

TC
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**KORONER ARTER HASTALIĞI
ETYOPATOGENEZİNDE
HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN
YERİ VE ÖNEMİ**

Dr.H.Şerife ARSLAN

**Danışman
Doç.Dr.Hakan YÜCEYAR**

**UZMANLIK TEZİ
MANİSA- 1999**

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca ve tez çalışmalarım sırasında göstermiş oldukları ilgi ve değerli katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Bülent Kılıçcioğlu, Öğretim Üyeleri Prof.Dr. Ertan Özdemir, Doç. Dr. Hakan Yüceyar, Doç. Dr. Seyhun Kürşat ve Uzm. Dr. Şafak Yüksel'e teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tez çalışmalarım sırasındaki katkılarından dolayı başta Doç. Dr. Talat Tavlı olmak üzere tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi ve asistanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım ve tez çalışmalarım sırasında göstermiş oldukları yardım, katkı ve manevi desteklerinden dolayı başta Uzm.Dr. Murat Saruç olmak üzere İç Hastalıkları kliniğinde çalışmakta olan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
ATEROSKLEROZ.....	3
Aterosklerozda hücreselelemanlar.....	3
Ateroskleroz etyopatogenezi.....	6
HELİKOBAKTER PİLORİ.....	11
Epidemiyolojisi.....	11
Patojenite özellikleri	12
Bulaşması	16
Konak yanıtı	17
Ülser etyopatogenesindeki rolü.....	18
HP ve otoimmünite.....	20
HP ve sindirim sistemi dışı hastalıklar.....	22
ATEROSKLEROZ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI.....	24
AMAÇ.....	27
MATERYAL METOD.....	28
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	32
ÖZET.....	39
İNGİLİZCE ÖZET.....	40
KAYNAKLAR.....	41

GİRİŞ

Kardiovasküler sistemin hastalıkları içerisinde ateroskleroz ve buna bağlı koroner yetmezliği sonucu miyokard infarktüsünün dünya nüfusu göz önüne alındığında genel populasyonda en yaygın ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır(1). Batı toplumlarında ve gelişmekte olan ülkelerde diğer hastalıklardan daha fazla ölüm ve ağır hastalık durumlarına yol açtığından ateroskleroz araştırmacılar tarafından günümüze değin üzerinde en çok çalışılan konulardan birisi olmuştur. Aterosklerotik koroner arter hastalığının patogenezinin anlaşılması konusunda kaydedilen birçok ilerlemeye rağmen bu konudaki gelişmeler; geleneksel risk faktörleri, ülkeler ve aynı ülkelerin insanları arasındaki, kardiovasküler hastalık ve inme bakımından mevcut etnik farklılıklar, aterogenezin başlamasını ve görünürde herhangi bir risk faktörü taşımayan bazı insanların da hastalanmasını tam olarak açıklayamamaktadır (2).

Koroner arter hastalığının(KAH) etyopatogenezi günümüzde de açıklığa kavuşmamış bir sorun olarak karşımızdadır. Konunun aydınlatılabilmesi amacı ile yapılan pek çok çalışma sonucunda farklı teoriler ileri sürülmüştür. Yaralanmaya yanıt hipotezine göre; mekanik, immunolojik, toksik veya enfeksiyöz etkenler (herpes viruslar, klamidy enfeksiyonu) ile olan kronik hasarlanma endotel disfonksiyonuna sonuçta aterom plağının oluşumuna yol açabilir(3). Bu teorilerin yanısıra klinik ve deneysel bir çok çalışmada KAH patogenezinde kronik inflamatuvar hastalıkların rolü olabileceği öne sürülmüştür (4).

Literatürde, KAH gelişiminin Klamidya pnömonia ve Sitomegalovirüs enfeksiyonları; kronik bronşit ve dental enfeksiyonlar gibi bir çok enfeksiyöz hastalıkla ilişkili olduğunu düşündüren bulgularla karşılaşıldığı belirtilmiştir(5,6). Viral enfeksiyonların, oklüziv koroner arter hastalıklarından kısmen sorumlu olabileceği düşüncesi yeni değildir. Miyokard infaktüsünden önce çoğu zaman , gribe benzer bir enfeksiyon ya da bakteri veya virus enfeksiyonlarının diğer özellikleri görülmektedir (7).

Klamidya pnömoniya konusundaki kanıtlar daha güçlü gözükmektedir. Kontrollü çalışmalarda, bu hücre içi mikroorganizmayla koroner arter hastalığı ,

aterosklerotik karotis hastalığı , hipertansiyon ve inme arasında beraberlik olduğu ortaya koyulmuştur (8).

Hp enfeksiyonunun oluşturduğu inflamasyon sırasında salınan sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, interferon gamma, TNF-alfa) prostoglandinler, lökotrienler (özellikle LTC-4) oksijen radikalleri, CRP ve fibrinojen gibi vasoaktif maddelerin bağışıklık aracılığı ile serbestlenmesi yoluyla vasküler bozukluklara yol açabilir. Bu etkenlerin çoğu enfeksiyon sırasında sürekli olarak yüksek kalır (11). Eğer KAH etyopatogenezinde Hp'nin rolü kronik immün ve inflamatuvar yanıt yoluyla gerçekleşiyorsa, KAH bulunanlarda Hp'ye bağlı inflamasyonun göstergesi olarak serum TNF- α , gastrin ve fibrinojen düzeyleri kontrollere göre yüksek olmalıdır.

Bu düşünceler doğrultusunda çalışmamızda KAH ile Hp enfeksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılması yanısıra, Hp suş farklılıklarının ve inflamatuvar yanıtın öneminin de belirlenmesi amaçlanmıştır.

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, musküler arterlerin yavaş seyreden progresif bir hastalığıdır. Arteriyel duvarın en iç tabakası, yağ depozitleri ve fibroz dokuyla kalınlaşmıştır. En sık yerleştiği arterler koroner ve serebral arterler olup, miyokard infarktüsü ve serebral infarktüs (stroke) gibi komplikasyonlara sebep olabilir.

Normal arter duvarı intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur;

Intimada , yüzeyde kesintisiz bir tabaka oluşturan endotel hücreleri ve bunun altında asit mukopolisakkarit maddeleri içine gömülmüş durumda düz kas hücreleri , elastik ve kollajen lifler ile seyrek mezenkimal hücrelerden oluşmuş bir tabaka vardır. Aterosklerotik lezyonun olduğu tabakadır (12).

Endotel hücrelerinin damar permeabilitesini düzenleme, nontrombojenik bir yüzey sağlama (PGI₂ yapımı ve yüzeyinin heparan sülfat ile kaplı olması), vazoaaktif maddelerin (EDRF, endotelin) growth faktörlerin ve konnektif dokunun yapımı gibi fonksiyonları vardır.

Media, arter duvarının en geniş bölgesi olup düz kas hücreleri ve elastik lifler ile bunların arasındaki kollojen fibriller ve proteoglikan maddeden oluşmuştur. Medianın iç tarafında elastik lifler yoğunlaşarak "lamina elastika interna"yı oluşturur. Bazen, medianın dış sınırında daha az belirgin bir elastik lif yoğunlaşması seçilir; buna da "lamina elastika eksterna" denir (13).

Adventisya, arterlerin dış yüzeyini çevreleyen gevşek bir bağ dokusu ve elastik liflerden oluşur. İçinde arteri besleyen kan damarları(vasa vasorum) ve sinirler de vardır (12).

ATEROSKLEROZDA HÜCRESEL ELEMANLAR

Ateroskleroz oluşumunda yer alan dört tip hücre belirlenmiştir.

a) **Endotel Hücreleri:** Endotel hücreleri tip IV kollajen ile proteoglikan moleküllerinin karışımından oluşmuş bir bazal membran üzerine otururlar. Bağ dokusu moleküllerinin sentezinden de sorumlu olan endotel hücreleri, arteriyel sistemde devamlı, düz ve kesintisiz bir yüzey oluştururlar. Kan elementleri ve arter duvarı arasında primer bariyer görevi yaparlar ve plazma lipidlerine karşı oldukça selektif bir permeabilite bariyeri oluştururlar. Endotel normal olarak

prostoglandin deriveleri , özellikle trombosit agregasyonunun etkili bir inhibitörü ve potent bir vasodilatör olan prostasiklin (PGI₂) oluşturma kapasitesinden dolayı ve yüzeyi heparan sülfatla kaplı olduğundan hem nontrombojenik bir yüzey sağlar hem de nitrik oksid (NO) ve PGI₂ ile birlikte vazomotor tonusu düzenler (14).

Bunlardan başka endotel hücreleri endotelial kökenli gevşetici faktör(EDRF), von Willebrand faktör gibi prokoagülan maddeler yanında fibrin pıhtısının erimesinde etkili olan ajanları ve aynı zamanda endotelin, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), PDGF gibi vazoaktif ajanları da sekrete edebilirler.

Endotel endotoksinlere, sitokinlere (interferon-alfa, beta, gama, TNF-alfa , interlökin-1 ve interlökin-4) ve büyüme faktörlerine (fibroblast Growth faktör , vasküler endotelial growth faktör) duyarlıdır. Bu faktörlerin ve maddelerin uyarıları yapı ve fonksiyonlarında önemli gelişmelere ve uyarının cinsine göre spesifik fonksiyonel bozukluklara neden olurlar. Bir sitokinin (IL-1, TNF) uyarılmasını takiben endotel hücrelerinin yüzeyinde koagülasyona uygun bir ortam gelişir. Tromboz öncesi hazırlayıcı olaylar , trombositlerin ve diğer kan hücrelerinin katkısı ile koagülasyonu gerçekleştiren makromoleküler kompleksler devreye girer (15). Endotel disfonksiyonu artmış endotel permeabilitesine, artmış monosit adezyonuna ve artmış endotel hücre replikasyonuna yol açarak ateroskleroz sürecini başlatır (16,17).

Endotel hücreleri, yüzeylerinde LDL, growth faktör, östrojen ve bazı farmakolojik ajanlar için reseptörlere sahiptirler. Ayrıca ateroskleroza özellikle önemli olabilen bir diğer özelliği de lipoproteinleri modifiye edebilme kapasitesidir. Modifiye LDL'ler makrofajların yüzeyindeki spesifik bir reseptöre bağlanarak makrofajlara alınıp "köpük hücresi oluşumuna katkıda bulunurlar. Ayrıca endotel hücreleri LDL'yi okside edebilir, NO oluşturabilirler (13). Eğer endotel okside LDL oluşturursa, arter duvarında endotel ile birlikte endotel altındaki hücreler de hasara uğrayabilir. Okside LDL, endotel yüzeyinde VCAM-1 ve ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü) olmak üzere en az iki adeziv molekülün oluşumunu indükleyebilir. İnsanlarda aterosklerotik plaklardaki endotelde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonu artar (16). Bu iki molekül de lökositlerin yüzeyinde uygun moleküller ile reseptör -ligand tipi etkileşimler

sayesinde endotele monosit ve T lenfositlerin artmış adezyonuna neden olabilirler (13).

b) Düz Kas Hücreleri: Media tabakasından orijinlerini alan ve başlıca fonksiyonları arter duvarı gerilimini düzenlemek olan düz kas hücreleri, ekstrasellüler matriks ve bağ dokusunu oluşturan çeşitli kollojen tiplerini, elastik lif proteinlerini ve birçok proteoglikan tiplerini sentez ve sekrete etme yeteneğindedir (17). Düz kas hücreleri fibroblast, LDL, insülin ve PDGF gibi büyüme stimülatörleri ile transforming büyüme faktörü- B (TGF-B) gibi büyüme inhibitörleri için spesifik yüksek afiniteli reseptörler içerir (14).

Aterosklerotik lezyonlarda bulunan düz kas hücrelerinin karakteristik bir özelliği, "köpük hücresi" oluşumu ile sonuçlanan lipid birikimidir. Lipid birikimine ek olarak intimada düz kas hücresi proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi aterosklerotik lezyonların gelişimini sağlayan major faktörlerdir (13,16,18,19,).

c) Makrofajlar: Makrofajlar inflamasyon bölgesinde yabancı hücreleri fagositozla içine alıp intrasellüler hidrolize uğratan temizleyici hücreler olarak ve mikrobiyal ajanlara karşı nötrofillerden sonra ikinci savunma gücü olarak etki ederler. Ateroskleroz sürecinin erken dönemlerinde monositler endotele adhere olduktan sonra intimaya hareket ederler. Monosit göçünün subendotelial alana yönelmesi intima tarafından üretilen kemotaktik faktörlere bir yanıttır. Bu faktörler arasında okside lipidler, bazı doku matriks proteinleri veya MCP-1 ve M - CSF gibi inflamatuvar sitokinler sayılabilir. Makrofajlar da intimada çoğalırlar (16).

Makrofajlar reseptörleri vasıtasıyla, okside LDL gibi harabiyete neden olan materyalleri içlerine alırlar. Ateroskleroz lezyonlarında, düz kas hücreleri yanısıra çoğalan makrofajlar da "köpük hücreleri"nin başlıca kaynaklarıdır (13,17,19,).

Makrofajlar vasküler yaralanmaya yanıtta önemli olan büyüme faktörleri ve bir seri enzim üretme kapasitesine sahiptirler. Bu faktörler nötral ve asid proteazları (elastaz, kollejenaz), reaktif serbest oksijen radikallerini (diğer

hücrelere toksik olabilen süperoksid anyon gibi oksijen metabolitlerini), birçok kemotaktik ve büyüme faktörünü içerirler (14,16,17).

d) Trombositler : Trombositlerin varlığı aterosklerotik lezyonların hepsinde gösterilememiştir. Ancak aterosklerozun başlıca sekellerinden biri olan tromboziste her zaman bulunurlar. Trombositlerin granüllerinde koagülasyon kaskadına katılan pek çok faktöre ek olarak 4 potent büyüme faktörü veya mitojen bulunur. Bunlar;

1. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF),
2. Fibroblast büyüme faktörü (FGB),
3. Epidermal büyüme faktörü(EGF)
4. Transforming büyüme faktör-alfa (TGF-alfa) veya transforming büyüme faktör- beta (TGF-B)'dir.

Hasarlı endotelde trombositler agrega olur ve tromboksanlar oluşur. Tromboksanlar ve endoperoksid trombosit agregasyonunu artırarak trombüs oluşumuna yol açar.

e) T-Lenfositler: İnsanlardaki aterogenezin tüm fazlarında hem CD8 hem de CD4 T-lenfositleri gözlenmiştir. Bu durum lezyonların az da olsa immun veya otoimmun yanıtın bir sonucu olarak gelişebileceği düşüncesini destekler(13,16,).

ATEROSKLEROZ ETYOPATOGENEZİ

Ateroskleroz terimi Yunanca " athero" (lapa) ve "sclerosis" (sertleşme) sözcüklerinden türemiştir. Aterosklerotik olay primer olarak intimal bir hastalık olarak karakterize edilmesine rağmen, intima ve media tabakalarında bulunan düz kas hücrelerinde lipid birikmesiyle başlar ve arteriyel duvarın üç tabakası da tutulabilir(2). Bazı ateroskleroz lezyonları dens ve fibröz olmakla birlikte diğer lezyonlar büyük miktarda lipid ve nekrotik debris içerebilir. Lezyonlardaki lipid ve bağ dokusu dağılımının bu şekilde bir değişiklik göstermesi lezyonların stabil veya ruptür riski taşıyıp taşımadığını ve klinik sekeli belirler (13). İki dekad önce, ilerlemiş lezyonlarda lipid ve nekrotik

debris birikimi nedeni ile ateroskleroz dejeneratif bir olay olarak kabul edilmiştir. Bugün ise multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

Vasküler lezyon oluşumu, damar duvarına vasküler ve inflamatuvar hücrelerin invazyon ve migrasyonu ile tanımlanır. Bu olay embriyogenez, anjiogenez ve yara iyileşmesi sırasında gerçekleşen normal bir durumdur (7). Vasküler lezyonların oluşmasında damar duvarı anormallikleri, trombozis ve plazma lipid düzeyi anormallikleri etkili olmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde, bu triadın komponentlerinde oluşturulan değişikliklerin vasküler lezyonlara neden olduğu gözlemlenmiştir.

Sağlam endotelde lökosit adezyon molekülü olarak monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1(VCAM-1) vardır. Fonksiyonu bozulan endotelde lökosit adezyon moleküllerinin değişmiş ekspresyonu oluşabilir. Normal endotel nontrombojenik olmasına rağmen, disfonksiyonel endotel, trombojenik proteinlerin up regülasyonu yolu ile trombozisi ilerletebilir.

Endotel harabiyetine neden olan çeşitli mekanizmalar arasında hipertansiyon, hiperkolesterolemi, immun kompleksler , viral enfeksiyon, tütün (kimyasal iritan), diabetes mellitus (hiperglisemi), vazoaktif aminler, hemodinamik faktörler ve hipoksi sayılabilir.

Endotel hasarına yol açan bir yaralanmada; subendoteliyal matriks kanla karşılaştıktan sonra, glikoprotein reseptörleri ve von Willebrand faktör arasındaki etkileşmeler nedeni ile trombositler o bölgeye toplanır. Aktive trombositlerin alfa granüllerinden growth faktörler salgılanır. Endotel harabiyetinin yayılması ile koagülasyon sisteminin aktivasyonu trombin aktivitesi, trombosit aktivasyonu ve fibrin oluşumunda artmaya neden olur.

Trombin düz kas hücreleri ile fibroblastlar üzerinde mitojenik etki yaparak endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinden büyüme faktörlerinin salınımını uyarır.

Bundan başka trombin , monositler ve inflamatuvar hücreler için de kemotaktik aktiviteye sahiptir ve komşu endotelde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkiler (18).

Aterojenik kaskadı başlatan birbirini tamamlayan iki olay vardır:

1. Proteoglikandan zengin subendotelyal alanda biriken düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) artmış fokal endotelyal transitozisi
Kandaki monositlerin intimaya öncelikli olarak toplanması (18).

İntimal hasar oluşturan bir faktörün etki etmesinden sonra düz kas hücreleri çoğalır ve bunların bazıları temas haline geçtikleri kan elementleri , özellikle trombositler ve lipoproteinler tarafından büyük ölçüde etkilenecekleri intima tabakasına taşınırlar. Trombositler, düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göç etmesini uyaran bir faktör taşırlar (trombosit kökenli büyüme faktörü, PDGF).

Lipoproteinler, özellikle LDL düz kas hücrelerine tutunur ve onların çoğalmasını uyarır. Düşük yoğunluklu lipoproteinlerin damar duvarına girmesi, bunların önemli bir komponenti olan kolesterolün de damar çeperine girmesine yol açarak, normalde zedelenmeye karşı sınırlı bir tepki şeklinde belirecek olan yanıtın, ateroskleroz şekline dönüşmesine neden olabilir. Düz kas hücreleri aynı zamanda, ateromatöz lezyonlarda bol miktarda bulunan kollagen, elastin gibi maddeleri ve diğer proteinleri sentez edebilirler. Kollagen daha sonra lipidlerle ve hücre kırıntılarıyla yüklü duruma geçecek olan fibröz dokunun birikmesine neden olur(13,16).

Ateroskleroza başlatan mekanizmada endotelin ortadan kalkmasına neden olsun veya olmasın sonuçta üç temel olay görülür:

- 1- İntimal düz kas hücresi birikimi ile birlikte değişik sayıda makrofaj ve T-lenfosit birikimi,
- 2- Prolifere düz kas hücreleri tarafından kollajen, elastik lif ve proteoglikanları içeren bağ dokusu matriksinin fazla miktarlarda oluşturulması,
- 3- İntrasellüler ve ekstrasellüler alanda primer olarak kolesterol ve kolesterol esteri olmak üzere lipid birikimi ve sonuçta stenotik lezyon oluşumudur (13,16,18).

Ateroma'nın gelişme mekanizması ile ilgili birçok varsayım ileri sürülmüştür. Daha önceleri en çok bilinen ve kabul gören teoriler trombojenik ve lipidik teorilerdir.

"Trombojenik teoride", arteriyel yaralanmanın olduğu yerde fibrin birikimi ile küçük mural bir trombüsün oluştuğu ve bunu takiben fibroblastlar tarafından fibrin birikiminin organizasyonu, trombüsün içine doğru düz kas hücrelerinin büyümesi ve sekonder lipid birikimi ile intimal lezyonun ortaya çıkıp lezyonun plak şekline ilerlediği düşünülürdü (13,14,16). Bu teori daha sonraları endotel hasarının bulunduğu sahalarda trombosit birikiminin düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu tetikleyebildiği şeklindeki gözlemlerle desteklenmiştir.

"Lipidik teoride", arteriyel duvarda hafif bir yaralanmanın arter intimasına, proteinler ve lipidler gibi plazma içeriğinin artmış geçişine ve intimada birikimine neden olarak inflamatuvar bir insudasyona yol açtığı ileri sürüldü (13,14,16,17).

Aterogenez hakkındaki bu iki görüşün, arter duvarının sellüler ve moleküler biyolojisine ait yeni görüşlerle kombine edilmesiyle 1973 yılında **"yaralanmaya yanıt hipotezi"** ; ortaya atılmıştır.

Aterosklerotik lezyonların oluşumu hakkındaki en iyi açıklamayı yaralanmaya yanıt hipotezi sağlar.1986 ve 1993 yıllarında modifiye edilen bu hipoteze göre endotel yaralanması anahtar olaydır. Yaralanma etkenleri multifaktöriyel olup mekanik, kimyasal, immunolojik, toksik veya infeksiyöz kaynaklı (herpesvirüsler gibi virüsler, chlamydia gibi olası diğer organizmalar) olabilirler.

Yaralanmaya yol açan etkenler endotelde hasara neden olsun veya olmasın endotel hücrelerinin yüzey özelliklerini değiştirirler ve endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Permeabilitenin artması sonucunda damar çeperine plazma lipidleri özellikle LDL-K girişi artar, monositler ve trombositler de endotele yapışarak kemotaktik ve mitojenik özellikli faktörler salgırlar. Böylece düz kas hücreleri mediadan intimaya göç edip çoğalarak

ekstrasellüler matriks bileşenlerini sentezleyip kollajen ve proteoglikan birikimine neden olurlar(16).

Örneğin trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) düz kas hücrelerinin yüzeyindeki spesifik bağlanma yerlerine yüksek afinite ile bağlanır, DNA sentezini indükleyerek düz kas hücre proliferasyonunu başlatır ve LDL bağlanmasını arttırır. Monositler de yaralanan arter duvarından girerek PDGF gibi potent bir mitojenik faktör oluştururlar (3). Endotele yapışan monositler daha sonra intimaya geçerek orada makrofajlara dönüşürler.

Tek ya da kısa süreli yaralanma etkenleri sonucunda ortaya çıkan endotel yaralanması restorasyon veya lezyonun gerilemesi ile sonuçlanır. Ancak tekrarlayan veya kronik yaralanma etkenleri ateromatöz plak gelişimine yol açarlar (14,16).

1973 yılında " **monoklonal hipotez** " isimli , ateroskleroz lezyonlarının neoplazinin bir formu olabileceğini ileri süren ikinci bir hipotez daha ortaya atılmıştır. Bu görüşe göre tek bir düz kas hücresi, lezyonda bulunan bütün hücrelerin kaynağıdır.

Plakların monoklonal yapısı tartışılmakla beraber hayvanların aortadaki plaklarına bazı virüslerin(örneğin tavuklarda Marek's hastalığı ajanı) neden olduğu ve insan aterom plaklarında hem herpesvirüs hem de sitomegalovirüs saptandığına dair kanıtlar vardır (13,14,16).

Günümüzde kabul edilen görüşe göre ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde oluşabilen bazı başlatıcı etkenlere karşı, damar duvarının kronik, inflamatuvar bir yanıtıdır.

Yukarıda sayılanlara ek olarak bazı hemostatik faktörler de iskemik kalp hastalığı gelişimine katkıda bulunabilirler. Bunlar arasında fibrinojen, faktör VII, faktörVIII, antitrombin III, plazminojen aktivatör inhibitör I (PAI-I) ve antifosfolipid antikolar sayılabilir.

HELİKOBAKTER PİLORİ

1980'li yıllarda Barry Marchall ve J.R.Warren tarafından bulunan Helikobakter pilori (HP) ile kronik aktif gastrit, mide ve duodenum ülseri, dispepsi ve midenin malign hastalıkları arasında ilişki olduğu anlaşılmıştır(55). Bakterinin etkisi sonucunda kronik enflamatuvar yanıt ve buna bağlı olarak da mide ya da duodenumda ülserasyon ve bazı yatkın bireylerde mide karsinomu oluştuğu saptanmıştır.

HP, doku kesitlerinde ve smearde; gümüş boyası, gram boyası , HE ve Giemsa ile görülür. Mukus altında epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülürler. Dokuda kıvrık, kültürde basil şeklinde, kıvrık sirküler şekilde görülebilir. HP'nin kılıflı polar bir demet (56-58) flagellası vardır, axial flamanı yoktur. Optimal hareketlilik gastrik mukus gibi viskoz ortamda gözlenir. Hücre çeperi düzgün, üreaz ve katalaz olumlu, mikroaerofil bir bakteridir.37C'de %10 CO2 ve %5-70 O2 içeren ortamda optimal üreme gözlenir.Kanlı zengin besiyerinde düzgün, yarı geçirgen, pigmentsiz koloniler en fazla 0.5 mm çapındadır.

HELİKOBAKTER PİLORİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ:

Dünyadaki en yaygın enfeksiyon etkeni olduğu iddia edilmektedir. Helikobacter pilori' nin bulunmasından çok önce, mide ve duodenum hastalıklarında değişken bir kalıp dikkati çekiyordu (59). Örneğin gelişmekte olan ülkelerde en sık rastlanan peptik ülser mide ülseridir. Belirli beslenme koşullarında kronik aktif gastrit ilerleyerek atrofik gastrite ve mide kanserine dönüşür. Gelişmiş ülkelerde ise mide ülserlerine daha ender rastlanır (NSIA'a bağlı olanlar hariç) daha sık görülen duodenum lezyonları ise azalmaktadır. H. pylori 'nin epidemiyolojisi üzerine daha fazla bilgi elde edildikçe bu bulgular daha da anlaşılır olmuştur.

H. pylori enfeksiyonunun prevalansı toplumdaki etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Örneğin Teksas'ta Amerikalı beyazlardaki enfeksiyon hızı Amerikalı siyahlardakinden çok daha düşüktür. Avustralya'da Sydney'de güney Avrupa kökenli insanlardaki enfeksiyon hızı Anglo- Kelt kökenlilerde olduğundan çok daha yüksektir.

Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin yarısından çoğu, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun %90' dan fazlası bu bakteri ile enfekte olmuştur ve çoğu asemptomatiktir.

Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda H.pylori pandemileri fark edilmez, erişkinlerin çoğu enfektedir (60). Her yıl 2-8 yaşındaki çocukların yaklaşık %10'u bu bakteri ile karşılaşır, ergenlik çağına geldiklerinde çoğu enfektedir. Gelişmiş ülkelerde ise, H. pylori çocuklarda ender görülür; 40 yaşın altındaki kişilerin yaklaşık %20'sini, 60 yaşından büyüklerin ise yaklaşık %50'sini etkiler.

Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmektedir. HP ile enfekte olmada , çocukluk çağı sosyo-ekonomik koşulları belirleyicidir. Ekonomik durumu iyi olanlarda ve yüksek eğitim görenlerde HP görülme sıklığı düşüktür. Son 20 yıl içinde önemli bir ekonomik atılım yapmış bazı ülkelerde (örn. Kore) çocuklardaki edinilme hızlarında hızlı bir değişim olduğu gösterilmiştir.

HELİKOBAKTER PİLORİNİN PATOJENİK ÖZELLİKLERİ

Helikobacter pylori'nin yerleşimi büyük ölçüde midenin antrum yüzeyi ile kısıtlıdır. Burada bazı özelleşmiş virülans etmenleri, konağa minimal zarar vererek (59) çoğalmasını sağlarlar (77). Bu etmenlerden bazıları tablo l'da gösterilmiştir.

1.CAG-A ve CAG PATOJENİTE ADASI

CagA proteini , H. pilori tarafından yapılan ve cagA (sitotoksinle ilişkili A geni) geni tarafından kodlanan 128 kDa ağırlığında bir kriptik immünodominan antijendir. Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde duodenum ülserasyonu , mide atrofisi ve mide karsinomunun daha çok cagA(+) suşlarla enfekte kişilerde olduğu görülmüştür (78) .

Cag A geni , DNA üzerinde yer alan, 40'dan fazla gen içeren ve cag patojenite adası olarak adlandırılan geniş bir bölgedir (79).

Cag(+) suşlar epitel hücrelerini daha fazla miktarda bir proenflamatuvar sitokin olan interlökin 8 yapmak üzere uyarır. Daha önceleri, bu özelliğin en az iki cag genine bağlı olduğu gösterilmiştir (80); şimdi ise daha fazla sayıda genin devrede olduğu bilinmektedir(79). Bu verilere bakarak ve cag

bölgesindeki genlerin başka bakterilerdeki bilinen genlerle karşılaştırılması sonucunda cag bölgesinin epitel hücreleriyle etkileşime giren proteinlerin hücre yüzeyinde ekspresyonuna izin veren ya da dışarı atan bir tip IV salgı sistemini kodladığı düşünülmektedir (81).

2-VAKUOL OLUŞTURUCU SİTOTOKSİN (VAC A):

H.pylori'nin bazı suşları vakuol oluşturucu sitotoksin A (Vac A) olarak adlandırılan ve epitel hücresi kültürlerinde vakuol oluşturan bir toksin üretirler. Bu suşlar ülserli hastalarda ülserli olmayanlara göre daha fazla izole edilmektedir. ABD'de endoskopi yapılan hastalardan elde edilen suşların yalnızca %40' ının sitotoksik olmasına karşılık tümünde vacA toksinini kodlayan gen mevcuttur. Bu gen iki ana bölgede farklılık gösterir; orta bölge ve sinyal dizi. "Orta bölge tipi" *in vitro* toksin etkinliğinin başlıca belirleyicisidir ve ayrıca hastalarda mide epitel hasarının düzeyiyle ilişkilidir. "Sinyal dizi tipi" ise midedeki enflamasyon düzeyiyle ve duodenum ülseri prevalansı ile ilişkilidir(82).

Vakuol oluşturma ve epitel hücrelerini zedelemeye ek olarak sitotoksinin başka etkileri de vardır.Örneğin, hücre proliferasyonunu inhibe eder (83) ve çok sayıda ikinci haberci sistemiyle birlikte pepsinojen salgısını uyarır (84).

3-ÜREAZ

H.pilori üreazı, sitoplazmik bir enzim olup, etkinliği, bol miktarda bulunması ve çok sayıda işlevi gibi pek çok yönüyle sıradışıdır (85). İşlevlerinden biri, bir azot kaynağı olarak, amino asit sentezi için amonyak sağlamaktır.

Üreaz bir adezin değildir (86) ancak *in vitro* olarak monositler (87) ve belki de doku makrofajları için güçlü bir etkinleştirici olduğundan yerel bağışık yanıtın uyarılmasında önem taşıyabilir Üreazın nikel iyonlarına gereksinimi vardır, aktif enzimin yapılabilmesi için ise nikel taşıyıcısı NixA gereklidir (88). Üreaz gibi nikel bağlanan GroES ısı şok proteini HspA da tam etkinliği için gerekirse de (89) bu proteinlerin arasındaki tam ilişki bilinmemektedir.

Tablo I; Helikobacter Pilonin virulans etmenleri

ETMEN	ETKİ
Sarmal şekli	Mukus içinde motiliteyi sağlar
Flagella	Mukusta yeterli hareketi sağlar
Fosfatidiletanolamin, GM3 gangliozid, Lewis B antijenlerine özgül bağlanma	Gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyon
Üreaz (A-B)	Mide ortamında sağ kalmasını sağlar; (bazı hayvan modellerinde amonyak epitel hücrelerine toksik etki gösterir.)
Katalaz	Gastrik ortamda ve belki de fagositik vakuolde (H ₂ O ₂ 'den korunarak) sağ kalmasını sağlar
Fosfolipaz (A - C)	Mukusun ve epitel hücre membranının sindirimi, mukus kayganlığının artması
Proteaz	Epitel hücre membranları ile mukus katmanının sindirilmesi; mukusun çözünürlüğünü artırır.
Vakuol yapıcı sitotoksin (VacA)	Epitel hücrelerinde hasar ,besin maddelerinin submukozadan çıkmasını sağlıyor olabilir.
Düşük molekül ağırlıklı ve Kemoatraktan proteinler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri kendine çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınması
Cag A (Cytotoksin associated Gen A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor
Isı şok proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmunitede rol oynarlar

(Marshall BJ. Helikobacter Piloni. Am.J Gastroenterol. 1994; 89: S118)

4-ADEZYON

H.pilori'nin epitel hücrelerine yapışması patogeneze açısından, örneğin sitokinlerin yapılması için epitel hücrelerinin uyarılmasında önem taşır. Bakteriler için olağandışı da olsa, düşük pH epitel hücrelerine yapışmayı artırır(90). H. pilori yalnız gastrik tipte epitele değil , midedeki kısmi intestinal metaplazili alanlara da yapıştığından, in vivo yapışma sanıldığından daha az özgül görünmektedir (91).

H.pilori, in vitro olarak epitel hücre yüzeylerinin pek çok bileşenine bağlanırsa da, belirli oligosakkarit yapılarına bağlanmayı yeğlemesi bir derece özgüllük kazandırabilir (92). O kan grubu antijeninin , adezyonda rol alan konak reseptörlerinden biri gibi görünmesi, bu kan grubundaki kişilerde ülserin daha sık görülmesini açıklayabilir (93). Bu durumda H.pilori adezini bir 61 kDa proteindir, bir başka adezinin ise bir 25kDa proteini olduğu sanılmaktadır (94).

Özetle, H.pilori adezyonu karmaşık bir süreçtir ve öne sürülen çeşitli adezinlerin göreceli olarak önemi henüz açıklığı kavuşmamıştır.

Helikobacter pilori, aşağıdaki nedenlerden dolayı "yavaş " bir bakteriyel patojen olarak değerlendirilebilir:

- Tehlikeli olabilecek bir ortamda onlarca yıl, hatta konağın yaşamı boyunca kalabilir.
- Enflamasyon yanıtına yol açar
- Bu etkileşim klinikte peptik ülserasyon ve mide neoplazisi de dahil olmak üzere çok sayıda sonuca yol açabilir.(95)

Morfolojik , biokimyasal, fizyolojik ve yapısal özellikleri açısından tüm Hp suşları birbirine benzemekle birlikte , genomik DNA'nın endonükleaz analizi ile ortaya konulmuş olan 4 temel farklı fenotipik özellik vardır (96). Bunlar:

- Lipopolisakkarit yapısı:
- Vakuol yapıcı sitotoksin : Vac A geni tarafından yapılan 87 KDa ağırlıklı bu protein hücrelerde vakuoleşmeye yol açmaktadır.Hp suşlarının %50-60'ı bu aktiviteye sahiptir.
- Cytotoxin associated gen A (cag A): Hp'lerin %60'ında bulunan bu genin ürettiği 120-140KDa'lık proteinlere karşı oluşan antikorlar duodenal ülserli hastaların % 100'ün de pozitifdir.
- Nötrofil aktivasyon farklılığı: Duodenal ülserli hastalardan elde edilen suşların nötrofilleri daha hızlı aktive ettikleri saptanmıştır.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada H.pylori bakterilerinin, virulansa bağlı olarak iki tipte sınıflandırılabilceği (97) bildirilmiştir :

- Tip I (ülserojenik suşlar) :Epitel hücresinde vakuol oluşturan sitotoksin (VacA) ve bu sitotoksinle ilgili antijeni (cagA) üreten iki gen içerirler ve duodenal ülserli hastalar daima bu grup ile enfektir.
- Tip II (ülserojenik olmayan suşlar): Cag A ve VacA geni içermeyen ve peptik ülser oluşturmayan bakterilerdir.

BULAŞMASI

HP'nin doğal kaynağı insan gibi görünmektedir. Fekal materyal ile kirlenmiş su ve besinlerin kaynak olabileceği ileri sürülmüş ise de yeterli delil mevcut değildir(61). HP'nin başlıca bulaşma yolları henüz kesin olarak bilinmiyorsa da, olası yollar oral - oral, gastro - oral, fekal - oraldir (62,63,64,65,66).

Ağız boşluğunun H.pilori için bir depo işlevi görebileceği düşünülmekte ve başta diş plağı olmak üzere ağızdan alınan örneklerde sık sık H.pilori izole edilmiştir(67,68). Ağız mukozası ülserlerinde, in situ hibridizasyonla tanımlanan H. pilori bulunmuştur(69). Eşler arasında kişiden kişiye bulaşmayla reenfeksiyon oluşması da mümkündür (70,71,72,73,74). Suyun araştırılması sonucunda, H. pyloriye ait polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ürünleri elde edilmiştir (75).

H.pilori çocukluk döneminin diğer bakteri enfeksiyonları gibi davranıp, en sık okul öncesi yaş grubunda ortaya çıkar (76).

HELİKOBAKTER PİLORİYE KARŞI KONAK YANITI

Helikobakter pilori' nin vücuda girmesini yoğun bir bakteri proliferasyonu ve mide enflamasyonu dönemi izler; bu sürece geçici epigastrik ağrı eşlik edebilir. Bağışık yanıtın gelişmesi en az birkaç hafta alır ve aylar sürebilecek hipoklorhidriyle birlikte (98).

Hayvan modellerinde ve insanda çocukluk enfeksiyonundan varılan sonuçlara göre (99) bu dönemde H. pilori' nin dışkıyla atımının maksimal düzeyde olması bakterinin yeni konaklara bulaşmasını kolaylaştırır.

Enflamasyon yanıtı bir süre sonra düşük düzeyli, kararlı bir hal alır (kronik difüz yüzeysel gastrit olarak da adlandırılır), konakta etkisiz bir hümmoral bağışık yanıt gelişir, mide pH'sı normale döner , enfekte kişi asemptomatik evreye girer (95). Enfekte kişilerin çoğunun yıllar, hatta onlarca yıl sürebilen bu durumda olduğu sanılmaktadır.

Enfekte kişilerin bir bölümünde ise peptik ülserasyon gelişir, çok az sayıda kişide mide lenfoması gelişebilir. Bununla birlikte, konakların çoğunda enflamatuvar sürecin onlarca yıl sürmesi sonucunda mide bezleri etkilenir ve atrofik gastrit oluşur(100).

HP ile oluşan immun - inflamatuvar mukozal zararlanma ise şu şekilde oluşur(101):

HP'nin epitel hüccresine yapışması epitel hüccresinin, içlerinde interlökin - 8 'in de yer aldığı değişik sitokinleri üretmesine yol açar. Ayrıca epitel hüccresi veya HP' nin kendisi beyaz hüccreleri stimüle etmek suretiyle interferon (INF), tümör nekrozis faktör (TNF) , interlökin (IL) 1, 6, 8 ve serbest O₂ radikallerinin salınmasına yol açar. Bu sitokinler ve Hp tarafından üretilen kemotaktik faktörler, nötrofillerin ve diğer inflamatuvar hüccrelerin bu bölgeye toplanmasına ve aktivasyonuna yol açar. Diğer yandan epitel hüccresi membranındaki mikrobial antijenler (gastrik epitelden salınan major histokompabilite kompleksleri - klas II'nin de yardımıyla) sitotoksik T hüccreleri ve helper T hüccreleri tarafından tanımlanır. Bu olay ortama daha fazla sitokin çıkmasına, sitokinlerin artışı da B lenfositlerin spesifik antikör üreten plazma hüccrelerine dönüşmesine yol açar. Ortaya çıkan IgG ve IgA yapısındaki antikörler hüccre yüzeyindeki mikrop antijenleri ile reaksiyona girer ve otodestruktif bir olay başlar. Diğer yandan aktive olan nötrofillerden salgılanan

reaktif O₂ metabolitleri ve proteazlar gibi zarar verici maddeler de epitel hasarına katkıda bulunur.

Bu olaylar sonuç olarak epitel hücrelerinin yok olmasına ve epitelyal erozyonlar ve ülserasyonlara neden olur.

Tümör nekroz faktörü- α 'nın (TNF- α), köpeklerde fundustaki D hücrelerinden, interlökin 8 (IL-8) tarafından potansiyalize edilen somatostatin salgılanması üzerine uyarıcı rolü olduğu gösterilmiştir. Ancak mide mukozasındaki kronik H.pilori enfeksiyonunda olabildiği gibi TNF- α 'ya uzun süreli maruz kalma sonucunda somatostatin salgısının azalması bağışıklık hücreleriyle mukoza epiteli arasında etkileşim olduğunu düşündürmektedir (102).

Bağışıklık sisteminin oluşturduğu bu baraja rağmen konak H.pylori'yi yok edemez (103).Bakterinin savunma amacıyla geliştirdiği uyum mekanizmalarından biri süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz yapımıdır; bu enzimlerin ikisi birden bakterinin nötrofilik fagositik vakuolde yok edilmesini önler.

HP'NİN ÜLSER ETYOPATOGENEZİNDEKİ YERİ

Son on yılda Helikobakter pilori (Hp) konusunda elde edilen bilgiler, peptik ülser hastalığında önemli yeni gelişmelerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bunlardan en belirginini ise bugün Hp'nin asitle birlikte ülser etyopatogenezinde rol oynayan en güçlü saldırgan neden olduğunun saptanmasıdır.

Peptik ülser hastalığını basitçe mide asiti ile temasta bulunan gastrointestinal mukozada, koruyucu faktörlerin azalması veya saldırgan nedenlerin artması sonucu meydana gelen mukozal zedelenme olarak tanımlarsak HP'nin, gerek koruyucu faktörleri azaltmak, gerekse en önemli saldırgan neden olan asit-pepsinin gücünü artırmak suretiyle peptik ülsere neden olabileceğini görürüz.

Bu faktörler tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II Peptik ülser etyopatogenezinde rol oynayan nedenler

1- SALDIRGAN NEDENLER	2-KORUYUCU NEDENLER
<ul style="list-style-type: none"> • Asit • Pepsin • NSIA • Steroid • Alkol • Sigara • H.pylori 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasküler endotel ve bazal membran bütünlüğü • Mukozal kan akımı • Yüzeysel epitel rejenerasyonu • Bikarbonat sekresyonu • Mukus sekresyonu • Lokal prostaglandin sentezi • Fosfolipidler (surfaktan)

Duodenal ülserlerde Hp(+)'liği ortalama %90, gastrik ülserlerde %65 civarındadır(104). Kronik atrofik gastriti olanlarda yapılan çalışmalar, Hp ile enfekte olanlarda duodenal ülser gelişme riskinin, enfekte olmayanlara göre 15, eğer duodenumda da Hp enfeksiyonu varsa 50 misli arttığını göstermektedir(105).

Sipponen ve arkadaşlarının (106) geriye yönelik yaptıkları 10 yıllık bir takipte, Hp(+) gastriti olan 321 kişinin 34'ünde (%11) duodenal ülser saptanmasına karşın, Hp(-) olanlarda 133 kişiden sadece 1'inde (%1) ülser geliştiği rapor edilmiştir.

Yine Cullen ve arkadaşlarının (107) geriye yönelik 25 yıllık bir araştırmasına göre, 407 kişilik bir grupta Hp (+) kişilerde duodenal ülser oranı %15 iken, Hp(-) olanlarda %3 olarak saptanmıştır. Tüm bu veriler Hp ile peptik ülser hastalığı arasında belirgin bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.

H. pilori'nin peptik ülser patogenezinde rol oynadığı düşünülen özellikleri :

- 1.Mikroorganizmanın biyokimyasal özellikleri
- 2.Mikroorganizmanın konakçıda oluşturduğu immun cevap
- 3.HP suşları arasında var olan farklılıklar
- 4.Hp'nin gastrin salgılanmasını artırması ;

HP'nin peptik ülser oluşturma mekanizmalarından en önemlisi, hipergastrinemi oluşturmak suretiyle abartılı mide asit salgılanmasına neden olmasındır.

Kramling ve ark.(108) Hp antijenleri ile oluşan immunolojik kökenli gastrin salgılanmasını rapor ettiler.

Mossi ve ark. (109) Hp(+) kişilerde bazal gastrin sekresyonu artışı ile birlikte pepsinojen 1 ve 2'nin de arttığını saptadılar.

HP'nin oluşturduğu hipergastrinemi, Levi ve ark. (110) göre; bakterinin üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirmesi sonucu, antral epitelyal hücre çevresinde oluşan Ph'in yükselmesine bağlıdır.

HP'nin lokal somatostatin yapımını azaltması sonucu da olabilir. Hp(+) kişilerde, HP(-) olanlara göre antral somatostatin yapımının azaldığı gösterilmiştir (111).

Hipergastrinemiye katkıda bulunan diğer bir etken de, Hp'nin yol açtığı inflamasyon sonucu ortaya çıkan sitotoksinlerin, G hücrelerini uyarması olabilir.

HP ve OTOİMMUNİTE

HP'li hastaların serumlarında, immunohistokimyasal yöntemlerle mide mukozasına yönelik otoantikolar saptanmıştır. Bu bulgu ilk kez 1991'de bildirilmiştir.1996'da yürütülen iki önemli çalışma bu bulguları daha da ileri götürmüştür(112, 113).

H.pilori lipopolisakkaridinin (LPS) yapısı incelendiğinde kan grubu antijenlerinden Lewis x ve/veya Lewis y' yi (114, 115) eksprese ettiği görüldüğünde moleküler benzerliğin doğası da keşfedildi. Serotiplendirme (116) ile test edilen H.pilori suşlarının %85'ten fazlasının Lewis antijenlerini eksprese ettiği görüldü. Lewis antijenlerinin mide mukozası tarafından da eksprese edildiği bilinmektedir. Böylece H.pilori LPS'di tarafından eksprese edilen Lewis x epitoplalarının mide mukozasına karşı otoreaktif antikor oluşumuna yol açtığı ileri sürülmüştür(117,118).

H.pilori' ye bağlı korpus atrofisinin otoimmun mekanizma aracılığıyla oluştuğuna dair kanıtlar mevcuttur. Otoantikorlardan başka glandüler doku yıkımına periglandüler ve intraepitelyal lenfositler de eşlik etmektedir. Atrofiye uğrayan korpus bezlerinin içinde ve çevresinde yer alarak infiltre olan lenfositlerin

niteliği henüz saptanmamıştır. Ancak farelerde (119) ve insanda (120-122) H. pilori gastritinde CD4+ T- hücrelerinde özgül bir artış belirlenmiştir. Bu T- hücrelerinin çoğu Th-1 fenomenindedir ve interferon gamma üretir. Th-1 yanıtı hücresel bağışık yanıt ve otoimmünite ile bağlantılıdır (123). H.pilori enfeksiyonu, major histokompatibilite kompleksi II' nin epitel hücreleri üzerinde hatalı ekspresyonuna neden olur. Bundan dolayı da epitel hücreleri antijen sunucu hücre gibi davranabilir(124). Yalnızca major histokompatibilite kompleksi II' nin aşırı ölçüde ekspresyonu, vücudun kendi antijenlerinin ileri derecede sunulmasına ve böylece otoimmüniteye neden olabilir. Sjögren sendromuna (125,126) ve fare deneysel otoimmün gastrit (EAIG) (127) gibi pekçok otoimmün hastalıkta otoantikorlar vardır. Hasarlı hücrelerin çevresinde CD4+ T- hücreleri bulunur ve major histokompatibilite kompleksi II' nin ekspresyonu artmıştır. Sjögren sendromunda, tükürük bezi epitel hücrelerinin çevresini interferon gamma ve IL- 10 salgılayan CD4+ Th 1 hücreleri sarmıştır. İnsan otoimmün (tip A) gastritinin bir modeli olan EAIG (128,129) genetik açıdan yatkın farelerde yenidoğan döneminde timektomi yapılmasıyla oluşturulabilir. H+, K-ATP az reaktif CD4 + Th 1 hücreleri, major histokompatibilite kompleks II ekspresyonu gösteren pariyetal hücrelerin çevresini sarar ve yok eder.

Son birkaç yıl içinde, H. pilori enfeksiyonu ile otoimmün hastalıklar arasında bir bağlantı olduğuna dair pekçok bildiri yayımlanmıştır. Özellikle Henoch Schönlein purpurası ve Sjögren sendromu ile bakterinin varlığı arasında bağlantı kurulmuştur. Eradikasyon tedavisinin ardından immunolojik belirtilerin ortadan kalktığını gösteren klinik deneyler bu gözlemleri doğrulamaktadır(130,131). Son zamanlarda H.pilori enfeksiyonu ile otoimmün tiroid hastalıkları arasında bir ilişki ileri sürülmüş ve tiroiditli hastalarda H.pilori seroprevalansı yüksek bulunmuştur. Dahası, hastaların çoğu tip-I sitotoksik cagA- pozitif suşlarıyla enfekteydi(132). Bu gözlem cagA- pozitif suşların, virülans etmenlerinin sentezi ve IL-8 salgısında rol oynayan proteinleri kodlayan özgül bir genetik bölge (cag patojenite adası) (134) nedeniyle cagA -negatif suşlardan daha yüksek patojenliğe sahip olmasından (133) dolayı önem taşımaktadır.

Bağ doku hastalıklarına gelince, son zamanlarda yapılan ilgi çekici bir çalışmada romatoid artrit ya da sistemik lupus eritematozis gibi başka

bağdoku hastalıkları olan hastalarda enfeksiyon seroprevalansının düşük olduğu gösterilmektedir(135).

HP ve SİNDİRİM SİSTEMİ DIŞI HASTALIKLAR

Kronik enflamatuar olayların , sağlığı ve enflamasyon yerinden uzaktaki dokuları da etkileyebileceği iyi bilinmektedir. Çocuklarda enflamatuar barsak hastalığıyla büyüme geriliği arasındaki bağlantı (136) bu kavrama iyi birer örnektir. Midede yaşam boyu süren aktif enflamasyona yol açan H.pylori enfeksiyonunun büyüme geriliği ve koroner kalp hastalığı riskinde de rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Genetik açıdan yatkın bireylerde H.pilori'nin indüklediği lenfomononükleer hücre etkileşmesi, periferik mikrodamarlar, deri ve tiroid gibi diğer barsak dışı organlara yönelik otoimmün reaksiyonların gelişmesini de tetikleyebilir. Bu durumda patojenik mekanizmalar, yatkınlığı olan bireylerde özgül bağışık reaksiyonlara ve romatizmal ateş gelişmesine yol açan β -hemolitik streptokok (A grubu) enfeksiyonu ile karşılaştırılabilir.

HP enfeksiyonu, bir olasılıkla dolaşımdaki enflamasyon mediatörlerinin etkinliği aracılığı ile vücuda zarar verir. Bu zararın çeşitli bölgelerde (kalp ve mikrodolaşım, endokrin bezler, deri) oluşturduğu tablo enfekte konağın genetik yatkınlığına ya da suşa- özgül virulans etmenlerinin varlığına bağlı olabilir.

1-HP enfeksiyonu ve fonksiyonel damar hastalıkları:

Primer Raynaud fenomeni, özellikle genç kadınlarda görülen, sıklıkla soğuğa ya da duygusal uyarılara maruz kaldıktan sonra kol ve bacakların distal bölümlerindeki arteriyollerin aralıklı vazospazmı şeklinde tanımlanan ve sık rastlanan bir klinik tablodur(137).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar (138,139) bu damar hastalığına yakalanmış bireylerde H. pilori enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir. Dahası, H.pilori eradikasyonunun ardından klinik atakların sıklığı ve şiddetinde azalma saptanmıştır(139).

H.pylori enfeksiyonu ve migren (140) arasında da bağlantı olduğu son zamanlarda ortaya atılmıştır. Baş ağrısının patojenik mekanizmaları arasında

hipoksik ve nörojenik etmenlerin yanı sıra, vazoaktif maddelerdeki artışın da rol oynadığı öne sürülmektedir (141,142).

Enfeksiyon sırasında salınan sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, interferon gamma, TNF-alfa) prostoglandinler, lökotrienler (özellikle LTC-4), oksijen radikalleri, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi vazoaktif maddelerin bağışıklık aracılığı ile serbestlenmesi yoluyla vasküler bozuklukları etkileyebilir. Bu etmenlerin çoğunun düzeyi enfeksiyon sırasında sürekli olarak yüksek kalır (143). Mide enfeksiyonu sonucunda salınan bu maddelerin bazılarının periferik damarlar üzerinde etki etmesi, enfekte hastalardaki Raynoud fenomeni ve migren patogenezinde rol oynayan olası mekanizmalardır (139).

2- HP enfeksiyonu ve deri hastalıkları :

H.pylori enfeksiyonuyla ilişkilendirilen dermatolojik hastalıklara ilişkin ilk vaka bildirilerinde rosasea, ürtiker ve Henoch- Schönlein purpurası bulunmaktadır. Henoch - Schönlein purpurasıyla ilgili olarak yapılan tek yeni çalışmada bir hastada bakteri eradikasyonu sonucunda purpura tümüyle giderilmiştir (130).

Rosasea vakalarının %80' inden fazlasında H.pylori saptanabilir; bu yineleyen hastalığın gelişimine ilişkin bilgiler henüz yeterli olmasa da , bakterinin eradikasyonunun tek başarılı tedavi olduğu bildirilmiştir (145).

Kronik ürtikeri olan bireyleri ele alan çeşitli çalışmalarda (146,147) H. pylori enfeksiyonuna ilişkin histolojik bulgular ortaya konmuş, eradikasyon uygulanan 46 hastanın 42'sinde deri belirtilerinin tümüyle gerilediği gösterilmiştir (147). Dahası, iyileşmeyen dört hastanın üçünde, tedaviden iki ay sonra solukta C üre testinin pozitif çıkması eradikasyonun başarısız olduğunu doğrulamıştır. Bu nedenle, ürtikerli hastalarda H.pilori'ye karşı özgül IgE antikörlerinin gelişmesi olasılığı patojenliğin ikna edici bir açıklamasıdır.

Alopesi areatalı 68 hastalık bir seride (148) enfeksiyon prevalansının, özellikle kadınlarda (%57'ye karşılık, %35) ve 29 yaşın altındaki bireylerde (% 48.8'e karşılık % 25.5, $P<0.03$), genel nüfusa oranla yüksek olduğu bulunmuştur.

3-HP ile bağlantılı diğer durumlar:

H. pylori'nin dolaşımdaki amonyak miktarını artırarak hepatik ensefalopatiye katkıda bulunduğu ileri sürülmüşse de, hepatite neden olduğu gösterilememiştir. Ancak son zamanlarda bildirilen bir vakada, multifokal nekrotizan hepatitli bir köpek karaciğerinde köpeklerde bulunan Helicobacter canis izole edildiği ileri sürülmüştür(149).

Hamsterlerde yapılan çalışmalarda da kolanjiyofibroz ve sentrilobüler pankreatitte Helicobacter cholecystus izole edilmiştir(150).

Vaka kontrollü bir çalışmada insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda H.pylori seropozitifliği prevalansının yükselmiş olduğu gösterilmiştir(151). İleriye dönük bir çalışmada (152) serum glukozuyla H.pylori seropozitifliği arasında güçlü bir pozitif bağlantı bulunması bunu desteklemektedir.

ATEROSKLEROZ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Aterosklerotik koroner arter hastalığının patogenezinin anlaşılması konusunda kaydedilen birçok ilerlemeye rağmen geleneksel risk faktörleri, ülkeler ve aynı ülkelerin insanları arasındaki , kardiovasküler hastalık ve inme bakımından mevcut etnik farklılıklar, aterogenezin başlamasını ve görünürde herhangi bir risk faktörü taşımayan bazı insanların da hastalanmasını tam olarak açıklayamamaktadır. Oklüziv damar hastalığının arka planındaki patolojik değişikliklerle , çeşitli enfeksiyonların yol açtığı patolojik değişikliklerin birçok ortak yönü vardır (21).

Deneysel ve klinik çalışmalar, iskemik kalp hastalığının patogenezinde inflamatuvar hastalıkların rol oynayabileceğini öne sürmektedir(22,23). Ciddi epidemiyolojik çalışmalar iskemik kalp hastalığı ile sitomegalovirus (6) ve Klamidya pnömonisi (8) , kronik bronşit (5) ve diş enfeksiyonları (24) gibi çeşitli enfeksiyon hastalıkları arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Viral enfeksiyonların , oklüziv koroner arter hastalıklarından kısmen sorumlu olabileceği düşüncesi yeni değildir(25). Miyokard infarktüsünden önce çoğu zaman , gribe benzer bir enfeksiyon ya da bakteri veya virus enfeksiyonlarının diğer özellikleri görülmektedir (26).

Dünyanın her yerinde mevcut bir herpes virus olan ve bağışıklık sorunları olan hastalarda ağır, yaygın hastalığa, hepatite ve enfeksiyöz mononükleoza benzer bir sendroma yol açan sitomegalovirus (CMV) ile kalp transplantasyonu uygulanmış hastalarda koroner arter hastalığı gelişmesi arasında beraberlik bulunduğu açıkça belgelenmiştir. Sitomegalovirusun damar endoteline afinitesi vardır(27) ve bu virusun insanlardaki ateromatöz plaklardan bazılarında mevcut olduğu gösterilmiştir(28). Bazı herpes viruslar kolesterol metabolizmasında, kemokinlerde ve damar duvarındaki hücresel yapışma moleküllerinde değişiklikler yapabilir (29).

Klamidya pnömoniya konusundaki kanıtlar daha güçlü gözükmektedir. Kontrollü çalışmalarda, bu hücre içi mikroorganizmayla koroner arter hastalığı, aterosklerotik karotis hastalığı, hipertansiyon ve inme arasında beraberlik olduğunu ortaya koyulmuştur (21,30,31).

Diş ve dişeti enfeksiyonlarının, bu arada diş çürüklerinin ve periodontitin koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğundan söz edilmiştir (24). Mattila ve arkadaşları erkeklerde yaptıkları bir çalışmada yaş, vücut-kitle indeksi, sigara, hipertansiyon, sosyoekonomik gurup ve serum lipid düzeyleri ile ilgili düzeltmelerden sonra dental enfeksiyonlarla şiddetli koroner ateroskleroz arasında anlamlı bir beraberlik bulmuşlardır(32).

Mendall ve arkadaşları(33) iskemik kalp hastalığı bulunan kişilerde **Helikobakter pilori** enfeksiyon prevalansının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Diğer araştırmacılar Helikobakter pilori ile iskemik kalp hastalığının arasındaki ilişkiyi araştırıp, güçlü pozitif ilişki (34), hafif ilişkili (35,9,4) hatta negatif (36,37) bulgular olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çelişkili sonuçlar çeşitli çalışmalarda kullanılan kontrol ve hasta gruplarını alma kriterlerinin farklı olması ve Hp enfeksiyonu ile ilişkili yaş ve sosyal sınıf faktörleri ile açıklanabilir (35).

Bu mikroorganizmayla hipertansiyon arasındaki birlikteliği vurgulayan bazı yayınlar da vardır ama bu çalışmalar oldukça az sayıda olguya aittir (38). Hp seropozitif bireylerdeki fibrinojen ve inflamasyon göstergelerinin düzeylerinin yüksek olmasına rağmen (39) patolojik çalışmalarda elde edilmiş, ikna edici kanıt sayısı azdır.

MONICA (MONitoring trends and determinants In CARdiovascular disease) çalışmasında H. pilori seropozitivitesinde koroner kalp hastalığı prevalansının yüksek olması yönünde bir eğilim bildirilmiştir ama deneklerin yaşıyla ve sosyoekonomik durumuyla daha güçlü bağlantıların söz konusu olması nedeniyle bu bulgunun gerçek olmaması mümkündür (40). Bununla birlikte önceki çalışmaların hiçbiri Hp'nin genetik polimorfizmini ortaya koymamaktadır. (41) Daha virulan Hp tipi olan cag A'nın (cytotoxin associated gene A, sitotoksin ile ilişkili gen A) peptik ülser hastalığındaki, gastrik kanserdeki (42,43) ve inflamasyondaki (10) rolü çok iyi tanımlanmıştır. Oysaki cag - A'nın negatif olduğu Hp suşları ile enfekte olgularda inflamatuvar yanıt daha düşük olmaktadır(44). İskemik kalp hastalığı ile Hp virulansı arasındaki ilişki iskemik kalp hastalığı bulunan hastaların yüksek oranda cag-A pozitif olmasına bağlanabilir

H.pilori'nin koroner kalp hastalığının etyopatogenezindeki rolünü çeşitli mekanizmalar ile açıklamaya çalışan çok sayıda araştırma literatürde yer almaktadır.. Fibrinojenle bağlantısı çelişkili sonuçlar verirken (45) periferik lökosit sayısı ile ilişkisi (46) daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında daha tutarlıdır. Helikobakter pilori ayrıca sistemik lipid profilini koroner kalp hastalığı lehinde değiştirebilir (47,48) C-reaktif proteinle ortak ilişkinin düşündürdüğü gibi, çeşitli kardiyovasküler risk etmenlerinin enflamatuvar mediyatörler aracılığıyla etki gösterdiğinin giderek açıklık kazanması ilgi çekicidir (49). Bu mekanizmada rol oynadığı düşünülen mediyatörler arasında sitokinler de vardır.H.pilori dolaşımdaki TNF- α miktarını artıran etmenlerden yalnızca biridir (50).

H.pilori ile ateroskleroz arasında bağlantı oluşturabilecek mekanizmalar enflamasyonla sınırlı değildir. Enflamasyon dışındaki mekanizmalar; H.pilori enfeksiyonu olan bireylerin plazmasındaki koroner hastalıklarla bağlantılı olduğu düşünülen antioksidan düzeyindeki azalma (51) ve ısı şok proteinleriyle immunolojik çapraz reaktivite olasılığıdır(52). Ayrıca H.pyloriye bağlı gastritteki, aklorhidiye bağlı kobalamin emilimindeki azalma üzerinde de durulmuştur(53). Subklinik kobalamin eksikliğinin diğer zararlı etkilerinden başka, ileriye dönük çalışmalarda koroner hastalıkla bağlantısı bulunan yüksek plazma homosistein düzeylerine yol açmasıdır (54).

AMAÇ

Epidemiyolojik çalışmalar kronik *Helikobakter Piloni* (Hp) gastriti ile KAH arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (9). Hp'nin KAH oluşturma mekanizmasında kronik inflamasyonun önemli olduğu düşünülmektedir. Virülan Hp suşları olarak bilinen cag-A geni taşıyan suşların peptik ülser ve gastrik kanser gelişiminde cag-A taşımayan suşlara göre daha patojenik oldukları ve direkt inflamatuvar etkilerinin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir(10). KAH ile Hp enfeksiyonu arasındaki ilişki konusunda literatürde bir çok çalışma mevcut olmasına rağmen, cag-A taşıyan Hp suşları ile KAH ilişkisi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır(8). Bu çalışmada KAH ile Hp enfeksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılması yanında, Hp suş farklılıklarının ve inflamatuvar yanıtın öneminin de belirlenmesi amaçlanmıştır.

METOD

0 KAH'lı olgu (yaş ortalaması:59.4±8.2 yıl, 22 erkek, 8 kadın) cinsiyette 30 KAH'lığı olmayan kontrol (yaş ortalaması:60.2±9.1) grubu alındı. KAH tanısı için koroner anjiyografide, ana koroner veya daha fazlasında %50'nin üzerinde darlık saptanması kontrol grubu ise anjina pektoris tanımlamayıp, EKG'si normal nedeniyle özefagogastroduodenoskopi uygulanmış kişiler, KAH cinsiyet yönünden eşleştirilerek oluşturulmuştur. Tüm olgular risk faktörleri açısından da değerlendirilmiştir.

Hp eradikasyon tedavisi almış olanlar, herhangi bir pompa inhibitörü kullananlar, gastrik rezeksiyon cerrahisi gastrotomi ameliyatı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Önce tüm hastaların eşit sosyo-ekonomik koşullara sahip olması amacıyla tüm hastalar aynı gelir düzeyine sahip sosyal sınıftan seçilmiştir. Tüm olgulara sosyoekonomik durumlarını belirlemek için uygulanıp (kişi başına düşen yıllık gelir, aynı evde yaşayan kişi başına düşen oda sayısı, temizlik alışkanlıkları ve eğitim düzeyleri) sosyoekonomik sınıfı birlikte çocukluk çağındaki sosyoekonomik durumuna çalışılmıştır. Böylece KAH bulunan olgularımızın yaş, sosyoekonomik durumu ile eşleştirilmiş KAH bulunmayan kontrollerinin oluşturulması sağlanmıştır.

Her ailede KAH öyküsü bulunup-bulunmadığı sorgulanmıştır.

Özefagogastroduodenoskopik inceleme Olympus marka endoskopilerle yapıldı. Endoskopi sırasında özefagus ve korpusdan en azından üç biyopsi örneği alınarak bir tanesi rapid üreaz testi için Hp varlığı rapid üreaz testi, histolojik ve serolojik (anti-Hp) ile belirlendi. Diğer biyopsi örnekleri histolojik olarak inceleme her biyopsi materyalinden bir çok kesit alınarak

Anti-cag-A antikor tayini (Anti-cagA antibody assays VIVA Diagnostika) kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle yapıldı.

Serum gastrin düzeyleri radyoimmunoassay yöntemle ölçüldü (Double antibody gastrin, Cat. No: KGAD1, diagnostic products Corporation, Los Angeles, USA). TNF α düzeylerinin ölçümünde ise Amicyte kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile belirlendi. Fibrinojen düzeylerinin ölçümünde ise IL Test PT- Fibrinogen Instrumentation Laboratory Company, USA kiti kullanıldı.

Hiperkolesterolemi tanısı için açlık serum total kolesterolünün 240 m/dl'nin üzerinde olması aranmıştır.

Diabetes mellitus tanısı; en az iki ölçümde açlık kan şekerinin 126 mg/dl'nin veya tokluk kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde bulunması ile belirlenmiştir.(Amerikan Diabet Cemiyetinin 1998 yeni DM klasifikasyonuna göre)

Hipertansiyon, 15 dakikalık istirahat sonrası hasta oturur pozisyonda iken yapılan 3 ayrı ölçümde kan basıncının 140/90 mmHg'dan yüksek ölçülmesiyle tanınmıştır.

Günde 7 sigaradan fazla ve 5 yıldan uzun süreli sigara içenler, sigara kullanan olgular olarak kabul edilmiştir.

Vücut kitle indeksi vücut ağırlığının, boyun karesine oranlanması ile elde edilmiştir (kg/m²).

Ayrıca; KAH bulunan grup kendi içinde koroner hastalığa tutulan damar sayısına göre üçe ayrılmış ve cagA pozitifliği, TNF- α ve gastrin düzeyleri yönünden karşılaştırılmıştır.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde; "SPSS istatistik programı" kullanılmıştır.Oranların karşılaştırılmasında Yates düzeltilmiş χ^2 testinden yararlanılmıştır. Normal dağılımlı değerlerde t testi, diğer durumlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. cagA pozitifliği ile tutulan damar sayısı arasındaki korelasyonun tespitinde korelasyon-regresyon analizi uygulanmıştır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

KAH grubunda Hp infeksiyonu varlığı 30 hastanın 28'inde (%93.3), kontrol grubunda ise 30 kişiden 26'sında (%86.6) saptanmıştır. KAH bulunan grupta Hp infeksiyonu daha fazla gözlenmişse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0.705$).

Serum cagA titreleri KAH ve kontrol gruplarında sırasıyla $28.13 \pm 9.21U$ ve $18.32 \pm 5.8U$ olarak belirlenmiştir. Serum TNF- α ölçümleri ise KAH grubunda 15.21 ± 4.30 pg/ml ve kontrol grubunda 5.36 ± 2.41 pg/ml bulunmuştur(Şekil-2). Serum cagA ve TNF- α düzeyleri her iki grup arasında belirgin anlamlı istatistiksel farklılık göstermiştir($p=0.000$). KAH grubunda 28 Hp infeksiyonuna sahip hastanın 19'unda (%67.8) cagA seropozitifliği saptanırken, kontrol grubunda bu oran %42.3 (11/26) olarak gerçekleşmiştir. KAH grubunda cagA taşıyan Hp suşu ile enfekte olma oranının kontrol grubuna göre istatistiksel anlama sahip yükseklik gösterdiği izlenmiştir ($p=0.021$). Şekil-1'de her iki grupta Hp infeksiyonu bulunması ve cagA pozitif Hp suş prevalansı yönünden karşılaştırılması sunulmuştur.

Serum gastrin düzeyleri KAH grubunda daha yüksek ölçülmesine rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır($p=0.379$). Fibrinojen ise KAH grubunda 370 ± 51 mg/ml, kontrol grubunda ise 247 ± 43 mg/ml saptanmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir($p=0.001$).

Serum cagA, TNF- α , gastrin ve fibrinojen düzeyleri ile hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin olgularımızdaki rastlanma sıklıkları tablo-1'de verilmiştir.

KAH risk faktörlerinden vücut kitle indeksi KAH ve kontrol gruplarında sırasıyla 29.3 ± 3.4 ve 30.1 ± 3.8 kg/m² bulunmuştur. Vücut kitle indeksi iki grup arasında farklılık göstermemiştir ($p=0.79$). Sigara kullanımı ve hiperkolesterolemide her iki grupta benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Diabetes mellitus, hipertansiyon, ailesinde KAH öyküsü bulunması gibi diğer KAH risk faktörleri yönünden değerlendirildiğinde bu faktörler KAH grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur.

KAH bulunan grup tutulan damar sayısına göre üç altgruba ayrılmıştır. Buna göre; tek damar hastalığı olan 15, iki damar hastalığı 9 ve üç damar

hastalığı olan 6 KAH'ının cagA, TNF- α ve gastrin açısından birbirleriyle karşılaştırılabilmesi sağlanmıştır. Tablo-2'de subgrupların belirtilen parametreler yönünden karşılaştırılması sunulmuştur. cagA pozitifliği tek damar hastalarında %46.6, iki damar hastalarında %77.7 ve üç damar hastalarında %83.3 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TNF- α düzeyleri de tutulan damar sayısı ile doğru orantılı olarak artış göstermiştir. Tek damar tutulumu olan KAH'lı grupta TNF-a düzeyi 13.3 ± 3.3 pg/ml, iki damar tutulumu olanlarda 16.9 ± 4.7 pg/ml ve üç damar tutulumu olanlarda 19.1 ± 5.1 olarak belirlenmiştir. Cag-A pozitifliği ve TNF- α düzeyleri ile tutulan damar sayısı arasında pozitif ve güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Gastrin düzeyi ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda cagA pozitif Hp suşlarının sorumlu olduğu kronik gastrit ile KAH arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. Daha önceki araştırmalarda KAH ile Hp enfeksiyonu arasında etyopatojenik bir bağlantı olduğu ileri sürülmüş, ancak suş farklılıklarının bu olaydaki önemi incelenmemiştir(4,33,9).

Literatürde bu konuyla ilgili çalışmaların bazılarında KAH ve Hp enfeksiyonu arasında kuvvetli bir ilişki bulunurken, bazılarında ise bu ilişki bulunamamış ya da çok zayıf bir korelasyon belirlenebilmiştir(35,9,42,34).

Çalışma sonuçlarının birbirinden bu kadar farklı olmasının nedenleri olarak Hp suş farklılıkları ve sosyal statünün yeterince dikkate alınmamış olması ileri sürülmüştür. Hp enfeksiyonu ve KAH'nın her ikisi de sosyoekonomik düzeyden etkilenen prevalansa sahiptirler. Bu nedenle, biz olgularımızı sosyoekonomik düzey açısından da değerlendirdik. Kişi başına düşen yıllık gelir, aynı evde yaşayan kişi sayısı, kişi başına düşen oda sayısı, temizlik alışkanlıkları ve eğitim düzeyleri benzer olgulardan çalışma gruplarımızın oluşturulmasına özenle dikkat edilmiştir. Çalışmamızdaki kontrol grubumuz, KAH olan grubun yaş ve cinsiyet yanında sosyoekonomik durum açısından da bir benzeridir.

Hp ile KAH ilişkisini incelemeyi amaçlayan ve toplam 10000 hastayı kapsayan 18 çalışmanın metaanalizinde elde edilen sonuçlar; KAH ile Hp enfeksiyonu arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermektedir(161). Ancak bu metaanalizde Hp seropozitifliği ile KAH risk faktörleri arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da Hp enfeksiyonu varlığı ile KAH ilişkisinden çok cag-A taşıyan Hp enfeksiyonu ile KAH arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Daha önce yayınlanmış çalışmalarda, kronik viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ile KAH ve inme'yi de içine alan vasküler patolojiler arasında belirgin bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (6,24). Literatürde iskemik kalp hastalığı ile sitomegalovirus(6) ve Klamidya pnömonisi (8), kronik bronşit(5) ve dış

enfeksiyonları (24) gibi çeşitli enfeksiyon hastalıkları arasında ilişki olduğunu gösterir yayınlar vardır.

Kalp transplantasyonu uygulanmış hastalarda sitomegalovirus ile koroner arter hastalığı gelişmesi arasında ilişki bulunduğu izlenmiştir. Sitomegalovirusun damar endoteline afinitesi vardır ve insanlardaki ateromatöz plaklardan bazılarında bu virus gösterilmiştir. (27, 28)

Klamidiya pnömoniya ile KAH arasındaki ilişki konusundaki kanıtlar daha ciddi görünmektedir. Kontrollü çalışmalarda, bu mikroorganizmayla koroner arter hastalığı, aterosklerotik karotis hastalığı, hipertansiyon ve inme arasında beraberlik olduğu ortaya koyulmuştur. (21,30,31)

Ayrıca miyokard infarktüsünden önce çoğu zaman, gribe benzer bir enfeksiyon ya da bakteri veya viral enfeksiyonunun diğer özelliklerinin olduğu gözlemlenmiştir. (26)

Bazı yeni çalışmalarda da bireyin kronik bir inflamatuvar süreç içinde bulunmasının unstabil anjinalı hastalarda prognostik olduğu ve kronik stabil anjinalı hastalarda ve sağlıklı kişilerde oluşabilecek kardiyovasküler patoloji riskini önceden belirleyebilmede önemi vurgulanmaktadır. (162,163)

Yapılan son çalışmalara göre tek ya da kısa süreli yaralanma etkenleri sonucunda ortaya çıkan endotel yaralanması restorasyon veya lezyonun gerilemesi ile sonuçlanır. Ancak tekrarlayan veya kronik yaralanma etkenleri ateromatöz plak gelişimine yol açarlar (14,16).

Günümüzde kabul edilen görüşe göre ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde oluşabilen bazı başlatıcı etkenlere karşı, damar duvarının kronik, inflamatuvar bir yanıtıdır. HP enfeksiyonu da bu şekilde ateroskleroza yol açıyor olabilir.

Çocukluk çağında kazanılan Hp enfeksiyonu sırasında da kronik bir inflamasyonun varolduğu ve cagA pozitif suşların daha kuvvetli immüno-inflamatuvar yanıt oluşturduğu bilinmektedir (164). Bakteriyel sitotoksinler, TNF- α , interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinlerin salınımına neden olarak vasküler endotelyum aktivasyonu yoluyla hemostatik sistemdeki prokoagülan maddelerin ekspresyonunu artırabilirler (164). Bu prokoagülan maddeler (fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1, doku faktörü) artarken, fibrinolitik sistem aktivitesi de azalmakta ve böylece uzamış bir endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır (164,165). Endotel disfonksiyonu ise artmış endotel permeabilitesine, artmış monosit adezyonuna ve artmış endotel hücre replikasyonuna yol açarak ateroskleroz sürecini başlatır (16,17).

Çalışmamızda inflamasyonun şiddetinin değerlendirilebilmesi amacıyla bir gösterge olarak serum TNF- α düzeyi ölçülmüştür. CagA pozitif Hp suşları ile enfeksiyon oranının fazla olduğu KAH grubunda beklenildiği gibi inflamasyonun şiddetli olmasına bağlı olarak TNF- α daha yüksek bulunmuştur.

KAH'nın gelişimine hemostatik faktörlerin de (fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, antitrombin III, plazminojen aktivatör inhibitör I (PAI-I) ve antifosfolipid antikorlar) katkısı olabilir. Bu amaçla hastalarımızda ölçülen serum fibrinojen düzeyleri de KAH olan grupta daha yüksek bulunmuştur.

Gastrinin de Hp aracılığı ile oluşan inflamasyonun derecesiyle korelasyon gösterdiği daha önceki yayınlarda belirtilmiş olmasına rağmen gruplarımız arasında serum gastrin düzeyleri açısından farklılık belirlenememiştir(44).

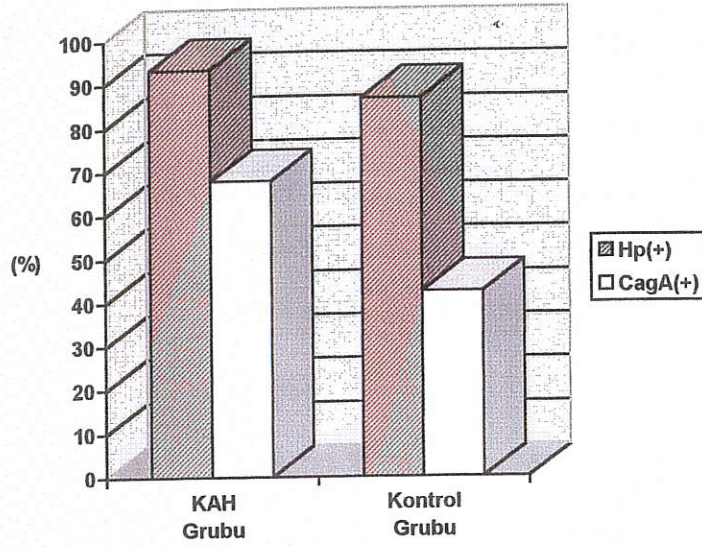
Helikobacter pilori lipid peroksidasyonuna da neden olabilmekte (167) ve okside olmuş LDL'ler, aterosklerotik lezyonların hem erken gelişiminde hem de olgunlaşmasında önemli birer eleman olmaktadır (168)

Literatürde HP ile ateroskleroz arasında bağlantı oluşturabilecek enflamasyon dışındaki mekanizmaları inceleyen araştırmalar da vardır. Bunlar :

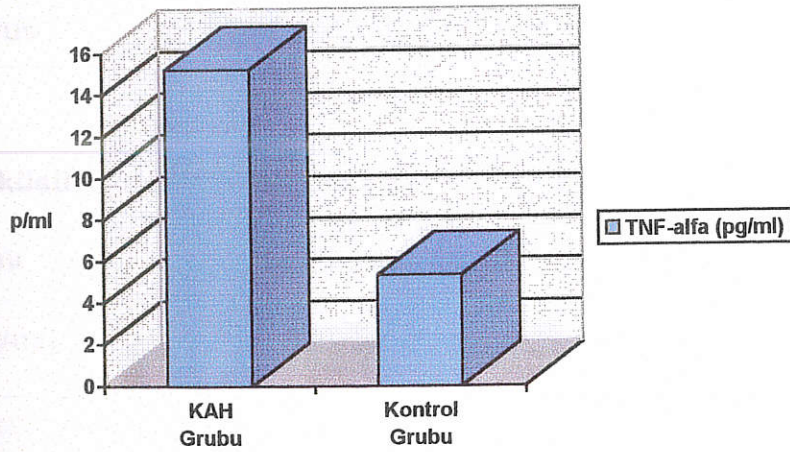
HP enfeksiyonu olan kişilerin plazmasındaki antioksidan düzeylerinde azalma (51), kronik gastrite bağlı aklorhidri sonucu gelişen kobalamin eksikliğinin plazma homosistein düzeylerini yükseltip KAH'a yol açması gibi. (53,54)

Bu bulgularla KAH ile Hp enfeksiyonu arasındaki direkt ilişkiden çok, Hp'nin suş farklılığı ile ortaya çıkan farklı sonuçlar tartışılabilir olacaktır. Daha önce yayınlanmış ve suş farkının KAH etyopatogenezindeki önemini inceleyen araştırmalar olmasına rağmen bu çalışmada; KAH'nın patogenezindeki mekanizmayı da aydınlatmayı amaçlayarak TNF- α , gastrin ve fibrinojen düzeyleri ile suş farklılığını birlikte araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.(166)

Daha belirgin kronik inflamasyona ve prokoagülan maddelerde yükselmeye neden olan Hp'nin cagA taşıyan suşlarının hiperkoagülasyona ve endotel disfonksiyonuna yol açarak protrombojenik ve aterosklerotik etkilerinin olabileceği, böylece KAH etyopatogenezinde rol oynayabileceği sonucu çıkmaktadır.



Şekil-1: Grupların Hp ve CagA pozitiflik yüzdelerinin karşılaştırılması.



Şekil-2: Grupların serum TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması.

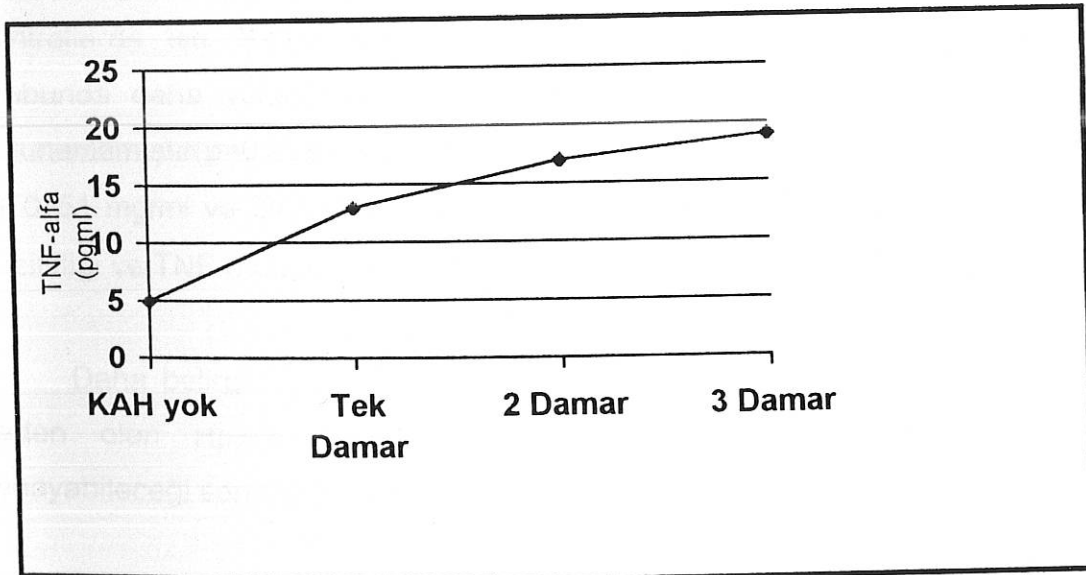
Tablo-1: Grupların Hp pozitifliği, serum CagA, TNF- α , Gastrin ve KAH risk faktörlerinin karşılaştırılması.

	KAH Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	P Değeri
Yaş (yıl)	59.4 \pm 8.2	60.2 \pm 9.1	>0.05
Erkek	22 (%73.3)	21 (%70)	>0.05
Hp (+)'liği (%)	28 (%93.3)	26 (%86.6)	0.705
CagA(+)'liği (%)	19 (%63.3)	11 (%36.6)	0.000
Cag-A titresi (U)	28.13 \pm 9.21	18.32 \pm 5.8	0.000
TNF α (pg/ml)	15.21 \pm 4.30	5.36 \pm 2.41	0.000
Gastrin (pg/ml)	53.60 \pm 23.10	49.07 \pm 15.76	0.379
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	29.3 \pm 3.4	30.1 \pm 3.8	0.79
Hiperkolesterolemi	10 (%33.3)	6 (%20)	0.11
Diabetes Mellitus	4 (%13.3)	1 (%0.33)	0.004
Hipertansiyon	11 (%36.6)	4 (%13.3)	0.01
Ailede KAH öyküsü	16 (%53.3)	7 (%23.3)	0.037
Sigara kullanımı	14 (%46.6)	13 (%43.3)	>0.05
Fibrinojen (mg/ml)	370 \pm 51	247 \pm 43	0.001

Tablo-2: KAH Subgruplarının CagA pozitifliği, TNF- α ve Gastrin Düzeyleri.

	Tek Damar (n=15)	2 Damar (n=9)	3 Damar (n=6)	P Değeri
CagA pozitifliği (%)	46.6	77.7	83.3	$p_1 < 0.05$ $p_2 < 0.05$ $p_3 < 0.05$
TNF- α (pg/ml)	13.3 \pm 3.3	16.9 \pm 4.7	19.1 \pm 5.1	$p_1 = 0.038$ $p_2 = 0.006$ $p_3 = 0.406$
Gastrin (pg/ml)	47.5 \pm 13.4	58.4 \pm 26.2	53.4 \pm 22.8	$p_1 = 0.078$ $p_2 = 0.063$ $p_3 = 0.32$

p_1 : tek damar ile 2 damar, p_2 : tek damar ile üç damar ve p_3 : iki damar ile üç damar subgrupları arasındaki farkın anlamlılığını belirtmektedir.



Şekil-3 TNF- α ve KAH'da Tutulan Damar Sayısı Arasındaki Korelasyon

ÖZET

Epidemiyolojik çalışmalar kronik gastrik *Helikobakter Piloni* (Hp) enfeksiyonu ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Hp'nin KAH oluşturma mekanizmasında kronik inflamasyonun önemli olduğu düşünülmektedir. Sitotoksin ilişkili gen-A (cag-A) taşıyan suşların taşımayan suşlara göre inflamatuvar etkilerinin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada KAH ile Hp enfeksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılması yanında, Hp suş farklılıklarının ve inflamatuvar yanıtın öneminin de belirlenmesi amaçlanmıştır.

Aynı sosyoekonomik özellikte 30 KAH'lı olgu ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Hp varlığı rapid üreaz testi, histolojik ve serolojik (anti-Hp IgG) yöntemlerle belirlendi. CagA titreleri ile birlikte serum tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), gastrin ve fibrinojen düzeyleri ölçüldü.

KAH grubunda Hp enfeksiyonu oranı %93.3, kontrol grubunda ise %86.6 saptanmıştır ($p=0.705$). Serum CagA titreleri KAH ve kontrol gruplarında sırasıyla 28.13 ± 9.21 U ve 18.32 ± 5.8 U olarak belirlenmiştir. Serum TNF- α ölçümleri ise KAH grubunda 15.21 ± 4.30 pg/ml ve kontrol grubunda 5.36 ± 2.41 pg/ml bulunmuştur. Serum CagA ve TNF- α düzeyleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.000$). KAH grubunda CagA seropozitifliği %67.8, kontrollerde ise %42.3 saptanmıştır ($p=0.021$). Serum gastrin düzeyleri KAH grubunda daha yüksek ölçülmesine rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0.379$). Fibrinojen ise KAH grubunda daha yüksek bulunmuştur (370 ± 51 mg/ml ve 247 ± 43 mg/ml; $p=0.001$). KAH'da tutulan damar sayısı ile CagA pozitifliği ve TNF- α düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Daha belirgin kronik inflamasyona ve prokoagülan maddelerde yükselmeye neden olan Hp'nin CagA taşıyan suşlarının KAH etyopatogenezinde rol oynayabileceği sonucu çıkmaktadır.

SUMMARY

(The Role Of Virulent *Helikobacter pilori* Strains In The Etiopathogenesis Of Coronary Artery Disease)

Epidemiological studies have shown a positive correlation between coronary artery disease (CAD) and gastric *Helikobacter pilori* (Hp) infection. The possible mechanism by which Hp could increase the risk of CAD is chronic inflammation. More virulent Hp strains bearing the cytotoxin associated gene-A (CagA) can induce much more inflammation than CagA negative strains do. The aim of our study was to assess the role of virulent Hp strains and inflammatory response in the pathogenesis of CAD. We studied 30 patients with CAD and age and sex matched other 30 controls with similar social class. We determined the presence of Hp infection by rapid urease test, histology and serology (anti-Hp IgG). CagA status, serum tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), gastrin and fibrinogen levels were studied. Presence of Hp infection was statistically equal in CAD group (93.3%) and controls (86.6%)($p=0.705$). Serum CagA titers were 28.13 ± 9.21 U and 18.32 ± 5.8 U in CAD group and controls respectively. Serum TNF- α levels were 15.21 ± 4.30 pg/ml in CAD group and 5.36 ± 2.41 pg/ml in controls. Serum CagA and TNF- α levels showed significant statistical difference between two groups ($p=0.000$). Patients with CAD had a higher prevalence of CagA-positive strains than controls had (67.8% versus 42.3%; $p=0.021$). Serum gastrin level was higher in CAD but there was no significant difference between two groups($p=0.379$). Fibrinogen levels of CAD group were significantly higher than those of controls (370 ± 51 mg/ml and 247 ± 43 mg/ml, $p=0.001$). Further more, numbers of occluded vessels in CAD patients were positively correlated with both cagA positivity and TNF- α levels. As a conclusion; CagA bearing strains of Hp may increase the risk of CAD by inducing chronic inflammation and increasing the expression of cytokines and procoagulant substance.

KAYNAKLAR:

1. Koçyiğit A, Akkuş İ, Vural H, Gök H, Çelik M. Serum lipid profile in angiographically defined coronary artery disease. **Türkiye Tıp Dergisi** 1997; 5 (cilt 4): 296- 302
2. Robert Berkow. Kalp damar hastalıkları. Genel kalp-damar sistemi rahatsızlıkları. Çeviri editörü R.Mehmet Pekus. **The Merck Manuel** .Teşhis/ tedavi El kitabı (cilt I).İstanbul, Merc yayıncılık, 1987 (3. Baskı): 291-293
3. N.V.Bhagavan, Conrad A. Hornick. Plazma lipoproteins. In: N.V. Bhagavan (ed). **Medical Biochemistry**. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 1996: 447-465
4. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, Kesaniemi YA, Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? **Heart** 1996; 75:573- 575
5. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease **Lancet**. 1996; 348: 567-572
6. Benditt EP, Barrett T, Mc Dougall JK. Viruses in the etiology of atherosclerosis .**Proc Natl Acad sci USA**. 1983: 80 :6386- 6389
7. Marschall S.Runge , Andreas R.Huber . Mechanisms of lesion development in: Eugene Braunvald (ed) .**Atlas of Heart Disease. Atherosclerosis : Risk Factors and Treatment Volüme X**. Philedelphia: Wolfe Developed by Current Medicine Inc., 1996 : 3.1-3.13
8. Saikku P, Leinon M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel

- chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. **Lancet**. 1988; 2:983-986
9. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease and stroke in middle aged men. **Heart**. 1996 ; 75:568-572
10. 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 cag A (+) *elicobacter pylori* strains. **Lab Invest** 1995; 73: 760 - 770
11. Suri - Payer E, Kehn PJ, Cheever AW, Shevach EM: Pathogenesis of post-thymectomy autoimmune gastritis. Identification of antiH / K adenosine triphospate - reactive T-cells. **J Immunol** 1996, 157:1799-1805
12. WAD Anderson, Thomas M. Scotti. Dolaşım bozuklukları. Çevirenler : Talia Bali Aykan, Nükhet Tüzüner , Aydın Sav, Ümit İnce. **Synopsis of patholoji. Kısa patoloji**. 3. Baskı. İstanbul , Nobel tıp Kitabevi, 1990:329-334
13. Russel Ross. The pathogenesis of atherosklerosis. In: Eugene Braunwald(ed); **Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine**. 5 edition. Philedelphia: W. B. Saunders Company Bristol - Mayers Squibb, 1997: 1105-1134
14. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosklerosis . A multifactorial disease. **Circulation** 1993; 87(suppl II) : II-3-II-16)
15. Ekmekçi A: Trombotik, iltihabi ve immun hastalıklarda endotel fonksiyonları; Koroner Arter Hastalığı ve Tedavisinde Damar Endotel Fonksiyonları 24-27; 1995

16. Frederick J. Schoen. Blood Vessels. In: Ramzi S Cotran, Vinay Kumar, Stanley L Robbins; **Robins. Pathologic Basis of Disease** . 5 edition . Philedelphia : W.B. Saunders Company, 1994: 467-484
17. Steinberg D. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. **Circulation 1987**; 76 508 - 514
18. Michael B. Gravanis. Histopathology of atherosclerosis. In: Eugene Braunwald (ed) **Atlas of Heart Disease. Atherosclerosis: Risk Factors and Treatment Volume X**. Philedelphia : Wolfe Developed by Current Medicine Inc., **1996** 1.1-1.16
19. Gown AM, Tsukada T; Ross R. Human atherosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions . **Am J Pathol 1986**; 125:191-207
20. Sampath Parthasarathy. Low- density lipoproteins in atherogenesis . In: Eugene Braunwald (ed). **Atlas of Heart Disease . Atherosclerosis: Risk Faktors and Treatment Volume X**. Philedelphia : Wolfe Developed by Current Medicine Inc., 1996: 6.1-6.16
21. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link ? **Lancet 1997**; 350: 430-6
22. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflamasyon as risk factors for myocardial infarction. **Eur Heart J. 1993** ; 14(suppl K) : 12-16
23. Maseri A. Inflammation , atherosclerosis and ischemic events: exploring the hidden side of the moon . **N Engl J Med 1997**; 336: 1014 - 1016
24. Mattila KJ, Nieman MS, Valtonen VV et all. Association between dental health and acut myocardial infarction . **BMJ 1989**; 298 : 779-781

25. Valtonen VV. Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. **Ann Med** 1991; 23: 539-43
26. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in acute myocardial infarction. **J Intern Med** 1989; 225: 293-6
27. Melnick JL, Dreesman GR, Mecollum CH et al. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. **Lancet** 1983; 2: 644-7
28. Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R et al. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. **Am J Pathol** 1988; 130:71-9
29. Epstein SE, Speir E, Zhou YF et al. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. **Lancet** 1996; 348 (suppl 1):S 13-7
30. Gupta S, Camm AJ. Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease. **BMJ** 1997; 514:1778-9
31. Cook PJ, Lip GYH, Davies P et al. Chlamydia pneumoniae antibody titres are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia. **The West Birmingham Stroke Project**. Stroke; in press
32. Mattila KJ, Nieminen MS, et al. Dental infections and coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis** 1993; 103: 205-11
33. 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: 437-439
34. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ, Northfield TC. Association of

helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. **BMJ. 1995**; 311: 711-714

35. Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DPJ, McCrum EE, Evans AE. Helicobacter pylori infection: relation with cardiovascular risk factors, ischemic heart disease and social class. **Br. Heart J. 1995**; 74:497- 501
36. Rathbone B, Martin D, Stephens J, Thomsan JR, Samani NJ. Helicobacter pylori seropositivity in subjects with acute myocardial infarction. **Heart 1996**; 76:308 - 311
37. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnal AM. Helicobacter pylori infection and mortality from ischemic heart disease: negative results from a large prospective study. **BMJ. 1997**; 315: 1199-1201
38. Lip GYH, Wise R, Beevers DG. Association of Helicobacter pylori infection with coronary heart disease **BMJ 1996**; 312:250-1
39. Patel P, Mendall MA, Carrington D et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors, **BMJ 1995** ; 311: 711-4
40. McDonagh TA, Woodward M, Morrison CE et al. Helicobacter pylori and coronary heart disease in the North Glasgow MONICA population. **Eur Heart J 1997**; 18: 1257-60
41. Logan RPH, Berg DE. Genetic diversity of Helicobacter pylori. **Lancet .1996**; 348-:1462-1463
42. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Bucroni D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with

- cytotoxicity and duodenal ulcer. **Proc Natl Acad Sci USA**. 1993; 90:5791-5795
43. Blaser MJ, Perez - Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, Stemmermann GN, Nomura A. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. **Cancer Res**. 1995; 55: 2111 - 2115
44. Ghiara P, Marchetti M, Blaser MJ, Tummure MK, Cover TL, Segal ED, Tompkins LS, Rappouli R. Role of the *Helicobacter pylori* virulence factors vacuolating cytotoxin, CagA and urease in a mouse model of disease. **Infect Immun**. 1995; 63: 4154 -4160
45. Parente F, Maconi G, Imbesi V, Sangaletti O, Poggio M, Rossi E, Duca P, Bianchi - Porro G :*Helicobacter pylori* infection and coagulation in healthy people. **Br Med J** 1996, 314: 1318 - 1319
46. Karttunen TJ, Niemela S, Karola T. Blood leukocyte differential in *H. pylori* infection. **Dig Dis Sci** 1996, 41:1332-1336
47. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, Kesaniemi A: Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? **Heart** 1996, 75: 573-575
48. Skragg RKR, Fraser A, Metcalf PA: *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular risk factors in a multicultural workforce. **J Epidemiol Commun Health** 1996, 50: 578-579
49. Mendall M, Patel P, Ballam L, Strachan DP, Northfield TC: C - reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors. A population - based cross sectional study. **Br Med J** 1996, 312: 1061- 1065

50. Mendall MA, Ballam L, Morris J, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC: Relation of serum levels of cytokines to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. **Heart** 1997, (in press).
51. Phull P, Gower J, Price A, Green C, Jacyna M: Alpha-tocopherol antioxidant levels in chronic gastritis: correlation with mucosal neutrophil infiltration. **Gut** 1993, 34 (suppl) : S 34
52. Xu Q, Willet J, Marosi M, Kliendienst R, Oberhollenzer F, Kiechl S, Stulnig T, Luef G, Wick G; Association of serum antibodies to heartshock protein 65 with carotid atherosclerosis. **Lancet** 1993, 341. 255-259
53. Carrel R, Perez-Perez G, Blaser M: Helicobacter pylori infection and food cobalamin absorption. **Dig Dis Sci** 1994, 39: 309-314
54. Sung JIY, Sanderson JE: Hyperhomocysteinemia, Helicobacter pylori and coronary heart disease. **Heart** 1996, 76: 305 - 307
55. Clyne M, Drumm B, Adherence of Helicobacter pylori to Primary Human Gastrointestinal Cells. **Infect Immun**, 1993; 61:4051-7
56. The Historical Development of Medical Microbiology p:5. Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM (ed) Zinsser Microbiology, 1992; 20th ed, Appleton and Lange A Publishing Division of
57. Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity of Helicobacter pylori: a Perspective. **Infect Immun** 1993; 61: 1601-10
58. The organism p:3.29. Mims CA, Playfair JHL, Roitt IM, Wakelin D, Williams R, Anderson RM (ed) **Medical Microbiology**, 1993; Mosby

59. Lee A. The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Scand J gastroenterol.** 1994; 29 (suppl 201) 21-6
60. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. **Am J Gastroenterol.** 1994; 89: S 116 - 128
61. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter Pylori*. **Gastroenterology clinics of North America.** 1993; 22: 73-88
62. Axon ATR: Review article: is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? **Alimen Pharmacol Ther** 1995, 9: 585-588.
63. Axon ATR: The transmission of *Helicobacter pylori*: which theory fits the facts? **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1996, 8: 1-2
64. Cammarota G, tursi A, Montalto M, Papa A, Veneto G, Bernadi S, Boari A, Colizzi V, Fedeli G, Gasbarrini G: Role of dental plaque in the transmission of *Helicobacter pylori* infection. **J Clin Gastroenterol** 1996, 22: 174-177
65. Megraud F: Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal -oral versus oral- oral route. **Alimen Pharmacol Ther** 1995, 9 (Suppl 2): 85-91
66. Goodman KJ, Correa P: The transmission of *Helicobacter pylori*. A critical review of the evidence. **Int J Epidemiol** 1995, 25:875 - 887
67. Majmudar P, Shah SM, Dhunjibhoy KR, Desai HG: isolation of *Helicobacter pylori* from dental plaques in healthy volunteers. **Ind J Gastroenrerol** 1990. 9: 271 - 272
68. Pytko- Polonczyk J, Konturek SJ, Karczewska E, Bielanski W, Kaczmarczyk- Stachowska A: Oral cavity and permanent reservoir of *Helicobacter pylori* and potential source of infection. **J Physiol Pharmacol** 1996, 47: 121- 129

69. Leimola- Virtanen RE, Happonen R-P, Syrjanen SM: Cytomegalovirus (CMV) and *Helicobacter pylori* (HP) found in oral mucosal ulcers. **J Oral Pathol Med** 1995, 24: 14-17
70. Schutze K, Hentschel E, Dragosics B, Hirschl AM: *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patients spouses. **Gut** 1995, 36: 831- 833
71. Petit MD, van Steenberg TJ, de Graaf J, van der Velden U : Transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in families of adult periodontitis patients. **J Periodontol Res** 1993, 28: 335 - 345
72. Preus HR, Zambon JJ, Dunford RG, Genco J: The distribution and transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in families with established adult periodontitis. **J Periodontol** 1994, 65: 2-7
73. Matto J, Saarela M, von Troil- Linden B, Koronen E, Jousimies - Somer H, Torkko H, Alaluusua S, Asikainen S: Distribution and genetic analysis of oral *Prevotella intermedia* and *Prevotella nirescens*. **Oral Microbiol Immunol** 11: 96- 102
74. Tuite- Macdonnell M, Griffin AL, Moeschberger ML, Dalton RE, Fuerst PA, Leys EJ: Concordance of *Porphyromonas gingivalis* colonization in families. **J Clin Microbiol** 1997, 35: 455-461
75. Hulten K, Han SW, Enroth H, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH, Evans DG, Engstrand L, Graham DY, El- Zaatari FA: *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. **Gastroenterology** 1996, 110: 1031- 1035
76. Parsonnet J: The incidence of *Helicobacter pylori* infection. **Alimen Pharmacol ther** 1995, 9(Suppl 2): 45-51

77. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori* **Gastroenterol Clin N Am.** 1993; 22:43-57
78. Graham DY, Genta RM, Graham DP, Crabtree JE: Serum CagA antibodies in asymptomatic subjects and patients with peptic ulcer lack of correlation of IgG antibody in patients with peptic ulcer or asymptomatic *Helicobacter pylori* gastritis. **J Clin Path** 1996, 49: 829 - 832
79. Censini S, Lange C, Xiang ZY, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A : cag, a pathogenicity Island of *Helicobacter pylori*, encodes type I- specific and disease - associated virulence factors. **Proc natl Acad Sci USA** 1996, 93: 14648 - 14653
80. Tummuru MKR, Sharma SA, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* ipc B, a homolog of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. **Mol Microbiol** 1995, 18: 867- 876
81. Karita M, Tummuru MKR, With HP, Blaser MJ: Effect of growth phase and acid shock on *Helicobacter pylori* cag A expression. **Infect Immun** 1996, 64: 4501-4507
82. Atherton JC, Peek RM, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ: Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori* **Gastroenterology** 1997, 112: 92-99
83. Ricci V, Ciacci C, Zarrili R, Sommi P, Tummuru MKR, Blanco CD, Bruni CB, Cover TL, Blaser MJ, Romano M: Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell migration and proliferation in vitro role of *VacA* and *Cag A*. **Infect Immun** 1996, 64: 2829 - 2833

- 84.Chan EC, Chen KT, Lin YL: Vacuolating toxin from *Helicobacter pylori* activates cellular signalling and pepsinogen secretion in human gastric adenocarcinoma cells. **FEBS Letts 1996**, 339: 127-130
- 85.Phadnis SH, Parlow MH, Levy M, Ilver D, Caulkins CM, Connors JB, Dunn BE: Surface localisation of *Helicobacter pylori* urease and a heat- shock protein homolog requires bacterial autolysis. **Infect Immun 1996**, 64: 905- 912
- 86.Clyne M, Drumm B: The urease enzyme of *Helicobacter pylori* does not function as an adhesin. **Infect Immun 1996**, 64: 2817-2820
- 87.Harris PR, Mobley HLT, Perez- Perez GI, Blaser MJ, Smith PD: *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. **Gastroenterology 1996**, 111: 419- 425
- 88.Bauerfeind P, Garner RM, Mobley HLT: Allelic exchange mutagenesis of *nixA* in *Helicobacter pylori* results in reduced nickel transport and urease activity. **Infect immun 1996**, 64: 2877-2880
- 89.Kansau I, Guillain F, Thiberge JM, Labigne A: Nickel binding and immunological properties of the C- terminal domain of the *Helicobacter pylori* GroES homologue (HspA). **Mol Microbiol 1996**, 22: 1013- 1023
- 90.Corthsey - Theulaz I, Porta N, Pringault E, Racina L, Bogdanova A, Kraehenbuhl JP, Blum AL, Michetti P: Adhesion of *Helicobacter pylori* to polarised T- 84 human intestinal cell monolayers is pH dependent. **Infect Immun 1996**, 64:3827-3832
- 91.Genta RM, Gurer IE, Graham DY, Krishnan B, Segura AM, Gutierrez O, Kim JG, Burchette JL, Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. **Gastroenterology 1996**, 111:1206-1211

92. Simon PM, Goode PL, Mobasser A, Zopf D : Inhibition of *Helicobacter pylori* binding to gastrointestinal epithelial cells by sialic acid containing oligosaccharides. **Infect Immun** 1997, 65: 750-757
93. Alkout AM, Blackwell CC, Weir DM, Poxton IR, Elton RA, Luman W, Palmer K: Isolation of a cell surface component of *Helicobacter pylori* that binds H type 2, Lewis (a) and Lewis (b) antigens. **Gastroenterology** 1997, 112: 1179 - 1187
94. Valkonen KH, Wadstrom T, Moran AP: Identification of the N-acetylneuraminylactose - specific laminin - binding protein of *Helicobacter pylori*. **Infect Immun** 1997, 65: 916- 923
95. Blaser MJ, Parsonnet J. Parasitism by the "slow " bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. **J Clin Invest.** 1994; 94:4-8
96. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. **Scan. J. Gastro.** 1994: 29 (Supp 205); 1-5
97. Marchetti M, Arico B, Burroni D, Figura N, Rappuoli R, Ghiara P. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. **Science** .1995; 267: 1655- 1658
98. Ramsey EJ, Carey KV, Peterson WL, et al. Epidemic gastritis with hypochlorhyria. **Gastroenterology.** 1979; 76: 1449- 1457
99. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. **Lancet.** 1992; 340: 1194 - 1195

100. Ihamaki T, Kekki M, Sipponen P, Siurala M. The sequelae and course of chronic gastritis during a 30- to 34- year bioptic follow - up study. **Scand J gastroenterol.** 1985; 20: 485 - 491
101. Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe SE. The role of the local immun response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. **Scan. J. Gastro.** 1994; 29(Supp 205); 22-28
102. Beales I, Calam J, Post L, Srinivasah S, Yamada T, Delvalle J: Effect of transforming growth factor α and interleukin 8 on somatostatin release from canine fundic D cells. **Gastroenterology** 1997, 112:136 -143
103. Blaser MJ. Helicobacter pylori : its role in disease. **Clin Infect Dis.** 1992; 15: 386-393
104. Marshall BJ, Helicobacter pylori. **Am. J. Gastroent.** 1994; 89, 116-128
105. Malfertheiner P., Dominguez - Munoz JE. Rationale for eradication of Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer disease. **Clinical therapeutics,** 1993: 15 (supp B), 37-48
106. Sipponen P, Varis K, Fraki O, ve ark. Cumulative 10 year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. **Scan J. Gastro.** 1990 : 25; 966 - 973
107. Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ. et all. Long term risk of peptic ulcer disease in people with Helicobacter pylori infection. A community based study. **Gut** 1993; 34(Suppl) F 284
108. Kramling HJ, Enders G, teichmann RK ve ark. Antigen induced gastrin release. An immunologic mecanism of antral gastric mucosa. **Adv. Exp. Med. Biol.** 1987: 216A:427-429

109. Mossi S, Myer- Wyss B, Renner EL ve ark. Influence of *Helicobacter pylori* sex and age on serum gastrin and pepsinogen concentrations in subjects without symptoms and patients with duodenal ulcers. **Gut** 1993; 34:752-756
110. Levi S, Beardshall K, Haddad G ve ark. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers. The gastrin link. **Lancet** 1, 1989: 1167-1168
111. Moss SF, Legon S, Bishop AE ve ark. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. **Lancet** 1992; 340: 930- 932
112. Faller G, Steininger H, Eck M, Hensen J, Hahn EG, Kirchner T; Antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis: prevalence, in- situ binding sites and clues for clinical relevance. **Virchows Arch** 1996, 427: 483-486
113. Negrini R, Savio A, poiesi C, Appelmek BJ, buffoli F, Paterlini A, cesari P, Graffeo M, Vaira D, Franzini G: Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. **Gastroenterology** 1996, 111:655-665
114. Aspinall GO, Monteiro MA, Pang H, Walsh EJ, Moran AP: Lipopolysaccharide of the *Helicobacter pylori* type strain NCTC 11637 (ATCC 43504): structure of the O antigen and core ligosaccharide regions. **Biochemistry** 1996, 35:2489-2497
115. Aspinall GO, Monteiro MA: Lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains P466 and MO 19: structures of the O antigen and core oligosaccharide strains. **Biochemistry** 1996, 35:2498-2504
116. Simoons -Smit IM, Appelmek BJ, Verboom T, Negrini R, Penner JL, Aspinall GO, Moran AP, Fei-fei S, Bi-Shan S, Rudnica W, Savio A, De Graaff J: Typing of *Helicobacter pylori* with monoclonal antibodies against Lewis antigens in lipopolysaccharide. **J Clin Microbiol** 1996, 34:2196- 2200

117. Appelmelk BJ, Simoons-Smit IM, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG, De Vries T, Quan H, Verboom T, Maaskant JJ et al: Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. **Infect Immun** 1996, 64:2031-2040
118. Appelmelk BJ, Negrini N, Moran AP, Kuipers EJ: Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* and the host. **Trend Microbiol** 1997, 5:70-73
119. Mohammadani M, Czinn S, Redline R, Nedrud J: *Helicobacter* - specific cell-mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. **J Immunol** 1996, 156: 4729-4738
120. d'Elios MM, Manghetti M, de Carli M, Costa F, Baldari CT, Burrioni D, Telford JL, Romagnani S, Del Prete G: T helper 1 effector cells specific for *Helicobacter pylori* in the gastric antrum of patients with peptic ulcer disease. **J Immunol** 1997, 158: 962-967
121. Seifarth C, Deusch K, Reich K, Classen M: Local cellular immune response in *Helicobacter pylori* associated type B gastritis - selective increase of CD4 but not of gamma delta T cells in the immune response to *H. pylori* antigens. **Z Gastroenterol** 1996, 34: 215-224
122. Hatz RA, Meimarakis G, Bayer dörrfer E, Stolte M, Kirchner T, Enders G: Characterization of lymphocyte infiltrates in *Helicobacter pylori*- associated gastritis. **Scand J Gastroenterol** 1996, 31: 222-228
123. Romagnani S: Th1 and Th2 in human diseases. **Clin Immunol Immunopathol** 1996, 80:225-235
124. Ye G, Barrera C, Fan XJ, Gourley SE, Ernst PB, Reyes VE: Expression of B7-1 and B7-2 costimulatory molecules by human gastric epithelial cells-

potential role in CD4 (+) T cell activation during *Helicobacter pylori* infection. **J Clin Invest** 1997, 99: 1628-1636.

125. Kong LP, Ogawa N, Nakabayashi T, Liu GT, Dsouza E, McGuff HS, Guerrero D, Talal N, Dang H: Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. **Arthr Rheum** 1997, 40: 87-97

126. Brookes SM, Cohen SBA, Price EJ, Webb LMC, Feldmann M, Maini RN, Venables PJW: T cell clones from a Sjogren's syndrome salivary gland biopsy produce high levels of IL-10. **Clin Exp Immunol** 1996, 103: 268-272

127. Gleeson PA, Toh BH, Van Driel IR: Organ-specific autoimmunity induced by lymphopenia. **Immunol Rev** 1996, 149: 97-125

128. Martinelli TM, Van Driel IR, Alderuccio F, Gleeson PA, Toh B-H: Analysis of mononuclear cell infiltrate and cytokine production in murine autoimmune gastritis. **Gastroenterology** 1996, 110: 1791-1802

129. Suri - Payer E, Kehn PJ, Cheever AW, Shevach EM: Pathogenesis of post-thymectomy autoimmune gastritis. Identification of antiH / K adenosine triphosphate - reactive T-cells. **J Immunol** 1996, 157: 1799-1805

130. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F, Reinauer N: Schönlein - Henoch Purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. **J Am Acad Dermatol** 1995, 33: 876 - 879

131. Figura N, Giordano N, Burrioni D, Macchia G, Vindigni G, Gennari C, Bayeli PF: Sjögren's syndrome and *Helicobacter pylori* infection. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1994, 6: 321- 322

132. Figura N, Guarino E, Gragnoli A, Di Cairano G, Lore'F, Cataldo D et al: H. pylori infection and thyroid disease. **Gut** 1996 39(suppl): A 93
133. Figura N, Tabaqchali S: Bacterial pathogenic factors. **Curr Opin Gastroenterol** 1996, 12 (suppl 1): 33 -36
134. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A: cag a pathogenicity island of H pylori, encodes type I- specific and disease- associated virulence factors. **Proc Natl Acad Sci USA** 1996, 93: 14684- 14653
135. Showji Y, Nozawa R, Sato K, Suzuki H: Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in patients with connective tissue disease. **Microbiol Immunol** 1996, 40:499 - 503
136. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walker- Smith JA, MacDonald TT: Serum concentrations of tumor necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory disease. **Gut** 1991, 32: 913- 917
137. Lancon B, Pistorius MA, Beurier P, De Faucal P: Primary Raynaud's phenomenon. Age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. **Anjiology** 1994, 45: 677- 686
138. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Gasbarrini G, Pola P: Association of Helicobacter pylori infection with Rarnaud phenomenon. **Lancet** 1996, 348: 966- 967
139. Gasbarrini A, Franceschi F, Gasbarrini G, Pola P: Extraintestinal pathology associated with Helicobacter infection. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1997, 9: 23- 28

140. Headache Classification Committee of the International Headache Society: classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. **Cephalgia** 1988, 8 (suppl 7): 1-96
141. Iversan HK, Nielsen TH, Oleesen J, Tfelt - Hansen P: Arterial response during migraine headache. **Lancet** 1990, 336 : 837- 839
142. Appenzeller O: Pathogenesis of migraine. **Med Clin North Am** 1991, 75: 763- 789
143. Crabtree JE: Immune and inflammatory responses to Helicobacter pylori infection. **Scand J Gastroenterol** 1996, 31(suppl): 3-10
144. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A: cag a pathogenicity island of H pylori, encodes type I- specific and disease- associated virulence factors. **Proc Natl Acad Sci USA** 1996, 93: 14684- 14653
145. Kolibasova K, Tothova I, Baumgartner I, Filo V: Eradication of Helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea. **Arch Dermatol** 1996, 132: 1393
146. Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, Wetenberger- Treumann M, Huchzermeyer H, Otte HG, Stadler R: Association der chronischen Urtikaria mit Helicobacter pylori induzierter Antrumgastritis. **Hautarzt** 1996, 47: 106- 108
147. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE: Helicobacter pylori and chronic urticaria. **J am Acad Dermatol** 1996, 34: 685- 686

148. Tosti A, Pretolani S, Figura N, Polini M, Cameli N, Cariani G, Miglio F, Bonniani F, Baldini L, Gnucci E et al: *Helicobacter pylori* and skin diseases. **Gastroenterol Int** 1997, (in press)
149. Fox JG, Drolet R, Higgins R, Messier S, Yan T, Coleman BE, Paster BJ, Dewhirst FE: *Helicobacter canis* isolated from a dog liver with multifocal necrotizing hepatitis. **J Clin Microbiol** 1996, 34: 2479-2482
150. Franklin CL, Beckwith CS, Livingston RS, Riley RK, Gibson SV, Besch-Williford CL, Hook RR Jr: Isolation of a novel *Helicobacter* species, *Helicobacter cholecystus* sp nov from the gallbladder of syrian hamsters with cholangiofibrosis and centrilobular pancreatitis. **J Clin Microbiol** 1996, 34: 2952- 2958
151. Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL: High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. **Dig Dis Sci** 1996, 41: 458-461
152. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M: Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease and stroke in middle aged men. **Heart** 1996, 75: 568-572
153. Libera MD, Pazzi P, Carli G, Contato E, Piva I, Scagliarini R, Merigui A, Ricci N, Gullini S: Brush cytology: a reliable method to detect *Helicobacter pylori*. **J Clin Gastroenterol** 1996, 22: 317- 321
154. Lin YL, Lee N, Chan EC: Determination of optimal liquid medium for enzyme expression by *Helicobacter pylori*. **J Clin Pathol** 1996, 49: 818 - 820
155. Yokoi T, Yoshikame H, Hamajima E, Nakamura S, Asai J, Ito M: Evaluation of handling methods in the histological diagnosis of *Helicobacter pylori*: the effect of filter paper. **Am J gastroenterol** 1996, 91: 2344-2346

156. Faigel D, Furth EE, Childs M, Goin J, Metz DC: Histological predictors of active *Helicobacter pylori* infection. **Dig Dis Sci** 1996, 41: 937-943
157. Karttunen TJ, Genta RM, Yoffe B, Hachem CY, Graham DY, El-Zaatari FAK: Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin embedded gastric biopsy specimens by in situ hybridization. **Am J Clin Pathol** 1996, 106: 305-311
158. Shimoyama T, Fukuda Y, Fukuda S, Munakata A, Yoshida Y, Shimoyama T: Validity of various diagnostic tests to evaluate cure of *Helicobacter pylori* infection. **J Gastroenterol** 1996, 31: 171-174
159. Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P: A citric acid solution is an optimal test drink in the C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Gut** 1997, 40: 459-462
160. Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F, Luijck DS, Mayer BC, Kleibeuker JH: Diagnostic tests for *Helicobacter pylori* a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. **Am J Gastroenterol** 1996, 91: 2125 - 2129
161. Danesh J, Peto R: Risk factors for coronary artery disease and *Helicobacter pylori*: metaanalysis of 18 trials. **BMJ**. 1998; 316: 1130-2
162. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of the C- reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. **N Engl J Med**. 1994; 331: 417-24
163. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the ECAT study group. Production of C- reactive protein and the risk of coronary events in stable and unstable angina. **Lancet**. 1997; 349: 462-6
164. Pober S. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. **Am J Pathol**. 1988; 133: 426-33
165. Rasi V, Ikkala E, Valtonen V. Plasma beta- thromboglobulin in severe infections. **Thromb Res**. 1982; 26: 267-74

166. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. **Circulation**. 1998; 97:1675-9
167. Fan XG, Yakoob J, Chua A, Fan XJ, Keeling PW: *Helicobacter pylori* induced lipid peroxidation in peripheral blood lymphocytes. **APMIS**. 1995; 103:316-319
168. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. **Proc Natl Acad Sci USA** 1995 ; 92 : 3893-3897