



**T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

***HELICOBACTER PYLORI* GASTRİTLİ ÇOCUKLARIN GASTRİK  
MUKOZALARINDA P21, P53 EKSPRESYONU VE KI-67  
PROLİFERATİF AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Coşkun SAF  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. E. Mahir GÜLCAN**

**İSTANBUL, 2011**





**T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

***HELICOBACTER PYLORI* GASTRİTLİ ÇOCUKLARIN GASTRİK  
MUKOZALARINDA P21, P53 EKSPRESYONU VE KI-67  
PROLİFERATİF AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Coşkun SAF  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. E. Mahir GÜLCAN**

**İSTANBUL, 2011**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	i
Özet	ii
Abstract	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
Şekiller	v
Tablolar	vi
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1. Normal Gastrik Mukoza	3
2.2. Çocuklarda Gastrit ve Peptik Ülser	3
2.2.1. Patogenez	5
2.2.1.1. Asit sekresyonu	5
2.2.1.2. Bikarbonat-mukus bariyeri	5
2.2.1.3. Genetik Faktörler	5
2.2.1.4. Prostaglandinler	6
2.2.1.5. İlaçlar	6
2.2.1.6. Diğer Faktörler	6
2.2.2. Sekonder Ülserler	7
2.2.3. Klinik Özellikler ve Tanı	7
2.2.4. Gastrit ve Peptik Ülserde Tedavi	8
2.2.4.1. Mukoza Koruyucular	8
2.2.4.2. Mukozal Bariyer Fonksiyonunu Artıranlar	9
2.2.4.3. Antiasitler	9
2.2.4.4. Asit Sekresyonunu Baskılayan İlaçlar	9
2.3. <i>Helicobacter pylori</i> Enfeksiyonu ve Çocuklarda Klinik Etkileri	10
2.3.1. <i>Helicobacter pylori</i>	10
2.3.2. <i>Helicobacter pylori</i> Enfeksiyonunun Tanısı	11
2.3.3. <i>Helicobacter pylori</i> İlişkili Gastrit ve Peptik Ülser	12
2.3.4. <i>Helicobacter pylori</i> İlişkili Fonksiyonel Dispepsi	13
2.3.5. Gastroözofageal Reflü Hasatlığı (GÖRH)	13
2.3.6. <i>Helicobacter pylori</i> İlişkili Demir Eksikliği Anemisi	14
2.3.7. <i>Helicobacter pylori</i> İlişkili Büyüme Geriliği	14
2.3.8. <i>Helicobacter pylori</i> İlişkili İdiyopatik Trombositopenik Purpura	15
2.3.9. <i>Helicobacter pylori</i> İlişkili Astım ve Alerjik Bozukluklar	16
2.3.10. <i>Helicobacter pylori</i> İlişkili Gastrik Kanser	16
2.3.11. <i>Helicobacter pylori</i> Tedavisi	20
3. Materyal ve Metod	21
3.1. Hasta Seçimi	21
3.2. Biyopsi Metodu ve <i>H.pylori</i> durumu	21
3.3. Histolojik ve İmmünohistokimyasal Analiz	21
3.4. İstatistiksel Analiz	22
4. Bulgular	24
5. Tartışma	35
6. Sonuçlar	39
7. Kaynaklar	40
8. Araştırma Etik Kurul Onayı	60

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen başta Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız ve Tıp Fakültesi Dekanımız, hocam Sayın Prof. Dr. Ayça VİTRİNEL olmak üzere Sayın Prof. Dr. Reha CENGİZLİER ve emeği geçen bütün hocalarıma, hastanede görev yaptığım sürece varlığından ve hocalıktan öte ağabeyliğinden büyük kuvvet aldığım ve gurur duyduğum, tez çalışmamda da ilgi ve desteğini eksiksiz sunan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mahir GÜLCAN'a, eğitimimde emeği geçen tüm uzmanlarıma, dört senedir iyi ve kötü günleri paylaştığımız ve zorlukları aşmakta desteğinden her zaman güç aldığım sevgili asistan arkadaşım Dr. Pınar ULUTAŞ'a, tezimin yapım aşamasında patolojik incelemelerin hazırlanması ve yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ferda ÖZKAN'a ve emek harcayan tüm değerli patoloji çalışanlarına, zorlu çalışma koşullarında desteklerini esirgemeyen tüm hemşire ve personele çok teşekkür ederim.

Beni büyütüp bugünlere getiren çok sevdiğim aileme, bugünlerime birlikte elele yürüdüğüm, hayattaki en büyük kazancım canım eşim Perihan'a ve en çok da ilgiye en muhtaç zamanında babasını tez çalışmalarıyla paylaşmayı çaresizce kabul eden biricik oğlum Alp Tuna'ya emeklerinden ve desteklerinden ötürü en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Coşkun SAF

## ÖZET

**Giriş:** Genellikle çocukluk çağında edinilerek gastrik mukozayı enfekte eden *Helicobacter pylori* gastrik kanser patogeneziyle ilişkili birçok patobiyolojik değişiklikten sorumlu tutulmaktadır. Konuyla ilgili erişkinlerde yapılan birçok çalışma olmasına rağmen erken dönem enfeksiyonu gösterdiğinden daha önem arz eden çocuklarda kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

**Amaç:** *H.pylori* ve/veya gastrit varlığının gastrik mukozadaki çeşitli histopatolojik değişikliklerde ve gastrik kanserle ilişkisi bilinen p53, p21 ve hücre proliferasyonu ile ilişkili Ki-67 antijeninin ekspresyonundaki rolü araştırıldı.

**Materyal ve metod:** Başvuru yaşları  $7,5 \pm 4,5$  yıl olan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar endoskopik olarak ve gastrik antral biopsi örneklerinin değerlendirilmesiyle gastriti olmayan, *H.pylori* (+) veya (-) gastriti olan üç grup halinde incelendi. Gastrik biopsi örneklerinde p53, Ki-67 ve p21 ekspresyonlarını değerlendirmek için immunohistokimyasal boyama yapıldı.

**Bulgular:** Histopatolojik parametrelerden nötrofil aktivitesi sıklığı *H.pylori* gastritinde diğer iki gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunurken lenfoid agregat varlığı da *H.pylori* +/- gastrit varlığında anlamlı oranda daha sık bulundu. *H.pylori* (+) gastriti olan grupta gastriti olmayan gruba göre p53 ekspresyonunda anlamlı yükseklik görüldü. Ki-67 ve p21 ekspresyonu açısından *H.pylori* (+) gastriti olan grupta gastriti olmayan ve *H.pylori* (-) gastriti olan gruplara göre anlamlı yükseklik saptandı. *H.pylori* yoğunluğuna göre yapılan değerlendirmede *H.pylori* dansitesi arttıkça p53, Ki-67 ve p21 ekspresyonlarının anlamlı derecede arttığını saptadık.

**Sonuç:** Araştırdığımız prekanseröz belirteçlerin çocukluk çağında *H.pylori* enfeksiyonuyla anlamlı düzeyde ekspresyonu bakterinin erken dönemde tanınıp eradike edilmesinin erişkin çağda olası gastrik kanser oluşumunun önlenmesindeki önemi ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** *Helicobacter pylori*, gastrit, p53, p21, Ki-67, intestinal metaplazi, gastrik atrofi

## ABSTRACT

**Background:** Helicobacter pylori that is generally acquired in childhood and infects the gastric mucosa is charged for many pathobiologic changes that are linked with the pathogenesis of gastric cancer. Although the majority of studies about the subject have been performed in adults; there are limited number of studies about children that reflects the early period of infection and may be of greater significance.

**Aim:** We aimed to determine the role of H.pylori infection and/or gastritis on several histopathological changes, p53, p21 and cell proliferation-associated Ki-67 antigen expression in the gastric mucosa.

**Methods:** We studied 60 patients with a mean age at referral of  $7,5 \pm 4,5$  years. By endoscopic appearance and the evaluation of the gastric antral specimens the patients were studied in three groups which involves the patients without gastritis and gastritis with +/- H.pylori. In order to determine the expression of p53, Ki-67 and p21 in gastric biopsy specimens immunohistochemical stains were performed.

**Results:** The frequency of neutrophil activity which is one of our histopathologic parameters was significantly higher in H.pylori (+) gastritis group than the other two groups. The presence of lymphoid aggregate was more frequent in H.pylori +/- gastritis groups than the non-gastritis group. p53 expression was found significantly higher in H.pylori (+) gastritis group than the non-gastritis group. Ki-67 and p21 expressions were significantly more frequent in the H.pylori (+) gastritis group than the other two groups. When we evaluate the density of H.pylori, as the density of bacteria increases we detected that the expression of p53, p21 and Ki-67 was significantly risen.

**Conclusion:** Expression of the studied precancerous markers in significant amounts in childhood introduces the importance of the early eradication of the bacteria in order to prevent the constitution of gastric cancer in adulthood.

**Key words:** Helicobacter pylori, gastritis, p53, p21, Ki-67, intestinal metaplasia, gastric atrophy

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BMI</b>	Vücut kitle indeksi
<b>Cag A</b>	Sitotoksin ilişkili gen A
<b>cAMP</b>	Siklik-adenozin monofosfat
<b>DNA</b>	Deoksiribo nükleik asit
<b>ECL</b>	Enterokromofin benzeri
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>GÖR</b>	Gastroösophageal reflü
<b>GÖRH</b>	Gastroösophageal reflü hastalığı
<b>HCL</b>	Hidroklorik asit
<b>HP</b>	<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Ig</b>	İmmüoglobulin
<b>ITP</b>	İdiyopatik trombositopenik purpura
<b>LPS</b>	Yüzey lipopolisakaridi
<b>MALT</b>	Mukoza ilişkili lenfoid doku
<b>NSAİİ</b>	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
<b>PGE1</b>	Prostaglandin-E1
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>Vac A</b>	Vakuolize edici sitotoksin A



## ŞEKİLLER

1. Olguların ortalama p53 % ekspresyonları	27
2. Olguların ortalama Ki-67 % ekspresyonları	28
3. Olguların ortalama p21 % ekspresyonları	29
4. <i>Helicobacter pylori</i> yoğunluğuna göre ortalama % p53 ekspresyonları	30
5. <i>Helicobacter pylori</i> yoğunluğuna göre ortalama % Ki-67 ekspresyonları	31
6. <i>Helicobacter pylori</i> yoğunluğuna göre ortalama % p21 ekspresyonları	31
7. Yaş gruplarına göre ortalama % p53 ekspresyonları	32
8. Yaş gruplarına göre ortalama % Ki-67 ekspresyonları	33
9. Yaş gruplarına göre ortalama % p21 ekspresyonları	34

## TABLÖLAR

1. Gastrik mukozal hücre tipleri ve başlıca ürünleri	3
2. Güncelleştirilmiş Sydney sistemine göre gastritlerde histolojik tanımlama ve dereceleme	4
3. Primer-sekonder gastrit ve peptik ülser hastalığında klinik bulgular	8
4. <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonunun tanı tetkiklerinin sensitivite ve spesifitelerinin karşılaştırılması	12
5. Çocuklarda gastrik atrofi ve intestinal metaplazi prevalansı	19
6. Olguların klinik özellikleri	25
7. Olguların antral biopsi örneklerinde gastrit şiddeti, <i>H.pylori</i> dansitesi, Ki-67 proliferasyon indeksi, p53 ve p21 ekspresyonu	26
8. Yaş gruplarına göre p53, Ki-67 proliferasyon indeksi ve p21 ekspresyonları	32

## RESİMLER

1. p53, Ki-67 ve p21'in İmmunohistokimyasal boyanma paternleri	23
--	----

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Helicobacter pylori* genelde çocukluk çağında edinilerek gastrik mukozayı enfekte eden yaygın bir insan patojenidir (1,2). Kronik gastritin (3-8), peptik ülser hastalığının (9-11) ve gastrik MALT lenfomanın (12,13) başlıca sebebidir. *H.pylori*'nin sebep olduğu kronik gastrit atrofiye ve intestinal metaplaziye yol açabilir ve bu da gastrik adenokarsinom için bir risk faktörüdür (14,20). Epidemiyolojik çalışmalara göre *H.pylori* Dünya Sağlık Örgütü tarafından birinci sınıf karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (21). Ayrıca *H.pylori*'yi son zamanlarda bu ciddi gastrointestinal etkilerinin yanında büyüme-gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi, idiopatik trombositopenik purpura, astım ve alerjik bozukluklar gibi birçok extraintestinal hastalıkla ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (22-27).

Kronik *H.pylori* enfeksiyonunun gastrik adenokarsinoma ilerlemesi moleküler düzeyde tam bilinmemektedir (6). Gastrik kanserin kronik inflamasyon ile epitel proliferasyonu ve apoptozdaki dengesizlik ile ilişkili DNA değişikliklerini içeren çok basamaklı ve multifaktöriyel bir süreç sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (28). Kronik inflamasyon, gastrik kanserin öncüsü olduğu düşünülen intestinal metaplazi ve mukozal atrofi gibi bulgulara yol açmaktadır (29). Bu bulguların özellikle yüksek gastrik kanser insidansına sahip ülkelerde erken çocukluk çağında oluşabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (30-33). Bununla birlikte *H.pylori* taşıyıcılarında eradikasyon tedavisinin gastrik kanser oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (34).

Gastrik mukozada karsinogenezde önemli rolü olan hücre siklus düzenleyici proteini p53'ün ekspresyonunun (35-37), bir diğer hücre proliferasyon düzenlenmesinde görevli ve gastrik adenokarsinom ve adenomlarda saptanacak miktarlarda eksprese edilen p21'in (38) ve Ki-67 gastrik epitel proliferasyon aktivitesinin (39,40) *H.pylori* ile ilişkisini araştıran önemli erişkin çalışmaları olmasına rağmen bu konuda çocuklardaki çalışmalar sınırlıdır. *H.pylori*'ye bağlı gastrik bulguların maligniteye progresyonu uzun yıllar gerektirmektedir (5). Bu nedenle çocuklarda birkaç gastrik MALT lenfoma vakası rapor edilirken hiçbir gastrik adenokarsinom vakası bildirilmemiştir (35,41). *H.pylori* enfeksiyonunun gastrik karsinogenezle ilişkisinin çocuklarda araştırılması bu durumun erken dönemde saptanıp tedavi edilebilmesine olanak sağlayabileceğinden özellikle önemlidir.

Yapılan bu çalışmada gastrik kanserle ilişkisi bilinen p53, p21 ekspresyonu ve hücre proliferasyonu ile ilişkili Ki-67 antijenini, histopatolojik değerlendirme ile *H.pylori* (+) veya *H.pylori* (-) gastriti saptanan ve gastrit saptanmamış olarak 3 farklı gruba ayrılan çocukların gastrik mukoza biopsi örneklerinde çalıştık. Dispeptik şikayetlerle doktora başvuran çocuk vakalarda *H.pylori* ve gastrit varlığı açısından yapılan diagnostik üst gastrointestinal fiberoptik endoskopi aracılığıyla alınan gastrik antral biopsi örneklerinin immunohistokimyasal analizi ile bakılan bu proteinlerin artmış ekspresyonu ve hücre proliferasyon indeksini ortaya koyarak çocukluk çağında *H.pylori* varlığının karsinogenezdeki rolünü aydınlatmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Normal Gastrik Mukoza

Mide kompartmanları alt ösefagus sfinkterinden itibaren kardial, fundus, korpus ve pilor bölgesine kadar uzanan antrumu içermektedir (43). Gastrik korpus mukozası gastroskopi esnasında olduğu gibi mide gerginken de mevcut olan belirgin kıvrımlar veya rugalar oluşturmaktadır. Mukozayı koruyan bir mukus tabaka mevcuttur. Normal gastrik PH ortalama 0,9-1,5 arasındadır. Gastrik mukoza herbiri özel fonksiyona sahip çeşitli hücre tiplerinden oluşmaktadır (tablo 1) (42-44).

**Tablo 1. Gastrik mukozal hücre tipleri ve başlıca ürünleri**

<u>Hücre Tipi</u>	<u>Ürün</u>	<u>Lokalizasyon</u>
Mukus boyun hücreleri	Mukus, bikarbonat	Korpus
Pariyetal (oksintik) hücreler	HCL, intrinsik faktör	Korpus
ECL (Enterokromofin benzeri) hücreleri	Histamin (Pariyetal hücrelerden HCL üretimini uyarır)	Korpus
Esas (Zimojen) hücreler	Pepsinojen 1 ve 2, Gastrik lipaz	Korpus
Mukus bezleri	Mukus, Pepsinojen 2	Antrum
D hücreleri	Somatostatin (G ve ECL hücrelerini inhibe eder)	Antrum ve Korpus
G hücreleri	Gastrin (ECL ve pariyetal hücreleri uyarır)	Antrum

### 2.2. Çocuklarda Gastrit ve Peptik Ülser

Mide mukozasının inflamasyonu ve erozyonu ile karakterize yüzeysel mukozal doku hasarı olarak tanımlanan gastrit çocuklardaki karın ağrılarının en önemli nedenlerinden biridir (45). Peptik ülser ise özellikle mide ve duodenumda ortaya çıkan, genelde

yuvarlak ve muskularis mukozaya kadar uzanan daha derin lezyonlardır ve toplumun %10'unda yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir (46,47). Bu hastalıkların çocuk hastalardaki prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte bazı yurtdışı çalışmalarında kabaca 2500 hastane başvurusundan birine sebep olduğu bildirilmiştir (48).

Gastrik ve duodenal mukozanın inflamasyonu, mukozanın defansif ve agresif faktörleri arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Gastrit ve peptik ülserler etyolojide belirgin bir sebep olup olmamasına göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır (45,49). Primer gastritlerde antrum, sekonder gastritlerde ise fundus daha sık tutulmaktadır. Gastritler 1990 yılından itibaren histolojik ve endoskopik bulgularına göre Sydney sistemiyle sınıflandırılmıştır ve 1994 yılında revize edilen bu sistem günümüzde halen yaygın kabul görmektedir (46) (Tablo 2). Gastritlerin histolojik olarak akut, kronik ve özel formları tanımlanırken, endoskopik olarak eritem, ödem, erozyon, atrofi, vasküler görünüm ve nodül varlığı belirtilmektedir.

**Tablo 2. Güncelleştirilmiş Sydney sistemine göre gastritlerde histolojik tanımlama ve dereceleme**

Histolojik özellik	Tanımlama	Derece		
		Hafif	Orta	Belirgin
Kronik inflamasyon	Lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propriadaki yoğunluğu	+	++	+++
Nötrofil aktivitesi	Lamina propria, veya yüzey epitelinde nötrofil infiltrasyonu	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Glandüler atrofi	Antrum ve korpus glandlarında kayıp olması	+	++	+++
İntestinal metaplazi	Mukoza epitelinde intestinal metaplazi gözlenmesi durumu	<1/3	1/3-2/3	>2/3
<i>Hp</i>	Epitelde <i>Hp</i> benzeri organizmaların yoğunluğu	+	++	+++

Sekonder ülserler genellikle kafa travması, sepsis, cerrahi veya ilaca maruziyet (örn. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)) gibi sistemik bir duruma bağlı ortaya çıkar (50). Zollinger-Ellison sendromu veya Crohn gibi bazı özel hastalık durumlarında da sekonder gastroduodenal ülserler görülebilmektedir (51,52). Ayrıca sık olmamakla birlikte kistik fibroz ve orak hücre hastalığı gibi bazı hastalıkların sekeli olarak bildirilen sekonder ülserler de mevcuttur (53,54).

Dispeptik şikayetlerle pediatrik gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve altta yatan başka etiyolojik faktör saptanmayan çocuk hastaların çoğunda mukozal inflamasyon ve daha az sıklıkta görülen ülserasyonun spiral şekilli, gram-negatif, mikroaerobik bir bakteri olan *H.pylori*'ye bağlı olduğu bilinmektedir (55).

### **2.2.1. Patogenez**

#### **2.2.1.1. Asit sekresyonu**

Çalışmalar gastrik asit üretiminin 3-4 yaşlarında erişkin değerlerine ulaştığını göstermektedir (56). Hidroklorik asit (HCl) sekresyonunu midenin korpus ve fundusundaki pariyetal hücreler sağlamaktadır. Asit sekresyonu nöroendokrin (asetilkolin, vagus), endokrin (gastrin, pepsin) ve parakrin (histamin) uyarılmayı içeren çoklu yolla gerçekleşmektedir (57).

Gastrik ülserler genellikle azalmış asit sekresyonu ile birlikte duodenal ülserlerde asit sekresyonu artmıştır (58-61). Ülser oluşumunun doğal seyrinde gastrit ve duodenit mukozal bariyer tabakanın koruyucu etkisini azaltıp epitel hücrelerinin artmış HCl maruziyetine sebep olarak öncü rol oynamaktadır (62).

#### **2.2.1.2. Bikarbonat-mukus bariyeri**

Mukus tabaka luminal pepsin ve hidroklorik aside karşı bariyer işlevi görerek aşırı pepsinin epitel hücrelerinin apikal yüzeyine ulaşmasını engellemekte ve içerisine salgılanan bikarbonat ile asit nötralizasyonunu sağlamaktadır. Mukus tabaka ayrıca epitel hücre yenilenmesi ve döngüsü için koruma sağlamaktadır. Mukozal bikarbonat üretimi prostaglandinler ve kalsiyum tarafından uyarılmakta, NSAİİ'ler, alkol, noradrenalin tarafından ise inhibe edilmektedir (63).

#### **2.2.1.3. Genetik Faktörler**

Peptik ülserlerde aile öyküsü pozitifliği iyi bilinmektedir. Çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda duodenal ülserli vakaların ailelerinde pepsinojen 1 düzeyinin yüksek

olduğu gösterilmiştir (64). Bir başka çalışmada da *H.pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda kronik enfeksiyonun yüksek serum pepsinojen düzeyi ile birlikte olduğu gösterilmiştir (65).

#### **2.2.1.4. Prostaglandinler**

Prostaglandinler gastrik mukozada histamin tarafından uyarılan gastrik sekresyonu inhibe ederler, mukus ve bikarbonat yapımını ve mukozal kan akımını artırırlar. Yapılan çalışmalarda prostaglandinlerin gastrik mukozayı stres, alkol, aspirin ve indometasinin zararlarından koruduğu ve bazı ülserli olgularda prostaglandin yapımının bozuk olduğu belirtilmiştir (46,66).

#### **2.2.1.5. İlaçlar**

Çocuklarda sıkça kullanılan aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar mukus glikoproteinlerinin yapısını bozarak ve prostaglandin sentezini azaltarak peptik inflamasyon veya ülser oluşumuna yol açabilmektedir (67,68).

#### **2.2.1.6. Diğer Faktörler**

Çocuklarda da erişkinlere benzer şekilde peptik ülserli vakalarda 0 kan grubu sıklığı daha fazladır. Duodenal lseri saptanan çocukların %39-58'inde emosyonel stres varlığı bildirilmiştir (66). Daha sonra değinilecek olan *H.pylori* ile kronik enfeksiyon başta kronik gastrit ve peptik ülserler olmak üzere birçok gastropati ile ilişkili bulunmuştur (55,69). Gastrointestinal patolojiler daha çok erkeklerde görülmesine rağmen *H.pylori*'ye bağlı gastritler her iki cinste eşit görülmektedir (70). Az lifli gıdalarla beslenme, acılı, baharatlı gıdaların diyetle fazlalığı gibi beslenme alişkanlıklarının da patogeneizde rol oynadığı bilinmektedir (71,72).



## 2.2.2. Sekonder Ülserler

Çocuklarda sekonder ülserler primer olanlardan daha sıktır. Mukozaya zarar verebilen bir ilacın alınmasından sonra, stres durumlarında (dövülmüş çocuk sendromu, travma, şok, cerrahi girişim, yanık gibi) ve ilerleyici, nörolojik bir hastalık sırasında oluşabilmektedir (46,66). Bu tür ülserler başlangıçta sessizken aniden morbidite ve mortalitesi fazla olan kanama, perforasyon gibi bir tablo ile ortaya çıkabilirler. Curling ülseri yanmış kişilerin %0,5-13'ünde görülür. Cushing ülseri ise kafa travması, ensefalopati ve SSS cerrahisi sonrasında görülen ülserlerdir. Tolazolin, Aspirin, NSAİ ilaçlar, kortikosteroid tedavisi de ilaçlara bağlı görülebilen sekonder ülserlerin sık sebeplerindendir (67,68,73).

## 2.2.3. Klinik Özellikler ve Tanı

Peptik ülserlerde klinik asemptomatik olabileceği gibi hayatı tehdit eden kanama veya perforasyon da görülebilir (74-76). Semptomlar gastrit ve ülserin primer veya sekonder olmasına ve yaşa göre değişiklik göstermektedir.

Tanıda anamnez önemlidir. Kronik, tekrarlayan, gece uyandıran, yemek ve antasit ilaçla şiddeti azalan karın ağrısı varsa, aile öyküsü de pozitifse şikayetin şiddetine ve süresine bağlı olarak gastrit ve peptik ülser düşünülmelidir. Fizik muayene tanı koydurmaz ancak özellikle büyük çocuklarda epigastriyuma lokalize hassasiyet yol göstericidir (76).

Çocukta gastrit veya peptik ülser tanısında ilk seçenek üst GIS endoskopisidir. Böylece lezyonun kendisi makroskopik olarak görülüp, gerekirse alınabilen gastrik biopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi ile hastalığın şiddeti, tipi ve etiyolojisi ile ilgili bilgi edinilebilir (77). Baryumlu pasaj grafisi gibi radyolojik tetkikler özofagus, mide ve ince barsakların anatomik yapısı ile ilgili bilgi verebilirse de ülser tanısındaki değeri sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada endoskopik olarak duodenal ülseri olan olguların sadece %14'ünde radyolojik tanı konulabildiği, bir diğer çalışmada ise karın ağrısıyla başvuran çocuk hastalarda radyolojik olarak peptik ülser tanısı alan 89 vakanın %63'ünde endoskopik olarak patoloji saptanmadığı bildirilmiştir (55,78). Tedaviye dirençli, tekrarlayan peptik ülser olgularında serum açlık gastrin düzeyi

ölçülerek hipergastrinemi araştırılmalıdır. Zollinger-Ellison sendromunda açlık serum gastrin düzeyi 150 pg/ml üzerinde olup binleri bulabilir (46,66). Antral G hücre hiperplazisi de pepsinojen 1'in artmasına yol açarak benzer tabloya sebep olabilir.

**Tablo 3. Primer-sekonder gastrit ve peptik ülser hastalığında klinik bulgular**

Hastalık	Semptomlar
Primer gastrit	Asemptomatik (en sık) Yineleyen karın ağrısı Epigastrik ağrı GÖR* bulguları Kusma, bulantı, iştahsızlık Kısa boy, büyüme geriliği (?)
Sekonder gastrit	Karın ağrısı Üst GİS** kanaması (hematemez, melena) Epigastrik ağrı İrritabilite, yorgunluk Fe eksikliği anemisi
Primer peptik ülser hastalığı	Kronik, yineleyen karın ağrısı Epizodik epigastrik ağrı Kusma (özellikle yineleyen tarzda) Gece uyandıran ağrı Anemi
Sekonder peptik ülser hastalığı	Hayatı tehdit eden GİS kanamaları Mide veya duodenum perforasyonu Şok Karın ağrısı (nadir)

\*: Gastroözofageal reflü

\*\* : Gastrointestinal sistem

## 2.2.4. Gastrit ve Peptik Ülserde Tedavi

### 2.2.4.1. Mukoza Koruyucular

Prostaglandinler pariyetal hücrelerin cAMP oluşturmalarını azaltarak asit sekresyonunu inhibe ederler. Prostaglandin-E1 (PGE1), bikarbonat ve mukus sekresyonunu, mukozal kan akımını artırarak mukozal savunma faktörlerini güçlendirir.

Prostaglandinler (özellikle prostaglandin E) mukoza koruyucusu olarak uzun süreli NSAİİ kullanmak zorunda kalan hastalarda gastroduodenal hasarı azaltmak amacıyla kullanılabilir (79). Prostaglandinin sentetik analoglarından misoprostol ve enprostilin mide sekresyonunda bir değişiklik oluşturmaya da mukoza iyileşmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (80).

#### **2.2.4.2. Mukozal Bariyer Fonksiyonunu Artıranlar**

Sukralfat Alüminyum hidroksit ile birlikte sukraz oktosülfat kompleksidir. Proteine bağlanarak ülser tabanında fiziksel bir engel oluşturur. Antiülser etkisi antiasitlerle paraleldir. Yemeklerden 30-60 dakika önce verilmelidir. Bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon gibi yan etkileri vardır. Kullanımında çocukluk çağında deneyim azdır (81).

Bizmut tuzları da sükralfata benzer etkiyle ülser kraterini örter ve mukozayı asit ve proteolitik etkiden korurlar. Ağır metal özelliği ile *H.pylori* üzerinde de baskılayıcı etkileri vardır (66).

#### **2.2.4.3. Antiasitler**

Antiasitlerin gastrit ve peptik ülser tedavisinde kullanımları yaygındır. Magnezyum ve alüminyum içeren formları vardır. Böbrek fonksiyonları sağlam bireylerde az miktarda emilebilen magnezyum ve alüminyum bir problem oluşturmaz, ancak böbrek yetmezliği varsa bu ilaçlara bağlı toksisite oluşabilir. Antiasitler, mide ve idrar pH değerini değiştirerek diğer ilaçların emilim ve atılımını etkileyebileceğinden diğer ilaçlardan 1-2 saat önce veya sonra verilmesi önerilir (46).

#### **2.2.4.4. Asit Sekresyonunu Baskılayan İlaçlar**

H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri doğrudan mide asit sekresyonunu inhibe ederler. Simetidin, ranitidin ve famotidin en çok bilinenlerdir. Temel etkileri asit ve pepsin salınımını azaltmaktır. Simetidin ve ranitidin gastrik mukozal prostaglandin sentezini de artırır.

Yan etki ranitidinle pek görülmezken simetidin ile konfüzyon, jinekomasti, ateş, hepatotoksisite, kreatinin klirensinde azalma gibi yan etkiler bildirilmiştir (46,66).

Proton pompa inhibitörleri asit baskılayıcı etkileri çok güçlü ajanlardır. Pariyetal hücre membranının apikal kısmında bulunan proton pompasını (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase) inhibe ederek asit salgısını azaltırlar. Çocuklarda da güvenle kullanılabilir (omeprazol, lansoprazol). Hipergastrinemi, karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, hipoklorhidriye bağlı diğer ilaçların biyoyararlanımında değişme, bakteriyel aşırı çoğalma gibi yan etkileri nadiren görülebilir (82).

## **2.3. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu ve Çocuklarda Klinik Etkileri**

### **2.3.1. *Helicobacter pylori***

Bu mikroorganizmanın duodenal ülser ve primer gastrit ile etiyolojik yönden güçlü bir ilişkisi olduğu ilk defa 1983 yılında B J Marshal ve R J Warren tarafından kanıtlanmıştır. *H.pylori* ve onun gastrit ve ülser hastalığındaki rolü ile ilgili bu buluşları Warren ve Marshal'a 2005 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır (3). *H.pylori* dünya çapında en sık kronik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve günümüzde dünya nüfusunun yarısının bakteriyel enfekte olduğu tahmin edilmektedir (83,84). *H.pylori*'nin dünyadaki prevalansı homojen değildir. Batı ülkelerinde son yıllarda enfeksiyonun prevalansı azalmaktadır (85-87). Kötü sosyoekonomik koşullar hastalığın prevalansını artırmaktadır. *H.pylori* enfeksiyonu genelde çocukluk çağına (neredeyse her zaman 10 yaş altında) edinilir ve uygun antibiyoterapiyle tedavi edilmezse hayat boyu devam eder (83).

*H.pylori* gram-negatif, spiral şekilli, mikroaerofilik bir bakteridir ve gastrik kolonizasyon için yüksek düzeyde adaptasyona sahiptir. Normalde midenin mukozal koruyucu sistemleri, yüksek asidik ortamı ve düzenli gastrik boşalım diğer bakterilerin kolonizasyonu için uygun bir ortam sağlamaz. *H.pylori*'nin sahip olduğu üreaz enzimi ise üreyi amonyum ve karbon dioksit çevirerek ortam PH'ını yükseltmektedir. Böylece bakteri hayatta kalabilip mukozaya tutunabilmektedir. Mukozaya tutunduktan sonra ise mikroskopi ile de görülebilen inflamatuvar hücrelerle birlikte kronik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır (88,89).

Primer olarak kolonize olan *H.pylori* midenin antrumunda inflamasyona sebep olmaktadır. Böylece antral D (somatostatin) hücreleri inhibe olmakta ve buna bağlı antral G (gastrin) hücrelerinin inhibisyonu bozulmaktadır. Gastrin sekresyonundaki artış peptik ülser riskindeki artışa sebep olan asit salınımını da artırmaktadır. Eğer ciddi kronik inflamasyon korpusa yayılırsa pariyetal hücre atrofisini de içeren mukozal atrofi gelişebilmektedir. Bu durum antral mukozadaki atrofiden bağımsız olarak karsinom gelişiminde yüksek risk oluşturmaktadır (88-90).

*Helicobacter pylori*'nin hem genotipinde hem de fenotipinde birçok varyasyon mevcuttur. Organizmanın genotipindeki sürekli değişim her enfekte kişinin kendine özgü *H.pylori* suşuna sahip olmasına neden olmaktadır. Virulans faktörleri kolonizasyon için gerekli olanlar ve konak yanıtına sebep olanlar (örn.toksinler) olarak sınıflandırılabilir. Epitel hasarında rolü olan faktörler Vac A (vakuolize edici sitotoksin A), Cag A (sitotoksin ilişkili gen A), LPS (yüzey lipopolisakaridi), üreaz, flajel, yüzey adhezinleri, oksitleyici radikaller ve enfeksiyona yanıt olarak lökositler tarafından üretilen sitokinler olarak sıralanabilir (91).

Cag A ve Vac A hastalık gelişiminde rolü olan virulans faktörleridir. Cag A proteini cag A geni tarafından kodlanır, yüksek oranda immunojeniktir ve suşların %50-70'inde mevcuttur. Cag A (+) suşlarla enfeksiyon daha belirgin nötrofilik inflamasyon, batı dünyasında ülser ve gastrik karsinom oluşumunda yüksek risk ile birlikteyken, Asya toplumlarında bu ilişki saptanmamıştır. Vac A geni tarafından kodlanan vac A proteini neredeyse tüm *H.pylori* suşlarında mevcut olup toksik aktivite ve patojenisite ile ilişkilidir (92-95).

### **2.3.2. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Tanısı**

*H.pylori* eradikasyon tedavisi için önerilen endikasyonlar ülser hastalığı, MALT lenfoma, atrofik gastrit, yakınmalı kronik gastrit, post gastrik kanser rezeksiyonu, kronik NSAİİ tedavisi ve birinci derece akrabalarında gastrik kanser öyküsü bulunan *H.pylori* enfeksiyonları olarak sıralanabilir (96,97). Bu durumlarda *H.pylori* enfeksiyonu için eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrasında güvenilir ve doğru bir etiyolojik teşhis gerekmektedir (98-102).

*H.pylori* enfeksiyonunun saptanmasında kullanılan non-invazif klinik testler seroloji (IgG veya IgA antikorları), <sup>13</sup>C- Üre nefes testi ve fekal antijen testidir (98,99). Çeşitli çalışmalarda IgG ölçen serolojik testlerin sensitivitesi %80-100, spesifitesi %69-95, fekal antijen testinin sensitivitesi ve spesifitesi %90-95, <sup>13</sup>C- üre soluk testinin sensitivitesi %81-100, spesifitesi %56-98 arasında değişmektedir (98,99,101,103-105).

*H.pylori* enfeksiyonunun saptanmasında kullanılan invazif testler ise yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik inceleme ve alınan taze biopsi örneğiyle yapılan hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme ve biopsi kültürüdür. Endoskopik inceleme olası gastrit ve peptik ülserin direkt olarak gözle görülebildiği tek tanı yöntemidir ve teşhisin yanında seçili vakalarda (örn.kanama) tedavi olanağı da sunar. Hızlı üreaz testinin sensitivitesi %80-95, spesifitesi %90-100, histopatolojik incelemenin sensitivitesi %80-90, spesifitesi %95-100 aralığında bulunmuştur (98,99,101,104,105) (Tablo 4).

**Tablo 4. Helicobacter pylori enfeksiyonunun tanı tetkiklerinin sensitivite ve spesifitelerinin karşılaştırılması**

<u>Metod</u>	<u>Sensitivite (%)</u>	<u>Spesifisite (%)</u>
Histoloji	80-90	95-100
Kültür	98	100
Hızlı üreaz test	80-95	95-100
PCR	90-95	90-95
Seroloji	80-100	69-95
<sup>13</sup> C üre nefes testi	81-100	56-98

### 2.3.3. Helicobacter pylori İlişkili Gastrit ve Peptik Ülser

Çocukluk çağında *H.pylori* baskın olarak antral gastrit ve duodenal ülserlerle ilişkilidir (106-108). *H.pylori*'nin başarılı eradikasyonu etkilenen çocuklarda duodenal ülser rekürrensini belirgin azaltmaktadır (109-111). Çocuklarda gastrik ülserler erişkinlere göre çok daha seyrek (112).

*H.pylori* enfeksiyonlu çocuklarda antral gastrit oranı (enfekte olmayanlarla karşılaştırıldığında) çalışma analizlerinde %1,9 ile %71.0 arasında değişmektedir. Duodenal ülserli çocuklarda *H.pylori* prevalansı %33-%100 arasındayken bu oran gastrik ülserli çocuklarda %11-%75 olarak saptanmıştır (112).

#### **2.3.4. *Helicobacter pylori* ilişkili Fonksiyonel Dispepsi**

Çocukluk çağıında sıkça karşılaşılan kronik veya tekrarlayıcı karın ağrısı ile *H.pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuş değildir, çünkü kronik karın ağrısı için çocuklarda kullanılan net bir tanı kriteri tanımlanmamıştır. Karın ağrısı çocuklarda en sık rastlanan dispeptik yakınmadır ve çocukların %80'inde yaşamın bir döneminde yakınma olarak ortaya çıkmaktadır (113).

*H.pylori* enfeksiyonu ile tanımlanan kriterlerde tekrarlayan karın ağrısı arasında ilişki saptanmayan çalışmaların yanında bu şikayetlerle kliniğe başvuran hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu riskinin 2-3 kat artmış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (114).

#### **2.3.5. Gastroözofajeal Reflü Hastalığı (GÖRH)**

*H.pylori* enfeksiyonu ile GÖRH arasındaki ilişki çocuk ve erişkin çalışmalarında farklılık göstermektedir. Erişkinlerde daha sık rastlanan atrofik ve daha çok korpusu tutan gastrit durumunda *H.pylori* eradikasyon tedavisinin asit salınımını artırması, bakteriyel üreaz ile amonyum açığa çıkaran *H.pylori*'nin ortadan kalkmasıyla tampon sisteminin bozulması ve açılan iştah ile alınan kiloların reflüyü artırdığı gibi hipotezlerle eradikasyon sonrası esofajit bulgularının arttığını gösteren çalışmaların yanısıra *H.pylori* eradikasyonu ile reflü hastalığı arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (115,121-127).

Çocuklarda ise asit salınımının baskın olduğu antral gastrit daha sık görülmektedir, bu durumda olası eşlik eden GÖRH semptomlarının şiddetlenebileceği ve *H.pylori* eradikasyon tedavisinin GÖRH üzerinde iyileştirici etkisi olabileceği bildirilmiştir (127,128).

### **2.3.6. *Helicobacter pylori* ilişkili Demir Eksikliği Anemisi**

Demir eksikliği anemisinin bilinen sebeplerine ilaveten son 20 yılda yapılan çalışmalarla *H.pylori* ile pediatrik demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki ortaya konmuştur (129-135). Bu ilişki ile ilgili öne sürülen teorik mekanizmalardan biri kronik gastrointestinal kan kaybıdır. Ancak çocuklarda yayınlanan vakalarda endoskopik olarak kanayan lezyon görülmemiş ve dışkıda gizli kan negatif bulunmuştur (136). Bir diğer mekanizma *H.pylori* gastritinin gastrik asit sekresyonu ve demir emilimine etkisidir. Ferrik demirin membran transportu daha kolay olan ferröz demire dönüşümü asidik ortamda daha kolay olmaktadır. Ancak gastrik asit üretiminin azaldığı atrofik ve fundusun tutulduğu kronik gastritler daha çok erişkin yaş grubunda görülmektedir (136,137). Bu konuda çocuklarda karşılaştırmalı veri bulunmamaktadır. Bakterinin konak ile yarış halinde demiri kendi kullanması ve biriktirmesi sonucu demir emiliminin azaldığına yönelik hipotez ortaya atılmıştır (136). *H.pylori*'ye bağlı bazı sinyallerle demirin gastrik mukozada laktoferrin olarak depolanması ve daha sonra *H.pylori*'nin özel proteinleri aracılığıyla bu demiri absorbe ettiği hipotezi de *H.pylori* pozitif hastalarda gastrik mukozadaki anlamlı laktoferrin yüksekliği ile desteklenmiştir (138).

Konuyla ilgili çocuklarda yapılan sınırlı sayıdaki önemli çalışmalardan birinde Choe et al (132) *H.pylori* eradikasyon tedavisiyle beraber verilen demir tedavisinin plaseboya göre hemoglobin seviyelerinde anlamlı yükseklikle sonuçlandığını ancak 8 hafta sonunda serum demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin seviyelerinde anlamlı fark olmadığını bildirmiştir. Bangladeşli 460 çocuk üzerinde yapılan başka bir çalışmada sadece demir tedavisine oranla *H.pylori* eradikasyonu ile birlikte demir tedavisinin demir eksikliği anemisi ve demir eksikliğinde iyileşmeye sebep olduğu gösterilmiştir (139).

### **2.3.7. *Helicobacter pylori* İlişkili Büyüme Geriliği**

*H.pylori* enfeksiyonu ile çocuklarda büyüme üzerine etkisini konu alan birçok çalışma çelişkili sonuçlar doğurmuştur (140-150). İtalya'da 216 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada üre soluk testiyle saptanan *H.pylori* enfeksiyonunun büyük çocuklarda



büyüme geriliğiyle ve kötü sosyoekonomik durumla ilişkisi saptanmıştır (140). 5-7 yaş arası çocukların incelendiği Almanya'da yapılan daha geniş kapsamlı bir çalışmada benzer sosyoekonomik durumdaki üre nefes testiyle *H.pylori* pozitif veya negatif olanlar karşılaştırılmış ve enfeksiyonun büyüme geriliği ve/veya duraklaması ile birlikte olduğu bildirilmiştir (143). 2005 yılında İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada üre nefes testiyle saptanan *H.pylori* enfeksiyonunun boy ve ağırlık z skorlarıyla bir ilişkisi saptanmamıştır (145). 2010 yılında Türkiye'de Gülcan ve ark.'nın yayınladığı çalışmada ise tekrarlayan karın ağrısıyla beraber endoskopik olarak gastrik mukozal hasar saptanan çocuklarda *H.pylori* enfeksiyonundan bağımsız olarak BMI'in negatif etkilendiği, serolojik olarak taranan başka bir grupta da *H.pylori* enfeksiyonuna bağlı tekrarlayan karın ağrısı olan çocuklarda hem BMI hem de lineer büyümelerinin etkilendiği bildirilmiştir (150).

### **2.3.8. *Helicobacter pylori* İlişkili İdiyopatik Trombositopenik Purpura**

İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP) retikuloendotelial sistemde antikora duyarlı trombositlerin yıkımına bağlı dolaşımda düşük trombosit sayısı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. 6 aydan uzun süren persistan trombositopeni varlığında hastalık kronik olarak tanımlanır (151).

*H.pylori* eradikasyonu ile kronik ITP'li hastalardaki trombosit sayılarındaki iyileşme farklı teorilere dayandırılmaktadır. Bunlardan bazıları *H.pylori* cagA ile platelet glikoprotein antijenleri arasındaki benzerlik, *H.pylori*'nin von Willebrand faktöre bağlanması, eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin (örn. makrolidler) immunomodulator etkisi ve trombosit otoantikorlarını üreten otoreaktif klonal B hücrelerinin *H.pylori*'nin kronik immünolojik uyarımıyla aktif olabileceğidir (152-154).

Kronik ITP'li erişkin hastalar üzerindeki çeşitli çalışmaların meta analizinde *H.pylori* enfeksiyonu saptanan hastalarda standart üçlü *H.pylori* eradikasyon tedavisinin izlemde trombosit sayıları üzerinde anlamlı pozitif etkileri ortaya konmuştur (152,155-163).

Çocuklarda kronik ITP'nin doğal seyri farklıdır. Erişkinlerde %5 civarında tam iyileşme oranına karşı çocukların yaklaşık üçte biri spontan iyileşme ile sonuçlanmaktadır (151,164). Bu nedenle kronik ITP'de *H.pylori* eradikasyonu

çocuklarda farklı yorumlanmalıdır. Konuyla ilgili çocuklarda az sayıda ve kısıtlı çalışmalar mevcuttur. Tayvan'da 22 kronik ITP'li çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada *H.pylori* ile enfekte 9 çocuğa standart *H.pylori* eradikasyon tedavisi (klaritromisin, amoksisilin ve PPI) verilmiş ve 16 aylık izlemde dokuz çocuktan beşinde tam veya parsiyel iyileşme saptanmıştır (165). 2009 yılında yapılan daha kapsamlı bir çalışmada ise kronik ITP'li 55 çocuk araştırılmış, *H.pylori* pozitif saptanan 16 hastadan 7 tanesine üçlü *H.pylori* eradikasyon tedavisi verilmiş ve 6 aylık izlem sonucunda *H.pylori* tedavi grubuyla kontrol grubu arasında trombosit sayıları düzelme oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (166).

### **2.3.9. *Helicobacter pylori* İlişkili Astım ve Alerjik Bozukluklar**

Gelişmiş ülkelerde son yıllarda astım ve özellikle de çocukluk çağı astımı artış gösterirken *H.pylori* enfeksiyonu insidansı düşüş eğilimindedir (84,167,168). *H.pylori* ile erken temasın olmaması çocukluk çağı astımında önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (169). 2008 yılında 3327 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada *H.pylori* seropozitifliği 5 yaşından önce astım başlamasıyla ve 3-13 yaş arasında mevcut astım hastalığı varlığıyla anlamlı derecede ters orantılı olarak ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada *H.pylori* seropozitifliğinin geçirilmiş hışıltı, alerjik rinit ve dermatit, ekzema ile de ters orantılı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (170).

### **2.3.10. *Helicobacter pylori* İlişkili Gastrik Kanser**

Çocuklarda *H.pylori*'ye bağlı gastrik kanserlerle ilgili birkaç gastrik MALT lenfoma bildirilmiş (34,108,171) ancak hiçbir adenokarsinom bildirisi yapılmamıştır. Erişkinlerde uzun süreli *H.pylori* enfeksiyonu, gastrik atrofi ve intestinal metaplazi ile intestinal tipte andiferansiye adenokarsinom gelişimi arasında kanıtlar mevcuttur (84). *H.pylori* ile enfekte kişilerde kronik gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik kanserin onyıllar içinde progresif olarak geliştiği bilinmektedir (29). Gastrik atrofi ve intestinal metaplazi yüksek kanser insidansına sahip ülkelerde yaşayan çok küçük yaştaki vakalarda bile görülebilmektedir (172-174). Bu durum *H.pylori* enfeksiyonuna verilen inflamatuvar ve immün yanıtta etkisi olan konak genetik faktörlerinin bu bakteri

ile enfekte kişilerin bir kısmında neden prekanseröz lezyon ve gastrik kansere yol açarken diğerlerinde belirleyici olmadığı hipotezini desteklemektedir (175,176). Sonuçta gastrik atrofi ve intestinal metaplazi prevalansı çevresel faktörlerin yanısıra coğrafi ve genetik yatkınlığa göre de değişkenlik göstermektedir (122,172-174,177-183).

Gastrik atrofi özelleşmiş glandular dokunun kaybı olarak tanımlanır. Bu durum kendini iki yolla gösterebilir. İlkinde glandular doku farklı fenotipteki hücelere (metaplazi) dönüşürken mukozal kalınlık korunmuş olabilir. Bu metaplazi pankreatik veya gastrik tipte olabileceği gibi çoğunlukla intestinal tiptedir. Diğer yolda ise korpus mukozası mukus üreten hücrelerle antropilorik (psödopilorik) tipte mukozayla yer değiştirmiştir ve bu durumda glandular kompartmandaki hücrelerin azalmasına bağlı mukozal kalınlık azalmıştır. Bazı popülasyonlarda *H.pylori*'ye bağlı kronik gastritin %30 oranında atrofiye sebep olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (184,185).

Gastrik intestinal metaplazi ise mukozal fenotipin midedeki özelleşmiş bir hücre grubunun intestinal özellik taşıyan bir başka mukozal hücre spektrumu ile değişmesi olarak tanımlanabilir. İntestinal metaplazi pernisiyöz anemide olduğu gibi korpus baskın otoimmün atrofik gastritte de görülebilmektedir. Epidemiyolojik ve histolojik çalışmalar intestinal metaplazi ile dördüncü en yaygın kanser olan intestinal tipte gastrik kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (90,96).

Gastrik atrofi ve intestinal metaplazinin gerçek prevalansının saptanmasında karşılaşılan engellerden biri örneklem problemidir. Özellikle çocuklarda alınan rastgele veya yetersiz sayıdaki endoskopik biyopsi örnekleri lezyonların gerçek prevalansını maskeleyebilmektedir (32,186). Değerlendirmede erişkinlerde beş biyopsi örneği (iki antrum, iki korpus ve bir angulus) önerilirken çocuklarda gastrik biyopsilerin örneklem sayısı ve lokalizasyonu ile ilgili bir konsensus oluşmamıştır.

Klinikte gastrik histopatolojik bulguları değerlendirmek için güncelleştirilmiş Sydney sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (*H.pylori* dansitesi, akut veya kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi) (187) (Tablo 2). Bu sistemde özellikle mukozal atrofinin belirlenmesindeki gözlemci farklılıkları halen ciddi bir problemdir (188-189).

Hücre proliferasyonunda görevli birçok protein vardır. Kanser gelişimi sırasında ve karsinomlarda bunlardan bir çoğunun ekspresyonunda değişiklik görülmektedir. p53

proteini DNA bağlayan, oligomerizasyon ve transkripsiyon aktivasyon bölgesi içeren bir tümör supresör proteindir ve stres sinyallerine yanıt olarak hücre büyümesini ve apoptoz genlerini düzenleyerek programlı hücre ölümü, hücre farklılaşması ve hücre siklus kontrol mekanizmalarında yer almaktadır (190,191). Hücre regülatuar proteini p53'ün gastrik mukozanın intestinal metaplazisinde, gastrik mukozal displazide ve gastrik adenokarsinomlarda fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (37). Hem gastrik displazide hem de intestinal metaplazide p53 geninde mutasyonlar bulunmuştur (192,193). Ancak kronik gastritte, intestinal metaplazi ve displazide p53 ekspresyonunun artmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (194,195). p53 ekspresyonu ile p53 gen mutasyonu arasında sıkı bir ilişki olmasına rağmen p53 immünreaktivitesine sahip bazı tümörlerde p53 gen mutasyonu saptanamamıştır (196). Erişkinlerde *H.pylori* ile enfekte gastrik mukozalarda p53 birikimi olduğu ve bunun *H.pylori* eradikasyon tedavisi sonrası azaldığı gösterilmiştir. Gastrik mukozadaki bu p53 birikiminin *H.pylori* enfeksiyonunun tetiklediği DNA hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir (197,198).

Hücre proliferasyon düzenlenmesinde yer alan bir diğer protein de p53 ile indüklenebilen siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21'dir. p21 normalde gastrik mukozada saptanabilir miktarda eksprese edilmezken gastrik adenokarsinom ve adenomlarda ve nonneoplastik mukozayı çevreleyen foveolar epitel hücrelerinde ciddi miktarda eksprese edilmektedir (200). Hücre siklus düzenleyici proteini p21 hücresel düzeyde birçok etkiye sahiptir. Bunlardan başlıcaları p53'e bağlı büyüme baskılanması, DNA hasarı sonrası hücre siklusunun durdurulması, apoptoz inhibisyon ve indüksiyonu ve farklılaşmaya bağlı büyümenin baskılanması olarak sıralanabilir. İleri derecede gastrik adenokarsinomu olan hastalarda artmış p21 ekspresyonunun hücre ömrüyle negatif korelasyonda olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla p21 ileri evre displazilerden ziyade düşük evreli gastrik adenomlarda daha fazla eksprese edilmektedir (202,203).

İnsan Ki-67 proteini ekspresyonu hücre proliferasyonu ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. Ki-67 proteininin tüm aktif hücre siklus fazlarında mevcut olup istirahat halindeki hücrelerde bulunmaması onun hücre proliferasyonu açısından iyi bir belirteç olmasını sağlamaktadır. Artmış epitelyal hücre proliferasyonu *H.pylori*'ye bağlı gastritte (204), atrofik gastritte (205) ve gastrik kanserde (206,207) görülebilmektedir.

Tablo 5. Çocuklarda gastrik atrofi ve intestinal metaplazi prevalansı (Pacífico L ve ark. H.pylori infection in children, World J Gastroenterology, 2010 November 7)

Çalışmacı(yıl)/Ülke	Revize Sydney Sistemi	Ortalama yaş (aralık, yıl)	Hasta sayısı H.pylori + H.pylori -	Gastrik atrofi ve/veya intestinal metaplazi (%) H.pylori + H.pylori -
Whitney ve ark.(2000)/USA	Evet	10,7 (1-21)	42 0	Antral:16,6/0 -/ Fundik:2,3/0 -/
Koicho ve ark.(2000)/Finlandiya	Rapor edilmemiş	9,5 (2-16)	71 0	0/0 -/
Campbell ve ark.(2001)/Gambiya	Evet	1,4 (-/-)	21 16	0/0 0/0
Guiraldes ve ark.(2002)/Şili	Hayır	12,2 (5-17)	59 14	0/0 0/0
Öztürk ve ark.(2003)/Türkiye	Evet	12,2 (6-16)	18 9	Antral:72,2/77,7 11,1/0
Guarner ve ark.(2003)/USA	Evet	- (1-17)	19 45	Antral:52,6/15,7 22,2/0 Fundik:0/5,2 0/0
Usta ve ark.(2004)/Türkiye	Evet	11,8 (4-17)	175 0	2,2/1,1 -/
Levine ve ark.(2004)/İsrail	Rapor edilmemiş	14,2 (-/-)	55 40	0/0 2,5/0
Ricuarte ve ark.(2005)/Kolombiya	Hayır	12,0 (4-18)	97 18	16,4/0 0/0
Kato ve ark.(2006)/Japonya	Evet	11,3 (1-16)	131 65	Antral:51,9/4,6 10,8/4,6 Fundik:34,8/0 8,3/4,2
Tutar ve ark.(2009)/Türkiye	Evet	1,3 (0,1-2)	40 112	2,5/0 0/0
Kalach ve ark.(2009)/Fransa	Evet	5,3 (0,1-17,7)	66 553	0/0 0,2/0,2

### **2.3.11. *Helicobacter pylori* Tedavisi**

Ampisilin, amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol H.Pylori eradikasyonunda kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bizmut preparatları veya H2 reseptör antagonistleri ya da proton pompa inhibitörleri ile iki antimikrobiyal ajanın kombinasyonu H.pylori eradikasyonunda 1-2 hafta süreyle kullanılan standart üçlü tedaviyi oluşturur. Bu rejim ile hastaların %90-95'inde başarılı eradikasyon sağlanabilmektedir (96,97).

## 3. MATERYAL VE METOD

### 3.1. Hasta Seçimi

Pediyatrik Gastroenteroloji Departmanına Ocak 2009 - Aralık 2010 arasında tekrarlayan karın ağrısı ve diğer dispeptik yakınmalarla başvuran ve diagnostik üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan çocuk hastalar arasından randomize yöntemle seçilen 60 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 20'si makroskopik ve histolojik olarak gastrit saptanmamış hastalardan, diğer iki grup ise histolojik olarak gastrit saptanıp hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme ile *H.pylori* pozitif bulunan 20 hasta ve *H.pylori* negatif bulunan 20 hastadan oluştu. Bu 60 hastanın hastane işletim sistemi üzerinden medikal kayıtlarından yaş, cinsiyet ve başvuru şikayetleri kaydedildi. Endoskopi işleminden önceki son altı hafta içerisinde herhangi bir sebeple antibiyotik tedavisi, H-2 bloker veya proton pompa inhibitörü alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.2. Biyopsi Metodu ve *H. pylori* Durumu

Tüm hastalara gastroskopi uygulandı. Endoskopi esnasında her hastanın mide antrum bölgesinden üç biyopsi örneği alındı (iki tanesi histolojik inceleme, biri hızlı üreaz testi için). Hızlı üreaz testi (CLO test; Delta West, Perth, WA, Australia) *H.pylori* için 24 saat içinde turuncudan pembe-eflatun renge değişim olursa pozitif olarak kabul edildi. Histolojik inceleme ile *H.pylori* varlığı hematoxylin-eosin ve modifiye giemsa boyası ile değerlendirildi. Bir hasta hem hızlı üreaz testi hem de histolojik incelemesi pozitif ise *H.pylori* pozitif kabul edildi, her ikisi de negatif olduğunda *H.pylori* negatif kabul edildi.

### 3.3. Histolojik ve İmmünohistokimyasal Analiz

Antral biopsi örnekleri formalinde fikse edilip parafin içine gömüldü ve 4-µm kesitler alındı. Alınan kesitler gastrit skorlamasında kullandığımız parametreleri değerlendirmek için hemotoksilen&eosin ile, *H.pylori* kolonizasyonunu değerlendirmek için ise modifiye Giemsa ile boyandı. Nötrofil aktivitesi, mononükleer hücre

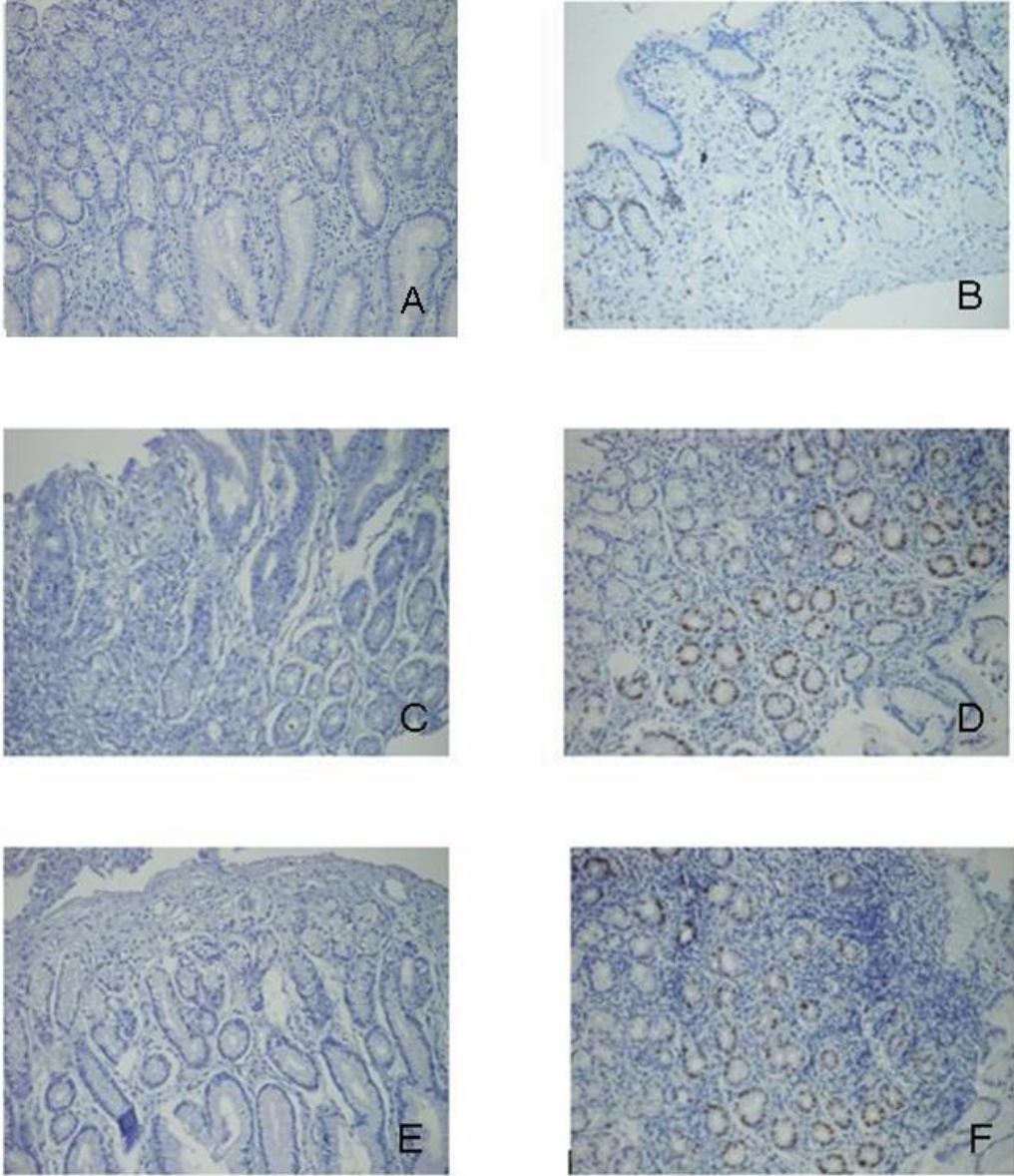
infiltrasyonu, glandular atrofi ve intestinal metaplazinin şiddeti revize Sydney sisteminin görsel skalasına göre derecelendirildi (0, yok; 1, hafif; 2, orta; 3, ağır) (8).

İmmünohistokimyasal değerlendirme için polilizin kaplı lam üzerinde 3-µm kalınlığında kesitler alındı. Özetle, xylene ile deparafinize edilen kesitler rehidrate edildi. Ki-67 ve p53 için %10 sitrat buffer, p21 için ise %10'luk Diva solüsyonu hazırlanıp 98 derecede 20 dakika 'antijen retrieval' işlemi gerçekleştirildi. Hidrojen peroksit solüsyonu ile peroksit blokajı, super blok solüsyonu ile protein blokajı uygulandı. Solüsyon lamın üzerinden dökülerek p53 (dilüsyon: 1/100), Ki-67 (dilüsyon: 1/100) ve p21 (dilüsyon: 1/200) primer antikoları damlatılıp 30-60 dakika bekletildikten sonra sekonder antikor olarak 'UltraTek Anti-Polyvalent Biotinylated Antikoru' ve konjuge antikor olarak da 'Ultratek HRP' uygulandı. DAB sübstrat buffer ve DAB kromojen kullanılarak hazırlanan solüsyon kesitlerin üzerine damlatılarak 5 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkanıp Mayer hemotoksilene alınan kesitler son olarak tekrar distile su ile yıkanıp alkolden geçirilerek kuruduktan sonra değerlendirilmek üzere kapatıldı (Resim 1).

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları değerlendirirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) ve gruplar arasında niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Niceliksel veriler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. Gruplar arasındaki oranların karşılaştırılmasında 'Fisher's exact test' kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirildi ve anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.





Resim 1. İmmunohistokimyasal boyanma paternleri (A: Ki-67 negatif, B: Ki-67 pozitif, C: p53 negatif, D: p53 pozitif, E: p21 negatif, F: p21 pozitif)

## 4. BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşları  $7,5 \pm 4,5$  yıl olan 60 hasta (28 kız, 32 erkek) dahil edildi. Bu hastalar daha önce yapılmış olan diagnostik üst gastrointestinal sistem fiberoptik endoskopi ile alınan gastrik antral biopsi örneklerinin hızlı üreaz testi ve histopatolojik incelenmesi sonucunda sırasıyla gastriti saptanmayan, *H.pylori* (-) gastriti saptanan ve *H.pylori* (+) gastriti saptanan rastgele seçilmiş 20'şer kişilik üç gruptan oluşmaktaydı. Gruplara göre yaş ortalaması şu şekildeydi: grup I:  $6,8 \pm 4,5$  yıl, grup II:  $7,1 \pm 4,4$  yıl, grup III:  $8,5 \pm 4,5$  yıl. Grup I'de 8 kız, 12 erkek, grup II'de 12 kız, 8 erkek ve grup III'de 8 kız, 12 erkek hasta vardı. Bu hastaların kliniğe ilk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde her üç grupta da en sık şikayetin karın ağrısı olduğu (gastrit saptanmayan grupta 10 kişi (%50), *H.pylori* (-) gastrit saptanan grupta 14 kişi (%70), *H.pylori* (+) gastrit saptanan grupta da 13 kişinin (%65) ortak şikayeti olarak saptandı. Karın ağrısı, bulantı, kusma, yoğun gaz, regürjitasyon, iştahsızlık, tartı kaybı, sık alt veya üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme gibi bulguların her birinin sıklığı her üç grup için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6).

İncelenen gastrik antral biopsi örneklerinin Sydney klasifikasyonuna göre histopatolojik parametrelerinin değerlendirilmesi sonucunda nötrofil aktivitesi *H.pylori* (-) olan grup I ve grup II 'de görülmezken *H.pylori* (+) gastriti olan grup III'de grup I ve grup II'ye göre anlamlı olarak 5 hastada hafif, 3 hastada ise orta derecede pozitif saptandı ( $P=0,001$ ). Grupların hiçbirinde glandular atrofi veya intestinal metaplazi saptanmadı. Gastriti olmayan grup I'de hastaların %15'inde ( $n=3$ ) hafif derecede lenfoid agregat bulunurken *H.pylori* (-) veya (+) gastriti olan grup II ve III'de hastaların %60'ında ( $n=12$ ) hafif derecede lenfoid agregat görüldü ( $P=0,004$ ), hiçbir vakada orta veya ağır derecede lenfoid agregat görülmedi. *H.pylori* (+) gastrit grubundaki hastaların biopsi örneklerindeki *H.pylori* dansitesine bakacak olursak %55'inde ( $n=11$ ) hafif, %40'ında ( $n=8$ ) orta, %5'inde ( $n=1$ ) ise ağır derecede pozitif bulundu (Tablo 7).

**Tablo 6. Olguların klinik özellikleri**

Klinik özellikler	Gastrit (-)	<i>H.pylori</i> (-) gastrit	<i>H.pylori</i> (+) gastrit	<i>p</i>
Ortalama yaş (dağılım)(yıl)	6,8 ±4,5 (0,5-15)	7,1±4,4 (1-16)	8,5±4,5 (2,5-17,5)	P=0,443
Cinsiyet (kız/erkek)	8/12	12/8	8/12	P=0,414
<u>Semptomlar (hasta sayısı)</u>				
Karın ağrısı	10	14	13	P=0,400
Bulantı	6	9	11	P=0,275
Kusma	6	10	9	P=0,410
Yoğun gaz	0	0	1	P=0,362
Regurjitasyon	3	2	0	P=0,217
İştahsızlık	7	4	6	P=0,563
Tartı kaybı	2	2	0	P=0,343
Sık alt/üst solunum yolu Enfeksiyonu	4	1	1	P=0,18

**Tablo 7. Olguların antral biopsi örneklerinde gastrit şiddeti, *H.pylori* dansitesi, Ki-67 proliferasyon indeksi, p53 ve p21 ekspresyonu**

Histopatolojik parametreler <sup>1</sup>	Gastrit (-) (n=20)				H.pylori (-) gastrit (n=20)				H.pylori (+) gastrit (n=20)				
	Derece												
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
Nötrofil aktivitesi	20	0	0	0	20	0	0	0	12	5	3	0	P=0,001
Glandular atrofi	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	AD
İntestinal metaplazi	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	AD
Lenfoid agregat	17	3	0	0	8	12	0	0	8	12	0	0	P=0,004
<i>H.pylori</i> dansitesi	20	0	0	0	20	0	0	0	0	11	8	1	AD
P53 ekspresyonu <sup>2</sup>	0,3 ± 1,1 (0-5)				2,1 ± 5,2 (0-22)				5,2 ± 8,5 (0-36)				P=0,031
Ki-67 ekspresyonu <sup>2</sup>	1,3 ± 2,7 (0-11)				1,6 ± 2,6 (0-10)				7,4 ± 7,2 (0-20)				P=0,001
P21 ekspresyonu <sup>2</sup>	1,6 ± 4,1 (0-18)				1,4 ± 2,7 (0-10)				6,9 ± 8,9 (0-30)				P=0,006

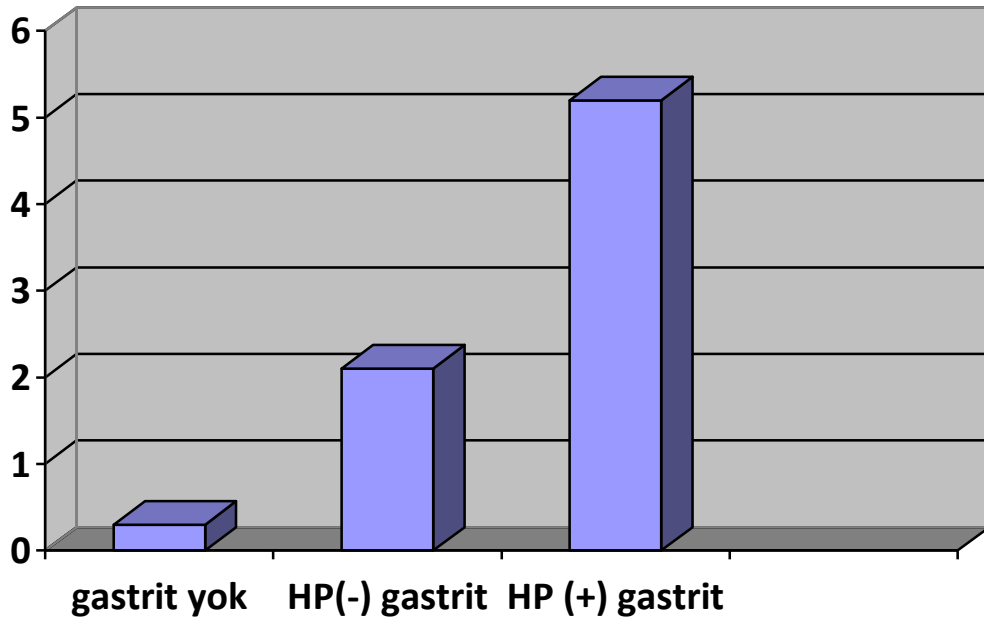
AD, anlamlı değil

<sup>1</sup>derece 0, yok; derece 1, hafif; derece 2, orta; derece 3, ağır

<sup>2</sup>ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum)

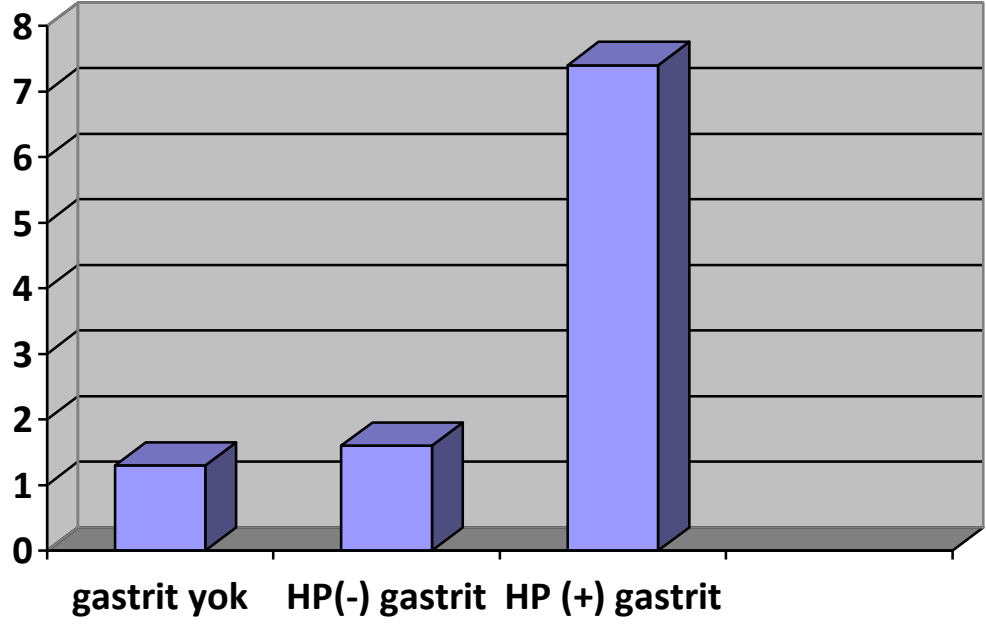
Tüm gruplarda p53 toplam 20 biopsi örneğinde (%33) eksprese edilmiş olarak bulundu. p53 ekspresyonu açısından grupları karşılaştırdığımızda p53, gastriti olmayan grupta vakaların %10'unda (n=2) ve ortalama %0,3±1,1 (% 0-5) olarak eksprese edilirken, *H.pylori* (-) gastrit grubunda hastaların %30'unda (n=6) eksprese edildiği ve ortalama %2,1±5,2 (% 0-22) ile grup I'e göre 7 kat daha fazla eksprese edildiği görüldü. *H.pylori* (+) gastrit grubunda ise p53'ün hastaların %60'ında (n=12) ve ortalama

%5,2±8,5 (% 0-36) ile eksprese edildiği saptandı. Bu sonuçla p53'ün gastrit olmayan gruba göre yaklaşık 17 kat, *H.pylori* (-) gastrit grubuna göre ise yaklaşık 2,5 kat daha fazla eksprese edildiği saptandı (Tablo 7) (P=0,031). p53 yüzde ekspresyonu açısından gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında daha fazla eksprese edilmesine rağmen grup I ve grup II, grup II ve grup III arasında istatistiksel anlamlılık saptanmazken (sırasıyla P=0,578, P=0,221) *H.pylori* (+) gastriti olan grup III'te gastriti olmayan grup I'e göre p53 ekspresyonunda anlamlı yükseklik görüldü (P=0,025) (Şekil 1).



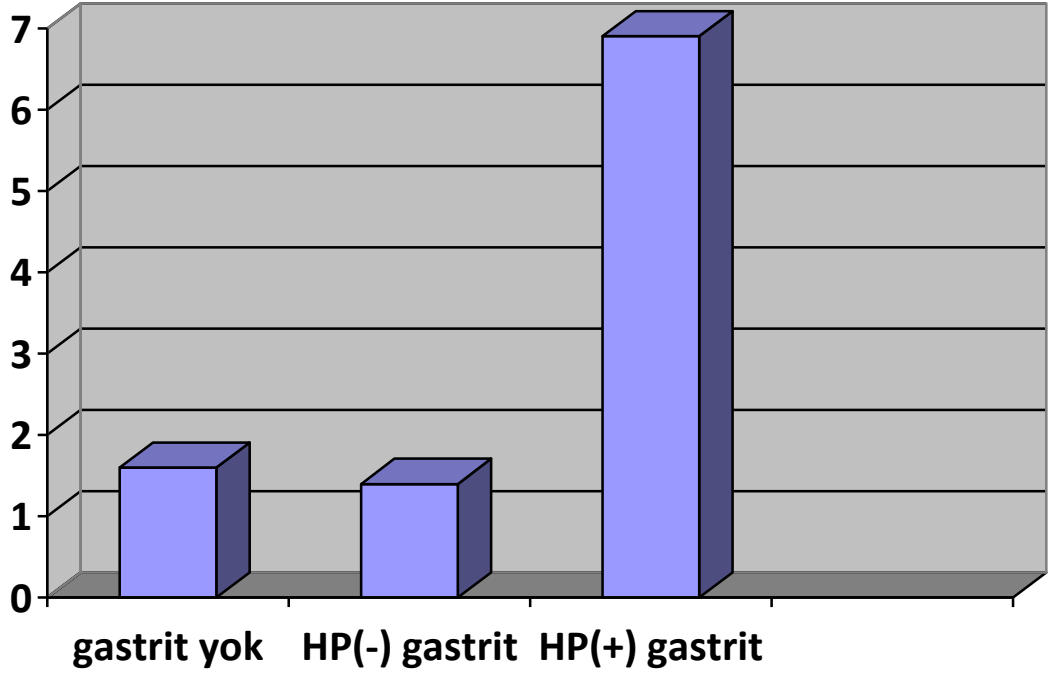
Şekil 1. Olguların ortalama % p53 ekspresyonları

Ki-67 proliferasyon indeksi çalışmadaki 60 örneğin 31 tanesinde (%51) eksprese edilmiş olarak saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksinin grup I'de hastaların %30'unda (n=6) ve ortalama %1,3±2,7 (% 0-11) olarak, grup II'de hastaların %40'ında (n=8) ve ortalama %1,6±2,6 (% 0-10) olarak eksprese edildiği görüldü. Grup III'te ise hastaların %85'inde (n=17) eksprese edilen Ki-67'nin bu gruptaki ortalama ekspresyonu %7,4±7,2 (% 0-20) olarak saptandı (Tablo 7) (P=0,001). Ki-67 ekspresyonu açısından grup I ve grup II arasında anlamlı fark yokken (P=0,978) *H.pylori* (+) gastriti olan grup III'te gastriti olmayan grup I'e göre (P=0,000) ve *H.pylori* (-) gastriti olan grup II'ye göre (P=0,001) anlamlı yükseklik saptandı (Şekil 2).



**Şekil 2. Olguların ortalama % Ki-67 ekspresyonları**

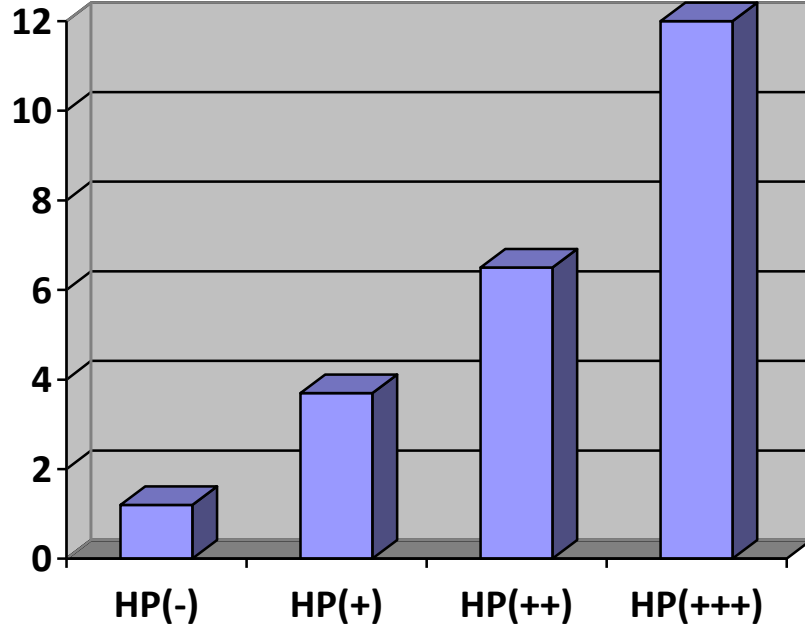
Diğer bir çalışma parametremiz olan p21 ise çalışmamızdaki tüm vakaların 28 tanesinde (%46) eksprese edilmişti. p21'in grup I'de hastaların %25'inde (n=5) ve ortalama %1,6±4,1 (% 0-18) olarak eksprese edildiği görüldü. Grup II'de hastaların %30'unda (n=6) ve ortalama %1,4±2,7 (% 0-10) olarak eksprese edilirken grup III'de hastaların %85'inde (n=17) ortalama %6,9±8,9 (% 0-30) olarak eksprese edildiği saptandı (Tablo 7) (P=0,006). Grup I ve grup II arasında p21 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmazken (P=0,994) grup III'te p21'in grup I'e (P=0,017) ve grup II'ye göre (P=0,013) anlamlı biçimde daha fazla eksprese edildiğini gördük (Şekil 3).



Şekil 3. Olguların ortalama % p21 ekspresyonları

Çalışmamızda ele aldığımız p53, Ki-67 ve p21 ekspresyonlarını mukozal örneklerde birliktelik açısından karşılaştırdığımızda p53 ve Ki-67'nin 13 vakada anlamlı olarak birlikte saptandığını ( $P=0,043$ ), p53 ve p21'in yine 13 vakada birlikte saptandığını ( $P=0,134$ ), p21 ve Ki-67'nin de toplam 19 vakada birlikte eksprese edildiğini ( $P=0,664$ ) ancak bu birlikteliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük.

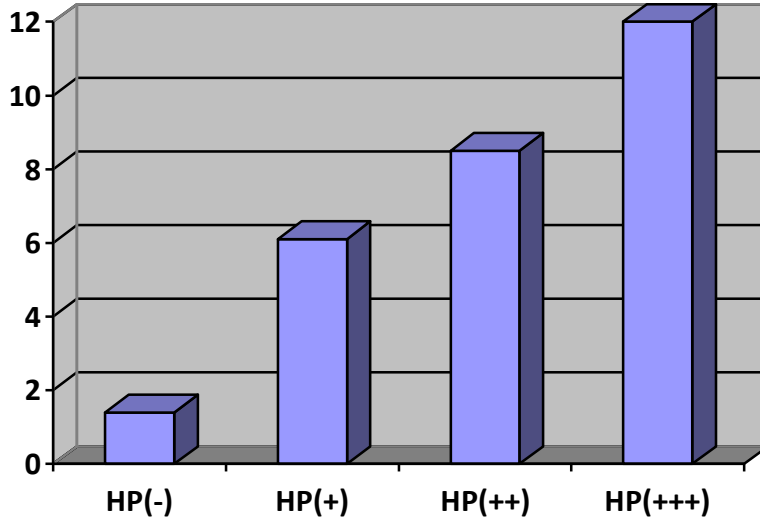
Biopsi örneklerinde histopatolojik olarak saptanan *H.pylori* dansitelerine göre p53 ekspresyonlarını karşılaştırdığımızda *H.pylori* olmayan 40 hastada p53  $\%1,2\pm3,8$  (0-22) oranında, hafif *H.pylori* saptanan 11 hastada  $\%3,7\pm5,2$  (0-16), orta derecede *H.pylori* saptanan sekiz hastada  $\%6,5\pm12,0$  (0-36), ağır derecede *H.pylori* saptanan bir olguda ise  $\%12$  oranında eksprese edildiğini saptadık. *H.pylori* dansite yoğunluğuna göre yapılan bu karşılaştırmada *H.pylori* dansitesi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede p53 ekspresyonunun arttığını gördük ( $P=0,040$ ) (Şekil 4).



**Şekil 4. *Helicobacter pylori* yoğunluğuna göre ortalama % p53 ekspresyonları (HP:*Helicobacter pylori*)**

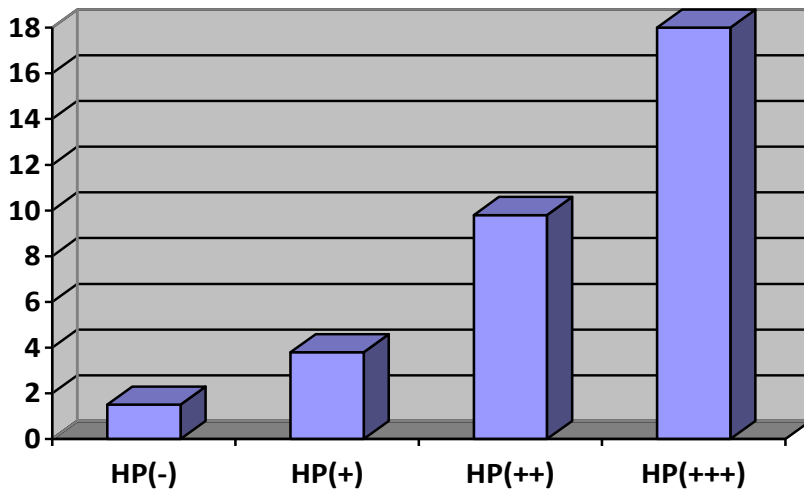
*H.pylori* dansitelerine göre Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyonu ise yine anlamlı olarak artmaktaydı. *H.pylori* (-) olanlarda Ki-67  $1,4 \pm 2,7$  (0-11) olarak eksprese edilirken, hafif *H.pylori* varlığında  $6,1 \pm 8,5$  (0-20), orta derecede *H.pylori* varlığında  $8,5 \pm 5,7$  (0-20), ağır derecede *H.pylori* saptanan bir hastada da %12 olarak eksprese edildiğini saptadık (P=0,000) (Şekil 5).





**Şekil 5. *Helicobacter pylori* yoğunluğuna göre ortalama % Ki-67 ekspresyonları (HP:*Helicobacter pylori*)**

*H.pylori* dansitelerine göre p21 ekspresyonlarını değerlendirdiğimizde de anlamlı sonuç elde ettik. *H.pylori* (-) olanlarda p21 %1,5±3,5 (0-18) olarak eksprese edilmekte iken hafif *H.pylori* yoğunluğunda %3,8±6,3 (0-22), orta derecede *H.pylori* yoğunluğunda %9,8±10,8 (2-30), ağır derecede *H.pylori* yoğunluğunda ise %18 (18-18) olarak eksprese edildiğini saptadık (P=0,000) (Şekil 6).

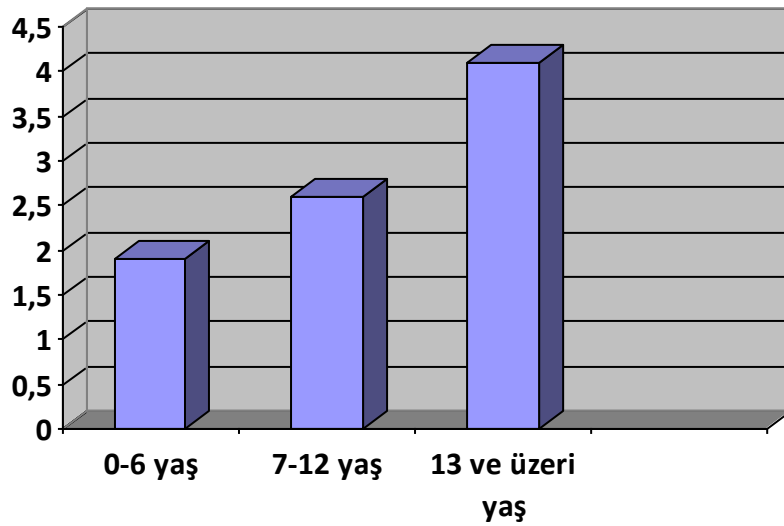


**Şekil 6. *Helicobacter pylori* yoğunluğuna göre ortalama % p21 ekspresyonları (HP:*Helicobacter pylori*)**

Çalışmamızdaki hastaları yaşlarına göre 0-6 yaş (grup I), 7-12 yaş (grup II) ve  $\geq 13$  yıl (grup III) olarak üç gruba ayırarak yaptığımız karşılaştırma sonucunda p53'ün grup I'deki 26 hastada ortalama  $1,9 \pm 4,7$  (0-22), grup II'deki 25 hastada  $2,6 \pm 7,3$  (0-36) ve grup III'deki 9 hastada  $4,1 \pm 5,9$  (0-16) olarak ifade edildiği görüldü (Tablo 8). Gruplar arasında yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış mevcuttu (P=0,652). Yaş grupları p53 ekspresyonu açısından ayrı ayrı birbirleriyle karşılaştırıldığında da bir anlamlılık saptanmadı (Şekil 7).

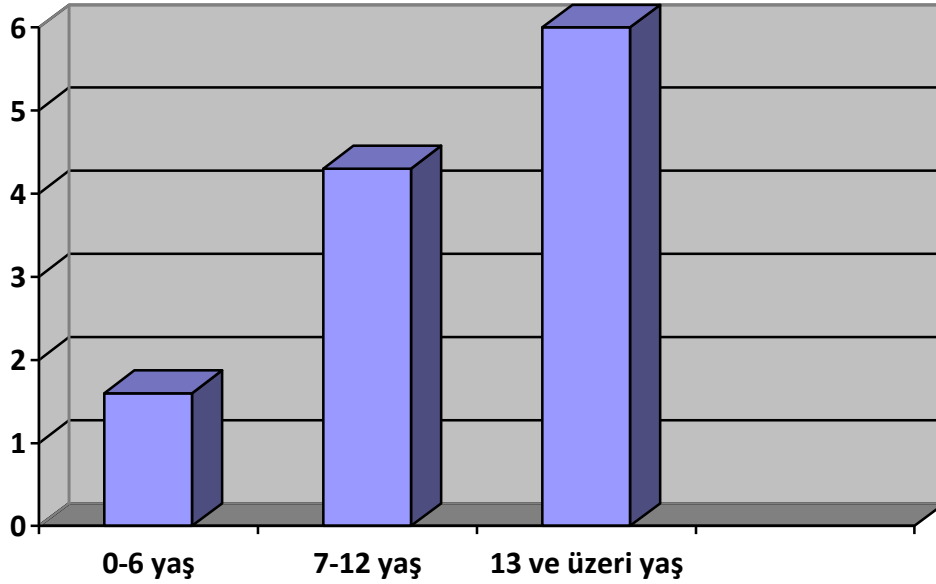
**Tablo 8. Yaş gruplarına göre p53, Ki-67 proliferasyon indeksi ve p21 ekspresyonları**

Yaş (yıl)	N	p53	Ki-67	p21
0-6 yaş	26	$1,9 \pm 4,7$	$1,6 \pm 4,2$	$2,5 \pm 3,9$
7-12 yaş	25	$2,6 \pm 7,3$	$4,3 \pm 5,9$	$3,2 \pm 7,5$
$\geq 13$ yaş	9	$4,1 \pm 5,9$	$6,0 \pm 6,2$	$6,1 \pm 8,2$
		P=0,652	P=0,069	P=0,344



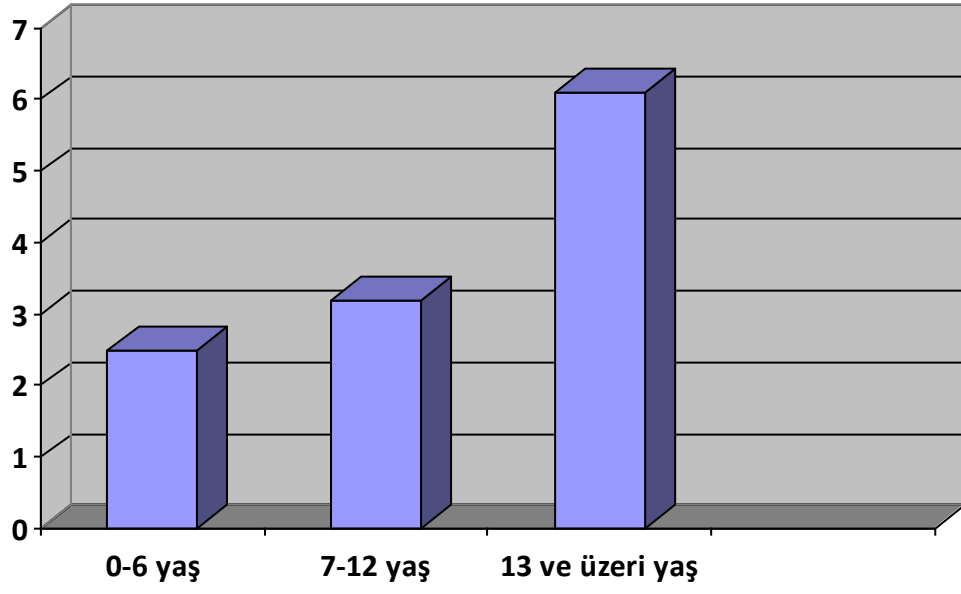
**Şekil 7. Yaş gruplarına göre ortalama % p53 ekspresyonları**

Yaş gruplarına göre Ki-67 ekspresyonlarını değerlendirdiğimizde Ki-67'nin grup I'de  $1,6 \pm 4,2$  (0-20), grup II'de  $4,3 \pm 5,9$  (0-20), grup III'de ise  $6,0 \pm 6,2$  (0-18) olarak eksprese edildiği görüldü. Yaş arttıkça Ki-67 ekspresyonunda gözlenen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P=0,069$ ). Ki-67 ekspresyonu açısından yaş grupları ayrı ayrı karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 8).



**Şekil 8. Yaş gruplarına göre ortalama % Ki-67 ekspresyonları**

p21 ekspresyonu grup I yaş grubundaki örneklerde ortalama  $2,5 \pm 3,9$  (0-18), grup II yaş grubundakilerde  $3,2 \pm 7,5$  (0-30) ve grup III yaş grubundakilerde  $6,1 \pm 8,2$  (0-22) oranında eksprese edilmiş olarak saptandı ( $P=0,344$ ). p21 ekspresyonu açısından yaş grupları ayrı ayrı karşılaştırıldığında da yine anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 9).



**Şekil 9. Yaş gruplarına göre ortalama p21 % ekspresyonları**

## 5. TARTIŞMA

Mevcut çalışmada pediatrik gastroenteroloji kliniğimize başvurup diagnostik üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan ve gastrik antral biopsi örneği alınan çocuk hastaların biopsi örneklerinde *H.pylori* varlığını, histopatolojik değişiklikleri, gastrik epitel hücre proliferasyonu ile hücre siklusu düzenleyici proteinleri p53 ve p21'in ekspresyonlarını değerlendirdik.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların başvurudaki şikayetleri karın ağrısı, bulantı, kusma, yoğun gaz, regürjitasyon, iştahsızlık, kilo kaybı ve sık solunum yolu enfeksiyonu olarak sıralanmış ve gastrit/*H.pylori* durumuna göre oluşturulan üç grupta da en sık olarak saptanan şikayet hastaların %61'inde karın ağrısı olarak saptanmıştır. Bu dispeptik yakınmalar arasında karın ağrısının ardından en sık şikayetler bulantı ve kusmadır. Bu sonuçlar Toronto'da çocuklarda yapılan Jones ve ark.'nın çalışmasıyla (karın ağrısı %70, kusma %20) uyumlu bulunmuştur (198). Çalışma grupları arasında başvuru yakınmalarının sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunamaması da aynı çalışmayla uyumludur.

*H.pylori* ile enfekte erişkin hastaların gastrik biopsi örneklerindeki atrofi ve intestinal metaplazi sıkça gözlenmekte ve paraneoplastik lezyonlar olarak düşünülmektedir (29,199). Bu ilişki pediatrik popülasyonda halen tartışmalı olup çocuklardaki *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkili gastrik atrofi ve/veya intestinal metaplazi insidansı yayınlanan çalışmalarda büyük farklılık göstermektedir (% 0 - %77,7) (32,181,201,207). Gastrik biopsi örneklerinde atrofi tanısı koymak zordur çünkü yeterli sayıda ve düzgünce oryante edilmiş biopsi örneklerine ihtiyaç vardır. İntestinal metaplazi ise midede yama tarzı bir dağılım gösterir ve özellikle yetersiz sayıda örnek alımı ile atlanması olasıdır. Çocuklarda atrofi ve metaplazinin net bir tanı kriteri de tanımlanmamış olduğundan bu lezyonların tanısında gözlemci arası farklar da olabilmektedir (187-189).

Çalışmamızda değerlendirilen histopatolojik parametrelerden polimorfonükleer lökosit (PMNL) aktivitesi *H.pylori* (+) gastriti olan grubun %40'ında saptanırken *H.pylori* (-) olan diğer iki grupta görülmemiştir (P=0,001). Kim ve ark.'nın Kore'de yaptıkları çalışmada da PMNL aktivitesi *H.pylori* ile enfekte çocukların gastrik biopsi örneklerinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada *H.pylori* ile enfekte

grupta enfekte saptanmayanlara göre anlamlı oranda intestinal metaplazi (%13) ve glandular atrofi (%40) saptanmıştır, ilaveten Öztürk ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları çalışmada da *H.pylori* ile enfekte çocuklarda daha sık intestinal metaplazi görüldüğü rapor edilmiştir (208,209). Öte yandan yine Türkiye'de Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji bölümünden Usta ve ark.'nın yayınladığı bir editör mektubunda *H.pylori* gastriti olan 175 çocuk hastanın sadece bir tanesinde intestinal metaplazi, üç tanesinde atrofi ve beş hastada (%2,8) her ikisinin birden varlığının saptandığı rapor edilmiştir (181). Bizim çalışmamızda ise hiçbir grupta intestinal metaplazi veya glandular atrofiye rastlanmadı. Cohen ve ark.'nın bir çalışmasında *H.pylori* ile enfekte çocukların doku örnekleri Alcian mavisi- PAS ile boyanarak henüz tamamlanmamış minimal formda intestinal metaplazi %53 oranda saptanıp bunların hiçbiri klasik hemotoksilen-eosin (H&E) boyasıyla görülemedi (210). Bu durum çalışmamızdaki bu uyumsuzluğu açıklayabilir. Kim ve ark.'nın çalışmasında *H.pylori* ile enfekte olmayan hastaların hiçbirinde lenfoid agregat görülmezken anlamlı olarak enfekte hastaların %42'sinde bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise lenfoid agregat oluşumunda *H.pylori* varlığından çok, gastrit varlığının rol oynadığını saptadık. Çünkü *H.pylori* (+) ve (-) gastritli gruplar arasında lenfoid agregat varlığı açısından fark yokken, bu iki grupta gastriti olmayan gruba göre sayıca anlamlı ölçüde daha fazla lenfoid agregat varlığı saptandı (P=0,004).

Çalışmamızda histopatolojik olarak saptanan *H.pylori* yoğunluğu ile p53, Ki-67 ve p21 ekspresyonlarında ayrı ayrı anlamlı derecede pozitif korelasyon saptadık. Daha önce çocuklarda yapılan çalışmalarda Öztürk ve ark. benzer şekilde p53 ve Ki-67 ekspresyonunu *H.pylori* dansitesindeki artışla anlamlı olarak fazla bulmuşlardı (P=0,001). Bir diğer çalışmada Kim ve ark. Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyonu ile *H.pylori* dansitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon bildirmişlerdi (P=0,001).

p53 ile immün boyanma hücre içinde artmış vahşi protein sentezi veya mutasyona uğramış proteinin birikimine bağlı olabilir. Çalışmamızda kullanılan antikör mutasyona bağlı veya vahşi tip proteinlerin her ikisini birden tanıyabildiğinden saptanan p53'ün hangi tip olduğunu saptamak mümkün değildi. Ama özellikle p21 ekspresyonundaki artış ile birlikte değerlendirildiğinde saptanan p53 için en uygun açıklama gastrik epitel hücrelerindeki enfeksiyon ve/veya inflamatuvar aktivitenin sebep olduğu DNA hasarı ve buna bağlı tamir veya apoptoz başlaması için p53 ekspresyonunun tetiklenmesidir. Bu

durumun *H.pylori* eradikasyonu ile geri dönüşümlü olması sonuçların vahşi tip p53 ekspresyonu sonucu olduğu şeklinde yorumlanabilir (211). Biz çalışmamızda gastriti olmayan, *H.pylori* (-) gastriti olan ve *H.pylori* (+) gastriti olan gruplar arasında gastrit ve/veya *H.pylori* varlığı ile p53 ekspresyonunda artış varken gruplar birbiriyle ikişerli karşılaştırıldığında özellikle gastriti olmayan grupla *H.pylori* (+) gastriti olan grup arasında p53 ekspresyonunda anlamlı artış saptadık (P=0,025). Bu sonuçla antral gastrik mukozal örneklerde p53 ekspresyonunda gastrit varlığından çok *H.pylori* ile enfeksiyonun rol oynadığı söylenebilir. Grupların tamamı değerlendirilmeye alındığında da p53 ekspresyonu açısından anlamlı yükseklik saptadık (P=0,031). Jones ve ark.'nın çalışmasında benzer şekilde sırasıyla *H.pylori* ile enfekte olmayan ve gastriti olmayan bir grupla, *H.pylori* (-) olan sekonder gastritli grup ve *H.pylori* ile enfekte grup karşılaştırılmış; ilk iki grup arasında p53 ekspresyonu açısından anlamlı bir fark saptanmazken *H.pylori* ile enfekte olan üçüncü grupta diğer gruplara göre anlamlı oranda p53 fazla ekspresyonu bildirilmiştir (P<0,005). Öztürk ve ark.'nın çalışmasında ise p53 (+) grupta p53 (-) gruba göre *H.pylori* sıklığında anlamlı yükseklik bulunmuştur (P=0,04).

Ki-67 proliferasyon indeksi bizim çalışma gruplarımızda *H.pylori* (+) gastriti olan hastalarda diğer iki gruba göre sıklık ve yoğunluk açısından anlamlı oranda yaklaşık beş kat fazla eksprese edilmiş olarak saptandı. Jones ve ark. *H.pylori* ile enfekte grupta Ki-67 ekspresyonunu *H.pylori* (-) sekonder gastriti olan ve normal gastrik mukozaya sahip gruplara göre yaklaşık iki kat fazla eksprese edilmiş olarak bulmuşlardı. Çalışmamızda p53 ve Ki-67'nin antral mukoza biopsi örneklerinde anlamlı oranda birlikteliğini saptadık (P=0,043). Öztürk ve ark.'nın çalışmasında da Ki-67 ekspresyonu p53 (+) grupta p53 (-) gruba göre anlamlı derecede fazla bulunmuştu (P=0,02). Kim ve ark.'nın çalışmasında da *H.pylori* ile enfekte çocuklarda enfekte olmayanlara göre daha yüksek Ki-67 ekspresyonu gösterilmişti (P<0,001).

Hücre siklus düzenleyici proteini p21 bizim çalışmamızda *H.pylori* gastriti olan grupta *H.pylori* (-) saptanan diğer iki gruba göre anlamlı oranda fazla eksprese edilmiş olarak saptandı. Çocuklarda gastrik antral mukozada *H.pylori* varlığı ile p21 ekspresyon ilişkisinin çalışıldığı tek çalışma olan Jones ve ark.'nın çalışmasında anlamlı bir ilişki bildirilmezken erişkin hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da *H.pylori* enfeksiyonu ile p21 ekspresyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (40,198). Bu çalışmalarda

*H.pylori* enfeksiyonu varlığında anlamlı derecede saptanan p53 ekspresyonu ile p21 ekspresyonunun uyumlu bulunmaması p53 proteininin gastrik mukozadaki biyolojik etkilerini p21'den bağımsız mekanizmalarla gerçekleştirdiğini düşündürmüştür. Çalışmamızda p21 ekspresyonu ile *H.pylori* enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptandı ancak incelenen örneklerdeki p53 ve p21 ekspresyonlarının birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızdaki bulgular göstermektedir ki çocuklarda *H.pylori* enfeksiyonunun oluşturduğu muhtemel epitel ve DNA hasarı artmış gastrik epitel hücre proliferasyonuna ve gastrik karsinogenezde anlamlı derecede eksprese edildiği bilinen hücre siklus düzenleyici proteinleri p53 ve p21'in gastrik antral epitel hücrelerinde anlamlı miktarda saptandığını ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ele aldığımız prekanseröz belirteçlerden p53, Ki-67 ve p21 ekspresyonunun hastadaki gastrit varlığından çok *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkili bulunması *H.pylori* enfeksiyonunun çocukluk çağında erken tanı ile eradike edilmesinin önemini göstermektedir.



## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza ortalama yaşları  $7,5 \pm 4,5$  yıl olan 60 hasta (28 kız, 32 erkek) dahil edilmiştir. Gruplar 20'şer hastadan oluşmaktadır. Grup I'de 8 kız, 12 erkek, Grup II'de 12 kız, 8 erkek, Grup III'de ise 8 kız, 12 erkek bulunmaktadır.
2. Hastaların kliniğe başvuru yakınmaları karın ağrısı, bulantı, kusma, yoğun gaz, regürjitasyon, iştahsızlık, tartı kaybı, sık alt veya üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme olarak saptanmış ve karın ağrısı tüm vakaların %61'inde en sık olarak görülmüştür. Yakınmalar ile çalışma grupları arasında anlamlılık saptanmadı.
3. Çalışmada incelenen histopatolojik parametrelerden nötrofil aktivitesi sıklığı diğer iki gruba göre Grup III'de anlamlı oranda yüksek bulunurken ( $P=0,001$ ) lenfoid agregat varlığı da Grup II ve III'de Grup I'e göre anlamlı oranda daha sık bulundu ( $P=0,004$ ).
4. *H.pylori* (+) gastriti olan grup III'te gastriti olmayan grup I'e göre p53 ekspresyonunda anlamlı yükseklik görüldü ( $P=0,025$ ).
5. Ki-67 ekspresyonu açısından *H.pylori* (+) gastriti olan grup III'te gastriti olmayan grup I'e göre ( $P=0,000$ ) ve *H.pylori* (-) gastriti olan grup II'ye göre ( $P=0,001$ ) anlamlı yükseklik saptandı.
6. *H.pylori* enfeksiyonu olan Grup III'te p21'in *H.pylori* (-) olan Grup I'e ( $P=0,017$ ) ve Grup II'ye göre ( $P=0,013$ ) anlamlı biçimde daha fazla eksprese edildiği saptandı.
7. *H.pylori* dansite yoğunluğuna göre yapılan değerlendirmede *H.pylori* dansitesi arttıkça p53, Ki-67 ve p21 ekspresyonlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını saptadık (sırasıyla  $P=0,040$ ,  $P=0,000$ ,  $P=0,000$ ).
8. Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede p53, Ki-67 ve p21 ekspresyonları açısından gruplar arasında yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış mevcuttu (sırasıyla  $P=0,652$ ,  $P=0,069$ ,  $P=0,344$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Sim JG, Kim EC, Seo JK. The role of serology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1995;34:458–62.
2. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 1991;13:42–59.
3. Warren JR, Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1:1273–1275 1983
4. Siurala M, Sipponen P, Kekki M: *Campylobacter pylori* in a sample of Finnish population: Relations to morphology and functions of the gastric mucosa. *Gut* 29:909–915, 1988
5. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PI, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, Blaser MJ: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 321:1562–1566, 1989
6. Dixon MF: *Campylobacter pylori* and chronic gastritis. In *Campylobacter pylori* and Gastrointestinal Disease. BJ Rathbone, RV Heatley (eds). Oxford: Blackwell Scientific, 1989, pp 106–116
7. Sipponen P, Hyvärinen H: Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 28 (Suppl 196):3–6, 1993
8. Dixon MF: Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 29 (Suppl 201):7–10, 1993
9. Graham DY: *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 96:615–625, 1989
10. NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease *JAMA* 272:65–69, 1994
11. Rauws EAJ, Tytgat GNJ: *Helicobacter pylori* in duodenal and gastric ulcer disease. In *Helicobacter pylori*. Ballie`re's Clinical Gastroenterology. J Calam (ed). London: Ballie`re Tindall, 1995, pp 529–547

12. Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo Falzon MR, Isaacson PG: *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338:1175–1176, 1991
13. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 338:1591–1594, 1995
14. Correa P, Fox J, Fontham E, et al: *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 66:2569–2574, 1990
15. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell YW, Stacey AR, Wald N, Sitas F: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation *BMJ* 302:1302–1305, 1991
16. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann YH, Orentreich N, Sibley RK: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 325:1127–1131, 1991
17. Nomura a, Stemmermann GN, Chyou P-H, Kato I, Perez- Perez GI, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 325:1132–1136, 1991
18. Hansson L-E, Engstrand L, Nyre´n O, Evans DJ, Lindgren A, Bergsro¨m R, Andersson B, Athlin L, Bendtsen O, Tracs P: *Helicobacter pylori* infection: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 105:1098 – 1103, 1993
19. Borch K: Epidemiologic, clinicopathologic, and economic aspects of gastroscopic screening in patients with pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol* 21:21–30, 1986
20. Borch, Kullman E, Hallhagen S, Ledin T, Ihse I: Increased incidence of pancreatic neoplasia in pernicious anemia. *World J Surg* 12:866–870, 1988
21. International Agency for Research on Cancer. Evaluation of carcinogenic risks to humans. *IARC Monographs* 1997;61:1–241.
22. Bisogno G, Errigo G, Rossetti F, Sainati L, Pusiol A, Da Dalt L, Colleselli P, Grotto P, Carli M. The role of *Helicobacter pylori* in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 53-57

23. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1863-1873
24. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008; 198: 553-560
25. Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R, Ghos Y, Peeters M, Annese V, Quitadamo M, Latiano A, Rutgeerts P, Andriulli A. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child* 1997; 77: 46-49
26. Fagan RP, Dunaway CE, Bruden DL, Parkinson AJ, Gessner BD. Controlled, household- randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J Infect Dis* 2009; 199: 652-660
27. Gessner BD, Baggett HC, Muth PT, Dunaway E, Gold BD, Feng Z, Parkinson AJ. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis* 2006; 193: 537- 546
28. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
29. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res* 1990;50:4737-40.
30. Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, Kim JG, Graham DY, El-Zimaity HM. Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1189-1193
31. Whitney AE, Guarner J, Hutwagner L, Gold BD. *Helicobacter pylori* gastritis in children and adults: comparative histopathologic study. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4: 279-285
32. Guarner J, Bartlett J, Whistler T, Pierce-Smith D, Owens M, Kreh R, Czinn S, Gold BD. Can pre-neoplastic lesions be detected in gastric biopsies of children with *Helicobacter pylori* infection? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 309-314

33. Tutar E, Ertem D, Kotiloglu Karaa E, Pehlivanoglu E. Endoscopic and Histopathologic findings associated with *H. Pylori* infection in very young children. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 111-117
34. Blecker U, McKeithan TW, Hart J, Kirschner BS. Resolution of Helicobacter pylori-associated gastric lymphoproliferative disease in a child. *Gastroenterology* 1995; 109: 973- 977
35. Brito MJ, Williams GT, Thompson, Filipe MI: Expression of p53 in early (T1) gastric carcinoma and precancerous adjacent mucosa. *Gut* 35:1697–1700, 1994
36. Moss SF. Cellular markers in the gastric pre cancerous process. *Aliment Pharmacol Ther* 12 (Suppl 1):91–109, 1998
37. Sakurai S, Sano T, Maeshima A, Kashiwabara K, Oyama T, Fukuda T, Nakajima T: Gastric adenoma-carcinoma sequence with special reference to p53 and Ki-ras alterations. *Virchows Arch* 427:119–124, 1995
38. Yasui W, Akama Y, Kuniyashu H, Yokozaki H, Semba S, Shimamoto F, Tahara E: Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1/CIP1 in non-neoplastic mucosa and neoplasia of the stomach: relationship with p53 status and proliferative activity. *J Pathol* 180:122–128, 1996
39. Kim KM, Oh YL, Ko JS, Choe YH, Seo JK. Histopathology and expression of Ki-67 and cyclooxygenase-2 in childhood Helicobacter pylori gastritis. *J Gastroenterol* 2004; 39: 231- 237
40. Petersson F, Borch K, Franzen LE: Gastric epithelial proliferation and p53 and p21 expression in a general population sample: relations to age, sex, and mucosal changes associated with H. pylori infection. *Digestive Diseases and Sciences* 2002 Jul;47(7):1558-66.
41. Yabuki N, Sasano H, Tobita M, Imatani A, Hoshi T, Kato K, Ohara S, Asaki S, Toyota T, Nagura H: Analysis of cell damage and proliferation in *Helicobacter pylori* infected human gastric mucosa from patients with gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 151(3):821–829, 1997
42. David A. Owen, *Histology for Pathologist*, Second Edition, edited by Stephen S. Sternberg, 1997, 481–493.
43. Cecilia M. Fenoglio- Preiser, *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text* , Third Edition, 2008, 135–269.

44. Michael H. Ross, Gordon I. Kaye, Wojciech Pawlina, *Histology A Text and Atlas*, Fourth Edition, 2003 LWW, 480–490
45. Gold BD. *Helicobacter* infection and peptic ulcer disease. *Semin Pediatr Infect Dis* 1996; 7:265-71.
46. Gold BD, Blecker U. Gastritis and ulcers in children. In: Wyllie R, Hyams JS (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999; 221-43.
47. Bujanover Y, Reif S, Yahav J. *Helicobacter pylori* and peptic disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:213-34.
48. Drumm BD, Rhoades JM, Stringer DA, Sherman PM, Ellis LE, Durie PR (1988) Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. *Pediatrics* 82:410±414
49. Drumm B, Gormally S, Sherman PM. Gastritis and peptic ulcer disease. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith J (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. St. Louis, BC Decker, 1996:506-18.
50. Kurata JH, Nogawa AN (1997) Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer disease: nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 24:2±17
51. Hirschowitz BI (1997) Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 92 [Suppl 4]:S44±S48
52. Ruuska T, Vaajalahti P, Arajärvi P, Maki M (1994) Prospective evaluation of upper gastrointestinal mucosal lesions in children with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19:181±186
53. Rao S, Royal JE, Conrad HA, Harris V, Ahuja J (1990) Duodenal ulcer in sickle cell anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 10:117±120
54. Rosenstein B, Perman JA, Kramer SS (1986) Peptic ulcer disease in cystic fibrosis: an unusual occurrence in black adolescents. *Am J Dis Child* 140:66±69
55. Drumm B, Cutz E, Karmali M (1987) Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 316:1557±1561
56. Kobel FB, Barbero GJ (1967) Gastric secretion in infancy and childhood. *Gastroenterology* 52:1101±1112

57. Lambert J, Mobassaleh M, Grand RJ (1992) Efficacy of cimetidine for gastric acid suppression in pediatric patients. *J Pediatr* 120:478±488
58. Baron JH (1963) Studies of basal and peak acid output with an augmented histamine test. *Gut* 4:136±144
59. Christie DL, Ament ME (1976) Gastric acid hypersecretion in children with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 71:242±244
60. Mohammed R, Hearn JB, Cream GP (1982) Gastric acid secretion in children with duodenal ulceration. *Scand J Gastroenterol* 17:289±292
61. Nagita A, Amemoto K, Yoden A, Aoki S, Sakuguchi M, Ashida K, Mino M (1996) Diurnal variation in intragastric pH in children with and without peptic ulcers. *Pediatr Res* 40:528±532
62. Gear MW, Truelove SC, Whitehead R (1971) Gastric ulcer and gastritis. *Gut* 12:639±645
63. McQueen S, Hutton DA, Allen A, Garner A (1983) Gastric and duodenal surface mucus gel thickness in the rat: effect of prostaglandins and damaging agents. *Am J Physiol* 8:388±394
64. Rotter JJ, Sones JQ, Samloff IM, et al. Duodenal ulcer disease associated with elevated serum pepsinogen I: an autosomal inherited disorder. *N Engl J Med* 1979; 300:63-6.
65. Oderda G, Vaira D, Dell'Olio D, et al. Serum pepsinogen I and gastrin concentrations in children positive for *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1990; 43:762-5.
66. 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.
67. Meyer RA, McGinley D, Posalaky Z. Effects of aspirin on tight junction structure On the canine gastric mucosa. *Gastroenterology* 1986; 91:1390-5.
68. Imhof MCO, Hartwig A, Thon KP, et al. Which peptic ulcers bleed? Results of a case-control study group. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:131-8.
69. Yeung CK, Fu KH, Yuen KY, et al. *Helicobacter pylori* and associated duodenal ulcer. *Arch Dis Child* 1990; 65:1212-6.

70. Blecker U, Mehta DI, Vandenplas Y. Sex-ratio of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:243.
71. Hollander D, Tarnawski A. Dietary essential fatty acids and the decline in peptic Ulcer disease-a hypothesis. *Gut* 1986; 27:239-42.
72. Dial EJ, Lichtenberger LM. The extraction of antiulcer activity from bovine milk and a possible explanation for its mechanism of action. *Gastroenterology* 1986; 90:1394-6.
73. Griffin MR, Smalley WE. Drugs and ulcers: clues about mucosal protection from epidemiologic studies. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:S113-9.
74. Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, Tümay GT. Peptik ülserli olgularımızın retrospektif dökümü. *Cerrahpafla J Med* 1998; 29:84-8.
75. Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, Tümay GT. Üst gastrointestinal kanama ile gelen çocuklarda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Klinik Geliflim* 1998; 11:465-8.
76. Kutlu T, Çullu F, Tümay GT, Erkan T, Göksel S, Öztürk R, Sezgiç N. Çocuklarda *Helicobacter pylori* infeksiyonunun tanı ve tedavisi. *Ist Çocuk Klin Derg* 1994;29:230-5
77. Hargrove CB, Ulshen MH, Shub MD. Upper gastrointestinal endoscopy in infants: diagnostic usefulness and safety. *Pediatrics* 1984; 74:828-31.
78. Miller V, Doig CM. Upper gastrointestinal tract endoscopy. *Arch Dis Child* 1984; 59:1100-2.
79. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:241-9.
80. Sontag SJ, Schnell TG, Budiman-Mak E, et al. Healing of NSAID-induced gastric ulcers with a synthetic prostaglandin analog (Enprostil). *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1014-20.
81. Chiang BL, Chang MH, Lin MI, Hsu JY, Wang CY, Wang TH. Chronic duodenal ulcer in children: clinical observation and response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:161-5.



82. Kato S, Ebina K, Fujii K, et al. Effect of omeprazole in the treatment of refractory Acid-related diseases in childhood: endoscopic healing and twenty-four hour Intra-gastric acidity. *J Pediatr* 1996; 128:415-21.
83. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med* 2004; 117 Suppl 5A: 30S-35S
84. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186
85. Perez-Perez GI, Salomaa A, Kosunen TU, Daverman B, Rautelin H, Aromaa A, Knekt P, Blaser MJ. Evidence that *cagA*(+) *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than *cagA*(-) strains. *Gut* 2002; 50: 295-298
86. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993; 168: 219-221
87. Kindermann A, Lopes AI. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2009; 14, Suppl 1: 52-57
88. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbial Rev.* 2006 Jul; 19(3):449-90
89. Borch K, Jonsson KA, Petersson F, Redeen S, Mardh S, Franzen LE. Prevalance of gastro-duodenitis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample: relations to symptomatology and life-style. *Dig Dis Sci.*2000 Jul; 45(7): 1322-9
90. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2007 Aug;133(2):659-72
91. Olivares D, Gisbert JB. Factors involved in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Rev Esp Enferm Dig.*2006 May;98(5):374-86
92. Ching CK, Wong BC, Kwok E, Ong L, Covacci A, Lam SK. Prevalence of CagA-bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-CagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. *Am J Gastroenterol.* 1996 May;91(5):949-53.
93. Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Dec 6;87(23):1777- 80.

94. Go MF, Graham DY. Presence of the *cagA* gene in the majority of *Helicobacter pylori* strains is independent of whether the individual has duodenal ulcer or asymptomatic gastritis. *Helicobacter*. 1996 Jun;1(2):107-11.
95. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Blaser MJ, Quint WG. Distinct variants of *Helicobacter pylori* *cagA* are associated with *vacA* subtypes. *J Clin Microbiol*. 1999 Jul;37(7):2306-11.
96. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.
97. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1808-25.
98. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 1995 Jul;109(1):136-41.
99. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Bmj*. 2001 Oct 20;323(7318):920-2.
100. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, Memon A, Hasan F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: improving the sensitivity of CLOtest by increasing the number of gastric antral biopsies. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Apr;42(4):356-60.
101. Lerang F, Moum B, Mowinckel P, Haug JB, Ragnhildstveit E, Berge T, et al. Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H<sub>2</sub>-receptor antagonists on test results. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Apr;33(4):364-9.
102. Wilcox MH, Dent TH, Hunter JO, Gray JJ, Brown DF, Wight DG, et al. Accuracy of M serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection--a comparison of eight kits. *J Clin Pathol*. 1996 May;49(5):373-6.
103. Lindsetmo RO, Johnsen R, Eide TJ, Gutteberg T, Husum HH, Revhaug A. Accuracy of *Helicobacter pylori* serology in two peptic ulcer populations and in healthy controls. *World J Gastroenterol*. 2008 Aug 28;14(32):5039-45.

104. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients With bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Apr;101(4):848-63.
105. Calvet X, Sanchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ, Quesada M, et al. Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1385-91.
106. Gold BD. Helicobacter pylori infection in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2001; 31: 247-266
107. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Madrazo A, Oderda G, Seo JK, Sullivan P, Toyoda S, Weaver L, Wu TC. Helicobacter pylori infection in children and adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2: S128-S133
108. Blecker U. Helicobacter pylori-associated gastroduodenal disease in childhood. *South Med J* 1997; 90: 570-576; quiz 577
109. Kato S, Sherman PM. What is new related to Helicobacter pylori infection in children and teenagers? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 415-421
110. Goggin N, Rowland M, Imrie C, Walsh D, Clyne M, Drumm B. Effect of Helicobacter pylori eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. *Arch Dis Child* 1998; 79: 502-505
111. Chiesa C, Pacifico L, Anania C, Poggiogalle E, Chiarelli F, Osborn JF. Helicobacter pylori therapy in children: overview and challenges. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 405- 416
112. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995; 273: 729-734
113. Perez ME, Youssef NN. Dyspepsia in childhood and adolescence: insights and treatment considerations. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 447-455
114. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics* 2010; 125: e651- e669

115. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-1447
116. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 45-51
117. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 914-920
118. Wu JC, Sung JJ, Chan FK, Ching JY, Ng AC, Go MY, Wong SK, Ng EK, Chung SC. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastro-oesophageal Reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 427-432
119. Richter JE. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004; 53:310-311
120. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2992-2997
121. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I, Menne D, Cathomas G, Fried M. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1738-1742
122. Levine A, Milo T, Broide E, Wine E, Dalal I, Boaz M, Avni Y, Shirin H. Influence Of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: 54-58
123. Elitsur Y, Durst P, Lawrence Z, Rewalt M. Does *Helicobacter pylori* protect children from reflux disease? *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 215-216
124. Moon A, Solomon A, Beneck D, Cunningham-Rundles S. Positive association between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 283-288

125. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-1126
126. Rosioru C, Glassman MS, Halata MS, Schwarz SM. Esophagitis and Helicobacter pylori in children: incidence and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 510-513
127. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A. Symptomatic benefit 1-3 years after H. pylori eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 101-105
128. Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, Mason S, Mason J, Nathan J, Richards ID, Dowell AC, Axon AT. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. Leeds HELP Study Group. *Lancet* 2000; 355: 1665-1669
129. Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, Gold BD, Gessner BD. Endemic iron deficiency associated with Helicobacter pylori infection among school-aged children in Alaska. *Pediatrics* 2006; 117: e396-e404
130. Baysoy G, Ertem D, Ademoğlu E, Kotiloğlu E, Keskin S, Pehlivanoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 146-151
131. Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncopes leading to the diagnosis of a Helicobacter pylori positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr* 1991; 150:560-561
132. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999; 4: 135-139
133. Choe YH, Kim SK, Hong YC. Helicobacter pylori infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child* 2000; 82: 136-140
134. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between Helicobacter pylori infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child* 2003; 88:178

135. Choe YH, Kwon YS, Jung MK, Kang SK, Hwang TS, Hong YC. Helicobacter pylori-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr* 2001; 139: 100-104
136. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 453-459
137. Charlton RW, Bothwell TH. Iron absorption. *Annu Rev Med* 1983; 34: 55-68
138. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, Gabazza EC. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 980-985
139. Sarker SA, Mahmud H, Davidsson L, Alam NH, Ahmed T, Alam N, Salam MA, Beglinger C, Gyr N, Fuchs GJ. Causal relationship of Helicobacter pylori with Iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children. *Gastroenterology* 2008; 135: 1534-1542
140. Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R, Ghoos Y, Peeters M, Annese V, Quitadamo M, Latiano A, Rutgeerts P, Andriulli A. Helicobacter pylori infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child* 1997; 77: 46-49
141. Oderda G, Palli D, Saieva C, Chiorboli E, Bona G. Short stature and Helicobacter pylori infection in Italian children: prospective multicentre hospital based case-control study. The Italian Study Group on Short Stature and H pylori. *BMJ* 1998; 317: 514-515
142. Quiñonez JM, Chew F, Torres O, Bégúé RE. Nutritional status of Helicobacter pylori-infected children in Guatemala as compared with uninfected peers. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 395-398
143. Richter T, Richter T, List S, Müller DM, Deutscher J, Uhlig HH, Krumbiegel P, Herbarth O, Gutsmuths FJ, Kiess W. Five to 7-year-old children with Helicobacter pylori infection are smaller than Helicobacter-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 472-475
144. Ertem D, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori may influence height in children independent of socioeconomic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 232-233

145. Sood MR, Joshi S, Akobeng AK, Mitchell J, Thomas AG. Growth in children with *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1025-1028
146. Süoğlu OD, Gökçe S, Sağlam AT, Sökücü S, Saner G. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastroduodenal disease, epidemiologic factors and iron-deficiency anemia in Turkish children undergoing endoscopy, and impact on growth. *Pediatr Int* 2007; 49: 858- 863
147. Mohammad MA, Hussein L, Coward A, Jackson SJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among Egyptian children: impact of social background and effect on growth. *Public Health Nutr* 2008; 11: 230-236
148. Soylu OB, Ozturk Y. *Helicobacter pylori* infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 557-562
149. Cherian S, Forbes D, Sanfilippo F, Cook A, Burgner D. *Helicobacter pylori*, helminth infections and growth: a cross-sectional study in a high prevalence population. *Acta Paediatr* 2009; 98: 860-864
150. Gulcan M, Ozen A, Karatepe HO, Gulcu D, Vitrinel A. Impact of *H. pylori* on growth: is the infection or mucosal disease related to growth impairment? *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2878-2886
151. Blanchette VS, Price V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: unresolved issues. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 Suppl 1: S28-S33
152. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitso Y, Ariyoshi K, Nakamura Y, Nawata R, Oka Y, Shirai M, Tanizawa Y. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*- associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124: 91-96
153. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol* 2005; 78: 142-150
154. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune Thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter* 2004; 9: 342-346

155. Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, Ito Y, Kuriyama Y, Gotoh A, Miyazawa K, Kimura Y, Kawai T, Ohyashiki K. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* Really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol* 2003; 77: 239-244
156. Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, Amarri S, Cagossi K, Torelli G. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 812-814
157. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, Morselli M, Potenza L, Forghieri F, Volzone F, Jovic G, Leonardi G, Donelli A, Torelli G. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood* 2007; 110: 3833-3841
158. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878
159. Hino M, Yamane T, Park K, Takubo T, Ohta K, Kitagawa S, Higuchi K, Arakawa T. Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2003; 82: 30-32
160. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, Hirayama Y, Sato Y, Niitsu Y. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 118: 584-588
161. Nomura S, Inami N, Kanazawa S. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2004; 72: 304-305
162. Sato R, Murakami K, Watanabe K, Okimoto T, Miyajima H, Ogata M, Ohtsuka E, Kodama M, Saburi Y, Fujioka T, Nasu M. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1904-1907



163. Veneri D, Franchini M, Gottardi M, D'Adda M, Ambrosetti A, Krampera M, Zanetti F, Pizzolo G. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002; 87: 1177-1179
164. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40
165. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1153-1157
166. Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, Winaichatsak A, Sirithorn S, Sumritsopak R, Chuansumrit A. Absence of platelet recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a multi-center randomized controlled trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 72-77
167. Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori* induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 63-96
168. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-2235
169. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1863-1873
170. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008; 198: 553-560
171. Ohno Y, Kosaka T, Muraoka I, Kanematsu T, Tsuru A, Kinoshita E, Moriuchi H. Remission of primary low-grade gastric lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue type in immunocompromised pediatric patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2625-2628

172. Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, Kim JG, Graham DY, El-Zimaity HM. Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1189-1193
173. Whitney AE, Guarner J, Hutwagner L, Gold BD. Helicobacter pylori gastritis in children and adults: comparative histopathologic study. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4: 279-285
174. Tutar E, Ertem D, Kotiloglu Karaa E, Pehlivanoglu E. Endoscopic and histopathologic findings associated with H. Pylori infection in very young children. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 111-117
175. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, Pharoah P, Carvalho R, Nabais S, Castro Alves C, Campos ML, Van Doorn LJ, Caldas C, Seruca R, Carneiro F, Sobrinho-Simões M. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 364-371
176. Dimitrov G, Gottrand F. Does gastric atrophy exist in children? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6274-6279
177. Kolho KL, Jusufovic J, Miettinen A, Savilahti E, Rautelin H. Parietal cell antibodies and Helicobacter pylori in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 265-268
178. Campbell DI, Warren BF, Thomas JE, Figura N, Telford JL, Sullivan PB. The African enigma: low prevalence of gastric atrophy, high prevalence of chronic inflammation in West African adults and children. *Helicobacter* 2001; 6: 263-267
179. Guiraldes E, Peña A, Duarte I, Triviño X, Schultz M, Larraín F, Espinosa MN, Harris P. Nature and extent of gastric lesions in symptomatic Chilean children with Helicobacter pylori-associated gastritis. *Acta Paediatr* 2002; 91: 39-44
180. Oztürk Y, Büyükgebiz B, Arslan N, Ozer E. Antral glandular atrophy and intestinal metaplasia in children with Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 96-97; author reply 97-98
181. Usta Y, Saltk-Temizel IN, Ozen H. Gastric atrophy and intestinal metaplasia in Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 548

182. Kato S, Nakajima S, Nishino Y, Ozawa K, Minoura T, Konno M, Maisawa S, Toyoda S, Yoshimura N, Vaid A, Genta RM. Association between gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection in Japanese children: a retrospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 99-104
183. Kalach N, Papadopoulos S, Asmar E, Spyckerelle C, Gosset P, Raymond J, Dehecq E, Decoster A, Creusy C, Dupont C. In French children, primary gastritis is more frequent than *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1958-1965
184. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul;19(3):449-90.
185. Siurala M, Sipponen P, Kekki M. Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985;109:69-76.
186. Ozen H, Dinler G, Akyön Y, Koçak N, Yüce A, Gürakan F. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001; 6: 234-238
187. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181
188. Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Sanchez L, Halperin D, Ley C, Parsonnet J. Interobserver variability in application of the revised Sydney classification for gastritis. *Hum Pathol* 1999; 30: 1431-1434
189. el-Zimaity HM, Graham DY, al-Assi MT, Malaty H, Karttunen TJ, Graham DP, Huberman RM, Genta RM. Interobserver variation in the histopathological Assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Hum Pathol* 1996; 27: 35-41
190. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88:323-31.
191. Chene P. The role of tetramerization in p53 function. *Oncogene* 2001;20:2611-7.
192. Shiao YH, Rugge M, Correa P, Lehmann HP, Scheer WD: p53 alterations in gastric precancerous lesion. *Am J Pathol* 144:511-517, 1994

193. Ranzani GN, Luinetti O, Padovan LS, Calistri D, Renault B, Burrel M, Amadori D, Fiocca R, Solcia E: p53 gene mutations and protein nuclear accumulation are early events in intestinal type gastric cancer but late events in diffuse type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4:221–231, 1995
194. Lauwers GY, Wahl SJ, Melamed J, Rojas-Corona RR: p53 expression in precancerous gastric lesions: An immunohistochemical study of Pab 1801 monoclonal antibody on adenomatous and hyperplastic gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 88(11):1916–1919, 1993
195. Romiti A, Moretti A, Vecchione A, Muraro R, Feudi ML, Rinaldi V, Mancini R, Valli C, Mozzicafreddo A, Frati I, Tomao S: Analysis of p53 expression in precancerous and malignant gastric mucosa. *Oncol Rep* 5:109–113, 1998
196. Wynford-Thomas D: p53 in tumour pathology: Can we trust immunohistochemistry? *J Pathol* 166:329–330, 1992
197. Hibi K, Mitomi H, Koizumi W, et al. Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 1997;108:26–34.
198. Jones NL, Shannon PT, Cutz E, et al. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Pathol* 1997;151:1695–703.
199. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. *Cancer Res* 1990;50:4731–6.
200. Yasui W, Akama Y, Kuniyashu H, Yokozaki H, Semba S, Shimamoto F, Tahara E: Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1/CIP1 in non-neoplastic mucosa and neoplasia of the stomach: relationship with p53 status and proliferative activity. *J Pathol* 180:122–128, 1996
201. Cohen MC, Cueto Rua E, Balcarce N, et al. Assessment of the Sydney system in *H. pylori*- associated gastritis in children. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000;30:35–40.
202. Gomyo Y, Ikeda M, Osaki, M, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M, Kai N, Ito H: Expression of p21 (waf1/ cip 1/sdi 1), but not p53 protein, is a factor in the survival of patients with advanced gastric carcinoma *Cancer* 79(11):2067–2072, 1999

203. Masafumi O, Takashi Y, Masazumi T: Expression of cell cycle regulatory gene products in conventional gastric adenomas: Possible immunohistochemical markers of malignant transformation. *Hum Pathol* 31:279–287, 2000
204. Panella C, Ierardi E, Polimeno L, Balzano T, Ingrosso M, Amoruso A, et al. Proliferative activity of gastric epithelium in progressive stages of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1996;41:1132–8.
205. Cahill RJ, Kilgallen C, Beattie S, Hamilton H, O’Morain C. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. *Gut* 1996;38:177–81.
206. Deinlein E, Schmidt H, Riemann JF, Grassel-Pietrusky R, Hornstein OP. DNA flow cytometric measurements in inflammatory and malignant human gastric lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1983;402:185–93.
207. Ohyama S, Yonemura Y, Miyazaki I. Proliferative activity and malignancy in human gastric cancers. Significance of the proliferation rate and its clinical application. *Cancer* 1992;69:314–21.
208. Kim KM, Oh YL, Ko JS, Choe YH, Seo JK. Histopathology and expression of Ki-67 and cyclooxygenase-2 in childhood *Helicobacter pylori* gastritis. *J Gastroenterol* 2004; 39: 231-
209. Ozturk Y, Ozer E, Lebe B, Bekem O, Buyukgebiz B. Immunohistochemical evaluation of p53 expression and proliferative activity in children with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005 Apr. 40:467-470
210. Cohen MC, Rua EC, Balcarce N, Drut R. Sulfomucins in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in children: is this incipient intestinal metaplasia? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:63–7.
211. Kenichi H, Hiroyuki M, Wasaburo K, Satoshi T, Katsunori S, Isao O: Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 108:26–34, 1997

KURUL ADI	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİTESİ
AÇIK ADRES	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ Devlet Yolu Ankara Cad. No: 102-104, 34752 Kozyatağı, İstanbul
TELEFON	0216 578 47 97
E-POSTA	gulin.demir@yeditepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Helicobacter pylori gastritli çocukların gastrik mukozalarında p21,p53 ekspresyonu ve proliferatif aktivitelerinin değerlendirilmesi.		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Mahir Gülcan ve Dr. Coşkun Saf		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Uzmanı , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.C YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ-ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ VE BESLENME B.D		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	DEVLET YOLU ANKARA CAD.NO:102-104 KOZYATAĞI / İSTANBUL		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	FAZ 2 <input type="checkbox"/>	FAZ 3 <input type="checkbox"/>
		FAZ 4 <input type="checkbox"/>	BE/BY <input type="checkbox"/>	DİĞER <input type="checkbox"/>
	İL AÇ ARAŞTIRMA	İL AÇ ARAŞTIRMA	İL AÇ ARAŞTIRMA	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	
			ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	ILAN	<input type="checkbox"/>	
YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		


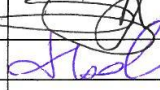
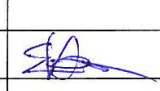
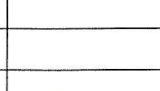

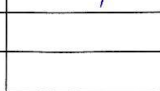
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DIĞER	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 076	Tarih:01/02 / 2010
	Yrd.Doç.Dr.Mahir Gülcan ve Dr. Coşkun Saf sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik bir sakınca bulunmadığına toplantıya katılan değerlendirme kurulu üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

DEĞERLENDİRME KOMİTESİ BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komitesi Kuruluş ve Çalışma Esasları.
---------------	--

DEĞERLENDİRME KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. R. Serdar ALPAN
DEĞERLENDİRME KOMİTESİ ÜYELERİ

Unvani/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. R. Serdar Alpan	Farmakoloji	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. S. Sami Kartı	Hematoloji	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Reha Cengizler	Pediyatri	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serdar Öztezcan	Biyokimya	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç. Dr. Baki Ekçi	Genel Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç Dr. Ferda Özkan	Patoloji	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç Dr. Elif Vatanoğlu	Deontoloji	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nural Bekiroğlu	Biyostatistik	MÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Esra Can Say	Diş Has. Ted.	YÜDF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Meriç Köksal	Eczacılık	YÜEF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Rıza Okur	Hukuk	YÜHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Başar Atalay	Beyin Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* : Araştırma ile İlişki  
\*\* : Toplantıda Bulunma

**Önemli Not:** Çalışmanın Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komitesi tarafından onaylanan protokole göre yürütülmesi ve çalışma protokolündeki değişikliklerin kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.