

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

VİRÜLAN HELİKOBACTER PYLORİ
ERADİKASYONUNUN LİPOPROTEİNLER VE
APOLİPOPROTEİNLER ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. M. Emre DURAKOĞLUGİL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Bülent BOYACI

ANKARA - 2006

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürede eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Çıktığım bu uzun yolda bana ışık tutan, yardımlarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Halis Dörtlemez'e, Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e, Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. Deniz Demirkan'a, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Doç. Dr. Timur Timurkaynak'a, Doç. Dr. Murat Özdemir'e, Doç. Dr. Mustafa Cemri'ye Dr. Yusuf Tavail'e, Dr. Sedat Türkoğlu'na, Dr. Gülten Taçoy'a ve tezimin hazırlanmasında bana her anlamda destek olan, yol gösteren, birlikte çalışmış olmaktan onur duyduğum tez hocam Prof. Dr. Bülent Boyacı'ya teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER**Sayfa No:**

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
Helicobacter Pylori	2
Lipoproteinler	14
Helicobacter ve Kardiyovasküler Sistem	22
YÖNTEM ve ARAÇLAR	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA	30
ÖZET	36
KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılan kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

HP :Helicobacter pylori

CagA :Sitotoksin aracılı gen A (Cytotoxin associated gene A)

VacA :Vaküller oluşturuvcu toksin A (Vacuolating toxin A)

MALT :Mukoza ilişkili lenf dokusu

PAI :Patojenite adacığı

BabA :Kan grubuna bağlanan adezin (Blood group antigen binding Adhesin)

LPS :Lipopolisakkarit

TNF- α :Tümör nekroz faktör- α

IL :İnterlökin

Ifn :İnterferon

MHC :Majör doku uyumluluğı kompleksi

ÜNT :Üre nefes testi

RBS :Ranitidin Bizmut Sitrata

PPi :Proton pompa inhibitörü

TG :Trigliserit

KE :Kolesterol esteri

PL :Fosfolipid

Apo :Apolipoprotein

Lp(a) :Lipoprotein(a)

CRP :C-Reaktif protein

LCAT :Lesitin kolesterol açıl transferaz

CETP :Kolesterol ester transfer proteini

I. GİRİŞ

Helicobacter Pylori (HP), toplumun yarısından fazlasını etkileyen, kronik bir enfeksiyon nedenidir. HP enfeksiyonu, gastrit, peptik ülser, mide adenokarsinomu ile yakından ilişkilidir. Kendine has virulans faktörlerinin etkileriyle gastrit ile adenokarsinom arasında yer alan hastalıklara yol açar . Sitotoksin ilişkili gen A (CagA), HP virulans belirteci olup, artmış lokal inflamasyon ve mide adenokarsinomu ile birlikte (1).

Aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu ve sürecin her aşamasında inflamasyonun devam ettiği görüşü hakimdir. CRP'nin artmış düzeylerinin inflamasyon şiddetini ve buna bağlı olarak kardiyak olay sıklığını belirleyebildiği bilinmektedir (2). Yıllarca süren kronik bir enfeksiyon yaratması nedeniyle, HP enfeksiyonu ile ateroskleroz arasında da ilişki olabileceği düşünülmüştür. Ateroskleroz ile HP ilişkisine bakan yayınlar çelişkili sonuçlar verirken, CagA pozitifliğinin vasküler hastalıklar ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (3). Yapılan çalışmalar HP enfeksiyonuna bağlı olarak lipid profilinde aterojenik değişiklikler ve özellikle HDL kolesterol düşüklüğü olduğunu ortaya koymuştur (4). Eradikasyon tedavisinin lipid profili ve lipoproteinler üzerine etkisini araştıran retrospektif bir çalışmada, eradikasyon sonrası HDL kolesterolde ve apolipoprotein A'da belirgin artış saptanmıştır (5). Virulans belirteci olan CagA'nın lipid profilini, artmış inflamasyona bağlı olarak daha fazla etkileyeceği düşünülebilirse de literatürde bu konuda bilgi yoktur.

Prospektif olarak, Helicobacter Pylori eradikasyon tedavisinin lipid profili ve lipoproteinler üzerine etkisini ve bu etkinin CagA varlığı ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık. Bu çalışma virulan HP eradikasyonunun lipid profiline etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

II. GENEL BİLGİLER

HELICOBACTER PYLORİ

Mide mukozasında spiral bakterilerin varlığı yüz yılı aşkın süredir bilinmektedir. 1970'lerde Steer ve Colin-Jones, bu bakterilerin ülser ve gastrit ile ilişkisini fark etmiş ancak organizmayı tanımlayamamışlardır. 1982'de Barry Marshall ve Robin Warren bu organizmayı kültüre edip, peptik ülser hastalığının nedeni olduğunu ispatlamışlardır. Bu bulguları onlara 2005 Nobel Tıp Ödülü'nü getirmiştir. Öncelikle *Campylobacter pylori* olarak adlandırılmış, ancak daha sonra DNA analizi sonrası "Helicobacter Pylori (HP)" adını almıştır.

Mikrobiyoloji: Helicobacter Pylori spiral şekilli, gram negatif bir bakteridir. Unipolar, 4-7 adet kılıflı flagella içerir. 37°C' de mikroaerofilik ortamda ya da %10 CO₂ içeren oksijenli ortamda 4-5 günde ürer. Karakteristik spiral şekli ve besiyerinde küçük, şeffaf koloniler oluşturması tanımlanması için yeterlidir. Üreaz, oksidaz ve katalaz aktivitesine sahiptir. Yayma ve biyopsi örneklerinde Gram, giemsa ve gümüş boyamayla organizma gösterilebilir (6).

Epidemiyoloji: HP fırsatçı bir ajandır, fekal-oral ve oral-oral yolla bulaşabilir. Fekal-oral geçiş, direkt olarak kalabalık ve yetersiz temizlik koşullarında enfekte kişiden olabileceği gibi, aynı zamanda kontamine su veya yiyecekler yolu ile indirekt ortaya çıkabilir. Oral-oral geçiş HP DNA'sının dişlerde ve tükürükte tespit edilmesi sonrası öne sürülmüştür. Parsonnet ve ark. semptom tariflemeyen, seropozitif bireylerden kusma sonrası elde edilen mide sıvısında HP'yi tüm grupta ürettiler. HP'yi %19 oranında tükürükte kültüre ettiler, kusma sonrası bu oranın %57'ye çıktığını gösterdiler (7). HP enfeksiyonunun aile içlerinde yoğun olması kişiden kişiye geçiş ve ailede rezervuarların (anne) olduğu fikrini desteklemektedir (8,9). Sağlık önlemlerinin yeterli olmadığı durumlarda içme suyu ve yiyecekler ile geçiş olabileceği düşünülmektedir (10). Goodman ve ark. çocuklarda HP enfeksiyonunun en kuvvetli

belirtecinin evdeki çocuk sayısı olduğunu; enfeksiyon riskinin, akarsularda ve göllerde yüzme, akarsu suyu içme, taze sebze tüketimi ve koyunlarla temas ile arttığını gösterdiler (11). Dore ve ark. ise koyunlarda ve koyun sütünde HP antikorlarının ve DNA'sının var olduğunu gösterdiler. Koyunlarda gastrit izlenmemesi sebebiyle koyunların HP için doğal bir konak olabileceğini öne sürdüler (12).

HP enfeksiyonu dünya nüfusunun yarısından fazlasını tehdit etmektedir. Prevalansı yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik kökenle ilgilidir. Enfeksiyon genellikle çocukluk döneminde başlar, ev hijyeni, kalabalık aile ve aile üyelerinin enfekte olup olmaması ile ilişkilidir (13). Gelişmiş ülkelerde daha nadir izlenmekle beraber, özellikle düşük sosyoekonomik düzey ile yakından ilişkili olabilecek etnik yatkınlıklar izlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada beyazlarda %26.2, zencilerde %52.7, Meksika asıllılarda ise % 61.6 sıklığında HP saptanmıştır (14). Enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde genelde 10 yaş öncesi başlar ve 20 yaş sonrası toplumda %50-90 sıklıkta izlenir (15). Türkiye'deki çocukluk çağında 1990'larda %78,5 olan HP prevalansı, 2000'li yıllarda %66'ya inmiştir. Bu değişiklikler çevresel düzelme ve sosyoekonomik gelişmelere bağlanabilir (16). Gelişmiş ülkelerde de HP prevalansı azalmaktadır (17,18). Bu düşüş özellikle 20 yaş öncesinde izlenmektedir (19). Bu azalmanın nedeni bilinmemekle beraber, sağlık, hijyen ve sosyoekonomik koşullarda iyileşme ve HP eradikasyonunun neden olabileceği düşünülmektedir.

Patogenez: 1982 yılında midede HP tanımlanmasına kadar mide, düşük pH nedeniyle steril bir ortam olarak kabul edilmekteydi. HP, halen dünyanın en yaygın kronik enfeksiyonu olabilir. Gastrit dışında, duodenum ve mide ülseri, mide adenokarsinomu, mide MALT (Mukoza ilişki lenf dokusu) lenfoması gibi geniş bir hastalık grubuyla kendini gösterebilir. Bu çok yönlü sonuçlar sadece kronik HP enfeksiyonu ile izah edilemez. Güncel bilgiler HP

patogenezinde hem bakteriyel ve hem de konak faktörlerinin rol aldığını işaret etmektedir. Bakteriyel virulans belirteçleri tüm suşlarda korunmuş faktörler ve değişken faktörler olarak ikiye ayrılabilir (1).

Korunmuş faktörler:

1. Üreaz: Asidik ortama uyum ve sağ kalım için çok önemli bir yere sahiptir. Hücre içerisinde izlendiği gibi, %30 kadarı hücre zarı ve hücre dışında da gösterilmiştir. Hücre dışına salınım bakterilerin otolizi ile sağlanmaktadır. Bu enzim, küresel olarak birleşen 12 alt üniteden oluşur. Aktif bölge kapak mekanizması ile korunur. Üre porlar içerisinden aktif bölgeye geçer. Oluşan amonyak ise enzim etrafında bir tabaka oluşturarak, enzimin diğer bakteriyel üreazlardan farklı olarak pH 3'e düşene kadar aktif kalmasını sağlar. Korunmalı 12 aktif bölgesi olması ve düşük K_m değeri sayesinde organizma etrafında nötr bir ortam oluşturarak aside dirençli hale gelir (20). Hayvan deneyleri üreazın ilk enfeksiyonun gelişmesi için gerekli olduğu ortaya konmuştur (21).
2. Flagella: HP kılıflı flagellalara sahiptir. Bu kılıf lipopolisakkarit (LPS) ve protein yapıdan oluşur. Flagellayı asit ortamdan korur. FlaA ve FlaB olarak adlandırılan ve her ikisi de hareketlilik için gerekli olan iki proteinden oluşur. Organizmanın hareketliliği, mukus içerisinde ilerlemeyi ve sonuç olarak kolonize olmayı sağlar (22).
3. Adezinler: HP'nin patojenliği bakterinin mide epiteline adezyonu ile yakın ilgilidir. Lipopolisakkaritleri daha az aktif olmasına rağmen, mide epitelindeki Lewis antijenlerine benzerlik gösterir. Bu benzerlik epiteli taklit ederek immün yanıtı kurtulmasına, kronik enfeksiyon oluşumuna ve yine midenin farklı alanlarına özgül yerleşimine sebebiyet verebilir (1).

4. Cecropinler: Gram negatif ve pozitif bakterilere antibakteriyel etkili peptidlerdir. Mide içerisinde diğer bakterilerin kolonize olmasını önler. Otoliz ile ortama verilir (23).

Değişken Faktörler: HP ile enfekte olan hemen her kişide kronik aktif gastrit gelişir. Ancak sadece belli bir grupta ülser ve kanser gibi sonuçlar ortaya çıkar. Pek çok enfeksiyon ajanının bazı alt grupları önemli hastalık ve salgınlar ile ilişkilendirilmiştir. HP için böyle bir durumun var olduğunu söylemek güçtür. HP suşları arasında çok belirgin genom varyasyonu saptanmıştır. Bu varyasyon halkasal kromozomda olduğu gibi (makro değişkenlik), DNA sıralanışında da izlenmektedir (mikro değişkenlik) (24).

1. CagA Geni: HP suşlarının yaklaşık %60-70'inde bulunur (25). CagA (Sitotoxin ilişkili gen A) geni PAI'nın (patojenite adacığı) bir ucunda yer alır. PAI, CagA ve tip IV sekresyon sistemini de içeren 31 gen içerir. Tip IV sekresyon sistemi makromoleküllerin ve CagA'nın hücre içine enjekte edilmesine yarayan bir moleküler şırınga gibi çalışır (26). IL-8 indüksiyonu, nötrofil kemotaksisi ve tirozin fosforilasyonu için eksiksiz cag PAI taşıyan HP gereklidir. Mutant cag PAI taşıyan HP suşlarında ise bu aktiviteler izlenmemiştir (27). Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda CagA'nın IL-8 indüksiyonu için gerekli olmadığı ortaya konmuştur (28). Dolayısıyla CagA proteininin IL-8 üretimini cag PAI'de kodlanan proteinlerin etkisiyle dolaylı arttırdığı düşünülmektedir (29).

Doğu Asya ülkelerinde izole edilen HP suşlarının %90-95'i cag PAI taşır yani CagA pozitifdir. Buna karşın Avrupa, Amerika ve Avustralya'da bu oran %40 civarındadır (26). CagA pozitif HP ile enfeksiyon daha yoğun inflamasyon yaratır (30) ve duodenum ülseri, atrofik gastrit ve mide adenokarsinomu ile yakından ilişkilidir (31-32).

Yakın zamanda çalışmalar CagA'nın patojenite mekanizmalarını ortaya koymuştur. HP'nin endotel hücresine bağlanmasından sonra CagA, tip IV sekresyon sistemi ile hücre içerisine geçer. Burada Src ailesinden kinazlar (SRC family kinase, SFK) ile tirozin fosforilasyonuna uğrar. Tirozin fosforilasyonu yöntemiyle kontrol altında olan proliferasyon, diferansiyasyon ve migrasyonda bozulma izlenir. Ayrıca hücre içi kinaz - fosfataz dengesinin bozulması ile hücresel motilitede artış gözlenir (26). CagA'nın hücre içerisine alınmasını sağlayan protein sistemi, aynı bölgede yer alan sıkı bağlantı proteinlerinin ilişkisini bozar (33). Böylece CagA hücre içi sinyal mekanizmasını bozarak hem direkt hem de indirekt olarak karsinogeneze katkıda bulunur (26).

2. VacA Geni: HP suşlarının yaklaşık yarısı epitel hücrelerinde vaküller oluşturan ve nekroza neden olan VacA toksini salgılar. Toksin hücre zarı ile bakteri arasında, voltaj bağımlı, anyon seçici bir kanal oluşturur. Mitokondri'yi de hedef alarak sitokrom c'nin sitoplazmaya dağılmasına ve ikincil olarak da apoptozise neden olur (34). VacA, CagA'dan farklı olarak tüm suşlarda yer alır ancak, iki tane allel kombinasyonu ile belirlenen salgı özelliğine sahiptir. Birinci allel 5' ucunda yer alan *s1a /s1b/ s1c /s2*, diğer allel ise orta bölgede yer alan *m1/m2*'dir. *S1m1* sinyali içeren HP enfeksiyonlarında toksin üretimi *s1m2*'den yüksektir. *M1* suşları artmış epitel hasarı, *s1a* ise artmış mukoza inflamasyonu ile ilişkili saptanmıştır (35). *S2* tipinde ise toksin üretimi neredeyse yoktur. CagA, VacA aktivitesiyle yakından ilişkilidir, ancak CagA mutasyonu VacA üretimini etkilememektedir (25).
3. IceA geni: IceA (induced by contact with epithelium) geni HP'nin epitele teması ile uyarılır. Yapı olarak restriksiyon endonükleazlarına benzer. IceA1 ve iceA2 olarak iki

varyantı vardır, *iceA1* suşunun peptik ülser ile yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur (1).

Konak Yanıtı: Epitel hücrelerinin konak cevabında önemli rolü olduğu aşikardır. Bu hücrelerde yer alan MHC ve Lewis antijenleri HP için reseptör görevi yapabilir. Salgılanan maddeler ve da bakterinin bağlanması, hücre fonksiyonları ve fenotipinde değişiklik yaratabileceği gibi, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını da sağlar. HP suşlarının kronik gastrit sırasında ortamda artan glikokonjugatlara bağlanabilmesi ve artmış virulansla beraber enfeksiyonun daha da kronikleşmesine zemin hazırlar (36). HP'nin epitele tutunmasında en önemli faktörlerden biri de kan grubu antijenleridir. BabA (Blood group antigen binding Adhesin) mide epitelinde kan grubu antijenlerine bağlanır. Özellikle BabA2 Lewis antijenlerine bağlanabilirken, BabA1 bunu yapamamaktadır. BabA2⁺ suşlar genelde *VacA S1* ve *CagA* gibi virulans faktörlerine eşlik eder. Bu suşlarda peptik ülser ve adenokarsinom sıklığı yüksekken, BabA2⁻ komplikasyonsuz gastrite eşlik eder (25).

HP enfeksiyonuyla interlökin-I (IL-1), IL-6, IL-8 ve TNF- α (tümör nekroz faktör - α) miktarı artar. IL-8 nötrofiller için kemotaktik bir proteindir. IL-8 stimülasyonu nükleer faktör κ B (NF- κ B) ve AP-1 (aktivator protein-1) uyarılması sonrası ortaya çıkar (1). Canlı HP'nin endotele yapışması sonrası hücrede IL-8 mRNA sentezi indüklenir (37). *CagA* pozitif suşlar üretimi arttırır (32). Interferon γ (Ifn- γ) ve TNF- α epitel hücrelerinde MHC-II (majör doku uyumluluğu kompleksi) ekspresyonunu arttırır. HP MHC'ye bağlanarak apoptozise neden olabilir (38).

HP enfeksiyonu uyarılmış ve açlık gastrin salınımında artışa yol açar. Mide asit salınımı korpus hakim tutulumda azalır, atrofik gastrit oluşur. Antral gastrit varlığında ise aşırı asit salınımı duodenum ülserine yatkınlık yaratır. Interlökin-1 β (IL-1 β) asit salınımını inhibe eden güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. HP enfeksiyonu IL-1 β salınımını arttırır.

Artmış IL-1 β salınımı, atrofik gastrit ve dolayısıyla mide adenokarsinomuna yatkınlığa yol açabilir (39).

HP kolonizasyonu T hücrelerinin de ortama gelmesini sağlar. Yardımcı T hücrelerinden Th1 (T Helper 1) hücreleri hücresele yanıtı açarken; Th2 hücreleri sekretuar yanıtı oluşturmaktadır. HP hücre içine girmediği için teorik olarak TH2 yanıtının oluşması beklenirken, Ifn- γ ve IL-2 üzerinden Th1 aktivasyonu izlenmiştir. HP'nin IL-12 salınımını artırarak da Th1 hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir (40). Ek olarak spesifik T hücrelerinde apoptozisi indüklemekte ve böylece varlığını korumaktadır. Bu durum cagPAI varlığında oluşmaktadır (41).

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda IL-1 β ve IL-10 gen polimorfizminin, artmış IL-1 β ve IL-10 seviyeleri ve ağır dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine IL-10 gen polimorfizmi olan kişilerde CagA, VacA ve BabA2⁺ suşlar daha sık saptanmıştır. Bu durum konak polimorfizminin, özgün adaptasyon ve inflamasyon ile farklı patolojilerin ortaya çıkabileceği görüşünü desteklemektedir (42).

Helicobacter Pylori ile İlişkili Hastalıklar: HP enfeksiyonu oldukça uzun bir subklinik döneme sahiptir. Bu dönemde mukozada inflamasyon ve ilerleyici hasar ortaya çıkar. Gastrit paterni ve yaygınlığı hastalığın uzun dönem riskini belirler. Antral hakim tutulum duodenum ülseri, korpus hakim tutulumda ise atrofi, gastrik ülser, intestinal metaplazi ve sonrasında da adenokarsinom gelişir (39). HP, duodenal ve gastrik ülselerin çoğunluğundan sorumludur. HP eradikasyon tedavisi, peptik ülselerin tekrarlamasını önler. Kanserle ilişkili ölümlerin ikinci en sık nedeni olan mide adenokarsinomu ile HP arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır. HP eradikasyon tedavisinin erken dönem mide adenokarsinomunda endoskopik rezeksiyon sonrası rekürrensi önlediği de ortaya konmuştur. Bu sebeplerle 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü HP'yi "Sınıf I" yani "kesin kanserojen ajan" olarak kabul

etmiştir. HP enfeksiyonu gastrik MALT lenfoma riskini de belirgin arttırmakta ve sadece eradikasyon tedavisi ile hastaların %70-80'inde gerileme izlenmektedir.

Gastroözefagial reflü (GÖR) hastalığında kullanılan uzun süreli asit baskılayıcı tedavilerin, HP aracılı korpus gastritini ağırlaştırarak, adenokarsinom riskini arttırabileceği üzerinde durulmaktadır. Bazı çalışmalarda ise HP enfeksiyonunun GÖR hastalığından koruyucu olduğu ileri sürüldüyse de bu tam olarak ortaya konamamıştır. Eradikasyonun peptik ülser ve mide kanseri riskini azalttığı göz önüne alındığında eradikasyon mantıklı görünmektedir (43).

Tanısal Testler: HP tanısı girişimsel olarak endoskopi ile veya girişimsel olmayan yöntemlerle ortaya konabilir. Girişimsel olmayan yöntemler üre nefes testi (ÜNT), serolojik testler ve dışkı antijenler testleridir.

ÜNT, girişim gerektirmeyen bir yöntemdir. Önemli bir özelliği eradikasyonu gösterebilmesidir. Ağızdan ^{13}C veya ^{14}C üre alınmasını takiben üreaz enzim aktivitesine bağlı olarak $^{13}\text{CO}_2$ veya $^{14}\text{CO}_2$ nefeste saptanabilir. ^{14}C radyoaktiftir, ^{13}C radyoaktif değildir. ^{14}C testinin radyoaktif dozu düşüktür ama çocuklukta ve gebelikte kullanımı sakıncalıdır. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü %90-95'in üzerindedir. Kesin sonuç vermesi nedeniyle HP enfeksiyon durumunu belirlemek endoskopi öncesi tarama testi olarak ve eradikasyon başarısını kontrol etmek için ilk tercih yöntemdir (44). Yakın zamanda proton pompa inhibitörü (PPI), antibiyotik ve bizmut bileşikleri kullanımı yanlış negatif sonuçlara sebep olurken, ağız içerisinde bulunabilen üreaz pozitif organizmalar da yanlış pozitif sonuçlar doğurabilir (45).

Serolojik testler, nefes testine göre düşük keskinliğe sahiptir. Aktif enfeksiyonu değil de maruziyeti gösterir, antikorlar eradikasyon sonrası uzun dönem pozitif kalabildiği için tedavi sonrası kullanım için uygun değildir (45). Belirli bir bölgede kullanımından önce

bölgesel geçerlilik çalışmasının yapılması gerekir. Küçük çocuklarda kullanımı güvenilir değildir (43).

HP antijenlerinin dışkıda tayin edilmesini sağlayan testler %58-96 duyarlılık, %67-100 özgüllüğe sahiptir (45). Testlerin duyarlılık ve özgüllükleri monoklonal yöntemler ile %90'lara çıkmaktadır. Tedavi etkinliğinin belirlenmesi için kullanılacaksa 4-8 hafta beklenmesi uygundur (46).

Girişimsel tanısal yöntemler genelde tanısal olarak endoskopi yapılması gerekli olan hastalarda kullanılmalıdır. Biyopsi alındıktan sonra kültür, histoloji ve hızlı üreaz incelemesi yapılabilir. Kültür, altın standart olsa da yaygın olarak kullanılmamaktadır. Tecrübeli merkezlerde %95 başarı ile HP üretilebilmekte, antibiyotik duyarlılığı da ortaya konabilmektedir. Kültür genelde ikinci aşama tedaviye de direnç var ise yapılmaktadır (43). En sık kullanılan girişimsel test hızlı üreaz testidir. Ortamda jel veya sıvı üre ile pH indikatörü bulunur. Üreaz varlığında üre yıkılarak amonyak oluşur, renk değişikliği gözlemlenir. Bu test yakın dönemde mide kanaması ve proton pompa inhibitörü kullanımı halinde yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Bu koşullarda hem antrum hem de korpustan biyopsi almak önerilir. Histolojik yöntemler gastrit derecesi, mikroorganizma sıklığı, atrofi ve intestinal metaplazi varlığını göstererek tanıya ek faydalar sağlamaktadır. Şimdilerde ancak hızlı üreaz testi negatif ise kullanılmaktadır (47).

Tedavi: 2000 yılında Maastricht-2 konferansında HP tedavi endikasyonları belirlenmiştir (48):

Tedavinin kuvvetle önerildiği endikasyonlar:

- Duodenal ya da gastrik ülser
- MALT lenfoma
- Atrofik gastrit

- Yakın zamanda mide kanser operasyonu geçirenler
- Mide kanserli hastaların 1. derece akrabaları
- Hastanın isteği üzerine (doktoruna danışılması kaydıyla)

Tedavinin tavsiye edildiği durumlar:

- Fonksiyonel dispepsi
- GÖR hastalığı (Uzun süreli yoğun asit baskılayıcı tedavi kullanılacaksa)
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı

HP tedavisinin amacı %80'den fazla eradikasyon oranı sağlamaktır. Asit ortamda antibiyotiklerinin etkinliğinin azalması nedeniyle tedaviye asit baskılayıcı ilaçlar da eklenmektedir. İki ya da daha fazla antibiyotiğin kombine edilmesi tedavi başarısını arttırdığı gibi, direnç gelişimini de azaltmaktadır. En sık kullanılan ajanlar amoksisilin, klaritromisin, metronidazol, tetrasiklin ve bizmut bileşikleridir (43).

Amoksisilin, HP eradikasyonunda en sık kullanılan, ucuz, iyi uyum elde edilen bir ilaçtır. Antibiyotik direnci düşüktür. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder. pH bağımlı etkiye sahiptir. Ortam pH'sı yükselince bakterisidal etkisi artar.

Klaritromisin aside en dayanıklı makrolid antibiyotiktir. Bakteride protein sentezini inhibe eder. Klaritromisin direnci gün geçtikçe artmaktadır, direnç artan ilaç dozları ile engellenememektedir. Eradikasyon tedavisinde kullanılan en pahalı ilaçlardan biridir. Ağızda metalik tat oluşturmaları nedeniyle tedavi uyumunu etkileyebilmektedir.

Metronidazol, mikroaerofilik organizmalara toksik etki gösteren nitroimidazol türevidir. Bakteri içerisinde aktif hale gelir. Direnç, bakterilerde bu dönüşümü yapan nitroredüktaz enzimlerdeki değişimlerle oluşur. Amoksisilinin aksine doz artımı ile direnç aşılabilir. Direnç genelde genç bayanlarda ve jinekolojik enfeksiyonlar nedeniyle tedavi almış olanlarda gözlenir. En önemli yan etkisi alkol ile disulfiram reaksiyonu oluşturmalarıdır.

Tetrasiklin, ucuz, pH bağımsız ve etkin bir ilaçtır. Bakterilerde protein sentezini inhibe eder. Direnç nadirdir. Gebelerde ve çocuklarda kullanılması sakıncalıdır.

Bizmut bileşikleri, pH bağımsız olarak bakteri hücre duvar bütünlüğünü bozar. Şimdiye kadar direnç bildirilmemiştir (49).

Maastricht-2 konferansında ilk tedavi yaklaşımı olarak en az yedi gün PPI veya ranitidin-bizmut-sitrat (RBS) ile beraber ampisilin-klaritromisin önerilmiştir. İlk basamakta amoksisilin yerine metronidazol kullanımının başarıyı arttıracığı belirtilmişse de bunu ikinci basamak tedaviye saklamak uygun görünmüştür. İkinci basamak olarak ise PPI, bizmut, metronidazol ve tetrasiklin'den oluşan dörtlü tedavi benimsenmiştir (48).

Genel klinik uygulamalara bakıldığında birinci basamakta üçlü ampisilin ya da metronidazol içeren tedavi rejimleri ile yapılan çalışmalar yıllar içerisinde %60-80 arasında başarı tariflemektedir (50-51). Tedavide farklı PPI ajanlar kullanılması tedavi etkinliğini değiştirmemektedir (52). Klaritromisin direnci başarıyı %50, metronidazol direnci ise %37 oranında azaltmaktadır (53). 14 günlük tedavi, 7 günlük tedaviye göre %7-9 fazla başarı sağlamaktadır (54). HP enfeksiyonunun getirdiği önemli yan etkiler düşünüldüğünde kısa süreli tedavilerin maliyet-etkinlik açısından çok da uygun olmadığı anlaşılmaktadır.

RBS ile yapılan çalışmalar üçlü tedavide kullanıldıklarında PPI içeren kombinasyonlarla benzer sonuçlar elde edildiğini ortaya koymuştur (48). RBS içeren üçlü tedavilerin, PPI içeren üçlü tedavilere göre antibiyotik direncinden daha az etkilendiği düşünülmektedir (55).

Türkiye'den yapılan yayınlarda 7-14 gün süreyle PPI, klaritromisin ve amoksisilin kullanan hastalarda eradikasyon oranları %45-%63,6 arasında izlenmiştir (56,57,58)

Güncel tedavi şemaları ile başarısızlık oranının yüksek olması nedeniyle mutlaka tedavi başarısının kontrol edilmesi gerekmektedir. Antibiyotik ve bizmut bileşikleri alınması

durumunda ÜNT için 4 hafta; gaytada antijen testleri içinse 4-8 hafta sonra beklemek gereklidir.

İlk tedavide başarısızlık halinde dörtlü tedaviye geçilmesi önerilmiştir (48). Bu tedavi şu andaki en başarılı tedavidir. Özellikle geleneksel tedaviyle kötü sonuçlar elde edilen bölgelerde ilk tedavi olarak kullanımı da gündeme gelmiştir (59).

LİPOPROTEİNLER

Vücudumuza dışardan alınan yada vücudumuzda sentezlenen lipidler hidrofobik olmaları nedeniyle kanda taşınabilmeleri için taşıyıcı bir sisteme ihtiyaç duyarlar. Bu problem trigliserit (TG) ve kolesterol esterleri (KE) gibi polar olmayan maddeleri, fosfolipid (PL) ve kolesterol gibi amfipatik moleküller ve çeşitli proteinler ile birleştirip, suda çözünen yapılar oluşturarak çözülmüştür. Bu yapı grup olarak lipoprotein, yapının içerisinde yer alan proteinler ise apolipoproteinler veya apoproteinler olarak adlandırılmıştır.

Tipik bir lipoprotein yapısında TG ve KE molekülleri nonpolar lipid çekirdeği içerisinde yer alır. Etraflarında amfipatik PL ve kolesterol molekülleri polar kısımları dışa bakacak şekilde bir tabaka oluşturmuştur. Apolipoproteinlerin iç kısmı hidrofobik, dış kısmı ise polardır. Apolipoproteinlerin bir kısmı diğer lipoproteinlere serbestçe aktarılabilirken, bir kısmı da moleküle entegre olmuştur.

Apolipoproteinlerin lipoprotein yapısında görev almaları dışında başlıca üç görevi vardır. Enzim kofaktörü olarak, lipid transfer proteini olarak ve reseptörler için de ligand olarak görev yaparlar. Lipoproteinlerin yapısını içerisindeki apoproteinler belirler. Apolipoproteinler lipoproteinlerin doğru şekilde oluşmasını, dolaşım içerisindeki bütünlüğünü ve doğru adreslere ulaşmasını sağlamaktadır.

Plazmadaki lipoproteinler ultrasantrifuj yöntemiyle 4 ana gruba bölünmüştür. Bunlar şilomikron (CM), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) olarak incelenebilir. Lipid içeriğine bakılırsa, CM ve VLDL'de TG, HDL ve LDL'de ise fosfolipid ve kolesterol hakimdir.

Apolipoprotein A (Apo A) HDL'nin başlıca proteindir. Apo AI, Apo AII ve Apo AIV olmak üzere üç alt grubu vardır. Apo AI, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzim aktivatörü ve HDL reseptör ligandıdır. Apo AII'nin LCAT'ı inhibe ettiği düşünülmektedir.

Apolipoprotein B, Apo B-100 ve Apo B-48 olarak iki türüdür. Apo B-48, Apo B-100'ün amino terminalinden itibaren %48'lik kesiminden oluşur. Apo B-48 şilomikronların, Apo B-100 VLDL ve LDL'nin yapısında yer alır. Apo B-48 LDL reseptörüne bağlanma için gerekli olan karboksi ucunu içermez. Apo B-100 ve Apo E, LDL reseptörleri için ligand görevi görür.

Apolipoprotein CI, CII ve CIII lipoproteinler arasında değiştirilebilen peptidlerdir. Apo CII'nin lipoprotein lipaz (LPL) aktivatörü olduğu bilinmektedir. Apo E ise VLDL ve HDL'de saptanmıştır, kalıntı (remnant) reseptörü için ligand olduğu ortaya konmuştur (60).

Lipoprotein metabolizması: Şilomikronlar diyetle alınan lipidleri karaciğere taşımakla, VLDL ise karaciğerden organlara TG taşımakla yükümlüdür. Her ikisi de dolaşımdayken HDL'den KE, Apo E, ve Apo C'yi alır. Dolaşımda endotelde yer alan LPL ile TG'lerin %90'ı yıkılır. CM ve VLDL kalıntıları (IDL, orta yoğunlukta lipoprotein) oluşur. Karaciğerde LPL yerine hepatik lipaz yer alır. Hepatik lipaz, CM kalıntıları yıkımında ve HDL metabolizmasında rol oynar. CM kalıntıları ve IDL, lipoliz sırasında Apo C'yi kaybederler ama Apo E'yi taşımaya devam ederler. Şilomikron kalıntıları dolaşımdan karaciğerde Apo E'ye özgül, "LDL reseptörüne benzer protein (LRP)" ile temizlenir.

VLDL kalıntıları ise iki ayrı şekilde metabolize olabilir. %60-70'i Apo B-100 ve Apo E'ye özgül LDL reseptörleri ile karaciğere alınabilir ya da hepatik lipaz etkisiyle kalan trigliseritleri de kaybederek sadece KE taşıyan forma, yani LDL'ye dönüşür.

LDL sadece Apo B-100 taşır. LDL'nin %75'i karaciğerde geri kalan kısmı ise diğer dokularda reseptör aracılı olarak yıkılmaktadır. Serumdaki LDL düzeyini, karaciğerde üretilen VLDL miktarı ve VLDL kalıntıları ile LDL'nin kandan temizlenme hızı belirler (61).

HDL karaciğer ve ince barsakta sentezlenir. İnce barsak kökenli HDL'de sadece Apo A bulunur, Apo C ve Apo E sonradan karaciğer HDL'sinden sağlanır. Yeni oluşan HDL

fosfolipid, kolesterol ve apoproteinler içeren disk şeklinde bir yapıdadır. LCAT aktivitesi ile serbest kolesterol, kolesterol esterine dönüşür. İçinde biriken CE nedeniyle HDL küresel bir yapı almaya başlar. Küre biçimindeki en küçük formuna HDL₃ adı verilir. HDL, LCAT aktivitesi ile daha da şişkin hale gelir. Buna da HDL₂ denir. Normalde serumda her bir HDL₂'ye karşın, 2-3 adet HDL₃ bulunur. HDL₂'nin kolesterol esterlerinden zengin alt tipi HDL_{2a} iken, bu tip CETP aktivitesi ile trigliseritten zengin lipoproteinler ile KE ve TG değişimi yapar. Sonuçta ortaya çıkan HDL_{2b}, trigliseritten zengindir, trigliserit içeriği hepatic lipaz tarafından yıkılır. Tekrar HDL₃ elde edilir. HDL konsantrasyonu plazma TG konsantrasyonu ile ters, LPL aktivitesi ile doğru orantılıdır. Bu durum LPL aktivitesiyle TG'den zengin lipoproteinlerin yıkılımı sırasında ortaya çıkan Apo AI ve fosfolipidlerin birleşerek HDL₂ oluşturmasına bağlı olabilir (60,61).

LDL: Ateroskleroz patofizyolojisinde lipoproteinlerin ve özellikle LDL-kolesterol düzeylerinin çok önemli olduğu bilinmektedir. Aterosklerozun inflamatuvar bir bozukluk olduğu ve bu süreci başlatan hadisenin de, plazmada artan LDL düzeyleri sonucu, arter duvarında LDL birikimi olduğu görüşü geçerlilik kazanmıştır. Biriken LDL oksidasyon, agregasyon, lipoliz gibi mekanizmalar ile modifiye olduktan sonra inflamasyonu tetiklemekte ve ilerlemesini sağlamaktadır (62). Okside LDL partikülleri, monosit kemoatraktör protein (MCP-1) aracılığıyla monositleri bölgeye toplayıp, makrofajlara farklılaşmalarını sağlarlar. Makrofajların modifiye LDL'leri fagosite etmesi, köpük hücrelerine dönüşmelerine sebep olur. Makrofajlar da salgıladıkları TNF- α , IL-1 gibi sitokinler aracılığıyla endotelde adezyon molekül sentezini artırır ki bu durum makrofaj sayısını ve inflamasyonu daha da arttıracaktır. Zamanla metalloproteinazlar ve büyüme faktörlerinin de salgılanması, proliferasyon, matriks dejenerasyonu ve kararsız plak oluşumuna yol açacaktır (63).

Yapılan pek çok birincil ve ikincil koruma çalışmalarının ışığında güncel tedavi kılavuzları LDL kolesterol düzeyini asıl tedavi hedefi olarak göstermektedir (64). Yakın zamanlı klinik çalışmalar ile LDL kolesterolü etkin olarak düşürmekle aterosklerozun yavaşlatılabileceği gösterilmiştir (65).

Ateroskleroz riskini sadece LDL düzeyi değil aynı zamanda bileşimi de belirlemektedir. LDL yoğunluk bakımından LDL I, LDL II ve LDL III olarak adlandırılan alt gruplara ayrılır. LDL I ve LDL II daha büyük ve yoğunluğu daha düşük iken, LDL III daha küçük ve yoğundur. LDL III, trigliseritten zengin lipoproteinler ile LDL arasında, kolesterol ester nakil proteini (CETP) aracılığıyla yapılan değişim sonrası, LDL'nin hepatik lipaz ile yıkılması sonucu oluşur (61). LDL partikülleri elektroforez sonrası incelendiğinde yoğunluğu düşük partiküller "Patern A'yi" ve yoğun moleküller ise "Patern B'yi" oluşturur (66). Patern B'nin trigliserit düzeyi 1,5 mmol/l'tnin (133 mg/dl) üzerine çıktığı durumlarda gözleendiği, küçük yoğun LDL partikülleri içerdiği gözlenmiştir. Plazma trigliserit düzeyi 1,5 mmol/l'tnin üzerine çıktığında VLDL ile LDL I ve II arasındaki lipid transferi LDL'yi hepatik lipaz açısından uygun bir substrat haline getirir. Kadınlarda hepatik lipaz aktivitesi, erkeklerden düşüktür. Bu nedenle Patern B nadir izlenir. Buna rağmen gebelik sırasında TG yükselmesine ikincil olarak LDL III'ün yükseldiği ortaya konmuştur. Bir çalışmada koroner arter hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında LDL I ve II konsantrasyonunun farklı olmadığı, LDL III'ün koroner arter hastalığında iki kat sık izlendiği ve 100 mg/dl'yi aştığında riski 7 kat arttırdığı saptanmıştır (67).

Küçük yoğun LDL molekülleri (LDL III, sdLDL), çapça büyük LDL'lere nazaran, daha kolay okside olur ve LDL reseptörlerine daha düşük afinite ile bağlanır. Bu durumda dolaşımdan temizlenme zamanları azalır. Çaplarının küçük olması arter duvarlarına daha kolay girmelerini sağlar. Bütün bu özellikleri aterojenik potansiyellerini arttırmaktadır (68).

Yapılan klinik çalışmalarda sdLDL'nin, koroner arter hastalığı riskini LDL'den daha kuvvetli olarak belirleyebildiğine dair kanıtlar mevcuttur (69).

HDL: HDL'nin koroner arter hastalığı ile ters ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. ATPIII (erişkin tedavi paneli III) HDL kolesterol düşüklüğünü koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak kabul etmiştir (70). Yapılan çalışmalarda HDL-kolesterol düzeyini 1 mg/dl yükseltmenin koroner riski %3 oranında azalttığı gösterilmiştir (71). Yakın zamanda yapılan VA-HIT çalışmasında HDL ve LDL düzeyleri düşük koroner arter hastalarında gemfibrozil verilmesinin, LDL düzeyinde değişme olmaksızın koroner olayları anlamlı ölçüde azalttığı ortaya konmuştur (72).

HDL, LDL'nin başlatmış olduğu inflamasyon döngüsünü birçok noktada durdurur. En iyi bilinen etkisi “ters yönde kolesterol taşınması” (RCT) ile arter duvarından kolesterol taşıyarak köpük hücrelerinin oluşumunu engellemesidir. Ayrıca LDL'nin okside olmasını engeller. Bunu taşıdığı paraoksanaz enzimi ve Apo AI ve AII'nin intrinsik antioksidan etkisiyle sağlamaktadır. HDL, endotel hücrelerinin adezyon molekülü sergilemesini engeller, tromboza yatkınlığı azaltır, apoptozu engeller. Arter duvarında düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Bütün bu etkiler niçin koruyucu olduğunu ortaya koymaktadır (63).

Ters yönde kolesterol taşınması (RCT): RCT dokulardan kolesterol ve kolesterol esterlerinin alınarak karaciğere ve kolesterole gereksinim duyan diğer organlara taşınması sürecidir. Apo AI aracılı kolesterol taşınmasında rol alan reseptör, ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A-1 (ATP binding cassette transporter A-1, ABCA-1) yakın zamanda bulunmuştur (73). Yine yakın zamanda ABC protein ailesinde yer alan yeni bir reseptör olan ABCG-1 tanımlanmıştır. ABCG-1 makrofajlardan olgun HDL'ye kolesterol transferinde rol alırken, ABCA-1'nin ise Apo AI'e kolesterol ve fosfolipid transferinde gerekli olduğu ortaya

konmuştur. Bu iki reseptörün gen aktivasyonu karaciğer X reseptörü (Liver X receptor, LXR) etkisiyle düzenlenmektedir. Her iki reseptör aracılığıyla, doku lipid homeostazı sağlanmakta ve aşırı kolesterol yıkım ve atılım amacıyla karaciğere dönmektedir (74). HDL karaciğere geldiğinde avcı reseptör - BI (scavenger receptor B-1, SR-BI) aracılığıyla sağlanan endositoza uğrar. LDL partikülleri reseptör aracılı endositozla direkt olarak lizozomlarda yıkılırken; SR-BI aracılı endositozda “seçici lipid alımı (uptake)” gerçekleşir, Apo A partikülleri tekrar ekzositozla dışarı verilir (75). Güncel bilgiler sabit HDL düzeyinden ziyade, süregelen RCT düzeyinin HDL koruyuculuğunu belirlemekte daha etkin olduğunu düşündürmektedir (76).

Düşük HDL Kolesterol: HDL’yi düşüren pek çok faktör vardır. Sigara tüketimi, fiziksel hareketsizlik ve obezite önde gelen çevresel nedenlerdir. Trigliserit yüksekliği, tip 2 DM, aşırı karbonhidrat tüketimi ve bazı ilaçlar (β -blokörler ve steroidler) HDL düşüklüğüne yol açmaktadır. HDL düzeyi, %50 oranda yukarıdaki faktörlerle, %50 oranında da genetik olarak belirlenir (70). Genetik faktörlerden biri de hepatik lipaz aktivitesidir. Türkler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda HDL düzeyinin batı toplumlarına nazaran düşük olduğu saptanmıştır (77). Yine trigliserit düzeyleri normal Türk toplumunda yapılan bir çalışmada hepatik lipaz aktivitesinin batılı toplumlara göre %20-30 oranında yüksek olduğu ve bunun HDL düşüklüğünün bir sebebi olabileceği vurgulanmıştır (78).

Non-HDL Kolesterol: Hipertrigliserideminin koroner arter hastalığı riski üzerine bağımsız etkisi halen tartışılmakla beraber trigliserit yüksekliğinin plazma lipoproteinlerinde yüksek risk profili yarattığı gösterilmiştir. TG yüksekliği sdLDL oranını arttırır. Trigliseritten zengin HDL’nin lipolizi sonucu daha küçük HDL partikülleri oluşur, bunlar dolaşımında daha çabuk temizlenir ve sonuçta HDL konsantrasyonu düşer. Artmış TG ve sdLDL ile düşük HDL’nin oluşturduğu bu tabloya “aterojenik lipid profili” adı verilmiştir. Bu profil metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus ile yakından ilişkilidir (79).

TG yüksekliği durumunda artan, VLDL kalıntılarının aterojenik olduğu herkesçe bilinmektedir. Bu nedenle trigliserit yüksekliği durumlarında VLDL + LDL anlamına gelen non-HDL kolesterol'ün risk belirlemede kullanımı oldukça mantıklıdır. Non-HDL kolesterol, toplam kolesterolden HDL'yi çıkartarak elde edilir. Apo B içeren tüm lipoproteinlerin düzeyini yansıtır. Apo B ile korelasyonunun yüksek olması nedeniyle ölçümü zor ve yaygın olmayan Apo B yerine, non-HDL kullanımı öne çıkmıştır. LDL ölçümü TG değerinden etkilenirken, non-HDL kolesterol tokluk halinde güvenilir olarak ölçülebilir. Bu sebeplerle ATP III kriterlerinde, TG düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde olan kişilerde, LDL'den sonraki tedavi hedefi olarak "non-HDL kolesterol" belirlenmiştir (70).

Apolipoprotein AI: HDL'nin ana apoproteinidir. HDL'nin ters yönde kolesterol taşınması, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin hepsinde Apo AI rol oynar. Bu sebepten ötürü kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde kullanımı önerilmiştir (80). Luc ve arkadaşları prospektif kohort çalışmasında ApoAI'in HDL'den daha kuvvetli risk belirteci olduğunu ortaya koymuşlardır (81). Francis ve arkadaşları ise epidemiyolojik bir çalışmada, major risk faktörü olmayan hastalarda düşük Apo AI'in HDL'den bağımsız olarak koroner arter hastalığı riskini arttırdığını göstermişlerdir (82). Yakında yapılan bir meta-analizde ApoAI düşüklüğü ile koroner arter hastalığı arasında 1,62 oranında (%95 güvenlik aralığı 1,43-1,83) nisbi risk bulunmuştur (83).

Apolipoprotein B: Dolaşımdaki LDL, VLDL ve IDL'de birer adet Apo B yer alır. Toplam Apo B aterojenik parçacık yükünü belirtir. Çoğunlukla Apo B'nin %90'ı LDL'de yer alır. Düşük-normal LDL düzeyleri olmasına rağmen yüksek Apo B varlığı sdLDL parçacıklarının sayıca arttığına işaret edebilir. Bu durumda LDL risk belirteci olarak yetersiz kalacaktır (84). Apo B düzeylerinin koroner hadise riskini, LDL ve non-HDL kolesterolden daha iyi belirlediğini gösteren kanıtlar mevcuttur (85).

Yakın zamanda ortaya çıkan bir risk belirteci Apo B /Apo AI oranıdır. Apo B'nin aterojenik, Apo AI'in de koruyucu etkileri göz önüne alınarak kardiyovasküler riski bu oranın daha iyi belirleyeceği düşünülmüştür. Apo B/ Apo AI oranı ile kardiyovasküler hadise sıklığını irdeleyen çalışmalarda, bu oranın geleneksel lipid parametrelerinden ve lipid oranlarından üstün olarak kardiyovasküler riski belirleyebileceği gösterilmiştir (86). Ancak halihazırdaki tedavi kılavuzları LDL kolesterolü hedef aldığından rutin kullanımı için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (87).

Lipoprotein(a): Lipoprotein(a) [Lp(a)], LDL'ye oldukça benzeyen bir lipoproteindir. Her bir lipoprotein(a)'da, LDL'de olduğu gibi kolesterol esterinden zengin lipid çekirdeği ve bir molekül Apo B-100 mevcuttur. Bu yapıya ek olarak insandaki en polimorf proteinlerden biri olan apolipoprotein(a) [Apo(a)] içerir. Apo(a) diğer lipoproteinlerden karbonhidratlardan zengin hidrofilik yapıda olması ve amfipatik zincir içermemesi ile ayrılır. Apo(a) ile Apo B disülfid bağıyla bağlıdır. Lp(a) seviyelerinin LDL düzeyiyle ilişkin olmadığı, Apo(a)'nın Apo B ile LDL reseptörü arasındaki ilişkiyi bozarak yıkımı azalttığı düşünülmektedir. Bu nedenle kan düzeyi reseptör düzeyi ile belirlenen LDL'nin aksine, Lp(a) düzeyi, Apo(a) sentez hızına bağlıdır. Bu sebeple Lp(a) yaş, cinsiyet ve çevresel faktörlerden pek etkilenmezken kalıtsal özelliklere bağlıdır (88).

Apo(a) genetik polimorfizm gösterir. Plazminojen ile benzerlik göstermektedir. Apo(a) yapısında tekrarlayan yapılar nedeniyle farklı moleküler ağırlıklara sahiptir. Apo(a) büyüklüğü ile Lp(a) arasında ters ilişki saptanmıştır. Küçük Apo(a) yüksek Lp(a) düzeyleri ile ilişkili saptanmıştır. Her kişide iki allel olması nedeniyle, kişideki Lp(a) düzeyinin farklı boyutlarda iki Lp(a)'nın toplamı olduğu da bilinmektedir (89).

Lp(a) ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi irdeleyen pek çok çalışmada Lp(a)'nın bağımsız bir risk belirteci olabileceği ortaya konmuştur (90). Lp(a) aterosklerotik

plaklarda yoğun olarak bulunur (91). Fibrinojen ile yapısal yakınlığı olduğu bilinen Lp(a)'nın fibrinolizi inhibe ettiği ve koagülasyona yatkınlık yarattığı izlenmiştir (92). Sonuç olarak bu özellikleri ile Lp(a)'nın ateroskleroz sürecinde negatif yönde etki yaratması muhtemeldir.

Ölçüm yöntemlerinin standart hale gelmemiş olması, toplumsal değerlerin ortaya konmamış olması ve özellikle de düzeylerini düşürücü tedavinin etkin olmamasına bağlı olarak Lp(a) düzeyinin rutin olarak risk belirlemede kullanımı halen yaygın değildir. Sadece niasin ve menopoza sonrası östrojen tedavisi ile düzeylerinde düşme izlenmiştir, statinler etkisizdir. Yine de seçilmiş kişilerde yüksek Lp(a) düzeylerinin, geleneksel risk faktörleri ile birlikte değerlendirilip tedaviyi düşük LDL hedefleyecek şekilde etkilemesi mümkündür (70).

Helicobacter ve Kardiyovasküler Sistem: Son zamanlarda aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu ve sürecin her aşamasında inflamasyonun devam ettiği görüşü yaygınlık kazanmıştır. Sitokinler, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının, inflamasyon şiddetini ve dolayısıyla majör kardiyak olay sıklığını belirleyebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (2).

Helicobacter toplumun yaklaşık yarısını tehdit eden, kronik enfeksiyona yol açan bir bakteridir. 1994 yılında Mendall ve arkadaşlarının Helicobacter seropozitifliği ve koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğunu bildiren ilk yayından bu yana çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (93-94).

HP enfeksiyonu ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen 288 hasta ve 704 yaş ve cinsiyet uyumlu hastayı içeren toplum tabanlı bir çalışmada HP seropozitifliği ile koroner arter hastalığı orta derecede bir ilişki saptanmıştır (95). Gunn ve ark. miyokard enfarktüsü (MI) sonrası HP ve CagA seropozitifliğini değerlendirmiştir. HP seropozitifliği MI riski üzerine etkisizken, CagA pozitifliğinin etkisi anlamlı bulunmuş ve ilişki yaş azaldıkça daha da kuvvetlenmiştir (96). Geniş ölçekli, prospektif bir toplum çalışmasında HP virulansı

ve inflamasyon belirteçleri ile karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişki incelenmiş, CagA pozitifliğinin kişilerde intima media kalınlığını arttırdığını ortaya koymuşlardır (97). HP eradikasyonunu değerlendiren bir çalışmada Kowalski, eradikasyonun perkütan koroner girişim sonrası lümen çapı azalmasını azalttığını göstermiştir (98).

Ridker ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında 445 MI sonrası hasta ve 445 sağlıklı gönüllü yaklaşık 9 yıl süreyle izlenmiş, HP ile MI arasında ilişki saptanmamıştır (99). Benzer bir vaka kontrol çalışmasında CagA seropozitifliğinin miyokard enfarktüsü ile ilişkili olduğu ancak bu ilişkinin yaş, cinsiyet, sigara, kardeş sayısı ve sosyoekonomik düzey göze alındığında kaybolduğu izlenmiştir (100).

Son dönemlerde aterosklerotik plaklarda HP DNA'sının varlığı ve sağlam Helicobacter gösterilmiştir (101). Anti-CagA antikorlarının endotel hücreleriyle çapraz tepkimeye girdiği ortaya konmuş (102), ve özellikle yine CagA pozitif suşlarda artmış inflamatuvar yanıt ve hızlanmış ateroskleroz gözlenmiştir (97).

Yapılan yayınlar değerlendirildiğinde, bu çalışmalardaki çalışma dizaynı, hasta heterojenitesi, koroner arter hastalığının farklı durumlarının değerlendirilmesi nedeniyle Helicobacter ile koroner arter hastalığı arasında nedensel bir ilişki tam anlamıyla ortaya konamamıştır (103). Bu konuda hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

III. YÖNTEM ve ARAÇLAR

Çalışma Nisan 2005- Haziran 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Gastroenteroloji anabilim dallarınca yürütülmüştür. Çalışmamız tek merkezli, prospektif kontrollü bir çalışmadır.

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmalar ile başvuran, üst gastrointestinal sistem endoskopisinde gastrit saptanan ve hızlı üreaz testi pozitif olan, erişkin yaş grubunda hastalar alındı.

Dışlama Kriterleri: Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı.

- Antilipidemik ilaç kullanımı
- Ailevi hiperlipidemi
- Sedanter yaşam
- Diyet yapma
- Diabetes Mellitus
- Kollajen doku hastalıkları
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalığı
- Nefrotik sendrom
- Hipotiroidi
- Gebelik varlığı
- Pernisyöz anemi
- Geçirilmiş mide cerrahisi
- Son bir ay içerisinde bizmut, antasit, H₂ reseptör antagonisti, proton pompa inhibitörü, sukralfat, ve mizoprostol kullanılması

Çalışma Planı: Endoskopisinde HP gastriti saptanan 41 hasta onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Hastalarda HP varlığı hızlı üreaz testi ile ortaya kondu. Hastaların hipertansiyon, ailede prematür ateroskleroz öyküsü, alkol ve sigara kullanımı kaydedildi. Bazal tam kan sayımı, kan biyokimyası, lipid profili ve apoproteinlerine bakıldı. CagA tespiti için kan alınıp santrifuj sonrası saklandı. HP eradikasyonu amacıyla 14 gün, günde iki kez amoksisilin 1gr, klaritromisin 500 mg. ve lansoprazol 30 mg. tedavisi başlandı. Takiben hastalara 14 gün süreyle günde bir kez lansoprazol 30 mg. verildi. Lansoprazol kesildikten 8-12 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak lipid profili ve apoproteinler tekrar değerlendirildi. Hastaların lipid düşürücü tedavi kullanmadıkları kontrol edildi. Tedavi başarısı üre nefes testi ile değerlendirildi. Nefes testi pozitif olan hastalara dörtlü eradikasyon tedavisi verildi.

Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi: Endoskopik inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bölümü endoskopi laboratuvarında, fiberoptik endoskoplar kullanılarak yapıldı. Endoskopik işlem sırasında hızlı üreaz testi için antrum ve korpustan birer adet biyopsi örneği alındı. Hızlı üreaz testi için, üre içeren ve reaktifi fenol kırmızısı olan hpfast testi (GI Supply, duyarlılık %90, özgüllük %99) kullanıldı (104). Alınan biyopsi materyali üre içeren ortama konuldu. Yirmi dört saat sonra renk değişimi olup olmadığı kontrol edildi. Sarı renkten eflatun renge dönüşüm halinde HP pozitif kabul edildi.

¹⁴C Üre Nefes Testi : Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Hastalar proton pompa bileşikleri ve antibiyotik kullanıyorlarsa bunlar bir ay önce kesildi. Bir gecelik açlıktan sonra ¹⁴C-üre/sitrat karışımı içeren kapsül (Helicap, Noster System AB, duyarlılık ve özgüllük >%95) 50 ml su ile içirildi (105). Hastalar 10 dakika sonra Heliprobe kartuş sistemine 3-4 dakika solutuldu. Kartuş Heliprobe analizör sayacında okutuldu. 25 sayım/dakika (count per minute, cpm) ve altı değerler grade 0, 25-50 cpm arası

grade 1, >50 cpm grade 2 olarak değerlendirildi. Sonuçta grade 0 ise eradikasyon başarılı, grade 1 ve 2 durumunda ise eradikasyon başarısız kabul edildi.

Laboratuvar Testleri: Hastaların kolesterol, HDL ve trigliserit değerleri Aeroset (ABBOTT) otoanalizöründe hazır kitler kullanılarak çalışıldı. VLDL ve LDL düzeyleri ise Friedewald yöntemi ile hesaplandı. Apo AI, Apo B ve lipoprotein(a) serum düzeyleri BN ProSpec (Dade-Behring) nefelometre cihazında analiz edildi.

CagA: Serum CagA immunoglobulin-A düzeyleri Dia-Pro (Milano) kitleriyle enzim immünoassay metodu ile çalışıldı. Sonuçlar ünite/ml (arbitrary units per mililiter, arb/ml) cinsinden kantitatif olarak belirtildi. CagA >5 arb/ml ise pozitif kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme: Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 versiyonu ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel değerlendirmede kategorik veriler için frekans dağılımı, sürekli veriler için ise aritmetik ortalama \pm standart sapma kullanıldı. Verilerin normal dağılım uygunluk analizi için Kolmogorov-Smirnow testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun değişkenlerde t testi, normal dağılıma uygun olmayan değişkenlerde ise Wilcoxon signed ranks testi kullanıldı. Tüm analizler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 20-57 yaşlar (38 ± 9) arasında, 28'i kadın (%68,3), 13'ü (%31,7) erkek olmak üzere 41 hasta alındı. İki hastada hipertansiyon (%4,9), 11 hastada sigara (%26,8), 13 hastada da ailede prematür ateroskleroz öyküsü (%31,7) mevcuttu. Hiçbir hastada alkol kullanım öyküsü yoktu.

Hastaların endoskopi tanılarına bakıldığında 14 hastada antral gastrit (%34,1), 24 hastada pangastrit (%58,6), 3 hastada duodenal ülser (%7,3) saptandı.

Tedavi sonrası hastalar ortalama $15.6 \pm 5,2$ hafta sonra kontrol edildi. Hastaların 27'sinde üre nefes testi ile (% 65,9) eradikasyon başarılı, 14'ünde (%34,1) eradikasyon başarısız saptandı. Hastaların CagA serolojisi incelendiğinde 14 hastada (%34,1) CagA pozitif, geri kalanlarda CagA negatif bulundu.

HP eradikasyon tedavisi başarılı olan grup “ *Grup I* ”, başarısız olan grup ise “ *Grup II* ” olarak adlandırıldı. Grup I ve II arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-I).

Tablo -I: Vakaların Demografik Özellikleri

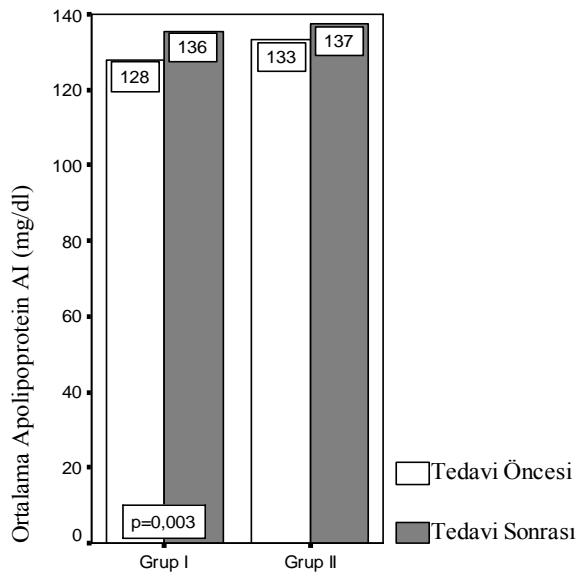
	Grup I (n=27)	Grup II (n=14)	P değeri
Yaş	39,6± 7,1	36,3±9,8	0,270
Kadın /Erkek Cinsiyet	17/10 (%63/37)	11/3 (%78,6/21,4)	0,321
Hipertansiyon	1 (%3,7)	1 (%7,1)	0,638
Aile Öyküsü	7 (%25,9)	6 (%42,9)	0,281
Sigara	7 (%25,9)	4 (%28,6)	0,861
CagA Pozitifliği	8 (%29,6)	6 (%42,9)	0,410

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası lipid profili ve apoprotein değerleri aşağıdadır (Tablo -II).

Tablo-II: Grup I ve II'nin tedavi öncesi ve sonrasında lipid profili ve apolipoprotein düzeyleri

	Grup I (n=27)		P değeri	Grup II (n=14)		P değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Kolesterol	177,8 ± 4,5	177,4 ± 31,8	0,906	188,5 ± 32,6	195,1 ± 42,8	0,308
HDL	47,2 ± 9,0	46,9 ± 9,0	0,874	49,0 ± 11,4	50,4 ± 8,3	0,572
LDL	110,2 ± 26,9	111,0 ± 28,0	0,851	117,1 ± 27,6	118,1 ± 28,5	0,854
VLDL	20,3 ± 10,3	21,3 ± 13,0	0,547	22,1 ± 9,6	26,5 ± 20,2	0,215
TG	102,2 ± 51,3	106,6 ± 65,2	0,598	110,9 ± 47,9	127,0 ± 106,0	0,414
Apo AI	127,8 ± 21,3	135,6 ± 20,9	0,003*	133,1 ± 21,6	137,3 ± 11,1	0,353
Apo B	88,4 ± 23,2	89,19 ± 24,4	0,717	96,7 ± 28,1	97,8 ± 27,8	0,374
Lp (a)	17,5 ± 10,4	18,5 ± 12,2	0,121	21,8 ± 12,3	20,0 ± 14,2	0,296

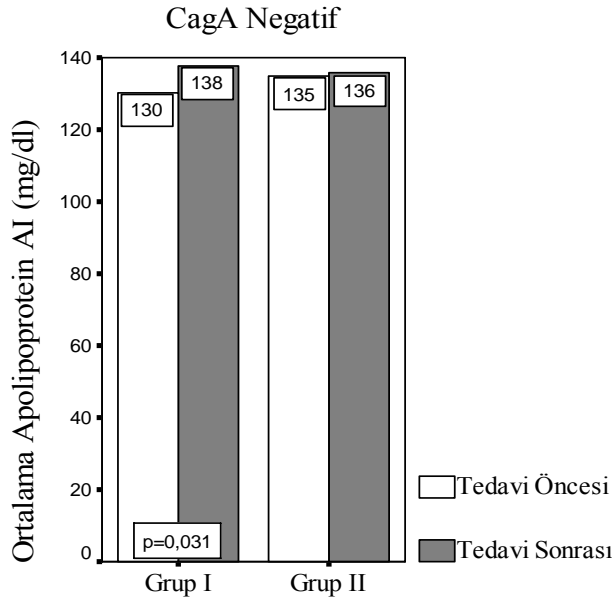
Grup I'de tedavi sonrası apolipoprotein AI düzeylerinde ortalama 7,8 mg/dl ($127,8 \pm 21,3$ 'ten $135,6 \pm 20,9$ 'a) artış izlendi (Şekil-I). Grup I hastalarında diğer parametrelerde veya grup II sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı.



Şekil I- Grup I ve II' de tedavi öncesi ve sonrasında Apolipoprotein AI düzeyleri

CagA düzeyleri eradikasyon önce ve sonrasında değerlendirildiğine Grup I'de CagA düzeylerinde anlamlı düşüş izlenirken ($324 \pm 29,4$ 'e karşı $220 \pm 16,9$, $p=0,017$) Grup II'de CagA düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi.

Tedavi sonrası lipid profili ve lipoprotein düzeylerine başlangıç CagA etkisi incelendiğinde Grup I'de CagA negatif alt grupta Apo AI'in anlamlı derecede arttığı ($130,3 \pm 20,8$ 'den $137,7 \pm 20,7$ 'ye $p= 0,031$) (Şekil-II) ancak bu etkinin CagA pozitif grupta izlenmediği görüldü ($p=0,069$).



Şekil-II : CagA negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında Apolipoprotein AI düzeyleri

Tedavinin Apo B/Apo AI oranına etkisi de değerlendirildi. Grupların başlangıç değerleri ve tedavi sonrası değişimleri arasında fark saptanmadı (Tablo -III).

Tablo -III: Grup I ve II'nin tedavi öncesi ve sonrasında Apo B/AI oranları

	Grup I (n=27)		P değeri	Grup II (n=14)		P değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Apo B/AI oranı	$0,71 \pm 0,22$	$0,67 \pm 0,22$	0,079	$0,76 \pm 0,36$	$0,71 \pm 0,24$	0,304

V. TARTIŞMA

Ateroskleroz patogenezinde enfeksiyonun rolü halen tartışma konusudur. Enfeksiyon etkenlerinin direkt olarak endotel hücrelerini etkilemesi sonucu oluşabilecek hasarın yanında, indirekt olarak sitokin, fibrinojen ve akut faz reaktanlarının artması ve çapraz immün tepkimelerle ateroskleroz sürecini etkileyeceği düşünülmüştür (106).

HP enfeksiyonunun sindirim sistemi dışında da etkilerinin olabileceği uzun zamandır düşünülmektedir. Bu etkilere sebep olarak:

- Lokal inflamasyonun sistemik etkiler doğurabilmesi,
- HP enfeksiyonun çocukluk çağında başlayıp yıllarca sürmesi,
- Uzun süreli enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkan immün ve inflamatuvar cevabın hem lokal hem de uzak organlarda etki yarattığının ortaya konmasının olduğu düşünülmüştür (107).

HP enfeksiyonunun koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştıran epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (94-103). Buna rağmen kronik enfeksiyonun, koroner arter hastalığı risk faktörlerinden lipid profili üzerine etkisi olabileceği düşünülmüş, ilk yayınlar enfekte kişilerde kolesterol yüksekliği ve HDL düşüklüğü olduğunu ortaya koymuştur (4).

1998 yılında o zamana kadar yapılan çalışmaları toplayan, yaklaşık 10.000 hasta içeren, bir meta-analiz yayınlanmış, HP seropozitifliğinin vücut kitle indeksinde (VKİ) artış ve HDL- kolesterolde düşüş ile ilişkili olduğu, kolesterol, CRP, fibrinojen, kan basıncı ve lökosit sayısı ile ilişkisinin olmadığı rapor edilmiştir (108). Finlandiya’da 880 erkekte yapılan bir araştırmada HP seropozitif kişilerde yaş, sosyal sınıf, VKİ ve sigara içimine göre düzeltildiğinde dahi, normal bireylere göre artmış kolesterol ve trigliserit düzeyleri tespit edilmiştir (109). HP, sitomegalovirüs ve chlamydia pneumonia enfeksiyonları ile lipid profili

ilişkinin araştırılan bir çalışmada HP enfeksiyonunun azalmış HDL, Apo AI düzeyleri ve artmış Apo B ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sitomegalovirüs ve chlamydia ile böyle bir ilişki ortaya konamamıştır (110).

Batı ülkelerinde yapılan bu çalışmalardan sonra HP seropozitifliği ile kardiyovasküler risk faktörlerini irdeleyen 1650 kişilik bir çalışma da Japonya'da yürütülmüştür. HP seropozitif bireylerde HDL'nin daha düşük olduğu izlenmiştir (111). Yaklaşık 60.000 kişi içeren şimdiye kadarki en büyük HP çalışması, Kore'de yapılmıştır. Bu çalışmada lipid profili, CRP ve HP ilgisi araştırılmış; HP seropozitifliğinin yüksek kolesterol, LDL ve Apo B ile düşük HDL ve Apo AI yarattığı izlenmiştir. HP ile CRP arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmanın ilginç bir yönü de lipid profil değişikliklerinin HDL düşüklüğü dışında peptik ülser ile ilgisinin saptanmamış olmasıdır. Bu da HP enfeksiyonuna bağlı gelişen düşük düzeyde inflamasyonun dahi aterosklerotik lipid profili oluşturabileceğini düşündürmektedir (112).

Hayvan deneylerinde TNF- α 'nın LPL aktivitesini, enzim sentezini inhibe ederek azalttığı ortaya konmuştur (113). Ardından yapılan araştırmalarda, TNF- α enjeksiyonun trigliserit düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Enfeksiyonlar, kanser ve travma gibi insülin direncinin arttığı durumlarda TNF- α 'nın yüksek olduğu gözlenmiştir (114). Bu bilgiler enfeksiyonların trigliserit yüksekliğine ve ikincil olarak da HDL düşüklüğüne yol açabileceğini düşündürmektedir.

HP enfeksiyonu ile CagA serolojisini birlikte değerlendiren iki çalışmadan birincisinde Parente ve arkadaşları, semptom tariflemeyen 494 kişide lipid parametreleri, CagA ve HP seropozitifliği arasında ilişki saptayamamıştır (115). İkinci çalışmada Chimenti ve arkadaşları, ise CagA pozitiflerde lipid parametrelerinde değişiklik saptamazken, CagA negatif deneklerde kolesterol, LDL, ve Kol/HDL'de artış ve Lp(a)'da düşme izlemiştir (116).

HP enfeksiyonuyla aterojenik lipid profili ortaya çıktığının gözlenmesinden sonra eradikasyon tedavisinin etkisi araştırılmıştır. Tip 1 diabetik 22 hastada HP eradikasyon tedavisi sonrası HDL’de artış; Lp(a), CRP ve trombin-antitrombin komplekste azalma izlenmiştir (117). Yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada ise, duodenal ülseri olan 87 hastada eradikasyondan bir yıl sonra, HDL kolesterolde %24,7, Apo AI’de %9,0 ve Apo AII’de %11,7 artış izlenmiştir (5). Tedavi sonrası kolesterol, trigliserit ve Apo B’de de artış ortaya çıkmıştır. HP eradikasyonu sonrası lipid profili ve CRP değişimini değerlendiren bir çalışma da, Türkiye’de yapılmış, tedavi sonrası HDL’de artma, CRP’de düşme izlenmiştir (118).

Biz çalışmamızda bilinen sistemik hastalığı olmayan, genç yaşta ve düşük riskli hastalarda HP eradikasyon tedavisi uyguladık. Tedavi sonrasında eradikasyon başarısını değerlendirerek, eradikasyonun CagA negatif ve pozitif suşlarda, lipid profili ve apoproteinler üzerine etkisini ölçmeyi planladık. Bu çalışma, tıbbi literatürde HP eradikasyonu ile CagA ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Eradikasyon hastaların %66’sında sağlandı. Bu durum, ülkemizde amoksisilin, klaritromisin ve lansoprazol üçlü tedavisiyle elde edilen yakın zamanlı sonuçlarla uyumludur (56,57). Tedavi başarısındaki düşmenin antibiyotik direncine bağlı olduğu düşünülmektedir. Türkiye’de 2000 yılında yapılan bir çalışmada klaritromisin direncinin %9,8 olduğu saptanmıştır, amoksisilin direnci saptanmamıştır (119). Direnç, ülkemizdeki kontrolsüz antibiyotik tüketimine bağlı olarak gün geçtikçe artmaktadır. 2005 yılında yapılan bir araştırmada ise klaritromisin direncinin %24,2’ye çıktığı gösterilmiştir (120).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızda HP eradikasyonu sonrası Apo AI düzeylerinde %6 oranında artış izlendi. Kolesterol, HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların ortak noktası,

HP enfeksiyonunun HDL kolesterol düzeyini düşürdüğüne ortaya konmasıdır. Eradikasyon çalışmalarında da genel olarak dikkati çeken bulgu HDL kolesterol düzeylerinde artış olmasıdır. Eradikasyonun Apo AI'e etkisini değerlendiren tek çalışmada, eradikasyon sonrası Apo AI'de %9 oranında artış izlenmiştir (5). Bu çalışmaya sadece duodenal ülser vakaları alınmıştır, bizde ise 3 vakada duodenal ülser mevcuttur. Bu da hasta grubumuzun daha düşük inflamasyon düzeyine sahip olduğuna işaret edebilir. Yine de çalışmamızda eradikasyon ile Apo A'da, önceki çalışmalardan düşük olmasına rağmen anlamlı derecede artış bulduk. HDL kolesterol düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik saptamadık. Bu durum hasta sayımızın düşük olmasına ve düşük inflamasyon derecesine bağlı olabilir.

Yeni çalışmalar güncel bir risk belirteci olan Apo B/ ApoAI oranının, ateroskleroz riskini mevcut lipid parametrelerinden daha üstün gösterebileceğini ortaya koymuştur (86). Bu oran çalışmamızda, tedaviyle düşme eğilimi göstermesine rağmen istatistiksel bir öneme sahip değildir.

Çalışma öncesinde, CagA pozitif suşların daha belirgin inflamasyon yaratacağının ve lipid profili üzerine negatif etkisinin daha belirgin olacağını öngörülmüş olmasına rağmen, CagA pozitif suşlarda eradikasyon sonrası anlamlı değişiklik ortaya çıkmamıştır. Aksine CagA negatif suşlarda anlamlı etki izlenmiştir. Chimenti ve arkadaşları da HP'nin sadece CagA negatif bireylerde artmış kolesterol, LDL ve Kol/HDL oranıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (116). Bu çalışmada apolipoproteinler değerlendirilmemiştir.

CagA, mide komplikasyonları ile yakın ilişkili olduğu kadar, mide dışı komplikasyonlar ile ilişkili olmayabilir. Salgado ve arkadaşları, HP lipopolisakkaritlerini (LPS) virulans belirteci olarak test ettiler. Sıçanlarda, değişik LPS'lerin TNF- α düzeyine, mitojenik aktiviteye ve dalak büyümesine olan etkilerini incelediler. Araştırmacılar düşük ve yüksek aktivite gösteren iki farklı LPS grubu izole ettiler. İlginç olarak daha belirgin epitel

hasarı ve inflamasyon yaratan LPS'ler, düşük virulansa sahip olduğu düşünölen CagA negatif, *S1bm2*, *s2m2* suşlarından elde edilmiştir. En düşük LPS aktivitesi, ise virulansı yüksek kabul edilen CagA pozitif, *s1m1* suşlarda izlenmiştir (121). Bu bulgular HP'de CagA ve VacA'nın yanında halen tam olarak ortaya koyamadığımız farklı virulans belirteçleri olduğuna işaret edebilir. Bu bilgilerle uyumlu olarak, Sung ve arkadaşları, HP seropozitifliği sonrası gelişen lipid profil değişikliklerinden sadece HDL'nin peptik ülser hastalığı ile ilgili olduğunu; diğer lipid parametrelerinin ise peptik ülerden bağımsız olduğu bildirmiştir (112). Bu durum peptik ülerle yakın ilgisi olan CagA'nın da lipid profil değişiklikleri ile çok yakın ilgisi olmadığını indirekt olarak gösterebilir. Düşük inflamasyon derecelerinde dahi lipid değişiklikleri ortaya çıkıyor olabilir.

CagA'nın lokal olarak daha yoğun inflamasyon yarattığı ve gastrik komplikasyonlar ile yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur (30-32). HP ile ateroskleroz ilişkisini araştıran yayınlar şüpheli sonuçlar vermişken, ağırlık CagA pozitif HP'nin ateroskleroz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda yapılmış güncel bir meta-analiz CagA negatif suşlar ile iskemik kalp hastalığı arasında ilişki saptamazken, CagA pozitif suşlar ile iskemik kalp hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. (3). Schmuely ve arkadaşları, inen aortada transözefagial eko ile plak varlığının CagA ile ilişkili olduğunu, CagA negatif grupta ilişki olmadığını belirlemişlerdir (122). Kowalski, koroner arter bypas greftleme cerrahisi yapılan hastalardan elde edilen plaklarda HP DNA'sını araştırmıştır. CagA pozitif 14 hastadan 11'inde plaklarda HP DNA'sı saptanmışken, CagA negatif kişilerde bu oran 32'de 11' bulunmuştur (98). Ek olarak, anti-CagA antikorların endotelle çapraz tepkimeye girdiğinin gösterilmiş olması (102), CagA pozitif HP ile enfekte kişilerde karotis IMT artışının belirgin olması (97), CagA'nın vasküler komplikasyonlar için daha etkin rol aldığını düşündürebilir.

Göz önüne alınması gereken diğer bir kavram da konak yanıtıdır. HP enfeksiyonu sonrası salgılanan sitokinlerin ve ortaya çıkan inflamasyonun derecesi, genetik polimorfizm ile etkilenmektedir (42). HP belirgin genetik varyasyon gösteren bir bakteridir. Genetik varyasyonu coğrafi bölgelere göre değişmekte, Asya CagA'sı, yapısal olarak Avrupa CagA'sından farklılıklar içermektedir. Bu özellikler CagA pozitif bakterilerde dahi farklı sonuçlar ortaya çıkmasına sebep oluyor olabilir (26).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının 41 olmasıdır. Hasta sayısının düşük olması nedeniyle önceki çalışmalarda tarif edilen (5,117), HDL artışı ortaya çıkmamış olabilir. Ancak ApoAI'de düşük hasta sayısına rağmen anlamlı yükselme olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca de Luis ve arkadaşlarının eradikasyon sonrası HDL'de anlamlı artış saptadığı çalışma, 29 hastalık grupta yapılmıştır (117). Bu durum sonuçtaki farklılığın hasta sayısına bağlı olmadığını, hasta risk profili farklılığına bağlı olabileceğini düşündürebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda HP eradikasyonu sonrası ApoA düzeylerinde %6 oranında artış olduğunu, diğer apoproteinler ve lipid profilinde değişiklik gözlenmediğini ortaya koyduk. Apo AI düzeyindeki düzelmelerin CagA negatif altgrupta ortaya çıktığını belirledik. Apo AI düzeylerinde artışın, ateroskleroz riskini azaltacağı ve hastalarda HP eradikasyonundan öte faydalar yaratacağı düşünülebilir. Şimdiye kadar yapılan yayınlarda HP eradikasyonu ile CagA ilişkisi hakkında bilgi yoktur. Çalışmamız bu konuda öncülük teşkil etmektedir. Ancak kesin ilişkilerin ortaya konması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. ÖZET

Helicobacter pylori enfeksiyonunun bozulmuş lipid profili ve özellikle düşük HDL kolesterol ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Virulans belirteci olan CagA'nın, lipid profilini, artmış inflamasyona bağlı olarak daha fazla etkileyeceği fikri mantıklı olmasına rağmen literatürde bu konuda bilgi yoktur. Bu nedenle, prospektif bir çalışmada *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinin lipid profili ve lipoproteinler üzerine etkisini ve bu etkinin CagA ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık. Bu çalışma virulan HP eradikasyonunun lipid profiline etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmaya dispeptik yakınmalar ile başvuran, hızlı üreaz testi pozitif 41 hasta (28 kadın, 13 erkek) alındı. Hastaların girişte ve 3. ay kontrolünde apolipoproteinler, lipoprotein(a), lipid profili ve CagA düzeyleri değerlendirildi. Eradikasyon tedavisi sonrası üre nefes testi ile tedavinin başarılı olduğu hastalar Grup I, başarısız olduğu hastalar Grup II olarak adlandırıldı. Tedavi sonrasında Grup I'de Apolipoprotein AI'de ortalama 7,8 mg/dl ($127,8 \pm 21,3$ mg/dl'den $135,6 \pm 20,9$ mg/dl'ye) artış saptandı. Grup I'de diğer lipid değerlerinde ve Grup II'de tüm değerlerde anlamlı değişiklik saptanmadı. Hastaların %34'ünde CagA pozitifliği. CagA'nın tedaviye etkisi değerlendirildiğinde, tedavi sonrası CagA negatif grupta Apolipoprotein AI'de artış izlendiği, CagA pozitif grupta olumlu sonuç izlenmediği saptandı.

Çalışmamız CagA'nın lipid profili açısından, öngörüldüğü gibi bir virulans belirteci olmayabileceğini ortaya koymaktadır. *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisiyle sağlanan Apolipoprotein AI düzeylerindeki artış ile mide dışı yararlar elde edilebilir. Bu sayede hastalarda ateroskleroz riski azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter*, eradikasyon, lipid profili, apolipoproteinler, CagA

SUMMARY

The fact that *Helicobacter pylori* infection is associated with modified lipid profile, especially lower HDL cholesterol levels, is widely known. It is reasonable that CagA positive strains with increased inflammation would further deteriorate lipids levels. Therefore we conducted a study to evaluate the effect of *Helicobacter pylori* eradication on serum lipid levels and apolipoproteins and to reveal whether it is related with CagA status. To our knowledge this is the first study investigating this matter.

41 patients with positive rapid urease test results (28 female, 13 male) were enrolled in the study. Serum lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a) and CagA levels were analyzed at the beginning and 3 months after eradication therapy. According to urea breath test, patients with successful eradication formed Group I and those in whom eradication was unsuccessful formed Group II. Serum lipid levels did not change significantly in Group II and in Group I except Apolipoprotein AI levels of which increased 7.8 mg/dl after treatment ($p=0,003$). 14 (34%) patients were CagA positive. CagA negative but not CagA positive patients were associated with increased Apolipoprotein AI levels when CagA status is taken into account.

Our study showed that CagA status does not seem to be a virulence marker for lipid profile changes as thought. Eradication of *Helicobacter pylori* may provide extragastric gains such as decreased atherosclerosis risk by increases in apolipoprotein AI levels.

Key words: *Helicobacter*, eradication, lipid profile, apolipoproteins, CagA

VII. KAYNAKLAR

-
1. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(3):649-70.
 2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105(9):1135-43.
 3. Pasceri V, Patti G, Cammarota G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Virulent strains of *Helicobacter pylori* and vascular diseases: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2006; 151(6):1215-22.
 4. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, Kesaniemi YA. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart.* 1996;75(6):573-5.
 5. Scharnagl H, Kist M, Grawitz AB, Koenig W, Wieland H, Marz W. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2004;93(2):219-20.
 6. Windsor HM, O'Rourke J. Bacteriology and taxonomy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(3):633-48.
 7. Parsonnet J, Shmueli H, Hagerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999;282: 2240-5.
 8. Rothenbacher D, Bode G, Berg G, Knayer U, Gonser T, Adler G, Brenner H. *Helicobacter pylori* among preschool children and their parents: evidence of parent-child transmission. *J Infect Dis.* 1999;179(2):398-402.
 9. Malaty HM, Kumagai T, Tanaka E, Ota H, Kiyosawa K, Graham DY, Katsuyama T. Evidence from a nine-year birth cohort study in Japan of transmission pathways of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol.* 2000;38(5):1971-3.

-
10. Graham DY, Malaty HM. What remains to be done regarding transmission of *Helicobacter pylori*. *Int J Epidemiol* 2002;31(3):646–7.
 11. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramirez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, Lopez Quinones M, Collazos Parra. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996;144: 290-9.
 12. Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H, Yamaoka Y, Osato MS, Mototsugu K, Nieddu AM, Realdi G, Graham DY. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep -implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1396-401.
 13. Torres J, Perez-Perez G, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD, Harris PR, la Garza AM, Guarner J, Munoz O. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000; 31: 431-69.
 14. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1359-63.
 15. Bardhan PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):279-82
 16. 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(3): 156-158
 17. Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, Srinivasan SR, Osato M, Berenson GS. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):279-82

-
18. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SGM, van Kamp GJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1480-2.
 19. Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T, Kiyosawa K, Matsunaga Y. Changes in sero-epidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2094-9.
 20. Ha N-C, Oh S-T, Sung JY, Cha KA, Lee MH, Oh B-H. Supramolecular assembly and acid resistance of *Helicobacter Pylori* urease. *Nature Struct Biol* 2001;8:505-9.
 21. Eaton KA, Krakowa S. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1994; 62: 3604-7.
 22. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol.* 1992;37(2):123-7
 23. Putsep K, Branden CI, Boman HG, Normark S. Antibacterial peptide from *H. pylori*. *Nature.* 1999;398(6729):671-2
 24. Jiang Q, Hiratsuka K, Taylor DE. Variability of gene order in different *Helicobacter pylori* strains contributes to genome diversity. *Mol Microbiol.* 1996;20(4):833-42
 25. Hocker M, Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors—one part of a big Picture. *Lancet* 2003;362: 1231–33
 26. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA -- a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2006;119(6):1217-23
 27. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, Crabtree JE, Youree BE, Reece CA, Bukanov NO, Drazek ES, Roe BA, Berg DE. Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter Pylori*. *Mol Microbiol.* 1998(1):37-53.

-
28. Crabtree JE, Xiang Z, Lindley IJ, Tompkins DS, Rappuoli R, Covacci A. Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by a *cagA* negative isogenic mutant of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol*. 1995;48(10):967-9.
 29. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Tanahashi T, Kashima K, Imanishi J. Chemokines in the gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998;42;609-17
 30. Peek RM Jr, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, Blaser MJ. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest*. 1995 Dec;73(6):760-70.
 31. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burrone D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(12):5791-5
 32. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, Axon AT, Hawkey P, Dixon MF. Clinical and histological associations of *cagA* and *vacA* genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. *J Clin Pathol*. 1998;51(1):55-61.
 33. Bagnoli F, Buti L, Tompkins L, Covacci A, Amieva MR. *Helicobacter pylori* CagA induces a transition from polarized to invasive phenotypes in MDCK cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 16339–44.
 34. Galmiche A, Rassow J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, de Thillot V, Just I, Ricci V, Solcia E, Van Obberghen E, Boquet P. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J*. 2000;19(23):6361-70.

-
35. Shimoyama T, Crabtree J E. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998;43(Suppl 1):S2-S5
36. Mahdavi J, Sonden B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, Angstrom J, Larsson T, Teneberg S, Karlsson KA, Altraja S, Wadstrom T, Kersulyte D, Berg DE, Dubois A, Petersson C, Magnusson KE, Norberg T, Lindh F, Lundskog BB, Arnqvist A, Hammarstrom L, Boren T. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science*. 2002 Jul 26;297(5581):573-8.
37. Crowe SE, Alvarez L, Dytoc M, Hunt RH, Muller M, Sherman P, Patel J, Jin Y, Ernst PB. Expression of interleukin 8 and CD54 by human gastric epithelium after *Helicobacter pylori* infection in vitro. *Gastroenterology*. 1995;108(1):65-74.
38. Fan X, Gunasena H, Cheng Z, Espejo R, Crowe SE, Ernst PB, Reyes VE. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000;165:1918-24.
39. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
40. Haeberle HA, Kubin M, Bamford KB, Garofalo R, Graham DY, El-Zaatari F, Karttunen R, Crowe SE, Reyes VE, Ernst PB. Differential stimulation of interleukin-12 (IL-12) and IL-10 by live and killed *Helicobacter pylori* in vitro and association of IL-12 production with gamma interferon-producing T cells in the human gastric mucosa. *Infect Immun*. 1997;65(10):4229-35.

-
41. Wang J, Brooks EG, Bamford KB, Denning TL, Pappo J, Ernst PB. Negative selection of T cells by *Helicobacter pylori* as a model for bacterial strain selection by immune evasion. *J Immunol* 2001;167:926-34.
 42. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, Lang R, Bauer S, Saur D, Gerhard M, Prinz C. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 2004;53(8):1082-9.
 43. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1175-86.
 44. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1001-17.
 45. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2005;10 Suppl 1:5-13
 46. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2004;(4):347-68.
 47. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(12):2330-8.
 48. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(2):167-80.
 49. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006 Jun;35(2):229-47

-
50. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(1):99–107.
51. Moayyedi P, Feltbower R, Crocombe W, Mason S, Atha P, Brown J, Dowell AC, Richards ID, Axon AT. The effectiveness of omeprazole, clarithromycin and tinidazole in eradicating *Helicobacter pylori* in a community screen and treat programme. Leeds Help Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(6):719–28.
52. Miwa H, Ohkura R, Murai T, Sato K, Nagahara A, Hirai S, Watanabe S, Sato N. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection — comparison with omeprazole and lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:741-6.
53. Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000;45(1):68–76.
54. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A metaanalysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603-9.
55. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2005;10(3):157–71.
56. Altintas E, Sezgin O, Ulu O, Aydin O, Camdeviren H. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2004;10(11):1656-8.

-
57. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Savas MC, Ates Y, Karslioglu Y, Cigerim M, Bagci S, Dagalp K. Recent success of pantoprazole -or lansoprazole- based clarithromycin plus amoxicillin treatment in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol.* 2004;15(4):219-24.
58. Sivri B, Simsek I, Hulagu S, Kadayifci A, Tozun N, Akarsu M, Uraz S, Savas MC, Koruk M, Bozbas A. The efficacy, safety and tolerability of pantoprazole-based one-week triple therapy in *H. Pylori* eradication and duodenal ulcer healing. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1301–7.
59. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(10):1071–82.
60. Mayes PA. *Lipid Transport & Storage: Harper's Biochemistry*. 24th edition. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Appleton & Lange, 1996, S254-269
61. Soydan İ. Lipoprotein Metabolizması. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*;2003;5:512-40
62. Oorni K, Pentikainen MO, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions. *J Lipid Res.* 2000;41(11):1703-14.
63. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(2):63-71.
64. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for

the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.

65. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071-80.

66. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82:495–506.

67. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17:3542-3556.

68. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(4):412-7.

69. St Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP, Lamarche B. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:553–559.

70. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421

-
71. Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 2000;86:19L–22L.
72. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, Wexler LF, Rubins HB; VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(12):1585-91.
73. Asztalos BF. High-density lipoprotein metabolism and progression of atherosclerosis: new insights from the HDL Atherosclerosis Treatment Study. *Curr Opin Cardiol.* 2004; 19(4):385-91.
74. Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, Baldan A, Tarr P, Fishbein MC, Frank J, Francone OL, Edwards PA. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab.* 2005;1:121–131.
75. Silver DL, Tall AR. The cellular biology of scavenger receptor class B type I. *Curr Opin Lipidol.* 2001 Oct;12(5):497-504.
76. Sviridov D, Nestel P. Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2002;161(2):245-54
77. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis.* 2001; 156(1):1-10.
78. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, Palaoglu KE, Atagunduz P, Ozbayrakci S, Gokdemir O, Mahley RW. Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res.* 1999;40(3):432-8.

-
79. Packard CJ, Saito Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11(1):6-14.
80. Barter PJ, Rye KA. The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk. *J Intern Med*. 2006;259(5):447-54
81. Luc G, Bard JM, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart JC, Ducimetiere P. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(7):1155-61.
82. Francis M, Frohlich JJ. Coronary artery disease in patients at low risk – apolipoprotein AI as an independent risk factor. *Atherosclerosis* 2001; 155: 165–70.
83. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006; 259(5):481-92.
84. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med* 2006; 259: 437–46.
85. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112: 3375–83.
86. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J Intern Med*. 2006; 259(5):493-519.

-
87. Denke MA. Weighing in before the fight: low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B as the best predictor for coronary heart disease and the best measure of therapy. *Circulation*. 2005;112(22):3368-70.
88. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(12):2219-26.
89. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10(3):225-36.
90. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.
91. Dangas G, Mehran R, Harpel PC, Sharma SK, Marcovina SM, Dube G, Ambrose JA, Fallon JT. Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of the clinical presentation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:2035–2042.
92. Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:361–366.
93. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1994;71(5):437-9.
94. Cammarota G, Pasceri V, Gasbarrini A, Gasbarrini G. *H. pylori* is an etiological factor for ischaemic heart disease: the case against. *Dig Liver Dis* 2000;32:65–8.
95. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999;81:245–7.

-
96. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of Cag-A positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000;84:267–71.
97. Mayr M, Kiechl S, Mendall MA, Willeit J, Wick G, Xu Q. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter pylori* strains: prospective results from the Bruneck study. *Stroke* 2003;34:610–5.
98. Kowalski M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol.* 2001;52(Suppl 1):3-31.
99. Ridker PM, Danesh J, Youngman L, Collins R, Stampfer MJ, Peto R, Hennekens CH. Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. *Ann Intern Med* 2001;135:184–8.
100. Murray LJ, Bamford KB, Kee F, McMaster D, Cambien F, Dallongeville J, Evans A. Infection with virulent strains of *Helicobacter pylori* is not associated with ischaemic heart disease: evidence from a population-based case-control study of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2000;149:379–85.
101. Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Sevlever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001;32:385–91
102. Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, Pola P, Silveri NG, Gasbarrini G, Graham DY, Genta RM. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002;106:430–4.

-
103. Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, Konturek SJ. Helicobacter pylori infection in coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol.* 2006 ;57 Suppl 3:101-11.
104. Laine L, Lewin D, Naritoku W, Estrada R, Cohen H. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Gastrointest Endosc.* 1996;44(5):523-6.
105. Hegedus O, Ryden J, Rehnberg AS, Nilsson S, Hellstrom PM. Validated accuracy of a novel urea breath test for rapid Helicobacter pylori detection and in-office analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(5):513-20
106. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet.* 1997;350(9075):430-6.
107. Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of Helicobacter pylori infection: fact and fiction. *Dig Dis Sci.* 1999;44(2):229-36.
108. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies. *BMJ.* 1998;316(7138):1130-2
109. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis.* 1999;142(1):207-10.
110. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, Persson K, Marz W, Nauck MA, Brenner H, Hombach V, Koenig W. Current infection with Helicobacter pylori, but not seropositivity to Chlamydia pneumoniae or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(3):427-32.

-
111. Takashima T, Adachi K, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Rumi MA, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Cardiovascular risk factors in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2002;7(2):86-90.
112. Sung KC, Rhee EJ, Ryu SH, Beck SH. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults. *Int J Cardiol*. 2005; 102(3): 411-7.
113. Fried SK, Zechner R. Cachectin/tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA levels, synthesis, and activity. *J Lipid Res*. 1989;30(12):1917-23.
114. Peraldi P, Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem*. 1998;182(1-2):169-75.
115. Parente F, Imbesi V, Cucino C, MacOni G, Russo U, Duca PG, Bianchi Porro G. *Helicobacter pylori* CagA seropositivity does not influence inflammatory parameters, lipid concentrations and haemostatic factors in healthy individuals. *J Intern Med*. 2000;247(2):213-7.
116. Chimienti G, Russo F, Lamanuzzi BL, Nardulli M, Messa C, Di Leo A, Correale M, Giannuzzi V, Pepe G. *Helicobacter pylori* is associated with modified lipid profile: impact on Lipoprotein(a). *Clin Biochem*. 2003;36(5):359-65.
117. de Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, Aller R, Martin de Argila C, Boixeda de Miquel D, de la Calle H. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. *Clin Nutr*. 1999;18(4):227-31.
118. Kanbay M, Gur G, Yucel M, Yilmaz U, Boyacioglu S. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig Dis Sci*. 2005;50(7):1228-31.

-
119. Kantarçeken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, Aladağ M, Hilmioğlu F. Helicobacter pylori and antibiotic resistance. Turk J Gastroenterol 2000;11:141-5.
120. Simsek H, Balaban YH, Gunes DD, Hascelik G, Ozarlan E, Tatar G. Alarming clarithromycin resistance of Helicobacter pylori in Turkish population. Helicobacter. 2005; 10(4):360-1.
121. Salgado F, Garcia A, Onate A, Gonzalez C, Kawaguchi F. Increased in-vitro and in-vivo biological activity of lipopolysaccharide extracted from clinical low virulence vacA genotype Helicobacter pylori strains. J Med Microbiol. 2002;51(9):771-6.
122. Shmuelly H, Passaro DJ, Vaturi M, Sagie A, Pitlik S, Samra Z, Niv Y, Koren R, Harell D, Yahav J. Association of CagA+ Helicobacter pylori infection with aortic atheroma. Atherosclerosis. 2005;179(1):127-32.