

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Uzm. Dr. Engin SENNAROĞLU

**HELİCOBACTER PYLORİ CAG A IgG POZİTİF VE
NEGATİF OLAN HASTALARDA SERUM LİPİD
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Narin NASIROĞLU İMGA

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Hasan TUNCA

ANKARA 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca her zaman yanımda olan ve tüm değerli bilgilerini ve tecrübelerini meslek hayatım boyunca benimle paylaşmayı esirgemeyen hocam Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Dr. Engin Sennaroğlu, Klinik Şef Yardımcımız Dr. Saadet Akdur ve uzmanımız Dr. Hasan Tunca'ya emekleri için teşekkür ederim.

İş yaşamımızın yoğun stresine rağmen iyi paylaşımlar ve sayısız tecrübeler elde ettiğim beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarım, klinik şeflerimiz ve tüm uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Bugünlere gelebilmeme yardımcı olan çok değerli annem, babam ve tüm kardeşlerime ayrıca eşim Orçun'a teşekkür ederim.

Dr. Narin NASIROĞLU İMGA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
I. GENEL BİLGİLER	3
A. Helikobakter Pylori	3
1. Mikrobiyolojik Özellikleri	4
2. Epidemiyolojisi	5
3. Bulaşma Yolları	6
4. Sınıflandırma	7
5. Genetik Özellikleri	7
6. Patogenez	8
7. Helicobacter Pylori'nin Virulans Faktörleri	8
8. Helicobacter Pylori'nin Enzimleri	9
9. Helicobacter Pylori'nin Tanısı	15
a. İnvaziv Testler	16
(1) Hızlı Üreaz Testi	16
(2) Histolojik İnceleme	16
(3) Kültür	17
(4) Polimeraz Zincir Reaksiyonu	17
(5) Moleküler Tipleme	17
b. Noninvaziv Testler	18
(1) Seroloji	18
(2) Üre-Nefes Testi	19
(3) Dışkı Testleri	19
10. Tedavi	20

11. Korunma.....	23
12. Helicobakter Pylori ve Diğer Hastalıklarla İlişkisi	24
a. Gastrit	24
b. Duodenal Ülser	25
c. Nonülser Dispepsi	26
d. Mide Kanseri	27
e. Malt Lenfoma	28
B. Lipid Metabolizması.....	29
1. Plazma Lipidleri	29
a. Serbest yağ asitleri.....	29
b. Trigliseridler.....	30
c. Fosfolipidler	30
d. Kolesterol	31
2. Plazma Lipoproteinleri	32
a. Şilomikronlar.....	32
b. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)	33
c. İntermediyer (Ara) Dansiteli Lipoproteinler (IDL)	33
d. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL).....	34
e. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL).....	35
f. Lipoprotein (a)	36
3. Apolipoproteinler	36
a. Apo B100	36
b. Apo B48.....	37
c. Apo C-I, apo C-II, apo C-III.....	37
d. Apo E.....	37
e. ApoA-I, apo-II, apo -IV	38
4. Lipid Metabolizmasında Görev Alan Enzimler.....	38
a. Lipoprotein Lipaz (LPL).....	38

b. Hepatik Triglisericid Lipaz (HTGL-Hepatik Lipaz).....	38
c. Lesitin Kolesterol Açil Transferaz.....	39
d. Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP).....	39
C. Helicobacter Pylori ve Ateroskleroz	39
II. MATERYAL VE METOD	41
A. Çalışmanın Dışlama Kriterleri	41
B. Çalışma Planı.....	42
1. 14°C Üre Nefes Testi Değerlendirme	42
2. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi	42
3. Laboratuar Testleri	42
4. Mikroelisa Kiti (CagA IgG) Değerlendirilmesi	42
III. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
IV. BULGULAR.....	47
TARTIŞMA VE SONUÇ	50
KAYNAKLAR	55
ÖZET.....	67

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılan kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

ACAT	: Açıl Kolesterol Açıl Transferaz
CagA	: Sitotoksin ilişkili gen A (Cytotoxin associated gene A)
CBS	: Kolloidal Bizmut Subsitrat
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Proteini
CRP	: C-Reaktif Protein
DA	: Dalton Angstron
DU	: Duedonal ülser
ELİSA	: Enzyme-Linked İmmunosorbant Assay
FD	: Fonksiyonel Dispepsi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HP	: Helicobacter Pylori
HSP	: Isı şoku proteinleri (Heat shock protein)
HTGL	: Hepatik Trigliserid Lipaz (Hepatik Lipaz)
HÜT	: Hızlı üreaz testi
IDL	: İntermediyer Dansiteli Lipoproteinler
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
LPL	: Lipoprotein Lipaz
LT	: Isıya Labil Enterotoksin
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MU	: Mide ülseri
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NIH	: National Institute of Health
NUD	: Non ülser dispepsi
OipA	: Dış membran enflamatuvar proteini
PPI	: Proton pompa inhibitörleri

TG	: Trigliserid
TNFα	: Tumor Nekroz Faktörü α
VacA	: Vakuolize edici sitotoksin A (Vacuolating toxin A)
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler
YA	: Yağ asitleri



GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter Pylori (HP), gram negatif, unipolar, spiral veya kıvrımlı, hareketli, künt veya yuvarlak uçlu, 4-6 adet unipolar kamçıya sahip, mikroaerofilik, 0.5-1 μm genişliğinde 2,5-4 μm uzunluğunda bir bakteridir. *Helicobacter*'ler genellikle midede yaşarlar ve mukus tabakasında kolonize olmak için üreaz enzimine ihtiyaç duyarlar (1).

HP doğumdan itibaren oral yolla alınarak midede kolonize olup dünya nüfusunun yaklaşık %50'sinin mide mukozasında mevcut olabilen önemli bakteriyel etkenlerden biridir. HP ile infekte tüm bireylerde dispepsi ve kronik gastrit gelişirken, yaklaşık %15-20'de midenin daha ciddi hastalıkları; mukozaya eşlik eden lenfoid doku lenfoması (MALT) ve midenin karsinoması gelişebilmektedir (2).

Sıklığı ve sebep olduğu hastalıklar açısından HP ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle son yıllarda mide kanseri ve MALT lenfoma ile de ilişkisini ortaya koyan ciddi çalışmalar vardır (3,4). Üst gastrointestinal sistemle ilgili pek çok patolojiden sorumlu tutulmasının yanında, demir eksikliği anemisi, migren, koroner kalp hastalıkları, aterosklerozis, diabetes mellitus ve insulin direnci gibi gastrointestinal sistem dışı bazı hastalıkların etiyopatogenezinde de ilişkisi olduğu yolunda çalışmalar yoğunluk kazanmaktadır (9,15).

HP ile infekte kişiler kronik bir inflamasyona maruz kalmakta ve bu inflamasyon sonucu oksidatif stres artmaktadır. Artan oksidanlar ve azalan antioksidanlar ateroskleroz ve kanser için bir zemin hazırlamaktadır (6). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'in oksidasyonu ateroskleroz oluşumunda ana rolü oynamaktadır (8).

Sitotoksin ilişkili gen A (CagA), HP virulans belirteci olup, artmış lokal inflamasyon ve mide adenokarsinomu ile birlikte (28). Yıllarca sürebilen 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 çeşitli kanıtlar mevcuttur (9). Yapılan çalışmalar HP enfeksiyonuna bağlı olarak lipid profilinde aterosklerozis lehine değişiklikler ve özellikle yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü olduğunu ortaya koymuştur (10).

Tüm bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda farklı gastrointestinal sistem yakınmaları ile başvurup üre nefes testi pozitif çıkan ve sonrasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıp çeşitli histopatolojik bulgular saptanan hastalarda HP'ye karşı oluşmuş CagA IgG antikorları (ELISA yöntemiyle çalışılmıştır) bakılmıştır. Bu çalışmada HP CagA IgG pozitif ve negatif suşları ile infekte olan hastalarda lipid profili düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

I.GENEL BİLGİLER

A. Helikobakter Pylori

Helicobacter Pylori (HP) gram (-), 2-5 µm boyunda, 4-6 adet unipolar kamçıya sahip, spiral veya kıvrımlı, hareketli, künt ve yuvarlak uçlu mikroaerofilik özellikleri olan bir bakteridir (1).

1893 yılında ilk kez İtalyan patolog Giulio Bizzozero tarafından bir köpeğin midesinde gösterilmiş daha sonra 1896 yılında Slamon tarafından varlığı bulunmuştur (14).

Araştırmacılar mideyi steril bir ortam olarak kabul ettiklerinden dolayı önceki yapılan çalışmalar fazla dikkate alınmamış ve mikroorganizmanın kültürünün yapılabilmesi 1982 yılında mümkün olabilmıştır. 1983 yılında Barry Marshall ve Robin Warren gastrik biyopsi örneklerinde HP'yi ürettiklerini bildirmişler ve bundan dolayı 2005 yılında Nobel ödülü almaya hak kazanmışlardır (1).

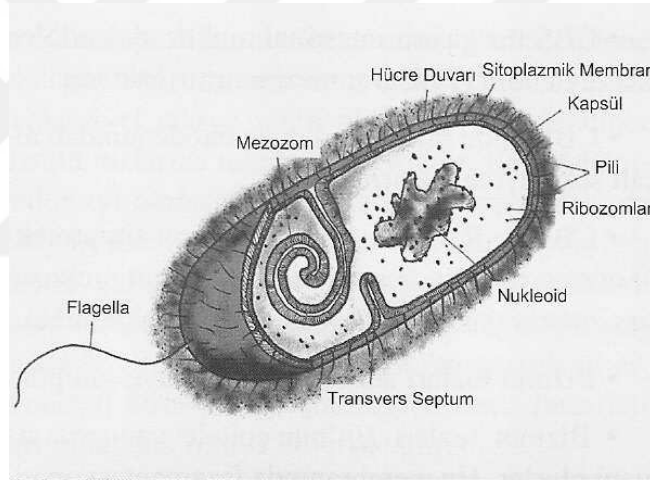
1987'de 'Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu' oluşturulmuş olup 1994'te NIH (National Institute of Health) yayınladığı konsensus ile HP'nin gastrik ülserin en önemli etkeni olduğu ve bu mikroorganizmaya sahip gastrik ülserli hastaların eradikasyon tedavisi almaları gerektiğini bildirilmiştir (12).

HP infeksiyonunun gastrik karsinom gelişimine yol açabileceğini bildiren pek çok çalışmanın yayınlanması ile International Agency for Research on Cancer HP'yi Grup I karsinojen olarak kabul etmiştir (13). HP önceleri, Campylobacter türlerine morfolojik benzerliği nedeniyle Campylobacter benzeri mikroorganizmalar olarak adlandırılmıştır. Sıklıkla antral mukozada bulunduğu için önceleri Campylobacter pyloridis denilmiş, sonraları ise biyolojik tiplene cinsine göre Campylobacter pylori olarak tanımlanmıştır (15,16).

1989'da ise Goodwin, bu bakterinin *Campylobacter* genusundan olmadığını bildirmiştir. En çok midenin pilorik bölgesinde izole edilmiş olduğundan ve *in vivo* helikal görünümünden dolayı *Helicobacter Pylori* denilmiştir (17).

HP önceden bilinmeyen bir mikroorganizma iken, günümüzde çeşitli gastrik patolojilerin yanı sıra gastrik Non Hodgkin Lenfoma (NHL), diğer lenfoproliferatif hastalıklar ve MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) lenfoma gelişmesiyle de ilişkisi bulunmuştur. Gastrik MALT lenfomalı hastalara HP eradikasyon tedavisi ile lezyonların önemli bir kısmında gerileme sağlanmıştır (18).

1. Mikrobiyolojik Özellikleri



HP, gram negatif, unipolar, spiral veya kıvrımlı, hareketli, künt veya yuvarlak uçlu, 4-6 adet unipolar kamçıya sahip, mikroaerofilik bir bakteridir. HP'yi doku kesitleri ve smearde görüntüleyebilmek için Warthin-Starry gümüş boyası, Hematoksilen-Eosin, Akridin oranj, Gram boyama ve Giemsa kullanılmaktadır. Dokuda mukus altında, epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülürler, spiral şekildedirler. HP oldukça zor kültüre edilir. Kültürdeki görünümleri basil yapıda, kıvrık ve sirküler şekildedir. Bu amaçla zengin besi yeri olarak Burucella agar, Mueller-Hinton besi yerleri kullanılır (17). HP oral alınımından sonra, mukus içinde artan hareketi ile kendisine uygun ortama ulaşmakta, adezinleri ile yapışıp, üreaz enzimi ile çevresindeki asit ortamı nötralize etmektedir. Mikroaerofilik özelliği

nedeni ile kolayca üreyebilmektedir. Ortaya çıkan klinik tablo, konağın verdiği yanıtla oluşmaktadır (20).

HP'nin *Campylobacter* genusundan farklı olan özellikleri ise;

- Hücre çeperinin düzgün olması
- Kılıflı polar demetler halde 4-6 adet flajellerinin bulunması
- Optimal hareketini viskoz bir ortamda göstermesi
- Aksial flamanın olmaması
- Üreaz ve katalaz üretmesidir.

2. Epidemiyolojisi

HP infksiyonu dünyada yaygın olarak görülür. Yaklaşık olarak Duodenal ülser (DU)'li hastaların %95'inde, Mide ülseri (MU)'li hastaların % 70-80'inde, Non ülser dispepsili (NUD) hastaların ise %50'sinde görülmektedir. HP pozitif bireylerde negatif olanlara göre daha fazla peptik ülser gelişme riski vardır. Yapılan çalışmalarda HP gastrik kanser ve gastrik lenfomada %90 oranında saptanmıştır (21).

HP, genelde yalnızca insanlar için patojendir. Kişiden kişiye bulaşma biçimi tam olarak bilinmemektedir. İnfekte kişilerin aile fertlerinde HP infeksiyonunun yüksek oranda olması ayrıca Mitchell ve ark. nın yaptığı çalışmalarında endoskopi laboratuvarı personeline HP sıklığının artmış olduğunu bildirmeleri insandan insana bulaşmayı desteklemektedir (22).

HP infeksiyonunun seroprevalansı, yaşla birlikte artma göstermektedir. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda infeksiyonun yatay olarak geçebileceği düşünülmektedir. Kesitsel seroprevalans çalışmalarından elde edilen yeni veriler, HP seropozitifliğinin yaş ilerledikçe arttığını doğrulamıştır. Yaşa özgü seroprevalans ayrıca aynı ülkedeki değişik topluluklar arasında da farklılık göstermektedir (19).

HP rastlanma oranı, sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha fazla bulunmuştur. İnfekte kişilerin çoğunda daha sonra gastrit olduğu tespit edilmiştir.

Gelişmekte olan ülkelerde prevalans %80'e ulaşmaktadır. Bu ülkelerdeki çocukların 5 yaşına kadar yaklaşık %50'si, 10 yaşına kadar %70-90'ı, 50 yaş civarı erişkinlerin ise %90-100'ü HP ile kolonize olurlar (23,24,25).

Sosyoekonomik durumlar, genetik özellikler, hijyen şartları, aile içi yaşam alışkanlıkları, HP'nin farklı popülasyonlardaki dağılımını etkilemektedir (26).

Son yıllarda yapılan birtakım çalışmalarda HP prevalansının azalmakta olduğu bildirilmiştir. Bu azalmanın nedeni bilinmemekle birlikte, sağlık, hijyen, sosyoekonomik koşulların iyileşmesi ve antibiyotik kullanımının sonucu oluşmuş olabileceği düşünülmektedir (27).

3. Bulaşma Yolları

HP'nin doğal kaynağı henüz bilinmemektedir. Herhangi bir hayvanın rezervuar olduğuna dair objektif deliller bulunamamıştır. Vejetaryenlerde de prevalans bakımından bir fark görülmemiştir.

Doğal rezervuarının insan olduğu ve bulaşmanın, insandan insana direkt yolla ve su kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Direkt bulaşmada olası yollar; fekal-oral ve oral-oraldır (25).

Yapılan çalışmalarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalarda nozokomiyal olarak HP infeksiyonunun geliştiği bildirilmiştir. Endoskopun uygun şekilde temizlenmesi durumunda infeksiyon gelişme oranı azalmıştır. Üst gastrointestinal sistem salgılarıyla temas eden sağlık çalışanlarında saptanan yüksek seropozitiflik oranları ile bu kişilerin risk grubunda olmaları muhtemeldir (28).

HP'nin cinsel ilişki ile bulaştığına dair herhangi bir kanıt yoktur. İnfekte kişilerin diğer aile fertlerinde HP infeksiyon oranının yüksek olması insandan insana bulaşmanın mümkün olabileceğini göstermektedir. Etkenin fekal-oral yolla bulaştığı yönündeki kanıtlar ve görüşler ağırlıktadır.

4. Sınıflandırma

Günümüzde bilinen 18 *Helicobacter* türü vardır. Bunların 11'i hayvan türlerinin intestinal sistemlerinin farklı bölgelerinde olup geri kalan 7'si gastrik orijinlidir (30). İnsanlarda ise en sık görülen tür HP'dir. Ayrıca diğer *Helicobacter* türlerinin bir kısmı da az bir yüzdeyle insanlarda gösterilmiştir. *H. Heilmannii*, HP dışında insan midesinde kolonize olup gastritle ilişkisi bulunan tek türdür. *H. Cinaedi* ve *H. Fenneliae* proktit vakalarında HIV varlığında ya da yokluğunda homoseksüellerde görülebilir (31).

5. Genetik Özellikleri

HP'nin gen dizisinin sırası Tomb ve arkadaşları tarafından 1997 yılında bulunmuştur. Toplam gen sayısı 1590 olup her biri ortalama 1091 baz çifti taşımaktadır. Bu çalışma HP suşunun hareket, Fe^{+2} iyonlarını yakalama ve gelişmiş bir DNA restriksiyon enzim sistemine sahip olduğunu göstermiştir. Kodlanan genler arasında: 16S, 23S ve 5S ribosomal RNA (rRNA) genleri, DNA replikasyonunda görev alan *gyr A*, homolog DNA rekombinasyonundan sorumlu *rec A* ve hücre canlılığı için önemli *ftsH* genleri gibi önemli olanlar belirlenmiştir (33).

Birçok gen bölgesinin virulansla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir. Dış membran proteinleri ve lipopolisakkarit moleküllerini kodlayan genler, vakuolizasyon sitotoksin geni (*Vac A*), sitotoksin ilişkili gen (*Cag A*), adhesin geni (*HPaA*), flagellin genleri (*flaA* ve *flaB*), üreaz gen kümesi; yapısal alt birimleri kodlayan *ureA* ve *ureB* geni, fonksiyonu bilinmeyen *ureC* ve *ureD* genleri ile üreaz aktivitesi için gerekli olan *ureE*, *ureF*, *ureG*, *ureH* ve *ureI* genleridir (30,32).

H. Pylori suşlarının yaklaşık %50'si, büyüklükleri 1,5 - 40 kb arasında değişen plazmid içerirler. Ancak bu plazmidlerin herhangi bir virulans faktörü taşıyıp taşımadıkları henüz belirlenememiştir (14).

6. Patogenez

HP, salgıladığı enzim ve antijenik maddeler ile varlığını sürdürüp ayrıca bu şekilde doku hasarına neden olabilmektedir (34).

HP nin patojenik özellikleri şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- Bakterinin konakçıda yerleşmesini sağlayan kolonizasyon faktörleri
- Kolonizasyonun devamını ve bakterinin yaşamını sağlayan süreklilik faktörleri
- Gastrik mukozada hasara yol açan hastalık oluşturuvcu faktörler

7. Helicobacter Pylori'nin Virulans Faktörleri

Tablo 1: Helicobacter Pylori'nin virulans faktörleri

Kolonizasyon sağlayıcı faktörler:

Flagella

Üreaz

Adezyon faktörleri

Doku hasarından sorumlu faktörler:

Lipopolisakkaritler

Lökosit aktive edici faktörler

Vakuolize edici sitotoksin (*VacA*)

Sitotoksin ilişkili antijen (*CagA*)

Dış membran enflamatuvar proteini (*OipA*)

Isı şok proteinleri (*HspA, HspB*)

Spiral Şekil: Mukusta hareket

Flagella: Mukusta yüzme

GM3, Lewis Antijen Özgü Bağlanma: Mide mukus epiteline kolonizasyonda seçicilik

Üreaz: Midede yaşam koşullarını uygun hale getirme

Katalaz: Mide mukozasında ve fagosit vakuolundeki H₂O₂ den koruma

Fosfolipaz: Mukus ve epitel hücre metabolizmasının bozumu

Proteaz: Epitel hücre membranı ve mukus dijasyonu

Vakuol Yapıcı Toksin: Epitel hücre hasarı yaparak lümene madde geçişini kolaylaştırma

Düşük Molekül Ağırlıklı Kemoatraktan Proteinler: O₂ radikallerini ve interlokinleri salgılayan nötrofil ve mononükleer hücrelerin ortama çekilmesini sağlar

8. Helicobacter Pylori'nin Enzimleri

Üreaz: Üreden toksik amonyum yaparak H.Pylori nin yaşam koşulunu sağlar

Fosfolipaz: Toksik izolesitin yapar

Alkol Dehidrogenaz: Asetaldehit yapar

Proteolitik Aktivite: Proteinleri parçalar

Hemolitik Aktivite: Eritrositleri parçalar

Katalaz: Makrofajlarda canlı kalmayı sağlar

Sodyum Dismutaz: O₂ metabolitlerini inaktive eder

Laktat Dehidrogenaz: Piruvatı laktata çevirir

Piruvat Dekarboksilaz: Piruvatı asetaldehite çevirir

Piruvat Dehidrogenaz: Piruvatı asetata çevirir

Aldolaz: Purin oluşturur

Fosfolipaz: Fosfat metabolizması

ATPaz: Enerji metabolizması

Fosfo Transferaz ve Fumart Reduktaz: Aneorobik solunumuna imkân sağlar

HP yalnızca mide epitelinde kolonize olup ayrıca özofagus, duodenum gibi metaplazik mide epiteli bulunan herhangi bir yerde mukus tabakasının altında yerleşebilir. Nötrale yakın bir ortamda yaşayarak bakterisidal olan mide sıvısından korunabilmektedir. Organizmanın kişinin mukus bikarbonat bariyerini zayıflatan musin eritici bir proteaz ve doku kültür hücre dizilerinde vakuolizasyona yol açan sitotoksin salgıladığı bilinmektedir (Vac A). HP vakalarının yaklaşık %60'ında gösterilen 87 DA (Dalton Angstrom) ağırlığında bir protein olan bu sitotoksin, elektron mikrograftarla in vivo olarak görülmekte, in vitro şekli ise hücre kültürlerinin inkübasyonu ile gösterilebilmektedir. 128 kDA ağırlığında sitotoksin A veya Cag A (Cytotoxin associated gene A) denen ikinci bir protein daha vardır. Cag A proteini taşıyan suşlar daha virulandırlar (34).

Gelecekte HP genotiplerinin bilinmesi farklı hastalık gruplarında risk altında bulunan kişilerin saptanmasına olanak sağlayacaktır. Elektron mikroskopisiyle yapılan çalışmalarda adezyon proteinleri ile epitel hücre zarına yapışabildiği ve bu yolla hücre ayrışmasına yol açan direkt mekanik etkisi olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda mekanik etkiler ve salgılanan toksinlerden çok infeksiyon sırasında ortaya çıkan inflamasyon ve inflamasyon mediatörlerinin hücresel hasara neden olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (35).

Bakteriyel patojenik etmenler:

1) Spiral şekil, flagella ve motilite: HP, flagelleri kaynaklı hareketliliği ve spiral şekli sayesinde mukoza tabakasını kolaylıkla delip, altına geçebilmektedir.

Hareketlilik en önemli virulans etmenidir. Flagellar kılıf membranının tipik yapısı olan proteinler ve lipopolisakkaritlerden oluşur. Bu kılıf, flagella filamentlerini gastrik asiditeden korumaktadır. Flagella filamentleri Fla A ve Fla B olmak üzere iki farklı flagellin proteini içerir (37).

2) Spesifik fosfolipidlere bağlanma (Adhezinler): Mukus tabakasının penetrasyonunu takiben burada bulunan fosfotidiletanolamin, gangliozyd GM3 ve O kan grubu taşıyan kişilerde bulunan LewisX antijeni gibi özel bazı fosfolipidlere bağlanarak mukus sekrete eden epitelyal hücrelerin arasındaki sıkı bileşkelede selektif olarak kolonize olurlar (34).

3) Üreaz: Üreyi katalize etmesi sonucu amonyak ve bikarbonat oluşumunu sağlayan 550 KD ağırlığında heksamerik bir molekül olan üreaz enzimi klinik olarak değerlidir. Bakteri etrafında bazik bir ortam oluşturarak midenin asit ortamından korunmayı sağlar. Bu bazik ortam ayrıca negatif feedback etkiyi ortadan kaldırarak antrumdaki G hücrelerinden gastrin salınımının artması ile asit sekresyonunda artmakta, böylelikle gastrite uygun bir zemin oluşmaktadır. Üreaz reaksiyonu ile amonyak ve karbondioksit oluşur. Oluşan amonyak, mitokondrial ve hücrel solunumu bozarak hücrenin hayatta kalabilme yeteneğini azaltır ve mukozal hasara neden olur ayrıca bakteriyel adhezyonu artırır, komplemanı inaktif hale getirir (37,38).

4) Isı şoku proteinleri (Heat shock protein, HSP): H.Pylori, HspA ve HspB olarak isimlendirilmiş iki çeşit ısı şoku proteini sentezler. Bunlar HP'nin patogenezi ve immünolojisinde rol oynamaktadır (32).

5) Katalaz: Nötrofillerde biriken reaktif oksijen metabolitlerin toksik etkilerinden korunabilmektedir.

6) Fosfolipaz ve proteaz: Epitelyal hücre membranları ve mukus tabakasının sindirimini sağlanması yanında mukusun çözünebilirliğini arttırırlar (36).

7) IceA: Genetik olarak restriksiyon endonukleaza benzer. Allel varyantları IceA1 ve IceA2'dir. IceA1 sıklıkla peptik ülserli hastalarda gösterilmiştir. Yapılan

çalışmalar CagA, VacA S1/m1, IceA1 geni taşıyan H. Pylori suşlarının daha virulan olduğu ve peptik ülserli hastaların sıklıkla bu suşlar ile infekte olduğunu ortaya çıkarmıştır (38).

8) Vac A (Vacuolating cytotoxin) ve Cag A (Cytotoxin associated protein): Vac A, HP ile infekte ökaryotik hücrelerde vakuol oluşturmasıyla dikkat çekmiştir. 87 kDA ağırlığındaki bu protein HP türlerinin yaklaşık %50-60'ında sekrete edilir. HP ile ilişkili DU'lerin hemen hemen tümünde rastlanmaktadır. Vakuolize edici toksin etkisinin bir işaretleyicisi, 120-128 kDA ağırlığında bir diğer proteini sentezleyen Cag A geni, sadece Vac A sitotoksik etki varlığında gözlenir (34,39). DU'li hastaların ve aktif gastritli hastaların birçoğunda bu toksine karşı mukozal IgA yanıtı saptanmış, ancak klinik önemi henüz gösterilememiştir (39). Moleküler çalışmalarda, VacA'nın, gen işaret dizisi (s) ve orta dizi (m) bölgelerinin mozaik bir düzene sahip olduğu, ekspresyonu yapılmış vakuol oluşturan toksin A proteininin en yüksek vakuol ortaya çıkarma etkinliği düzeyi ile de tip s1/m1'in ilişkili olduğunu göstermiştir. VacA, 95000 Mr'lık monomerler olarak salgılanmaktadır. Bunlar İn vitro koşullarda yaklaşık 700000 Mr'lık polimerler olarak bulunmakta, yalnızca oligomerler nötrleştirici antikor üretimini uyarmaktadır. Monomerler, 37000 Mr'lık ve 58000 Mr'lık iki parçaya ayrılabilir. Bu iki parçada kültürdeki hücrelere penetre olabilmekle birlikte, yalnızca 58000 Mr'lık alt birimin biyolojik etkinliği vardır. Sitotoksik HP suşlarının çoğunda sitotoksik ile ilişkili gen proteini A adlı (CagA) bir proteinin ekspresyonu da yapılır. CagA için pozitif suşlarda, picA ve picB olarak adlandırılan ve organizmaların artmış inflamatuvar potansiyelden sorumlu genomik bölgeler bulunmaktadır. Aktif gastrit, PU, preneoplastik veya neoplastik mukoza lezyonları bulunan hastaların çoğu VacA ve CagA için pozitif suşlarla infektidir (34,38).

Midede HP bulunması, mide mukozasında inflamasyon ile yerel ve sistemik antikor yanıtlarına yol açar. Bu nedenle HP birincil patojendir. Suşların VacA ve CagA ürünü ekspresyonu yapabilmesine ya da hiçbirinin ekspresyonunu yapamamasına dayanarak, izolatları güçlü ve zayıf patojen olarak ayıran bir sınıflandırma ortaya atılmıştır (40). CagA/VacA fenotipleri üzerine yapılan

çalışmalar, peptik ülser ve mide kanseri bulunan hastaların CagA/VacA suşlar tarafından infekte edilmiş olma olasılığını desteklemektedir (41).

Tüm duodenal ülserlilerde Cag A toksinine karşı antikorlar vardır. Teorik olarak Cag A antikorları yoksa duodenal ülser yoktur. VacA geni toksin salgılaması için gerekli olan 33 aminoasitli N ucu işaret dizisi bulunan 140000 Mr'lık bir protein (protoksin) için şifre içerir. Toksin salgılandığında işaret bölgesi dış zarda kalır ve sonuçta 95000 Mr'lık olgun toksin ortaya çıkar. Atherton (42), VacA geninin mozaik yapıda olduğunu, 3 işaret dizisinden (s1a,s1b,s2) birisi ile 2 orta bölge alelinden (m1,m2) birisini içerdiğini göstermiştir (56). Bu farklılığın işlevle bağlantılı olduğu, s1/m1 genotiplerinin in vitro koşullarda daha fazla sitotoksin etkinliği ekspresyonu yaptığı ve peptik ülserle (PU) daha fazla ilişkili olduğu, s2/m2 genotiplerinin sitotoksik olmadığı bildirilmektedir. Böylece belirli genotiplerle hastalık durumları arasında ilişki bulunduğu ilk kez gösterilmiştir (43).

Batılı ülkelerde fonksiyonel dispepsili hastaların %60-70'inde PU'li hastaların ise tamamında Cag A (+) HP'nin kolonize olduğu gösterilmiştir.

Hayvan modellerinde Vac A toksininin gastrik epitelyal hasar ve mukozal ülserasyona neden olduğu saptanmıştır. HP türlerinin tamamının Vac A geni içermesine karşılık, bunların yalnızca %30-60'i ölçülebilir sitotoksin aktivitesine sahiptir. PU'li hastalardan izole edilen HP'lerin %60-70'i sitotoksin aktivitesi gösterirken, fonksiyonel dispepsi (FD) hastalarında bu oran %30-50'dir. İnsandan elde edilen HP izolatlarında VacA geni analizleri iki sinyal sekansı, s1 (s1a ve s1b olarak iki alt gruba da ayrılabilir), s2 ve iki orta bölge tipinin (m1 ve m2) varlığını ortaya çıkarmıştır. ABD 'de yapılan bazı çalışmalarda Vac A'nın s1a ailine sahip H. Pylori suşlarının s1b ve s2 allellere göre artmış toksin aktivitesi gösterdiği, bu nedenle gastrit ve PU ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde orta bölge m1 alleli, m2 alleline göre daha yüksek toksin seviyesi ve ağır epitel hasarı oluşturma potansiyeline sahiptir.

İn vitro koşullarda, VacA geç endozomik bölümdeki vakuoler tipteki ATPaz üzerinde uyarıcı ve hücre zarları düzeyinde Na akışını düzenleyen P tipi ATPaz üzerinde de inhibe edici bir etkide bulunmaktadır. İki etkinlikte in vivo koşullarda

aynı etkiyi gösterirlerse de sitotoksik HP tarafından koloniler oluşturulmuş mide mukozasında bazen gözlemlenen hücre vakuolizasyonu ve hücreler arası ödemden sorumlu olabilir (44).

Sitotoksinin birden çok işleve sahip olma özelliğinin bir başka göstergesi de, VacA (+) HP suşu ekstralarının in vitro koşullarda epidermal büyüme faktörünün kültür hücreleri üzerindeki reseptörüne bağlanmasını engelleyerek mide hücresi proliferasyonunu önlediğinin bildirilmesidir. Buna göre in vivo koşullarda sitotoksik organizmalar eroziv ve ülseratif lezyonlardaki iyileşme sürecini bozabilmektedir (43).

Sitotoksik suşların çoğu CagA denen ve çok immünolojik bir protein üretirler. CagA bulunan HP izolatlarının %10'u sitotoksik değildir ve bu suşların %10 kadarı da CagA taşımamaktadır. VacA ile CagA genlerinin ekspresyonu arasında henüz bir bağlantı bulunamamıştır (40).

CagA suşlarıyla enfeksiyonun epitelyal hücreleri yüksek miktarda İnterlökin-8 (IL-8) salgılama yönünde uyardığı gösterilmiştir. Ancak CagA IL8'i uyarmada doğrudan etkili değildir (36). CagA geninin picA ve picB adlı 2 geni kapsayan bir operonun parçası olduğu gösterilmiştir (47). CagA bulunan yada genomik ürün ekspresyonu yapan HP suşları ile enfeksiyonun erişkinlerde aktif gastrit, preneoplazik ve neoplazik mukoza lezyonları, hemorajik gastrit ve ağır aktif mukoza inflamasyonu riskini arttırdığını düşündüren sonuçlar vardır. CagA, HP suşlarının %50-60'ında tespit edilmiştir (34).

9) Diğer patojenik etkenler: Birçok VacA geni çeşidi bulunması, enfeksiyonun klinik sonlanımı ile ilişkili bulunmuş ve hemoliz ile üreaz genlerinde de böyle bir durum olabileceği ileri sürülmüştür.

Boren ve ark, HP'nin mide mukozasına tutunmasının mide epiteli üzerinde ekspresyonu yapılan kan grubu antijenleri tarafından yönetildiğini ve buna uyan adezinlerin HP hücre yüzeyinde bulunması gerektiğini göstermişlerdir (49). Yakın zamanda, HP lipopolisakaridi üzerinde insan hücre yüzeyi glikokonjugatlarını taklit eden karmaşık karbonhidrat yapıları bulunduğu gösterilmiş ve bunlar Lewis X (LeX) antijenleri olarak tanımlanmışlardır. Söz konusu antijenler, mide epitel hücrelerinde

ekspresyonu yapılan insan kan grubu antijenlerine benzer yapıdadır. LeX yapısı, HP'nin özel alanlarda uygun kan grubu antijenleri ile birlikte mide epitel hücrelerine tutunmasını düzenlemektedir. HP üzerinde LeX konakta bir bağışıklık yanıtı başlatır. Bu otoimmün mekanizma, hücre zedelenmesine ve zamanla gastrit gelişmesine yol açabilir. HP lipopolisakkaridinde Lewis kan grubu antijeni varlığı, bakterinin tutunması ve konakta otoimmünite gelişmesinde önemli bir rol oynuyor olabilir (50).

Bakteriler tarafından konaktan demir alınması virulansa büyük katkıda bulunmaktadır. HP ile ilişkili proteini tanıyan mukozal T hücreleri, HP ve gastrik hücreler arasındaki immünolojik çapraz reaksiyon patogeneizde immün mekanizmanın önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (51).

9. Helicobacter Pylori'nin Tanısı

HP infeksiyonunun gastrointestinal ve birtakım başka hastalıkların patogenezinden sorumlu olması sebebiyle önem verilmesi gereken bir faktör olduğunun anlaşılması, tanı testlerine duyulan ihtiyacı arttırmıştır.

Tanı için kullanılan testleri iki grupta toplayabiliriz (52).

A) İnvaziv Testler:

Hızlı Üreaz Testi (HÜT)

Moleküler tanı yöntemleri

Biyopsi materyalinin mikrobiyolojik ve histolojik incelemesi

B) Noninvaziv Testler:

Serolojik Testler ve PCR Bazlı Testler

Üre-nefes testi

Gaytada antijen arayan testler

a. İnvaziv Testler

(1) Hızlı Üreaz Testi

Üst GIS endoskopisi uygulanarak biyopsi ile alınan doku örneğinde üreaz aktivitesini ölçme prensibine dayalı bir testtir. Üreaz enzimi ile üreden amonyak (NH₃) oluşur. Çevredeki hidrojen iyonlarının varlığı ile NH₄⁺'e dönüşerek ortamın pH'sını yükseltir. Kitler gel test (CLO test, HPfast), strip test (Pylori Tek) ve tablet test olarak piyasada bulunmaktadır. pH artışını renk değişikliği olarak yansıtır. Bu metod yeterli sayıda bakteri varlığına dayanmaktadır. Örnekteki bakteri sayısı az ise yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir. En az 10⁴ bakteri olması halinde pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Sonuçların erken okunması durumunda duyarlılık zayıf olmaktadır. Bu nedenle sensivitesi yakın zamanda kullanılan antibiyotik, bizmut bileşikleri veya PPI kullanımına bağlı olarak azalmaktadır. Tedavi sonrası takip için de uygun değildir (52). Testin duyarlılığı %90-98, özgüllüğü %97-100 olarak bildirilmiştir (54).

(2) Histolojik İnceleme

Özellikle antrumdan alınan 2 ya da daha fazla biyopsi örneğinin Hematoksilen-Eozin boyası ile incelenmesi yoluyla yapılır. Ancak intestinal metaplazi veya atrofi gibi tanıyı zorlaştırıcı faktörlerin varlığında Giemsa ve Warthin-Stany gibi özel boya teknikleri ile tanıyı kesinleştirmek gerekebilir (53).

Düzensiz ve yetersiz ilaç kullanımı, bakteri sayısını azaltıp antrum mukozasının histolojik görünümünü kısmen düzelttiği için antral mukoza örneklerinin yanında korpus mukozasından da biyopsi önerilmektedir. H.Pylori, mide mukozasında yaygın olarak yerleşmesine karşın yamalı bir dağılım göstermesi nedeniyle biyopsi örneklerinin alındığı alan önemlidir. Yapılan bazı çalışmalarda biyopsilerin korpus ve antrumun ortaları ile bu iki alanın küçük ve büyük kurvatura yakın bölümlerinden alınması gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Alınan materyal, 5cc formalin içine konarak patoloji laboratuvarına gönderilir. Formaline alınan dokular alkol aseton ksilen ve parafin serilerinden geçirilerek parafine gömülür. Parafine gömülü dokulardan yaklaşık 5 mikrometrelik kesitler alınıp ışık mikroskopunda incelenip HP, pembe-soluk mavi görülür.

Bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü %98 olarak kaydedilmiştir (54).

(3) Kültür

Dirençli suşların nedeniyle suşa ve hastaya özel antibiyogram olanağı veren kültür, histolojiye göre daha zor ve daha pahalıdır. HP için pek çok kültür ortamı mevcuttur. Koyun kanlı agar, beygir kanlı agar, çikolatalı agar, Columbia besi yeri, Skirrov besi yeri ve Tayer-Martin Besi yeri. İnokulasyondan sonra plaklar en az 4 gün mikroaerofilik koşullarda inkübe edilir. HP'nin üremesi için en uygun ortam, ılık, nemli ve mikroaerofilik bir çevredir (53,54). Kültürün duyarlılığı %70-95 (en düşük duyarlılık), özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir. Doku örneğinde bakteri sayısının az olduğu durumlarda üreme olmayabilir (56).

(4) Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Mukoza biyopsi örneklerinin PCR ve faz kontrast mikroskopisi ile incelenmesi esasına dayanır. Maliyetinin yüksek olması ve koşulların zorluğu yüzünden daha çok araştırmaya yönelik çalışmalarda kullanılmaktadır (53). PCR ile dışkı, mide sıvısı ve biyopsi örneklerinde HP tespit edilebilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü %95'in üzerindedir. Yanlış pozitif sonuçlar saptanabilir (57).

(5) Moleküler Tipleme

Kullanılan teknikler arasında PCR-RFLP (kısıtlayıcı parçacık uzunluk polimorfizmi), yüksek yinelenebilirlik özelliği nedeni ile en yararlı yöntemlerden biridir. Üreaz genleri kullanılır (58).

b. Noninvaziv Testler

(1) Seroloji

Bakteriye karşı oluşan sistemik immün yanıtı dayanır. Kronik HP infeksiyonu IgG ve IgA sekresyonu ile karakterize bir dizi lokal ve sistemik immün yanıt oluşumuna yol açar. İnfeksiyon varlığını belirleyici bir faktör olarak serum IgG seviyesi daha çok tercih edilmektedir. Ig düzeyini kantitatif olarak ölçmek için enzimle bağlantılı immüno sorbant assay (ELISA) veya kalitatif değerlendirme olanağı sunan İmmünoassay'ler bulunmaktadır. Kalitatif testler tedavi sonrasında da pozitif kaldıkları için, bakteri eradikasyonunu değerlendirmede kullanılamazlar. Ancak kantitatif ölçme imkanı veren ELISA testleri, tedaviden 4-6 ay sonra antikor düzeylerinde azalmayı göstererek, eradikasyonun tanısında kullanılabilir. Fakat kitler arasındaki değişkenlikten kaynaklanan farkların önlenmesi ve yeterli tedavi edilen hastaların yarısından fazlasında tedaviden 24-48 ay sonra gözlenen seropozitiflik nedeni ile tedavi öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri aynı anda değerlendirilmelidir (59).

Teknik antijen kullanımına dayanır. Saflaştırılmış antijenler kullanılarak, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek nispeten daha iyi teknikler vardır. Antikor titreleri tedavi başarılı olduğunda azalır ve bakteri tekrar üremeye başladığında yükselir. Seroloji, başlıca toplum ve aile taramalarında kullanılır.

Değişik ELISA kitleri üretilmiş olup bunlar arasında duyarlılık ve özgüllük yönünden farklılıklar görülmektedir. ELISA kitlerinde CagA, HspA, HspB ureaz alt grupları antijen olarak kullanılmaktadır. Kullanılan antijene göre duyarlılık ve özgüllük %80-100 arasında değişmektedir (60). Serolojik yöntemler ucuz, uygulanması kolay, hızlı ve noninvazivdir.

Seroloji, HP eradike edildikten sonrada pozitif bulunabilir. Test doğruluğundaki farklılıklar, çeşitli antijenlerin kullanımıyla açıklanabilmekle birlikte farklı suşların değişik bağışıklık yanıtlarına neden olması ile de açıklanabilir. Western blotting yönteminin serumları yeniden inceleyip enzime bağlı immüno sorbant assay ile derhal sonuç vermenin dışındaki ana yararı, yalnızca peptik

ülserle değil, mide kanser ile de bağlantılı olan sitotoksinle ilişkili gen proteini A (CagA) gibi virulans işaretlerine antikor yanıtını saptamıştır (61).

(2) Üre-Nefes Testi

Üreaz enzimi ile açığa çıkan ürenin saptanması prensibine dayanır. Hastaya oral yolla radyoaktif işaretli üre verildikten sonra HP varlığında amonyak ve radyoaktif işaretli karbon, karbondioksit şeklinde solukla atılır.

Bakterinin üreaz enzimi ile parçalanmış üreden amonyak ve işaretli karbondioksit gazı oluşur.

Dolaşıma gecen karbondioksit gazı solunum yoluyla atıldığı sırada ölçülür. C14 solunum testinde C14'u saptamada sintilasyon sayıcısı, C13 solunum testinde kütle spektrofrafisi kullanılmaktadır. C14 daha ucuz fakat radyoaktiftir. C13 ise non-radyoaktiftir ve tamamen zararsızdır, fakat daha pahalıdır. Üre nefes testi, tedaviyi takiben en az 4 hafta sonra takip amacı ile de kullanılabilir. Üre nefes testleri % 90-95'den fazla duyarlılık ve özgüllükle özellikle taramada ve takip için mükemmeldir (62).

Bakteriyel eradikasyon olsun olmasın, üreaz enziminin oluşumunu baskılayan antibiyotikler, bizmut tuzları ve PPI kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Gastrik rezeksiyon geçirenlerde substrat-bakteri kontakt zamanı kısa olduğu için testin sensitivitesi azalır. Bu test bakterilerin midedeki dağılımı dağınık yamalar biçimindeyken bile HP varlığını değerlendirebilir (63).

(3) Dışkı Testleri

H pylori, PCR ve kültür yöntemi ile infekte kişilerin dışkı örneklerinden izole edilmiştir (64). Fakat bu her zaman mümkün olmadığından yeni bir non-invaziv tanı

yöntemi geliştirilmiştir. Bu test, insan dışkısında HP antijenlerinin ELISA yöntemiyle aranması esasına dayanır.

Bu tanı yöntemi, semptomatik hastalarda HP infeksiyonunun tanısı ve tedavi sonrası yanıtın izlenmesi amacıyla kullanılabilir. Bu testte taze veya dondurulmuş dışkı örnekleri kullanılır.

Alınan örnek mümkün olduğunca çabuk test edilmelidir. Dışkı örneği sulandırılır.

Eğer test hemen yapılamayacaksa, dışkı örneği 2-8 °C'de 3 gün ya da (-20)-(-80)°C'de çalışılıncaya kadar saklanabilir. Laboratuarda kolayca uygulanabilir, kullanımı kolay, ucuz ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir. Hamilelerde ve çocuklarda kolaylıkla uygulanabilir. Yapılan çalışmaların çoğunda, tedavi öncesi ve sonrası bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bulunmuştur. Eradikasyon tedavisinin tamamlanmasından 4 hafta sonra önerilmektedir (65).

Dışkıda H. pylori DNA'sını tespit eden PCR yönteminin duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Dışkıda az sayıdaki bakterileri bile tespit edebilir. Fakat dışkı örnekleri PCR inhibitörleri içermektedir. Kullanımı zor olduğu ve uzman bir ekip gerektirdiği için her laboratuarda uygulanamamaktadır. Eradikasyon tedavisinin bitiminden 4 hafta sonra kullanıldığında yalancı pozitif sonuçlar elde edilmiştir (66).

10. Tedavi

HP tedavisinin asıl amacı mikroorganizmanın tamamen ortadan kaldırılmasıdır. HP eradikasyonunda birçok tedavi rejimleri uygulanmasına rağmen, eradikasyonun çok iyi olduğu uygun bir tedavi rejimi halen tartışmalıdır. Bunda; hastaların ilaç kullanmaktaki zorlukları, ilaç sayısının fazlalığı, yan etkilerin sıklığı, maliyetin yüksekliği, ilaçlara direnç gelişmesi ve tedaviye uyumsuzluk etkili olabilir. Bakteri mide mukozasındaki mukus içinde ya da altında ve intersellüler alanlarda yerleşebildiğinden yerleşim şekli onu in vivo eradike etmedeki en büyük zorluklardan biri haline getirmiştir (67).

İdeal tedavi rejimi, eradikasyonun yüksek olduğu, ucuz, güvenilebilir, kolay tolere edilebilen, ülser iyileşmesinin iyi olduğu rejimdir (68).

Eradikasyonda kullanılan antibiyotiklerin başlıcaları Amoksisilin (A), Klaritromisin (K), Metronidazol (M), Tetrasiklin (T) ve Bizmuttur (B). Önceleri monoterapi gündeme gelmiştir. Tek başına antibiyotik kullanımı hızla antibiyotik direncine yol açmaktadır. Kolloidal Bizmut Subsitat (CBS); %30-40, Bizmut Subsalsilat (BBS); %5-10, Eritromisin; %5, Amoksisilin; %15, Metranidazol; %5, Tinidazol; %5, Tetrasiklin; %5, Siprofloksasin; %10 oranında eradikasyon sağlar. Tek başına kullanıldığında en yüksek eradikasyonu sağlayan klaritromisindir (%40-60).

HP eradikasyonunda monoterapiden sonra ikili tedaviler denenmiştir. İkili tedavilerde eradikasyon oranları yaklaşık %48.2'dir.

Üçlü tedaviler önce bizmut bileşikleri ile yapılmıştır. B+M+Tetrasiklin (T) ile %94'lere varan ve B+M+A kullanıldığında da %73-90 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (70). Klasik üçlü tedavinin dezavantajı, ilaç sayısının çokluğu, hastanın uyumunda zorluk, primer ya da sekonder dirençtir. Hastaların 1/3 ünde yan etkiler oluşmaktadır. B+M+T kombinasyonlarında metranidazole duyarlı suşlarda eradikasyon %90 larda iken, metranidazole dirençli suşlarda oran %50-70 arasındadır (67).

Daha sonra omeprazollu ikili tedaviler gündeme gelmiş, omeprazolun bir antibiyotikle kombinasyonun (amoksisilin veya klaritromisin) daha az yan etki yaptığı ve tedaviye uyumun iyi olduğu belirtilmiş, ancak eradikasyon oranlarında çok iyi sonuçlar alınamamıştır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) leri in vitro anti HP aktiviteye sahiptir. İntragastrik pH yı arttırarak antibiyotiklerin etkinliğini arttırır. Omeprazol (O), mide pH' sını nötrale çekerek antibiyotiklerin gastrik mukozaya penetrasyonunu ve mukozadaki antibiyotiklerin konsantrasyonunu arttırmakta, kullanılan antibiyotiğin HP'ye karşı etkinliğini güçlendirmektedir (71).

Klaritromisin, eritromisin gibi makrolid antibiyotik grubundadır. Eritromisine üstün olarak yarılanma ömrü daha uzun ve GİS yan etkileri daha azdır. HP'ye karşı en düşük MIC değerine sahip antibiyotik klaritromisindir (MIC:0.03µgr/ml) (72).

Son yıllarda kısa süreli üçlü tedaviler yoğunlaşmıştır. Omeprazolun iki antibiyotikle kombinasyonunda oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Son çalışmalara göre, HP için en iyi tedavi şekli 1 haftalık PPI ile iki antibiyotik kombinasyonudur. (O+K+M) ya da (O+K+A) ile en yüksek oranlar elde edilmiştir. Bu oranlarla %95 lik başarı elde edilmiştir. Omeprazol yerine Lanzoprol (L) kullanıldığında L+A+K ile %80-96 arasında eradikasyon oranları verilmektedir (73). Bir proton pompası inhibitörü ile antibiyotiklerden oluşan bir kombinasyonun peptik ülseri tam şifaya kavuşturmak için en uygun yaklaşım olduğu konusunda bir fikir birliği oluşmuştur (73).

2000 yılında Maastricht-2 konferansında HP tedavi endikasyonları belirlenmiştir (75):

Tedavinin kuvvetle önerildiği endikasyonlar şunlardır:

- 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 şunlardır:

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

Helicobacter Pylori Enfeksiyonu İçin FDA Onaylı Tedavi Rejimleri:

- Omeprazol (40 mg/gün) + Klaritromisin (500 mg, günde 3 kez) 2 hafta süreyle, sonrasında Omeprazol 20 mg/gün 2 hafta süreyle
- Omeprazol (20 mg/gün) + Klaritromisin (500 mg günde 2 kez) + Amoksisilin (1 gr, günde 2 kez), 10gün süreyle
- Lansoprazol (30 mg, günde 2 kez) + Klaritromisin (500 mg, günde 2 kez) + Amoksisilin (1 gr, günde 2 kez), 10 gün süreyle
- Lansoprazol (30 mg, günde 2 kez) + Klaritromisin (500 mg, günde 3 kez) + Amoksisilin (1 gr, günde 2 kez), 10 gün süreyle
- Lansoprazol (30 mg günde 3 kez) + Amoksisilin (1 gr, günde 3 kez), 2 hafta boyunca **
- Esomeprazol (40 mg günde 1 kez) + Amoksisilin (1 gr günde 2 kez) + Klaritromisin (500 mg günde 2 kez), 10 gün boyunca
- Ranitidin bizmut sitrat (400 mg günde 2 kez) + Klaritromisin (500 mg günde 3kez) 2 hafta süreyle, sonrasında Ranitidin bizmut sitrat 400 mg günde 2 kez 2 hafta süreyle Bizmut subsalisilat (525 mg günde 4 kez) + Metronidazol (250 mg günde 4 kez) + Tetrasiklin (500 mg günde 4 kez) 2 hafta süreyle ve bir H2 reseptör antagonistini 4 hafta süreyle eklenmesi

** Bu ikili tedavi rejiminin etkisi sınırlıdır ve ancak klaritromisince karşı bilinen bir intoleransı olan, klaritromisin kullanamayan ya da klaritromisine rezistan enfeksiyona sahip hastalarda gündeme getirilmelidir.

11. Korunma

HP'ye karşı aşılama, hayvan modellerinde gerçekleştirilebilmiştir. Şimdiye kadar başarı ile denenen HP immünojenleri arasında hücre ekstreleri, üreaz, VacA ve ısı şoku proteinleri vardır. Bağışıklama yalnızca enfeksiyonu önlemede değil, hastalığa karşı tam şifa sağlamada da etkili olduğundan HP enfeksiyonunu ortadan kaldırmada umut verici bir girişim gibi görünmektedir.

Günümüzde immünojen olarak üreazın kullanıldığı klinik denemeler sürmekte, bu çalışmaların sonuçları beklenmektedir (74). VacA ekspresyonu yapan HP suşları, bu proteinin ekspresyonunu yapmayan suşlara göre ülser oluşumu ile daha sıkı ilişkilidir. LT (ısıya labil enterotoksin) ile birlikte saflaştırılmış HP VacA' sını ile orogastrik bağışıklamanın, fareleri VacA + HP suşları ile infeksiyondan koruduğu gösterilmiştir. HP suşlarından yalnızca bir alt grupta VacA ekspresyonu yapıldığı için, HP hastalığına karşı üretilen bir aşıda bileşenlerden birisi olarak VacA kullanmanın yararlılığı tartışmalıdır.

12. Helicobakter Pylori ve Diğer Hastalıklarla İlişkisi

a. Gastrit

Mide mukozasındaki inflamatuvar patolojileri için kullanılan gastrit terimi için birçok sınıflandırmalar kullanılmıştır. Bunlar arasında; eroziv, non eroziv ve spesifik haricinde yüzeysel, diffüz, pangastrit, atrofik gibi histopatolojik değişikliklerin olduğu sınıflandırma ya da topografik (tip A, tip B) veya patogenez ve klinikle ilgili sınıflandırmalar gibi değişik sınıflamalara en son olarak Sydney sistemine göre sınıflandırma eklenmiştir (76). Sydney sistemde gastritler, akut, kronik ve spesifik formlar olarak sınıflandırılmıştır.

Akut gastrit; Etiyolojisinde NSAİİ, aspirin, alkol, radyasyon gibi sebepler rol oynar. Endoskopik görünümü ödem, peteşi, submukozal kanamalar veya küçük erozyonlarla karakterize olabilir. Lamina propriada ağırlıklı olarak nötrofillerde artma gözlenir. Histolojik olarak, hiperemi, ödem, PMNL'lerin infiltrasyonu ile karakterizedir (76).

Kronik gastrit; gastrik mukozada seyrek olarak dağılmış mononükleer hücre, lenfosit ve plazma hücresi içerir. Korpusta bulunan glandların tabanında bazı küçük lenfosit topluluklarına rastlanabilir. Nötrofiller ise gözlenmez.

Kronik gastritte atrofi varlığı, intestinal metaplazi varlığı, aktivite derecesi ve HP varlığı gibi çeşitli morfolojik özellikler vardır ve bunlara yol açan etiyolojik sebepler arasında üzerinde en çok durulan neden HP' dir.

HP, direkt ve indirekt yollarla gastrik mukozal hasara yol açar. Mide epitel hücrelerinin HP ile kolonizasyonu takiben bakterinin salgıladığı kemotaktik proteinlerin etkisiyle çok sayıda nötrofil ve lenfosit infekte mukozal alana toplanırlar. Mononükleer hücreler, interlokinler (IL-1 α , IL-8), tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve serbest oksijen radikalleri salgırlar (77). Deneysel çalışmalar infekte mide epitel hücrelerinde kısa zamanda nötrofil kemotaksisini sağlayan IL-8'in arttığı gösterilmiştir.

Toksik oksidatif radikaller ve proteolitik enzimler gastrik mukozal hasarı oluşturlar.

HP (+) gastritler en sık antrum bölgesinde görülür. İnfeksiyonun başlangıcı genellikle subklinikdir. Takiben sonrasında antrum ve korpusta akut gastrit ile beraber hipoklorhidri oluşur. Akut inflamasyonun yerini 2-4 hafta sonra antrumda kronik inflamasyon alır. Hastaların az bir kısmında HP kendiliğinden elimine olur ve mide normale döner fakat diğer hastalarda infeksiyon sürekli hale gelir. Atrofinin gelişme aşamasında ise HP dışında bazı faktörlerin varlığı ön plana çıkmaktadır. Bunlar, genetik, diyet, tuz kullanımı, ilaçlar, sigara ve alkolün yanı sıra GÖR, intraluminal aşırı bakteri üremesi ve nitroz bileşikler olarak özetlenebilir (78).

b. Duodenal Ülser

Mukoza tabakasından başlayıp muskularis mukozaya ilerleyebilen lokalize bir doku kaybı olan ülser, kronik gidişli ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. DU'li hastaların %90'ında gastrik metaplazi mevcuttur ve HP duodenal biyopside görülmektedir. Duodenal mukozanın HP ile kolonize olması, duodenal inflamasyona yol açarak duodenal mukozanın asit, pepsin ve safranin tahrip edici etkisine maruz kalmasına ve bunu takiben ülserasyon oluşmasına neden olabilmektedir. HP'nin

ülser oluşumuna yol açmasında bireysel hassasiyet, bakterinin virulansı ve çevresel faktörler gibi birçok etken rol oynamaktadır (81).

DU'nin etiolojisinden bazal asit sekresyonunda artış, parietal hücre kitlesinde artış, postprandiyal asit ve gastrin sekresyonunda artış ve bunların inhibisyonunda azalma, mide boşalma zamanının kısalması, duodenal asit yüklemde artış, mukozal direncin azalması, genetik ve çevresel faktörler (HP, sigara, NSAİİ, stres), endojen faktörler (safra, lisesitin) ve birlikte bulunan kronik hastalıklar sorumlu tutulmaktadır. DU' li hastaların %95' inde antrumda inflamasyon ve HP bulunması HP' nin önemini göstermektedir (79).

IL-7, IL-8'in asit salgısı inhibisyonunun baskılanmasıyla ilişkili olma olasılığı olan kronik inflamatuvar T lenfositleri için kemotaktik ve uyarıcı etkinlikleri vardır. HP ile infekte kişilerin mide mukozalarında IL-7 ve IL-8 mRNA ekspresyonunun, HP (-) kişilere göre daha yüksek oranda yapıldığı bulunmuştur (80).

HP tarafından uyarılan aşırı asit salgısı, DU hastalığı gelişmesi için bir zemin oluşturmaktadır. Ancak HP ile infekte hastaların yalnızca %15-20'sinde ülser gelişmesinin sebebi bu kişilerde duodenum mukozasının aşırı asit salınımına direncinde bir azalma bulunur (79).

DU patogeneğinde bakteriyel sitotoksinite ile yakından ilişkili olan CagA tarafından şifrelenen proteinlere karşı serumda IgG ve midede IgA sınıfı antikorlar, DU' li hastaların yaklaşık olarak %100' ünde gösterilirken tek başına kronik yüzeysel gastrit bulunanların %60'ından gösterilebilmiştir. Bu nedenle CagA genotipinin PU hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. VacA gen tipi, ülserli hastalarda suşlara özgü nitelikler kazandırır (77).

c. Nonülser Dispepsi

Nonülser dispepsi (NUD) de organik sebepler yoktur. H. Pylori prevalansı yüksektir. NUD ile kronik aktif gastritin birlikteliği değişkendir ve hastaların %43-87'inde görülür (82). NUD' de semptomlar 3 grupta toplanır;

- 1) Reflü benzeri
- 2) Ülser benzeri (epigastrik ağrı),
- 3) Motilite benzeri (bulantı, kusma, erken tokluk hissi, anoreksi, şişkinlik, geğirme).

Semptomların nedeni ve mekanizması açık değildir. Yapılan araştırmalarda sebeplerin psikososyal faktörler, gastrointestinal hipersensitive, gastrik asit hipersekresyonu, HP infeksiyonu, gastroduodenal motilite, barsak uyarılarının algılanması olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar için kesin tedavi şekli tarif edilmemiştir. Genel olarak dispepsiye yol açan etkenlerden uzak durulması tavsiye edilmektedir.

d. Mide Kanseri

Değişik çalışmalarda H.Pylori'nin neden olduğu gastrit, intestinal metaplazi ve atrofide, normal mukozaya oranla epitel proliferasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu değişikliğin mide karsinogenezinin ilk basamağı olduğu düşünülmektedir.

H. Pylori'nin mide mukozası üzerinde yarattığı değişiklikler;

- 1) Direkt ya da indirekt (amonyak, sitokinler, sitotoksinler, serbest oksijen radikalleri) yolla epitel zararı
- 2) Epitel proliferasyonunda artma (Proliferatif zonda genişleme)
- 3) Foveolar epitelde hücresel diferansiyasyon
- 4) Bezde atrofik değişiklik (Atrofik gastritten, metaplastik gastrite dönüşüm)

1965 yılında Lauren mide kanserlerini morfolojik, klinik ve epidemiyolojik karakterler açısından farklılık gösteren intestinal tip ve diffüz tip olarak iki gruba

ayırmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda histolojik olarak diffüz (anaplastik) ve intestinal tip (iyi diferansiye adenokarsinoma) olarak ayrılan mide kanserlerinde intestinal tipin prevalansı üçüncü dünya ülkelerinde HP ile birlikte artış gösterir (83).

Alman mide çalışma grubu (Eurogast), HP seropozitif prevalansı ile mide ca insidans ve mortalitesini değerlendirirken, HP (+) olanlarda HP (-) olanlara oranla mide kanseri gelişme riskinin altı kat arttığını bildirmiştir (84).

Kuipers ve ark, uzun süren HP infeksiyonunun kanser gelişmesinde önemli bir risk faktörü olan atrofi ve intestinal metaplaziye yol açtığını göstermişlerdir. Japonya'da genç yaştaki mide kanserliler ile HP arasında güçlü bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (85).

Blaser'in çalışmasında, mide kanserli hastalarda CagA pozitifliği gösteren serolojik kanıtlar bulunmasının özellikle mide distalini tutan intestinal tipte mide kanseri gelişmesi riskini yükselttiğini göstermiştir (86).

e. MALT Lenfoma

Primer Gİ lenfomalar B ve T lenfosit kökenli olabilir. Mide lenfomaları, en sık görülen ektranodal lenfomalardır. Düşük dereceli B hücreli mide lenfomalarının çoğu MALT tipindedir. MALT lenfoma vakalarının %72-98'inde HP pozitif olarak bulunmuştur. HP eradikasyonu bunların gelişimini önleyebilir.

Normalde organize lenfoid doku içermeyen mide, MALT lenfomanın en sık görüldüğü organdır. MALT lenfomanın diğer yerleşim yerleri tükrük bezleri ve tiroiddir.

B hücreli gastrointestinal lenfoma olan Primer Gastrik Lenfoma (PGL) nonkarsinamatoz gastrik malignitelerin en sık görülenidir. Midedeki tüm malignitelerin % 3-8'ini oluşturur Mide de görülen diğer lenfomalar ise midenin primer T hücreli lenfoması (nadir görülür, yüksek malignite özelliği vardır) ve

midenin histiyositik lenfomasıdır. Midenin primer Hodgkin hastalığı ise son derece nadirdir (87).

B. Lipid Metabolizması

Organizmanın temel enerji kaynağı olan lipidler hidrofobik yapıları nedeniyle suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerin heterojen bir grubudur. Deri altı yağ dokusu ve bazı organların çevresinde ısı yalıtım görevi vardır. Myelinli sinirlerdeki polar olmayan lipidler elektriksel yalıtım ve depolarizasyon dalgalarının iletiminden sorumludur.

Yağ ve protein bileşiminden oluşan lipoproteinler ise hücre ve sitozoldeki organellerin membranlarını oluşturarak yapısal bütünlüğü sağlar, ayrıca plazmada lipidleri taşırlar.

İnsan plazmasında bulunan başlıca lipidler, trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol esterleridir. Bunların hepsi de, uzun zincirli yağ asitlerinin esterleridir ve lipoproteinlerin lipid grubunu oluştururlar (88).

1. Plazma Lipidleri

a. Serbest yağ asitleri

Yağ asitleri(YA) yağ dokusundan, kullanım yerleri olan karaciğer ve kas dokusuna serbest yağ asitleri şeklinde taşınırlar. Yağ asitleri, özellikle palmitik, oleik ve linoeik asit adipöz dokuda trigliserid (TG) olarak depolanırlar. Lipoliz, akut stres, uzun süren açlık ve insülin eksikliğinde adipöz dokuda depolanmış olan serbest yağ asitleri ile gliserol plazmaya verilir. Serbest yağ asitleri lipid sentezi için gereken öncü maddelerdir ve insan plazmasındaki normal konsantrasyonu 0.4-0.8 mmol/L arasındadır. Çoğunluğu albumine bağlıdır. Bir ucunda karboksil grubu (-COOH) bulunan tek veya çift bağlarla birbirine bağlanan karbon zincirleridir. Çift bağ

bulunmayanlar doymuş, bir veya daha fazla çift bağ içerenler doymamış yağ asitleridir. İnsan organizmasında sentezlenemeyen ve dışarıdan alınması gereken YA'lerine esansiyel yağ asitleri denir. Esansiyel YA'lerinden eikosanoik asit ve önemli görevleri olan eikosanoidler oluşur. Karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin çoğu reesterifikasyona uğrayarak trigliseridleri oluştursa da linoleik asit gibi bazı yağ asitleri fosfolipid yapımında da kullanılır (89).

b. Trigliseridler

Trigliseridler (TG) gliserolun yağ asidi esterleridir. Genellikle, iki veya üç değişik yağ asidi (palmitik, linoleik, oleik asit) içerirler. TG sentezi, karaciğer ve yağ dokusunda gliserofosfat yolu ile ince bağırsakta ise yağ absorpsiyonu sırasında monogliserid yolu ile meydana gelir. Diyetle alınan yağ intestinal absorpsiyon sırasında pankreatik lipazın etkisiyle beta monogliserid ve yağ asitlerine hidrolize olur. Trigliseridler ince barsaktan şilomikron şeklinde absorbe edildikten sonra intestinal lenf sistemi yolu ile duktus torasicus aracılığı ile sistemik dolaşıma girerler. Endojen yağ asitlerinden türeyen trigliseridler, ince barsaktan köken alırlarsa da asıl sentez yerleri karaciğerdir ve buradan VLDL olarak salınırlar. Şilomikron ve VLDL' deki trigliseridlerin yağ asidi içeriği, diyet trigliseridlerinin yağ asidi miktarından etkilenir.

Trigliseridlerin plazmadaki yarı ömürleri kısadır ve hidrolizin yani sıra, başta yağ dokusu olmak üzere, çeşitli organlar tarafından alınarak plazmadan ayrılırlar. Plazma bütün şilomikron trigliseridlerinden 12 saat içinde temizlenir. Bu nedenle açlık plazmasında gerçekleştirilen ölçümler endojen trigliserid düzeyini gösterir. Trigliserid normal değerleri, yetişkinler için 25-200 mg/dl dir (89).

c. Fosfolipidler

Plazmada bulunan başlıca fosfolipidler lesitin (fosfatidilkolin) ve sfingomiyelindir.

Fosfolipidlerin baslıca sentez yeri karaciğerdir. Hücre membranının başlıca komponentlerinden biridir. İnce bağırsağa, diyet veya safra yolu ile gelen fosfolipidlerin çoğu pankreatik lipaz ile hidrolize edilirler. Fosfatidilkolin ve sfingomiyelinin, plazma ve eritrositler arasında önemli miktarda transferi olmaktadır.

Fosfolipidlerin non polar yağ açıl zincirleri lipid ortamı ile polar baş grupları ise sulu ortam ile ilişki kurar. Fosfolipidlerin yağ içeriği de, diyetle alınan yağın yapısından oldukça etkilenir. Lesitinin yağ içeriğindeki değişiklikler, ester kolesterolün yapısında da benzer değişikliklere yol açar (90).

d. Kolesterol

Dört halkalı steroid nükleusu ve bir hidroksil grubu olan bir steroldür. Hem serbest sterol hem de uzun zincirli yağ asitlerinden biri ile esterleşmiş olarak bulunur.

Kolesterolün serbest formu, bütün hücre membranlarının yapısal komponenti olduğu gibi dokularda da baslıca bulunuş seklidir. Ancak, adrenal korteks, plazma ve ateromatöz plaklarda kolesterolün baskın biçimi ester formudur. Ayrıca intestinal, lenf ve karaciğerdeki kolesterolün önemli bir bölümü de esterleşmiştir. Vücutta normal şartlarda yeni sentezlenmiş kolesterolün tamamı yakini karaciğer ve ince bağırsağın distal kısmında oluşur.

Kolesterol sentezinin başlangıç basamağı asetatın mevolonik aside dönüşümüdür. Bu basamağın hızını sınırlayan “ β -hidroksi- β -metil glutaril-koenzimA redüktaz” enzimidir (HMG CoA redüktaz). Son ürünü olan kolesterol tarafından “feed back” mekanizması ile kontrol edilir. Kolesterolün majör metabolitleri safra asitleridir ve sentezde hız sınırlayan enzim kolesterol-7- α -hidroksilaz dir.

Metabolizmanın normal işlediği durumlarda, emilim ve sentez yolu ile kazanılan ve hızlı değişen havuza giren kolesterol fekal atılımla dengelenir. Normalde bir günde feçesle atılan kolesterol miktarı yaklaşık 1,1 gr’dır. Alınan kolesterolün %35-40’i emilir ve lenfe geçer. Hepatik kolesterol sentezinin hızının

sınırlandırılmasında diyet kolesterolünün absorpsiyonu ile biliyer kolesterolün reabsorpsiyonunun önemli rolü vardır. Safra asiti sentezi, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımıyla düzenlenir ve reabsorpsiyonlarını etkileyen tüm faktörler bu sentez olayını da yönlendirir.

Plazmadaki kolesterolün %70'den fazlası ester formundadır. Kolesterolün plazmada esterleşmesinde lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), karaciğer ve bağırsakta esterleşmesinde açıl kolesterol açıl transferaz (ACAT) enzimleri rol alır. Normal plazma total kolesterol düzeyleri 110-200 mg/dl olup trigliseridlerden farklı olarak yağlı yemek sonrası akut yükselmeler göstermez (90).

2. Plazma Lipoproteinleri

a. Şilomikronlar

Şilomikronlar, büyüklükleri 75-1200 nm arasında değişen en büyük lipoproteinlerdir. Taşıdıkları trigliserid oranı %80-96'dir ve daha az oranlarda fosfolipid, serbest kolesterol, kolesterol esteri ve proteinlerden oluşmuşlardır. Elektroforetik ortamda hareket etmezler. Barsak hücresinde yağ asidi ve monogliseritten sentez edilirler (91).

Şilomikronlardaki trigliseridin yağ asidi içeriği diyetteki yağ asidi kompozisyonunu yansıtır. Yüzeyinde bulunan apoproteinler apo B 48, apo A-I, apo A-II ve apo A-IV'tür.

Lenfatiklerden plazmaya geçtikten sonra HDL'den apo C-I, apo C-II, apo C-III ve apo E'yi alır. Eş zamanlı olarak apoproteinlerle birlikte HDL'den şilomikrona kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipidlerin geçişi aynı zamanda gerçekleşir. Lipoprotein lipazın aktivatörü olan apo C-II'yi kazandıktan sonra şilomikronların çekirdeğindeki trigliseridlerin hidrolizi başlar. Lipoprotein lipaz kapiller endotel hücrelerinin yüzeyine yerleşmiştir. Bu aşamada apo C-III de devrededir ve lipoproteinlerin endotel hücreleri ve lipoprotein lipaz ile etkileşimlerini inhibe ederek dengeleyici bir rol oynar. Trigliseridler lipoliz sırasında yağ asitlerine hidrolize olur, apo A ve apo C dolaşıma serbestleşir ve geçici olarak HDL içinde depolanır.

Şilomikron içindeki trigliseridin ayrılması ile şilomikron kalıntısı kolesterolden zenginleşmiştir. Şilomikron artıkları karaciğer tarafından spesifik reseptörlerce alınır. Böylece yeni emilmiş kolesterol, şilomikron artıkları şeklinde karaciğere gelir. Şilomikrondan periferik dolaşıma serbestleşmiş olan yağ asitleri albümine bağlanır ve kas hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır veya yağ dokusunda yeniden trigliseridlere sentezlenebilir ya da karaciğer tarafından alınarak lipoprotein trigliseridine girer. Açlıkta yağ dokusundan dolaşıma verilen serbest yağ asitleri majör enerji kaynağını oluştururlar (92).

b. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

Karaciğerden sentezlenen ve açlık plazmasındaki endojen trigliseridden zengin lipoproteinlerdir. Yapı ve içerik olarak trigliseride çok benzer, ancak içeriğindeki trigliserid miktarı azalmış, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriği artmıştır. VLDL'nin %55-80'i trigliserid, %20'den azı kolesteroldür. Olgunlaşmamış bir partikül olarak salgılanır ve yüzeyinde apo B100 ve apo E bulundurur. VLDL partikülleri dolaşırken HDL'den kolesterol esterlerini, apo C ve apo E'leri alırlar. Böylece, olgun VLDL'ye dönüşürler. Endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz, dolaşan olgun VLDL'den yağ asitlerini serbestleştirir. Bu yolla, VLDL giderek küçülür ve VLDL artıklarına dönüşür.

Trigliseridlerin kaybı yanında VLDL'nin yüzey kolesterolü, fosfolipidleri ve apoproteinleri de HDL'ye transfer olur. Lipoprotein lipaz ve kısmen hepatik lipazın etkisiyle trigliserid içeriği azalır kolesterolden zenginleşen VLDL'nin katabolizma ürünü önce IDL, daha sonra hepatik lipazın etkisiyle LDL oluşur. VLDL'nin yaklaşık yarısı VLDL artıkları veya IDL şeklinde karaciğer tarafından alınarak plazmadan temizlenir, yarısı da LDL'ye dönüşür (92).

c. İntermediyer (Ara) Dansiteli Lipoproteinler (IDL)

VLDL metabolizmasında ara ürün olarak tanımlanır. Plazma konsantrasyonları çok düşüktür. Yapı ve kompozisyon olarak VLDL ve LDL

arasında yer alır. IDL' nin majör Apoproteinleri B 100 ve E dir. Karaciğer tarafından Apo B, E reseptörleri ile temizlenir veya hepatik lipazın etkisiyle LDL' ye dönüşerek katabolize olur (92).

d. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

LDL, plazmadaki majör kolesterol taşıyıcısı lipoprotein partikülüdür. Merkezinde hemen tamamen kolesterol esterleri içerir ve yüzeyinde de lipoprotein olarak apo B100 bulunur. Plazmadaki total kolesterolün %70'i LDL'de bulunur. LDL esas olarak VLDL ve IDL'nin katabolizması sonucu oluşur. Trigliceridden zengin lipoproteinler kolesterol ester transfer proteini (CETP) yardımıyla LDL çekirdeğindeki lipid kompozisyonunu etkiler. Trigliceridden zengin lipoproteinlerin artması şilomikron ve VLDL ile LDL arasında kolesterol esterleri ile trigliserid değişiminin fazla olmasına yol açar. Böylece trigliserid içeriği artan LDL, hepatik lipaz ve kısmen de lipoprotein lipaz etkisiyle hidrolize olarak daha aterojen olan küçük ve yoğun bir molekül halini alır.

LDL dolaşımdan ya karaciğere veya karaciğer dışı dokulara geçer. Dolaşan LDL'nin %75'i karaciğer tarafından alınır. Bu işlem esas olarak reseptör aracılığı ile olur. Bundan dolayı reseptör sentezi hızı LDL konsantrasyonu için anahtar rol oynar. Reseptörle birlikte hücre içine alındıktan sonra lizozomlarda apo B100 aminoasitlerine hidrolize olur, kolesterol esterleri de serbest kolesterol haline hidrolize olur. Hücre içinde serbest kolesterol birikmesi geri bildirimle hem LDL reseptör sentezini hem de kolesterol sentezini yavaşlatır. Kolesterol sentezinin azalması HMG-CoA redüktaz aktivitesinin azalması ile olur. Bu enzim kolesterol sentezinde anahtar rol oynar. LDL kolesterol konsantrasyonu bazı faktörlerce ayarlanır. LDL yapım miktarı karaciğerin aldığı VLDL artıkları ile VLDL yapım hızı arasındaki fark tarafından belirlenir. Kalan VLDL artıkları LDL'ye döner. LDL düzeyleri karaciğer veya diğer dokuların LDL klirens hızına da bağlıdır (92).

e. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

Lipid içeriği kadar protein içeriği de olduğundan heterojendir. En küçük lipoprotein partikülüdür. HDL'de bulunan majör apoproteinler apo A-I ve apo A-II'dir. Az oranda apo C ve apo E de bulunur. Karaciğer ve barsaktan salgılanan veya şilomikron veya VLDL gibi dev moleküllerden oluşan olgunlaşmamış HDL esas olarak apo A-I ve fosfolipidleri taşıyan disk şeklinde bir prekürsör partiküldür. Olgunlaşmamış HDL plazmada dolaşırken hücre membranlarından serbest kolesterolü alarak büyüyüp olgunlaşır. Böylece "tersine kolesterol nakli" işlemine de başlamış olur. Serbest kolesterol, LCAT enzimi etkisiyle kesitinden bir yağ asiti alınarak esterleştirilir. Alınan kolesterolün esterleştirilmesi ile HDL molekülüne daha fazla serbest kolesterol girişi olur. Kolesterol esterleri lipoprotein çekirdeğine girerek HDL3 denilen yuvarlak bir partikülü meydana getirirler. HDL3 hem apo A-I hem de apo A-II içerir. HDL3 de iyi bir kolesterol alıcısıdır ve kolesterol esteri içeriğini artırarak boyut olarak daha büyük olan HDL2'ye dönüşür. HDL2 içerisindeki apo A-I miktarı apo II'ye göre daha fazladır. Bir HDL molekülünde apo E bulunması diğer HDL moleküllerinden farklı olarak onun LDL reseptörü ile etkileşime girmesini mümkün kılar. ApoE içeren HDL (HDL1) düşük konsantrasyonuna rağmen metabolik açıdan aktif subgrubu oluşturur. Yine HDL içinde düşük konsantrasyonda olmasına rağmen plazmadaki toplam apoC' nin yarısı HDL'de bulunur. VLDL ile HDL arasında hızlı bir apo C transferi söz konusudur.

HDL3 ve HDL2 HDL siklusunda birbirine dönüşür. Hepatik lipaz HDL2'nin trigliseridlerini ve bazı fosfolipidlerini hidrolize ederek HDL3 haline dönüştürür. HDL2'deki kolesterol esterlerinin bir kısmı VLDL'deki trigliseridlerle takas edilir. Bu takas işlemine kolesterol ester transfer proteini aracılık eder. Bununla birlikte HDL'deki kolesterol karaciğere transfer edilir. Ayrıca HDL spesifik reseptörlere bağlanarak veya tümüyle hücre içine girerek taşıdığı kolesterolü karaciğer ve diğer organlara verir (92).

f. Lipoprotein (a)

Lipoprotein yapısal elemanları ile koagülasyon sisteminin elemanlarının kombinasyonu olan makromoleküler bir komplekstir. Karaciğerde sentezlenip majör lipid içeriği kolesterol esterleridir. Boyut ve dansite heterojenitesi vardır. Büyüklüğü 30-40 nm'dir. Dansitesi 1040-1080 arasındadır. Apo B100 ve apo (a) glikoprotein molekülü olmak üzere iki komponenti vardır. Bunlar birbirlerine disülfid bağı ile bağlanırlar. Apo (a) geni 6. kromozomun uzun kolunda plazminojen geninin yanında yer alır. Apo (a) plazminojene benzer bir yapısal özelliği vardır ve karbonhidrat içeriği fazladır.

Lipoprotein (a) düzeyi yeni kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almaktadır (93).

3. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler kısmen suda ve yağda eriyebilen ve lipidlerin taşınmasında kritik rol oynayan moleküllerdir. Yapısal ve metabolik fonksiyonları vardır (94).

a. Apo B100

Molekül ağırlığı 540 kD olup 4563 aminoasitten oluşur. Sentez yeri esas olarak karaciğerdir. VLDL'deki proteinlerin %30'u, IDL'dekilerin %60'i ve LDL'dekilerin %95'i apo B100'dür. Her VLDL ve LDL partikülü bir apo B100 molekülü içerir. Apo B100'ün 3100 ile 3600'üncü aminoasitleri arasındaki bölge LDL reseptörüne bağlanma için uygundur.

Böylece LDL'nin ve kısmen de diğer lipoproteinlerin hücreler tarafından alınmasında rol oynar. Karaciğerde VLDL sentezi ve sekresyonu için apo B100 bulunması şarttır (92).

b. Apo B48

Apo B100'ün amino terminal kısmındaki 1'den 2512'ye kadar olan aminoasitlerden (apo B100'ün %48'i) oluşur. Bu nedenle de LDL reseptörlerine bağlanamaz. Apo B48 sadece şilomikronlarda ve şilomikron artıklarında bulunur. Apo B48 taşıyan büyük lipoprotein partikülleri monosit, makrofaj ve endotel hücresi yüzeyinde yeni tanımlanmış olan apoB48 reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerin köpük hücre şekline değişmesine yol açabilir (92).

c. Apo C-I, apo C-II, apo C-III

Bu apoproteinlerin hepsi karaciğerde sentezlenir. Apo C-I şilomikronlar, VLDL, IDL ve HDL'nin minör komponentidir. Apo C-I, şilomikronların ve VLDL'nin LDL reseptörü ve LRP (LDL reseptörü ile ilişkili protein)'e bağlanmasında engelleyici rolü vardır. Apo C-II şilomikronlar, VLDL, IDL ve HDL'de bulunur. Lipoprotein lipazın aktivasyonu için gereklidir, eksikliğinde ciddi hipertrigliseridemi gelişir. Apo C-III VLDL'nin majör protein komponentidir (%40). Şilomikronlar, IDL ve HDL'de bulunur. Apo C-III hem lipoprotein lipazın aktivitesini baskılar, hem de şilomikron ve VLDL artıklarının karaciğer tarafından alınmasını engeller (92).

d. Apo E

Esas olarak karaciğerde sentezlenir. LDL dışındaki tüm lipoproteinlerde bulunur. Şilomikronlar ve VLDL'nin protein yapı taşıdır. Apo E bu lipoproteinlere HDL'den sağlanır.

Plazmadaki apo E'nin yaklaşık yarısını taşıyan HDL aynı zamanda apo E'nin önemli fonksiyonlarından biri olan lipidlerin ihtiyaç fazlası olduğu yerlerden ihtiyaç duyulan hücrelere taşınmasını da sağlar. Apo E karaciğerde LDL reseptörüne ve LRP' ye bağlanma özelliği gösterir. Ayrıca, son yıllarda tanımlanan VLDL

reseptörüne de bağlanır. Apo E2, E3 ve E4 izoformları da vardır. LDL reseptörlerine bağlanma gücü zayıf olan apo E2 için homozigot olanlarda VLDL birikimi ile karakterize ciddi hiperlipidemi gelişir (92).

e. ApoA-I, apo-II, apo -IV

Apo A-I karaciğer ve ince barsakta sentezlenir. ApoA-I reverse kolesterol transportunda önemli rol üstlenir. HDL' deki proteinin % 80'ini teşkil eden ApoA-I şilomikronlardaki minör apoproteindir. Plazmada kolesterolü esterifiye eden LCAT enzimini aktive eder. HDL' deki proteinin %10'u apo A-II'dir. Apo-II ve apo A-IV' ün işlevleri tam olarak belli olmamakla birlikte apo A-IV' ün olasılıkla LCAT enzim aktivasyonunda rol aldığı düşünülmektedir (92).

4. Lipid Metabolizmasında Görev Alan Enzimler

a. Lipoprotein Lipaz (LPL)

Lipoprotein lipaz yağ ve kas dokusunda sentezlenir. LPL sentez ve salgılanmasını diyet, açlık ve insülin düzeyi ve etkinliği belirleyebilir. Salgılandıktan sonra akciğer, yağ ve kas dokusunda kapiller endotel hücrelerinin luminal yüzeyine bağlanır. Burada şilomikron ve VLDL trigliseridlerinin hidrolizinde rol oynar. Hidrolizden sonra LPL arta kalan lipoprotein moleküllerine bağlanarak dolaşıma geçer ve bu lipoproteinlerin karaciğer tarafından metabolize edilmesinde rol alır (95).

b. Hepatik Trigliserid Lipaz (HTGL-Hepatik Lipaz)

Karaciğerde sentezlenir ve sinusoidlerdeki endotel hücrelerinin luminal yüzeylerine bağlanır. Hepatik lipaz kısmen metabolize olmuş VLDL veya IDL'deki trigliseridi hidrolize ederek VLDL'nin LDL'ye dönüşmesinde görev alır. HDL için de lipaz etkisi gösterir (95). Hepatik lipaz aktivitesinin yokluğu çok nadirdir. Bu

olgularda şilomikron ve VLDL artıklarının birikimi ile kendini gösteren ciddi hipertrigliseridemi vardır ve bu olgularda diğer hipertrigliseridemilerin aksine HDL düzeyleri normaldir (92).

c. Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz

Lesitin kolesterol açıl transferaz karaciğerde sentezlenir. Aktivasyonu için apo A-I' gereksinimi vardır. Etki yeri plazmadır. Lesitin 2. pozisyonundan aldığı yağ asidini serbest kolesterole götürerek onu esterleştirir. Lesitin kolesterol açıl transferaz kolesterol esterleşmesinde genellikle yağ asidi olarak linoleatı kullanır (92).

d. Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP)

Büyük kısmı karaciğerde sentezlenir. Plazmada HDL ile birlikte bulunur. Şilomikron ve VLDL'deki trigliserid ile HDL'deki kolesterol esterlerinin değişim işlemini sağlar. LDL'nin kolesterol esteri ile şilomikron ve VLDL'deki trigliserid değişiminde rol alarak 'küçük yoğun LDL' oluşumuna yol açar. Plazma CETP aktivitesinin bulunmadığı bireylerde HDL kolesterol ve apo A-I düzeyi çok yüksektir (92).

C. Helicobacter Pylori ve Ateroskleroz

Ateroskleroz inflamatuvar bir süreçtir ve bu sürecin her aşamasında inflamasyon devam etmektedir. Sitokinler, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının, inflamasyonun şiddetini ve dolayısıyla majör kardiyak olay sıklığını belirleyebileceği ile ilgili oldukça kanıt mevcuttur (96).

HP toplumun yarısından fazlasını tehdit eden, kronik enfeksiyona yol açan bir bakteridir. 1994 yılında Mendall ve arkadaşlarının *Helicobacter* seropozitifliğinin ve koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğunu bildiren ilk yayından bu yana çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (97-98).

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 (99). 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 (100).

HP eradikasyonunu değerlendiren bir çalışmada Kowalski, eradikasyonun perkütan koroner girişim sonrası lümen çapı azalmasını azalttığını göstermiştir (101).

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 (102). 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 (103).

Son dönemlerde aterosklerotik plaklarda HP DNA'sının varlığı ve sağlam *Helicobacter* gösterilmiştir (104). Anti-CagA antikollarının endotel hücreleriyle çapraz tepkimeye girdiği ortaya konmuş (105) ve özellikle yine CagA pozitif suşlarda artmış inflamatuvar yanıt ve hızlanmış ateroskleroz gözlenmiştir (100).

Yapılan yayınlar değerlendirildiğinde, bu çalışmalarda çalışma dizaynı, hasta heterojenitesi, koroner arter hastalığının farklı durumlarının değerlendirilmesi nedeniyle *Helicobacter* ile koroner arter hastalığı arasında nedensel bir ilişki tam anlamıyla ortaya konamamıştır (106).

II. MATERYAL VE METOD

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniklerine, 2007 ile 2009 tarihleri arasında, gastrodeuodenal semptomların araştırılması amacıyla başvuran, üre- nefes testi pozitif saptanan ve Özofagogastroduodenoskopi yapılarak tanı konulan toplam 74 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastaların, 20'si kadın, 54'ü erkekti. Ortalama yaş: Cag A negatif grupta 46.4 ± 19.5 , CagA pozitif grupta 51.5 ± 18.9 idi.

Farklı gastrointestinal sistem yakınmaları olan ve üre nefes testi pozitif saptanan hastaların, histopatolojik olarak HP pozitif saptanan ve HP' ye karşı oluşmuş Cag A IgG antikorlarının (ELISA yöntemiyle çalışılmıştır) lipid profili ile olan ilişkisinin araştırılması bu çalışmada hedeflenmiştir.

A. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı.

- 18 yaş altındaki hastalar
- Herhangi bir nedenle diyet yapma
- Günde 30 g üzerinde alkol alımı
- Ailevi hiperlipidemi
- Sedanter yaşam
- Antilipidemik ilaç kullanma
- Diabetes Mellitus
- Bilinen malignensisi olan hastalar
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalığı
- Hipotiroidi

- Kollajen doku hastalıkları
- Gebelik
- Geçirilmiş mide cerrahisi veya geçirilmiş kolesistektomi
- Biyopsi alınması için kontrendike olan kanama veya pıhtılaşma hastalıkları olanlar
- Son üç ay içerisinde bizmut, antasit, non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç tedavisi, H2 reseptör blokörü, proton pompa inhibitörü, anti-sekretuar, sukralfat kullanmış ve /veya son 6 ay içerisinde antibiyotik tedavisi alan son 1 yıl içerisinde HP eradikasyon tedavisi alan mizoprostol ve antibiyotik kullanılması.

B. Çalışma Planı

Vakaların HP açısından pozitif veya negatif olduğuna şu şekilde karar verildi. Hastaların hepsinin üre nefes testi pozitif olarak saptanmıştı. Histopatolojik bulgular baz alınarak eğer histopatoloji ve üre nefes testinin her ikisi de pozitif ise vaka pozitif kabul edildi. Üre nefes testi pozitif olsa dahi histopatolojik olarak HP negatifse negatif kabul edildi.

1. 14°C Üre Nefes Testi Değerlendirme

Bu test için hastalar, bir mikroküri 14C ile işaretli üre tabletini, en az 4 saatlik açlık sonrası 50 ml su ile birlikte içtiler.

Dolaşıma geçen karbondioksit gazının solunum yoluyla atılması için 10 dakika beklenerek hastalardan nefes örneği vermeleri istendi. Bu amaçla hastalar, özel olarak hazırlanmış nefes kartını üfleyerek şişirdiler (hp fast, Grandview Avenue, USA). Ekspirasyonun doğru olarak yapıldığının göstergesi olarak membran üzerindeki turuncu rengin sarıya dönmesi pozitiflik kriteri olarak alındı. Membranın sarıya dönmesiyle ekspirasyon sonlandırıldı. Yüksek duyarlılık (%95) ve özgüllük (%100) oranına sahip bir testtir.

2. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Endoskopik inceleme Anakara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi endoskopi laboratuvarında, fiberoptik endoskoplar kullanılarak yapıldı (Fujinon marka. System-4400). Endoskopik işlem sırasında histopatolojik örnekleme için antrum ve korpustan birer adet biyopsi örneği alındı.

H. Pylori'nin varlığı histopatolojik olarak değerlendirildi. Tüm antral biyopsi örnekleri histolojik inceleme için %10 formalin ile fikse edildi. Parafin balmumu ile tespit edilip kesitlere bölündü. Tüm doku bölümleri histolojik inceleme için Hematoksilen-Eosin ve May-Grünwald-Giemsas ile boyandı. Tüm mide örnekleri aynı patolog tarafından çalışmanın içeriğinden ve klinik bilgilerden haberi olmaksızın değerlendirildi.

3. Laboratuvar Testleri

Hastaların lipid ölçümleri için açlık kan örnekleri antecubital venden alındı. 12 saat açlık sonrası alınan kan örnekleri düz tüpe alınıp oda ısısında pıhtılaşması için 20-30 dk bekletildi ve ardından 3000 g 5 dk santrifüj edilip -80 °C'de analiz edilene kadar donduruldu. Total kolesterol ve TG enzimatik Colorimetric Testleriyle ölçüldü. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) homojen enzimatik Colorimetric test ile ölçüldü. VLDL için TG/5 formülü kullanıldı.

4. Mikroelisa Kiti (CagA IgG) Değerlendirilmesi

Endoskopi yapılan günün sabahı hastalardan aç karnına ELISA analizleri için antecubital venden 10 cc venöz kan örnekleri alınarak -20 °C' de inceleme yapılacak güne kadar saklandılar.

HP pozitif olan hastalarda CagA proteinine özgül antikor varlığını saptamak için mikroelisa kiti (CagA IgG) kullanıldı. Kitin bildirilen duyarlılığı >%98,

özgüllüğü >%98. Çalışmaya başlamadan önce serumlar oda sıcaklığına alınarak erimeleri sağlandı. Kit buzdolabından çıkarıldı ve oda ısısına gelmesi için 30 dakika beklenildi.

- 1) Yıkama solüsyonu konsantresi 20x oranında distile su ile dilüe edilerek hazırlandı.
- 2) Serum örnekleri 1:101 oranında (1000 μ l örnek dilue edici ve 10 μ l örnek karıştırılarak) dilue edildi. Kalibrasyon örnekleri hazır durumda oldukları için dilue edilmediler.
- 3) ELISA plağının ilk kuyucuğu (blank) hariç, tüm kuyucuklara sırasıyla her birinden 100 μ l kalibratörler, kontrol serum ve dilue edilmiş örnekler konuldu. Toplam test sayısı 96 olup, kullanılan kalibratör, kontrol serum ve blank testleri sonrası 88 örnek çalışıldı.
- 4) Plak oda ısısında 37 °C' de 1 saat bekletildi.
- 5) 1 saatin sonunda, semi otomatik ELISA yıkayıcısında, bütün kuyucuklar en az 400 μ l yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra plak ters çevrilip, kurutma kağıdı üzerinde çırpılarak kuyucuklardaki sıvı tamamen uzaklaştırıldı.
- 6) Blank kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara 100 μ l enzim konjugat eklendi. Üzerleri kapatılarak, oda sıcaklığında 1 saat bekletildi.
- 7) Beşinci kademedede anlatıldığı gibi tekrar yıkandı.
- 8) Tüm kuyucuklara 100 μ l kromojen/substrat karışımı konuldu. Plak 18-24 °C'de, karanlıkta 20 dakika bekletildi.
- 9) Tüm kuyucuklara 100 μ l sülfürik asit eklendi. Asidin eklenmesi ile pozitif kalibratörler, kontrol serumu ve pozitif olan örnekler maviden sarıya doğru renk değiştirdiler.
- 10) Her kuyucuktaki solüsyonun renk yoğunluğu 450 nm'de mikroeliza cihazında (*Bio-Tek Instruments INC, Winooski, VT, USA*) otomatik olarak okunan optik dansite değerleri ile çizilen grafikten örneklerin serum CagA düzeyleri arb U/ml cinsinden hesaplandı.

Sonuçlar nite/ml (arbitrary units per mililiter, arb/ml) cinsinden kantitatif olarak belirtildi. CagA >5 arbU/ml'in üzerinde olan değerler pozitif olarak kabul edildi. 5 arbU/ml'in altında olan değerlerdeki örnekler ise Cag-Ag IgG antikoru negatif kabul edildiler.



III. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Sürekli ölçümlü değişkenler ortalama \pm std.sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterilirken nominal değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi ile ortancalar yönünden farkın önemliliği ise bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olması durumunda Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde anlamlı farka neden olan grup/grupları tespit etmek amacıyla parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testleri yapıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Hastalar iki gruba ayrıldı:

H. Pylori CagA IgG (-) (grup 1) ve H. pylori CagA IgG (+) (grup 2).

Toplamda 1.grup 36 hasta ve 2. grup 38 hasta olarak tespit edildi.

Çalışma popülasyonunda H. Pylori CagA IgG (+) oranı % 51 idi.

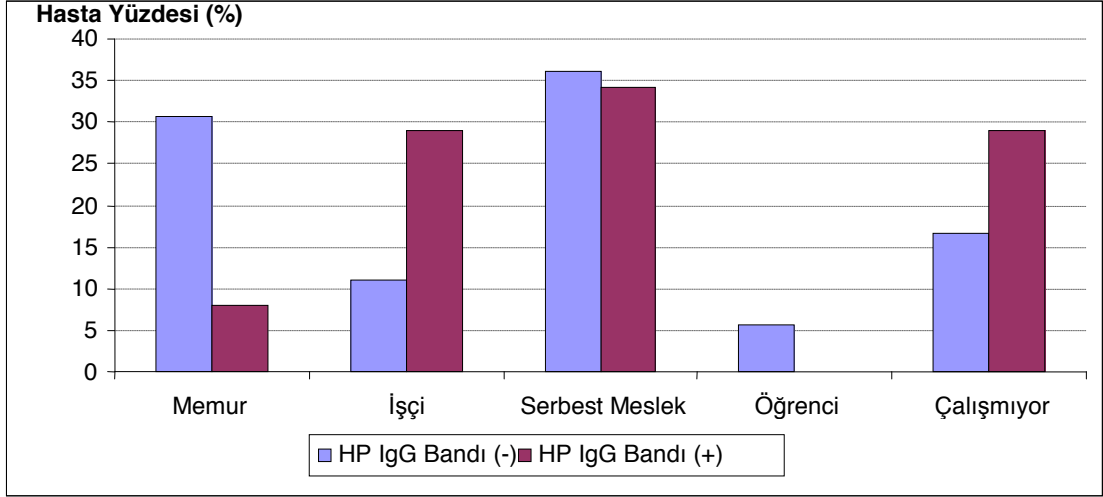
Tablo 4.1 Demografik Veriler

Değişkenler	HP IgG Bandı (-) (n=36)	HP IgG Bandı (+) (n=38)	P
Yaş	46.4±19.5	49.6±18.2	0.477 ^a
Cinsiyet			0.702 ^b
<i>Kadın</i>	9 (%25)	11 (%28.9)	
<i>Erkek</i>	27 (%75)	27 (%71.1)	
Meslek			
<i>Memur</i>	11 (%30.6)	3 (%7.9)	0.013 ^b
<i>İşçi</i>	4 (%11.1)	11 (%28.9)	0.056 ^b
<i>Serbest Meslek</i>	13 (%36.1)	13 (%34.2)	0.864 ^b
<i>Öğrenci</i>	2 (%5.6)	-	0.233 ^c
<i>Meslek Yok</i>	6 (%16.7)	11 (%28.9)	0.209 ^b
Alışkanlıklar			
<i>Sigara</i>	11 (%30.6)	14 (%36.8)	0.568 ^b
<i>Alkol</i>	2 (%5.6)	2 (%5.3)	1.000 ^c
Ekonomik Durum			0.343 ^b
<i>İyi</i>	7 (%19.4)	3 (%7.9)	
<i>Orta</i>	21 (%58.3)	26 (%68.4)	
<i>Kötü</i>	8 (%22.2)	9 (%23.7)	
Öğrenim Düzeyi			0.068 ^b
<i>Okur yazar değil</i>	6 (%16.7)	7 (%18.4)	
<i>İlkokul</i>	14 (%38.9)	21 (%55.3)	
<i>Ortaokul</i>	4 (%11.1)	6 (%15.8)	
<i>Lise</i>	8 (%22.2)	4 (%10.5)	
<i>Üniversite</i>	4 (%11.1)	-	

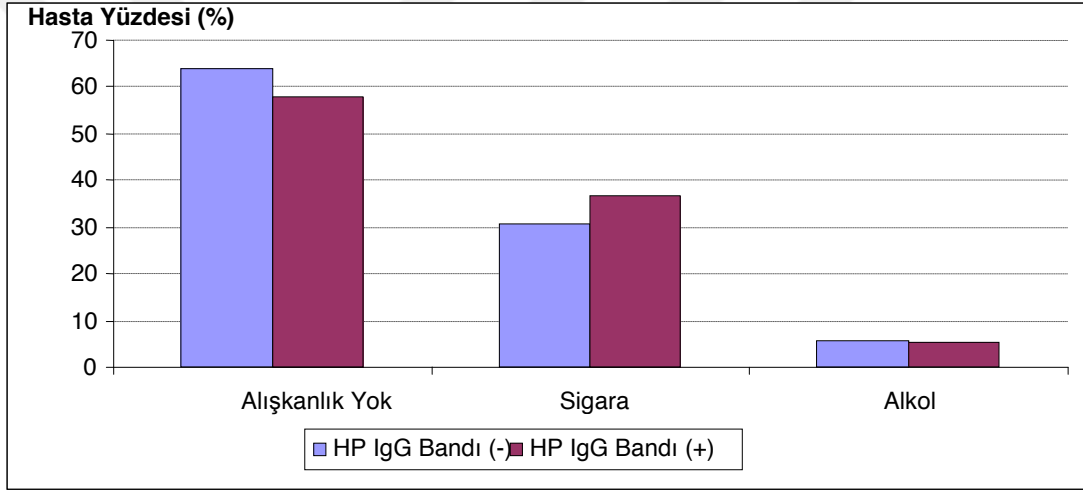
a Student's t testi.

b Pearson'un Ki-Kare testi.

c Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi.



Şekil 4.1 Mesleklere Göre Grupların Dağılımı



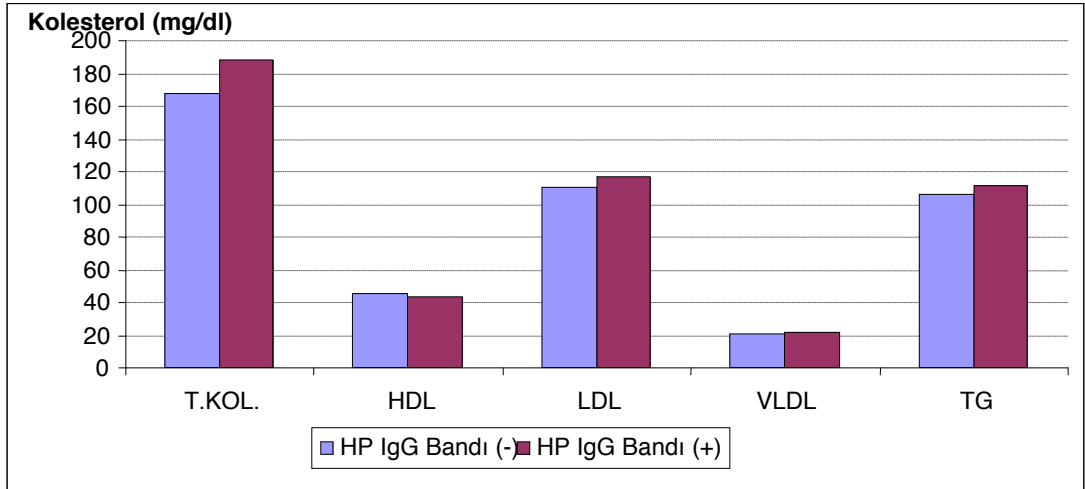
Şekil 4.2 Alışkanlıklara Göre Grupların Dağılımı

Tablo 4.2: Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	GRUP I	GRUP II	p
	HP IgG Bandı (-)	HP IgG Bandı (+)	
Total kolesterol	168 (93-310)	188.5 (100-344)	0.162 ^b
HDL	45.2±11.8	43.1±10.1	0.415 ^a
LDL	110.2±46.0	116.3±43.0	0.558 ^a
VLDL	20.5 (11-110)	22 (11-55)	0.186 ^b
Trigliserid	105.5 (55-550)	111.5 (58-275)	0.187 ^b

a Student's t testi.

b Mann Whitney U testi.



Şekil 4.3 Lipid Düzeyleri

Hastaların lipid düzeyi karşılaştırıldığında;

Total kolesterol (168 mg / dl karşı 188.5 mg / dl, karşı P =0.162)

LDL(110.2 mg / dl karşı 116.3 mg / dL, P =0.558)

HDL(45.2mg / dl karşı 43.1 mg / dL, P =0.415)

TG (105.5 mg / dl karşı 111.5 mg / dL, P =0.187) olarak saptandı.

Her iki grupta lipid düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

HP enfeksiyonunun sindirim sistemi dışında da bazı etkilerinin olabileceği uzun zamandır düşünülmekte ve buna yönelik yapılan çalışmalar hız kazanmaktadır. Bu şekilde düşünülmesindeki başlıca nedenler şunlardır (107):

- 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 konması günümüz bilgilerine dayanılarak aterosklerozun patogenezinde enfeksiyonun yeri halen tartışılan konulardan birisidir. Enfeksiyon etkenlerinin direkt yolla endotel hücrelerini etkilemesi ile gelişebilecek hasarın yanında, indirekt olarak da sitokin, akut faz reaktanları, fibrinojen ve çapraz immün reaksiyonlarla ateroskleroz sürecini etkileyebileceği düşünülmüştür (108).

1998 yılında yayınlanan ve o zamana kadar yapılan çalışmalarını toplayan, yaklaşık 10.000 kişilik hastayı içeren bir metaanaliz yayınlanmış, HP seropozitifliğinin vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğru orantılı olarak arttığını ve HDL- kolesterolde düşüş ile ilişkili olduğu, kolesterol, CRP, fibrinojen, kan basıncı ve lökosit sayısı ile ilişkisinin olmadığı rapor edilmiştir (109).

HP ve Clamidia Pneumonia enfeksiyonları ile lipid profili ilişkisini araştıran bir çalışmada HP enfeksiyonunun azalmış HDL, Apo AI düzeyleri ve artmış Apo B ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Cytomegalovirüs ve Clamidia ile böyle bir ilişki ortaya konamamıştır (111).

HP seropozitifliği ile kardiyovasküler risk faktörlerini inceleyen 1650 kişilik bir çalışma da Japonya’da yürütülmüştür. HP seropozitif bireylerde HDL’nin daha düşük olduğu izlenmiştir (112).

Günümüze kadar ki en büyük HP çalışması yaklaşık 60.000 kişiyi içermekte olup Kore’den bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada HP’nin lipid profili, CRP ile olan ilgisi araştırılmıştır. Bulgular HP seropozitifliğinin artmış serum kolesterol, LDL ve Apo B ile düşmüş HDL ve Apo AI oranları ile ilişkili olduğu yönünde saptanmış ayrıca HP ile CRP arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışmanın diğer bir bulgusu da lipid profil değişikliklerinin HDL düşüklüğü dışında peptik ülser ile ilgisinin olmadığı saptanmıştır. Bu da HP enfeksiyonuna bağlı gelişen düşük düzeyde inflamasyonun bile aterosklerotik lipid profili oluşturabileceğini düşündürmektedir (113).

Finlandiya’da 880 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada HP seropozitif kişilerde yaş, sosyal sınıf, VKİ ve sigara içimine göre düzeltildiğinde dahi, normal bireylere göre artmış kolesterol ve trigliserid düzeyleri tespit edilmiştir (110).

TNF- α ’nın LPL aktivitesini, enzim sentezini inhibe ederek azalttığı hayvan deneylerinde ortaya konmuştur (114). Ardından yapılan diğer çalışmalarda, TNF- α enjeksiyonun trigliserid düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Enfeksiyonlar, kanser ve travma gibi insülin direncinin arttığı durumlarda TNF- α ’nın yüksek olduğu gözlenmiştir (115).

HP enfeksiyonunda CagA serolojisini değerlendiren çalışmalar mevcut olup bunun sistemik etkileri olup olmadığı yönünde kan serumunda bir takım laboratuvar değerlerine bakılarak patolojik sonuçların doğurabileceği hastalıklar irdelenmiştir. Bunların başlıcası lipid düzeyindeki değişiklikler ve aterosklerozla olan ilişkilendirilmiştir.

Parente ve arkadaşları, yaptıkları prospektif çalışmada asemptomatik ardışık 494 kişide lipid parametreleri, hemostatik faktörlerin ve inflamasyon parametrelerinin HP IgG ve CagA seropozitifliği ile olan ilişkisini

değerlendirmişlerdir. Sonuçta bu parametreler ile CagA IgG arasında fark saptanmamıştır (116).

Diğer bir çalışmada Chimenti ve arkadaşları, 211 sağlıklı bireyde CagA lipid parametreleri ve lipoprotein a bakılmıştır. CagA pozitiflerde lipid parametrelerinde değişiklik saptamazken, CagA negatif deneklerde kolesterol, LDL ve Kol/HDL'de artış ve Lp (a)'da düşme izlenmiştir (117).

Tip I diyabetik 22 hastada HP eradikasyon tedavisi sonrası HDL'de artış; Lp (a), CRP ve trombin-antitrombin komplekste azalma izlenmiştir (118).

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 (111). Tedavi sonrası kolesterol, trigliserid 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 (119).

Salgado ve arkadaşları, HP lipopolisakkaritlerini (LPS) virulans belirteci olarak test etmişlerdir. Sığırlarda, değişik LPS' lerin TNF- α düzeyine, mitojenik aktiviteye ve dalak büyümesine olan etkilerini incelemeye çalışmışlardır. Araştırmacılar düşük aktivite ve yüksek aktivite gösteren iki farklı LPS grubu izole etmişlerdir. Daha belirgin epitelyum hasarı ve inflamasyon yaratan LPS'ler, düşük virulansa sahip olduğu düşünülen CagA negatif, *S1bm2*, *s2m2* suşlarından elde edilmiş, en düşük LPS aktivitesi, ise virulansı yüksek kabul edilen CagA pozitif, *s1m1* suşlarda izlenmiştir (120). 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 ülserden bağımsız olduğunu bildirmiştir (121).

Bu durum peptik ülserle 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 (122).

Schmuely ve arkadaşları, dessenden aortada transözefagial eko ile aterom plak varlığının CagA ile ilişkili olduğunu, CagA negatif grupta ilişki saptanmadığını belirlemişlerdir (121).

Göz önüne alınması gereken diğer bir kavram da konak yanıtıdır. HP belirgin genetik varyasyon gösteren bir bakteridir. Yapılan genetik çalışmalarda HP'nin genetik varyasyonu coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Asya CagA' sı, yapısal olarak Avrupa CagA'sından farklılıklar içermektedir. HP enfeksiyonu sonrası salgılanan sitokinlerin ve ortaya çıkan inflamasyonun derecesi, genetik polimorfizm ile etkilenmektedir. Bu özellikler CagA pozitif bakterilerde dahi farklı sonuçlar ortaya çıkmasına sebep oluyor olabilir (123).

Yapılan son çalışmalardan birinde Küçükazman ve ark. tarafından HP ile infekte hastalarda serum LDL kolesterol düzeyleri ile güncellenmiş Sydney Sistem Skoru arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. HP ile infekte bireylerde TK ve LDL-C düzeyleri yüksek bulunmuş ve güncellenmiş Sydney Sistem Skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir (124).

Biz çalışmamızda çeşitli gastrointestinal sistem şikayetlerle polikliniğimize başvuran ve bilinen sistemik hastalığı olmayan üre-nefes testi pozitif saptanan ve Özofagogastroduedonoskopi yapılarak histopatolojik olarak da HP varlığı doğrulanarak tanı konulan toplam 74 hastayı inceledik. HP'ye karşı oluşmuş Cag A IgG pozitif ve negatif suşların lipid profili üzerine olan etkisini ölçmeyi planladık.

Hastaların toplamında, 36 hasta grup 1 ve 38 hasta grup 2 içine alındı.

Çalışma popülasyonunda H. Pylori Cag A IgG (+) oranı % 51 idi. Total kolesterol (168 mg/dl karşı 188.5 mg/dl, P=0.162), LDL (110.2 mg/dl karşı 116.3 mg/dL, P=0.558), HDL (45.2 mg/dl karşı 43.1 mg/dL, P=0.415) ve TG (105.5 mg/dl, karşı 111.5 mg/dL, P=0.187) olarak saptandı.

HDL kolesterol düzeylerinde ve diğer lipid parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. Daha önceki çalışmalarda gözlenen HDL dūřüklüęü veya LDL yüksekliğinin bizim çalışmamızda saptanmamasının sebebi hasta sayımızın dūřük olmasına ya da dūřük inflamasyon derecesine bağlı olabilir. Kontrol grubu bakamamızın sebebi çalışma maliyetinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

CagA, mide komplikasyonları ile yakın ilişkili olduğu kadar, mide dışı komplikasyonlar ile ilişkili olmayabilir. Bu konu ile ilgili yapılacak olan çalışmalar ileride daha iyi aydınlanmamıza olanak sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984; 1311-1315.
2. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol ClinNorth Am* 1993; 22: 5-19.
3. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100: 12-7.
4. Wyle FA. *Helicobacter pylori*: Current perspectives. *J Ciin Gastroenterol* 1991; 13: 114-24.
5. Emst P. Review article: the role of infiammation in the patho genesis of gastric cancer. *Alim Pharmacol Therapeut* 1999; 13: 13-8.
6. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. Tlymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *ProcNatl Acad Sci U S A* 1995; 92: 3893-7.
7. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflamation. *J Infect Dis*. 1990;161: 626-33.
8. Baskerville A, Newell DG. Naturally occuring chronic gastritis and *Campylobacter pylori* infection in the rhesus monkey. A potential model for gastritis in man. *Gut*. 1988; 29: 465-72.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. 1994; Vol:12, No:1, Feb 7-9.
13. International Agency for Research on Cancer: Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon France: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994: 61: 1-241.
14. Bingol R. *Helicobacter pylori* Mikrobiyolojisi. 9. Turk Klinik ve Mikrobiyoloji İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya; s.51-55.
15. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984: 1311-1314.
16. Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearmen JW, Warren JR, Armstrong JA. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett.*1984; 24; 83-88.
17. Goodwin CS,Worsley BW.Microbiolgy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993-22(1): 15-19.
18. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. *Helicobacter pylori*. *Clinical microbiology Reviews* 1997; 720-741.
19. Matsukura N,Onde M, Tokunaga A,et al. Detection of serum Ig G antibody against *H.pylori* fi-om childhood in Japanese population. *J Gastro ent erol.* 1994; 29: 403-405.
20. Lee A, O'Rourke J.GRstric bacteria other than *Helicobacter pylori*.*Gastroenterol Clin North Am* 1993-22 (1): 21-42.
21. Forman D.The prevalance of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.*1995; 9 (suppl2): 71-76.

22. Mitchell HM, Lee A, Carrick J. Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists: further evidence to support person to person transmission of *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterology*. 1989; 24:396.
23. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993; 22(1): 73-88.
24. Fennertry MB. *Helicobacter pylori*. Review Article *Arch. Intern Med*. 1994; 153:721-27.
25. Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 559-579.
26. Malaty H M, El-Kasabany A, Graham D Y, Miller C C. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002; 359: 931-935.
27. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez GI, et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* in a cohort epidemiologists. *Gastroenterol*. 1992; 102 : 41-46.
28. Vaira D, Holton J, Ricci C, Menegatti M. Review article: the transmission of *Helicobacter pylori* from stomach to stomach. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(1):33-42.
29. Stolte M, Eidt S, Bayerdorffer E. *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoma. *Proceedings of the Helicobacter pylori. Basic mechanisms clinical cure in Helicobacter*. In: Hunt RH, Tytgat GNJ, editors. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher. 1994:498-503
30. Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover R H. *Manual of Clinical Microbiology*. ASM Press, Washington D.C. 1995: 1247- 1256.
31. Trevisani L, Sartori S, Galvani F, Rossi M R, Ruma M, Caselli M. Two unusual techniques for diagnosing *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology International* 1997; 10(4):58-60.
32. Windsor H M, O'Rourke. Bacteriology and taxonomy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29(3): 633-649.

33. Trevisani L, Sartori S, Galvani F, Rossi M R. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in faeces : A Prospective Pilot Study *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1830-1833.
34. Moran AD. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J gastroenterol.* 1996; 31 (suppl 215):22-31.
35. Hazell SL, Lee A, Borody L, Hennessy W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis associated with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986; 153 :658.
36. Dunn BE. Pathogenesis mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22 (1):43-57.
37. Israel D A, Peek R M. Review article pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1271-90.
38. Go M F, Crowe S E. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 649-671.
39. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J gastroenterol* 1994; 29(205): 1-5.
40. Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telferd JL, et al. Analysis of expression of *cag A* and *vacA* virulence factors in 43 strains of *H. pylori* reveals that the clinical isolates can be divided into two major types and that *cag A* is not necessary for expression of the vacuolating toxin. *Infect Immun* 1995; 63: 94-98.
41. Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (suppl 11) 79-96.
42. Atherton JC, Cao P, Peak RM, Tummuru MKR, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori* *J Biol Chem* 1995; 270: 17771-77

43. Fujiwara Y, Wyle F, Arakawa T, Kobayashi K, et al. Helicobacter pylori toxin reduces EGF binding to its receptor and proliferative response of human gastric kato III cells to EGF stimulation. Important mechanism for H.pylori interference with the ulcer healing. *Gastroenterology* 1995;108: A97.
44. Melchers K, Weitzenegger T, Bubmann A, et al. Cloning and membrane topology of a P-type ATPase from Helicobacter pylori. *J Biol Chem* 1996; 271: 445-457.
45. De Bernard M, Papini E, De Filippo V, et al. Low pH activates the vacuolating toxin of Helicobacter pylori which becomes acid and pepsin resistant. *J Biol Chem* 1995; 70; 23937-40.
46. Sharma SA, Tumrnuru MKR, Miller GG, Blaser MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to H. Pylori stimulation in vitro. *Infect Immun* 1995;63:1681-87.
47. Tumrnuru MKR, Sharma SA, Blaser MJ. Helicobacter pylori picA, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol*. 1995;18:867-876.
48. Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, Burette A, et al. Serologic detection of infection with CagA+ H.pylori strains. *J Clin Microbiol* 1995;33:1496-1500.
49. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normak S. Attachment of Helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 199 ;262: 1892-95.
50. Sherburne R, Taylor DE. H.pylori express a complex surface carbohydrate, Lewisx. *Infect Immun* 1995;63:4564-68.
51. Worst DI, Otto BR, Degraff J. Iron-repressible outer, membrane proteins of H.pylori. *Infect Immun* 1995;63 :4161-65.
52. Ramirez F. A new more specific test to diagnose Helicobacter pylori gastritis. *Gastroenterol*. 1995;108(suppl14):2730.
53. Megraud F. Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of Helicobacter pylori. *Scand J gastroenterol*. 1996; 31(suppl215):57-62.

54. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol. 1994;89(8):116-128.
55. Rogge JD, Wagner DR, Carrico RJ, Glowinski EB, et al. Evaluation of a new urease reagent strip for detection of *Helicobacter pylori* in gastric specimens. Am jgastroenterol. 1995;90: 1965-69.
56. Hachem CY, Clarridge JE, Evans DG, Graham DY. Comparison of agar based media for primary isolation of *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol. 1995;48:714-16.
57. Brea M L, Alarcon T, Megraud F. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda tanı. Current Opinion in Gastroenterology. 1997; 13: 13-19.
58. Evans DG, Evans DJ, Lampert HC, Graham DY. Restriction fragment length polymorphism in the adhesin gene hpaA of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol. 1995;90:1282-88.
59. Weston AP, Campbell DR, Bortholomew W. Urine IgG serology to detect gastric *Helicobacter pylori*: comparison to serum IgG and IgA serology and Giemsa stained gastric biopsies. Gastroenterology. 1995; 108(suppl 4): 958.
60. Ho B, Marshall B J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: Serologic testing. Gastroenterology Clinics of North America 2000; 29: 853-863.
61. Perez GIP, Salomaa A, Kosunen T U, Daverman B. Evidence that cagA+ *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than cagA- strains. Gut 2002; 50:295-298.
62. Chey W D. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: 14C-Urea Breath test. Gastroenterology Clinics of North America 2000; 29: 895-903.
63. Graham D Y, Klein P D. Accurate Diagnosis of *Helicobacter pylori*: 13C-Urea breath test. Gastroenterology Clinics of North America 2000; 29: 885-895.
64. Kelly S M, Pitcher M C L, Famery S M, Gibson G R. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom

65. Ishihara S, Kaji T, Kawamura A, Rumi A K, et al. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 611-614.
66. Kabir S. Detection of *Helicobacter pylori* in faeces by culture. PCR and enzyme immunoassay. *J. Med. Microbiol.* 2001; 50: 1021-1029.
67. Marshall JR. Treatment strategies *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22(1):183-198.
68. De boer W A, Tytgat GNJ. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection. Should efficacy or side effect profile determine our choice? *Scand J gastroenterol.* 1995;30:401-407.
69. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31 (suppl1215):38-47.
70. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*; 1992;87: 1716-1727.
71. Hunt RH, Moharred AH. The current role of *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30(suppl1208):4752.
72. Axon AT. The role of omeprazole and antibiotic combination in the eradication of *Helicobacter pylori* an update. *Scand J gastroenterol.* 1994; 29 (suppl1205): 31-37.
73. Lomoulette Ho. Adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: role of lansoprazole in clinical studies. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20(suppl1):28-31
74. Dore-Davin C, Michetti P, Saraga E, Blum AL, et al. A 37 kDa fragment of UreB is sufficient to confer against *Helicobacter pylori* infection (abstr). *Gastroenterology* 1996;110:A97.
75. 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.

76. Heatley RV, Wyatt n. Gastritis and duodenitis. *Bodrus Gastroenterology* 5th edition, WB Saunders Company, Philadelphia 1995; 1 :635-651.
77. Crabtree JE. Immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J gastroenterol* 1996;31:suppl 215 :3-10.
78. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19 (suppl):S37-S43
79. Mc Cool KEL, El Omar E. *Helicobacter pylori* and disturbance of gastric function associated with duodenal ulcer disease and gastric cancer. *Scand gastroenterol.* 1996;318suppl1215):32-37.
80. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, et al. Expression of cytokine mRNA in gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1995;30: 1153-59.
81. Malfertheiner P, Bode G. *Helicobacter pylori* and pathogenesis of duodenal ulcer. *Eur J gastroenterol Hepatol.* 1993;5:1-8.71
82. Lambert JR. The role of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22(1): 141-151.
83. Endo S, Ohkusa T, Saito Y, Fujiki K, et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection in early stage gastric cancer. *Cancer* 1995; 75:2203-2208.
84. The Eurogast study group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-1362.
85. Kuipers EJ, Uytendaele A.M, Pera AJ, et al. Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-1528.
86. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 1995;55:2111-2115.
87. Isaacs PG. Gastrointestinal lymphoma. *Human Pathology* 1994;25(10). 1020- 1029.
88. Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidemiler. *Türkiye Klin Cardiol* 2000;13 (1): 1-8

89. Başkal N. Lipid Metabolizması Bozuklukları. Erdoğan G (Editör). Koloğlu Endokrinoloji, Temel ve Klinik, 2. Basım Ankara, MN Medikal&Nobel, 2005;755 – 759
90. Gotto A, Pownall H. Fundamentals of lipid metabolism. In Retford DC, ed. Manual of lipid disorder. 2. ed. Baltimore, Williams&Wilkins a waverly Company 1999:2-52.
91. Nader R, Paul S. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In Burtis CA, Ashwood ER eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 3.ed. Philadelphia, USA, W.B. Saunders Company 1999; 820.
92. Oguz A. Plazma lipoproteinleri ve ölçüm yöntemleri. In Tokgözoğlu L, ed. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz. Istanbul ARGOS iletişim ve yayincilik, 2001;30-40.
93. Rozengren A, Wihelmsen L. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. BMJ 1999;301: 1248-1251.
94. Champe PC, Harvey RA. Lipids metabolism. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 2.ed. Philadelphia J.B. Lippincott Company 1994 : 213.
95. Gaw A. Hyperlipidemia as a risk factor for vascular disease. In Gaw A, Packard CJ, Shepherd J, eds. Statins the HMG CoA reductase inhibitors in perspective. London: Martin Dunitz Ltd 2000:12.
96. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002; 105(9):1135-43.
97. 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.
98. 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.

99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Sevlever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001;32:385–91
105. 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.
106. Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, Konturek SJ. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol.* 2006 ;57 Suppl 3:101-11. 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, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350(9075):430-6
109. 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
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Fried SK, Zechner R. Cachectin/tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA activity. *J Lipid Res*. 1989;30(12):1917-23.
115. Peraldi P, Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem*. 1998;182(1-2):169-75.
116. 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-
117. 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.

118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Shmueli 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.
122. 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.
123. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA -- a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2006;119(6):1217-23
124. Kucukazman M; Yavuz B; Sacikara M; Asilturk Z; Ata N; Ertugrul Yalcin A; Yenigun E; Kizilca G; Okten H; Akin K; Nazligul Y; The Relationship Between Updated Sydney System Score and LDL Cholesterol Levels in Patients Infected with *Helicobacter pylori*. *Digestive diseases and sciences* 2009;54(3):604-7.

ÖZET

Helicobacter Pylori Cag A IgG Pozitif ve Negatif Olan Hastalarda Serum Lipid Parametreleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Amaç: Helicobacter Pylori (H. Pylori) kronik olarak insan midelerini infekte eden ve gastrointestinal sistem dışında bazı hastalıklarla ilişkili olabileceği yönünde birtakım düşünceler mevcuttur. Virulans belirteci olan CagA'nın, lipid profilini artmış inflamasyona bağlı olarak etkileyebileceği düşünülmekle beraber ateroskleroz patogenezinde ve lipidler üzerinde etkisi halen tartışmalıdır.

Bu çalışmanın amacı H. Pylori Cag A IgG pozitif ve negatif olan hastalarda lipid düzeyini ölçmektir.

Materyal ve metod: Çeşitli dispeptik şikayetlerle polikliniğimize başvuran ve üre-nefes testi pozitif saptanıp üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak biyopsi bulgularında HP pozitif saptanan 74 hasta çalışmaya alındı. Antihiperlipidemik tedavi alan ve kronik sistemik hastalığı olanlar vs. çalışmaya alınmadı. Hastaların serum örneklerinde CagA genine ait IgG antikorları ELISA ile bakıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı.

H. Pylori Cag A IgG (-) (grup 1) ve H. Pylori Cag A IgG (+) (grup 2). Total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve trigliserid seviyeleri tüm hastalarda ölçüldü.

Bulgular: Hastaların toplamında, 36 hasta grup 1 ve 38 hasta grup 2 içine alındı.

Çalışma popülasyonunda H. Pylori CagA IgG (+) oranı % 51 idi. Total kolestrol (168 mg/dl karşı 188.5 mg/dl, P=0.162), LDL (110.2mg/dl karşı 116.3

mg/dL, P=0.558), HDL (45.2 mg/dl karşı 43.1 mg/dL, P=0.415) ve TG (105.5 mg/dl karşı 11.5 mg/dL, P=0.187) olarak saptandı.

Sonuçlar: Çalışmamızda CagA IgG negatif ve pozitif hastalarda HDL, LDL, TG ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. H. Pylorinin aterosklerozla olan ilişkisinin belirlenmesinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter Pylori, CagA, Lipid profili

