



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**HELİCOBACTER PYLORİ GASTRİTİNDE
FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem Yüksel YURTSEVER**

Ankara / 2014



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**HELİCOBACTER PYLORİ GASTRİTİNDE
FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem Yüksel YURTSEVER**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Figen ÖZÇAY

Ankara / 2014

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: KA13/196

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra BASKIN'a,

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazılması sırasında bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren, katkı sağlayan kıymetli hocam Prof. Dr. Figen ÖZÇAY'a,

Tezimin yürütülmesi sırasında desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Ferda ÖZBAY HOŞNUT, Doç. Dr. Oğuz CANAN ve Uzm. Dr. Meltem GÜLŞAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum, deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma, uzmanlarıma,

Asistanlık sürecini keyifli hale getiren, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki asistanlık sürecimin en büyük kazanımlarından olan güzel dostlarım Dr. Beril ÖZDEMİR, Dr. Deniz ÇELİK, Dr. Esin EJDAR, Dr. Betül ÖZTÜRK'e

Zorlu tıp fakültesi ve asistanlık sürecinde desteklerini her daim hissettiğim, annem Leyla YURTSEVER, babam Mustafa Kemal YURTSEVER ve kardeşim Yavuz YURTSEVER'e

En içten duygularla teşekkür ederim.

Dr. Özlem YURTSEVER

ÖZET

Yurtsever, Ö. Helicobacter pylori gastritinde fekal kalprotektin düzeyi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2014.

Çocuklarda kronik gastritin en önemli sebebi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu olup, *H. pylori* tanısında en güvenilir yöntem endoskopik gastrik biyopsilerde mikroorganizmanın gösterilmesidir. Fekal kalprotektin, barsak mukozasında oluşan inflamasyonu yansıtan objektif ve invazif olmayan bir belirteçtir. Özellikle inflamatuvar barsak hastalıklarının tanısında ve takibinde, endoskopi ihtiyacını belirlemek ve hastalık şiddetini göstermek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Fekal kalprotektinin üst gastrointestinal sistem hastalıklarıyla ilişkisini gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Kasım 2013 ve Mayıs 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi Bölümlerine üst gastrointestinal sisteme ait olabilecek yakınmalarla başvuran ve endoskopi kararı verilmiş olan 89 hastaya fekal kalprotektin düzeyi tayini yapılmıştır.

Hastalardan endoskopi sırasında alınmış olan gastrik biyopsiler değerlendirilmiş, *H. pylori* pozitifliği saptanan 51 hastanın (%57) fekal kalprotektin düzeyleri, negatif olan grupla karşılaştırılmıştır. *H. pylori* pozitifliği saptanan grupta fekal kalprotektin ortalaması 74.8 µg/g, negatif grupta 52.7 µg/g olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.039). Gastritlerin derecelendirilmesinde kullanılan Güncellenmiş Sydney sınıflamasına göre aktivite ve inflamasyon şiddetleriyle fekal kalprotektin düzeyi arasında ilişki kurulamamıştır (p>0.05).

H. pylori pozitifliği olan grupta ortalama fekal kalprotektin değerleri daha yüksek bulunmuştur; ancak *H. pylori* pozitifliğini tespit etmede testin sensitivitesi ve spesifitesi düşük olup, *H. pylori* gastriti tanısında fekal kalprotektin düzeyi ölçümü rutin olarak önerilemez.

Anahtar kelimeler: *H. pylori*, fekal kalprotektin, gastrit

ABSTRACT

Yurtsever, Ö., Fecal calprotectin in *Helicobacter pylori* gastritis, Baskent University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2014.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is the most important cause of chronic gastritis in children, and the most valid method in diagnosis of *H. pylori* is demonstrating the microorganism in endoscopic gastric biopsies. Fecal calprotectin is an objective and non-invasive marker showing the inflammation of the intestinal mucosa, especially in diagnosis and management of inflammatory bowel diseases. Fecal calprotectin is also widely used to determine the requirement of endoscopy and severity in inflammatory bowel diseases. There are few studies showing the relationship between fecal calprotectin levels and upper gastrointestinal diseases.

Children who applied to Pediatric Gastroenterology Departments of Baskent University, Faculty of Medicine and Dr. Sami Ulus Obstetrics, Children's Health and Diseases, Training and Research Hospital between November 2013 and May 2014 were evaluated. Fecal calprotectin test was performed to 89 patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy.

Endoscopy results and reports of gastric antral biopsies of the patients were evaluated, fecal calprotectin levels of *H. pylori* positive 51 patients (57%) and negative patients were compared. Mean fecal calprotectin levels were 74.8 µg/g and 52.7 µg/g in *H. pylori* positive and negative groups, respectively. The difference was statistically significant ($p=0.039$). Activity and inflammation degrees according to The Updated Sydney Classification were not related with fecal calprotectin levels ($p>0.05$).

Fecal calprotectin levels are higher in *H. pylori* positive group, but the sensitivity and the specificity of the test are low, therefore routine measurement of fecal calprotectin levels in diagnosis of *H. pylori* gastritis is not advisable.

Key words: *H. pylori*, fecal calprotectin, gastritis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Çocukluk Çağında Kronik Gastritler ve <i>Helicobacter pylori</i>	2
2.1.1. Tanım, Patofizyoloji ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. <i>Helicobacter pylori</i> Tanısında Kullanılan Tetkikler.....	4
2.1.3. Tedavi ve Eradikasyon Takibi.....	6
2.1.4. Gastrik Biyopsilerin Değerlendirilmesinde Güncellenmiş Sydney Sınıflaması.....	6
2.2 Fekal Kalprotektin.....	9
2.2.1 Fekal Kalprotektin Tanımı ve Özellikleri.....	9
2.2.2 Fekal Kalprotektin ve İnflamasyon İlişkisi.....	10
2.2.3 Pediatrik Yaş Grubunda Fekal Kalprotektin.....	11
2.2.4 Fekal Kalprotektin Ölçümü.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	14
3.2. Fekal Kalprotektin Analizi.....	15
3.4. İstatistiksel analiz.....	15
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	29
7. KAYNAKLAR.....	30

KISALTMALAR

CagA: Cytotoxin-associated gene A

CRP: C-reaktif protein

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

GVHD: Graft versus host hastalığı

Hp(+): Helicobacter pylori pozitif

Hp(-): Helicobacter pylori negatif

IQR: Çeyreklerarası genişlik

İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı

MALToma: Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması

MRP: Myeloid related protein

NASPGHAN: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu

NEK: Nekrotizan enterokolit

NPD: Negatif prediktif değer

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PPD: Pozitif prediktif değer

PPI: Proton pompa inhibitörü

PUCAI: Pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi

ROC: Receiver operating characteristic

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1.: Güncellenmiş Sydney Sistemi Standardize edilmiş görsel analog skalası	8
Şekil 2.2.: H.pylori mikroorganizmasının Giemsa boyasıyla gastrik mukozal yüzeyde görünümü	9

TABLolar

	Sayfa
Tablo 2.1.: H. pylori tanısında kullanılan tetkikler	5
Tablo 4.1.: Başvuru semptomu ve Hp enfeksiyonu ilişkisi	20
Tablo 4.2.: Fekal kalprotektin ve Hp enfeksiyonu ilişkisi	20
Tablo 4.3.: Fekal kalprotektin için belirlenen cut-off değeri 30.49 µg/g ve Hp ilişkisi	21
Tablo 4.4.: Endoskopik tanılar ve Hp enfeksiyonu ilişkisi	21
Tablo 4.5.: Hp yoğunluğu derecesi ve Fekal kalprotektin ilişkisi	22

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) enfeksiyonu sıklıkla çocukluk çağında edinilen bir enfeksiyon olup, pediatrik yaş grubunda sıklığı gelişmiş ülkelerde %10 civarında, gelişmekte olan ülkelerde ise %50'nin üzerindedir (1). Epigastrik ağrı, postprandial doyumluk hissi, retrosternal yanma, erken doyma, bulantı, geğirme gibi dispeptik yakınmalarla Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 4-17 yaş arasındaki çocukların incelendiği, Brezilya'da yapılmış bir çalışmada, endoskopik incelemeler (üreaz testi ve/veya patolojik inceleme) sonucunda *H. pylori* insidansı %51.8 olarak saptanmıştır (2).

H. pylori'nin tespitinde en güvenilir yöntem gastrik endoskopik biyopsilerde mikroorganizmanın gösterilmesidir (3).

Kalprotektin nötrofil sitozolündeki proteinin %60'ını oluşturan, kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir. Nötrofil göçünün eşlik ettiği inflamatuvar olaylarda arttığı gösterilmiştir.

Fekal kalprotektin, özellikle barsak mukozasında oluşan inflamasyonu yansıtan objektif ve invazif olmayan bir belirteç olup bu amaçla pediatrik hasta grubunda da kullanılmaktadır. Özellikle ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıklarının tanısında ve takibinde, endoskopi ihtiyacını belirlemek ve hastalık şiddetini göstermek amacıyla yaygın olarak kullanılan fekal kalprotektinin üst gastrointestinal sistem hastalıklarıyla ilişkisini gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bir erişkin çalışmasında, kronik aktif gastriti olan hastalarda ölçülen fekal kalprotektin düzeyinin, aktif gastriti olmayanlara ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmadığı gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, *H. pylori* pozitif ve negatif bireylerin fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (4).

Çalışmamızın amacı; pediatrik yaş grubunda, bir intestinal inflamasyon belirteci olan fekal kalprotektinin, *H. pylori* pozitif gastritlerde *H. pylori* saptanmayan vakalara oranla daha yüksek olup olmadığının belirlenmesi ve gastrik biyopsilerin nötrofil aktivite şiddeti ile fekal kalprotektin düzeyi arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Çocukluk Çağında Kronik Gastritler ve *Helicobacter pylori*

2.1.1 Tanım, Patofizyoloji ve Epidemiyoloji

Gastrit, gastrik mukozanın inflamasyonudur. Çocukluk çağında gastritlerin en sık sebebi gram negatif, kamçılı, spiral şeklinde bir bakteri olan *Helicobacter pylori* enfeksiyonudur. *H. pylori* kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının en sık nedeni olup gastrik kanser ve mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması(MALToma)'na yol açtığı bilinmektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır.

Üreaz, katalaz ve oksidaz üreten *H. pylori* gastrik mukozaya uyum sağlamış bir patojen olup enfekte bütün bireylerde histolojik olarak gastrite neden olur. Yavaş büyüyen, mikroaerofilik bir mikroorganizma olan *H. pylori*'nin salgıladığı üreaz enzimi bakterinin kolonizasyonu için önemli bir enzim olup, organizma varlığının göstergesi olarak hızlı üreaz testi ve üre nefes testinin temelini oluşturmaktadır (6).

Üreaz enzimi, gastrik lümende üreyi hidrolize ederek amonyak oluşturur, bu da gastrik asidi nötralize ederek, gastrik mukus tabakasını geçmeye çalışan bakteri için koruyucu bir etki sağlar. Katalaz ise hidrojen peroksitten reaktif oksijen metabolitleri oluşumunu engelleyerek, *H. pylori*'nin konakta yaşamını sürdürmesine yardımcı olur. Bakterinin spiral şekli, kamçıları ve ürettiği mukolitik enzimler mukus tabakayı geçerek gastrik yüzey epiteline ulaşmasına yardımcı olur. Reseptör aracılı mekanizmalar sayesinde *H. pylori* gastrik epitele tutunur (7).

H. pylori enfeksiyonunda en önemli virulans faktörü CagA proteinini kodlayan sitotoksin-ilişkili gen A (*Cytotoxin-associated gene A (CagA)*) olup CagA negatif vakalarda sıklıkla kronik gastrit gelişirken, CagA pozitif suşlarla enfekte vakalarda peptik ülser hastalığı ve gastrik kanser riski artmaktadır. CagA proteininin gastrik epitel hücrelerine doğru yer değişimi, konak hücre tarafından sitokin üretimine yol açar, konak hücrenin hücre iskeletinde ve hücre sinyalinde değişikliğe yol açarak hücre siklusu kontrolünü etkiler. CagA pozitif vakalarda, daha şiddetli inflamatuvar yanıt ve daha fazla proinflamatuvar sitokin salınımı görülmektedir (8).

H. pylori enfeksiyonunun nasıl kazanıldığı tam olarak bilinmemekle birlikte genellikle çocukluk çağında fekal-oral veya oral-oral yolla aile içi bulaş yoluyla edinildiği düşünülmektedir (9). Tedavi edilmediği takdirde enfeksiyon yaşam boyu sürer. Enfekte bireylerin büyük çoğunluğu asemptomatiktir. *H. pylori* enfeksiyonu çocuklarda en sık antral gastrit ve duodenal ülser şeklinde kendini gösterir. *H. pylori* ile enfekte çocukların hemen tümünde kronik gastrit görülürken, yaklaşık %10'luk kısmında peptik ülser hastalığı gelişir (10). Enfekte gastrik mukozadaki değişiklikler ileri yaşlarda atrofi, metaplazi ve kansere yol açabilir (11).

Çocukluk çağında *H. pylori*, karın ağrısı, kusma benzeri özgül olmayan semptomlarla belirti verebileceği gibi nadiren dirençli demir eksikliği anemisi sebebi de olabilir (12).

Konak cevabı ve bakteriyel faktörler hastalık fenotipinin belirlenmesinde önem taşır. Bakterinin edinildiği yaşın, hastalık seyri ve sonuçları üzerine etkili bir faktör olduğu düşünülmektedir. Erken *H. pylori* enfeksiyonu peptik ülser ve gastrik kanser gelişimi riskiyle ilişkilidir (2).

H. pylori enfeksiyonu sıklıkla ilk 10 yaşta edinilir (13). Kontamine suların da enfeksiyon kaynağı olabileceğiyle ilgili görüşler vardır. Çocukluk çağında *H. pylori* bulaşı ile ilgili risk faktörleri ailede enfekte bir bireyin olması, 2 ya da daha fazla kardeş sahibi olmak, kalabalık yaşamak, düşük sosyoekonomik düzey, anne eğitim düzeyinin düşük oluşu ve kreşe gidiyor olmaktır (14, 15).

Gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* prevalansı gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. Bu ülkelere göre *H. pylori* sıklığı erişkinlerde %80'in, çocuklarda %50'nin üzerindeyken, gelişmiş ülkelere göre erişkinlerin %30'u, çocukların ise %10'u enfektedir (1).

2003 yılında Türkiye'de sağlıklı okul çocuklarında yapılan bir çalışmada 327 çocuk üre nefes testiyle değerlendirilmiş olup, *H. pylori* prevalansı 4 yaş altında %18.2, 4-6 yaş arası %41, 6-8 yaş arası %48.6, 8-10 yaş arası %50 ve 10-12 yaş arasında %63 olarak belirlenmiştir (16).

Türk çocuklarında *H. pylori* prevalansı gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. Bir çalışmada *H. pylori* prevalansı Türkiye'nin doğusunda %64.4, batısında ise %53 olarak bulunmuştur

(17). Kalabalık aile, kardeş sayısının fazla olması, düşük sosyoekonomik düzey Türk çocuklarında *H. pylori* prevalansının yüksek oluşunun nedenleridir (18).

2.1.2 *Helicobacter pylori* Tanısında Kullanılan Tetkikler

H. pylori enfeksiyonu tanısında invazif ve invazif olmayan tetkikler kullanılmaktadır. Endoskopi gerektiren invazif tetkikler, hızlı üreaz testi, gastrik biyopsinin histopatolojik incelemesi, kültür ve PCR'dır. Endoskopi gerektirmeyen noninvazif testler ise, üre nefes testi, serumda antikor tayini ve gaitada antijen tespitidir. Üre nefes testi, gaitada *H. pylori* antijeni tespiti gibi invazif olmayan testler genellikle eradikasyon kontrolünde kullanılır. Serumda *H. pylori* antikorunu tedaviden uzun süre sonra pozitif kalmaya devam ettiğinden tanıda ve eradikasyon kontrolünde yeri yoktur (6).

H. pylori'nin gastrik biyopsi kültüründe üretilmesi oldukça spesifik bir tanı yöntemi olup, sensitivitesinin düşük olması ve mikroorganizmanın zor üremesi nedeniyle tercih edilmemektedir. Altın standart tanı yöntemi gastrik biyopsinin histopatolojik incelemesinde *H. pylori* mikroorganizmasının gösterilmesidir.

Hızlı üreaz testinde, mikroorganizmanın üreaz enzimi sayesinde *H. pylori* enfeksiyonu varlığı gösterilir. Endoskopik olarak alınan biyopsi örneği pH indikatörü ve üre içeren bir pedin arasına konur, bakterinin içerdiği üreaz enzimiyle üre, amonyak ve bikarbonata parçalanır. Amonyakın neden olduğu pH artışı renk değişikliğine neden olur. Hızlı üreaz testinin sensitivitesi %89-98, spesifisitesi ise %89-93 arasında değişmektedir. Kitler arası farklılık görülebilmekle birlikte en erken bir saat içinde sonuç vermektedir. Yanlış pozitif sonuçlar nadir görülmektedir. Gastrointestinal kanaması olan; proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokörü, antibiyotik veya bizmut içeren bileşikler kullanan hastalarda yanlış negatif sonuçlar görülebilir (19).

Üre nefes testi, *H. pylori* tarafından üre hidrolizi sonucu CO₂ ve amonyak üretilmesi prensibine dayanmaktadır. İşaretili karbon izotopunun ağızdan alınmasını takiben, *H. pylori*'nin üreaz enzimi sayesinde serbestleşen işaretili CO₂'nin nefeste saptanmasıyla Hp varlığı gösterilmektedir. Üre nefes testinin sensitivesi >%90, spesifisitesi >%95'dir. Bizmut içeren bileşikler, antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi *H. pylori* yoğunluğunu veya üreaz enziminin aktivitesini azaltan ilaçları kullanan hastalarda testin sensitivitesi azalabilmekte ve yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir. Bu nedenle üre

nefes testi yapılmadan en az 4 hafta önce antibiyotik, 2 hafta önce de PPI kullanımının bırakılmış olması gerekmektedir (20).

H. pylori enfeksiyonu olan çocuklarda endoskopik bulgular oldukça değişkendir. Endoskopik görünüm tamamen normal olabileceği gibi, rugal katlantılarda belirginleşme, antral nodülarite saptanabilir. Çocukluk çağı *H. pylori* gastritlerinin en sık endoskopik bulgusu antral nodülarite olup, *H.pylori* gastriti saptanan olguların %69'unda görülmektedir (21). Primer *H. pylori* gastriti olan çocukların %47.6'sında antral mukoza normal gözüktüğünden (21), midenin korpus ve antrum bölgelerinden biyopsi alınmalıdır.

Tablo 2.1. *H. pylori* tanısında kullanılan tetkikler

Endoskopik (İnvazif) Testler	Avantajları	Dezavantajları
*1. Histoloji	Yüksek sensitivite ve spesifisite	Pahalı, altyapı ve eğitimli personel gerektiriyor
*2. Hızlı Üreaz Testi	Ucuz, hızlı sonuç Yüksek spesifisite ve uygun hastalarda iyi sensitivite	Tedavi sonrası sensitivite oldukça düşük
*3. Kültür	Yüksek spesifisite Antibiyotik duyarlılıkların saptanmasını sağlar	Pahalı, uygulanması güç, Sınırdaki sensitivite
*4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	Yüksek sensitivite ve spesifisite Antibiyotik duyarlılıkların saptanmasını sağlar	Laboratuvarlar arası metodoloji standardizasyonu yok Yaygın kullanımı yok
Noninvazif Testler		
1. Antikor Testi	Ucuz, yaygın kullanımı var, yüksek NPD	PPD <i>H. pylori</i> prevalansından etkilenir <i>H. pylori</i> tedavisi sonrası kullanımı önerilmez
*2. Üre Nefes Testi (¹³C, ¹⁴C)	Aktif <i>H. pylori</i> enfeksiyonunu gösterir <i>H. pylori</i> prevalansından etkilenmeksizin yüksek PPD ve NPD Tedavi öncesi ve sonrası kullanılabilir	Geri ödeme ve ulaşılabilirliği değişken
*3. Fekal antijen testi	Aktif <i>H. pylori</i> enfeksiyonunu tanımlar <i>H. pylori</i> prevalansından etkilenmeksizin yüksek PPD ve NPD Tedavi öncesi ve sonrası kullanılabilir	Tedavi sonrasında üre nefes testi poliklonal testten daha değerli. Monoklonal test antibiyotik öncesi ve sonrası güvenilir Gaita numunesinin alınması ile ilgili olası sıkıntılar

* İşaretili testlerin sensitiviteyi yakın zamanda PPI, bizmut ve antibiyotik kullanımı durumunda azalmaktadır.

PPD= pozitif prediktif değer, NPD= negatif prediktif değer, PPI= proton pompa inhibitörü

(Kaynak 20'den uyarlanmıştır.)

2.1.3 Tedavi ve Eradikasyon Takibi

H. pylori ilişkili peptik ülser hastalığı olan çocuklar, demir eksikliği anemisi saptananlar veya birinci derece yakınında gastrik kanser öyküsü olan çocuklara Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (NASPGHAN) tarafından önerilen 10-14 günlük üçlü tedavi protokolü uygulanır (14).

H. pylori enfeksiyonu, peptik ülserin yanı sıra MALToma ve atrofik gastriti olan çocuklarda mutlaka tedavi edilmelidir. *H. pylori* için önerilen tedavi protokolü omeprazol, lansoprazol gibi bir proton pompa inhibitörüyle amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol antibiyotiklerinden ikisinin kombine edilmesiyle oluşan üçlü ilaç tedavisidir (22).

H. pylori enfeksiyonu tedavisinde kullanılan üçlü tedavi (amoksisilin + klaritromisin veya metronidazol + PPI kombinasyonu) *H. pylori* eradikasyonu sağlarken, dispeptik yakınmaları da azaltır. Metronidazol direnci oranı ülkeden ülkeye değişkenlik göstermekle birlikte tropikal ülkelerde %80-90'a, bazı Avrupa ülkelerinde ise %50'ye kadar ulaşan direnç söz konusudur. Makrolid direnci ise %4-12 oranında görülmektedir (23). Ülkemizde de metronidazol rezistansı yüksek olup Özçay ve arkadaşlarının çalışmasında %36.4 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada klaritromisin rezistansı %18.2 olarak belirlenmiştir (22). Dirençli vakalar, tetrasiklinler ve bizmut subsalisilat tedaviye eklenerek dördümlü rejimle tedavi edilir.

Eradikasyon kontrolünde en uygun yöntem üre-nefes testidir. *H. pylori* eradikasyonunun başarılı olması, duodenal ülserlerin rekürensini azaltır (24).

2.1.4 Gastrik Biyopsilerin Değerlendirilmesinde Güncellenmiş Sydney Sınıflaması

Gastrik biyopsilerin değerlendirilmesinde; *H. pylori* varlığını, kronik inflamasyon aktivitesini, nötrofil aktivitesini, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi varlığını hafif, orta, belirgin olarak sınıflayan güncellenmiş Sydney Sistemi kullanılır (25). Güncellenmiş Sydney Sistemi, gastritlerin sınıflaması ve derecelendirilmesinde kullanılmakta olup

topografik, morfolojik ve etiyolojik açılardan incelemeye imkan sağlayarak tanının belirlenmesine yardımcı olur (26).

Klinik tanı ve tedavi yaklaşımları açısından biyopside *H. pylori* varlığının gösterilmesi önemlidir. *H. pylori* yoğunluğundaki değişikliklerin hastalık seyri üzerinde etkisi olabilir, hem de epidemiyolojik açıdan bu derecelendirmenin önemi vardır. Gastrik mukozanın intestinal metaplazi gösteren alanlarında *H. pylori* kolonizasyonu genellikle görülmediğinden Güncellenmiş Sydney Sınıflamasında *H. pylori* yoğunluğunun derecelendirilmesinin intestinal metaplazi görülmeyen alanlarla sınırlı tutulması önerilmektedir. *H. pylori* derecelendirmesi görsel analog skala kullanılarak şu şekilde yapılmaktadır: Gastrik yüzeyde veya gastrik oyuklarda (*pit*) 1-3 bakteri görülmesi 'hafif', bakteri tabakası görülmesi 'orta', bakteri kümeleri görülmesi 'belirgin' olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.1.).

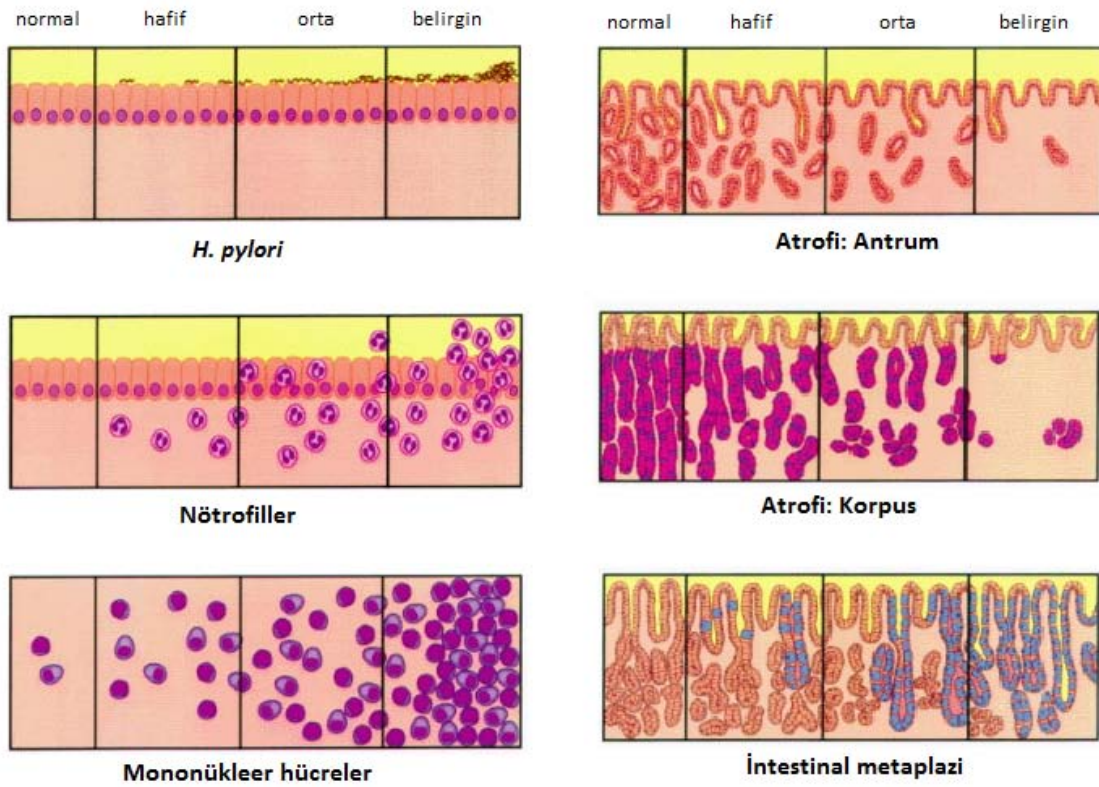
H. pylori pozitifliği saptanan vakalarda antrum ve korpustan yeterli sayıda örnek alındıysa biyopsi spesimenlerinin hemen tümünde nötrofiller görülür. İntraepitelyal nötrofillerin yoğunluğu mukozal hasarın ve *H. pylori* enfeksiyonunun şiddetiyle doğru orantılıdır. Nötrofiller *H. pylori* varlığının duyarlı bir göstergesi olup, tedaviden sonraki birkaç gün içinde kaybolurlar. Nötrofil lökositlerin varlığının derecelendirilmesi şu şekilde yapılmaktadır: Lamina propriada dikkatli bir inceleme sonucunda izole birkaç nötrofil granülosit görülmesi 'hafif', lamina propriada nötrofil varlığının kolayca belirlenmesi veya epitelde kalabalık olmamak kaydıyla nötrofil varlığı olması durumu 'orta', hem lamina propriada hem epitelde düşük büyütmelerde bile fark edilebilen yoğun nötrofil infiltrasyonu görülmesi 'belirgin' nötrofil aktivitesi olarak tanımlanmıştır (25).

Kronik inflamatuvar hücreler olan mononükleer hücreler normal gastrik mukozada dağınık halde birkaç adet bulunabilirler. Bu hücrelerin artışı kronik gastrit göstergesidir. Lamina propriada yüksek büyütmelerde (x40) her alanda 2-5 tane lenfosit, tek tük plazma hücresi veya makrofaj bulunması normaldir. Plazma hücreleri sağlıklı bireylerin midesinde çok seyrek görülür veya hiç görülmez. Bu nedenle varlıkları kronik inflamasyonu düşündürür (25).

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

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

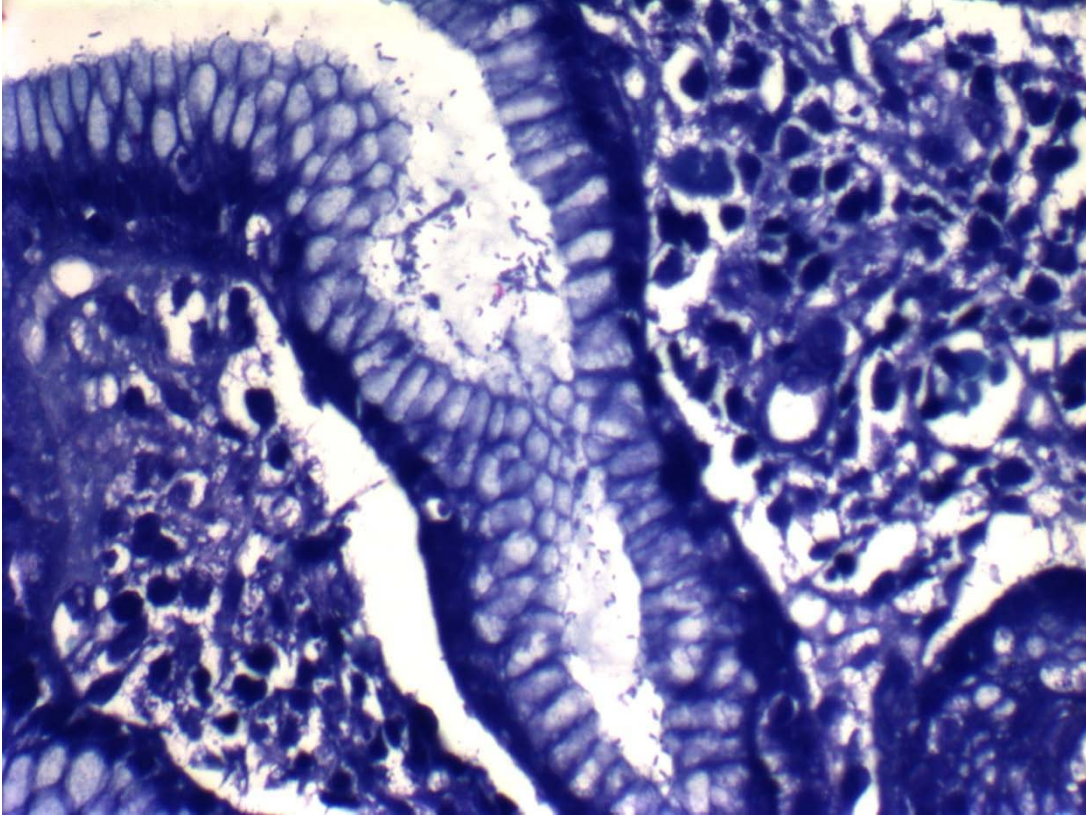
İntestinal metaplazi kronik gastritlerde görülen ve hastalık süresi arttıkça varlığı artan bir patoloji olup, goblet hücreleri, absorptif hücreler, kolonositlere benzeyen hücrelerin varlığıyla karakterizedir. Maligniteye yatkınlık yaratan bir durumdur (25).



Şekil 2.1.: Güncellenmiş Sydney Sistemi Standardize edilmiş görsel analog skalası

0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: belirgin (veya şiddetli)

Dixon ve ark.'dan alınmıştır.



Şekil 2.2.: *H.pylori* mikroorganizmasının Giemsa boyasıyla gastrik mukozal yüzeyde görünümü (Bu çalışmada yer alan olgulardan birine aittir)

2.2 Fekal Kalprotektin

2.2.1 Fekal Kalprotektin Tanımı ve Özellikleri

Kalprotektin, ağırlıklı olarak nötrofillerden salınan, kalsiyum ve çinko bağlayıcı sitozolik bir proteindir. İlk olarak 1980 yılında Fagerhol ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan kalprotektin; L1 proteini, MRP-8/14, calgranulin ve kistik fibrozis antijeni olarak da bilinir (27). Kalprotektin nötrofillerdeki total proteinin yaklaşık %5'ini ve nötrofil sitozolündeki çözünebilir proteinlerin %60'ını oluşturur. Nötrofil akışının bir göstergesi olan kalprotektin pek çok inflamatuvar olayda artış göstermektedir (28). Monosit ve aktive makrofajlardan da salınabildiği gibi (29); kemik iliği hücreleri, keratinize ve non-keratinize skuamöz epitel, bazı mukoza epitel hücreleri, mikrovasküler endotel hücreleri ve fibroblastlar da genellikle bir aktivasyon sonucunda kalprotektin üretebilirler (30).

S100 protein ailesine ait olan kalprotektin, S100A8 ve S100A9 isimli 2 kalsiyum bağlayıcı proteinin heterodimeri olan 36-kDa ağırlığında bir protein olup (31); 14-kDa ağırlığında iki ağır zincir (MRP14) ve 8 kDa ağırlığında bir hafif zincirden (MRP8) oluşmaktadır (32).

Kalprotektin subünitelerini kodlayan genler kromozom 1q21'de yer almaktadır (33). İçeriğindeki çinko bağlayan sekanslar sayesinde antibakteriyel etkinlik gösterir (34). Çinko şelasyonu kalprotektinin histidinden zengin bölgeleri aracılığıyla olur (35). Fekal kalprotektinin hem bakteriostatik hem de fungostatik özellikleri vardır (36). Apoptozu tetiklediği ve kemotaktik aktiviteleri olduğu gösterilmiştir (30).

2.2.2 Fekal Kalprotektin ve İnflamasyon İlişkisi

Artmış kalprotektin düzeyleri, serum C-reaktif protein düzeyi gibi inflamatuvar belirteçlerle birlikte inflamasyonun iyi bir göstergesidir (37) ve nötrofil göçünün eşlik ettiği durumlarda plazma, sinoviyal sıvı, idrar, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve gaitada ölçülebilir (29). Sağlıklı erişkin erkeklerin plazmasında ölçülen kalprotektin düzeyleri sağlıklı kadınların plazma kalprotektin düzeylerinden daha yüksektir (38). Fekal kalprotektin konsantrasyonu normal plazma düzeyinin yaklaşık 6 katı olup (39), sağlıklı erişkinlerde gaitada ölçülen kalprotektin (fekal kalprotektin) düzeyleri cinsiyet farkı gözetmemektedir (40).

Nötrofillerin transepitelyal göçü, mukozal yüzeylerde ve barsak lümeninde birikimi inflamasyon göstergesidir (41). Mukozadaki nötrofil infiltrasyonu hastalık aktivitesi, semptomları ve epitel hasarıyla doğru orantılıdır (42). Fekal kalprotektin miktarı, barsağa nötrofil göçüyle, ¹¹¹Indium işaretli lökositlerin fekal atılımıyla ve inflamasyonun şiddetiyle doğru orantılıdır (43). Fekal kalprotektinin oldukça yüksek bir tanısal değeri vardır; eğer fekal kalprotektin düzeyleri düşükse, organik intestinal hastalık görülme ihtimali yüksektir (37). İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) olan ülseratif kolit ve Crohn hastalığında endoskopik aktiviteyi değerlendirmek için kullanılan fekal kalprotektin, her iki hastalıkta da bu amaçla kullanılan tüm belirteçler arasında en iyi korelasyonu gösterendir (44).

Fekal kalprotektin inflamatuvar barsak hastalıklarını fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede kullanılan güvenilir bir test olup (45), inflamatuvar barsak hastalığı aktivitesini de yansıtmaktadır (46). Şüpheli İBH vakalarının başlangıç incelemeleri sırasında yapılan fekal kalprotektin düzeyi tayininin endoskopi gereksinimini belirleyen faydalı bir tarama tetkiki olduğu gösterilmiştir (47). Fekal kalprotektinin İBH'yi ayırt etme gücü erişkinlerde çocuklara nazaran daha yüksektir (36).

Pediyatrik İBH vakalarında fekal kalprotektin düzeyinin kolonoskopik hastalık aktivitesi ve ülseratif kolitte hastalık aktivitesi ile korele olduğu ve relapsları öngörmeye yararlı olduğu gösterilmiştir (36).

Kolorektal neoplaziler, mikroskopik kolit, bakteriyel diyare, peptik ülser ve gastrik kanserlerde ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı sonrası fekal kalprotektin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (45).

Fekal kalprotektin, tüm gastrointestinal sistem hastalıklarında mukozal inflamasyon varlığında artış göstermektedir. Fonksiyonel veya inflamatuvar olmayan hadiselerde normal aralıkta saptanmaktadır (48).

2.2.3 Pediyatrik Yaş Grubunda Fekal Kalprotektin

İnvazif olmayan bir tetkik olması, oda sıcaklığında bir hafta süreyle bozunmadan kalabilmesi ve objektif bir tetkik oluşu nedeniyle fekal kalprotektin çocuk hastalarda da kolaylıkla kullanılabilir.

En yaygın kullanım alanı inflamatuvar barsak hastalıkları olan fekal kalprotektin, organik patolojileri fonksiyonel bozukluklardan ayırt etmede oldukça yararlı bir tetkik olup, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte hastalık aktivitesini göstermek amaçlı kullanılmaktadır.

Kostakis ve arkadaşları Ekim 2011'den itibaren veritabanlarında bulunan, pediyatrik inflamatuvar barsak hastalıklarında fekal kalprotektin ölçümü yapılan tüm İngilizce yazılmış makaleleri derleyerek bir analiz yapmışlardır. 34 çalışmanın incelendiği bu derlemede, inflamatuvar barsak hastalığı olan vakaların fekal kalprotektin düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına ve fonksiyonel bozukluğu veya başka gastrointestinal hastalığı olanlara oranla çok daha yüksek olduğu; 50 µg/g değerinin '*cut-off*' olarak alınmasının uygun olduğu belirtilmiştir. Testin sensitivitesinin yüksek oluşu dolayısıyla pozitif bir sonucun inflamatuvar barsak hastalığı tanısı veya relapsı şüphesini doğrular nitelikte olduğu ancak negatif test sonucunun bu hastalıkları dışlamayacağı vurgulanmıştır (49).

Yenidoğanlarda ve süt çocuğunda yüksek fekal kalprotektin değerleri bildirilmiştir ancak, en uygun sınır değerin pediyatrik vakalar için 50 µg/g olduğu konusunda pek çok araştırmacı hemfikirdir.

Ezri ve arkadaşlarının çalışmasında 1 yaş altında 350 µg/g sınır değer olarak belirtilmiştir (50). Sağlıklı çocuklarda fekal kalprotektin düzeylerini inceleyen bir çalışmada 4-17 yaş arası çocuklarda erişkinler için kullanılan 50 µg/g değerinin sınır değer olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir. 117 sağlıklı çocukla yapılan bu çalışmada 4-17 yaş arası çocuklar 4 gruba (4-6, 7-10, 11-14 ve 15-17 yaşlar) ayrılarak karşılaştırılmış ve yaş gruplarına göre fekal kalprotektin değerleri arasında fark bulunamamıştır. 0-3 ay arasındaki yüksek kalprotektin düzeyleri oral tolerans ve mikrobiyal floranın gelişimine bağlı olarak barsağa nötrofil göçüyle açıklanmaktadır (40).

Fekal kalprotektin; barsak mukozasında inflamatuvar hücrelerin varlığını yansıtır, endoskopide saptanan mukozal lezyonlarla ve inflamasyonun histolojik derecelendirmesiyle ilişkilidir. Fekal kalprotektin düzeyleri düşükse alt gastrointestinal sistemde inflamasyon olma ihtimali düşüktür (51).

Fekal kalprotektin pediatrik ishallerin ayırıcı tanısında da fayda sağlayabilir. Enfeksiyöz diyarede fekal kalprotektin düzeyleri iritabl barsak sendromundan daha yüksektir ve düzeyleri hastalığın klinik şiddetiyle orantılıdır (30). Chen ve arkadaşları 153 akut gastroenterit tanılı çocuk hastada yaptıkları çalışmada *Salmonella* veya *Campylobacter* enfeksiyonu olanlarda, rotavirus, noravirus veya adenovirus enfeksiyonu olanlara kıyasla daha yüksek fekal kalprotektin değerleri olduğunu göstermişlerdir (37).

Çölyak hastalığı tanısında ve takibinde fekal kalprotektinin kullanılabilceğini gösteren veriler mevcut olup, yeni tanılı Çölyak hastalarındaki yüksek fekal kalprotektin düzeyinin glutensiz diyet sonrası normale döndüğü gözlenmiştir (52). Sağlıklı çocuklar ve glutensiz diyet yapan Çölyak hastalarının fekal kalprotektin düzeyleri arasında fark görülmezken, total villöz atrofi olan Çölyak hastalarında ortalama fekal kalprotektin değerleri parsiyel villöz atrofi olanlardan daha yüksek bulunmuştur (53).

Prematürelde ve yenidoğanlarda görülen nekrotizan enterokolit (NEK) hastalığında yüksek fekal kalprotektin düzeyleri bildirilmiş olup, NEK tablosu düzeldikçe fekal kalprotektin değerinin düştüğü gözlenmiştir. Sağlıklı yenidoğanlarda ve prematürelde yaşamın ilk aylarında yüksek kalprotektin düzeyleri görüldüğünden fekal kalprotektinin bir belirteç olarak kullanılması konusu tartışmalıdır (30).

Kistik fibrozis, beyaz ırkta en sık görülen genetik hastalık olup, hastaların %85'inde pankreatik yetmezlik görülür. Pankreatik enzim replasman tedavisine rağmen hastalarda steatore, yağda çözünen vitamin eksikliği, karın ağrısı ve motilite problemleri görülebilir. Kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyon varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Pankreatik yetmezliği olan kistik fibrozisli hastaların %85'inde fekal kalprotektin yüksek bulunmuş olup, pankreatik yetmezliği olmayan tüm hastalarda normal sınırlarda saptanmıştır. Ancak bu yüksekliğin pankreatik yetmezliğin kendisinden mi kaynaklandığı, yoksa pankreatik enzim replasman tedavisinin bir komplikasyonu olarak görülen inflamatuvar bir durum olan fibrozan kolonopatiden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (54).

İnek sütü protein allerjisi tanısı konan bebeklerde fekal kalprotektin düzeyleri sağlıklı bebeklere göre yüksek olup, diyetten inek sütü proteini çıkarıldıktan sonra fekal kalprotektin düzeyinde belirgin azalma görülmektedir (55).

2.2.4 Fekal Kalprotektin Ölçümü

Fekal kalprotektin ölçümü, gelişmiş metodlar sayesinde 1 gr veya daha az numuneyle çalışılabilmesi ve oda sıcaklığında bir hafta süreyle muhafaza edilebilmesi (56) sayesinde oldukça pratik ve invazif olmayan bir tetkiktir.

İntestinal inflamasyon taramasında kullanılan fekal kalprotektin eşik değeri (*cut-off*) 50 µg/g'dır. 100 µg/g ve 50 µg/g eşik değerleri arasında maliyet etkinlik farkını araştıran bir çalışmada 50 µg/g eşik değerinin ciddi maliyet artışına neden olmaksızın tanısal kesinliği arttırdığı gösterilmiştir (57).

Fekal kalprotektin analizinde 1994 yılından beri ELISA yöntemi kullanılmakta olup (58), son yıllarda ELISA'dan çok daha kısa sürede kantitatif sonuç veren hızlı test klinik kullanıma girmiştir. Crohn hastalığı olan çocuklarda fekal kalprotektinin ELISA ve hızlı test ile ölçüldüğü bir çalışmada her iki testin performansı birbirine yakın bulunmuştur. Hızlı testte yüksek fekal kalprotektin değerleri için fazla dilüsyon gerektiğinden, hızlı test ile ELISA testi arasındaki uyum normal ve hafif yüksek sonuçlarda daha belirgindir (51). Kantitatif hızlı test ile ELISA testi ülseratif kolit hastalarında da iyi korelasyon göstermektedir (44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Kasım 2013 ve Mayıs 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü polikliniklerine mide ağrısı, midede yanma, bulantı, hazımsızlık, ağız kokusu gibi üst gastrointestinal sisteme ait olabilecek yakınmalarla başvuran ve Çocuk Gastroenteroloji hekimi tarafından endoskopi kararı verilmiş olan hastalar değerlendirilmeye alınmış, hastalardan endoskopi öncesi veya sonraki 2 gün içinde gaita örneği istenerek mikrobiyolojik inceleme ve fekal kalprotektin düzeyi tayini yapılmıştır. Hastaların hastaneye başvurusunun temel nedeni olarak belirtilen yakınma, başvuru semptomu olarak kaydedilmiştir. Epigastrik ağrı, bulantı/kusma ve pirozis varlığı sorgulanmıştır.

5 yaşın altındaki çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun nedenleri, çalışmaya alınacak hastalar belirlenirken, hastaneye başvuruda çocukları rahatsız eden mide ağrısı, midede yanma, bulantı gibi şikayetlerin sorgulanması ve 5 yaş altı çocukların bu sorulara yeterli yanıtları veremeyecek olmalarıdır. Bir diğer önemli nokta, fekal kalprotektin için inflamasyon göstergesi olarak belirlenen 50 µg/g 'cut off' değerinin 5 yaş altı çocuklarda da güvenle kullanılabileceği hususunda yeterli çalışma bulunmamasıdır. 1 yaş altındaki bebeklerde yüksek olduğu bilinen fekal kalprotektinin (50), 4 yaşından sonra, yaş grupları arasında farklılık göstermediği ve erişkinlerdekine benzer şekilde 50 µg/g'ın eşik değer olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (49).

Endoskopide özofajit, gastrik ülser, gastrik polip, duodenal ülser gibi mukozal lezyonlar saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların, fekal kalprotektin için örnek alınmadan önceki 15 gün içinde proton pompa inhibitörü veya antibiyotik kullanmamış olmalarına dikkat edilmiştir. Kronik karaciğer, böbrek, romatoloji hastaları ve çölyak hastaları çalışma dışı tutulmuştur. Bu kriterlere uyan 89 hasta çalışma grubu olarak belirlenmiştir.

Hastalardan endoskopi sırasında alınmış olan mide-antrum biyopsi raporları, varsa duodenum biyopsi raporları ve endoskopi raporları değerlendirilmiş, antrumdan alınan biyopsi örneklerinin patoloji bölümünce Hemtoksilen-Eozin ve Giemsa boyaları ile

incelendiği kaydedilmiştir. *H. pylori* pozitifliği saptanan grup ile negatif olan grubun fekal kalprotektin düzeyleri ile tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile ve ailelerden bilgilendirilmiş onam alınarak yürütülmüştür (proje no: KA 13/196).

3.2 Fekal Kalprotektin Analizi

Başkent Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji bölümü hastalarından endoskopiden önce veya endoskopiden sonraki ilk iki gün içinde temiz gaita kaplarına alınan gaita örnekleri dondurulmadan direk olarak Biyokimya Laboratuvarına teslim edilerek fekal kalprotektin düzeyi tayini yapılmıştır. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü hastalarından da benzer şekilde endoskopi öncesi veya sonrası alınan gaita numuneleri -20 C°'de en fazla 3 gün muhafaza edilip, bu sürenin sonunda uygun transport ortamı sağlanarak Başkent Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'na ulaştırılmış ve numunelerden fekal kalprotektin analizi yapılmıştır.

Fekal kalprotektin düzeyinin belirlenmesinde Quantum Blue Calprotectin® BÜHLMANN hızlı kiti kullanılmış olup, bu kit fekal kalprotektin düzeyini 30-300 µg aralığında ölçmekte ve 50 µg/g değerini 'cut-off' kabul etmektedir. Organik ve fonksiyonel hastalıkların ayırımında fekal kalprotektinin cut-off değeri 50µg/g alındığında klinik olarak testin sensitivitesi %84.4 ve spesifitesi % 94.5'tir.

Kantitatif hızlı test, yandan akış düzeneği prensibiyle çalışmakta ve bir okuyucu yardımıyla sonuç vermektedir (44). Gaita ekstresi, tamponlama solüsyonuyla dilüe edildikten sonra santrifüj edilmekte ve süpernatant kısım analiz için kullanılmaktadır. Fekal kalprotektin ölçümleri endoskopi ve biyopsi sonuçlarından haberdar olmayan laborantlar tarafından yapılmıştır.

3.3 İstatiksel Analiz

Ön istatistiksel analiz yapılarak, Hp(+) ve Hp(-) grupların fekal kalprotektin düzeyinde kıyaslama yapabilmek için her iki gruptan alınması gereken minimum hasta sayısı 38 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda örneklem büyüklüğünü hesaplamak için;

$$n = \left[\frac{(Z\alpha - Z\beta)\sigma}{\mu_1 - \mu_0} \right]^2$$

formülünden yararlanılmıştır.

$Z\alpha$: Tip I hata değeri için Z değeri (hesaplama $\sigma=0.05$ için iki yönlü değeri: 1.96)

$Z\beta$: Tip II hata değeri için Z değeri (hesaplama $\beta=0.20$ için tek yönlü değeri: 0.85)

σ : iki grup için ortak standart sapma değeri (hesaplama gruplarda % 30'luk varyasyon öngörülerek bu değer 8.13 olarak alınmıştır.)

μ : gruptaki ortalama fekal kalprotektin düzeyleri (hesaplama 1. grup için 29.70, 2. grup için 25.97 olarak alınmıştır.

Böylece; her grup için alınması gereken örneklem büyüklüğü $\text{power}=0.80$ ve $\alpha=0.05$ için en az 38'er birey olarak hesaplanmıştır.

H. pylori negatif grupta 38, *H. pylori* pozitif grupta 51 olmak üzere toplam 89 hastanın verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. *H. pylori* pozitif ve negatif gruplarda kategorik veriler için χ^2 testi ve Fisher - Exact testleri, normal dağılan sürekli veriler için Student t test, normal dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi, fekal kalprotektin ile ilişkilerde Spearman Rank Korelasyon analizi uygulanmıştır.

Tanımlayıcı değer olarak kategorik verilerde frekans ve yüzdeler, normal dağılan sürekli veriler için aritmetik ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayanlar için medyan ve çeyrekler arası genişlik (IQR) kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada dispeptik yakınmalarla başvuran, üst endoskopisi yapılmış, gaitada parazit incelemesinde anormal bulgu saptanmayan 89 hastanın laboratuvar bulguları, fekal kalprotektin düzeyleri, endoskopi raporları ve patoloji raporları incelenmiş ve verileri kaydedilmiştir.

H. pylori pozitifliği 89 hastanın 51'inde (%57.3) görülmüştür. Hp(-) hasta sayısı ise 38 olup tüm hastaların %42.7'sini oluşturmaktadır. Hp(+) grupta yaş ortalaması 12.8 yıl, Hp(-) grupta 13.11 yıl olup, grupların yaş ortalamaları arasında fark yoktur. Hastaların 70'i (%78.7) kız, 19'u (%21.3) erkektir. Hp(+) 51 hastanın 40'ı (%78.4) kız, 11'i (%21.6) erkektir. Hp(-) grupta hastaların 30'u (%78.9) kız, 8'i (%21.8)'i erkektir.

Başvuru semptomu 55 hastada (%61.8) mide ağrısı olup, 12 hastada (%13.5) midede yanma, 13 hastada (%14.6) karın ağrısı, 7 hastada (%7.9) mide bulantısı, 1 hastada (%1.1) ağız kokusu, 1 hastada (%1.1) hazımsızlık hastaneye başvuru semptomu olarak kaydedilmiştir. Hp(+) ve Hp(-) gruplar arasında başvuru semptomları açısından fark bulunmamıştır. Epigastrik ağrı hastaların %79.8'inde mevcut olup, Hp(+) ve Hp(-) gruplar arasında epigastrik ağrı varlığı açısından fark bulunmamıştır (Tablo 4.1.).

Bulantı ve/veya kusma şikayeti belirten 29 hastanın 20'sinde Hp pozitifliği saptanmıştır. Bulantı ve/veya kusma Hp(+) grupta Hp(-) gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Pirozis, retrosternal yanma hissi 46 hastada (%52) mevcut olup Hp(+) ve Hp(-) gruplar arasında pirozis varlığı açısından fark bulunmamıştır.

CRP düzeyleri için medyan değer hem Hp(+) grupta hem de Hp(-) grupta 1 mg/L olup çeyrekler arası genişlik (IQR) Hp(+) grupta 0.69 mg/L, Hp(-) grupta 1.24 mg/L bulunmuştur. Hp varlığına göre CRP değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Hp(-) grupta fekal kalprotektin ortalaması 52.7 (± 46) $\mu\text{g/g}$, Hp(+) grupta 74.8 (± 67) $\mu\text{g/g}$ olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.039$). Fekal kalprotektin medyan değeri Hp(-) grupta 29.9 (29.9-222) $\mu\text{g/g}$, Hp(+) grupta 40 (29.9-300) $\mu\text{g/g}$ 'dir. (Tablo 4.2.).

ROC (*receiver operating characteristic*) analizi uygulanarak hesaplanan '*cut-off*' değeri 30.49 µg/g olarak bulunmuştur. Bu *cut-off* değeri baz alındığında, Hp(-) grubun %63.2'sinin fekal kalprotektin değeri 30.49 µg/g'dan düşüktür. Hp(+) grubun %60.8'inin fekal kalprotektin değeri 30.49 µg/g'dan yüksektir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.025). '*Cut-off*' değeri 30.49 µg/g alındığında *H. pylori* pozitifliği saptama açısından fekal kalprotektin testinin sensitivitesi %60.8, spesifisitesi ise %63.2 olarak bulunmuştur (Tablo 4.3.).

Hp(+) grupta Hp(-) gruba göre fekal kalprotektinin 30.49'un üzerinde olma olasılığı (*odds ratio*) 2.657 kat (CI: %95, 1.117-6.319) yüksektir. Bu değeri istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05).

İnflamasyon varlığını saptamada '*cut-off*' değeri 50 µg/g kabul edilmektedir. Bu değeri baz alındığında, Hp(+) 51 hastanın 20'sinde (%39.2) fekal kalprotektin değeri 50 µg/g'ın üzerindedir. Hp(-) 38 hastanın 28'inde (%73.7) fekal kalprotektin değeri 50 µg/g'ın altındadır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). '*Cut-off*' değeri 50 µg/g alındığında *H. pylori* pozitifliği saptama açısından fekal kalprotektin testinin sensitivitesi %39.2, spesifisitesi ise %73.7 olarak bulunmuştur.

H. pylori negatif 38 vakanın 7'sinde (%18) gastrik biyopsi normal olarak raporlanmıştır. Bu grupta fekal kalprotektin ortalaması 53.8 (±31.04) µg/g'dır. *H. pylori* negatif olup mide biyopsisinde gastrit saptanan 31 (%72) hastanın fekal kalprotektin ortalaması 52.4 (±50.09) µg/g'dır. Bu gruplar arasında ve bu gruplar ile *H. pylori* gastriti olan grup arasında fekal kalprotektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Endoskopik tanıları incelendiğinde, hastaların %40'ında endoskopik tanının normal olduğu, %27'sinde antral nodüler gastrit, %7'sinde antral yüzeysel gastrit, %2'sinde eroziv gastrit, %24'ünde de eritematöz(hiperemik) gastrit tanıları konmuş olduğu görüldü. Hp(+) 51 hastanın %41'inde endoskopik olarak antral nodüler gastrit saptandı. Antral nodüler gastrit saptanan 24 hastanın 21'inde (%87.5) Hp pozitifliği saptanmış olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001) (Tablo 4.4.).

Sydney sınıflamasına göre inflamasyon şiddetine bakıldığında, Hp(-) hastalarda medyan 1 (hafif şiddetli), Hp(+) hastalarda medyan 2 (orta şiddetli) olarak bulunmuştur. Hp(+) 51

hastanın tümünde gastrik biyopsilerde hafif, orta veya belirgin şiddetlerde kronik inflamasyon saptanmış, gastrik nötrofil aktivitesi varlığı hastaların %78'inde gösterilmiştir. Hp(-) 38 hastanın 30'unda (%79) mide biyopsisinde kronik inflamasyon saptanmıştır. Hp(-) 38 hastanın 12'sinde (%32) gastrik nötrofil aktivitesi mevcuttur. İnflamasyon ve aktivite şiddeti Hp(+) hasta grubunda Hp(-) hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Hastaların hiç birinde gastrik biyopsilerde intestinal metaplazi saptanmamıştır. Atrofi 89 hastanın 12'sinde (%13) görülmüştür.

89 hastanın 47'sinde duodenum biyopsisi mevcut olup, 13 hastanın (%27.7) duodenum biyopsisi normal olarak raporlanmış, diğer hastalarda ise inflamatuvar hücrelerde minimal artış belirtilmiştir.

Hp(-) grupta fekal kalprotektin düzeyi ve gastrik inflamasyon şiddeti arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0.05$). Hp(+) grupta da fekal kalprotektin düzeyi ve inflamasyon şiddeti arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0.05$).

Hp(-) grupta fekal kalprotektin düzeyi ve gastrik aktivite arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0.05$). Hp(+) grupta da fekal kalprotektin düzeyi ve aktivite arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0.05$).

Hp yoğunluğu ve fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde Sydney sınıflamasına göre Hp derecesi 1 (hafif) olan grupta fekal kalprotektin medyan değeri 32 $\mu\text{g/g}$ (29-141), ortalaması 60 $\mu\text{g/g}$, Hp derecesi 2 (orta) olan grupta fekal kalprotektin medyan değeri 43 $\mu\text{g/g}$ (29-300), ortalaması 86 $\mu\text{g/g}$, Hp derecesi 3 (bol) olan grupta fekal kalprotektin medyan değeri 44 $\mu\text{g/g}$ (29-242), ortalaması 86 $\mu\text{g/g}$ olarak saptanmıştır. Hp varlığının derecesi arttıkça fekal kalprotektin medyan değerinin artmasına karşın, Hp varlığının derecesi ve fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. ($p>0.05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.1. Başvuru semptomu ve Hp enfeksiyonu ilişkisi

Başvuru semptomu	Hp varlığı		Total
	Hp (-)	Hp (+)	
Mide ağrısı (n) %	23 %60.5	32 %62.7	55 %61.8
Midede yanma (n) %	4 %10.5	8 %15.7	12 %13.5
Karın ağrısı (n) %	5 %13.2	8 %15.7	13 %14.6
Mide bulantısı (n) %	5 %13.2	2 %3.9	7 %7.9
Ağız kokusu (n) %	0 %0	1 %2.0	1 %1.1
Hazımsızlık (n) %	1 %2.6	0 %0	1 %1.1
Total	38	51	89

Tablo 4.2. Fekal kalprotektin ve Hp enfeksiyonu ilişkisi (* p=0.039)

Fekal kalprotektin (µg/g)	Hp varlığı	
	Hp (-)	Hp (+)
Ortalama*	52.7	74.8
Standart sapma	46.8	67.6
Medyan	29.9	40
Minimum	29.9	29.9
Maximum	222	300
Çeyrekler arası genişlik (IQR)	27.6	86

Tablo 4.3. Fekal kalprotektin için belirlenen *cut-off* değeri 30.49 µg/g ve Hp ilişkisi (p=0.025)

	Hp (-)	Hp (+)	Total
Fekal kalprotektin <30.49 µg/g (n) %	24 %63.2	20 %39.2	44 %49.4
Fekal kalprotektin >30.49 µg/g (n) %	14 %36.8	31 %60.8	45 %50.6
Total (n)	38	51	89

Tablo 4.4. Endoskopik tanıları ve Hp enfeksiyonu ilişkisi (* p<0.001)

Endoskopi tanıları	Hp varlığı		Total
	Hp (-)	Hp (+)	
Normal (n) %	18 %47.7	18 %35.3	36 %40.4
Antral nodüler gastrit (n) * %	3 %7.9	21 %41.2	24 %27
Antral yüzeysel gastrit (n) %	6 %15.8	0 %0	6 %6.7
Erozif gastrit (n) %	2 %5.3	0 %0	2 %2.2
Eritematöz (hiperemik) gastrit (n) %	9 %23.7	12 %23.5	21 %23.6
Total	38	51	89

Tablo 4.5. Hp yoğunluğu derecesi ve Fekal kalprotektin ilişkisi (p>0.05)

Fekal kalprotektin (µg/g)	0 (yok)	1(hafif)	2(orta)	3(bol)
Ortalama	52.7	60	86	86
Medyan	29.9	32	43	44
Minimum	29.9	29.9	30	29.9
Maksimum	222	141	300	242

5. TARTIŞMA

H. pylori dünyadaki en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyonlardan biri olup, dünya nüfusunun yarısı bu bakteriyle enfektedir. *H. pylori* enfeksiyonu sıklıkla çocukluk çağında kazanılır ve yaşam boyu morbidite riski taşır. Gelişmekte olan ülkelerde 15 yaş altı çocukların %70'i *H. pylori* ile enfektedir (14).

Epigastrik ağrı, bulantı/kusma, regürjitasyon, pirozis, karın ağrısı gibi üst gastrointestinal sisteme ait yakınmalarla bulgu veren çocukluk çağı gastritlerinde literatürde %40-72 oranında *H. pylori* mikroorganizması saptanmış olup, çalışmamızda 89 vakanın 51'inde (%57) Hp(+)'liği görülmüştür.

Çocukluk çağında *H. pylori* enfeksiyonu sıklıkla antral gastrit ve duodenal ülserle ilişkilidir (24). Bir analizde *H. pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda antral gastrit sıklığı *H. pylori* ile enfekte olmayanlardan 1.9-71.0 (medyan 4.6) kat daha fazla bulunmuştur. Duodenal ülseri olan çocuklarda *H. pylori* prevalansı %92 (%33-100) iken, bu oran gastrik ülseri olan çocuklarda %25(%11-75)'tir (59).

Çalışmamızda Hp(+) 51 hastanın %41'inde endoskopik olarak antral nodüler gastrit saptandı. Antral nodüler gastrit saptanan 24 hastanın 21'inde (%87.5) Hp pozitifliği saptanmış olup bu oranlar literatür verileriyle uyumludur.

Çin'de yapılan bir çalışmada; karında distansiyon, tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, geğirme, retrosternal ağrı ve regürjitasyon gibi üst gastrointestinal sisteme ait olabilecek yakınmalarla çocuk gastroenteroloji bölümüne yönlendirilerek üst endoskopisi yapılan 1634 çocuğun %32.1'inde *H. pylori* saptanmış olup, *H. pylori* enfeksiyonunun yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. *H. pylori* ile enfekte hastaların %26.9'unda aktif inflamasyon varlığı saptanmışken, bu oran *H. pylori* enfeksiyonu olmayanlarda %4.1'dir (60).

Bizim çalışmamızda Hp(+) 51 hastanın tümünde gastrik biyopsilerde hafif, orta veya belirgin şiddetlerde kronik inflamasyon saptanmış, nötrofil aktivitesi varlığı hastaların %78'inde gösterilmiştir. Hp(-) 38 hastanın 30'unda (%79) mide biyopsisinde kronik inflamasyon saptanmıştır. Hp(-) 38 hastanın 12'sinde (%32) gastrik nötrofil aktivitesi mevcuttur. İnflamasyon ve aktivite şiddeti Hp(+) hasta grubunda Hp(-) hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

H. pylori tanısında kullanılan yöntemler üre nefes testi, hızlı üreaz testi, gastrik biyopsinin histopatolojik incelemesi, seroloji ve kültürdür. Biz bu çalışmada, hastalarda *H. pylori* varlığını göstermek için endoskopi sırasında alınan gastrik biyopsi materyalinin histopatolojik olarak incelenmesi yöntemini kullandık.

Gastrit tanısında fekal kalprotektin kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Montalto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, histolojik tanısı olan 61 gastritli erişkin ve 74 sağlıklı gönüllünün fekal kalprotektin düzeyleri incelenmiş olup; güncellenmiş Sydney sınıflamasına göre kronik aktif gastritli hastalar hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılmış, bu grupların fekal kalprotektin düzeyleri hem sağlıklı kontrol grubuyla hem de aktif gastriti olmayan vakalarınkiyle karşılaştırılmış ve gruplar arası belirgin farklılık saptanmamıştır. *H. pylori* varlığı ve kronik proton pompa inhibitörü kullanımı göz önünde bulundurulduğunda da fekal kalprotektin düzeylerinde farklılık gösterilememiştir (4).

Bizim çalışmamızda Hp(+) grupta fekal kalprotektin düzeyi ortalaması, Hp(-) gruba göre göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda güncellenmiş Sydney sınıflamasına göre gastrik biyopsilerin inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi dereceleri; fekal kalprotektin düzeyleri ile karşılaştırılmış ve bu derecelendirmelerle fekal kalprotektin düzeyleri arasında ilişki kurulamamıştır. Hp varlığının derecesi arttıkça fekal kalprotektin medyan değerinin artmasına karşın, istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Summerton ve arkadaşları, gastrit ve duodenite bağlı üst gastrointestinal sistem inflamasyonu olan 26 hastada fekal kalprotektin düzeylerini incelemiş ve normal sınırlarda bulmuşlardır (61).

Aktivite göstergesi olan nötrofil varlığı arttıkça, nötrofillerde yoğun olarak bulunan kalprotektinin fekal düzeyinin artması beklenirken hem bizim çalışmamızda hem de literatürdeki benzer yayında fekal kalprotektin düzeyinin aktivite şiddetinden etkilenmediği gösterilmiştir. Erişkinlerde kronik gastritlerde nötrofil göçü varlığına rağmen fekal kalprotektin düzeylerinde belirgin artış olmamasını Montalto ve arkadaşları, gastritlerdeki

inflamasyonun İBH'ya göre daha düşük şiddette ve gastritlerdeki inflame dokunun İBH grubu hastalıklardaki inflame dokuya oranla daha küçük oluşuyla ilişkilendirmişlerdir (4). Bu sebeplerle fekal kalprotektin düzeyi yüksek olan hastalarda gastritlerden önce, barsak inflamasyonu nedenleri araştırılmalıdır (29).

Fekal kalprotektin düzeyleri ve İBH'da endoskopik aktivite arasında anlamlı bir ilişki vardır. Ülseratif kolitte yüksek kalprotektin değerleri, endoskopik aktiviteyi göstermede klinik aktiviteden ve CRP gibi sık kullanılan belirteçlerden daha güvenilir sonuç sağlamaktadır. Endoskopik remisyona göstergesi olarak kullanılabilen fekal kalprotektin, asemptomatik hastalarda da yararlıdır (44).

İntestinal inflamasyon göstergesi olan fekal kalprotektin için '*cut-off*' değeri 50 µg/g kabul edilmektedir. Bu değer hem erişkin hem de çocuk İBH hastalarında endoskopi ihtiyacı belirlemede kullanışlı ve maliyet-etkindir (57). Çalışmamızda 50 µg/g değeri '*cut-off*' olarak kullanıldığında Hp(+) ve Hp(-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kostakis ve arkadaşlarının derlemesinde literatürdeki pediatrik İBH vakaları ve fekal kalprotektin ilişkisini gösteren çalışmalar incelenmiş, yeni tanı İBH'li vakalarda fekal kalprotektin sensitivitesinin %73.5-100 arasında, spesifitesinin ise %65.9-100 arasında olduğu belirlenmiştir. Ülseratif kolitli çocuk hastalarda fekal kalprotektin sensitivitesinin %30-100, spesifitesinin %65.9-93.5; Crohn hastalığı olan çocuklarda ise sensitivitenin %50-100, spesifitesinin %58.3-100 olduğu görülmüştür. Fekal kalprotektin İBH tanısını desteklemek veya İBH relapsını göstermek için faydalı bir tetkiktir (49).

Ülseratif kolitli çocuklarda yapılan bir çalışmada, şiddetli atak sırasında tüm vakalarda fekal kalprotektin düzeylerinin çok yüksek olduğu kaydedilmiş, klinik remisyondaki hastaların %26'sında ise fekal kalprotektin düzeyi normal bulunmuştur. Yine aynı çalışmada Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI) ve fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Klinik olarak şiddetli hastalık durumunda, PUCAI skorunun >65 olduğu vakalarda fekal kalprotektin düzeyinin >1000 µg/g üzerine çıktığı belirtilmektedir (62).

190 çocuk hastada yapılan retrospektif bir çalışmada İBH grubunda tanı anında medyan fekal kalprotektin değeri 1265 µg/g iken, bu değer kontrol grubunda 65 µg/g olarak bulunmuş; fekal kalprotektin düzeylerinin Crohn hastalığı, ülseratif kolit, sınıflanmamış İBH arasında farklılık göstermediği ve yaş veya hastalık yerleşiminden etkilenmediği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada fekal kalprotektin düzeyleri İBH şüphesi olan hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP, beyaz küre, hemoglobin ve platelet sayısı gibi kan parametrelerine göre tanısal açıdan daha başarılı bulunmuştur (36).

Histolojik olarak gösterilebilen intestinal inflamasyonun olmadığı, fonksiyonel bir bozukluk olan irritabl barsak sendromunu İBH'den ayırmada fekal kalprotektin kullanılabilir. İritabl barsak sendromu olan kişilerde fekal kalprotektin düzeyleri sağlıklı kontrollerin fekal kalprotektin düzeyleriyle benzerdir (63).

Carrocio ve arkadaşlarının 50 çocuk ve 70 erişkinde yaptığı bir çalışmada; kronik ishalin organik nedenlerini irritabl barsak sendromundan ayırmada fekal kalprotektin erişkinlerde %64 sensitivite ve %80 spesifisite gösterirken; çocuklarda sensitivite %70, spesifisite ise %93 olarak hesaplanmıştır (64).

İntestinal inflamasyon belirteci olan fekal kalprotektinin enfeksiyöz diyarede bakteriyel ve viral patojenleri ayırt etmede kullanımı ile ilgili, Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 3 ay-10 yaş arası enfeksiyöz ishali olan 153 hastanın fekal kalprotektin düzeyleri patojen mikroorganizma ile karşılaştırılmış, *Salmonella* enfeksiyonu veya *Campylobacter* enfeksiyonu olanlarda, rotavirus, noravirus veya adenovirus enfeksiyonu olanlara kıyasla daha yüksek fekal kalprotektin değerleri saptanmıştır (37).

Bir başka çalışmada 3 yaş altındaki 107 akut gastroenterit tanılı çocuğun fekal kalprotektin değerleri incelenmiş, bakteriyel akut gastroenteritlerde fekal kalprotektin düzeyinin belirgin yüksek saptandığı, viral akut gastroenterit hastalarının ve kontrol grubunun fekal kalprotektin değerlerinin benzer olduğu ve CRP düzeyleri ile kombine edilen fekal kalprotektin düzeyinin bakteriyel akut gastroenteriti tanımlamada tanısal güvenilirliğinin %94 olduğu belirtilmiştir (42).

Fekal kalprotektin düzeyinin inflamatuvar barsak hastalıkları dışında, pediatrik yaş grubunda Çölyak hastalığı, infantil kolik, nekrotizan enterokolitte ve erişkin grubu

hastalarda kolorektal neoplaziler, gastrik kanserler ve peptik ülserde arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Canani ve arkadaşlarının gastrointestinal hastalığı olan çocuklarda fekal kalprotektin düzeylerini inceledikleri çalışmada aktif alerjik koliti ve Çölyak hastalığı olan çocuklarda fekal kalprotektin düzeyleri sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuş; dört haftalık eliminasyon diyetinin ardından fekal kalprotektin düzeylerinde normale doğru azalma kaydedilmiştir (48).

Beşer ve arkadaşlarının inek sütü protein allerjisi tanısı konan bebeklerde fekal kalprotektin düzeylerini incelediği çalışmada, Ig-E aracılı olmayan inek sütü protein allerjisi vakalarında fekal kalprotektin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksek saptanmış olup, inek sütü proteini eliminasyonu sonrası hem Ig-E aracılı hem de Ig-E aracılı olmayan grupta fekal kalprotektin düzeylerinde azalma kaydedilmiştir (55).

Çin'de yapılan bir çalışmada kırsal alanda yaşayan süt çocuklarıyla kentte yaşayan süt çocuklarının fekal kalprotektin değerleri karşılaştırılmış ve kırsal alanda yaşayan süt çocuklarının fekal kalprotektin değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, kırsal alanda veya taşrada yaşayan, maddi olanakları kentte yaşayanlara göre daha kısıtlı olan ailelerin bebeklerinde kronik subklinik intestinal inflamasyon varlığını öne süren hipotezleri destekler niteliktedir (65).

Çölyak hastalığında duodenumda lenfositik infiltrasyon görülmesi ve nötrofilik infiltrasyonun görece az olduğunun düşünülmesi sebebiyle fekal kalprotektinin düşük olacağını öngören eski çalışmalar (64) mevcut olsa da, artık Çölyak hastalığında fekal kalprotektin düzeylerinin glutensiz diyet öncesi yüksek olduğu bilgisi kabul görmektedir.

Balamtekin ve arkadaşlarının çalışmasında yeni tanı Çölyak hastalarının fekal kalprotektin değerlerinin glutensiz diyet uygulanan hastalara ve sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Glutensiz diyet sonrası serolojisi negatifleşen 9 hastanın fekal kalprotektin değerlerinde azalma olduğu kaydedilmiştir. Ancak Çölyak Hastalığı tanısında, duodenum biyopsilerinin değerlendirilmesinde kullanılan Marsh Sınıflaması evreleriyle kalprotektin düzeyi arasında ilişki gösterilememiştir. Yine duodenumdaki nötrofilik infiltrasyon yoğunluğu ve fekal kalprotektin düzeyleri arasında da ilişki kurulamamıştır (52).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da gastrik biyopsilerin değerlendirilmesinde kullanılan Sydney sınıflamasına uygun olarak inflamasyon ve aktivite dereceleri belirlenip fekal kalprotektin düzeyleri ile kıyaslama yapıldı, ancak ilişki gösterilemedi. Çocukluk çağı *H. pylori* gastritlerinde erişkinlerdekinden farklı olarak lenfositik infiltrasyon daha belirgindir. Bu durumda fekal kalprotektin düzeylerinin Hp gastritli çocuk hastalarda daha düşük olması beklenirken çalışmamızda Hp(+) hasta grubunda fekal kalprotektin ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Allojeneik kök hücre naklini takiben graft versus host hastalığı (GVHD) gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada gastrointestinal-GVHD'si olan hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri, gastrointestinal tutulum olmaksızın GVHD olan hastalara oranla belirgin yüksek bulunmuştur. Gastrointestinal-GVHD'yi, enfeksiyöz kolitler ve özgül olmayan enterit tabloları gibi diğer ishal sebeplerinden ayırmada da fekal kalprotektinin faydalı olduğu gösterilmiştir (66).

Şu anki bilgilerimize göre çocukluk yaş grubu gastritlerinde, güncellenmiş Sydney sınıflamasına göre gastrik biyopsilerin inflamasyon, aktivite, *H. pylori* derecelerini fekal kalprotektin düzeyleriyle kıyaslayan başka çalışma bulunmamaktadır, bu durum çalışmamızı anlamlı kılmaktadır.

Erişkinlerde yapılan sınırlı sayıda çalışmada Hp pozitifliği ve fekal kalprotektin düzeyi arasında ilişki gösterilememiş olup, çocuklarda şu anki bilgilerimize göre çalışmamız ilktir. Çocuklarda Hp(+) grupta ortalama fekal kalprotektin değerlerini anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Ancak bu veriler, fekal kalprotektinin çocukluk çağı Hp gastritlerinde daha yüksek olduğunu kesin olarak söylemek için yeterli değildir. Bu çalışmanın sonucuna göre, *H. pylori* gastritlerinin tanısında fekal kalprotektin düzeyi ölçümünün kullanılması önerilemez.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Epigastrik ağrı, midede yanma, bulantı, ağız kokusu gibi üst gastrointestinal sisteme ait olabilecek yakınmalarla başvuran 5-18 yaşları arasındaki 89 hastayı incelediğimiz çalışmamızda *H. pylori* insidansı %57 olarak bulunmuştur.
2. Endoskopik olarak antral nodüler gastrit saptanan 24 hastanın 21'inde (%87.5) Hp pozitifliği saptanmıştır.
3. Hp(+) grupta fekal kalprotektin ortalaması, Hp(-) gruptan daha yüksektir. ($p < 0.05$)
4. Hp(+) grupta Hp(-) gruba göre fekal kalprotektinin $30.49 \mu\text{g/g}$ 'ın üzerinde olma olasılığı 2.657 kat (1.117-6.319) yüksektir.
5. Fekal kalprotektin ve güncellenmiş Sydney sınıflamasına göre gastrik biyopsinin inflamasyon ve aktivite şiddetleri arasında ilişki kurulamamıştır.
6. Hp varlığının şiddeti arttıkça fekal kalprotektin medyan değerinin artmasına karşın, Hp varlığının derecesi ve fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.
7. Hp negatif ve gastriti olmayan; Hp negatif ve gastriti olan; Hp gastriti olan hastalar karşılaştırıldığında fekal kalprotektin değerleri farklı bulunmamıştır.
8. Hp(+) grupta ortalama fekal kalprotektin değerleri Hp(-) gruptan daha yüksek bulunmuştur. *H. pylori* gastriti tanısında fekal kalprotektin testinin sensitivitesi ve spesifitesi düşük kalmıştır.
9. *H. pylori* gastriti tanısında fekal kalprotektin düzeyi ölçümü rutin olarak önerilemez.

7. KAYNAKLAR

1. Pe´rez-Pe´rez GI, Sack RB, Reid R, Santosham M, Croll J, Blaser MJ. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J Clin Microbiol* 41:2401-2407, 2003.
2. Carvalho MA, Machado NC, Ortolan EV, Rodrigues MA. Upper gastrointestinal histopathological findings in children and adolescents with nonulcer dyspepsia with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55: 523-529, 2012.
3. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* 169:15-25, 2010.
4. Montalto M, Gallo A, Ianiro G, Santoro L, D'Onofrio F, Ricci R, Cammarota G, Covino M, Vastola M, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Can chronic gastritis cause an increase in fecal calprotectin concentrations? *World J Gastroenterol* 16:3406-3410, 2010.
5. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Madrazo A, Oderda G, Seo J, Sullivan P, Toyoda S, Weaver L, Wu T. *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* 35:128-133, 2002.
6. Poddar U, Yachha SK. *Helicobacter pylori* in children: an Indian perspective. *Indian Pediatr* 44:761-770, 2007.
7. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 10:57-64, 1996.
8. Rick JR, Goldman M, Semino-Mora C, Liu H, Olsen C, Rueda-Pedraza E, Sullivan C, Dubois A. In situ expression of *cagA* and risk of gastroduodenal disease in *Helicobacter pylori*-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50:167-172, 2010.
9. Roma E, Panayiotou J, Pachoula J, Kafritsa Y. Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori* infection in Greece. *J Clin Gastroenterol* 43: 711-715, 2009.
10. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30: 207-213, 2000.
11. Yu Y, Su L, Wang X, Wang X, Xu C. Association between *Helicobacter pylori* infection and pathological changes in the gastric mucosa in Chinese children. *Intern Med* 53:83-88, 2014.
12. Blanchard S, Czinn S. *Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition, Chapter 327: Peptic Ulcer Disease in Children, Helicobacter Pylori Gastritis*, 2011.

13. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, Yamaoka Y, Berenson GS. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 359:931-935, 2002.
14. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med* 117:30-35, 2004.
15. Muhsen K, Nir A, Spungin-Bialik A, Bassal R, Goren S, Cohen D. Interaction among ethnicity, socioeconomic status, and *Helicobacter pylori* seroprevalence in Israeli children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53:524-527, 2011.
16. Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoğlu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 45:114-122, 2003.
17. Selimoglu MA, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children living in eastern Turkey. *Pediatr Int* 44: 666-669, 2002.
18. Uğraş M, Pehlivanoğlu E. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer in eastern Turkish children: is it more common than known? *Turk J Pediatr* 53:632-637, 2011.
19. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, Cherian R, Dixon A, McGregor DH. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* 92:1310-1315, 1997
20. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 102:1808-1825, 2007.
21. Kara N, Urganci N, Kalyoncu D, Yilmaz B. The association between *Helicobacter pylori* gastritis and lymphoid aggregates, lymphoid follicles and intestinal metaplasia in gastric mucosa of children. *J Paediatr Child Health* 50:605-609, 2014.
22. Ozçay F, Koçak N, Temizel IN, Demir H, Ozen H, Yüce A, Gürakan F. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 9:242-248, 2004.
23. Mégraud F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7:49-54, 1995.
24. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 16: 5181-5194, 2010.

25. 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* 20: 1161-1181, 1996.
26. Langner M, Machado RS, Patrício FR, Kawakami E. Evaluation of gastric histology in children and adolescents with *Helicobacter pylori* gastritis using the Update Sydney System. *Arq Gastroenterol* 46:328-332, 2009.
27. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 102:803-813, 2007.
28. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 108:162-169, 2008.
29. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:1569-1582, 2013.
30. Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int* 2013: 542363, 2013.
31. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 41:56-66, 2009.
32. Fagerhol MK. Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet* 356:1783-1784, 2000.
33. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull* 26:753-760, 2003.
34. Stríz I, Trebichavský I. Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res* 53:245-253, 2004.
35. Loomans HJ, Hahn BL, Li QQ, Phadnis SH, Sohnle PG. Histidine-based zinc-binding sequences and the antimicrobial activity of calprotectin. *J Infect Dis* 177:812-814, 1998.
36. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, Kennedy NA, Kingstone K, Rogers P, Gillett PM, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 107:941-949, 2012.
37. Chen CC, Huang JL, Chang CJ, Kong MS. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious

- diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:541-547, 2012.
38. Dale I. Plasma levels of the calcium-binding L1 leukocyte protein: standardization of blood collection and evaluation of reference intervals in healthy controls. *Scand J Clin Lab Invest* 50:837-841, 1990.
39. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 27:793-798, 1992.
40. Fagerberg UL, Lööf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37:468-472, 2003.
41. Chin AC, Parkos CA. Pathobiology of neutrophil transepithelial migration: implications in mediating epithelial injury. *Annu Rev Pathol* 2: 111-143, 2007
42. Sýkora J, Siala K, Huml M, Varvařovská J, Schwarz J, Pomahačová R. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr* 99:1389-1395, 2010.
43. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 47: 506-513, 2000.
44. Lobatón T, Rodríguez-Moranta F, Lopez A, Sánchez E, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 19:1034-1042, 2013.
45. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol* 12:5, 2012.
46. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Benazzato L, Martinato M, Lamboglia F, Oliva L, Sturniolo GC. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 103:2007-2014, 2008.
47. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 341:3369, 2010.
48. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Manguso F, Cirillo P, Paparo F, Troncone R. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis* 36:467-470, 2004.

49. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D, Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Digestive Diseases and Sciences* 58: 309-319, 2013.
50. Ezri J, Nydegger A. Pediatrics. Fecal calprotectin in children: use and interpretation. *Rev Med Suisse* 7:69-70, 2011.
51. Kolho KL, Turner D, Veereman-Wauters G, Sladek M, de Ridder L, Shaoul R, Paerregaard A, Amil Dias J, Koletzko S, Nuti F, Bujanover Y, Staiano A, Bochenek K, Finnby L, Levine A, Veres G. Rapid test for fecal calprotectin levels in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:436-439, 2012.
52. Balamtekin N, Baysoy G, Uslu N, Orhan D, Akçören Z, Özen H, Gürakan F, Saltik-Temizel İN, Yüce A. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol* 23:503-508, 2012.
53. Ertekin V, Selimoğlu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 44:544-546, 2010.
54. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, Malka N, Cohen L, Armoni S, Yatzkan-Israelit Y, Bergwerk A, Aviram M, Bentur L, Mussaffi H, Bjarnasson I, Wilschanski M. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51:304-308, 2010.
55. Beşer OF, Sancak S, Erkan T, Kutlu T, Cokuğraş H, Cokuğraş FÇ. Can Fecal Calprotectin Level Be Used as a Markers of Inflammation in the Diagnosis and Follow-Up of Cow's Milk Protein Allergy? *Allergy Asthma Immunol Res* 6:33-38, 2014.
56. Ton H, Brandsnes, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjonsby H, Johne B. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta* 292:41-54, 2000.
57. Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12:253-262, 2014.
58. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I: Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 50:113-123, 1997.
59. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 273:729-734, 1995.
60. Yu Y, Su L, Wang X, Wang X, Xu C. Association between *Helicobacter pylori* infection and pathological changes in the gastric mucosa in Chinese children. *Intern Med* 53:83-88, 2014.

61. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14:841-845, 2002.
62. Kolho KL, Turner D. Fecal calprotectin and clinical disease activity in pediatric ulcerative colitis. *ISRN Gastroenterol* 2013:179024, 2013.
63. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 12:524-534, 2006.
64. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, Scalici C, Montalto G, Di Fede G, Rini G, Notarbartolo A, Averna MR. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 49:861-867, 2003.
65. Liu JR, Sheng XY, Hu YQ, Yu XG, Westcott JE, Miller LV, Krebs NF, Hambidge KM. Fecal calprotectin levels are higher in rural than in urban Chinese infants and negatively associated with growth. *BMC Pediatr* 12:129, 2012.
66. Chiusolo P, Metafuni E, Giammarco S, Bellesi S, Piccirillo N, Fanali C, Castagnola M, Zuppi C, De Michele T, Leone G, Sica S. Role of fecal calprotectin as biomarker of gastrointestinal GVHD after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 120:4443-4444, 2012.