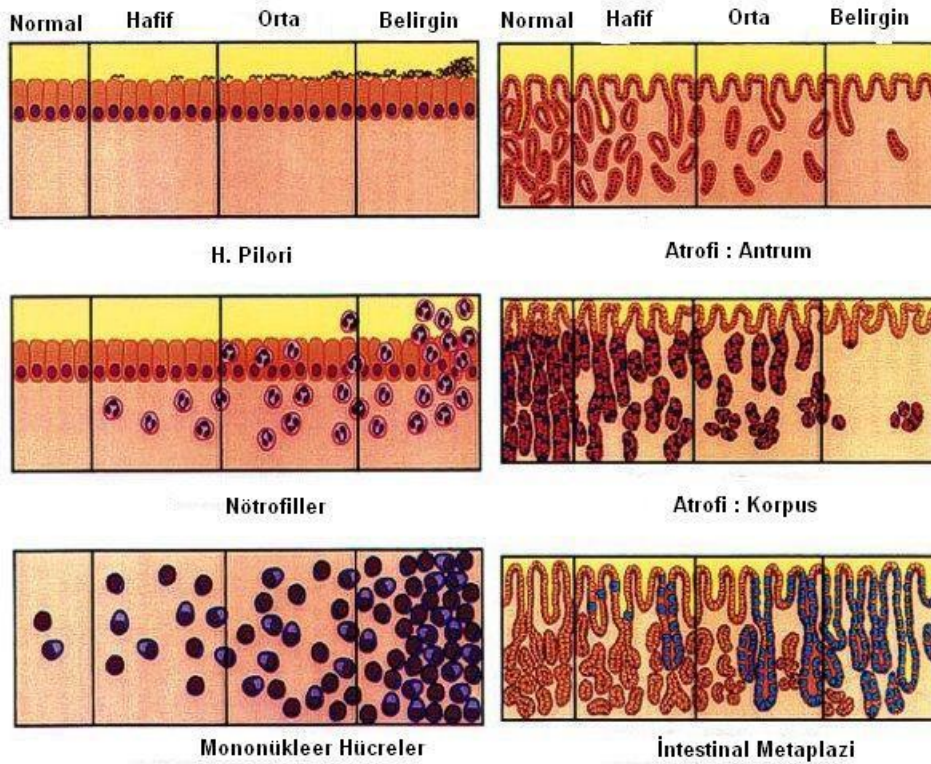
Gastrik mukoza bariyeri epiteliyal hücreleri, mide içeriği ve zararlı etkenlerden korumakla görevlidir. Mukus sekresyonu, bikarbonat sekresyonu, epitelial bariyer, mukozal kan akımı, prostoglandin, gastrik mukozal bariyerin oluşturulması ve sürdürülmesinde rol oynar. Akut gastritte bu mekanizmalardan herhangi birinin bozulması gastrik mukoza bariyerinin hasarlanmasına ve mide epitelinin hasarına neden olmaktadır. Enfeksiyon özellikle HP enfeksiyonu, yiyecek- içecekler, ilaçlar, koroziv madde alımı, akut stress durumu (şok, travma, operasyon vs), gastrik iskemi gibi durumlar mide mukozası bariyerinde destruksiyona yol açar. Mukozal bariyerin hasarı sonucunda mide asit içeriğinin (HCL, pepsinojen) epitele ulaşması kolaylaşır. Mide asit içeriği mide epiteli ve kapiller damarlarında hasara yol açarak inflamasyonu başlatır. İnflamasyonun başlamasıyla nötrofilik hücre migrasyonu başlar. İnflamatuar sitokinlerin artışı, vasküler permeabilitenin artması ve ortamda trombositlerden salgılanan tromboksanın artması, prostoglandin yapımının azalması, mide mukozasındaki hasarı artırır. Bunun sonucunda midede ödem, hiperemi, erozyon ve kanamalar görülebilir (1).

Kronik Gastrit, inflamatuvar sürecin devam etmesi ve sürekli irritasyona bağlı olarak hücresel değişiklikler olarak adlandırılır. Otoimmünite, HP enfeksiyonu, kronik alkol ve sigara kullanımı en önemli sebepler arasındadır. Kronik inflamasyonda, lenfositik ve plazma hücre inflamasyonu ve sürekli devam eden inflamatuvar sitokinlerle uyarım kronik gastritteki değişikliklerden sorumludur.

Kronik gastritte histopatolojik olarak atrofi, metaplazi görülme olasılığı daha yüksektir.

1990'da Sydney'de Dünya Gastroenteroloji kongresinden önce gastritlerin derece ve sınıflamasında gastrik biyopsilerin histolojik yorumuna standart bir yaklaşım sağlamak için bir çalışma grubu toplandı (2). Bu toplantıda Sydney sınıflama ve derecelendirme sistemi önerildi. Gastritlerin Sydney sistemine göre sınıflamasında; topografik, morfolojik ve etiyolojik bilgilerin bir şema halinde kombine olarak verilmesi amaçlanmaktadır (3). Bu da, klinik tanının daha verimli ve kullanışlı olmasını sağlamaktadır. Sydney sistemi ayrıca gastritin dağılımındaki topografik farkların önemini de vurgular. Sistemde akut, kronik ve gastritin özel formları kronik gastrit sınıflaması içerisinde tanımlanır (4). Bu sistemin en önemli özelliği gastrik mukozada oluşan değişikliklerin beş ana histolojik özellik (kronik inflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofi, intestinal metaplazi ve HP yoğunluğu) şeklinde derecelendirilmesidir (5).

Şekil-1: Sydney görsel skalası



2.1.3 GASTRİTİN KLİNİK ve FİZİK BAKI BULGULARI

Akur gastritte hastalar, karında rahatsızlık hissi, karın ağrısı, epigastrik ağrı, kusma, sabah açlık hissi ve ağız kokusu gibi semptomlarla başvurabilir. Bunun dışında klinik bazen asemptomatik olabileceği gibi, bazen hematemez, ciddi kanama ve perforasyona kadar geniş bir yelpazede olabilir.

Kronik gastritte hastaların kliniği akut gastritine benzer olmakla beraber, mide bulantısı, iştahsızlık, anoreksi, kronik kusma, ağızda ekşime, retrosternal yanma ve melena gibi şikayetlerle başvurabilir.

Fizik bakıda epigastrik bölgede hassasiyet, halitozis gibi bulgular görülebilir. Bazı hastalar, B 12 vitamin eksikliğine veya kronik kanamaya bağlı olarak soluk, halsiz ve taşikardik görülebilir.

İnfantlar ve küçük çocuklar ağrıyı ifade edemediklerinden beslenme zorlukları, kusma, ağlama atakları, hematemez veya melena ile başvurabilirler.

2.1.4 GASTRİT TANISI

Gastrit tanısında anamnez ve fizik bakı yol göstericidir. Hastanın gastritle ilişkili olabilecek risk faktörleri açısından anamnezi, ailede HP gastriti varlığı sorgulanmalıdır. Gastrit lehine fizik bakı bulguları da tanıda yol göstericidir. Gastrit etkeni HP enfeksiyonu ise, tanıda gaitada HP antijeni, HP Igg, üre nefes testi ve kültür de kullanılabilir (1).

Altın standart tanı yöntemi endoskopi ve biyopsidir. Gastrik mukoza biyopsisi, gastriti tanımlamanın ve sınıflandırmanın en güvenilir yolunu sağlar. Güvenli ve mümkün olduğunda, şüpheli alanlardan birkaç biyopsi alınması önerilmektedir.

Ayırıcı tanıda gastroözefageal reflü, peptik ülser, gastrik maligniteler, pankreatit, safra kesesi taşı, kardiyak ve akciğer problemleri düşünülmelidir (1).

2.1.5 GASTRİT TEDAVİSİ

Gastrit tedavisi her zaman için altta yatan sebebe yöneliktir. Diyetle ilişkili olan gastrit durumlarında yaşam tarzı değişikliği ve sağlıklı beslenme birinci sırada yer almaktadır. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAII) gibi gastrite yol açtığı bilinen ilaçlar kullanılıyorsa kesilmelidir. Sigarayı bırakmak ve alkolü bırakmaya

yönelenmelidir (1). Mide asidini nötrale etmek veya üretimini azaltmak için kullanılan ilaçlar genellikle semptomların giderilmesine ve iyileşmenin desteklenmesine yardımcı olur. Antiasitler; proton pompa inhibitörleri, h2 receptör blokerleri, mukozal bariyer oluşturan ilaçlar mide asidinin mukozal hasara yol açmasını engellemeye yardımcıdır. HP enfeksiyonu durumunda güncel olarak, 2'li antibiyotik ve proton pompa inhibitörü önerilmektedir. Otoimmün gastritte tedavide B12 vitamini verilmelidir.



2.2. HELİKOBAKTER PYLORI

2.2.1 MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Helikobakter pylori gram negatif, mikro aerofilik, spiral şekilli, flagellalı bir basildir. Yüksek miktarda üreaz ve musinaz üretir. Katalaz pozitifdir ve flagellası sayesinde çok hızlı hareket edebilir. Mikro aerofilik olması dolayısıyla düşük oksijen seviyelerinde bile yaşayabilir. Gastrointestinal trakta özellikle midede yerleşir ve üreaz enzimi sayesinde mide asit pH'sını 2 den pH 6-7 ye yükselterek çok asidik olan midede yaşayabilir (6).

2.2.2 BULAŞ

Helikobakter pylori insan midesini enfekte eder. Bulaş oral- oral ve fekal-oral yol ile olmaktadır. Fekal –oral yol daha ön planda olmakla beraber yoksulluk ve kalabalık ortamda yaşamak insandan insana bulaşı kolaylaştırmaktadır. El yıkama bulaşmanın engellenmesi açısından çok önemli bir yere sahiptir (6).

2.2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Helikobakter pylori 1982 de Warren ve Marshall tarafından keşfedilmiştir. O tarihten günümüze HP birçok araştırmanın konusu olmuştur. Günümüzde yaklaşık dünya nüfusunun yarısını enfekte ettiği düşünülmektedir (7).

Çocukluk çağında enfeksiyon kazanılmaktadır ancak 5 yaşın altındaki çocuklarda HP pozitifliği enfeksiyon oluşumu açısından anlamlı değildir. Prevalansı yaş arttıkça artmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir.

HP insandan insana fekal-oral veya oral- oral yoldan bulaşmaktadır. Hayvandan insana bulaş bildirilmemiştir. Fekal-oral yolla bulaşması dolayısıyla enfeksiyonun, düşük hijyen ve sosyoekonomik düzey olan bölgelerde prevalansı daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde sıklığı daha azdır (6).

2.2.4 PATOGENEZ

Helikobakter pylori oral yoldan alındığı zaman mide mukozasına gelir. Noninvasiv bakteri olmasına rağmen flagellası ile mukus bariyerini aşarak mide epiteline ulaşır. Adhezyonlar aracılığıyla mide epiteline yapışır. Mukoza altında çoğalarak kolonize olurlar. HP üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyak ve karbondioksite çevirir. Açığa çıkan amonyak bakteri etrafındaki mide asiditesini nötralize ederek etkenin mide asiditesinden korunmasında rol oynar (6, 8, 9).

HP patojenitesinden ve anijenitesinden sorumlu diğer etkenlerden olan proteaz, fosfolipaz, VagA ve CagA proteini ile konak hücrede hasara sebep olarak inflamasyonu başlatır. İnflamasyonun hücrelerinden olan nötrofilin hasarlı bölgeye gelişi ve T hücre aktivasyonu ile inflamatuvar sitokinler ve serbest radikaller salgılanır. Kapiller damar hasarı ile kanamalar görülebilir. İnflamasyon ile ilişkili biyolojik aktif izoeikosanoidlerin indüksiyonu ve kapiller damar hasarı sonucunda da platelet aktivasyonu ve migrasyonu olur (10).

2.2.5 İLİŞKİLİ OLDUĞU HASTALIKLAR

Helikobakter pylori sıklıkla midede bulgu verir ve hastalıklara sebep olur. Gastrit, gastrik ülser, peptik ülser, dispepsi en sık görülen hastalıklardandır. Tedavi edilmemiş HP enfeksiyonunun neden olduğu kronik inflamasyon sonucunda, mukozaya ilişkili lenfoid hücre lenfoması (MALT lenfoması) ve mide kanseri görülebilir (11).

HP sekonder olarak demir eksikliği ve B12 vitamini eksikliğine sebep olabilir. Uzun süren tedaviye dirençli demir eksikliği anemisinde HP enfeksiyonu düşünülmelidir.

HP ile trombositlerin antijenik benzerliklerinden dolayı, oluşan antikorlar trombositlere saldırabilir immun trombositopenik purpura görülebilir (12).

HP enfeksiyonunda devam eden düşük dereceli inflamasyon sonucunda sistemik hastalıklar görülebilir. Metabolik sendrom, yağlı karaciğer hastalığı gibi hastalıklar bununla ilişkilidir (13).

2.2.6 KLİNİK BULGULARI

Helikobakter pylori enfeksiyonunda klinik bulgular gastrit de görülen klinik bulgulara benzerdir. Bunlar karında rahatsızlık hissi, karın ağrısı, epigastrik ağrı, ağızda acılık hissi, mide yanması, kusma, mide bulantısı, ağız kokusu, iştahsızlık olarak görülebilir. Komplikasyonlarına bağlı olarak kanamaya bağlı hematemez, melena, demir eksikliği ve b12 vitamin emilim bozukluğuna bağlı olarak b12 vitamini eksikliği de görülebilir (6, 9, 14, 15).

2.2.7 HELİKOBAKTER PYLORİ TANISINDA KULLANILAN İNVAZİV OLMAYAN YÖNTEMLER

Dışkıda helikobakter antijen testi: immuneessay yöntemi ile dışkıda HP antijeni aranmasıdır. Tanının değerlendirilmesinde önemlidir ancak yanlış negatif çıkma olasılığı mevcuttur.

Hızlı üre nefes testi: Üre nefes testi HP enfeksiyonun gösterilmesinde kullanılan altın standart noninvasiv yöntemdir. HP'nin üreaz enzim aktivitesine sahip olmasına dayanır.

İmmünolojik testler: HP'ye karşı oluşturulan antikorların tükürük, serum ve idrarda incelenmesidir (6, 9, 13, 14, 16, 17).

2.2.8 HELİKOBAKTER PYLORİ TANISINDA KULLANILAN İNVAZİV YÖNTEMLER

Üst gastrointestinal sistem (ÜGS) endoskopisi: ÜGS endoskopisi yapılan hastalarda HP enfeksiyonuna dair bulgular görülebileceği gibi endoskopi bulguları tamamen normal olabilir. Patolojik olan bulgular erozyon, ülserasyon, ödem, hiperemi, kanama, nodularite olabilir. Antral nodularite görülen hastaların HP enfeksiyonu olma olasılığı daha fazladır.

Hızlı üreaz testi: Hızlı üreaz testi, endoskopi ile alınan biyopsi hücrelerine uygulanarak saptanır. Bakterinin üreaz enzim aktivitesi varlığına dayanır. Üre bulunan ortama biyopsi materyalinin konulmasından sonra eğer üreaz aktivitesi mevcut ise, ortamdaki üre karbondioksit ve amonyağa çevrilecek ve ortamın ph'sı değişecektir. Ortam ph'sının değişmesiyle kitteki ph değeri değişecektir.

Histopatolojik yöntem: Biyopsi materyalinin Hemotoksilen-Eozin, Giemsa, Warthin-Starry gibi boyama yöntemleriyle boyanıp ışık mikroskopisi altında incelenmesidir. Duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir.

Kültür: Gastrik biyopsi materyalinin kültür ortamında üretilmesidir. 3-10 günde bakteri üreyebilir. Özgüllüğü %100 dür.

Moleküler yöntemler: HP enfeksiyonun tanısında son yıllarda önem kazanmaya başlayan bir tanı yöntemidir. Gastrik biyopsi örneklerinde, dışkı ve tükürükte moleküler yöntemlerle (PCR) HP DNA sının üretilmesine dayanmaktadır (1, 2, 6, 9, 13, 15, 16, 17). Hala çalışmalar yürütülmektedir.

2.3 NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) tam kan sayımında nötrofil ve lenfosit değerinin sayısal olarak bölünmesi ile elde edilen basit bir parametredir. Son zamanlarda özellikle inflamasyonun kuvvetli bir belirteci olarak kullanılırken, pankreas, kolon, mide, meme, hepatosellüler karsinom gibi pek çok malignitede ve hastalıkta prediktif, tanısal ve tedaviyi değerlendirmek amacıyla kullanılmakta ve bir çok araştırmalar yapılmaktadır. Yine kronik sistemik hastalıkların alevlenmesi ve progresyonunu göstermede NLO'nun önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Ailesel akdeniz ateşi, Sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı bu hastalıklardan bazılarıdır.

2.4 PLATELET/LENFOSİT ORANI

Platelet/lenfosit oranı (PLO) tam kan sayımında platelet ve lenfosit değerinin sayısal olarak bölünmesi ile elde edilen basit bir parametredir. NLO gibi son zamanlarda özellikle inflamasyon belirteci olarak değerlendirilme aşamasında ve birçok araştırmalar yapılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Ocak 2018 ve 31 Nisan 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Gastroenteroloji bölümünde ÜGS endoskopisi yapılan ve histopatolojik olarak gastrit tanısı alan hastalar ve okul taraması için tetkik istenen, herhangi bir gastrointestinal şikayeti olmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Hastaların endoskopi öncesinde anestezi kliniği tarafından değerlendirme yapılmış ve tetkikleri istenmiştir. Tüm bu işlemler için hastalar ve ailelerinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Çalışmada; hastaların dosyaları, hastane bilgi yönetim sistemindeki elektronik kayıtları (epikriz formu, laboratuvar sonuçları, radyoloji görüntüleri) geriye yönelik olarak incelenmiştir. Araştırma yöntemimiz 'Retrospektif vaka-kontrol çalışması' olarak belirlenmiştir.

Hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sisteminden hastaların yaşı, cinsiyeti, kilo ve boyu, şikayetleri, endoskopi endikasyonu, endoskopi sonuçları, antrum ve korpustan alınan biyopsi örnekleri patoloji laboratuvarında hemotoksilen-eozin ve giemsa boyama yöntemleriyle HP varlığı, tam kan sayımındaki parametreler biyokimya ve hormon profili standardize edilmiş bir forma kaydedildi (Ek-1). Olgular HP varlığına göre HP pozitif ve HP negatif olarak ayrıldı.

Hasta ve kontrol grupları

Bu klinik çalışmada üç grup oluşturuldu:

1. Hasta grubu 1 (n=93): Endoskopi ile tanı almış olan HP pozitif gastrit hastaları
2. Hasta grubu 2 (n=98): Endoskopi ile tanı almış olan HP negatif gastrit hastaları
3. Kontrol grubu (n=72): Kontrol amaçlı kan alınmış olan sağlıklı çocuklar

Hastalardan ve Sağlıklı Çocuklardan Örnek Toplanması

Pediyatrik gastroenteroloji, hepatoloji ve beslenme polikliniğine başvuran epigastrik ağrısı, karın ağrısı ve tedaviye dirençli dispeptik şikayeti olan hastalardan başvuru sırasında tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, C-reaktif protein (CRP) düzeylerine bakıldı.

Kontrol grubu olarak, hastanemiz polikliniklerinde muayene edilen ve rutin okul taraması için kan sayımı alınan sağlıklı çocuklar alındı.

3.1. DAHİL EDİLME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

Çalışmaya 1 Ocak 2018 ve 31 Nisan 2019 tarihleri arasında pediyatrik gastroenteroloji tarafından gastrit semptomları nedeniyle endoskopi yapılan, histopatolojik sonucu gastrit ile uyumlu gelen 5-18 yaş arasındaki çocuklar dahil edilmiştir.

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

Kontrol Grubu tamamen sağlıklı, herhangi bir gastrointestinal sistem şikayeti ve enfeksiyon bulgusu/hastalığı olmayan, 6-18 yaş arasındaki kişilerden seçildi.

3.2. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler gruplarda normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları OneWay ANOVA testi ile normal dağılım koşulunu sağladığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıldı Bonferroni düzeltilmesi ile yorumlandı. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.3. TEZ KONUSU VE ETİK KURUL ONAYI

Çalışma konusu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı akademik kurulu tarafından 30.04.2018 tarihinde tez konusu olarak uygun bulunmuştur (Ek-2).

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 18.01.2019 tarih ve 1637 sayısı ile onaylanmıştır (Ek-3).



4. BULGULAR

Çocuk Gastroenteroloji bölümünde ÜGS endoskopisi yapılan ve histopatolojik olarak gastrit tanısı alan HP pozitif 93 hasta, HP negatif 98 hasta ve 72 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Doksan üç HP pozitif hastanın 26'sı (%28) erkek, 67'si (%72) kız, 98 HP negatif hastanın 26'sı (%26,5) erkek, 72'si (%73,5) kız hastadan oluşmaktaydı. 72 sağlıklı kontrol grubunun 21'i (%29,2) erkek, 51'i (%70,8) kızlardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması HP pozitif grupta $13,4 \pm 2,6$ yaş, HP negatif grupta $12,4 \pm 3,0$ yaş, sağlıklı kontrol grupta ise yaş ortalaması $13 \pm 3,4$ yaş olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen en küçük hasta yaşı 5 yaş iken en büyük hasta yaşı 18 yaş olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Yaş ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubu arasındaki dağılım

		Kontrol Grubu	HP Pozitif	HP Negatif	p [#]			
		n (%)	n (%)	n (%)				
Cinsiyet	Erkek	21 (29,2)	26 (28,0)	26 (26,5)	0,929**			
	Kadın	51 (70,8)	67 (72,0)	72 (73,5)				
		Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Yaş (yıl)		$13,0 \pm 3,4$	7-18 (13)	$13,4 \pm 2,6$	6-17 (14)	$12,4 \pm 3,0$	5-17 (13)	0,073

*One Way ANOVA #Kruskal Wallis testi **Ki Kare testi

Endoskopi öncesinde öksürük, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, mide ağrısı, mide yanması, ağza acı su gelme, ağız kokusu, şişkinlik, retrostenal ağrı, yutmada zorluk, kanlı kusma, tedaviye dirençli dispepsi, vitamin-demir eksikliği anemisi, iştahsızlık gibi semptomlar sorgulandığında, ağırlıklı olarak çalışmaya dahil edilen 98 HP negatif hastanın 69'unda (%70,4) karın ağrısı, 51'inde(%52) mide bulantısı, 93 HP pozitif hastanın 41'sinde(%44.1) karın ağrısı, 38'inde (%40.9) mide bulantısı saptandı. HP negatif olan hastaların karın ağrısı oranı HP pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0001$). HP pozitif olan hastaların mide ağrısı ve yutkunmada zorluk oranları HP negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$ $p=0,012$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta gruplarının şikayetlere göre dağılımı

		HP Pozitif	HP Negatif	
		n (%)	n (%)	p**
Şikayet	Öksürük	3 (3,2)	0 (0,0)	0,114
	Mide Bulantısı	38 (40,9)	51 (52,0)	0,122
	Kusma	11 (11,8)	16 (16,3)	0,372
	Karın Ağrısı	41 (44,1)	69 (70,4)	<0,001
	Mide Ağrısı	27 (29,0)	8 (8,2)	<0,001
	Mide Yanması	5 (5,4)	7 (7,1)	0,615
	Ağza Acı Su Gelme	20 (21,5)	12 (12,2)	0,087
	Ağız Kokusu	3 (3,2)	2 (2,0)	0,676
	Şişkinlik	6 (6,5)	4 (4,1)	0,529
	Retrostenal Ağrı	6 (6,5)	4 (4,1)	0,529
	Yutkunmada Zorluk	6 (6,5)	0 (0,0)	0,012
	Hematemez	3 (3,2)	7 (7,1)	0,332
	Tedaviye Dirençli Dispepsi	1 (1,1)	0 (0,0)	0,487
	Vitamin- Demir Eksikliği	2 (2,2)	0 (0,0)	0,236
	İştahsızlık	5 (5,4)	9 (9,2)	0,313

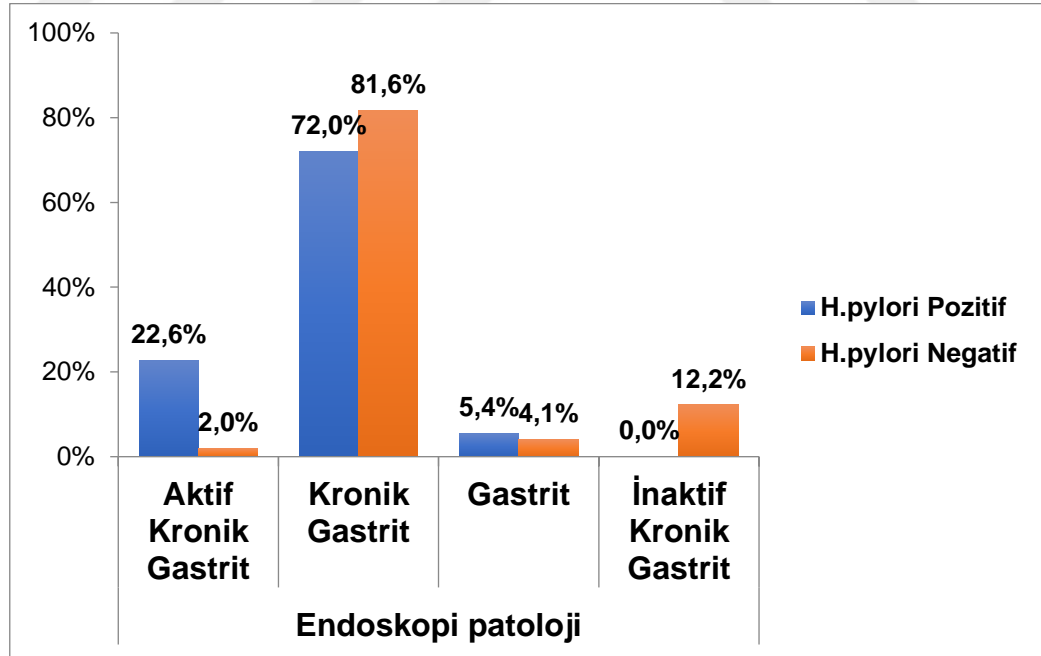
**Ki Kare testi

Grupların histopatolojik sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). HP pozitif olan hastaların aktif kronik gastrit oranı HP negatif olan hastalara göre yüksek olarak görüldü (Tablo 3, Şekil 3).

Tablo 3. Hasta gruplarının histopatoloji açısından dağılımı

		H.pylori Pozitif	H.pylori Negatif	p
		n (%)	n (%)	
Endoskopi patoloji	Aktif Kronik Gastrit	21 (22,6)	2 (2,0)	<0,001
	Kronik Gastrit	67 (72,0)	80 (81,6)	0,083
	Akut Gastrit	5 (5,4)	4 (4,1)	0,334
	İnaktif Kronik Gastrit	0 (0,0)	12 (12,2)	

Şekil 2. HP pozitif ve HP negatif gastritli hastaların endoskopik histopatoloji sonuçlarının oranları



HP pozitif 93 hastanın histopatoloji sonuçları Sydney sınıflamasına göre incelendiğinde hafif derecede HP pozitifliği 43 (%46.2), orta derecede HP pozitifliği 22 (%23.7) hastada, belirgin HP pozitifliği 28 (%30.1) hastada saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Endoskopik histopatolojik olarak incelendiğinde Hastaların Sydney Skalasına göre dağılımı

		HP Pozitif	HP Negatif
		n (%)	n (%)
Endoskopi patoloji HP	Negatif	0 (0,0)	98 (100)
	Pozitif(Hafif)	43 (46,2)	0 (0,0)
	Pozitif(Orta)	22 (23,7)	0 (0,0)
	Pozitif(Belirgin)	28 (30,1)	0 (0,0)

HP pozitif, HP negatif ve kontrol grupları incelendiğinde nötrofil /lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,303$, $p=0,743$ sırasıyla). Grupların MCV, PLT ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,007$ $p=0,002$). HP negatif grubun MCV ortalaması kontrol grubuna ve HP pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,004$ $p=0,013$). Kontrol grubunun PLT ortalaması HP negatif ve pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,001$ $p=0,008$) (Tablo 5, Tablo 6).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol grubunun hemogram parametreleri açısından ilişkisi

	Kontrol Grubu		HP Pozitif		HP Negatif		P
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	
WBC (*10 ³ /µL)	7,95±1,98	4,03-16,65 (7,91)	7,68±1,93	4,42-13,07 (7,53)	7,73±2,65	2,79-18,3 (7,5)	0,348
HGB (g/dl)	12,8±1,1	10,1-15,5 (12,7)	12,7±1,4	7,1-16,7 (12,9)	13,1±1,4	10,07-17,3 (13)	0,409
HCT (%)	38,1±3,1	30,8-46,8 (38,3)	37,9±3,9	22-49,2 (38,5)	39,2±3,5	31,3-50,6 (38,5)	0,177
MCV (µm ³)	80,3±4,7	66,6-92,6 (79,8)	80,2±5,8	55-96,4 (80,7)	82,2±4,4	68,2-94,2 (82,5)	0,007
PLT (*10 ³ /µL)	319361,1±89985, 2	40000-614000 (314500)	280184,9±56759,0	178000- 479000 (276000)	287346,9±73151,0	76000-525000 (281500)	0,002
NEU (*10 ³ /µL)	4,27±1,48	1,21-8,92 (4,02)	4,31±1,67	1,63-9,87 (3,89)	4,31±2,32	0,81-13,57 (3,78)	0,446
LYM (*10 ³ /µL)	2,82±0,88	1,4-6,05 (2,68)	2,55±0,72	1,14-5,18 (2,44)	2,62±0,84	0,53-5,37 (2,64)	0,113
NLR	1,64±0,77	0,6-5,3 (1,4)	1,8±0,9	0,7-4,9 (1,6)	2,06±2,59	0,5-18,4 (1,5)	0,303
PLR	121,3±44,2	14,3-237,9 (116,9)	117,8±40,0	52,7-317,2 (108,2)	123,2±67,4	24,1-512,3 (107,4)	0,743
MONO (*10 ³ /µL)	0,62±0,21	0,3-1,37 (0,56)	0,60±0,17	0,22-1 (0,59)	0,59±0,22	0,23-1,37 (0,55)	0,481
EOS (*10 ³ /µL)	0,42±1,87	0,03-16 (0,16)	0,19±0,18	0-0,97 (0,14)	0,16±0,14	0-0,82 (0,13)	0,142
MPV (µm ³)	10,1±0,9	8,8-12,8 (10,0)	9,8±1,1	6,01-12,1 (10)	9,5±1,4	6,17-12,5 (9,8)	0,105

Tablo 6. Hasta ve Kontrol gruplarının MCV ve PLT değerleri açısından değerlendirilmesi

		MCV	PLT
		p	p
Kontrol Grubu	HP Pozitif	0,642	0,001
	HP Negatif	0,004	0,008
HP Pozitif	HP Negatif	0,013	0,513

Grupların biyokimyasal değerlendirmelerinde HP pozitif olan hastaların CRP ortalamaları kontrol grubu ve HP negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$ $p=0,003$). HP negatif olan hastaların B12 ortalamaları Kontrol grubuna ve HP pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$ $p=0,001$) (Tablo 7, Tablo 8).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol gruplarının Biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		HP Pozitif		HP Negatif		p
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	
CRP(mg/L)	0,25±0,27	0,03-1,05 (0,11)	1,39±2,65	0,01-18 (0,5)	1,18±3,06	0-23,6 (0,3)	<0,001
B 12(pg/ml)	242,6±113,8	98-577 (218)	243,1±111,6	76-604 (230)	335,1±144,6	67-759,9 (311)	<0,001

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının istatistiksel anlamlı çıkan biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmesi

		crp	B12
		p	p
Kontrol Grubu	HP Pozitif	<0,001	0,860
	HP Negatif	0,464	<0,001
HP Pozitif	HP Negatif	0,003	0,001

Sydney sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilen HP pozitif gruplar arasında HGB, HCT ve MONO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, NLR ve PLR arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,016$, $p=0,022$, $p=0,005$, $p=0,101$, $p=0,462$). Hafif dereceli HP pozitif grup ile orta dereceli HP pozitif grup, HGB ve HCT açısından incelendiğinde pozitif yönde istatistiksel anlamlı fark saptanırken, MONO açısından negatif yönde istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,004$, $p=0,006$, $p=0,001$) (Tablo 9, Tablo 10).

Tablo 9. Sydney Sınıflamasına göre sınıflandırılan HP pozitif grubun hemogram parametreleri açısından değerlendirilmesi

	HP pozitif (hafif)		HP pozitif (orta)		HP pozitif (belirgin)		p
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	
WBC (* 10 ³ / μL)	7,37±1,67	4,42-11,53 (7,59)	8,50±2,03	4,95-12,3 (8,1)	7,51±2,10	4,43-13,07 (6,99)	0,109
HGB (g /dl)	13,0±1,1	10-14,6 (13,2)	12,2±1,2	9,5-14,2 (12,2)	12,8±1,7	7,1-16,7 (13)	0,016
HCT (%)	38,7±3,0	31,4-43,4 (39,1)	36,3±3,9	30,5-45,6 (36,5)	37,9±4,9	22-49,2 (37,8)	0,022
MCV (μ m ³)	81,0±4,6	69,5-91,2 (81,2)	79,4±5,3	66,5-87,8 (79,)	79,7±7,5	55-96,4 (80,4)	0,514
PLT (*1 0 ³ / μL)	276214,0±58085,4	178000-479000 (272000)	287000,0±45006,9	218000-384000 (292000)	280928,6±63952,5	180000-467000 (271500)	0,592
NEU (* 10 ³ / μL)	3,97±1,24	1,63-6,81 (3,83)	5,15±1,96	2,22-8,83 (4,41)	4,18±1,85	2,01-9,87 (3,54)	0,057
LYM (* 10 ³ / μL)	2,63±0,80	1,14-5,18 (2,6)	2,43±0,59	1,57-3,72 (2,47)	2,52±0,71	1,63-4,4 (2,4)	0,583
NLR	1,65±0,77	0,7-4,5 (1,5)	2,3±1,1	1,0-4,9 (1,7)	1,75±0,83	0,7-4,3 (1,6)	0,101
PLR	113,5±42,7	52,7-317,2 (105,2)	125,1±37,7	79,3-195,3 (111,4)	118,7±37,9	55,3-194,6 (112,1)	0,462
MONO (*10 ³ / μL)	0,55±0,16	0,22-0,99 (0,52)	0,70±0,16	0,47-1 (0,69)	0,58±0,17	0,22-0,92 (0,6)	0,005
EOS (*1 0 ³ / μL)	0,19±0,19	0-0,88 (0,13)	0,19±0,17	0,02-0,59 (0,12)	0,20±0,19	0,01-0,97 (0,15)	0,735
MPV (μ m ³)	9,9±1,0	7,55-12,1 (10)	9,5±1,3	6,01-11,2 (9,7)	10,0±1,2	6,69-12,1 (10,2)	0,493

Tablo 10. Sydney Sınıflamasına göre sınıflandırılan HP pozitif grubun aralarında istatistiksel anlamlı parametreler açısından değerlendirilmesi

		Hb	HCT	MONO
		p	p	p
HP pozitif (hafif)	HP pozitif (orta)	0,004	0,006	0,001
	HP pozitif (belirgin)	0,416	0,261	0,251
HP pozitif (orta)	HP pozitif (belirgin)	0,069	0,127	0,042

Sydney sınıflamasına göre incelenen HP pozitif hastalarda biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Sydney Sınıflamasına göre sınıflandırılan HP pozitif grubun biyokimyasal parametreleri açısından değerlendirilmesi

	HP pozitif (hafif)		HP pozitif (orta)		HP pozitif (belirgin)		P
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	
CRP(mg/L)	1,57±2,20	0,01-9,6 (0,78)	1,14±2,26	0,02-10,34 (0,6)	1,32±3,53	0,1-18 (0,5)	0,402
B 12(pg/ml)	248,7±122,4	85-604 (230,5)	215,1±84,4	143-438 (179)	253,9±113,4	76-453 (233)	0,644

5. TARTIŞMA

Helicobacter pylori (HP) gastrite sebep olduğu bilinen dünya genelinde %50 den fazla kişide bulunan gram negatif, spiral şekilli flagellalı microaerofilic basildir.1981 yılının başlarında patolog Robin Warrn ve Mikrobiyolog Barry Marshall tarafından tanımlanmış olup tıp dünyasında yerini almıştır. HP'nin tek konakçısı insandır. Fekal oral veya oral-oral yol ile insandan insana geçişi mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan kesimlerde prevalansı daha fazladır. Çocukluk çağında enfeksiyona neden olurken, semptomatik veya asemptomatik seyredebilir (6,7). Çocukluk çağında epigastrik ağrı, dispeptik semptomlar, karın ağrısı, bulantı, kusma, huzursuzluk, besin reddi, kilo alamama, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi gibi bulgulara gastrit , HP gastriti düşünülebilir (1).

Hastaları endoskopi endikasyonu için semptomlar açısından incelendiğinde HP negatif olan hastaların karın ağrısı oranı HP pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0001$). HP pozitif olan hastaların mide ağrısı ve yutkunmada zorluk oranları HP negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$ $p=0,012$) (Tablo 2).

2018 yılında Ünlüsoy ve arkadaşlarının yaptığı Türk çocuklarında gastrit tedavi öncesi ve sonrası bulantı, kusma, doyumluk, epigastrik ağrı, karın ağrısı, heartburn gibi klinik semptomların değerlendirildiği çalışmada HP pozitif ve negatif gruplar arasında semptomlar açısından anlamlı fark bulunamamıştır (18). Ancak 2000 yılında Werdmuller ve ark'nın yaptığı çalışmada HP pozitif grupta kilo kaybı, epigastrik ve retrosternal ağrı, nokturnal karın ağrısının daha fazla olduğu, HP negatif grupta ise mide bulantısının daha fazla olduğu gösterilmiştir (19).

Yaptığımız çalışmada grupların endoskopi patoloji sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). HP pozitif olan hastaların Aktif Kronik Gastrit oranı HP negatif olan hastalara göre yüksekti (Tablo 3).

HP gastritinde altın standart tanı testi histopatolojik incelemede HP'nin görülmesidir. Ancak HP enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen patolojik değişiklikler de HP varlığını destekleyebilir. Erişkinlerde histopatolojik incelemede atrofi, metaplazi ve MALToma görülmesi kronik HP enfeksiyonuna sekonder olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çocuklarda erken dönemde bu bulgular görülmeyebilir. Bu

konuyla ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Selimoğlu MA ve ark'nın pediatrik yaş grubunda yaptığı bir çalışmada kronik aktif gastritin HP pozitif hastalarda HP negatif hastalara göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (20). Çalışmamızın verileri literatür ile uyumludur.

HP ısı şok proteini, üreaz ve lipopolisakkarit gibi salgıladığı bazı antijenik maddelerle T hücre aktivasyonunda ve inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun artışında rol oynar (7). HP ile ilişkili inflamasyondan kaynaklanan bazı biyolojik aktif izoeicosanoidlerin induksiyonu sonucunda da platelet aktivasyonunun olduğu düşünülmektedir. HP'nin dokulardaki zararının immun yanıt ve platelet aktivasyonunun sonucunda artan inflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar sitokinlerle ilişkili olarak görülen nötrofil artışı ile birlikte hem sitokin artışı hem de vasküler hasar sebebiyle oluşan platelet aktivasyonu NLO ve PLO artışının mekanizmasında rol oynamaktadır (21).

Nötrofil /lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı tam kan testinde nötrofil, platelet ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan sistemik inflamasyon ve enfeksiyonun göstergesi olarak düşünülen parametrelerdir. NLO ve PLO'nun bir çok organ ve sistemi tutan hastalıklarda, prognostik ve prediktif değerinin olduğu gösterilmiştir (18,19,20). Yine kronik sistemik hastalıkların alevlenmesi ve progresyonunu göstermede NLO'nun önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Bilgilerimize göre literatürde HP varlığı ve şiddeti ile NLO ve PLO arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar erişkin hastalarda bulunurken, çocuk hastalarda bulunmamaktadır.

Kaplan M ve ark, 438 HP negatif (34%) and 851 HP pozitif (66%) olmak üzere toplamda 1289 erişkin hasta grubu ile yaptığı çalışma 2018 yılında yayınlanmıştır. Hastalar hemogram parametreleri açısından karşılaştırılmış ve nötrofil, lenfosit, platelet, MPV, NLO ve PLO oranı HP pozitif olan hastalarda, HP negatif hastalara göre, istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, lökosit ve hemoglobin açısından bir fark saptanmamıştır. Regresyon analizi, PLR-NLR kombinasyonunun hem HP varlığı hem de orta ve şiddetli kronik gastrit için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (22).

HP pozitif, HP negatif ve sağlıklı kontrol grubunun hemogram değerlerini incelediğimiz çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında MCV ve PLT değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptadık. HP negatif grubun MCV ortalaması kontrol grubuna ve HP pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,004$, $p=0,013$). HP pozitif grupta demir eksikliğinin görülmesi ve buna bağlı olarak MCV düşüklüğü beklenen bir durumdur. Ancak HP negatif ve kontrol grubu arasında MCV değerleri arasında fark olması sağlıklı kontrole gelen hastalarda daha önceden saptanmayan başka nedenlere bağlı (nutrisionel vs) demir eksikliği ve MCV düşüklüğü olabileceği düşünülmüştür. Kontrol grubunun PLT ortalaması HP negatif ve pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,001$ $p=0,008$). Kaplan M ve ark'nın yaptığı çalışmada PLT değeri HP pozitif grupta HP negatif gruba oranla anlamlı yüksek bulunmuştur (22). Bunun aksine çalışmamızda kontrol grubunda HP pozitif ve negatif gruba oranla PLT değerini daha yüksek olarak saptadık. Bu durumun HP'nin patogenezinde yer alan mekanizmaların çocuklarda farklı olmasından kaynaklanabileceği veya çocukluk döneminde sık amoksisilin ve makrolid grubu antibiyotik kullanımından dolayı inflammatuar sitokin salınımını, nötrofil ve platelet aktivasyonuna engellemesi ile erişkinlerdeki gibi şiddetli inflammasyon olmaması sebebi ile olduğu düşünülmektedir. Bunun için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

HP pozitif, HP negatif ve sağlıklı kontrol grubuna ayırarak incelediğimiz bu çalışmamızda gruplar arasında NLO ve PLO bakımından istatistiksel anlamlı fark saptamadık (Tablo 5).

Farah ve ark. 2014 de ilk defa erişkinlerde HP ve NLO arasında ilişki olabileceğine dair bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmada HP pozitif saptanan hastaların lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları HP negatif olan hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuş, platelet ve hemoglobin değerleri ise benzer düzeyde saptanmıştır. HP pozitif olan hastalarda NLO istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca HP pozitif semptomatik hastalarda NLO, asemptomatik olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastaların HP eradikasyon tedavisi sonrası NLO'nun istatistiksel anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (23). Çocukluk sürecinin kısa olması erişkinler kadar bu bakteriye daha az maruz kalması nedeniyle erişkinlerden farklı olarak değerlerinde anlamlılık saptayamadığımızı düşünüyoruz.

Güçlü M ve ark. 2017 de yayınladığı çalışmada erişkin 199 hasta incelenmiştir. Bu hastalardan 101'i HP pozitif, 98'i HP negatif olarak hastalar gruplandırılmış ve hemogram parametreleri kıyaslanmıştır. HP pozitif olan 101 hasta ayrıca Sidney sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır. Bu çalışmada HP pozitif ve negatif hastalarda NLO ve MPV, PLT, lökosit, nötrofil ve lenfosit açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca hastalar Sidney sınıflamasına göre incelendiğinde ağır ve hafif HP pozitif hastalar ile HP negatif hastalar kıyaslandığında NLO ile ilgili anlamlı fark bulunamamışken, orta HP pozitif olan hastalar HP negatif hastalar ile kıyaslandığında NLO orta HP pozitif hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ağır HP pozitif hastalar ile HP negatif hastalar arasında lenfosit değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Güçlü M ve ark'nın yaptığı bu çalışmanın 2014 de Farah ve ark'nın yaptığı çalışmayı desteklememesinin nedenini, mutlak lenfosit değerindeki artışın NLO daki artışı engellemesi olarak düşünmektedir (24).

Çalışmamızda HP pozitif grup Sydney sınıflamasına göre HP varlığı açısından hafif, orta ve belirgin olarak 3 gruba ayrılarak incelendi. Bu incelemede hafif, orta ve ağır derecede HP pozitif gruplar arasında HGB, HCT ve MONO değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptandı. Hafif dereceli HP pozitif grup ile orta dereceli HP pozitif grup, HGB ve HCT açısından incelendiğinde pozitif yönde istatikselsel anlamlı fark saptanırken, MONO açısından negatif yönde istatikselsel anlamlı fark saptandı ($p=0,004$, $p=0.006$, $p=0.001$). HGB ve HCT değerleri arasındaki farkın HP'nin invazyonu, kronik kanama ve kronik inflamasyondan kaynaklanabileceği öngörülmektedir. Ancak bu HGB, HCT düşüklüğünün ağır (belirgin) HP grupta daha fazla olması beklenirken, çalışmamızda orta HP grupta daha belirgin olarak görülmektedir (Tablo 9). *H.pylori* gastritinin temel histopatolojik özellikleri inflammasyon ve hücre infiltrasyonudur (25). MONO infiltrasyonu beklenen bir durumdur. Güçlü M ve ark'nın yaptığı çalışmada NLO oranında artışın anlamlı olmaması gibi çalışmamızda NLO artış mutlak MONO sayısındaki artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Farah ve arkadaşları, 2017 yılında HP ile PLO arasındaki ilişkiyi inceleyen ikinci bir araştırma bildirmişlerdir. HP pozitif ve negatif olan toplamda 180 erişkin hasta çalışmaya alınmıştır. HP pozitif olan hastalar semptomatik ve asemptomatik olarak

iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda lökosit, lenfosit, nötrofil ve PLO HP pozitif olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken, hemoglobin ve lenfosit oranı arasında fark saptanamamış. PLO oranı semptomatik HP pozitif olan hastalarda, asemptomatik HP pozitif hastalara oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca asemptomatik HP pozitif hastalarda da HP negatif hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. PLO cut off değeri 140 olarak tespit edilmiş ve HP varlığı ve şiddeti ile doğru orantılı olduğu görülmüş (26).

Çalışmamızda HP pozitif olan hastaların CRP ortalamaları kontrol grubu ve HP negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$ $p=0,003$). HP negatif olan hastaların B12 ortalamaları Kontrol grubuna ve HP pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$ $p=0,001$) (Tablo 7, Tablo 8). HP gastriti inflammatuar bir süreç olduğu için inflammatuar sitokinler ve akut faz reaktanlarında artış beklenen bir durumdur (26, 27). H. pylori enfeksiyonu prevalansı yüksek olan kişilerde, B12 vitamini eksikliği sıklığı ve klinik sonuçlarının yüksek olduğu tahmin edilebilir (28). H. pylori enfeksiyonu, mide antrumunun, gastrik asit ve pepsin salgılanmasında bozulmaya neden olması dolayısıyla B12 vitamininin emilimini bozabilir. Ancak B12 vitamini eksikliği nutrisyonel durumdan etkilenmesi dolayısıyla kontrol grubunda düşüklüğe sebep olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız HP pozitif olan hastalarda, HP negatif ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında serum NLO, PLO'larında anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdi. HP negatif hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında da anlamlı bir fark saptanmadı. Erişkin çalışmaların aksine HP'nin hem klinik hem de histopatolojik olarak şiddeti ile serum NLO, PLO'larında artış görülmedi. Çocuklarda mide inflamasyonunun sistemik inflamatuvar belirteçler üzerine etkisini araştıran ve inflamasyonun şiddetini gösterebilecek invaziv olmayan farklı belirteçlerin araştırılacağı daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Blanchard SS, 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, 2019:1968-1273.
2. Uğraş N, Yerci Ö, Mide Biyopsilerinde Sydney Sınıflamasına Göre Histolojik Değerlendirme ve Yaş Gruplarına Göre Kronik Gastritte Mukozal Histolojik Bulguların Karşılaştırılması Dergi Park 2012; 2(3): 173-78.
3. Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodwin CS, et al. The Sydney System: a new classification of gastritis. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 209-12.
4. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, et al. Classification and grading of gastritis The updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161–81.
5. Price AB. The Sydney System: Histological division. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 209–22.
6. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 720-741.
7. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1311–1315.
8. Bode G, Malferthainer P, Lehnardt G, Ditschnreit H. Virulence factors of Helicobacter pylori ultrasucturel features. In: Malferthainer P, Ditschuneit H (eds). Helicobakter pylori, Gastrits and peptic ulcer. Berlin: Spreinger, 1990;63-73.
9. 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.
10. Yeung CK, Fu KH, Yuen KY, Ng WF, et al. Helicobacter pylori and associated duodenal ulcer. Arch Dis Child 1990; 65: 1212-1216.
11. Drumm B. Helicobacter pylori in the pediatric patient. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22: 169-182.

12. 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.
13. Hassal E, Dimmick JE. Unique features of Helicobacter pylori disease in children. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 417-423.
14. 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.
15. Yeung CK, Fu KH, Yuen KY, Ng WF, et al. Helicobacter pylori and associated duodenal ulcer. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1212-1216.
16. 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.
17. 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.
18. Ünlüsoy Aksu A, Yılmaz G, Eğritaş Gürkan Ö, Sarı S, Dalgıç B. The effect of Helicobacter pylori eradication on functional dyspepsia in Turkish children Helicobacter. 2018 Aug;23(4):e12497.
19. Werdmuller BF, van der Putten TB, Balk TG, Lamers CB, Loffeld RJ. Clinical presentation of Helicobacter pylori-positive and -negative functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May; 15(5): 498-502.
20. Selimoğlu ME, Karabiber H Correlation of clinical, endoscopic, and histological findings with virulence factors in children with Helicobacter pylori gastritis *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;26(6):602-6.
21. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 29; 106(6): 124.

22. Mustafa Kaplan, Ihsan Ates¹, Mahmut Yuksel, Mehmet F. Arikan, Gulden Aydog, Nesrin Turhan, The role of the PLR–NLR combination in the prediction of the presence of *Helicobacter pylori* and its associated complications, *Saudi J Gastroenterol.* 2018; 24(5): 294-300.
23. Raymond Farah and Rola Khamisy, Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With Presence and Severity of Gastritis Due to *Helicobacter pylori* Infection, *J Clin Lab Anal.* 2014 May; 28(3): 219-23.
24. Mustafa Guclu and A Faruq Agan, Association of Severity of *Helicobacter pylori* Infection with Peripheral Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume, *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017 Jan-Jun; 7(1): 11–16.
25. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: A model. *Gastroenterology.* 1997; 113: 1983-6.
26. Raymond Farah, Hamza Hamza, Rola Khamisy, A link between platelet to lymphocyte ratio and *Helicobacter pylori* infection, *J Clin Lab Anal.* 2018 Jan;32(1).
27. Jha HC, Prasad J, Mittal A. High immunoglobulin A seropositivity for combined *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* infection, and high- sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker. *Heart Vessels.* 2008; 23: 390-396.
28. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, et al. *Helicobacters* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2009;14:58-68.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Funda ATASH

Doğum yeri ve tarihi: Adapazarı / 01.06.1990

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli/1 çocuk

İletişim adresi ve telefonu: Fatih/İstanbul, 0 5060510740

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi:

SBÜ Haseki SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği (2015-2019),

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2008-2014),

Kahramanmaraş Merkez Anadolu Lisesi (2004-2008),

5 Nisan İlköğretim Okulu (1998-2004),

Ertuğrul Gazi İlköğretim Okulu (1997-1998)

III- Ünvanları

Pratisyen Hekim (2014-2015)

Asistan Hekim (2015-2019)

IV- Mesleki Deneyimi

Bitlis Güroymak Devlet Hastanesi (2014-2015)

SBÜ Haseki SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği (2015-2019)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Poster ve Sözlü Bildiriler

1. Milrinonla Hızlı Düzelen SVT Atağına Bağlı Gelişen Sol

VentrikülDisfonksiyonu,Canan Yolcu, Funda Atash, Murat Eevli, Ali Karakuş,

Kamil Şahin SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul: 6. Çocuk dostları kongresi

2. İnsidental Olarak Saptanan Median Arcuat Ligament Sendromu Bağdagül Aksu, Güzide Doğan, Funda Atash, Fatma Saraç, Ayşe Ağbaş, Murat Eevli 4. Genç Pediatristler Kongresi, 30 Kasım - 2 Aralık 2018, Hilton Bosphorus Hotel, İstanbul

3. Hematemezle Başvuran Lenfoma Olgusu Güzide Doğan, Funda Atash, Bengü Arslan, Hakan Birinci, Nilgün Selçuk Duru 4. Genç Pediatristler Kongresi 30 Kasım - 2 Aralık 2018 Hilton Bosphorus Hotel, İstanbul

VII- Bilimsel Etkinlikleri

1-Cushing's syndrome caused by use of synthetic ocular steroid. Üstyol A, Kökali F, Duru N, Duman MA, Eevli M. J Clin Pharm Ther. 2017 Dec

2-P-selectin, endocan, and some adhesion molecules in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. Ustyol A, Aycan Ustyol E, Gurdol F, Kokali F, Bekpınar S. Scand J Clin Lab Invest.

3-Çocuk ve Ergenlerde Serum Trigliserid Yüksek-yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranının İnsülin Direnci ve Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanısal Değeri, Ala Üstyol, Funda Kökali, Nilgün Selçuk Duru, Murat Eevli, Med Bull Haseki 2017

VIII- Diğer Bilgiler

1. Neonatal Resusitasyon Programı Kursu, 2015 (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi)

2. Çocuklarda Beslenmede Yenilikler Kursu, 2017 (5. Çocuk Dostları Kongresi)

3. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu, 2017 (Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği)

4. Çocuk hekimleri için ekg kursu 12,01,2019 istanbul

5. Çocuk hematology/onkoloji kursu 24,05,2016 İstanbul üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

6. Uluslar arası gelişimi izleme ve destekleme rehberi (GİDR) uygulayıcı eğitimi, 5. çocuk dostları kongresi 6-8 mart 2017 istanbul TC Başbakanlık Osmanlı Arřivleri Kağıthane Kongre Merkezi



EKLER

EK-1: Hasta kayıt formu

**ENDOSKOPIK TANILI KRONİK GASTRİTİ
OLAN ÇOCUKLARDA H.PYLORİ
BELİRTECİ OLARAK NLR VE PLR
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

BARKOD

AD-SOYAD: YAŞ:

CİNSİYET: K E

TEL:

TANI ANINDA: KİLO: KG (.....P) (.....SDS)

BOY: CM (.....P) (.....SDS)

BMI:(1)>%120: OBEZ , 2)110-120: AŞIRI KİLOLU, 3)<110:
NORMAL)

GELİR DURUMU:

GELİRİ GİDERİNDEN AZ GELİRİ GİDERİNDEN FAZLA GELİRİ
GİDERİNE EŞİT

İŞ: OKUYOR ÇALIŞIYOR OKUMUYOR-İŞSİZ

EVDE YASAYAN SAYISI: EVDEKİ ODA SAYISI

TUVALET SAYISI

BAŞVURU ŞİKAYETİ:

EPİGASTRİK AĞRI KARIN AĞRISI ŞİŞKİNLİK BULANTI KUSMA
REGÜRJİTASYON DİĞER.....

ŞİKAYETİNİN SÜRESİ:

GÖR veya ÜLSER diyeti Yapmış (.....AY) Yapmamış

Tedavi ilaç: kullanmı (.....AY) kullanmamış

ENDOSKOPIK BULGULAR:

ANTRAL GASTRİT PANGASTRİT EROZYON (.....)

MİDE ÜLSERİ

DUODENAL ÜLSER BULBUS ÜLSERİ BULBİT

DUODENİT

Ek-2:Tez Konusu Onayı

TC Sağlık Bakanlığı

İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
TUEK



PROT NO: 256

19.11.2018

TUTANAK

Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi Dr. Funda ATASH'ın "Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve Platelet /Lenfosit oranının (PLO) H.pylori gastritinin varlığı ve şiddeti ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" başlıklı retrospektif tez çalışması için hastaların dosyalarını, epikrizlerini ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerindeki bilgilerini kullanmak üzere "Tez Konusu Onay Formu" nun onaylanması ve gerekli iznin verilmesi ile ilgili dilekçesi görüşülmek üzere Hastanemiz Başhekim Prof. Dr. Gökhan Tolga ADAŞ Başkanlığında Prof. Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR, Prof. Dr. Hüsamettin YAŞAR, Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ, Doç. Dr. Doğan ATLIHAN, Doç. Dr. Zafer TÜRKÖĞLU ve Uzm. Dr. Ecder ÖZENÇ' den teşekkür Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulumuz 19.11.2018 günü saat 08:00' da toplandı.

Görüşme sonucu; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi Dr. Funda ATASH'ın "Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve Platelet /Lenfosit oranının (PLO) H.pylori gastritinin varlığı ve şiddeti ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" başlıklı retrospektif tez çalışması için hastaların dosyalarını, epikrizlerini ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerindeki bilgilerini kullanmak üzere "Tez Konusu Onay Formu" nun onaylanması ve gerekli iznin verilmesi isteğinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiş olup, iş bu tutanak tarafımızdan imza altına alınmıştır. 19.11.2018

Başkan
Prof. Dr. Gökhan Tolga ADAŞ
Başhekim
DR38458

Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR
SAUM Eğitim Koordinatörü
DR56817

Üye
Doç. Dr. Zafer TÜRKÖĞLU
Cildiye Hast. Kln. Eğ. ve İdari Sor.
DR106978

Üye
Prof. Dr. Hüsamettin YAŞAR
K.B.B. Hast. Kln. Eğ. Sor.
DR27217

Üye
Doç. Dr. Doğan ATLIHAN
Ortopedi ve Trav. Kln. Eğ. Sor.
DR40897

Üye
Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ
Enf.Hast.ve Kln.Mik Eğt.Gör.
DR30980

Üye
Uzm. Dr. Ecder ÖZENÇ
Anestezi ve Rea. Kln. Eğ. Gör.
DR17548

Ek-3: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Nütrofil/Lenfosit Oranı (NLO) Ve Platelet/Lenfosit Oranının (PLO) H.Pylori Gastritinin Varlığı Ve Şiddeti ile Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"
YARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdullahınar, Nafiz Günman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ienetikkurul@gmail.com

DANISMAN BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Murat ELEVLİ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü.İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİLİĞİNYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vs. gibi kaynaklardan destek alınır için)			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TRK MERKEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarih	Version Numarası	Dil
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ ÖZGÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA PROJESİ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIY. MAT. TRANSFER FORMU/ İLAN	<input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İmza:



Not: Etik kurul kararının her safhada internetten alınması esastir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Nütrofil/Lenfosit Oranı (NLO) Ve Platelet/Lenfosit Oranının (PLO) H. Pylori Gastritinin Varlığı Ve Şiddeti İle Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
KARAR BİLGİLERİ	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SORUŞ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	DOYENLİK BİLDİRİMİ	<input type="checkbox"/>	
	Diğer:	<input type="checkbox"/>	
Karar No: 1637	Tarih: 15.01.2019		
Yukarıda belirtilen verilen başvuru dosyası ile ilgili bilgiler araştırmanın gerekçe, amaç, yöntemi ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup galeninin hastaya olumsuz etkileri en aza indirilmiştir. Etik ve bilimsel sakınca durumuna ilişkin herhangi bir etik kurul talebinin olmadığı ileri sürülmüştür.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA

Unvanı/Adı/Soyadı	Huzursuzluk Alanı	Kurumu	Çalıştır	Araştırma ile İlgili	Katılım	İmza
Uz. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA	İç Hastalıkları	İstanbul EACI	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ufuk BMRP	Nöroloji	İstanbul EACI	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EACI	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Feyzullah ERŞÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yardı. Doç. Dr. Nihar ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Ün. Dr. Özgür KESİMÇİOĞLU	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Müh. Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Derya ÖZVURT	Avukat	İstanbul D. Bar. Der.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Sinasi TAKAÇ	Sağlık Menşuru Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunan

Etik Kurul Başkanı'nın

Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA

İmza:

Not: Etik Kurul Başkanının her sayfada bulunduğu ve silinmesi engellenmiştir.