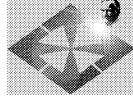


BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

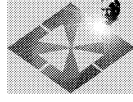


HELICOBACTER PYLORI
VE
ATEROSKLEROZ

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi
Dr. Serdar Eren

Ankara/2006

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI



HELICOBACTER PYLORI
VE
ATEROSKLEROZ

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi
Dr. Serdar Eren

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Uğur Yılmaz

Ankara/2006

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından KA05/206 nolu araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

ÖZET

Helicobacter pylori (*H. pylori*) ateroskleroz ile ilişkisi hakkında farklı veriler vardır. Bu çalışmada *H. pylori* ile enfekte ve enfekte olmayan hastalarda serum CRP ve koagülasyon sistem aktivitesini ölçerek *H. pylori*'nin ateroskleroz üzerine etkisi araştırılmıştır. Koagülasyon sistem aktivitesi indirek olarak TNF alfa, İL-8 ve P-selektin gibi prokoagulan sitokinlerin ve trombin yapım ürünleri olan TAT ve F1-2 serum düzeyleri ölçülerek saptanmıştır.

Çalışmaya gastroenteroloji kliniğine dispeptik yakınmalar ile gelen toplam seksen hasta alındı. Hastalar 48 *H. pylori* pozitif ve 32 *H. pylori* negatif hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara üst endoskopi yapıldı. Histopatolojik inceleme için endoskopi sırasında antrumdan ve korpusdan en az üçer adet biyopsi alındı. Serum CRP, TNF alfa, p-selektin, TAT, ve F1-2 düzeyleri belirlendi.

Serum CRP, prokoagulan sitokinlerin, trombin yapım ürünlerinin düzeyleri *H. pylori*'nin varlığı ile karşılaştırıldı. *H. pylori* varlığı ile serum CRP ($3,20 \pm 2,20$ vs. $4,13 \pm 3,35$ mg/dl), TNF alfa ($6,51 \pm 4,83$ vs. $6,9 \pm 4,98$ pg/ml), IL-8 ($16,83 \pm 10,39$ vs. $19,03 \pm 16,286$ pg/ml), p-selectin ($13,25 \pm 6,06$ vs. $11,24 \pm 7,20$ ng/ml), TAT ($41,09 \pm 69,40$ vs. $30,82 \pm 56,81$ ug/l), F1-2 ($2,46 \pm 3,51$ vs. $3,07 \pm 4,26$ nmol/l) (sırasıyla $p=0.13$, $p=0.46$, $p=0.55$, $p=0.18$, $p=0.49$, $p=0.48$) düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Kronik antral inflamasyon *H. pylori* pozitif hastalarda daha belirgindi. İnflamasyonun derecesi ile serum CRP, TNF alfa, IL-8, p-selectin, TAT, F1-2 düzeyleri ile arasında ilişki saptanmadı ($p=0.250$, $p=0.84$, $p=0.31$, $p=0.83$, $p=0.75$, $p=0.19$).

Aynı şekilde korpusta atrofinin derecesiyle serum CRP, TNF alfa, IL-8, TAT, F1-2 düzeyleri arasında ilişki bulunamadı ($p=0.13$, $p=0.21$, $p=0.30$, $p=0.23$, $p=0.93$).

Helicobacter pylori, neden olduğu inflamasyon ve atrofinin ateroskleroz patogenezinde rol oynayan prokoagulan sitokinler, trombin yapım ürünleri ve serum CRP düzeyi üzerine etkili olmadığı saptandı.

Anahtar sözcükler: *Helicobacter pylori*, TAT, Protrombin F1-2, p-selektin, TNF alfa, İL-8, ateroskleroz

ABSTRACT

There are conflicting reports about the relation between *H. pylori* and atherosclerosis. The aim of the present study was to highlight the affect of *H. pylori* on atherosclerosis, by investigating the plasma level of CRP and the activity of coagulation system in *H. pylori* infected and noninfected patients. The activity of coagulation cascade was measured indirectly by measuring plasma levels of procoagulan cytokines such as TNF alfa, IL-8, p-selectin and thrombin generation markers; TAT and F1-2.

Eighty patient, applied to gastroenterology clinic with a complain of dyspepsia, were enrolled in our study. Two groups of patients were defined: 48 *H. pylori* positive and 32 *H. pylori* negative. Each patient was submitted to upper gastrointestinal endoscopy with at least three biopsy both from antrum and corpus. Plasma levels of CRP, TNF alfa, IL-8, p-selectin, TAT ant F1-2 were assayed.

Plasma levels of procoagulan cytokines, thrombin generation markers and CRP were not related to the presence of *H. pylori*: The levels of CRP ($3,20 \pm 2,20$ vs. $4,13 \pm 3,35$ mg/dl), TNF alfa ($6,51 \pm 4,83$ vs. $6,9 \pm 4,98$ pg/ml), IL-8 ($16,83 \pm 10,39$ vs. $19,03 \pm 16,286$ pg/ml), p-selectin ($13,25 \pm 6,06$ vs. $11,24 \pm 7,20$ ng/ml), TAT ($41,09 \pm 69,40$ vs. $30,82 \pm 56,81$ ug/l), F1-2 ($2,46 \pm 3,51$ vs. $3,07 \pm 4,26$ nmol/l) were comparable in both group (respectively $p=0.13$, $p=0.46$, $p=0.55$, $p=0.18$, $p=0.49$, $p=0.48$)

Chronic antral inflammation was significantly higher in *H. pylori* positive than *H. pylori* negative group ($p=0.00$). The grade of inflammation was found to be uncorrelated to the plasma levels of CRP, TNF alfa, IL-8, p-selectin, TAT, F1-2 (respectively $p=0.250$, $p=0.84$, $p=0,31$, $p=0.83$, $p=0.75$, $p=0.19$).

Similarly the degree of atrophy in corpus was unrelated to the plasma levels of CRP, TNF alfa, IL-8, TAT, F1-2 (respectively, $p=0.13$, $p=0.21$, $p=0.30$, $p=0.23$, $p=0.93$)

The infection of *H. pylori* and its resulting inflammation and atrophy were found to be ineffective on the plasma level of procoagulan cytokines, thrombin generation markers and CRP which all were included in the pathogenesis of atherosclerosis.

Key words: *Helicobacter pylori*, TAT, Protrombin F1-2, p-selectin, TNF alfa, IL-8, atherosklerosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.1. Bulaşma yolları	4
2.2. PATOGENEZ	4
2.2.1. Bakterial faktörler	5
2.2.2. Bakterial enzimler	5
2.2.3. Bakterial suşlar arasında farklılıklar	6
2.2.4. Diğer virulan faktörler	7
2.2.5. İnflamatuar cevap	7
2.3. KLİNİK	8
2.3.1. Akut gastrit	8
2.3.2. Kronik gastrit	8
2.3.3. Duodenal ülser	9
2.3.4. Gastrik kanser	11
2.3.5. Gastrik lenfoma	13
2.3.6. Gastroözofagial reflü	13
2.3.7. Ekstra gastrik etkileri	14
2.4. <i>Helicobacter pylori</i> tanısında kullanılan testler	15
2.4.1. İnvaziv testler	16
2.4.2. non- invaziv testler	16
2.5. Ateroskleroz	17
2.5.1. Patogenez	17
2.5.2. Hemostaz	18

3. HASTALAR VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta seçimi	19
3.2. Dışlama kriterleri	19
3.3. Kan testleri	19
3.3.1. CRP	19
3.3.2. TNF alfa	19
3.3.3. İL-8	19
3.3.4. p-selektin	20
3.3.5. TAT	20
3.3.6. F1-2	20
3.4. Üre nefes testi	20
3.5. Endoskopi	20
3.6. Patoloji	20
3.7. İstatistik	20
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR

H. pylori: Helicobacter pylori

İL: İnterlökin

TNF: Tümör nekrotizan faktör

TAT: Trombin-antitrombin III kompleksi

F1-2: Protrombin fragmentleri F1-2

İceA : İnduced by contact with epithelium

babA2: Blood group antigen-binding adhesin“

Ig: İmmünoglobulin

Th: T kelper

EGF: Epidermal growth faktör

TGF: Transforming growth faktör-alfa,,

PPI: Proton pompa inhibitörü

DNA : Deoksiribo nükleik asit

GÖR: Gastro özofajial reflü

LDL: Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

CRP: C Reaktif Protein

TABLolar VE ŞEKİLLER

	Sayfa
Tablolar	
Tablo 4.1. <i>H. pylori</i> gastrik ũlser ilişkisi.	23
Tablo 4.2. <i>H. pylori</i> duodenal ũlser ilişkisi.	23
Tablo 4.3. <i>H. pylori</i> ve CRP, TNF alfa, IL-8, p-selectin, TAT ve F1-2 ilişkisi	24
Tablo 4.4. Antrum ve korpus inflamasyon dağılımı:	25
Tablo 4.5. <i>H. pylori</i> ve inflamasyon ilişkisi:	25
Şekiller	
Şekil 4.1: Kronik inflamasyon ve TNF alfa ilişkisi.	26
Şekil 4.2: Kronik inflamasyon ve IL-8 ilişkisi.	26
Şekil 4.3. :Kronik inflamasyon ve p-selectin ilişkisi.	27
Şekil 4.4. Kronik inflamasyon ve TAT ilişkisi	27
Şekil 4.5. Kronik inflamasyon ve F1-2 ilişkisi	28
Şekil 4.6. Kronik inflamasyon ve CRP ilişkisi.	28
Şekil 4.7. <i>H. pylori</i> negatif grupta korpus atrofisi	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumun yarısından fazlası *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ile enfekte iken, az bir kısmında semptomatik hastalık gelişmektedir. Kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser etyolojisinde majör rolü alan etkindir. Ayrıca birçok çalışmada ekstra gastrik etkilerinden de bahsedilmektedir. İlk kez Mandell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, *H. pylori*'nin akut myokard infarktüsünde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (1). Daha sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalarda *H. pylori*'nin serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalığı ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (2). Bu hastalıkların patogenezinde bakterinin homosistein metabolizması üzerine olan etkilerinin önemli olduğu öne sürülmüştür. Bakterinin folat ve vit B12 eksikliğine yol açması nedeniyle homosistein düzeyini artırdığı ve böylece kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı ileri sürülmüştür. Süregelen çalışmalarda hiperhomosisteinemi ile enfeksiyon arasında çelişkili sonuçlar elde edilmiş ve farklı mekanizmalarla aterosklerozun ortaya çıkabileceği iddia edilmiştir (3-5).

H. pylori ile enfekte bireylerin hemen hemen hepsinde kronik inflamasyon oluşmaktadır. İnflamatuvar hücrelerin mukozaya göç etmesi ve aktive olması çeşitli sitokinler yardımıyla olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, *H. pylori* ile enfekte bireylerin mide mukozasında İL (İnterlökin)-1 β TNF (Tümör nekrotizan faktör) alfa, IL-2 ve IL-8 miktarlarının arttığı gösterilmiştir. İnflamasyonda IL-8 ve TNF alfanın santral rolü oynadığı düşünülmektedir. (6,7).

Tümör nekrotizan faktör alfa, IL-1 ve IL-8'in prokögulan etkileri mevcuttur. Ayrıca TNF alfa kogülasyon kaskadında ekstrinsik yolu aktive ederek hiperkogülobiliteye sebep olmaktadır (8-10).

Protrombininin trombine dönüşümü sırasında açığa çıkan protrombin fragmentleri F1-2 (F1-2) ve trombin-antitrombin III kompleksini (TAT) ölçen testler, prokögulan durum yada hiperkogülobilite için sensitif testlerdir (11). Diğer yandan trombosit aktivasyonunu gösteren p-selektin düzeyi trombotik süreçte kullanılan bir göstergedir (12).

Helicobacter pylori'nin ateroskleroz ile ilişkisini bildiren epidemiyolojik çalışmalar vardır. Ancak bu etkisini nasıl gerçekleştirdiği konusunda yeterince bilgi yoktur. Tümör nekrotizan faktör alfa ve IL-8 gibi sitokinler *H. pylori*'nin oluşturduğu gastrik inflamasyonda anahtar rolü oynamaktadırlar. *H. pylori*'nin kogülasyon sistemi ve trombosit fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen yeterince çalışma literatürde yoktur. Bu nedenle *H. pylori* ile enfekte bireylerde kogülasyon sistemini aktive eden TNF alfa ve İL-8

düzeylerini; koğulasyon ve trombosit aktivasyonunu gösteren serum F1-2, TAT ve p-selektin düzeylerini belirleyerek, kontrol grubuyla karşılaştırması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Helikobakter pylori spiral şeklinde yaklaşık 3,5 mikron uzunluğunda gram negatif bir bakteridir. Yavaş büyüyen bir mikroorganizma olup 37°C'de, kanlı agar yada selektif besiyeri olan Skirrows besiyerinde, %5'lik oksijenli ortamda, 3-7 gün inkübe edilerek üretilebilmektedir. Mikroorganizma, viskoz sıvılar içerisinde hareketini kolaylaştıran 2 ile 7 arasında değişen unipolar flajellere sahiptir. Eğer büyüme ortamı uygun şartlarda değilse dış ortama daha dayanıklı kokoid yapıda bakteriler ortaya çıkar. Kokoid yapı bakterinin uzun süre içme sularında yada dışkıda yaşamasını sağlar (13).

Biyokimyasal olarak mikroorganizma katalaz, oksidaz ve üreaz pozitifdir. Üreaz bakteriye ait tüm proteinlerin %5'ini oluşturur. Organizmanın yaşaması ve kolonizasyonu için mutlaka gereklidir (13).

Motilite, üreaz aktivitesi ve gastrik epitele adezyon kabiliyeti mikroorganizmanın midede yaşamasını sağlayan faktörlerdir (14).

Üreaz gastrik lümende bulunan üreyi amonyak ve bikarbonata dönüştürür. Bikarbonat mide asitini nötrleştirerek organizma çevresinde koruyucu bir ortam oluşturur. Mikroorganizmaya üre girişi pH bağımlı üre kanalları sayesinde olur. Bu kanallar üre I adı verilen, üreaz gen kümesi içersinden özel bir gen tarafından sentezlenir. Ortamda pH düşmesi üre kanal sentezini artırır, bu da organizma içersine giren üre girişini, dolayısıyla bikarbonat yapımını artırır (15).

Spiral yapı, flajeller ve mukolitik enzimler mukus tabakasında mikroorganizmanın gastrik epitele doğru ilerlemesini kolaylaştırır (13). *Helicobacter pylori* yüzey adezinleri sayesinde gastrik epiteldeki spesifik reseptörlere bağlanır. Bazen konakçılar reseptör sayısını artırarak yada farklı reseptörler üreterek bağlanmayı kolaylaştırır (16).

2.1. Epidemiyoloji

Helicobacter pylori, insanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyon etkenidir. Tüm dünyada ve her yaşta saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde daha erken yaşlarda ve daha sıklıkla tesbit edilmektedir.

Gelişmiş ülkelerde, 10 yaşın altındaki çocuklarda nadiren, 18-30 yaşlarda %10, 60 yaşından sonra %60 oranında tesbit edilmiştir. Aynı bölgede aynı yaş grubu içersinde zencilerde daha sık rastlanmaktadır. Bu farklılık kısmen sosyoekonomik durumla ilişkilendirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ise 10 yaşından küçük çocukların çoğu enfekteyken, 50 yaşa kadar prevalans %80'leri bulmaktadır (17).

Enfeksiyon prevalansının yaşla artması, başta etkenin kazanılmasının hayat boyu devam etmesine bağlanmışken, son zamanlarda bulaşmanın en fazla çocukluk çağında olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle, herhangi bir yaş grubunun enfeksiyon frekansı, o grubun çocukluk yıllarındaki etken alımının kohort hızına bağlıdır (18). Kusmuk yada gaita kültüründe *H. pylori*'nin üretilebilmesi, ishal yada gastroenterit sırasında aile bireyleri arasında hastalığın bulaşabileceğini düşündürmektedir (19).

Helicobacter pylori enfeksiyonunu kazanma riski kişinin çocukluk dönemindeki sosyoekonomik durum ve yaşam ortamıyla da ilişkilidir. Ülkemizde *H. pylori* prevalansı yüksektir. Sosyoekonomik şartlar ve hijyen koşullarının düzelmesiyle prevalansın zaman içinde azaldığı izlenmiştir. Ankara'da ilkokul öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada 1990 yılında seroprevalans %78.5 iken 2000 yıllarında %66.3'e gerilemiştir (20). Güneydoğu'da yapılan bir çalışmada benzer şekilde 10 yıllık periyotta seroprevalansın belirgin azaldığı görülmüştür. Son olarak bu bölgedeki seroprevalans sırasıyla 0-5 yaşlarda %22.6, 6-10 yaşlarda %28.6, 21-30 yaş grubunda %60.4 olarak saptanmıştır (21).

2.1.1. Bulaşma yolları

Bulaşma yolları tam olarak anlaşılamamıştır. Kişiden kişiye fekal-oral yada oral-oral bulaşım en olası bulaşma yolu olarak gözükmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde kontamine sular bakteriyel kaynaktır. Endemik bölgelerde PCR yoluyla su kaynaklarında *H. pylori* tesbit edilmiştir. Organizma su içerisinde günlerce canlı kalabilmektedir (22, 23).

Aile içerisinde bireylerin çoğunda enfeksiyonun görülmesi de kişiden kişiye bulaşımı desteklemektedir. Aynı ailede *H. pylori* yapıları genetik olarak birbiriyle benzerdir. Oral-oral bulaşım henüz doğrulanmamıştır. Dental plaklarda bakteri gösterilmiş olmasına rağmen dişçilerde enfeksiyon sıklığı artmamıştır. İatrojenik enfeksiyon yeterince temizlenmemiş, gastrik cihazlar ve endoskop yoluyla ortaya çıkmaktadır. Ek olarak endoskopi ile uğraşan sağlık personelinde ve doktorlarda enfeksiyon sıklığı artmıştır (24).

2.2. Patogenez

Helicobacter pylori mide ortamına iyi adapte olmuş bir bakteridir. Mukus tabakası içerisinde yada hemen altında bulunur. Gastroduodenal dokuya invaze olmaz, bunun yerine mukus tabakasının yapısını bozarak, gastrik epitele tutunarak salgıladığı endotoksin ve ekzotoksinlerle mukozaya zarar verir. Ayrıca konakçının bakteriye karşı oluşturduğu inflamatuvar cevap da dokudaki hasarı artırır (25).

Helicobacter pylori'nin neden olduğu kronik inflamasyon birçok kişide asemptomatik seyretmesine rağmen gastrik asit sekresyonunu bozmaktadır. Gastrik asit sekresyonunun bozulması peptik ülser neden olurken bazı bireylerde gastrik atrofiye,

intestinal metaplaziye ve son olarak da gastrik karsinoma neden olabilir. Sonuç olarak *H. pylori*'nin neden olduğu inflamasyon ve klinik tablolar, konakçı ve bakteri arasındaki kompleks etkileşimden ortaya çıkar (7).

2.2.1. Bakteriyel faktörler

Bakterinin gastrik epitele adezyonu bakteriyel adezinler yardımıyla hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanmasıyla gerçekleşir. Bağlanma epitelde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin oluşmasına ve bakteriyi daha toksik hale getiren bazı bakteriyel fonksiyonların aktive olmasına neden olur (25). Bakteri, sahip olduğu “Cag associated pathogenicity island” genlerinin kodladığı proteinler aracılığı ile adezyonun olduğu epitel membranında kanalların oluşmasına sebep olur (26). Bu kanallar sayesinde bakteri gastrik epitelin sitoplazması ile direk ilişkiyi sağlamış olur. Bakterinin epitele bağlanmasında Lewis kan grubu antijenlerinin kısmen aracılık ettiği yönünde yayınlar vardır (27). Farklı Lewis fenotiplerinin hücre yüzeyinde daha fazla reseptör bulundurarak konakçıyı kolonizasyona daha uygun hale gelmesini sağladığı savunulmakla birlikte farklı yayınlarda, bağlanmanın hücre yüzeyindeki Lewis antijen ekspresyonu ile ilişkisiz olduğu yönündedir. Bu nedenle, Lewis antijeninin bakterinin gastrik epitele bağlanmasındaki rolü net değildir. Bakteriyel lipopolisakarit ve konakçı Lewis X antijeni arasında saptanan homolojinin, otoimmün cevaba neden olarak inflamasyona katkısı olabilir (28). *H. pylori* gastrik mukoza epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan klass II MHC moleküllerine de bağlanarak apoptozise sebep olabilir (29).

2.2.2. Bakteriyel Enzimler

Helicobacter pylori salgıladığı çeşitli enzimlerle direk yada indirek yollarla hücreye zarar vermektedir.

1. Üreaz: Bakterinin sahip olduğu toplam proteinin %5'ini üreaz oluşturur. Bakteriyel üreaz üreyi epitele direk zarar verecek olan amonyum klorid ve monokloramine dönüştürür. Ayrıca üreazın kendisi de antijenik olduğu için konakçı immün sistemini uyarak inflamasyona katkısı bulunur (30).

2. Fosfolipaz: Bakteriyel fosfolipaz mukozal bariyerin fosfolipid içeriğini bozarak, yüzeyel gerilimi, hidrofobisite ve permeabilitede değişikliklere sebep olur. Lipolizis gastik mukus yapısını ve bütünlüğünü bozarken, lesitin fosfolipaz A2 etkisiyle toksik olan lizolesitine dönüşmesi direk hücre hasarına sebep olabilir (30).

3. Proteolitik enzimler: Bakteriyel proteolitik enzimler de mukusda hasara sebep olmaktadır (31).

4. Katalaz: *H. pylori* bir çok bakteriden daha fazla katalaz enzimi salgılamaktadır. Bakteri bu enzim sayesinde, inflame gastrik dokudaki nötrofillerin oluşturduğu toksik oksijen radikallerinden korunmaktadır (31).

2.2.3. Bakteriyel suşlar arasında farklılıklar

Cag A ve Vac A: Vac A invitro hücre hasarına ve invivo olarak doku hasarına sebep olmaktadır. Tüm *H. pylori*ler Vac A kodlayan genlere sahiptirler. Ancak sadece bazı suşlar Cag A'ya sahiptir. Vac A pasif üre transportu, görevini görmektedir. Gastrik epitel hücrelerinin üre transportunu artırarak *H. pylori* için uygun ortamı sağlamaktadır. Vac A'nın virulansı gastrik epitel hücrelerinde bulunan tyrosin fosfotaz reseptörlerinin fonksiyonuna bağlıdır. Farklı Vac A alellerine sahip *H. pylori* suşları farklı toksisiteye sahiptir (32).

Cag A sitotoksik değildir. Serolojik olarak saptanabilir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Vac A'nın ekspresyonunda ihtiyaç duyulduğundan transkripsiyon, ekskresyon ve Vac A'nın sitotoksin fonksiyonunda görev aldığı düşünülmektedir (33). *H. pylori* sahip olduğu Cag A proteinini tip IV sekretuar apparatus yardımıyla epitel sitoplazmasına aktarmaktadır. Hücre içersindeki hedef ve hücreyi nasıl etkilediği henüz belirlenememiştir (34). Vac A ve Cag A üreten suşlar daha şiddetli inflamasyon ve sitokin oluşumuna neden olurlar. Son zamanlarda Cag E olarak adlandırılan Pic A ve Pic B, genetik olarak Cag A'ya bağlıdır ve Cag A ile birlikte transkripsiyonu yapılmaktadır. Pic B'nin gen ürünü epitel hücrelerinden sitokin salınımını indükler. Örneğin Pic B nükleer faktör kappa B yoluyla İL-8 mRNA'sının transkripsiyonunu aktive eder (35). Cag A pozitifliği duodenal ülserli hastaların % 85-100'ünde saptanırken ülsersiz hastalarda % 30-60 oranında saptanmıştır (36).

2.2.4. Diğer virulan faktörler

Geniş popülasyonlarda Cag A'da olduğu gibi tam olarak ilişki gösterilmemiş virulan faktörler tanımlanmıştır.

IceA "induced by contact with epithelium" peptic ülserle, babA2 "Blood group antigen-binding adhesin" duodenal ülser ve gastric kanser ile, oipA'nın "outer inflammatory protein" duodenal ülserle ilişkisi olduğunu destekleyen yayınlar vardır (37,38). Bahsedilen virulan faktörlerin test edildiği bir çalışmada, *H. pylori* ile enfekte 247 hastada sadece oipA varlığının *H. pylori* yoğunluğu, mukozal İL-8 düzeyi, mukozal inflamasyonun şiddeti ile ilişkisi olduğu görülmüştür.(39)

2.2.5. İnflamatuvar cevap

Helicobacter pylori noninvaziv bir bakteri olmasına rağmen şiddetli inflamatuvar ve immün cevaba neden olur. Üreaz, lipopolisakkarit, “heat shock protein” gibi organizmanın sahip olduğu antijenler lamina propriada bulunan aktive T hücreleri ve makrofajlar tarafında alınıp, işlenmektedir. Özellikle epitel hücrelere komşu hücrelerde oluşan yıkım, lamina propriyaya antijen sunumunu, dolayısıyla immün sistemin uyarılmasını artırmaktadır. Sonuç olarak IL-1, IL-6, TNF alfa ve çok daha önemlisi İL-8 yapımı artmaktadır (40).

Helicobacter pylori'ye karşı Ig (İmmünoglobulin) G ve Ig A yapımıyla süregiden sistemik ve lokal B hücre cevabı oluşmaktadır. Ancak oluşan antikorların enfeksiyona katkısı tam olarak anlaşılmamıştır.

T hücreleri, bakterilerin hücreye bağlanmasıyla aktive olup çeşitli sitokinler üretmektedir. T helper (Th) hücreleri ürettikleri karakteristik sitokin profiline göre farklı alt gruplara ayrılmaktadır. Th1 hücreler TNF alfa ve IFN gamma salgılamakta, hücrel immün cevabı yönlendirmektedir. Th2 hücreler IL-4, IL-10 ve TGF beta üretmektedir. *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu enfeksiyonda beklenenin aksine Th1 cevabı oluşmaktadır. Th1 cevabı epitel hücrelerinden sitokin sentezini sağlar ve direk olarak epitel hücrelerinin apoptozisini kolaylaştırır (41).

Kobay modellerinde *H. pylori*'nin mide venülünde belirgin trombosit ve lökosit akışına ve trombosit lökosit agregatlarının oluşumuna neden olduğu gözlemlenmiştir. *H. pylori* ile enfekte bireylerin sistemik dolaşımında aktive trombositler ve trombosit agregatları bulunmuştur, bu durumun mikrovasküler disfonksiyona neden olup, inflamasyon hücrelerinin bölgeye göçünü kolaylaştırdığı düşünülmüştür. *H. pylori*'nin von Willebrand faktörle etkileşime girip trombosit agregasyonuna sebep olarak idiopatik trombositopeni, ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna katkısı bulunur (42).

Tüm enfekte bireylerde klinik hastalık oluşmamaktadır. Konakçının genetik yapısı, enfeksiyona karşı oluşan klinik ve fizyolojik cevabı etkileyen önemli bir faktördür. İnterlökin-1 beta polimorfizmi, asit sekresyonunda değişikliklere sebep olması nedeniyle, gastrik kanser riskini artıran bir durumdur (43).

İnterlökin-8 potent bir kemotaktik faktördür. Nötrofilleri aktive eder ve akut inflamasyon hücrelerini mukozaya çeker. *Helicobacter pylori* transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa B'yı aktive ederek IL-8 yapımını artırır. İnterlökin-8 yapımını en fazla CagA ve VacA pozitif bakteriler uyarır. Ancak IL-8 indüksiyonundan sorumlu gen pic B'dir (40). Tümör nekrotizan faktör alfada inflame dokuda IL-8 yapımına katkıda bulunur.

Eradikasyondan sonra mukozada bulunan hem TNF alfa hemde IL-8 mRNA düzeylerinin azaldığı görülmüştür (43).

2.3. Klinik

2.3.1. Akut gastrit

Helicobacter pylori'nin akut enfeksiyona neden olduğu, ilk olarak sağlıklı gönüllülerin bakteriyi oral yoldan aldıktan sonra ortaya çıkan klinik tablo ve bunu destekleyen endoskopi ve patolojik bulgularla ortaya konmuştur. Gönüllülerde genellikle hafif epigastrik ağrı, bulantı ve kusma gibi bulgular ortaya çıkmaktadır (44). Endoskopik bulgular değişkendir. Şiddetli vakalarda malignensi yada lenfomayı andırabilir. Ancak histolojik olarak inflamasyonun ödem ve nötrofilden zengin olması ve neoplastik bulguya rastlanılmaması ayırt ettiricidir (45).

2.3.2. Kronik gastrit

Kesin histopatolojik tanı biyopside kıvrımlı, basil yapıdaki bakterinin görülmesine bağlıdır. Özellikle duodenumda kokkoid yapıda bakteriler görülebilir. Kokkoid yapı bakterinin konak dışında yaşamını sürdürmesini kolaylaştırır (46). *Helicobacter pylori* mukus içersinde bulunur. Epitel hücrelerine mukozal yüzeyde komşudur. Gastrik pitlerde bulunurken, glandlarda bulunmaz. Gastrik mukus epiteline affinite gösterirken, diğer ince bağırsak hücrelerine tutunmaz (47). Organizma AIDS gibi immünsüprese hastalıklar haricinde nadiren lamina propriada bulunur. Çeşitli çalışmalarda edilen sonuçlara göre en çok antrum ve korpus mukozasında bulunur (48).

- Antrum ve korpus %80
- Sadece antrum %8
- Sadece korpus %10

Mikroorganizmanın neden bazı hastalarda sadece antrumda yada sadece korpusta olduğu anlaşılammıştır. Bir teoriye göre safra reflüsü ve dış faktörler *H. pylori*'nin kolonizasyonuna engel olmaktadır. Ancak bu gözlem farklı çalışmalarda doğrulanmamıştır. Diğer bir teoriye göre proton pompa inhibitörü alan hastalarda *H. pylori* korpusta doğru göç etmektedir. Bu bulgu PPI (proton pompa inhibitörü) alan hastalarda antrumda bulunan *H. pylori* büyümesi korpustakilere göre daha fazla baskılanmasına bağlanmıştır (49).

Helicobacter pylori kolonizasyonu korpusta daha belirgin olan hastalarda atrofi ve intestinal metaplazi ile birlikte giden asit hiposekresyonu görülebilir. Kronik *H. pylori* enfeksiyonunda yüzeysel gastrit görünümü verecek şekilde akut ve kronik inflamasyon hücreleri mukozanın üst üçte bir kısmında, hemen yüzey epitelinin altında yoğunlaşmıştır (50). Kronik inflamasyonda lenfositler ve plazma hücreleri yer alır, az sayıda makrofaj

vardır. Eozinofiller sayıca artmıştır. Lenfoid foliküller sıklıkla bulunurken, patognomonik kabul edilir. Plazma hücrelerinin çokluğu da *H. pylori* enfeksiyonunu düşündürür (51).

Akut inflamasyon komponentlerini yüzeysel ve foveolar epitelin ve lamina proprianın nötrofilik infiltrasyonu oluşturur. İnflamasyonun şiddeti kişiden kişiye bazen aynı kişide alınan bölgeye göre farklılıklar gösterebilir. Mikroorganizmanın yoğunluğu ile kronik yada aktif inflamasyonun şiddeti arasında bir ilişki gösterilmemiştir. (52)

Helicobacter pylori'nin neden olduğu kronik gastritte histopatolojik değişiklikler cagA geninin ürettiği sitotoksik proteinin varlığı ile ilişkilidir. İzole edilen *H. pylori*'lerin yaklaşık %60'ı Cag A genine sahiptir. Cag A toksinin varlığı ile ülser, atrofik gastrit ve gastrik kanser riskini artırır. Cag A toksini bu zararlı etkilerini, inflamasyonun şiddetini artıracak nötrofillerin mobilizasyonunu sağlayan IL-8'in epitel hücrelerinden sentezini artırarak gerçekleştirmektedir (53). Diğer bir patojenik özelliğide CagA üreten suşların opsonizasyon olmadan nötrofilleri aktive edebilmesidir (54).

Lenfoid foliküller, lenfosit ve lenfoid hücre agregatlarıyla birlikte büyük mononükleer hücrelerden yapılmış germinal merkezden oluşur. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda birinci haftadan itibaren ortaya çıkar. Gastrik mukozada *H. pylori* enfeksiyonu haricinde pek rastlanmaz. Lenfoid folikül sayısı serum antikor miktarı ile orantılıdır. Lenfoid foliküller primer gastrik lenfoma patogenezinde de yer alır (55).

Eradikasyon sonrasında mukozada nötrofiller hızla kaybolur, az bir miktarda dahi mukozada görülmesi, relapsı telkin eder. Lenfositler ve eozinofillerin azalması çok daha yavaştır. Bazı kronik inflamasyon bulguları bir yıl sürebilir. Lenfoid foliküler görünüm en geç ortadan kaybolan bulgudur (56).

İntestinal metaplazi, atrofik gastrit genellikle bir yılın sonunda düzelmez. Eradikasyon atrofisinin ilerlemesini durdururken, gastrik adenokarsinom oluşumuna engel olur. Fibrozis, yapısal bozuluklar ve foveolar hiperpilazi uzun süre devam eder (57).

2.3.3. Duodenal ülser

Duodenal ülserli hastaların bir çoğu *H. pylori* tarafından enfektedir. *Helicobacter pylori* eradikasyonu duodenal ülser rekürensini azaltır. Duodenal ülserli hastaların %80-95'inde *H. pylori*'ye rastlanmıştır. İki meta analiz çalışmada eradikasyondan sonra rekürens %10 ve %20'nin altına düştüğü saptanmıştır (58,59).

H. pylori'nin tam olarak duodenal ülsere nasıl sebep olduğu bilinmemektedir. Bakterinin çeşitli yollarla bağırsak ve mukozal fizyolojiyi etkileyerek patogeneizde rol alır (60).

Gastrik asit sekresyonunun artması: Akut *H. pylori* enfeksiyonu kısa periyotlu hipoklorhidri gelişimini indüklemektedir. Bunun aksine kronik enfeksiyonda, özellikle duodenal ülserli hastalarda, hem bazal, hem de uyarılmış asit sekresyonu artmaktadır. Eradikasyon asit sekresyonunun birinci ayın sonunda %50 azalmasını, birinci yılın sonunda ise normale gelmesini sağlar (61). Gastrik asit sekresyonunun artmasında öne sürülen birinci mekanizma gastrin salgısının artmasıdır. Gastrin parietel hücreler ve histamin sentezleyen enterokromaffin hücreler üzerinde trofik etki göstermektedir. Gastrin, parietal hücreleri histamin salgısını artırarak uyarır. Somatostatin, gastrin ve gastrik asit sentezinin potent inhibitörüdür. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu bulunan bireylerde bazal ve uyarılmış gastrin düzeyi yüksek saptanırken, somatostatin düzeyi düşüktür. “Peak gastrik asid outputu“ “gastrin releasing peptid“ tarafından uyarıldıktan sonra elde edilen ve midenin endojen gastrine fonksiyonel cevabının ölçümü olan bir parametredir. Bu değer sağlıklı *H. pylori* pozitif bireylerde 3 kat artmışken duodenal ülserli bireylerde 6 kat kadar artmıştır. Eradikasyondan bir yıl sonra normal sınırlara gelmektedir. *H. pylori*’si pozitif olan sağlıklı bireylerde asit salınımının duodenal ülserli hastalara göre daha düşük olmasının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, bir çalışmada sağlıklı bireylerde gastrine karşı duyarlılığın azalmasına ve duodenal ülserli hastalarda maksimum asit sekresyon kapasitesinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (62).

Somatostatin supresyonu: *H. pylori* pozitif duodenal ülserli hastalarda hipergastrinemiye sebep olan ilk olaydır. Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada enfekte olan 28 duodenal ülserli hastada başarılı eradikasyon tedavisi yapıldıktan sonra somatostatin-immünoreaktif hücrelerde belirgin artma görülürken, gastrin-immünoreaktif hücrelerde ve gastrin m-RNA miktarında belirgin değişiklik gözlemlenmemiştir. Hipergastrinemi tek başına artmış gastrik asit outputunu açıklamaz. Gastrin düzeyi eradikasyondan bir ay sonra normal seviyelere gelirken bazal asit outputu ve pik asid outputu uzun süre yüksek düzeylerde seyreder (63).

Gastrik metaplazi: Gastrik metaplazi gastrik epitelin duodenumun ilk bölgesinde bulunmasıdır. Bu durum mukozanın uzun süre yüksek asit altında kaldığı zaman ortaya çıkar. *Helicobacter pylori* asit hipersekresyonuna ek olarak duodenumdan bikarbonat salgısını da azaltmaktadır. Metaplastik odaklar *H. pylori* kolonizasyonu için alanlar sağlarken duodenit oluşumunda da rol alır. Metaplastik bölgede gelişen *H. pylori* enfeksiyonu mukozayı zayıflatmakta ve bu bölgeleri asite daha duyarlı hale getirmektedir. Yapılan çalışmalarda duodenal gastrik metaplazi bulunan hastalarda ülser riskinin 4 kat

artması ve bu bölgenin *H. pylori* tarafından enfekte olmasıyla ülser riskinin 50 kat artması bu hipotezi desteklemektedir (64)

Mukozal koruyucu faktörler: *Helicobacter pylori* mukozadaki çeşitli koruyucu faktörleri baskılamaktadır. “Epidermal growth faktör,, (EGF) ve “Transforming growth faktör-alfa,, (TGF alfa) gastrik asit salgısını belirgin olarak inhibe eden mukozanın korunmasında ve büyümesinde yer alan önemli faktörlerdendir. Eradikasyondan sonra EGF düzeyi belirgin olarak arttığı görülmüştür (65).

Diğer faktörler: *Helicobacter pylori* ile enfekte bireylerin sadece %10-15’inde ülser gelişmesi enfeksiyonun seyrinde başka faktörlerinde rol aldığını düşündürmektedir. Bu faktörlerden birisi bakteriyal suşlardır. Duodenal ülserli hastaların % 85-100’ ünde Cag A (+) suşlar rol alır. Bunun yanında Cag A(+) suşların % 30-60’ında ülser gelişmemektedir (34). *Helicobacter pylori*’ye spesifik bir gen olan dup A duodenal ülser ile ilişkili bulunmuştur. dup A ile oluşan enfeksiyonlarda daha yoğun antral inflamasyon ve daha yüksek IL-8 düzeyleri saptanırken, daha az sıklıkta atrofi ve intestinal metaplazi görülmüştür (36).

Sigara içimi, NSAİD kullanımı gibi çevresel faktörlerde ülser oluşma riskini artırmaktadır. Bir meteanaliz çalışmada *H. pylori* ile enfekte NSAİD kullananlarda ülser riski enfekte olmayan ve NSAİD kullanmayanlara göre 60 kat fazladır. Risk ayrı ayrı düşünüldüğünde 20 kat fazladır. Kanama riski tek başına *H. pylori*’de 1.8, NSAİD kullanımında 4.9, birlikteliğinde ise 6 kat artmaktadır (66,67).

2.3.4. Gastrik kanser

Epidemiyolojik çalışmalarda, *H. pylori* seropozitifliği ile gastrik kanser arsında güçlü bir ilişki varlığı gösterilmiştir. Örneğin; 13 farklı ülkeden 17 farklı yapılan EUROGAST çalışmasında *H. pylori* ile enfekte olanlarda, olmayanlara göre gastrik kanser riskinin 6 kat arttığı görülmüştür (68). Prospektif bir çalışmada 1246’sı *H. pylori* ile enfekte 1526 Japon endoskopik olarak takip edilmiş, hasatalar 1 ila 3 yıl aralıklarla, ortalama 7.8 yıl boyunca endoskopiye girmiş. Bunlardan 36’sında (%2,9) gastrik kanser gelişmiş. Enfekte olmayanların hiçbirinde kanser saptanmamıştır (69).

Helicobacter pylori karsinogenezis sırasında önce kronik aktif gastrite ve atrofik gastrite sebep olur (70).

Nötrofil aktivasyonu: İn vitro olarak gösterilmiş bir hipotezde, *H. pylori* ile indüklenmiş CD11a/CD18- ve CD11b/CD18- nötrofilleri interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile etkileşmesi nötrofillerin enfeksiyon bölgesine migrasyonuna ve yüzey epiteline adezyonuna sebep olur. Nötrofiller süperoksit ve hidroksil ion gibi DNA

(deoksiriboz nükleik asit) hasarına sebep olan oksijen metabolitlerini ortama verir. Bunu mutasyon ve malin dönüşüm takip eder (71,72).

Hipoklorhidri ve askorbik asid: karsinogenezde, atrofik gastritten, metaplaziye gidiş sürecinde asit sekresyonu yapan parietal hücrelerin kaybıyla gastrik pH artmaktadır. Mide içersinde nitratları redükte eden bakteriler çoğalmakta, böylece diğer nitrat bileşikleriyle ve karsinojenlerle etkileşen nitrit oluşumu artmaktadır. Askorbik asit nitratları ve serbest radikalleri temizleyerek bu reaksiyonu bloke edebilmektedir. Çeşitli gözlemlerde mide sıvısında relatif olarak askorbik asit eksikliğinden bahsedilmiştir. Kronik gastritte, mide pH'nın artması durumunda ve *H. pylori* enfeksiyonunda mide sıvısındaki askorbik asit seviyesi düşmektedir. Yine intestinal metaplazi bulunan hastalarda da kontrol grubuna göre mide sıvısı askorbik asit düzeyi düşük bulunmuştur. Kontrollü çalışmalarda askorbik asit alımı mide kanseri riskini azaltmaktadır (70,73,74).

Helicobacter pylori suşlarındaki farklılıklar: Metaanaliz çalışmalarda Cag A pozitifliği karsinogenezde bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir.(75)

Konakçı immün cevabı: Karsinogenezde önemli iki olay apoptozis ve hiperproliferasyondur. Şiddetli DNA hasarından sonra gelişen apoptozis hücreyi DNA'da oluşacak mutasyonlardan korur. Glandların yapısının bozulması ve ortadan kalkması ile giden atrofik gastrit apoptozis ile açıklanabilir (76). *Helicobacter pylori*'nin apoptozisi nasıl indüklediği tam olarak anlaşılmamıştır. *H. pylori* gastrik epitel hücrelerini, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak apoptozise hassaslaştırırken, apoptoziste başlangıç uyarısını sağlayan hücre yüzeyindeki Fas reseptörlerinin sentezini artırmaktadır (77).

Çoğalan hücreler apoptozise dirençli olabilir. Bu durumda hücrelerin çoğalması ve ölümü arasındaki denge bazen bozulacaktır. Bu da mutasyonlara ve sonuç olarak neoplazi oluşumuna sebep olacaktır (78). Gastrik displazi durumunda, antiapoptozis protein olarak bilinen Bcl-2 miktarının arttığını bildiren yayınlar vardır (79).

Sitokin polimorfizmi: IL-1 beta ve diğer sitokinlerdeki bazı polimorfizmler, *H. pylori* enfeksiyonun neden olduğu hipoklorhidri ve atrofik cevabı indükleyerek gastrik kanserin oluşumunu kolaylaştıran ortamı sağlar. IL-1 beta polimorfizmi ile ilgili bir çalışmada 393 gastrik kanserli hasta ile 430 kontrol karşılaştırılmış. Hipoklorhidri ve atrofiyle ilişkili iki tane spesifik polimorfizm (IL-1B-31T ve IL-1RN*2) tanımlanmıştır. Gastrik kanserli hastaların %38'inde bu polimorfizmler gösterilmiştir. IL-1 beta gastrik *H. pylori* enfeksiyonunda yapımı artan asit sekresyonunun potent bir inhibitörüdür (80). Benzer sonuçlar TNF alfa ve IL-10 ile de elde edilmiştir (81).

Aile öyküsü: Gastrik kanser riski aile öyküsü pozitif olan bireylerde 1,5-3 kat artmaktadır. Bu durum konakçının asit sekresyonunu ve *H. pylori*'nin neden olduğu inflamasyonun yayılımını belirleyen inflamatuvar sitokin polimorfizminde saptanan ailesel farklılıklara bağlanmıştır (82,83).

2.3.5. Gastrik lenfoma

Primer gastrik lenfoma mide tümörlerinin %3'ünü oluştururken, tüm lenfomaların %10'unu oluşturmaktadır. Mide lenfoması en sık ektranodal yerleşim yeridir. Lenfoma gastrik lenf nodlarından yada mukozal alandan köken almaktadır. Mukozal alandan köken alanlar MALToma (mucosa associated lymphoid tissue tumor) olarak adlandırılmıştır. Normal mide mukozasında çok fazla lenfoid doku bulunmamaktadır. *H. pylori*'nin neden olduğu gastritte CD4+ lenfositleri ve B hücreleri gastrik lamina propriada birikmektedir. Antijen sunumunu, T hücre aktivasyonu, B hücre proliferasyonu ve lenfoid folikül oluşumu izler. Antijen sunan hücreler CD4+ T hücreleri ile etkileşirler. Aktive T hücreleri kontrolsüz çoğalan aberan B hücrelerine bağlanır. *H. pylori*'nin MALToma patogenezindeki rolünü destekleyen en önemli delil antibiyotik tedavisiyle eradikasyon sağlandıktan sonra tümörde remisyonun gelişmesidir. (84-86)

2.3.6. Gastroözofageal reflü (GÖR)

H. pylori'nin gastrik adenokarsinom, peptik ülser ve primer B hücreli lenfoma gelişmesindeki rolü iyi tanımlanmasına rağmen, reflü ile olan ilişkisi komplekstir ve tam aydınlatılamamıştır.

Batı toplumlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda *H. pylori* sıklığı azalırken reflü sıklığının ve reflüye bağlı gelişen özofagus adenokarsinomu sıklığının artması *H. pylori* ile reflü arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Yapılan klinik çalışmalar ve metaanalizlerde *H. pylori* negatifliğinin reflü riskini belirgin artırdığı görülmüştür. Diğer çalışmalarda özellikle korpusta oluşan gastritle ilişkili olan Cag A pozitif suşların özofagus adenokarsinom gelişiminden koruduğu bildirilmiştir. Korpus predominant gastritlerde *H. pylori*, TNF alfa gibi sitokinler aracılığı ile parietal hücre fonksiyonlarını bozmaktadır. *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu korpus gastritinin tedavisi gastrik asit sekresyonunun artmasına neden olacaktır. Bu da asemptomatik bireylerde reflünün ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bir diğer hipotezde de, *H. pylori* ile enfekte bireylerde, bakterinin ürettiği amonyak sayesinde mide asitinin az da olsa tamponlamasıdır (87). *H. pylori* eradikasyonunun reflü üzerine etkisini araştıran çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir. Bunun en önemli sebebi *H. Pylori*'nin gastrik asit üretimindeki etkisinin farklı olmasıdır. Antral dominant *H. pylori* gastritinde mide asit üretimi arttığından GÖR ve duodenal ülser riski

artmaktadır (88). Son zamanlarda yapılan bir metaanaliz çalışmada, *H. pylori* ile enfekte duodenal ülserli 1165 hasta eradikasyondan sonra değerlendirilmiş; endoskopik olarak reflü bulgularının artmadığı gibi, azaldığı, buna ek olarak da pyrozis ve regürjitasyon gibi reflü semptomları bulunan hastaların semptomlarında düzelme olduğu görülmüştür (89).

Korpus dominant gastritler genellikle asit sekresyonunun azalmasıyla süregider. *H. pylori* eradikasyonu bu tür hastalarda asit üretiminin artmasına neden olacaktır. Bazı araştırmacılar şiddetli korpus gastriti bulunan hastalarda GÖR'ün daha az sıklıkla görüldüğünü saptamışlardır (90).

Gastro özofageal reflü hastalığı bulnan kişilerde genellikle asit salgısının fazla olduğu ya antral dominant gastrit yada hafif korpus gastriti vardır. Bu hastalarda eradikasyon genellikle reflü semptomlarını azaltmaktadır (91).

2.3.7. Ekstra gastrik etkileri

Helicobacter pylori mide içersinde yerleşmesine rağmen, konakçıda güçlü sistemik immün cevaba neden olur. Bu nedendir ki, oluşan immün cevab gastrointestinal sistem dışında da istenmeyen etkilere sebep olabilir. *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu öne sürülen bir çok hastalığın multifaktöriyal olması neden-sonuç ilişkisini kurmayı zorlaştırmaktadır. Ek olarak eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotikler diğer mikroorganizmalar üzerine de etkili olabildiği gibi, immünomodülatör etkileri de vardır. Tüm bu kısıtlamalardan sonra *H. pylori* muhtemelen iki alanda rolü olduğu söylenebilir. Bunlar ateroskleroz ve kronik idiyopatik trombositopenik purpuradır. Diğer bazı hastalıklarda görüş birliği tam oluşmamıştır.

Ateroskleroz: *Helicobacter pylori* ile ateroskleroz ilişkisini araştıran çalışmalar epidemiyolojik açıdan, patofizyolojik yönden ve eradikasyon sonuçlarını içerir. Koroner arter hastalığı ile *H. pylori* ilişkisini araştıran iki çalışmada koroner arter hastalığı olanlarda enfeksiyon prevalansı yüksek bulunmuştur. Diğer bazı çalışmalarda ise ilişki gösterilmemiştir. Geniş kesitsel bir çalışmada sadece diabetik hastalarda ilişki görülmüştür (92-96).

Bir çalışmada *H. pylori* ile enfekte koroner arter hastalarında eradikasyon tedavisinden sonra daha az sıklıkla relaps görüldüğü bildirilmiştir (97).

Koroner arter hastalığının patogenezinde rol alan *H. pylori* ile ilişkili patofizyolojik değişiklikleri inceleyen çalışmalar vardır. Sistemik inflamasyon belirteçleri, trombosit sayısı, kognülasyon aktivasyon ve trombosit aktivasyon parametreleri ile pozitif ilişki bulunmuştur (98,99).

İdiyopatik Trombositopenik purpura: Prevelans çalışmalarında normal popülasyona göre *H. pylori* pozitifliği açısından belirgin fark görülmezken, bu hastalığa sahip *H. pylori* ile enfekte hastalarda eradikasyon yapıldıktan sonra %50'lere varan remisyon bildirilmiştir. Moleküler benzerlikler, makrolidlerin immünomodülatör etkileri eradikasyondan sonra görülen trombosit cevabını açıklayacak muhtemel teorilerdir (100,101).

Anemi: Teorik olarak *H. pylori* demir eksikliği anemisine sebep olabilir. Bunu konakçının besinlerle almış olduğu demiri kullanarak yada hipoklorhidriye sebep olan korpus atrofisine yol açıp demir emilimini bozarak yapabilir (102).

Helicobacter pylori korpus atrofisine yol açarak kobalamin emilimi için gerekli olan intrinsik faktör sekresyonunun azalmasına ve dolayısıyla Vitamin B12 eksikliğine sebep olabilir (103).

2.4. *Helicobacter pylori* tansında kullanılan testler

Helicobacter pylori tanısında kullanılan testler endoskopi kullanılmasına göre invaziv ve noninvaziv olarak adlandırılır. Kullanılan tekniklere göre; kültür, mikroskopi gibi mikroorganizmanın gösterilmesi direk metodlar yada üreaz testi, antikor cevabı gibi hastalığın belirteçlerinin gösterilmesine dayanan indirek metodlar olarak ikiye ayrılabilir.

2.4.1. Endoskopik testler:

H. pylori endoskopik olarak üç metodla gösterilebilir. Bu metodlar: hızlı üreaz testi, histoloji ve kültür olarak sayılabilir. Amaç sadece *H. pylori* varlığını saptamaksa endoskopik metodlar uygun değildir.

ACG'nin (American College of Gastroenterology) bu konudaki önerileri:

- Endoskopi endikasyonu varsa, antral biyopside üreaz testi ilk seçilecek test olmalıdır.
- Eğer üreaz testi negatif ise histoloji ve seroloji ile tanı konulabilir.
- Yakın zamanda kanamış veya aktif kanaması olan veya PPI alan kişilerde üreaz testinin sensitivitesi düşüktür (104).

Üreaz testi: Antral biyopsi materyalinde çeşitli metodlarla üreaz aktivitesi saptanabilir. Bunlardan, en sık kullanılanı Clotest'dir (Campylobacter-Like Organism, Ballard Medical). Bu teknikte bir, iki adet biyopsi materyali üre ve pH belirteçi bulunan agar içersine yerleştirilir. Üreaz enzimi üreyi amonyağa çevirerek pH'ı alkali yapar ve agarda renk değişikliğine sebep olur. Clotest bir saat ila 24 saate kadar pozitifleşebilir.

Üreaz testinin sensitivitesi %90-95, spesifitesi %95-100'dür. Özellikle antisekretuar ilaç alan kişilerde yalancı negatiflik elde edilebilir. Bu tür hastalarda enfeksiyon riski yüksekse seroloji tanı için uygun testtir. Bunun dışında antisekretuar

tedaviye ara verilebilir. Optimum süre tam olarak belirlenememiştir, ancak 4 hafalık bir ara uygun olacaktır (104).

Hızlı üreaz testi: Biyopsi materyali üre içeren bir ped ve pH indikatörü arasında sandaviç şeklinde sıkıştırılır. İlk bir saat içinde sonuç okunur. Sensitivitesi %89-98 ve spesifitesi %89-93'dür. Antisekretuar tedavi bu testte de sonucu etkiler (105).

Histoloji: *Helicobacter pylori* yanında gastritin ve intestinal metaplazi tanısında da önemlidir. İntestinal metaplazi ve multifokal gastrit tanısında antrum ve korpustan biyopsiler alınması gerekir. Histolojik tetkikte major sorunlar: bakteri yoğunluğunun bölgelere göre farklılıklar göstermesi, değerlendiren kişiye göre değişkenlikler ve antisekretuar ilaç kullananlarda yükek olmasına rağmen, sensitivitenin azalması sayılabilir (106).

Fırça sitolojisi: Fırça yöntemiyle alınan örneğin gram boyasıyla yada özel tekniklerle boyanmasıyla uygulanır. Sensitivitesi % 98, spesifitesi %96'dır (107).

Kültür: Rutin önerilmemektedir, genellikle tedavi dirençli vakalarda uygulanır.

2.4.2. Noninvaziv testler

Üre nefes testi: Ürenin *H. pylori* tarafından parçalanıp CO₂ ve amanyok oluşturması prensibine dayanır. Oral yoldan yüklü karbon izotopu verildikten sonra nefeste yüklü CO₂ miktarı tesbit edilir. İki test FDA tarafından onaylanmıştır. Bir tanesi radyoaktif olmayan 13 karbon, diğeri radyoaktif 14 karbon içerir. Her iki testte oral yoldan alındıktan 15-20 dakika sonra ölçüm yapılır. 14 karbonda bulunan radyoaktif madde yaklaşık 1 microCi'dir. Bu da bir kişinin bir günde dış ortamdan aldığı radyasyona denktir. Sensitivitesi % 88-95 ve spesifitesi 95-100'dür. Yanlış negatif sonuç antisekretuar tedavi alanlarda, bismut yada antibiyotik kullananlarda ortaya çıkabilir. Bu nedenle antibiyotik tedavisi 4 hafta PPI tedavisi 2 hafta önce kesilmelidir (108).

Seroloji: ELİSA tekniği ile IgG ve IgA antikorları saptanabilmektedir. Sensitivitesi yüksektir (%90-100), fakat spesifitesi değişkendir (% 76-96). Pozitif serolojinin negatife dönmesi kür olduğunu gösterir (109).

Gaita antijen testi: *H. pylorinin* enfekte bireylerin gaytasında bulunması bu testin geliştirilmesini sağlamıştır. Sensitivitesi %94, spesifitesi %92 olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası kontrol amaçlı kullanımı önerilmekteyse de yalancı pozitif test oranı %30'ları bulmaktadır. Antisekretuar ilaç kullanımı, antibiyotik kullanımı ve bizmut kullanımı yalancı negatifliği artırmaktadır (110,111).

2.5. Aterosklerozis

Aterosklerozisin klinik bulguları iyi bilinmektedir. Bunlar koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferel vasküler hastalıklar olarak sayılabilir (112).

İlk lezyonlar genellikle çocukluk çağlarında arter duvarının intimasında yağlı çizgilenme şeklinde başlar. Bir otopsi çalışmasında yaşları 15 ile 30 arasında değişen 2876 vakanın hepsinde aterokleroza rastlanmıştır (113).

Yağlı çizgilenme: Düz kas hücrelerinin ve ekstraselüler matriksin intimada fokal olarak artmasıyla oluşur. Düz kas hücreleri büyük olasılıkla hemopoetik hücrelerin intimaya göç edip çoğalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Daha sonra hücreler içersinde ve ekstraselüler matrikste yağlanma ve yağ depolanması görülmektedir. Yağlı çizgilenmeler içersinde T hücreleri ve makrofajlar da bulunur. Lezyon ilerledikçe göç eden düz kas hücrelerinin sayısı artmaktadır. Derinde yerleşen hücreler apoptozise gider, bu da bölgeye daha fazla makrofajın gelmesine ve sitoplazmik kalıntıların kalsifikasyonuna neden olur. Sonuç olarak yağlı çizgilenmeden aterosklerotik plak ortaya çıkar (114,115).

Fibroz plak: Bağ dokunun yağlı çizgiler içersine yerleşmesiyle oluşur (116).

İleri lezyon: Bu lezyon içersinde ileride kalsifiye olacak yağ içeriğinden zengin nekrotik odak gelişir (117).

2.5.1 Patogenez

Endotelial disfonksiyon: Aterosklerozda ilk basamaktır. Normal koşullarda endotel hücrelerinin görevi damar duvarının relatif olarak dilate durumunu sürmesini sağlamaktır. Endotel hücrelerinin bu fonksiyonu nitrik oksit ile regüle edilmektedir.

Dislipidemi: Lipid metabolizmasındaki bozukluklar ateroskleroz gelişiminde kritik rolü oynamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda serum kolesterol düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerine çıkmasıyla aterosklerozun başladığı görülmüştür. Yüksek LDL (Low Density Lipoprotein) ve düşük HDL (High Density Lipoprotein) özellikle risk faktörüdür. Dolaşımda bulunan LDL aterosklerotik plak içersinde bulunan köpük hücreleri adı verilen makrofajlar tarafından alınmaktadır. Normalde köpük hücrelerinin bu davranışı başlangıçta endoteli LDL'nin zararlı etkisinden korumaktadır. Ancak kolesterolün köpük hücrelerinde birikmesi mitokondriyal disfonksiyona, apoptozise ve nekroza sebep olmaktadır (117-119).

İnflamasyon: Erken histolojik bulgular arasında inflamasyon da gözlemlenmiştir. Bu inflamasyonda hem hücresel, hemde humoral yollar rol oynamaktadır. Okside LDL'ye maruz kalan makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır. Bunlar CD40 ligand (p-selectin), IL-1, IL-3, IL-8, ve TNF alfa olarak

sayılabilir. İnflamasyonun patogenezdaki rolünü yansıtan en önemli bulgu inflamasyon belirteçlerinin düzeyi ile ateroskleroz riskinin ilişkili bulunmasıdır (120-122).

Serum CRP (C Reaktif Protein): Sağlıklı bireyler arasında yapılan çalışmalarda CRP düzeyi myokard enfarktüsü, iskemik stroke yada periferik damar hastalığı riskini erken belirleyen bir belirteçdir. Ek olarak sağlıklı bireylere göre koroner arter hastalığı olanlarda düzeyi 2 kat ve enfarktüs geçiren hastalarda 4 kat artmıştır (123,124)

Sitokinler: Proinflamatuvar sitokinler LDL, serbest radikaller, hemodinamik sters ve enfeksiyonlar nedeniyle sitümüle olmaktadır. Özellikle IL-1 ve TNF alfanın çok sayıda aterojenik etkisi vardır. Endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda ICAM-1, VCAM-1, CD40, CD40L ve selektinler gibi bazı yüzey moleküllerinin yapımını artırmaktadır. Bunun yanında hücrelerin çoğalmasını stimüle etmekte, reaktif oksijen türlerinin ve doku faktörünün yapımını artırmaktadır.(121,125)

Enfeksiyonlar: Kronik enfeksiyonlar ateroskleroz patogenezinde rol almaktadır. En çok suçlanan etkenler *Clamydophila pneumoniae*, *cytomegalovirus* ve *H. pylori*dir. Kronik enfeksiyonlar direk vasküler hasara neden olarak yada sistemik inflamasyona neden olarak bunu yapmaktadır. Dolaşımda bulunan endotoksinler endotel disfonksiyonuna neden olur ve aterojenik özellik taşır.(126)

2.5.2. Hemostaz

Damar hasarı geliştikten sonra pıhtı oluşumundaki olaylar zincirine hemostaz denir.

Kabaca 4 safhası vardır. Bunlar:

- Trombosit tıkaçının oluşması
- Kogülasyon kaskadının ilerlemesi
- Antitrombotik kontrol mekanizmasıyla pıhtı oluşumunun sonlanması
- Fibrinolizisle pıhtının ortadan kalkması

Trombosit tıkaçın oluşması: trombositler vasküler hasarın olduğu bölgede aktive olarak kanamayı durduracak ilk tıkaçı oluşturmaktadır. Kollojen ve trombin güçlü trombosit aktivatörleridir. Aktive olan trombositlerde şekil değişikliği oluşur. Bu değişiklik sayesinde trombositler endotelde bulunan von Willebrand faktöre (VWF) bağlanırlar ve diğer trombositlerinde aktive olmasını sağlayan granülleri salgırlarlar (127).

Pıhtılaşma kaskadı geleneksel olarak intrinsik ve ekstrinsik yol olarak ikiye ayrılmıştır. Her iki kaskad da bir takım faktörlerinin aktive olup diğerini uyarması ve Faktör X'un aktive olmasıyla sonlanır. Faktör Xa protrombini trombine dönüştürür (128). Bu sırada protrombin fragmentleri F1-2 ortaya çıkar. Trombin fibrinojeni, fibrin

monomerlerine dönüştürür. Faktör XIIIa (Hageman Faktör) fibrin monomerleri arasında çapraz bağların oluşmasını ve pıhtının stabilleşmesini sağlar (129). (şekil 2.2)

Pıhtı oluşumun daha fazla ilerlemesini ve lokalize kalmasını sağlamak için bazı faktörler salgılanır. Antitrombin III aktif olan trombine bağlanarak ortamdan uzaklaştırır. Bunun dışında protein C, protein S faktörlerin aktivasyonuna engel olmaktadır (130).

Hemostaz sağlandıktan sonra fibrin plazminojeni aktive ederek proteolitik enzim olan plazminin oluşumunu sağlar. Plazmin tüm faktörleri, fibrinojeni ve fibrininin parçalanmasını sağlar. Bu sırada ortama D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri açığa çıkar.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışmaya Ocak 2006-Şubat 2006 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Ünitesine dispepsi nedeniyle başvuran 80 hasta alınmıştır. Çalışmamız için 1 Eylül 2005 tarihli KA05/206 sayılı etik kurul onayı, fakültemiz etik kurulu tarafından alındı. Tüm hastalardan yazılı onay formu alındı.

3.2. Dışlama kriterleri

Son iki hafta içerisinde proton pompa inhibitörü almış olmak

- Son bir ay içerisinde antibiyotik kullanmış olmak
- Aktif enfeksiyonun bulunması
- Kardiyovasküler hastalığın bulunması
- Trombosit fonksiyonunu yada koagülasyon sistemini etkileyen

ilaçlar alıyor olmak

3.3. Kan testleri

Endoskopi öncesi venöz yoldan 15 cc kadar kan alındı. CRP için rutin testlerle laboratuvara yollandı. TAT, F1-2 ve P-selectin için sitratlı tüpte 5 cc kan 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmalar çalışılincaya kadar -70 C° de saklandı. İL-8 ve TNF alfa için alınan kan 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar daha sonra çalışılmak üzere -70 C° de saklandı.

3.3.1. CRP:

Lateks partikül aglütinasyon (Abbott Clinical Chemistry, USA) yöntemiyle kanitatif olarak, mg/l cinsinden ölçüldü.

3.3.2. TNF alfa:

Solid fazlı immünometrik yöntem kullanıldı. (IMMULITE, Diagnostic Products Corporation, USA) Değerler pg/ml. cinsinden okundu. Dördün altıdaki değerler ölçülemedi.

3.3.3. İL-8

Solid fazlı immünometrik yöntem kullanıldı. (IMMULITE, Diagnostic Products Corporation, USA) Değerler pg/ml. cinsinden okundu. Beşin altındaki değerler ölçülemedi.

3.3.4. p-selectin

ELISA yöntemiyle (Bender MedSystems,USA) ölçüldü. Değerler ng/ml cinsinden okundu.

3.3.5. TAT

Enzim immunoassay yöntemiyle (Dade Behring, Almanya) ölçüldü. Değerler ug/l. cinsinden okundu.

3.3.6. F 1-2

Enzim immunoassay yöntemiyle (Dade Behring, Almanya) ölçüldü. Değerler nmol/l. olarak okundu.

3.4. Üre nefes testi

Endoskoiden önce tüm hastalara oral yoldan kapsül içersinde 37 kBq(1 µCi) radyoaktif C14 izotopu içeren üre kapsülü (HeliCap, Noster System AB, İsveç) yarım bardak su ile içirildikten sonra 10 dakika beklendi. Üre nefes kartına (HELİPROBE Noster System AB, İsveç) 5 dakika üflendikten sonra sonuçlar okundu.

>25: negatif

25-50: Şüpheli pozitif

50<: pozitif olarak okundu.

3.5. Endoskopi

Hastalara saat 9:00-12:00 arasında, bir gece açlığı takiben lidokain ile lokal faringeal hipoestezi sonrası uygun dozda intravenöz midazolom ile sedasyon yapılarak, Pentax EG 2940 videoendoskop ile işlem yapıldı. Endoskopi sırasında özofagus, korpus, antrum ve duodenum değerlendirilerek makroskopik bulgular kaydedildi. Histopatolojik inceleme için antrum ve korpustan en az 3 er adet olmak üzere biyopsiler alındı. İşlem bittikten sonra hastalar flumazenil ile uyandırıldı.

3.6. Patoloji

Korpus ve antrumdan alınan örnekler Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü tarafından Sydney sistemine göre değerlendirildi.

3.7. İstatistik

İstatistik analizler bilgisayar yardımı ile SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) for Windows 10.0; SPSS, Inc Chicago) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç “ortalama ± standart sapma” ve medyan olarak verilirken nominal deperler için “%” olarak ifade edildi. Ölçümle belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında Student’s t testi kullanıldı. Sayımla belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında X² testi veya Fisher’in kesin X² testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık “p” değeri <0.05 olarak kabul edildi.

Korelasyon belirlenmek istendiğinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Aynı gruptaki sayı ile belirtilen değişkenlerin başlangıç ve son kontroldeki değerlerini karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma 01/09/2005 ile 1/03/06 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma hastanesine dispepsi nedeniyle başvuran toplam 80 hastada yapıldı. Hastalar, 32 hasta *H. pylori* negatif ve 48 hasta *H. pylori* pozitif olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Helicobacter pylori pozitif grupta 42 hastadan 31'i kadın, 17'si erkek iken *H. pylori* negatif grupta 23'ü kadın olup 9'u erkek idi.

Yaş ortalaması *H. pylori* pozitif olan hastalarda $45,96 \pm 13,28$ yıl (19-78) iken *H. pylori* negatif hastalarda $45,94 \pm 16,28$ yıl (19-75) idi.

Hastaların endoskopik bulguları değerlendirildiğinde gastrik ülser *H. pylori* pozitif hastaların 9'unda (% 18.8) görülür iken *H. pylori* negatif hastaların 3'ünde (%9.4) tespit edildi (Tablo 4.1). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0.25$). Benzer şekilde *H. pylori* mevcudiyetinin duodenal ülser gelişimini de etkilemediği görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.1: *H. pylori* gastrik ülser ilişkisi.

Grup	Gastrik ülser				P
	Var		Yok		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<i>H. pylori</i> pozitif	9	18.8	39	81.3	0.25
<i>H. pylori</i> negatif	3	9.4	29	90.6	

Tablo4.2: *H. pylori* duodenal ülser ilişkisi.

Grup	Dudenal ülser				P
	Var		Yok		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<i>H. pylori</i> pozitif	11	22.9	37	77.1	0.24
<i>H. pylori</i> negatif	4	12.5	28	87.5	

Helicobacter pylori pozitif ve negatif hastaların serum CRP, TNF alfa, IL-8, p-selectin, TAT ve F1-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı (Tablo 4.3).

Hastaların histopatolojik incelemesinde *H. pylori* pozitif grupta 47, *H. pylori* negatif grupta 15 hastada midede inflamasyon tespit edildi. Bu inflamasyonun korpus ve antruma dağılımı tablo 4.5'te gösterilmiştir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun antrum ve korpusta, akut ve kronik inflamasyon gelişimini belirgin derecede artırdığı gözlemlendi (tablo 4.4).

Tablo 4.3: *H. pylori* ve CRP, TNF alfa, IL-8, p-selectin, TAT ve F1-2 ilişkisi

	<i>H. pylori</i> pozitif Ortalama (Min-max)	<i>H. pylori</i> negatif Ortalama (Min-max)	P
CRP mg/dl	3,20± 2,20 (0,0-9,8)	4,13± 3,35 (0,0-14,9)	0.13
TNF alfa pg/ml	6,51± 4,83 (4,1-29,7)	6,9± 4,98 (4,1-22,2)	0.46
IL-8 Pg/ml	16,83± 10,39 (7,0-27,7)	19,03± 16,286 (8,6-37,8)	0.55
p- selectin ng/ml	13,25± 6,06 (2,3-27,1)	11,24± 7,20 (0,3-24,0)	0.18
TAT Ug/l	41,09± 69,40 (0,2-230,0)	30,82± 56,81 (0,1-220,0)	0.49
F1-2 nmol/L	2,46± 3,51 (0,1-14,0)	3,07± 4,26 (0,1-15,87)	0.48

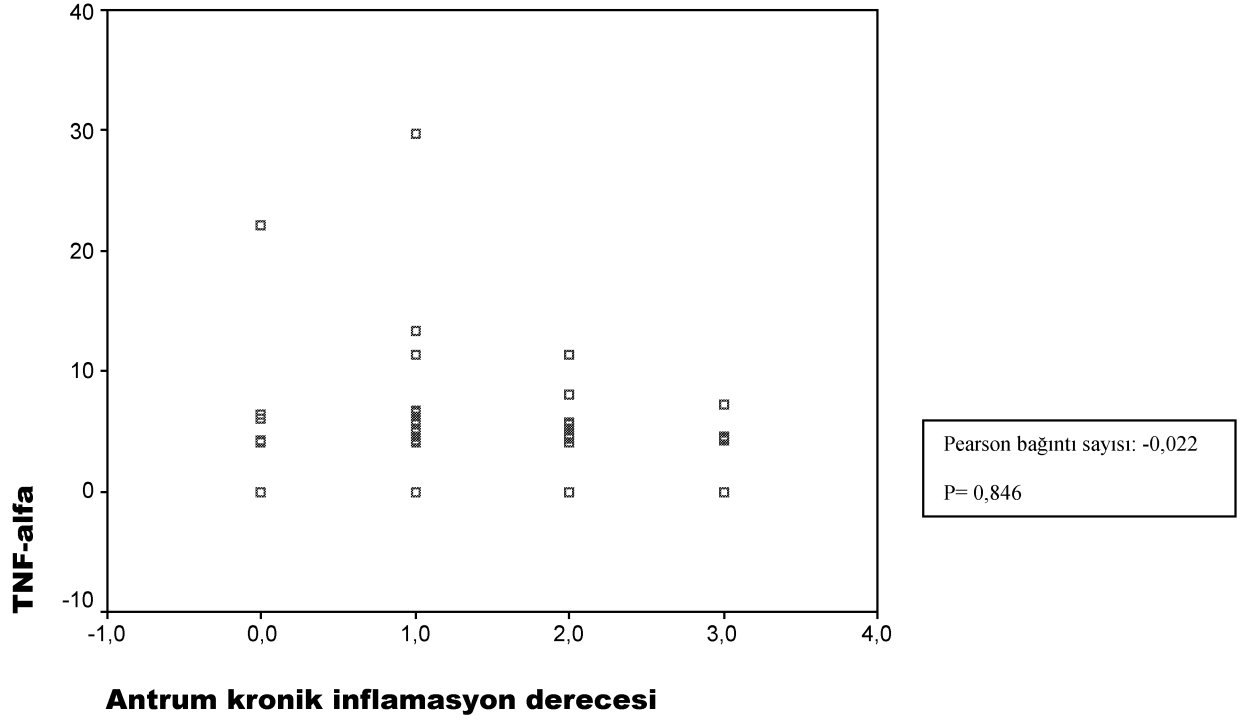
Tablo 4.4: Antrum ve korpus inflamasyon dağılımı:

		Korpus				Antrum			
		Aktif		Kronik		Aktif		Kronik	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<i>H.pylori</i>	Pozitif	36	75	42	87.5	44	91.6	47	97.9
	Negatif	5	15.6	8	25	5	15.6	15	46.9

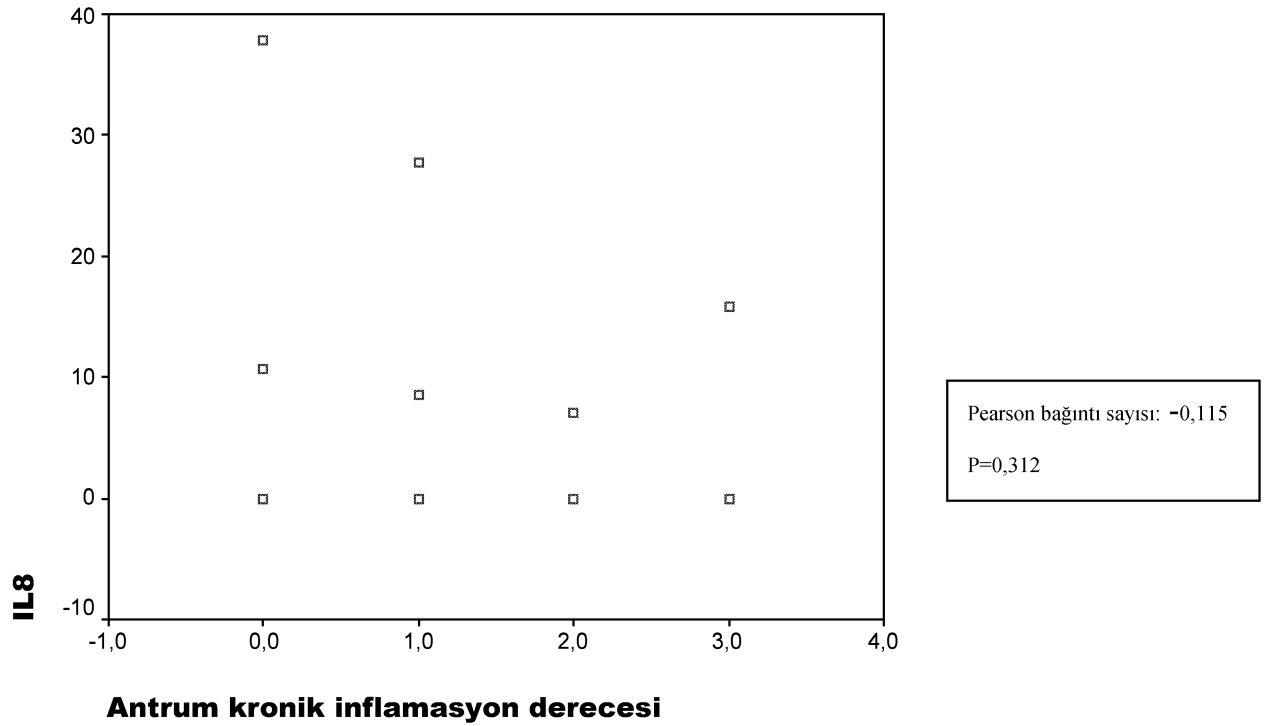
Tablo 4.5: *H. pylori* ve inflamasyon ilişkisi:

		<i>H. pylori</i> pozitif	<i>H. pylori</i> negatif	p
Antrum	Akut	1,83±0,95	0,28±0,73	0.00
	Kronik	1,8±0,82	0,59±0,71	0.00
Korpus	Akut	1,25±1,06	0,21±0,55	0.00
	Kronik	1,27±0,81	0,37±0,75	0.00

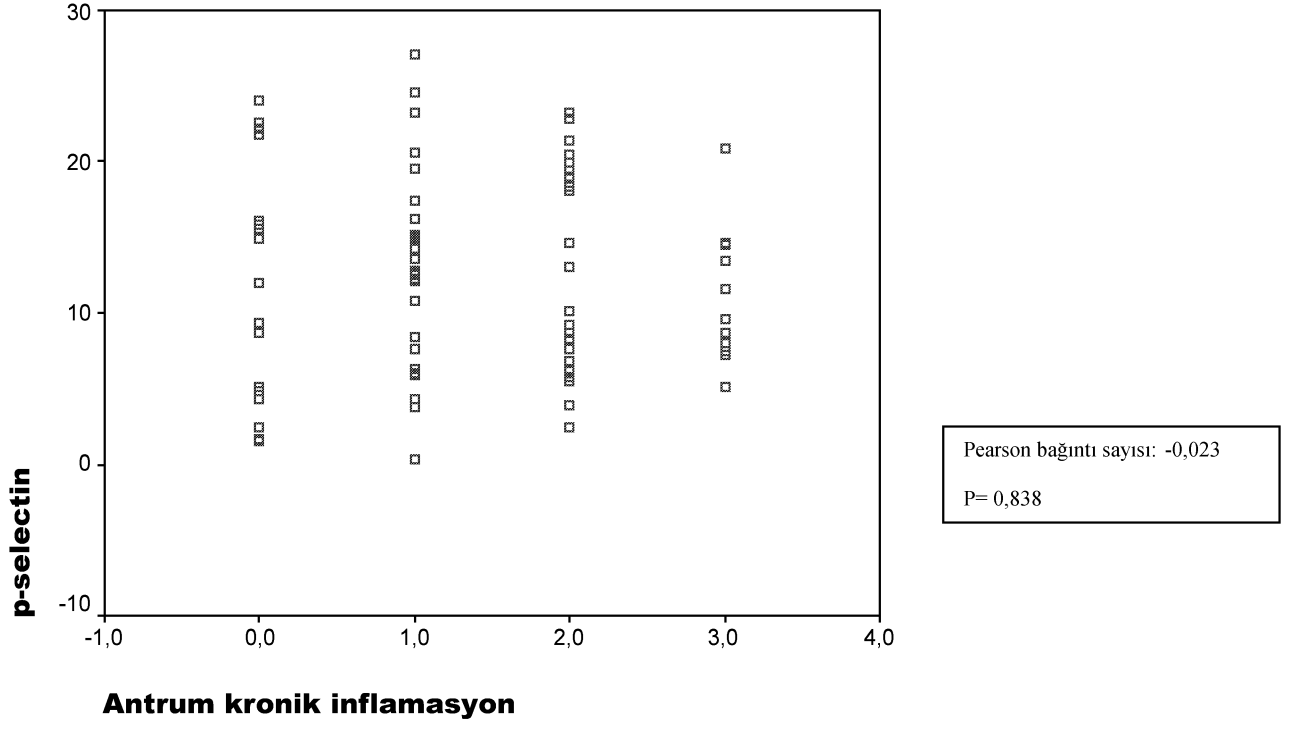
İnflamasyon şiddeti ile sitokinler ve koagülasyon belirleyicileri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı ve antral kronik inflamasyonun şiddeti ile TNF alfa, IL8, TAT, p-selectin, F1-2, CRP arasında bağıntı kurulamadı (şekil 4.1, şekil 4.2, şekil 4.3, şekil 4.4, şekil 4.5, şekil 4.6).



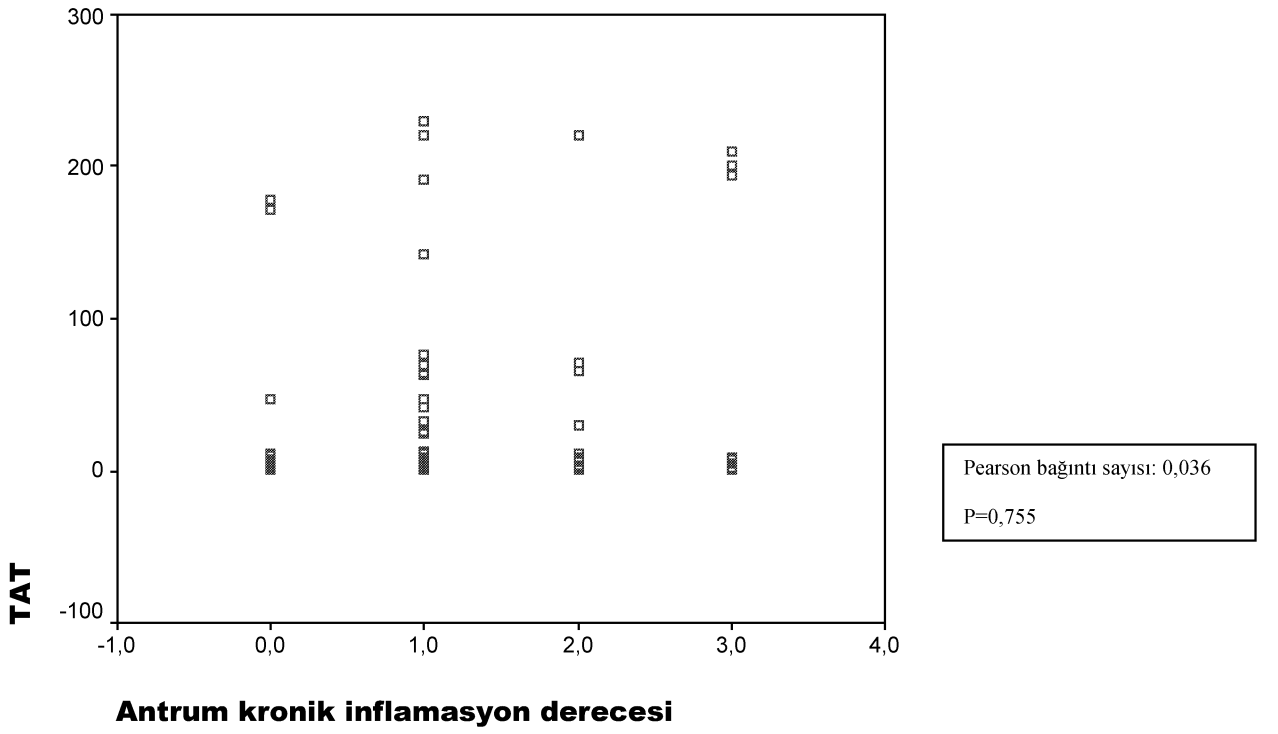
Şekil 4.1: Kronik inflamasyon ve TNF alfa ilişkisi.



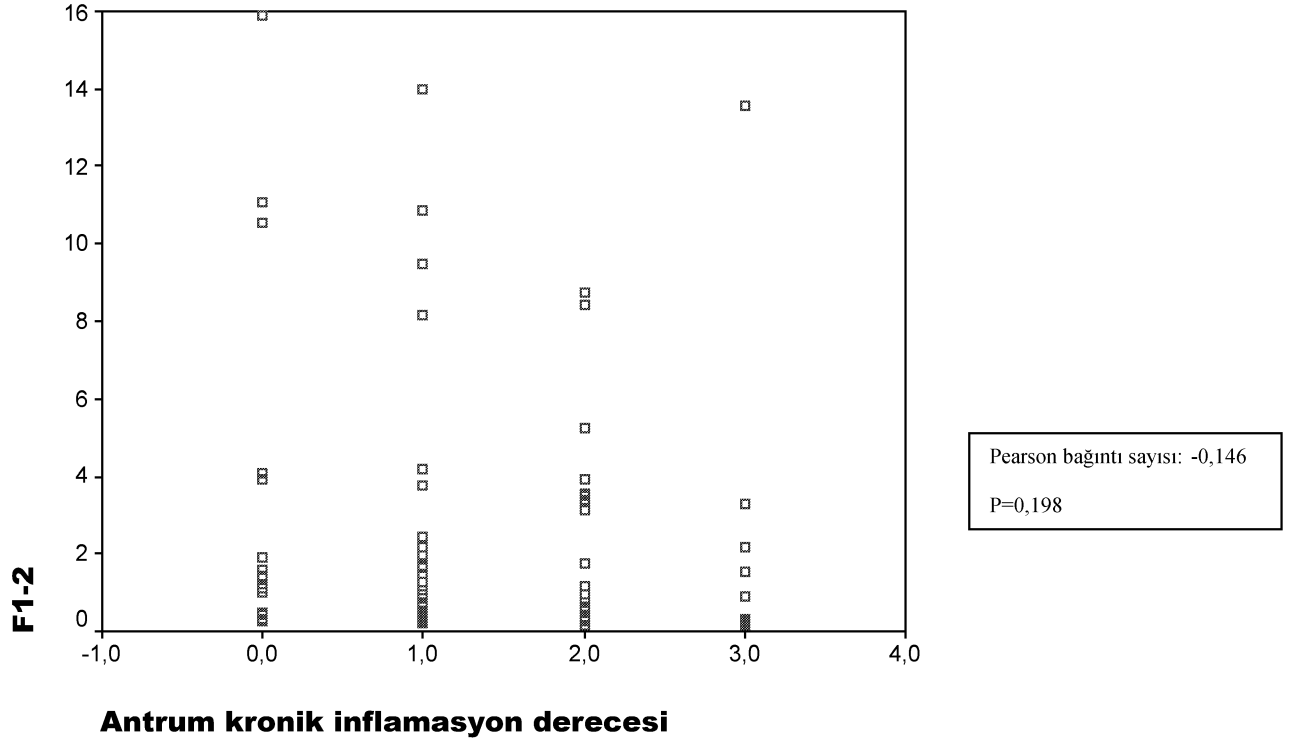
Şekil 4.2: Kronik inflamasyon ve IL-8 ilişkisi.



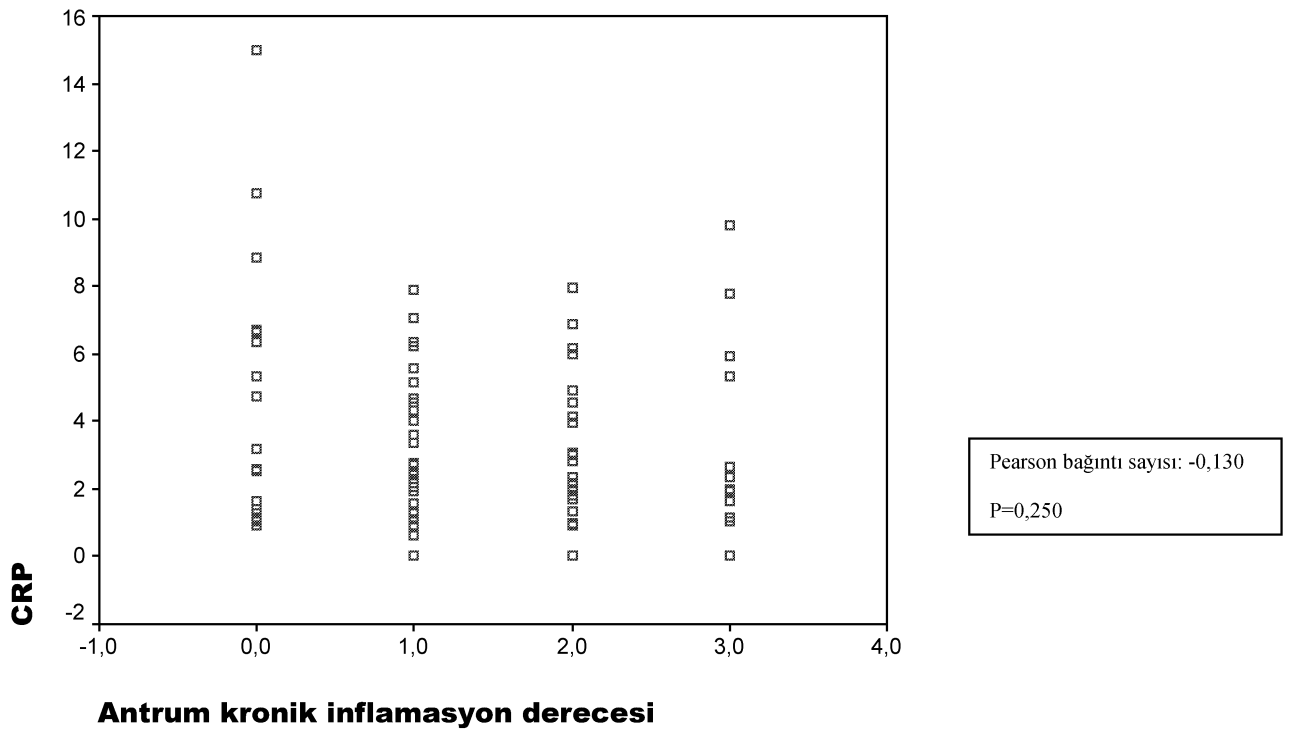
Şekil 4.3. Kronik inflamasyon ve p-selectin ilişkisi.



Şekil 4.4. Kronik inflamasyon ve TAT ilişkisi.

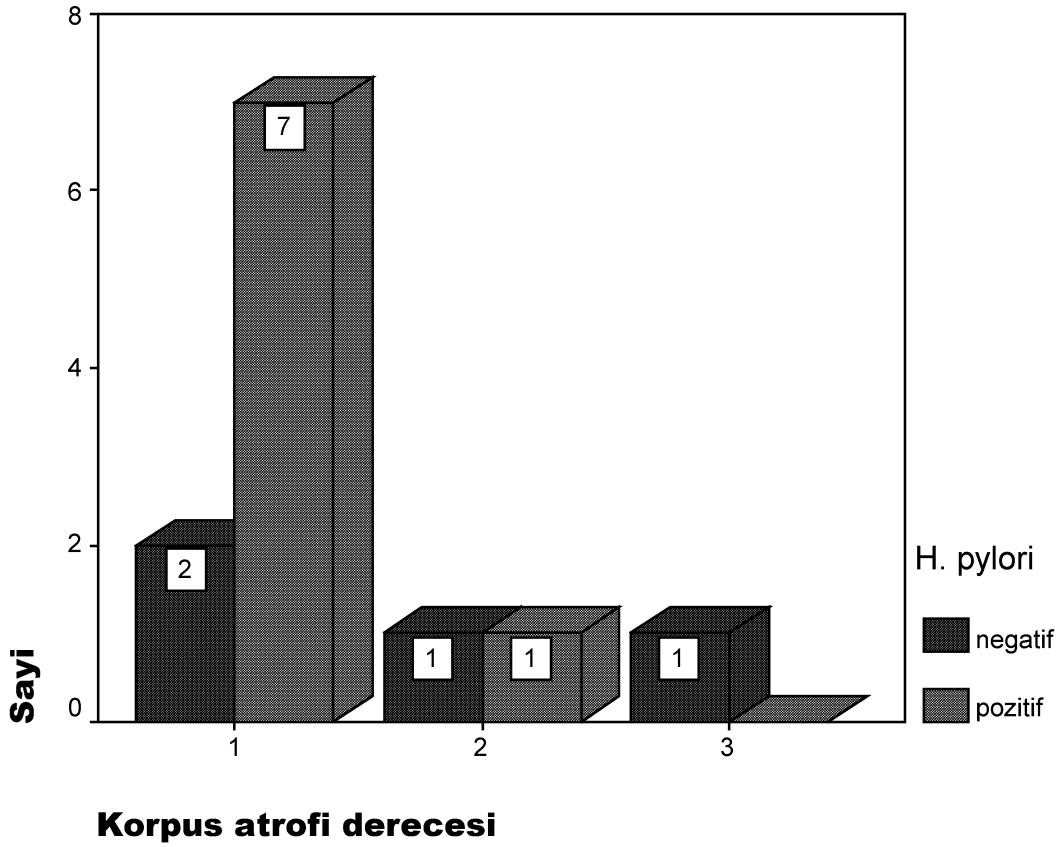


Şekil 4.5. Kronik inflamasyon ve F1-2 ilişkisi.



Şekil 4.6. Kronik inflamasyon ve CRP ilişkisi.

Gruplar arasında korpus atrofi dağılımına bakıldı. Korpus atrofi görülürken *H. pylori* pozitif grupta 8 hastada (%16.7) görülürken *H. pylori* negatif grupta 4 hastada (% 12.5) tespit edildi ($p=0.43$). Her iki grupta atrofi derecesi şekil 4.7 gösterildi. Atrofinin derecesi ile TNF alfa, IL-8, p-selectin, TAT, F1-2 arasında ilişki olup olmadığına bakıldı ve aralarında pozitif veya negatif yönde bağlantı kurulamadı (sırasıyla $p=0.13$, $p=0.21$, $p=0.30$, $p=0.23$, $p=0.93$)



Şekil 4.7. *H. pylori* negatif grupta korpus atrofi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu bulunan hastalarda koagülasyon sisteminin aktivasyonunu gösteren protrombin F1-2 ve Trombin-antitrombin III kompleksi (TAT) ve trombosit aktivasyonunu gösteren p-selectin düzeyleri, prokagülan sitokin olarak bilinen TNF alfa ve IL-8 düzeyleri ve akut faz reaktanı olan CRP düzeyleri incelenmiştir.

Trombin koagülasyon sisteminin ve primer hemostazın potent aktivatörüdür. Trombin antitrombin tarafından serumda hızlıca inhibe edildiğinden, trombin oluşumunu ölçen indirek testler geliştirilmiştir. Protrombinin trombine dönüşümü ile başlayıp, trombinin fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürmesiyle sonlanan koagülasyon sisteminde hemostazın değerlendirilmesinde çeşitli moleküler göstergeler kullanılır. Protrombinin trombine dönüşümü sırasında faktör Xa yardımıyla protrombinden F1-2 çıkarılmaktadır. Oluşan trombin ise doğal inhibitörü olan antitrombin III tarafından serumda hızlıca nötralize edilerek TAT kompleksini oluşturmaktadır. F1-2 ve TAT kompleksi vasküler tromboz riskini gösteren duyarlılığı yüksek göstergelerdir (11).

Epidemiyolojik çalışmalarda serolojik olarak cytomegalovirus, Chlamidya pneumonia, herpes simplex virüs ve *H. pylori* pozitifliği olan bireylerde kardiyovasküler hatalıkların prevalansının arttığı görülmüştür. İlk kez Mendall ve arkadaşları *H. pylori* enfeksiyonunun akut myokard infarktüsünde bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmesine rağmen yapılan bir çok epidemiyolojik ve klinik çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. (131,1)

Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyon hücreleri vasküler intimaya gelerek, burada aktive olurlar. Tümör nekrotizan faktör alfa, IL-1 ve INF gama gibi sitokinler damar duvarında gelişen aterosklerotik plak içerisinde saptanmıştır, Buradaki sitokinlerin T lenfositlerin ve makrofajların proliferasyonunu ve düz kas hücrelerinin migrasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (132). İnterlökin-8 makrofajlar üzerinde bulunan reseptörleri aracılığı ile aterosklerozis oluşumunda rol almaktadır (133). TNF alfa endotelden ve mononüer hücrelerden doku faktörünün sentezini sağlayarak, hiperkoagülopatiyeye neden olan ekstrinsik koagülasyon yolunu aktive etmektedir (134). Tümör nekrotizan faktör alfanın ve İL-8'in prokagülan etkisi TAT ve F1-2 düzeyleri ölçülerek gösterilebilir (10).

“In-vitro” çalışmalarda *H. pylori* ile enfekte mide mukoza biyopsilerinin kütürlerinde TNF alfa sekrete edildiği gözlemlenmiş (135); başka bir çalışmada ise TNF alfa sekresyonun gastritin şiddetine bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (136). Russo ve

arkadaşları yaptığı çalışmada *H. pylori* ile enfekte bireylerde serum TNF alfa düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve bu durum *H. pylori* enfeksiyonunun sistemik bir enfeksiyon olmasına bağlanmıştır (137). Bizim yaptığımız çalışmada ise *H. pylori* pozitifliği ve gastrik inflamasyonun şiddeti ile serum İL-8 ve TNF alfa ve CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu da iddia edilenin aksine *H. pylori* enfeksiyonunun sistemik bir inflamasyona neden olmadığını desteklemektedir. Benzer şekilde Bayraktaroğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da serum İL-8, İL-6 ve TNF alfa düzeylerinin *H. pylori* enfeksiyonunda artmadığı ve inflamasyonun şiddetiyle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (138).

Helicobacter pylori enfeksiyonunda hiperkogülopati iyi çalışılmış bir konu değildir. Literatürde bu konuda sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Consalazio ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada serum protrombin F1-2 ve TNF alfa düzeyi *H. pylori* enfeksiyonunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, eradikasyon sonrası takipte kontrol grubuna eşitlenmiştir (100). Bizim yaptığımız çalışmada ise trombin oluşumunu gösteren farklı iki gösterge olan protrombin F1-2 ve TAT kompleksinin *H. pylori* varlığıyla ve neden olduğu inflamasyonun şiddeti arasında ilişki gösterilememiştir.

Selektinler; trombositler, lökositler ve endoteller arasında adezyonu sağlayan moleküllerdir. P-selektin trombosit α granüllerinin membranında bulunur. Endotel hücrelerinde ise von Willebrand faktör ile birlikte “Weibel-Palade bodies“ denilen granüller içersinde bulunur. Trombin yada histamin gibi faktörlerle aktive olduktan sonra trombositlerde α granüllerinden ve endotellerde “Weibel-Palade bodies“ den hücre yüzeyine yerleşir. Hücre yüzeyine yerleştikten sonra hücresel adezyona aracılık eder. Çözünebilen türü p-selectin plazmada tesbit edilebilir. Plazma p-selektin düzeyi trombosit aktivasyonunu gösteren bir göstergedir. Disemine intravasküler kogülasyon, trombotik trombositopenik purpura gibi trombosit tüketiminin arttığı durumlarda, koroner arter hastalığında, atrial fibrilasyonda düzeyinin arttığı görülmüştür. Buna ek olarak ilerde gelişebilecek kardiyovasküler olaylarda prediktif değeri yüksektir (12).

Trombositler disfonksiyone endotele adezyondan sonra granüler içeriklerini salgırlar ve diğer trombositleri de aktive ederler. Trombositler aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli yere sahiptir. Myokard infarktüsü geçiren hastalarda trombosit aktivasyonunun derecesinin beklenen yaşam süresi üzerine olumsuz etkisi olduğu gözlemlenmiştir (139). Trombosit aktivasyonu ve *H. pylori* seroprevelans yüksekliği kardiyovasküler hastalıklarda sık rastlanmaktadır. Bu nedenle *H. pylori*'nin trombosit aktivasyonuna neden olup, olmadığı sorusu akla gelmektedir. İnsan ve hayvan

modellerinde yapılan çalışmalarda kronik *H. pylori* enfeksiyonu ve *H. pylori* ekstreğine, akut maruziyet sistemik dolaşımdaki trombosit-lökosit agregatlarını ve trombosit yüzeyinde bulunan p-selektin yoğunluğunu artırmaktadır (140). Bizim çalışmamızda *H. pylori* pozitifliği yada inflamasyonun şiddeti ile p-selektin düzeyi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Literatürde benzer sonuçlar vardır. Elizolda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut koroner sendromu bulunan hastalarda p-selektin ve farklı trombosit aktivasyon göstergelerinin serum düzeylerine bakılmış, *H. pylori* varlığı arasında hem başlangıçta hem de eradikasyon sonrasında ilişki görülmemiştir (98).

H. pylori ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi açıklamak için farklı yönde çalışmalar yapılmıştır. Kanbay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *H. pylori* ile enfekte bireylerde eradikasyon sonrası CRP değerlerinde düşme ve HDL miktarında artma görülmüştür (141). Myokard enfarktüsü yada unstabil anjinası olan 320 hastanın alındığı Stamina çalışmasında eradikasyon tedavisinin *H. pylori* yada *Chlamydia pneumonia* seropozitifliğinden bağımsız olarak CRP değerini düşürdüğü ve bir yıllık izlemde kardiyovasküler prognozu olumlu etkilediği bildirmiştir. Bu durumu; antibiyotiklerin immünmodülatör etkilerine ve özellikle ağız içersindeki bakterilere karşı antibiyotik etkisine bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (142)

Yüksek homosistein düzeyleriyle ateroskleroz ilişkisi iyi bilinmektedir. Homosistein metabolizmasında rol alan metilentetrahidrofolat reduktaz enziminin eksik olduğu bireylerde çok erken yaşlarda kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Özellikle cag A pozitif *H. pylori* suşları korpusta şiddetli gastrite ve neticesinde atrofik gastrite neden olmaktadır. Bu durumun hiperhomosisteinemiye sebep olan vit B12 ve folat malabsorbsiyonuna yol açtığı çeşitli yayınlarda ifade edilmiştir. In vitro çalışmalarda endotel kültürüne homosisteinin uygulanmasıyla prokoagülan faktörlerin ortaya çıktığı görülmüştür (143,144). Bizim çalışmamızda Cag A ve homosistein düzeyleri bakılmamasına rağmen korpus atrofisinin şiddeti ile TAT ve F1-2 düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Bu da en azından öne sürülen *H. pylori*'nin neden olduğu hiperhomosisteinemi ve ateroskleroz ilişkisini zayıflatmaktadır. Benzer şekilde bir makalede, Santarelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Homosistein düzeyi ile *H. pylori* arasında ilişki görülmemiştir (145).

Bazı çalışmalarda ateroskleroz plaklarında *H. pylori* DNA'sı gösterilmişken, takip eden çalışmalarda bu görüşün aksine bulgular elde edilmiştir. Gen amplifikasyonu yönteminde yüksek yalancı pozitif ve negatif sonuçlar elde edildiğinden bu sonuçlar çok güvenilir değildir (146-148).

H. pylori seroprevelansı ile ateroskleroz ilişkisini araştıran epidemiyolojik çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Koroner arter hastalığındaki risk faktörleri ile *H. pylori* arasındaki ilişkiyi araştıran ve onbin hasta içeren bir meteanaliz çalışmada koroner arter hastalığı açısından risk faktörü sayılan dislipidemi, CRP, hipertansiyon, vücut kitle indeksi, kan viskozitesi, fibrinojen ve kan şekeri düzeyleri ile *H. pylori* seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.(149)

Tüm bu çalışmalar arasındaki farklılıklar farklı bölgelerdeki *H. pylori* suşlarının ve genetik sitokin polimorfizminin etkilerine bağlı olabilir. Yada bazı özel hastalık gruplarında *H. pylori* enfeksiyonunun etkilerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Gerekde *H. pylori* prevelansının yıllar içersinde düşmesine rağmen kardiyovasküler hastalıkların sıklığının azalmaması, bu mikroorganizmanın ateroskleroz üzerinde etkisi olsa dahi minimal olduğunu düşündürmektedir (150-152) .

Bizim yaptığımız bu çalışmada *H. pylori* enfeksiyonuyla ateroskleroz ilişkisinde muhtemel patofizyolojik değişiklikler incelenmiştir. Enfeksiyon patogenezinde hiperkogülapati, trombosit aktivasyonu ve sistemik prokoagülan sitokinler ve inflamatuvar göstergelerin aktive olmadığı saptanmıştır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. *H. pylori* pozitifliği ile serum İL-8, TNF alfa, CRP, TAT, p-selektin, F1-2 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.
2. Antrumda gelişen inflamasyonun şiddeti ile İL-8, TNF alfa, CRP, TAT, p-selektin, F1-2 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır
3. Korpusta gelişen atrofiyle P-selektin, F1-2, TAT düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.
4. *H. pylori* ateroskleroz ilişkisi farklı sitokin gen polimorfizmlerinde ve farklı suşlarda araştırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br Heart J. 1994;71:437-9.
2. Grau AJ, Buggle F, Lichy C. *Helicobacter pylori* infection as an independent risk factor for cerebral ischemia of atherothrombotic origin. J Neurol Sci. 2001;186:1-5.
3. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ. Hyperhomocysteinaemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. Heart. 1997;78:524.
4. Leung WK, Ma PK, Choi PC. Correlation between *Helicobacter pylori* infection, gastric inflammation and serum homocysteine concentration. Helicobacter. 2001;6:146-50.
5. Bloemenkamp DG, Mali WP, Tanis BC. The relation between *Helicobacter pylori* and atherosclerosis cannot be explained by a high homocysteine concentration. Eur J Clin Invest. 2002 Aug;32(8):549-55.
6. Lehmann FS, Stalder GA. Hypotheses on the role of cytokines in peptic ulcer disease. Eur J Clin Invest. 1998;28:511-9.
7. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 2002 10;347:1175-86.
8. Shebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. J Pharmacol Exp Ther. 2002;300:729-35.
9. van Aken BE, Reitsma PH, Rosendaal FR. Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis. Br J Haematol. 2002;116:173-7.
10. Bauer KA, Cate H, Barzegar S. Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. Blood. 1989;74:165-72.
11. Bauer KA, Rosenberg RD. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation. Blood 1987; 70: 343–50.
12. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. J Thromb Haemost. 2005;3:1590-6.
13. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:5-9.
14. Rain JC, Selig L, De Reuse H. The protein-protein interaction map of *Helicobacter pylori*. Nature 2001; 409:211-9.
15. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. Science 2000; 287:482-9.
16. Wadstrom T, Hirno S, Boren T. Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10(Suppl 1):17-23.
17. Pounder RE. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(Suppl 2):33-41.
18. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(Suppl 2):45-7.
19. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. JAMA 1999; 282:2240-9.
20. Ozden A, Bozdayi G, Ozkan M, Kose KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years. Turk J Gastroenterol. 2004;15:156-8.
21. Ozdal B, Goral V, Kaplan A. Toplumda Helikobakter pylori sıklığı azalıyor mu ? Turk J Gastroenterol. 2004;15(suppl 1):135-8.
22. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: Fecal-oral versus oral-oral route. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(Suppl 2):85-94.
23. Hulten K, Han SW, Enroth H. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. Gastroenterology 1996; 110:1031-8.

24. Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2):105-9.
25. Logan RP. Adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:3-15-23.
26. Censini S, Lange C, Xiang Z. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:14648-53-8.
27. Moran AP. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:39-50.
28. Clyne M, Drumm B. Absence of effect of Lewis A and Lewis B expression on adherence of *Helicobacter pylori* to human gastric cells. *Gastroenterology* 1997; 113:72-80.
29. Fan X, Gunasena H, Cheng Z. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165:1918-24
30. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:57-64.
31. Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:65-71.
32. Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:79-96.
33. Jenks PJ, Kusters JG. Pathogenesis and Virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16:11-7.
34. Blaser MJ. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:73-77
35. Covacci A, Rappuoli R. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell. *J Exp Med* 2000; 191:587-92.
36. Weel JF, van der Hulst, RW Gerrits Y. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996; 173:1171-5.
37. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115:58-66.
38. Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001; 158:647-54.
39. Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM. Importance of *Helicobacter pylori oipA* in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* 2002; 123:414-24.
40. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T. *Helicobacter pylori cagA* gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 110:1744-52
41. Elliott SN, Ernst PB, Kelly CP. The year in *Helicobacter pylori* 2001: Molecular Inflammation. *Curr Opin Gastroenterol Suppl* 2001; 17:12-21.
42. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton, JC. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003; 124:1846-56.
43. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001; 48:743-7
44. Frommer DJ, Carrick J, Lee A, Hazell SL. Acute presentation of *Campylobacter pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:1168-71.
45. Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN. *Helicobacter pylori* acute gastritis: Histological, endoscopic, clinical and therapeutic features. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1592-5.
46. Keates S, Hitti YS, Upton M, Kelly CP. *Helicobacter pylori* infection activates NF-kB in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 1997; 113:1099-111.
47. Moran AP. Coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997; 2:109-110.
48. Meiselman MS, Miller-Catchpole R, Christ M, Randall E. *Campylobacter pylori* gastritis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1988; 95:209-12.

49. Jonkers D, Stobberingh E, Stockbrugger R. Omeprazole inhibits growth of gram-positive and gram-negative bacteria including *Helicobacter pylori* in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:145-50.
50. Johnston BJ, Reed PI, Ali MH. Prevalence of *Campylobacter pylori* in duodenal and gastric mucosa-relationship to inflammation. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(Suppl 142): 69-75.
51. Wyatt JJ, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric *Campylobacter* in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1986; 39:863-70.
52. Kuipers EJ. *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: Gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 Suppl 1:71-88.
53. Rautelin H, Blomberg B, Jarnerot G, Danielsson D. Nonopsonic activation of neutrophils and cytotoxin production by *Helicobacter pylori*: ulcerogenic markers. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:128-32.
54. Rautelin H, Sipponen P, Seppala K. Gastric inflammation and neutrophil-activating and cytotoxin-producing *Helicobacter pylori* strains. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:639-42.
55. Genta RM, Hammer HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24:577-83.
56. Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol* 1993; 6:281-89.
57. Sung JJ, Lin SR, Ching JY. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: A prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119:7-14.
58. Tytgat G, Langenberg W, Rauws E, Rietra P. *Campylobacter*-like organism (CLO) in the human stomach. *Gastroenterology* 1985; 88:1620-5.
59. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994; 120:977-81.
60. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109:681-91.
61. El-Omar E, Penman I, Dorrian CA. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993; 34:1060-5.
62. Harris AW, Gummett PA, Misiewicz JJ, Baron JH. Eradication of *H. pylori* in patients with DU lowers basal and peak acid outputs to gastrin releasing peptide and pentagastrin. *Gut* 1996; 38:663-7.
63. Moss SF, Legon S, Bishop AE. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 1992; 340:930-2.
64. Peura DA. Ulcerogenesis: Integrating the roles of *Helicobacter pylori* and acid secretion in duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:8-13.
65. Konturek PC, Ernst H, Konturek SJ. Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997; 40:463-9.
66. Stromberg E, Edebo A, Lundin BS. Down-regulation of epithelial IL-8 responses in *Helicobacter pylori*-infected duodenal ulcer patients depends on host factors, rather than bacterial factors. *Clin Exp Immunol* 2005; 140:117-25.
67. Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC, Humphreys H. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997; 41:459-62.
68. 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.
69. Watanabe T, Tada M, Nagai H. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115:642-8.
70. Crowe SE. *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:32-8.
71. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR. *Helicobacter pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut* 1994; 35:179-85.

72. Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97:357-63.
73. Plasma vitamin concentrations in patients with intestinal metaplasia and in controls. UK Subgroup of the ECP-EURONUT-IM Study Group. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1:177-86.
74. Block G. Vitamin C and cancer prevention. The epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 (1 Suppl):270-82.
75. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA-positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995; 48:41-5.
76. Moss SF, Calam J, Agarwal B. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38:498-501.
77. Jones NL, Shannon PT, Yeger H, Sherman PM. 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.
78. Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman PM. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun* 1999; 67:4237-42.
79. Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant Bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1994; 73:2900-4.
80. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404:398-402.
81. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124:1193-201.
82. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70:50-5.
83. Inoue M, Tajima K, Yamamura Y. Family history and subsite of gastric cancer: Data from a case-referent study in Japan. *Int J Cancer* 1998; 76:801-5.
84. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29:252.
85. Clark EA, Ledbetter JA. How B and T cells talk to each other. *Nature* 1994; 367:425-8.
86. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:575-7.
87. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 115:50-7.
88. Feldman M, Cryer B, Sammer D. Influence of *H. pylori* infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal reflux. *Am J Physiol* 1999; 277:1159-64.
89. 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; 97:2992-7.
90. Koike T, Ohara S, Sekine H. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001; 49:330-4.
91. Moayyedi P, Bardhan C, Young L. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1120-6.
92. Aceti A, Are R, Sabino G, Fenu L, Pasquazzi C, Quaranta G, Zechini B, Terrosu P. *Helicobacter pylori* active infection in patients with acute coronary heart disease. *J Infect* 2004;49: 8-12.
93. Andreica V, Sandica-Andreica B, Draghici A, Chiorean E, Georoceanu A, Rusu M. The prevalence of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in the patients with ischemic heart disease. *Rom J Intern Med* 2004;42: 183-9.
94. Sheehan J, Kearney PM, Sullivan SO, Mongan C, Kelly E, Perry IJ. Acute coronary syndrome and chronic infection in the Cork coronary care case-control study. *Heart* 2005;91: 19-22.

95. Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, Grillo RL, Vecile E, Cianci R, Speziale D, Dobrina A, Maseri A, Crea F. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2004;94: 40–4.
96. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Med Assoc* 2004;96: 1470–6.
97. Elizalde JI, Perez-Pujol S, Heras M. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on platelet activation and disease recurrence in patients with acute coronary syndromes. *Helicobacter* 2004;9: 681–8.
98. Davi G, Neri M, Falco A, Festi D, Taraborelli T, Ciabattini G, Basili S, Cuccurullo F, Patrono C. *Helicobacter pylori* infection causes persistent platelet activation in vivo through enhanced lipid peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 246–51.
99. Consolazio A, Borgia MC, Ferro D, Iacopini F, Paoluzi OA, Crispino P, Nardi F, Rivera M, Paoluzi P. Increased thrombin generation and circulating levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic *Helicobacter pylori*-positive gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20: 289–94.
100. Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2004;9: 443–52.
101. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005;81: 162–8.
102. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Iovino P, Palumbo A, Tortora R, Amoroso D, Mazzacca G. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004;36: 455–60.
103. Trimarchi H, Forrester M, Schropp J, Pereyra H, Freixas EA. Low initial vitamin B12 levels in *Helicobacter pylori*-positive patients on chronic hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2004;96: 28–32.
104. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2330–8.
105. Laine L, Lewin D, Naritoku W. Prospective comparison of commercially-available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:523–6.
106. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:342–5.
107. Huang MS, Wang WM, Wu DC. Utility of brushing cytology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Acta Cytol* 1996; 40:714–8.
108. Laine L, Estrada R, Trujillo M. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129:547–50.
109. Wilcox MH, Dent TH, Hunter JO. Accuracy of serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection A comparison of eight kits. *J Clin Pathol* 1996; 49:373–6.
110. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. *Lancet* 1999; 354:30–3.
111. Makristathis A, Pasching E, Schutze K. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2772–4.
112. Faxon DP, Fuster V, Libby P. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004; 109:2617.
113. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA* 1999; 281:727–35.
114. Sata M, Saiura A, Kunisato A. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8:403–9.
115. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998; 97:2307–15.

116. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE. Definition of advanced types of atherosclerotic lesions in a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-74.
117. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988; 148:36-69.
118. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. *Circulation* 2000; 101:1249-54.
119. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest* 2002; 110:905-11.
120. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004; 109:III20-6.
121. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003; 108:1917-23.
122. Simonini A, Moscucci M, Muller, DW. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue. *Circulation* 2000; 101:1519-26.
123. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007-11.
124. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:35-41.
125. Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002; 88:554-67.
126. Bhagat K, Moss R, Colier J, Vallance P. Endothelial "stunning" following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction?. *Cardiovasc Res* 1996; 32:822-9.
127. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood* 2005; 106:2605-12.
128. Kane WH, Lindout MJ, Jackson CM. Factor Va dependent binding of factor Xa to platelets. *J Biol Chem* 1980; 255:1170
129. Tracy P, Eide LL, Mann KG. Human prothrombinase complex assembly and function on isolated peripheral blood cell populations. *J Biol Chem* 1985; 260:2119-24.
130. Perry DJ. Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Rev* 1994; 8:37-55.
131. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR, M. Whiteman J, Dunbar E. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 25 (1996), 1172-81.
132. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–50.
133. Boisvert WA, Curtiss LK, Terkeltaub RA. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol Res.* 2000;21:129-37.
134. Nawroth PP, Stern D. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986; 163: 740–5
135. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV. Mucosal tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991; 32: 1473–7.
136. Brodger K, Wyatt JI, Heatley RV. Gastric mucosal secretion of interleukin-10: relation to histopathology, *Helicobacter pylori* status, and tumor necrosis factor alpha secretion. *Gut* 1997; 40: 739–44.
137. Russo F, Jirillo E, Clemente C. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by *Helicobacter pylori*. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 13–24.
138. Bayraktaroglu T, Aras AS, Aydemir S. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Mediators Inflamm.* 2004;13:25-8.

139. Trip MD, Cats VM, van Capelle FJ. Platelet hyperreactivity and prognosis in survival of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;322: 1549–54.
140. Elizalde JI, Gomez J, Panes J. Platelet activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* 1997;100: 996–1005.
141. Kanbay M, Gur G, Yucel M. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig Dis Sci*. 2005;50:1228-31.
142. Stone AF, Mendall MA, Kaski JC. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation*. 200;106:1219-23.
143. Sung JJ, Sanderson JE. Hyperhomocysteinaemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1996; 76: 305–7.
144. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877–81.
145. Singh RK, McMahon AD, Patel H. Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. *Heart* 2002; 88: 43–6.
146. Santarelli L, Gabrielli M, Cremonini F. Atrophic gastritis as a cause of hyperhomocysteinaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:107-11.
147. Latsios G, Saetta A, Michalopoulos NV, Agapitos E, Patsouris E. Detection of cytomegalovirus, *Helicobacter pylori* and Chlamydia pneumoniae DNA in carotid atherosclerotic plaques by the polymerase chain reaction. *Acta Cardiol* 2004;59: 652–7.
148. Pinar A, Oc M, Akyon Y, Farsak B, Kocyildirim E, Us D, Zorlutuna Y, Tokgozoglu L, Boke E. Investigation of the presence of Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus in human atherosclerosis by molecular and serological methods. *Mikrobiyol Bul* 2004;38: 213–22.
149. Skowasch D, Jabs A, Andrie R, Dinkelbach S, Schiele TM, Wernert N, Luderitz B, Bauriedel G. Pathogen burden, inflammation, proliferation and apoptosis in human in-stent restenosis. Tissue characteristics compared to primary atherosclerosis. *J Vasc Res* 2004;41: 525–34.
150. H. Sulewska A, Modrzejewski W, Kovalchuk O, Kasacka I, Jackowski R, Hirnle T, Musial W, Chyczewski L. Attempts to detect *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004;49 (Suppl 1):239–41.
151. Danesh J, Peto R. Risk factor for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998; 316: 1130–2.
152. W.D. Rosamond, L.E. Chambless, A.R. Folsom et al., Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease. *N eng J Med* 1998;339: 861-7.