

Harran Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

HELİKOBAKTER PİLORİ POZİTİF OLAN NON ÜLSER DİSPEPSİLİ
HASTALARDA YÜKSEK DENSİTELİ LİPOPROTEİNİN ANTİOKSİDAN
ENZİMLERİ OLAN PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet ASLAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanları

Doç. Dr. Yaşar NAZLIGÜL

Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ

Şanlıurfa
2006

Harran Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

HELİKOBAKTER PİLORİ POZİTİF OLAN NON ÜLSER DİSPEPSİLİ
HASTALARDA YÜKSEK DENSİTELİ LİPOPROTEİNİN ANTİOKSİDAN
ENZİMLERİ OLAN PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet ASLAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanları

Doç. Dr. Yaşar NAZLIGÜL

Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ

Şanlıurfa
2006

TEZ YAZIM KURALLARI
(Tezin Kabul ve Onay Belgesi)

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr. Mehmet ASLAN'ın hazırladığı “**Helikobakter Piloni Pozitif Olan Non Ülser Dispepsili Hastalarda Yüksek Dansiteli Lipoprotein Antioksidan Enzimleri Olan Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerinin Araştırılması**” başlıklı tezi 26.07.2006 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Tefik SABUNCU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Recep DEMİRBAĞ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Füsun BÖLÜKBAŞ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Erkan CEYLAN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ABD. Başkanı

O N A Y

...../...../2006

D E K A N

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren Sayın Hocalarım Doç. Dr. Yaşar NAZLIGÜL'e ve Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ'a eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarımnda her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan Sayın Hocam Doç. Dr. Tevfik SABUNCU'ya, Doç. Dr. Nevin YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Füsun BÖLÜKBAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Horoz'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında katkıları olan Sayın Prof. Dr. Özcan EREL'e, Öğr. Gör. Hakim ÇELİK'e, Dr. Şahabettin SELEK'e, , Biyolog Necla GÜNAYDIN'a ve bu çalışmayı maddi olarak destekleyen Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurulu'na teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkıları esirgemeyen asistan arkadaşlarım ve tüm hastane personeline teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen eşim ve oğlum Mustafa Emir'e sevgilerimle.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2-25
2.1. HELİKOBAKTER PİLORİ	2-19
2.2. PARAOKSONAZ-1 (PON1) ENZİMİ.....	20-25
3. MATERYAL VE METOD.....	26-32
3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	26
3.2. YÖNTEM.....	27
3.3. İSTATİSTİK.....	27
4. BULGULAR.....	28-32
5. TARTIŞMA.....	33-39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41-57

KISALTMALAR

<i>H. pilori</i>	: Helikobakter pilori
PON1	: Paraoksonaz-1
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
MALT	:Mukoza ilişkili lenfoid doku
GÖR	:Gastro özofagiyaal reflü
İL	:İnterlökin
TNF	:Tümör nekroz faktörü
ADH	:Alkol dehidrogenaz
SOD	:Süperoksit dizmutaz
LT	:Lökotrien
NSAİİ	:Non steroid antiinflamatuar ilaç
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PPI	:Proton pompa inhibitörü
PAF-AH	:Trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz
Ca	:Kalsiyum
Cu	:Bakır
VKI	:Vucut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo		Sayfa
I	<i>H. pilori</i> pozitif ve negatif gruplarda demografik veriler.....	29
II	<i>H. pilori</i> pozitif ve negatif gruplarda lipid profilinin karşılaştırılması	29
III	<i>H. pilori</i> pozitif ve negatif gruplarda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin karşılaştırılması	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil		Sayfa
1	<i>H. pylori</i> pozitif ve negatif gruplarda paraoksonaz seviyeleri	31
2	<i>H. pylori</i> pozitif ve negatif gruplarda arilesteraz seviyeleri	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter pilori (*H. pilori*) enfeksiyonu dünyada en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (1). Dünya nüfusunun %60'ının bu bakteri ile kolonize olduğu tahmin edilmektedir. Sıklığı ve sebep olduğu hastalıklar açısından *H. pilori* ciddi bir halk sağlığı sorunudur (1,2).

H. pilori çubuk şeklinde, spiral, gram negatif, mikroaerofilik bir mikroorganizmadır (3). Kronik aktif gastrit, peptik ülser hastalığı, mide kanseri ve mide “mucosa-associated lymphoid tissue” (MALT) lenfomanın etiolojisinden sorumlu olduğu bilinmektedir. *H. pilori* ayrıca aterosklerozis, diyabetes mellitus ve insulin direnci gibi gastrointestinal sistem dışı bazı hastalıkların etiopatogenezinde de suçlanmaktadır (1,2).

Batı ülkelerinde enfeksiyonun prevalansı %25-50 arasında değişmekte olup giderek düşmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde toplumun büyük kısmı *H. pilori* ile enfektedir (4).

H. pilori ile enfekte kişiler kronik bir enflamasyona maruz kalmaktadır (5). Enflamasyonda oksidatif stres artmaktadır (6). Artan oksidanlar ve azalan antioksidanlar ateroskleroz ve kanser için bir zemin hazırlamaktadır (7). LDL (düşük dansiteli lipoprotein)'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunda ana rolü oynamaktadır (8). HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) içerdiği paraoksonaz-1 (PON1) enzimi ile LDL oksidasyonuna karşı koymakta, oksitlenmiş LDL'leri azaltmakta ve böylece ateroskleroz oluşumunu engellemektedir (9,10). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda HDL'nin miktarı (ağırlığı) ölçülerek değerlendirme yapılmış olup HDL'nin enzim aktivitelerinin durumu ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda nonülser dispepsili hastalarda serum lipit düzeyleri ile HDL enzimleri olan serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ölçüldü. Böylece *H. pilori* pozitif ve negatif gruplar karşılaştırılarak *H. pilori*'nin aterojenik bir rolünün olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HELİKOBAKTER PİLORİ

H. pilori'nin ilk olarak 20 yıl önce kültürünün yapılmasından bu yana üst gastroduodenal hastalıkların teşhis ve tedavisinde ciddi değişiklikler olmuştur. Etkili antimikrobiyal tedavisi olmasına rağmen hâlâ ideal bir tedavisi mevcut değildir ve tedavi endikasyonları hakkındaki yorumlar devam etmektedir(11).

H. pilori enfeksiyonu, bugün gastritin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Dünya popülasyonunun en az %50'den fazlasının *H. pilori* ile enfekte olduğu düşünülürse bu bakterinin dünyada en yaygın enfeksiyon ajanı olduğu sonucuna varılır (1).

H. pilori enfeksiyonunun klinik sonucu çevresel faktörler, konakçı ve bakterinin virulans faktörleri arasındaki komplike etkileşimlere bağlı olarak ortaya çıkar. *H. pilori* prevalansının gelişmekte olan ülkelerde %80'e kadar çıkmasına karşın gelişmiş ülkelerde %20-50 civarında oluşu bu enfeksiyonun yayılımında sosyoekonomik faktörlerin önemini gösterir. Enfeksiyon genellikle çocukluk döneminde oral yolla kazanılır. Spesifik tedavi yapılmadığı müddetçe sürüp gider ve kusmuk, tükürük ve esas olarak feçes ile atılır. Gelişmekte olan ülkelerde su, önemli bir geçiş yoludur (12,13).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya nüfusunun %60'ını enfekte eden *H. pilori*, dünyada en sık rastlanan kronik bakteriyel enfeksiyondur (14). *H. pilori*, yaşam boyu süren antrum ağırlıklı kronik gastrite neden olurken, bu kronik süreçte bir kısım olgularda, peptik ülser hastalığı, mide kanseri ve mide MALT lenfoması gelişmektedir (15). Bu enfeksiyonun spontan eradikasyonu mümkün değildir. Üst solunum yolu, idrar yolu enfeksiyonları ve genital enfeksiyon vb. sebeplerle alınan antibiyotiklerle rastgele eradike edilmiş olabilir ya da mide mukozasında atrofi oluşursa ortaya çıkan ortam, *H. pilori*'nin varlığını devam ettirmesine uygun olmayacağından

H. pilori kaybolur. Bu ihtimaller dışında *H. pilori* uygun eradikasyon tedavisi yapıncaya kadar yaşamını devam ettirir (16).

H. pilori, çocukluk çağında kazanılan bir enfeksiyondur. Fakir ülkelerde çocuklar, bu bakteriyi 2-8 yaşında almaktadır (17). On yaş civarındaki çocukların %75'i enfeksiyonu kazanmış durumdadır. Çocukluk çağında, enfeksiyon eradike edilse bile reenfeksiyon sorun olmaktadır. Fakir ülkelerde, yetişkinlerin %80'den fazlası *H. pilori* ile enfektedir (18).

Günümüzde yüksek sosyoekonomik düzey ve daha iyi sağlık koşulları enfeksiyonun prevalansını düşürmektedir. Gelişmiş ülkelerde, *H. pilori*'nin görülme sıklığı çocukluk çağında %0-5 arasında iken, yetişkinlerde %20-60 olarak verilmektedir. Gelişmiş ülkelerde erişkin popülasyonda, özellikle ileri yaşlarda *H. pilori* prevalansının yüksek olması, çocukluk döneminde kazanılan *H. pilori*'ye bağlanılmaktadır. Bugünün gelişmiş ülkelerinde, özellikle ikinci dünya savaşından sonra gelen sosyal refah, sanitasyon problemlerinin, alt yapı sorunlarının çözüme kavuşturulması ile sağlanan hijyenik yaşam, *H. pilori* ile enfekte olma olasılığını süratle düşürmüştür. Gelişmiş ülkelerde, çağın imkanlarından mahrum gruplarda, *H. pilori* görülme sıklığı halen yüksektir (19).

Yurdumuzda çocukluk çağında *H. pilori*, önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Dispeptik çocuklarda, sekiz yıl önce yapılan bir çalışmada *H. pilori* prevalansı %52.5 iken son zamanlarda yapılan bir çalışmada %42.5 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yakın geçmişte yapılan ortak prevalans çalışmasında, 20-29 yaş grubu kan donörlerinde *H. pilori* prevalansı, %85.9 bulunmuştur (20,21).

2.1.2. BULAŞMA YOLLARI

H. pilori'nin doğal kaynağı bugün için bilinmemektedir. İnsan dışı bir rezervuar gösterilememiştir. Bazı doğal ve hayvan kaynaklar bildirilmişse de, bu bilgiler doğrulanamamıştır. *H. pilori* insan midesinde, mide yüzey epiteline temas halinde mukus tabakası içinde yaşar. İnvaziv bir bakteri olmadığından epitel katını geçemez. Mide dışında

sadece gastrik metaplazi ya da ektopik mide mukozası alanlarında yaşamını devam ettirebilir. Yalnız gastrik tip epitelin salgıladığı mukusa afinitesi vardır.

Aile içi bulaşma özellikle çocukluk yaşlarda önemlidir. Temel bulaş yolu fekal-oral olmakla birlikte, oral-oral ve gastro-oral yolların da rolü olduğu kabul edilmelidir (22,23).

2.1.3. BAKTERİNİN ÖZELLİKLERİ

H. pilori gram negatif, çubuk şeklinde spiral bir bakteridir ve mikroaerofilik ortamda yavaş olarak ürer. Boyutları 0,5-3 mikrometre, ünipolar 3-6 arasında değişen kamçısı vardır. Kamçıları ile, mide suyu ve mukus tabakası içinde rahatça hareket edebilir. Aside karşı oldukça duyarlıdır. Ancak nötral pH değerlerinde optimum üreme gösterir. Bu nedenle lokal asit üretiminin az olduğu antrumunu öncelikli olarak kolonize eder. *H. pilori*, mide epiteli ile mide yüzeyini örten mukus tabakası arasına yerleşir. Enteropatojenik *Echerichia Coli*'de olduğu gibi, *H. pilori* de mikroskobik yapışma ya da adezyon çıkıntıları oluşturarak, mide epiteli ile ilişki sağlar. Salgılamış olduğu aşırı üreaz ile üreyi parçalar, ortaya çıkan bikarbonat ve amonyum ortamı bakterinin yaşaması için uygun hale getirir (24-27).

2.1.4. VİRULANS FAKTÖRLERİ VE ENZİMLERİ

Birçok bakteriyel hastalık, etken bakterinin spesifik virulans faktörleriyle oluşmaktadır. *H. pilori*, virulans faktörlerinden oldukça zengin bir bakteridir. Fakat bu faktörler ile, konakta meydana gelen cevap çoğu kez konağa ancak minimal zarar verirken, bazı olgularda kronik süreçte denge konak aleyhine bozulur ve çeşitli mide hastalıkları ortaya çıkar (28).

Kimi araştırmacılar, bazı virulans faktörlerini göz önüne alarak *H. pilori*'yi iki tipe ayırmışlardır. Tip I'in, hem epitel hücrelerinde vakuol oluşumuna neden olan vakuol yapan sitotoksin (VacA) , hem de sitotoksin ile ilişkili antijen (CagA) içerdiği, Tip II'nin ise VacA

ve CagA içermediği kabul edilmektedir. Tip I'in duodenum ülseri ve aşırı inflamasyonla birlikteliğinin sık olduğu gösterilmiştir. Tip I'in atrofik gastrit ve mide kanseri ile de birlikteliği ileri sürülmüş, ancak deliller yeterli bulunmamıştır (29).

Gram negatif bakterilerin en önemli virulans faktörü, lipopolisakkarit yapısındaki endotoksinidir. *H. pilori* lipopolisakkaritinin biyolojik aktivitesi düşüktür. Bu özelliği *H. pilori*'ye, uzun yaşam şansı tanıdığı gibi, neden olduğu enfeksiyonun da onlarca yıl sürüp gitmesine yol açmaktadır (30).

H. pilori'nin invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması ve mide bezlerinin lümeni içine saklanabilmesi, konakçının savunma sisteminden korunmasına imkan sağlamaktadır. Konak bağışıklık sistemi, *H. pilori*'nin salgıladığı çeşitli faktörler nedeniyle, bakterinin varlığından haberdardır. *H. pilori*'den açığa çıkan kemotaktik proteinler ile etkilenmiş mide epitelinden açığa çıkan interlökin-8 (İL-8), kemoatraktif protein ve sitokinler, nötrofil ve lenfositlerin ortama göçüne yol açar. Ayrıca mononükleer hücreler ve nötrofillerden salgılanan interlökinler, tümör nekroz faktörü (TNF), interferon, mukozal enflamatuvar cevabın yanı sıra immünolojik yanıtın da oluşmasına yol açar (31).

H. pilori'nin ürettiği üreaz, alkol dehidrogenaz (ADH), fosfolipaz ve proteolitik enzimler, mukus ve mide epiteli için toksik etkilidir. ADH'nın meydana getirdiği asetaldehit, mukozal hücrelere toksiktir. Fosfolipaz, izolesitin meydana gelmesine neden olur, bu da mide epitelinde hasara yol açar (28,32). *H. pilori*'nin kendini savunmak amacıyla geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz üretmesidir. Bu iki enzim, nötrofillerin fagositik vakuolünde *H. pilori*'nin yok edilmesini önlemektedir. SOD, süperoksiti hidrojen peroksite dönüştürür; katalaz da hidrojen peroksiti, oksijen ve suya parçalar. SOD aktivitesinden yoksun mutant *H. pilori* hayatta kalmaz. *H. pilori* oksidaz aktivitesine de sahiptir (30).

2.1.5. HELİKOBAKTER PİLORİ'YE KARŞI KONAKTA YANIT

H. pilori konakta lokal ve sistemik, spesifik ve nonspesifik cevabın oluşmasına neden olmaktadır. Non invaziv olan bu bakteri, luminal yüzey enfeksiyonu oluşturmasına rağmen, mukozada yoğun inflamatuvar cevaba neden olabilmektedir. Bir kez mukus tabakasını geçip mide yüzey epiteline temas edince enflamasyon kaçınılmazdır. Yani *H. pilori*'nin mevcudiyeti, her zaman doku hasarlanması ve akut ya da kronik gastritin histopatolojik bulgularıyla birlikte. *H. pilori*'nin virulans faktörleri, konağın bakteriye karşı non-spesifik savunma mekanizmalarını genellikle çaresiz bırakmaktadır. *H. pilori* konağın non-spesifik savunma mekanizmalarından asit, pepsin, lizozin, laktoferin ve diğer antimikrobiyal ajanlardan bir yolunu bulup mide yüzeyini örten mukus tabakasına ulaşabilmektedir. Mukus tabakası, *H. pilori*'nin mide epiteline ulaşmasını engelleyen son bariyerdir. *H. pilori* mukusun ana yapısını oluşturan glikoprotein ağını, spiral ve flagellar yapısının yanı sıra, salgıladığı enzimlerin de katkısıyla geçerek mukoza yüzeyine ulaşır.

Epitel hücresi ile tanışan *H. pilori*, salgıladığı virülans faktörleriyle epitelde değişime yol açar. Bu ilk temasta, epitel hücresinden İL-8 isimli proinflamatuvar stokin salgınır. Ayrıca serbest kalan bakteriyel antijenler, kemotaktik faktörler de devreye girerek polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ile konak savaşını başlatır. Makrofajların aktive olup devreye girmesiyle inflamatuvar süreç başlar ve yaşam boyu devam eder. Lamina propria'da çok sayıda inflamatuvar hücre, özellikle fagosit ve plazma hücreleri dikkati çeker. Bu ortamda özellikle TNF, İL-6, İL-8 ve İL-10'dan oluşan yüksek seviyede sitokinlerin varlığı saptanır.

Mide epiteline toksik etki yapan, konak nötrofillerinden sentez edilen lökotrien (LT)-4 seviyesi de oldukça yüksektir. Fagositler, toksik oksidatif radikaller ve proteolitik enzimler de salgırlar. *H. pilori* antijenleri ile temasa geçen immatür B-lenfositlerinin ilk cevabı İgM tipi antikor iken, sonra İgA ve İgG salınımı başlar. İgM yanıtı, *H. pilori*

enfeksiyonunun ilk birkaç ayından sonra azalır. İgA ve İgG lamina propriadan lümene de geçer. Araştırmalar *H. pilori*'nin sekretuar İgA ile kaplandığını ve bu işlemin bakterinin epitele yapışmasını olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir. Bakteri yükü azalınca İgA cevabı da azalmaktadır. İgG, bakteri eradike olmadığı sürece varlığını devam ettirir. Oluşan hümmoral immun yanıt eradikasyonu sağlayamaz.

Normal mide mukozasında lenfoid hücreler bir araya gelerek topluluk oluşturmaz. Lamina propriada, dağınık T lenfositleri ve epitelde birkaç intraepitelyal lenfosit görülebilir. *H. pilori* enfeksiyonunda ise, bazı olgularda lenfoid agregatlar saptanmaktadır. T lenfositlerinde artışın yanısıra, B lenfositlerinin de artışı antikor sentezi ve sekresyonuna yol açar. Ortaya çıkan T ve B lenfosit artışı, enfeksiyonu kontrol edemediğinden süreç kronik bir döngüye döner. Gelişen kronik atrofik gastrit hem hümmoral, hem de hücreyel immunolojik yanıtın başarısızlığının ifadesidir. Konak yabancıyı tanıdığı halde geliştirdiği silahların gücü yabancıyı ortadan kaldıramaz (33-35).

2.1.6. HELİKOBAKTER PİLORİ'YE BAĞLI AKUT ENFEKSİYON

H. pilori ile oluşan akut enfeksiyon konusundaki bilgilerimiz, Marshall ve Morris'in *H. pilori* kültürünü içerek oluşturdukları deneye dayanmaktadır. Bakteri alındıktan sonraki ilk haftada şiddetli epigastrik ağrı, kusma, baş ağrısı, aşırı gaz gibi semptomlar oluşmaktadır. Mide asit sekresyonunda azalma, yüzeysel epitelde dejenerasyon, nötrofil infiltrasyonu ile karakterize akut gastrit izlenmektedir. Gelişmekte olan toplumlarda, yetişkin toplumun %85-95'inde, *H. pilori*'ye bağlı kronik gastrit olduğu düşünülürse, nadir de olsa bu evrede konak savunma sistemi ile spontan eradikasyon olasılığı da vardır. Akut enfeksiyon genellikle kronikleşir. Semptomlar genellikle akut enfeksiyonu izleyen üçüncü ayda kaybolur; uzasa da minimaldir. Bu kronikleşme döneminde olguların bir kısmında asit salgılanması sürekli düşük seyrederken, diğerlerinde asit sekresyonu artmıştır. Histopatolojik incelemede mukozada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu izlenir. Kanda pozitif serolojik yanıt görülür. Artık olay

nötrofil ve lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik aktif gastrit haline gelmiştir. Buradaki gastrit yüzeyledir. Kronik atrofik gastrit dekatlarla ifade edilen bir süreçten sonra kronik aktif gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi, displaziye doğru ilerler. Bu sürecin hızında kişisel, çevresel, genetik faktörlerin yanı sıra bakteriye ait virulansın da rolü vardır (19, 36).

2.1.7. HELİKOBAKTER PİLORİ'YE BAĞLI KRONİK GASTRİT

Kronik gastritin başlıca nedeni, *H. pilori*'dir. Kronik sürecin seyrinde bazı olgularda peptik ülser, bazı olgularda mide kanseri, nadir olgularda ise mide MALT lenfoması gelişmektedir. Olguların çoğunda kronik atrofik gastrit temel bulgudur. Atrofik gastrit üç topografik tip olarak ortaya çıkabilir: Tip A (korpusta otoimmün gastrit), Tip B (antrumda), Tip AB (hem antrumda, hem de korpusta pangastrit). *H. pilori*'nin keşfedildiği ilk yıllarda antral tip kronik aktif gastritin etiyolojik ajanı olarak kabul edildi. Daha sonra bu bakterinin ağırlıklı olarak antrumda yerleşmekle birlikte korpusta da yerleşip gastrit yaptığı gösterildi (*H. pilori* ye bağlı gastritis B ya da AB tipidir). Atrofik gastrit, *H. pilori*'ye bağlı enfeksiyonda nihai evre olarak kabul edilmektedir. Atrofiye gidişte çeşitli faktörlerin rolü tartışılmaktadır. Özellikle coğrafik farklılıklar üzerinde durulmaktadır. Etnik guruplar arasında farklılık bulunmadığı bildirilmekle birlikte bazı toplumlarda atrofik gastrit gelişiminin daha az sıklıkta görüldüğünü ve intestinal metaplazinin (antrum ya da korpus) daha erken ortaya çıktığını bildiren yayınlar mevcuttur.

H. pilori'ye bağlı enfeksiyonda bazı olgularda atrofi gelişmezken, bazı olgularda gelişmesinde çevresel (genetik, immunolojik), bakteriyel ve coğrafik faktörlerin rolü olabileceği bildirilmektedir. Çevresel faktörlerden tuzlu yiyecekler, diyetteki oligoelementlerin (çinko, selenyum vs.) ve vitaminlerin azlığı (C vitamini, beta-karoten) suçlanmaktadır (35).

2.1.8. HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONU İLE MİDE ASİT SEKRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

H. pilori'ye bağılı enflamasyon korpus ağırlıklı ise, pariyetal hücreler inhibe edilir. Bu muhtemelen İL-1 aracılığı ile olur. Asit sekresyonu azalır. Enflamasyon devam ederse, pariyetal hücre azalır ve asit sekresyonundaki azalma süreklilik kazanır. *H. pilori* eradike edilirse asit salınımı normalleşir. *H. pilori*'ye bağılı inflamasyon antrum ağırlıklı ise, gastrointestinal polipeptid hormonların sekresyonun da önemli bozukluklar meydana gelir. Antral somatostatin sekresyonu ve D-hücre dansitesinde azalma görülür. Bu nedenle G-hücrelerine fren etkisi ortadan kalkar. Bazal ve post prandial gastrin sekresyonu (G-17 antrum orjinli) artar. Artan gastrin de, mide asit sekresyonunu artırır. Gastrin ayrıca, trofik etkisiyle pariyetal hücre kitlesini de artırır.

H. pilori enfeksiyonu eradike edilirse, nötrofil infiltrasyonu süratle düzelir, kronik enflamasyon hücreleri yavaş olarak kaybolur. Somatostatin konsantrasyonu ve D-hücre dansitesi normale döner. Aynı zamanda serum gastrin seviyesi ve asit sekresyonu normalleşir. *H. pilori* ye bağılı kronik enflamatuvar süreçte, kronik atrofik gastrit daha sonra korpusta gastrik atrofi gelişirse mide glandlarının progressif kaybına paralel olarak asit sekresyonu, intrinsik faktör ve pepsinojen-1 azalır. Kronik enflamasyonun antrumda oluşturduğu total atrofi gastrin sekresyonu progressif olarak azaltır (33,37).

2.1.9. HELİKOBAKTER PİLORİ'NİN ETİYOLOJİSİNDE YER ALDIĞI HASTALIKLAR

Kronik atrofik gastrite neden olduğu gibi, gastrit ile birlikte görülen peptik ülser, mide adenokanseri, primer gastrik MALT lenfoma ile birlikteliğini destekleyen kesin deliller vardır. *H. pilori*'nin nonülser dispepsi ve gastro özofagiyal reflü (GÖR) hastalığı ile ilişkisi henüz kesinlik kazanmamıştır.

2.1.9. 1. HELİKOBAKTER PİLORİ VE PEPTİK ÜLSER

Peptik ülser hastalığının majör etiyolojik ajanıdır. *H. pilori* ile enfekte olan kişilerin %15-20'sinde, peptik ülser gelişme riski vardır. *H. pilori*, duodenal ülser etiyolojisinde %95, gastrik ülserde %70-85 oranında etiyolojik faktördür. *H. pilori* pozitif peptik ülserde, bakteri eradike edilirse hastalık da eradike edilmektedir.

H. pilori'ye bağlı antral gastrit (B tipi) olgularında, artan asit salgısı nedeniyle, bulbusa aşırı asit gelir. Bulbusta aşırı aside bağlı olarak gastrik metaplazi ortaya çıkar. Gastrik metaplazi alanlarında salgılanan mukus, mide mukusuna benzediğinden *H. pilori* antrumdan bulbusa geçerek yerleşir ve bulbite yol açar. Bu bölgede asidin geriye difüzyonuyla da ülser oluşur.

H. pilori negatif olgularda peptik ülser non steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlara bağlıdır ya da Zollinger Ellison Sendromu, bazofilik lösemi, mastositozis gibi aşırı asit sekresyonuyla birlikte olan ve daha seyrek görülen hastalıklar sorumlu olabilir. Duodenal asit yükü, stres ve sigara içmekle artarsa da, peptik ülser hastalığına neden olmadığı kabul edilmektedir.

Başarılı *H. pilori* eradikasyonundan sonra ülser nüksü yılda %1-4 oranında bildirilmektedir. *H. pilori* eradike edilmeyenlerde ise nüks yaklaşık %80'dir. Zengin ülkelerde son elli yılda *H. pilori* görülme sıklığı süratle düştüğünden peptik ülser etiyolojisindeki rolü azalmaktadır. Bu ülkelerde aspirin ve diğer klasik NSAİ ilaçlara (cox-1 ve cox-2'yi inhibe eden) bağlı ülser sıklığı artmaktadır.

Midenin asit salgılamadığı durumlarda, midede ne *H. pilori* ne de peptik ülser görülür. Anasidite olan olgularda ülser görülürse bu malign ya da enflamatuvar ülser (Crohn, tbc vs.) dir. *H. pilori*, duodenum ülseri ve mide kanserinin etiyolojisinde rol almakla birlikte, duodenal ülser gelişen olgularda mide kanseri görülmemektedir. Elde edilen klinik ve epidemiyolojik veriler, duodenal ülser hastalığının oluşmasına katkıda bulunan ilave

faktörlerin kişiyi mide kanserinden koruduğunu göstermektedir. Bu gerçek yaklaşık yarım yüzyıldan beri bilinmektedir (38).

2.1.9. 2. HELİKOBAKTER PİLORİ VE MİDE ADENOKANSERİ

Gastrit ile mide kanseri arasındaki ilişki uzun yıllardan beri bilinmektedir. *H. pilori*'nin keşfinden sonra bu bakteri ile gastrit arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar *H. pilori* ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi kesinleştirmiştir. *H. pilori* pozitiflerde yaşam boyu mide kanseri gelişme riski %1-3 olarak bildirilmiştir. Ayrıca batı toplumlarında *H. pilori* görülme sıklığındaki düşüşle birlikte, mide kanseri görülme sıklığında da bir düşüş tespit edilmiştir. *H. pilori*'nin neden olduğu kronik atrofik gastritin, mide kanseri gelişimi için ön lezyon olduğu kabul edilmektedir (39).

H. pilori pozitif olguların %1-3'ünde kanser gelişirken, diğerlerinde gelişmemektedir. Mide kanseri özellikle korpus ağırlıklı atrofik gastrit ve multifokal kronik atrofik gastrit olgularında gelişmektedir. *H. pilori*, mide kanserinde tek neden değildir. *H. pilori*, mide kanseri gelişmesi için uygun ortamı sağlayan çevresel faktörler (tuzlu gıdaların aşırı yenmesi, taze sebze ve meyvenin az tüketimi, oligoelement ile vitamin A ve C yetersizliği, sigara, alkol) ve mutasyonel değişikliklerin de katkısıyla karsinogenezise neden olur (40).

H. pilori akut gastrit, kronik aktif gastrit, kronik atrofik gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve invaziv mide kanseri süreçlerinden sorumludur. Dünya Sağlık Teşkilatı *H. pilori*'yi sınıf 1 kanserojenler içine almıştır (37).

Mide kanseri gelişmesinde atrofik gastritin yanı sıra düşük mide asit sekresyonunun, genetik faktörlerin ve bakteriye ait bazı özelliklerin de rolü olduğu düşünülmektedir. *H. pilori* ile birlikte görülen hastalıkların patogenezinde hâlâ karanlık noktalar mevcuttur. *H. pilori*'nin ülser ve kansere neden olan farklı suşları olup olmadığı bilinmemektedir.

2.1.9. 3. HELİKOBAKTER PİLORİ VE GASTRİK MALT LENFOMASI

Normal gastrik mukozada enflamatuvar hücreler yoktur. *H. pilori* enfeksiyonu, mukozada polimorfonükleer (aktif enflamasyon) ve mononükleer (kronik enflamasyon) iltihap hücreleri infiltrasyona yol açar, bu histopatolojik bulgu aktif kronik gastrittir. Zamanla mide mukozasında lenfoid infiltrasyon hakim duruma geçebilir.

H. pilori tüm mide mukozasında saptanabilirse de, korpusta genellikle enflamasyon hafif, süperfisiyel, hatta bazen yoktur. *H. pilori* enfeksiyonunun doğal seyirinde enflamasyon, antrumdan korpusa ilerleme yolundadır ve sonuçta asit sekresyonunda azalma, pariyetal hücre kaybı ve atrofi gelişir.

Normalde mide mukozasında lenfoid doku yoktur. Yalnızca kronik *H. pilori* enfeksiyonunda görülür. MALT lenfoma olgularının %72-98'inde *H. pilori* pozitifliği vardır. *H. pilori* eradikasyonundan sonra lokalize mide MALT lenfomasında tam veya kısmi gerileme görülür (41,42).

2.1.9.4. HELİKOBAKTER PİLORİ VE NONSTEROİD ANTİ İNFLAMATUAR İLAÇLAR

Klasik NSAİ ilaçlar bağımsız olarak ülserojeniktirler. NSAİ ilaçlar duodenal ülserlerin %5'inden sorumlu iken gastrik ülserlerin %20-25'inde etiyolojik faktördür. *H. pilori* ve NSAİ ilaçlar ülser oluşturmada sinerjik etki gösterirler. Bu nedenle uzun süre NSAİ ilaç almak zorunda olan hastalarda *H. pilori* araştırılmalı, mevcutsa eradike edilmelidir. Böylece hem ülser riski hem de komplikasyon riski azalmış olur (43).

2.1.9. 5. HELİKOBAKTER PİLORİ VE FONKSİYONEL DİSPEPSİ

Fonksiyonel dispepsi (nonülser dispepsi), epigastrik odaklı kronik ya da rekürren ağrı ya da huzursuzluk hissiyle karakterizedir. Endoskopide yapısal bir neden olmadığı gibi biyokimyasal testler de normaldir. Batı toplumlarında fonksiyonel dispepsi olgularında *H.*

pilori görülme sıklığı (%30-60), kontrollerden (%20-40) yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde normal yetişkinlerde görülme sıklığı %85-95'lere kadar çıktığından farklılık saptanamamaktadır. Fonksiyonel dispepsili olguların %20-25'inde semptomlardan *H. pilori*'nin sorumlu olabileceğini ortaya koyan araştırmalar vardır. Bu grup olgular eradikasyon tedavisinden yararlanmaktadır. *H. pilori* fonksiyonel dispepsi konusunda henüz son söz söylenmiş değildir (44).

2.1.9. 6. HELİKOBAKTER PİLORİ VE GASTROÖZOFAGİYAL REFLÜ HASTALIĞI

H. pilori ile GÖR hastalığı arasındaki ilişki açık değildir. Araştırmacılar herhangi bir ilişkinin olmadığını ileri sürmekle birlikte, korpus ağırlıklı gastritlerde azalmış asit sekresyonu reflü özofajitinden koruyabilir. Özellikle bu durum GÖR hastalığına yatkın hiatal herni, alt özofagus sfinkteri disfonksiyonu, özofagus motilite bozukluğu olan olgular için geçerlidir.

H. pilori pozitif duodenal ülserli hastalarda *H. pilori* eradikasyonundan sonra reflü özofajitinin görüldüğünü bildiren yayınlar gündeme gelmekle birlikte, daha sonraki araştırmalar bu bulguyu teyid etmemiştir. Reflü özofajitinin bu olgularda ortaya çıkması muhtemelen yaşam tarzındaki değişikliklere, önceden mevcut olan reflü semptomlarının başarılı eradikasyondan sonra ön plana geçmesine bağlıdır (45).

2.1.10. HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN TANISI

H. pilori tanısında kullanabilecek sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek testler mevcuttur. Eradikasyon tedavisi yapılacaksa *H. pilori* için test yapılmalıdır.

H. pilori tanısında kullanılan testler iki grupta ele alınır:

1. İnvaziv testler (direkt testler —endoskopi gerektirir)
2. Non invaziv testler

2.1.10.1. İNVAZİV TESTLER

Histopatoloji: Endoskopi esnasında alınan antrum ve korpus doku örnekleri, formalinde fikse edilir. Haematoxyilin-eosin, Giminer, Warthin-Starry veya Giemsa ile boyanır. Tecrübeli patologların elinde histopatoloji altın standarttır. *H. pilori*'yi göstermede sensitivite ve spesivitesi %90'dan fazladır. Histopatoloji aynı zamanda gastrit şiddetini, metaplazi ve displaziyi de ortaya koyar (36).

Sitoloji: Biyopsi örneği lam üzerine sürülerek gram boyası ile boyanırsa gram negatif spiral basiller kolayca görülür. Giemsa boyası da başarılıdır. Sonuçlar histoloji kadar güvenlidir.

Bakteri kültürü: *H. pilori* mikroaerofilik bir bakteridir. *H. pilori* 37⁰C'de, %10 CO₂, %5 O₂ varlığında optimal ürer. Kanlı zengin besiyerinde düzgün, pigmentsiz, 0,5 mm çapında koloniler oluşturur. Kültürde başarılı olmak için biyopsi materyalinin hemen kanlı zengin besi yerine ekilmesi gerekir. Şayet hemen ekim yapılamayacaksa brucella broth, nutrient broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi taşıma besiyerlerinden birinde biyopsi materyali tutulmalıdır. Transport ortamı olarak steril salin veya %10'luk glukoz da kullanılabilir. Böylece oda ısısında veya +5⁰C'de 5-6 saat saklanabilir. Brucella broth/glycerol vasatında 4⁰C de bir hafta, -20⁰ C'de dört hafta, -70⁰ C'de sınırsız süre saklanabilir.

H. pilori için kullanılan bir çok besiyeri vardır. Bunlar; brucella agar, Mueller-Hinton ve Trypticase soya beyin-kalp infüzyon bazal besiyerine % 7-20 taze kan ilave edilerek hazırlanan vasatlardır. Besiyerinde diğer bakterilerin üremesine mani olmak için besiyeri hazırlanırken vankomisin, trimetoprim, kolistin, polimiksin B ilave edilir. Mantar üremesini önlemek için de amfoterisin B eklenir. Besiyerinde 2-3 günde *H. pilori* görülmeye başlar, bazen 6-7 hatta 10 güne kadar görülmeyebilir. Koloniler genellikle küçüktür ayrıca transparant, grimsi renktedir. Kültürde üreyen *H. pilori* basil görünümünde ya da kıvrık

sirküler şekildedir. Üretilen *H. pilori* üreaz, katalaz, oksidaz pozitifdir. Uzmanlaşmış laboratuvarlarda üretilebilme başarısı %90'nın üzerindedir. *H. pilori* üretilirse, kültür tanı için altın standarttır. *H. pilori* *invivo* ve *invitro* oldukça yavaş üreyen bir bakteridir (36, 46).

Biyopsi üreaz testi: Bu testin sensitivitesi %90, spesivitesi %100'dür. *H. pilori* aşırı miktarda üreaz salgıladığı için üreyi amonyuma çevirir ve ortamın pH'ını yükseltir. Bu nedenle endoskopide alınan biyopsi örneği üre sıvı besiyerine veya agar jeline yerleştirilir. Bu besiyerlerinde pH endikatörü olarak genellikle fenol kırmızısı kullanılır. Testin esas biyopsi örneğinde daha önceden oluşmuş üreaz aktivitesinin varlığına dayalıdır. Biyopsi materyalinde üreaz varsa üreyi parçalar. Açığa çıkan amonyak, pH'ı 7'nin üzerine çıkarır ve renk sarı-kahverengiden pembeye dönüşür. Yanlış pozitiflik nadirdir. Bu durum midede üreaz üreten (streptokok, stafilokok) bakteri varsa ortaya çıkar (47).

***H. pilori* polimeraz zincir reaksiyonu:** *H. pilori*'nin farklı suşlarını belirlemede yararlı olduğu gibi, *H. pilori* tedavisinde kullanılan ilaçlara direnç olup olmadığı konusunda da katkısı vardır. Özellikle farklı suşlarla aynı zamanda enfekte olduğunu saptamada önemlidir. Ölü bakteri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) da pozitif sonuç verebilir. Biyopsi forsepsleri iyi temizlenmezse daha önce muayene olan hastaya ait kirlilik (DNA) yanlışlığa yol açabilir. Standart endoskop, biyopsi forsepsi temizliklerinin bile kontaminasyonu önlemediğini hatırlatmakta yarar vardır. PCR halen araştırma amaçlı kullanılmaktadır (48).

2.1.10.2. NON-İNVAZİV TESTLER

Seroloji: Serum örneklerinde veya tam kanda *H. pilori*'ye karşı oluşan spesifik İgG natüründeki antikorların saptanması esasına dayanır. Toplum taramalarında kullanılan standart testtir. Serolojik testlerin sensitivite ve spesifitesi %85-90'dır. Serolojik testler hastanın *H. pilori* ile karşılaştığını gösterir. Aktif enfeksiyonu gösterdiği gibi, geçirilmiş enfeksiyonu da gösterir. Çünkü başarılı eradikasyondan aylar hatta bazen birkaç yıl sonra dahi serolojik testler pozitif olabilir. Eradikasyonu göstermezler. Serolojik testler özellikle daha

önce eradikasyon tedavisi görmeyen hastalara uygulanmalıdır. Serolojik testlerde yanlış negatif sonuçlar çocuklarda, yaşlılarda ve immun yetmezliği olanlarda görülür. Çünkü, *H. pylori* enfeksiyonuna immün cevap yetersizdir. Serolojik testler tükürük, tam kan, kapiller kan ve idrardan örnek alınarak da yapılmakta ise de duyarlılıkları konusunda sağlıklı sonuçlar yoktur (49).

Üre nefes testi: Sensitivitesi %95, spesivitesi ise %100'dür. Üre nefes testinde ^{13}C veya ^{14}C ile işaretlenmiş üre solüsyonu içilmeden önce ve 30 dakika sonra nefes örnekleri alınır. Midede üreaz varsa işaretli üre parçalanır ve nefesle işaretli $^{13}\text{CO}_2$ veya $^{14}\text{CO}_2$ atılır. Üre nefes testi aktif enfeksiyonu gösterir. *H. pylori* tedavisinden sonra, eradikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğini kontrol etmek için, kontrolün tedavinin bitiminden dört hafta sonra yapılması gerekir. Çünkü, bazen tedavi başarısız da olsa, bakteri yoğunluğu önemli derecede azalır. Bu nedenle test negatif sonuç verir. Üre nefes testi, eradikasyon tedavisi sonrası en uygun tanı testi olarak kabul edilmektedir. ^{14}C , radyoaktif izotop olduğundan çocuklarda ve gebelerde kullanılmamalıdır (50).

Gaita antijen testi: Gaitada *H. pylori* antijeninin varlığını göstermeye dayanır. Aktif enfeksiyonu göstermesi, sensitivite ve spesivitesinin %90'ın üzerinde bildirilmiş olması nedenleriyle günümüzde oldukça önemsenmektedir. Bu testin coccoid forma geçmiş *H. pylori*'nin varlığını bile ortaya koyması ayrıcalığıdır.

2.1.11. HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ

H. pylori eradikasyonu için mutlak endikasyonlar peptik ülser hastalığı, atrofik gastrit, gastrik kansere bağlı rezeke mide, gastrik kanserli hastaların birinci derece akrabaları, hastanın isteği ve MALT lenfomadır. Fonksiyonel dispepsi, reflü özofajit ve NSAİ ilaç kullanım durumlarında eradikasyon tedavisi yapıp yapılmayacağı hekimin tercihine bırakılmıştır. Bu kararı verirken tedavinin pahalılığı, %100 başarılı olmaması, antibiyotik direnci indüksiyonu ve yan etkileri göz önünde tutulur (21).

H. pylori eradikasyon tedavisindeki gelişmeler yavaştır. Tüm dünyada ve ülkemizde ilk basamak tedavi olarak kullanılan proton pompa inhibitörü (PPI) (sabah-aķřam), klaritromisin (2x500 mg), amoksisilin (2x1 g) iēeren kombinasyonlar halen geēerlidir. Bařlangıēta bu kombinasyonlardan elde edilen başarı oranları oldukēa yüksek iken son yıllarda ülkemiz dahil belirgin düşüşler görülmektedir. Burada, antibiyotik direnci, hasta uyumu, bakteri virulansı ve yoēunluēu, coērafi özellikler, genetik farklılıklar gibi pekēok faktör söz konusu olabilir (51,52).

Başarılı bir kombinasyonun en az %80'in üzerinde eradikasyon oranı vermesi gerekir. Antibiyotik kullanım süresi ABD'de 7-14 günlük iki farklı protokol şeklinde FDA onayı görmüştür. 10 günlük tedavi rejimleri uygulayanlar da vardır. Avrupa lkelerinde daha ēok bir haftalık tedavi tercih edilmektedir. Eradikasyon oranları 7-14 günlük tedavi protokollerinde %3-9 arasında deēiřebilmektedir (53).

Batı'da yapılan 53.228 hastayı kapsayan 666 ēalıřmanın metaanaliz sonuēlarına göre, eradikasyonun başarısı %79-83 bulunmuştur (54). Ülkemizdeki bu eradikasyon oranları batıdan düşüktür; deēiřik merkezlerde yapılan ēalıřma sonuēları %57-77 arasındadır (55).

İlk basamak tedavisinde tercih edilen bir başka kombinasyonda Ranitidin bizmut sitrat (2x400 mg) ile klaritromisin (2x500 mg) + amoksisilin (2x1 g)'dir. Buradaki başarı oranları %72 ile %87 arasında deēiřmektedir (56).

İlk basamak tedavisi başarısız olanlarda önerilen ikinci basamak tedavi protokollerinden en ēok raēbet gören; PPI (sabah-aķřam) + bizmut subsitrat (sabah-aķřam) + amoksisilin 1 g (sabah-aķřam) + tetrasiklin (4 x 500 mg) dir.

H. pylori eradikasyonu ile ilgili olarak; koruyucu ve tedavi edici aşılama ēalıřmaları hayvanlar üzerinde başarılmıştır. Fakat insanlarda uygulama konusunda bazı güçlükler devam etmektedir (57). Zira insanlarda mide immunolojisi hâlâ tam anlaşılmış deēildir.

2.1.12. HELİKOBAKTER PİLORİ VE MİDE KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERDE SON GELİŞMELER

Kronik enflamasyon ile kanser gelişimi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. *H. pilori*'ye bağlı kronik gastrik enflamasyon zaman sürecinde tekrarlayan mukozal hasar-tamir olayı, hiperproliferasyon, mitotik hataların hızındaki artış gibi olayların ilerleyişi adenokanser ile sonuçlanmaktadır. Bu gelişen epitelyal kanserin mide epitelini transformasyonundan geçtiği kabul edilmekteydi. Yaklaşık 15 yıl önce *H. pilori*'ye bağlı gelişen kronik enflamasyonun kansere giden yolda temel rolü oynadığı bilim dünyasında kabul edilmişti. Fakat Jean Marie Houghton ve Timothy C. Wang'ın Gastric Cancer Originating From Bone Marrow-Derived Cells isimli makalesinin Science dergisinin 26 Kasım 2004 sayısında yayınlanması ile birlikte onkolojide bir devrim başladığı düşünülmektedir. Houghton ve Wang'ın çalışmalarında Helikobakter felix ile enfekte farelerde kemik iliği kök hücrelerinin midede meydana gelen kronik enflamasyon alanındaki hasarlı bölgelere ulaşarak (ziyaretçi) tamir olayına katıldığını ve hasarlı epitel bölgesinde füzyon gerçekleştirdiğini, bunun da mide kanseri (metaplazi-displazi-intraepitelyal kanser) gelişimine neden olduğu bildirilmektedir.

Helikobakter felix ile enfekte farelere fetal dozda kemik iliği ışınlanması yapıldıktan sonra başka bir fareden elde edilen kemik iliği hücreleri (işaretli) nakledilince işaretli kemik iliği hücrelerinin kronik enflamasyonlu mideye ulaşarak mide epitel hücrelerine füzyon yaptığı görülmüştür. Kök hücrelerinin farklı hücrelere diferansiyasyon olmasına plastisidite, bir hücrenin başka bir hücreye farklılaşmasına (karaciğer hücresi-pankreas asiner hücresi) transdiferansiyasyon, iki farklı hücrenin birleşip farklı bir hücreye dönüşmesine ise füzyon denmektedir. Mide kanseri gelişiminde füzyonun rol oynayabileceği öngörülmektedir.

Kemik iliği orijinli hücrenin dokuya tamir için geldiği fakat kronik enflamasyon ortamında fonksiyonunu normal olarak yapamadığı ve kansere giden sürece yol açtığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar bu çalışmaya getirdikleri yorumda kemik iliği

hücresinin migrasyonunda kronik enflamasyonun olmazsa olmaz bir şart olduğunu bildirmektedirler. Helikobakter'e bağı kronik enflamasyonun kanser gelişiminde temel patoloji olduğu genel kabul görmektedir. Önümüzdeki günlerde mide kanseri-kemik iliği kök hücre ilişkisi konusunda yoğun tartışma yaşanacağını göreceğiz (58, 59).

2.1.13. KORUNMA

H. pylori enfeksiyonu özellikle ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkeler için ciddi bir sağlık sorunudur. Halihazırda mide kanseri, *H. pylori* prevalansı %80'ler civarında olan Türkiye'de en sık rastlanılan gastrointestinal sistem kanseridir. Sorunun kesin çözümü ise başarılı bir aşılama programıdır. Ancak *H. pylori*'ye karşı henüz etkin bir aşı geliştirilememiştir. Bu durumda ülkenin sanitasyon koşullarının iyileştirilmesi ve hijyen tek çare gibi durmaktadır.

2.2. PARAOKSONAZ-1 ENZİMİ

PON1'ı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. PON1, 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır (60). İnsan serum PON1 enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu kabul edilen bir enzimdir. Deneysel çalışmalarda PON1 enziminin HDL-kolesterol'un Apo- A1 ve Apo-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9,60-62). Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemez ve plazmada bulunmazlar (63).

Serum PON1 enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çalışmalarda gösterilmiştir (63-66). Ayrıca PON1'in, LDL-kolesterolü bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (61,62,64). En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (67,68)

PON1 enzim aktivitesinin; miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (69,70,71).

2.2. 1. PARAOKSONAZ-1 ENZİMİNİN YAPISI

İnsan serum PON1 enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum (Ca) bağımlı ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (63,67,72). Ca, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik

mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar (63,71). PON1'in yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. PON1 enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır (73, 74).

PON1 enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (63,75). Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder (66,76). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise, yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (77).

İnsan serum PON1 enziminin iki genetik polimorfizmi bulunmaktadır. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar. 192. pozisyonundaki glutamin (Q aleli) arginin (R aleli) ile değişince birinci polimorfizm; 55. pozisyonundaki metionin (M aleli) lösin (L aleli) ile değişince 2. polimorfizm oluşur. 192. pozisyonunda glutamin varlığında PON1, A Tipi; 192. pozisyonunda arginin varlığında ise, B Tipi şeklinde ifade edilir. Ancak son zamanlarda A Tipi Q izoenzimi B Tipi ise R izoenzimi, olarak ifade edilmektedir ve PON1'in hem Q hem de R izoenzimlerinin LDL' yi oksidasyona karşı koruma özelliğine sahip oldukları gösterilmiştir. Ancak Q izoenzimi paraoksona karşı düşük afiniteye sahip iken, R izoenzimi yüksek afiniteye sahiptir (61,78).

PON1 aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır (63). PON1, 3 adet sistein molekülü içerir, bunlardan iki tanesi molekül içi disülfid bağının oluşumuna katılırken, 284. pozisyonundaki sistein molekülü ise serbest halde bulunur. Sistein 284'ün, enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için

gerekli olduğu düşünölmektedir. 284. pozisyondaki sisteinin, LDL'yi oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemektedir. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek; PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (63,64,67).

PON1 enzim aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçölür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir (69,79,80) PON1 enzimi parationun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir. PON1 enzim aktivitesi -20°C'de 1 yıl stabildir (63,71).

2.2.2. PARAOKSONAZ ENZİMİNİN FONKSİYONU

Serum PON1 enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir (63,64,66). PON1 enzimi, paraoksondaki organofosfat ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır (81). Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir (72).

HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır (63,65,66). PON1; LDL kolesterolü, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır (61,64,68,82).

HDL kolesterol yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde enflamatuar cevap oluşumuna

karşı koruyucu etki gösterebilir (83,84) PON1, okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder (85).

PON1'ın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipit peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir (81). Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipit peroksidasyonuna uğramaktadır. PON1 lipit peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (64). LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipitlerden okside kolesterol esterleri ve lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar (65).

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarda desteklenmiştir (65,67). Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan PON1 enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. PON1'in serbest sülfidril grubu ile lipit peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir (67). Bu durum, okside LDL'deki okside kolesteril araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284 bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşimle ilişkili olabilir.

Oksidatif sistemdeki Cu^{1+}/Cu^{2+} iyonlarının oksidasyon esnasında PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesi, PON1'i kısmen inaktive etmektedir. Bir çalışmada, hidrojen peroksitin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu gösterilmiştir (67). Son zamanlarda minimal modifiye LDL'nin, Apo J/PON1 oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili

olabileceği düşünülmektedir (86). Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipitlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir (67). Yine son yıllarda flavonoidlerin LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. PON1 organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipit peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez (67,86).

Çalışmalar, PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulduklarında minimal modifiye LDL'deki aktif lipitleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. LDL'nin Cu^{2+} iyonu ile uyarılmış oksidasyonunda PAF-AH; Apo-B100 modifikasyonunu ve konjuge dien oluşumunu inhibe eder, ancak reaktif tiyobarbitürik asit ürünlerinin oluşumu üzerine etkisi yoktur. PON1 ise hem lipitperoksit oluşumu hem de reaktif tiyobarbitürik asit ürünlerinin üretimini inhibe etmektedir. PON1'in yokluğunda PAF-AH, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-kolesterol, lipit peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL kolesterol yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. PON1, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL kolesterol'nin ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (81,87,88).

2.2.3. ATEROSKLEROZİS İLE İLİŞKİLİ OLMAYAN HASTALIKLARDA

PARAOKSONAZ-1 ENZİM AKTİVİTESİ

Plazma lipoprotein düzeylerinin normalden farklı olduğu Balık Gözü Sendromunda HDL kolesterol'ün plazma konsantrasyonunun %90 oranında, PON1 aktivitesinin ise %89 düzeyinde azaldığı gösterilmiştir. Diğer yandan bir başka lipoprotein metabolizma hastalığı olan Tangier hastalığında ise PON1 enzim aktivitesi tayin edilememiştir (89,90).

Pilor stenozlu infantlar yüksek PON1 aktivitesine sahiptirler. Pilor stenozu operasyonla düzeltildikten bir hafta sonra enteral beslenmenin başladığı zamana kadar yükseklik devam eder (91).

Omura, Japonya'da 236 kronik hastada PON1 aktivitesini anlamlı derecede düşük bulmuştur. Diğer bir çalışmada, sistemik amiloidoziste de PON1 aktivitesinin düşük olduğu bulunmuştur (92,93). Van Lenten ve arkadaşları enflamasyonlu tavşan modellerinde akut faz olarak HDL, amiloid A ve seruloplazminin arttığını diğer taraftan apo A1 ve PON1'in ise dramatik olarak azaldığını göstermişlerdir (94).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Bu çalışma Aralık 2004-Haziran 2005 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinde muayene olan, nonülser dispepsi tanısı alan 90 hastada gerçekleştirildi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden izin ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay alındı.

Rutin özofagogastroduodenoskopi işlemi Olympus GIF Q40 endoskop ile gerçekleştirildi. Tüm hastalara endoskopi yapılarak histopatoloji ile *H. pylori* pozitifliği gösterildi. Histopatolojik inceleme için antrum ve korpustan ikişer adet biyopsi alındı. Alınan doku örneklerinden elde edilen kesitler hemotoksilen eosin ve giemsa ile boyandı.

Son iki hafta içerisinde antibiyotik veya proton pompa inhibitörü kullanımı ile GÖR, üst gastrointestinal kanal cerrahisi geçirmiş olma, gebelik, kanser, vitamin kullanımı, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, akut veya kronik hepatit, sigara alışkanlığı ve obezite çalışmaya alınmama kriterlerindendi.

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah endoskopi işleminden önce alındı. Lipit düzeyleri (trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol) otoanalizör (Abbott Aeroset) ile çalışıldı.

3.2. YÖNTEM

Paraoksonaz aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson (0,0-diethyl-0-p-nitrofenil fosfat; Sigma Co, London, UK), arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır. Kullanılan bütün kimyasallar analitik saflıkta olup Sigma ve Merck'ten sağlanmıştır. Paraoksonaz aktivite ölçümünde 2 mM CaCl₂ ve 4 mM paraokson ihtiva eden 100 mM tris-HCl; pH 8 tamponu kullanılarak; paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm deki oluşumu ölçülerek, paraoksonaz aktiviteleri incelenmiştir. Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için ise yine 2 mM CaCl₂ ihtiva eden 100 mM tris-HCl; pH 8 tamponu kullanılarak; substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde fenilasetat ilave edilmiştir ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Techcomp 8500 11 uv/vis spektrofotometresinde ölçülmüştür. Paraoksonaz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk.; arilesteraz aktivitesi için 1 Unite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olarak tanımlanmıştır (85,95).

3.3. İSTATİSTİK

Veriler Windows ile uyumlu SPSS 11.0 programı kullanılarak değerlendirildi. İki grup arasındaki farklılıklar "independent t test" ve parametreler arası ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama \pm standard deviasyon olarak belirtildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 50 *H. pylori* pozitif (23 erkek, 27 kadın), 40 *H. pylori* negatif (22 erkek, 18 kadın) nonülser dispepsi hastasında yapıldı.

H. pylori pozitif ve *H. pylori* negatif gruplar yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından benzer özelliklere sahipti. İki grubun demografik verileri Tablo I'de gösterilmiştir.

H. pylori pozitif ve negatif gruplar lipit profilleri yönünden karşılaştırıldığında ortalama trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol seviyeleri *H. pylori* pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$). İki grubun HDL kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında *H. pylori* pozitif grupta HDL kolesterol seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.01$) (Tablo II).

H. pylori pozitif grupta paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri *H. pylori* negatif gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu (her ikisi için $p<0.001$) (Tablo III). *H. pylori* pozitif ve *H. pylori* negatif grupların paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri Şekil I ve II'de gösterilmiştir.

H. pylori pozitif ve *H. pylori* negatif gruplarda HDL kolesterol seviyeleri ile paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p<0.05$, $r=0.221$; $p<0.01$, $r=0.291$). Ancak paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri arasında bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo I. *H. pylori* pozitif ve negatif gruplarda demografik veriler

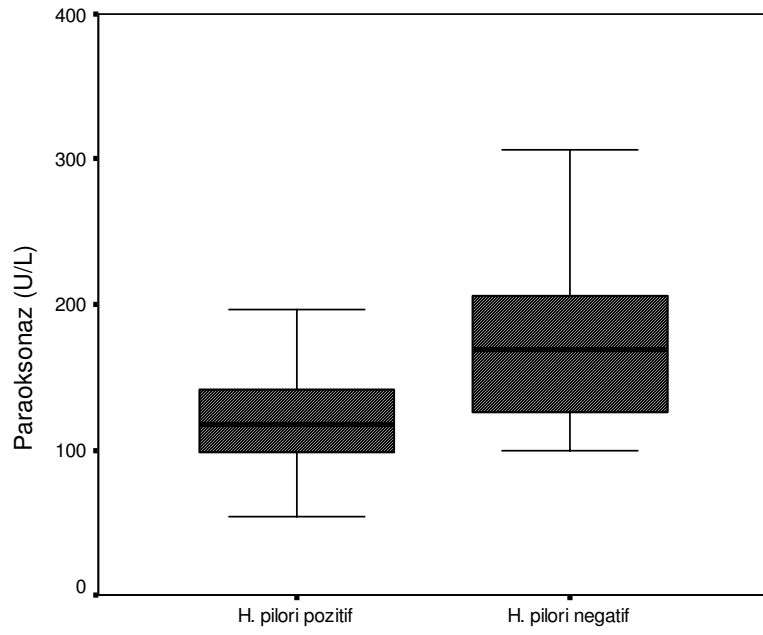
	<i>H. pylori</i> negatif	<i>H. pylori</i> pozitif	<i>P</i> değeri
Vaka	40	50	>0.05
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	22/18	23/27	>0.05
Yaş (yıl)	34.34 ± 6.22	36.18 ± 8.23	>0.05
Vucut kitle indeksi (kg/m ²)	24.3 ± 4.4	23 ± 5.1	>0.05

Tablo II. *H. pylori* pozitif ve negatif gruplarda lipit profilinin karşılaştırılması

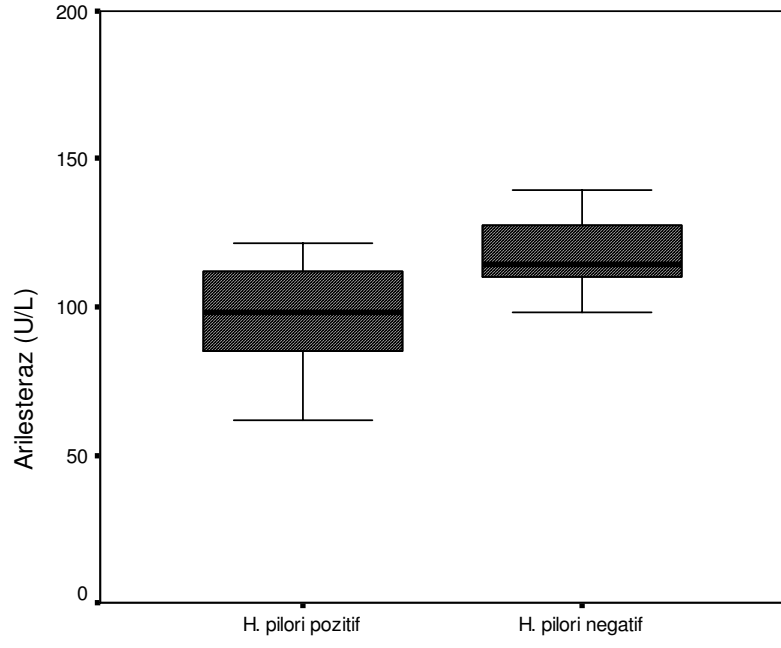
Parametreler	<i>H. pylori</i> negatif	<i>H. pylori</i> pozitif	<i>P</i> değeri
	(n=40)	(n=50)	
Trigliserit (mg/dl)	89.10±25.32	119.02 ±33.06	<0.01
Total-Kolesterol (mg/dl)	143.05 ± 28.05	168.92± 22.50	<0.001
HDL-Kolesterol (mg/dl)	48.70 ± 9.34	38.27 ± 12.25	<0.01
LDL-Kolesterol (mg/dl)	76.53±23.77	103.83±20.91	<0.001

Tablo III. *H. pylori* pozitif ve negatif gruplarda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin karşılaştırılması

Parametreler	<i>H. pylori</i> negatif (n=40)	<i>H. pylori</i> pozitif (n=50)	<i>P</i> değeri
Paraoksonaz (U / L)	173.64 ± 58.67	119.33 ± 31.87	<0.001
Arilesteraz (U / L)	120.72 ± 20.08	97.95 ± 15.30	<0.001



Şekil I. *H. pylori* pozitif ve negatif gruplarda paraoksonaz aktiviteleri



Şekil II. *H. pilori* pozitif ve negatif gruplarda arilesteraz aktiviteleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Aterosklerozis genellikle çocukluk çağlarında başlayan ve sıklıkla orta yaşlara kadar semptom vermeyen kronik bir hastalıktır. Aterosklerozis son derecede yaygındır. Gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin halen en büyük sebebidir. Aterosklerozisin gelişimi için bir çok risk faktörü vardır. Yaş, erkek cinsiyet, sigara içimi, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyon risk faktörlerinin başlıcalarıdır (96). Fakat risklerin bir çoğu açıklanmadan kalmıştır. Aterosklerozisin patogeneğinde vasküler hasar, enflamasyon, dejenerasyon ve trombozis vardır. Enflamatuvar cevabı tetikleyen bu stimuluslar çoğunlukla karışıktır.

Son yıllarda enfeksiyon, enflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki yoğun bir araştırma konusu olmuştur. Enflamasyona ve aterosklerozise yatkın kişinin bazı enfeksiyon ajanlarına maruz kalma olasılığı önemsenmektedir (96). Birçok seroepidemiolojik çalışmalar koroner, karotid ve periferel damarlarda aterosklerozis ile *H. pilori* (97,98), *Klamidya pnömoni* (99) ve sitomegalovirüs (100) arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.

Artmış total kolesterol ve trigliserit seviyeleri ile *Klamidya pnömoni* ve *H. pilori* enfeksiyonları arasındaki bağlantı, ateroskleroz sürecinde bu enfeksiyonların önemini doğrulamaktadır (101,102). *Klamidya pnömoni* ve *H. pilori* DNA'ları ateroskleroz plaklarında PCR ile ortaya çıkarılmıştır. Gunn ve arkadaşları ateroskleroz süreci ile *H. pilori* enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuştur (103). Özellikle çocukluk çağında kazanılmış enfeksiyonlar bu patolojiden sorumlu olabilir (97).

Hem humoral hemde sellüler immun reaksiyonların aterogeneziste birlikteliği vardır. (104-107). Fibroblast ve makrofajlar aterosklerotik plakların aktif komponentleridir. Lipitlerin birikiminde çok önemli bir rol oynarlar. İg kompleman depozitleri ve aktive olmuş CD4 T hücreleri, aterosklerotik plaklar ile ilişkilendirilmişlerdir (104,105). Bu geç bulgular, aterosklerotik araştırmaların bu alanında yeni bir çağın başlamasına işaret etmiştir.

Bu vurgular aslında hasar hipotezine bir cevap olarak mekanik bir süreç gibi aterogenezisin geleneksel bakışını enflamatuvar hipoteze doğru kaydırmıştır (104). Bu görüşe göre, trombotik ve tromboembolik komplikasyonları içeren aterosklerozis hem başlangıcında hem de ilerlemesinde arteriyel duvar ve aterosklerotik lezyon içinde yer alan enflamatuvar bir süreçle bağlantılı olabilir. Enflamatuvar hücrelerin aktivasyonu plak irregülaritesine, rüptürüne ve iskemik olaylara ilerleyebilir (104-106).

Aterosklerotik süreç ve periferel vasküler bozukluklar gibi mide dışı hastalıklarının bir göstergesi olarak *H. pilori* enfeksiyonunun rolü halen kesinlik kazanmamıştır (108,109). Arterlerin enflamasyonuna sebep olan akut ve kronik enfeksiyonlar aterosklerotik basamakları ilerletebilir. Önerilen mekanizmalar makrofaj transformasyonu, endotel hasarı, kronik enflamasyon ve trombozisi içerir (110). *H. pilori* düşük evreli persistan enflamatuvar stimulları uzun bir pozisyonda teşvik eder. Bazı raporlar aterojenik lipit profili ile ilişkili olan serum lipit konsantrasyonlarını artırabilen enfeksiyonları göstermişlerdir (111,112). CagA olarak bilinen *H. pilori* türü, sitokinlerin artmış mukozal seviyeleri ile korele olan mide enflamasyonunun yüksek evresi ile sıklıkla ilişkilidir ve peptik ülser riski artmıştır (113,114). CagA-pozitif *H. pilori* türü ile kronel arter hastalığı (KAH) arasında anlamlı bir ilişkisi olduğu bildirilmektedir (115,116).

Seroepidemiolojik çalışmalarda vasküler hastalıklar için *H. pilori*'nin risk faktörü olup olmadığı araştırılmış (117). Bir kaçı, *H. pilori* enfeksiyonunun serebral veya periferel arterlerin aterosklerozis ile ilişkisini keşfetmiştir (96). Ancak bu çalışmalarda *H. pilori* enfeksiyonu teşhisi, serumda *H. pilori* antikorlarının ölçümüne dayanmaktadır. Serolojik yöntem olarak adlandırılan bu ölçüm tekniği yeterince güvenilir değildir (118,119). Bizim çalışmamızda *H. pilori* enfeksiyonu serum *H. pilori* antikorları ile değil, gastrik mukozada bu bakterinin histolojik belirlenmesi ile teşhis edildi. Bu yöntem, aktif *H. pilori* enfeksiyonu göstermekte olup çalışmamıza önemli bir değer katmıştır.

Total ve LDL kolesterolün artması, HDL kolesterolün azalması, KAH için major bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Yüksek total kolesterol ve trigliserit seviyeleri ve azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu *H. pilori* (102,120) ve CP (121) seropozitif kişiler için rapor edilmiştir. Akut enfeksiyonların sebep olduğu akut faz cevabının lipit metabolizmasını değiştirebildiği, klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu lipit değişiklikleri, HDL kolesterol azalması, total kolesterol ve trigliserit artışı şeklindedir (122-124). Deneysel araştırmalarda TNF alfa ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin (İL-1, İL-6, İL-alfa) lipit metabolizmasında farklı anahtar yerleri etkileyebildiği gösterilmiştir (125). Adipoz doku lipoprotein lipazının aktivasyonu, karaciğer yağ asit sentezinin stimülasyonu azalır ve lipoliz etkilenir. Bu ayrı süreçler aterosklerotik yolda lipit profilini değiştirebilir. 1996 yılında Niemela ve arkadaşları 54 *H. pilori* negatif sağlıklı kişi ile 62 *H. pilori* pozitif bireyi karşılaştırmışlar; *H. pilori* pozitif kişilerde trigliserit düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (102). Aynı otörler *H. pilori* pozitif olan 74 koroner arter hastası ile 62 *H. pilori* pozitif sağlıklı bireyi, HDL kolesterol düzeyi yönünden karşılaştırmışlar; *H. pilori* pozitif sağlıklı kişilerin HDL kolesterol düzeyi, *H. pilori* pozitif koroner arter hastasınınki kadar azalma eğilimi gösterdiğini bulmuşlardır. Laurila ve arkadaşları 460 kişiden oluşan *H. pilori* pozitif grubu, yaş ve VKİ yönünden denk olan 269 kişilik *H. pilori* negatif sigara içmeyen grupla total kolesterol ve trigliserit yönünden karşılaştırmışlar. *H. pilori* pozitif kişilerde total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı bir artış bulmuşlardır. Fakat HDL kolesterol düzeyleri benzer bulunmuştur (120). *H. pilori* enfeksiyonunda KAH için risk faktörlerinin araştırıldığı bir meta analizde Danes ve Peto arkadaşları (126), *H. pilori* negatif ve *H. pilori* pozitif iki grubu HDL kolesterol düzeyi yönünden karşılaştırmışlar; *H. pilori* pozitif grupta HDL kolesterol düzeyini, anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Sonuç olarak *H. pilori* enfeksiyonu aterosklerotik bir lipit profili ile ilişkilidir.

De Luis ve arkadaşları 22 hastaya *H. pylori* eradikasyon tedavisi başladıktan 3 ay sonra HDL kolesterol seviyesinde bir artış tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Scharnagi ve arkadaşları *H. pylori* pozitif olan 87 duodenal ülser hastasına eradikasyon tedavisi uygulamışlar; eradikasyon tedavisinden önce plazma HDL kolesterol düzeyinin düşük olduğunu ve tedavi sonrası HDL kolesterol seviyesinin yükseldiğini göstermişlerdir (127,128).

Akut enfeksiyonların lipit metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Trigliserit yükselmesi, özellikle gram negatif bakteri enfeksiyonlarında saptanmıştır (129). Birkaç çalışma hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda HDL lipoproteinlerinde azalma tespit etmişlerdir (130-131). Bazı çalışmalarda enfeksiyonların lipit metabolizması üzerine etkileri araştırılmış ve *H. pylori* ile KAH arasındaki ilişki gösterilmiştir (132,133). Ancak son yapılan çalışmalarda, bu ilişkinin dolaylı olduğu ve sosyal sınıf ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (134). Akut enfeksiyonlarda trigliserit yükselirken HDL kolesterol seviyeleri azalır. Total kolesterol seviyeleri çok değişken cevap verir. Farklı çalışmalarda hem yüksek hemde düşük değerler bulunmuştur. Bu değişiklikler özellikle TNF alfa ve lipoproteini inhibe eden sitokinlerin, dokulardan lipitlerin mobilizasyonuna yol açarak serum trigliserit yükselmesi ve düşük HDL kolesterol seviyelerine yol açtığı düşünülmektedir (135). Yüksek trigliserit ve düşük HDL lipoprotein konsantrasyonları ve özellikle düşük HDL lipoprotein kolestrol/total kolesterol oranı aterosklerotik hastalıklar için önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir (136). Biz bu çalışmada *H. pylori* pozitif olan hastaların negatif olan hastalara göre yüksek serum trigliserit ve düşük serum HDL kolesterol seviyelerine sahip olduklarını bulduk. Klamidya pnömonia (137), *H. pylori* (138) ve dental enfeksiyonlar (139) gibi kronik enfeksiyonların aterosklerozis ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Bulgularımız lipit metabolizmasını modifiye ederek ateroskleroz için risk oluşturan kronik enfeksiyonlar hipotezini desteklemektedir.

Lipit peroksidlerin ve okside radikallerin birikimine sebep olan LDL'nin oksidasyonu, aterosklerozun patogenezinde çok önemli bir basamak olduğu kabul edilmektedir (140). Oksidatif stres ve LDL'nin oksidasyonu, aterosklerotik lezyonların gelişmesi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Okside LDL, aterosklerotik lezyon gelişmesini ve köpük hücre oluşumuna sebep olan, çöpçü reseptörler aracılığıyla arter duvarında makrofajlar tarafından artmış bir hızda birikmektedir (141). Diğer taraftan, SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz ve vitamin E gibi oksidatif strese karşı koruyucu olduğu bilinen antioksidanların LDL'yi oksidasyondan koruduğu ve aterosklerotik lezyonların gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (142,143). Bu antioksidan sistemlerden ayrı olarak, aynı zamanda PON1 enzimi de serbest radikal ürünleri tarafından serum lipoproteinlerini oksidasyona karşı korumaktadır (86). Bu yüzden, LDL'nin oksidasyonunu önleyen mekanizmalar son yıllarda artan bir ilgi görmüştür. Mackness ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, aterosklerozun oluşumu esnasında arter duvarında PON1 biriktiği ve böylece LDL'nin oksidasyondan korunduğu gösterilmiştir (9). Gerçekten, çeşitli çalışmalar düşük serum PON1 aktivitesinin aterosklerozun artmış prevalansı ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (144,145). Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir (72).

PON1'in, serumda HDL kolesterol ile ilişkili olduğu bilinmekte ve kesin bir bulgu olmamasına rağmen, artmış PON1 enzim aktivitesinin yüksek HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (146,147). HDL kolesterol, aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini inhibe etmekte ve böylece LDL'nin oksidasyonunu engellemektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, serum HDL kolesterol seviyeleri ile ateroskleroz gelişim riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (148,149). Son yıllarda, in vitro yapılan bir çalışmada, HDL'nin muhtemelen enzimatik bir mekanizma ile LDL'nin oksidasyonunu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (149). Ayrıca HDL kolesterolün, antioksidan ve

antiinflamatuvar özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir (150). HDL kolesterol yapısında bulunan PON1 enzimi, çoğunlukla HDL'nin bu özelliğinden sorumludur (86). PON1 aktivitesinin, aterosklerozun önemli bir basamağında rol oynayan serum lipoproteinlerini oksidasyondan koruyarak, ateroskleroza karşı önemli bir koruyucu role sahip olduğu bilinmektedir (151). Deneysel çalışmalarda, PON1 enzim eksikliği durumunda LDL'nin oksidasyona karşı artmış bir hassasiyet gösterdiği ve böylece aterosklerozun meydana geldiği gösterilmiştir (10). Ayrıca PON1 aktivitesinin, ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinen hiperkolesterolemi, obezite ve diyabetli hastalarda azaldığı rapor edilmiştir (69,70,71,152). Son yıllarda PON1 aktivitesi, ateroskleroz için kontrol edilebilir risk faktörleri olarak kabul edilen diyet ve sigara gibi genetik olmayan faktörler tarafından etkilendiği ve böylece PON1 aktivitesinin inhibe olduğu gösterilmiştir (66,76).

Bilgilerimize göre, literatürlerde *H. pylori* ile enfekte olmuş hastalarda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, *H. pylori* pozitif hastalarda paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile ateroskleroz arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda, paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri *H. pylori* pozitif grupta *H. pylori* negatif gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu. Düşük PON1 enzim aktivitesinin sebebinin kesin olarak bilinmemesine rağmen iki önemli görüş ileri sürülmektedir. Bunlardan birincisi, düşük PON1 aktivitesinin, HDLkolesterol ile ilişkili bir enzim olmasından dolayı, azalmış HDL-kolesterol seviyeleri ile ilişkili olabileceği, diğer bir görüş ise, antioksidan bir enzim olan PON1 aktivitesinin serum lipoproteinlerini oksidasyona karşı korumakta ve bunun sonucu olarak da bu enzim aktivitesinin azalmış olabileceğidir (67,153). Bizim çalışmamızda da, *H. pylori* pozitif kişilerde HDL kolesterol seviyeleri *H. pylori* negatif kişilere göre anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca çalışmamızda, düşük HDL kolesterol seviyeleri ile azalmış paraoksonaz ve

arilesteraz aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. Bulgularımız literatür ile uyumlu bulundu (153).

Özetle, çalışmamız, *H. pylori* ile enfekte olan hastalarda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerini araştıran ilk çalışma olması bakımından orijinal bir çalışmadır. Bulgularımız, *H. pylori* ile ateroskleroz ilişkisinde, lipit metabolizmasındaki değişikliklerin yanısıra paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerindeki azalmanın da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, *H. pylori* enfeksiyonunun serum lipit düzeylerinde oluşturduğu değişikliklerin yanı sıra, serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinde azalmalara yol açarak ateroskleroz gelişimine ve/veya hızlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsan serum PON1 enzimi; HDL üzerinde lokalize, Ca bağımlı bir ester hidrolazdır ve organofosfatları (paraokson, diazookson gibi) sinir ajanlarını ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidroliz eder. PON1 enzimi, okside LDL'de bulunan kolesterol linolat hidroperoksitleri ve/veya okside fosfolipitleri hidroliz ederek bu koruyucu etkisini gösterebilir. PON1 enzimi sistein 284 pozisyonunda serbest sülfidril grubu içermekte ve bu yapı oksidasyona karşı LDL'yi korumada önem taşımaktadır. *H. pylori* enfeksiyonu serum lipit düzeylerinde oluşturduğu değişikliklerin yanısıra serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinde de azalmalara yol açarak ateroskleroz gelişimine ve/veya hızlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. *H. pylori* pozitif olan hastalarda aterosklerozun gelişmesini önlemek için tedavide antioksidan ilaçların kullanılması akılcı bir yaklaşım olabilir. Ancak *H. pylori* ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin rolü ve PON1 aktivitelerindeki azalmanın mekanizmasını açıklamak için daha geniş ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. **Am J Med** 1996; 100: 12-7.
2. Wyle FA. *Helicobacter pylori*: Current perspectives. **J Ciin Gastroenterol** 1991;13: 114-24.
3. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterol Clin North Am** 1993; 22: 5-19.
4. Dunn Be, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. **Clin Microbiol Rev** 1997;10:720-41.
5. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterol Clin North Am** 1993;22:73–88.
6. Emst P. Review article: the role of inflammation in the patho genesis of gastric cancer. **Alim Pharmacol Therapeut** 1999; 13:13-8.
7. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd edition. **Oxford; Oxford Science Publications; 1999**.
8. 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 U S A** 1995;92:3893–7.
9. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin and apolipoproteins A-I in the progression of atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1997;17:1233–8.
10. Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, Castellani LW, Furlong CE, Costa LG, Fogelman AM, Lusis AJ. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. **Nature** 1998;394:284–7.

11. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet** 1983;1:1273-5.
12. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. **N Engl J Med** 2002;347:1175-86.
13. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. **JAMA** 1999;282:2240-5.
14. Buck GE. Campylobacter pylori and gastrointestinal disease. **Clin Microbiol Rev** 1990; 3: 1-12.
15. Marshall BJ. Helicobacter pylori. **Am J Gastroenterol** 1994; 89:116-8.
16. Ozden A. Helikobakter pilori. **Gastroenteroloji** 2002;113-26.
17. Graham DY. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. **Gastroenterology** 1997; 113: 1983-91.
18. Rowland M, Drumm B. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection in children. **Br Med Bull** 1998;54:95-103.
19. Breuer T, Malay HM, Graham DY. The epidemiology of H Pylori-associated gastroduodenal diseases. In: Ernst PB, Michetti P, Smith PD, eds. The Immunobiology of H Pylori: From Pathogenesis to Prevention. Philadelphia. **Lippincott-Raven**, 1997, pp 1-14.
20. Sokucu S, Suoglu OD, Turkkan E, Elkabes B, Ozden T, Saner G. Helicobacter pylori infection in Turkish children with gastrointestinal symptoms and evaluation of serology. **Turk J Pediatr** 2002 ;44 :102-8.
21. Tuncer M. Helicobacter pylori. **Güncel Durum Aktüel Tıp Dergisi** 2004;9: 25-8.
22. 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;22:174-7.

23. Ma JL, You WC, Gail MH, Zhang L, Blot WJ, Chang YS, Jiang J, Liu WD, Hu YR, Brown LM, Xu GW, Fraumeni JF Jr. *Helicobacter pylori* infection and mode of transmission in a population at high risk of stomach cancer. **Int J Epidemiol** 1998;27:570-3.
24. Scott DR, Weeks D, Hong C, Postius S, Melchers K, Sachs G. The role on internal ureas in acid resistance of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology** 1998;114:58-70.
25. Yuji Naito And Toshikazu Yoshikawa. Molecular And Cellular Mechanisms Involved In *Helicobacter Pylori*-Induced Inflammation And Oxidative Stress. **Free Radic Biol Med** 2002; 33: 323–36.
26. Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori*. **Gut** 1998; 43:56-60.
27. Nazlıgül Y, Uzunkoy A, Ozardalı HI, Bitiren M. Is the local acid output an important factor for *Helicobacter pylori* colonization? **Hepato Gastroenterol** 2001; 48:1192-4.
28. Figura N. Are *Helicobacter pylori* differences important in the development of *Helicobacter pylori*-related diseases. **Ital J Gastroenterol Hepatol** 1997;29:367-74.
29. De Bernard M, Papini E, De Filippis V, Gottardi E, Telfors J, Manetti R. Low pH activates the vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* which becomes acid and pepsin resistant. **J Biol Chem** 1995; 70:23937-40.
30. Ernst PB, Pecquet S. Interaction between *Helicobacter pylori* and the local mucosal immune system. **Scand J Gastroenterol Suppl** 1991;187: 56-64.
31. 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;111:419-25.
32. Langton SR, Cesareo SD. *Helicobacter pylori* associated phospholipase A2 activity: a factor in peptic ulceration. **J Clin Pathol** 1992;45:221-4.

33. Kichner T, Steininger H, Faller G. Immunopathology of Helicobacter pylori gastritis. **Digestion** 1997;58:14-6.
34. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of helicobacter pylori. **Gastroenterol Clin North Am** 1993;22: 43-57.
35. Calam J. Helicobacter pylori, acid and gastrin. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1995;7: 310-17.
36. Ota H, Genta RM. Morphological characterization of the gastric mucosa during infection with H pylori. in: ernst PB, Michetti P, Smith PD, eds. The Immunobiology of H pylori: From Pathogenesis to Prevention. Philadelphia, **Lippincott-Raven**, 1997, pp 15-28.
37. Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1996;5:477-81.
38. Howden CW. Clinical expressions of Helicobacter pylori infection. **Am J Med** 1996; 100:27-32.
39. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks 10 Humans: Schistosomes. Liver Flukes and helicobacter pylori, Lyon, France, **International Agency for Research on Cancer** 1994;61.
40. Hwang H, Dwyer J, Russell RM. Diet, Helicobacter pylori infection food preservation and gastric cancer risk: are there new roles for preventative factors? **Nutr Rev** 1994;52:75-83.
41. Ferraccioli GF, Sorrentino D, De Vita S, Casatta L, Labombarda A, Avellini C, Dolcetti R, Di Luca D, Beltrami CA, Boiocchi M, Bartoli E. B-cell clonality and infection with Helicobacter pylori: implications for development of gastric lymphoma. **Gut** 1996;38:837-40.

42. Carlson SJ, Yokoo H, Vanaganas A. Progeression of gastritis ta monocional B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of *Helicobacter pylori*. **JAMA** 1996;275:937-89.
43. Laine LA. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. **Am J Med** 1996;100:52-57.
44. Taley NJ. *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. **Scand J Gastroenterol Suppl** 1996;220: 19-22.
45. Graham DY, Yamaoka Y. *H. pylori* and *cagA*: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. **Helicobacter** 1998;3: 145-51.
46. Hachem CY, Clarridge JE, Evans DG, Graham DY. Comparison of agar based media for primary isolation of *Helicobacter pylori*. **J Clin Pathol** 1995;48:714-6.
47. Laine L, Estrada R, Lewin DN, Cohen H. The influence of warming on rapid ureases test results: a prospective evaluation. **Gastrointest Endosc** 1996;44:429-32.
48. Furuta T, Kaneko E, Suzuki M, Arai H, Futami H. Quantitative study of *Helicobacter pylori* in gastric mucus by competitive PCR using DNA fragments. **J Clin Microbiol** 1996;34:2421-5.
49. Borody TJ, Andrews P, Shortis NP. Evaluation of whole blood antibody kit to detect active *Helicobacter pylori* infection. **Am J Gastroenterol** 1996;91:2509-12.
50. Epple HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Fromn M, Riecken EO, Schulzke JD. ¹³C urea breasth test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. **Scand J Gastroenterol** 1997;32: 308-14.
51. Işıksal F, Çolakoğlu S, Köksal E, Polat E, Yetgin M. *Helicobacter pylori* antibiyotik direnci. **Turk J Gastroenterol** 2003;141:SB 07/5.

52. Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, Levine JG. Eesomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. **Am J Gastroenterol** 2000;95:3393-8.
53. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for Helicobacter pylori infection. **Scand J Gastroenterol** 2001;36:690-700.
54. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verheek AL. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection-a metaanalysis. **Aliment Pharmacol Ther** 1999;13:857-64.
55. Karakan T, Dumlu S, Değertekin B, Doğan I, Görgü A, Unal S. Helicobacter pylori eradikasyonunda 14 günlük lansoprazol, amoksisilin, levofloksasin ile lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin tedavilerinin kıyaslanması. **Turk J Gastroenterol** 2003; 14:PB 08/32.
56. Hatemi I, Telaku S, Doğusoy G, Bal K, Uzunismail H. Ranitidin bizmut sitrat içeren iki farklı kombinasyonun Helibakter pylori eradikasyonunda etkinliği. **Turk Gastroenterol** 2003;14:PB 08/8.
57. Alkim H, İşcan M. Helibacter eradikasyonunda ranitidin bizmut subsitratlı ve proton pompa inhibitörü kombinasyonların etkinliğinin karşılaştırılması. **Turk J Gastroenterol** 2003;14: PB 08/36. Houghton JM, Timothy C. Wang
58. Houghton JM, Timothy C, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004;306:1568-71.
59. Ozden A. Helikobacter pylori ve mide hastalıkları. **Güncel Gastroenteroloji** 2005,9:19-28.

60. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxanase, something more than an enzyme ? **Med Clin (Barc)** 2003;121:537–48.
61. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxanase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. **Atherosclerosis** 2000; 149: 91-7.
62. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordon- Starck TJ, Harmony JAK. Apolipoprotein J is associated with paraoxanase in human plasma. **Biochemistry** 1994; 33: 832-39.
63. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxanase. **Gen Pharm** 1998; 3: 329-36.
64. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxanases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. **Circulation** 2000; 101: 2510-17.
65. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of highdensity lipoproteins by plasma factors. **Atherosclerosis** 1999; 145: 227-38.
66. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Hurst's The Heart 10th edn. McGraw- Hill Companies. USA 2001; 1131-60.
67. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxanase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. **Free Rad Biol Med** 1999; 26: 892-904.
68. Shoji T, Nishizawa Y, Fukumato M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, Emoto M, Kawagishi T, Morri H. Inverse relationship between circulating oxidized low density

- lipoprotein (OxLDL) and anti-oxidized LDL antibody levels in healthy subjects. **Atherosclerosis** 2000; 148: 171-7.
69. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. **Atherosclerosis** 2000;149: 91-7.
70. Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. **Am J Cardiol** 1998; 82: 13- 21.
71. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. **Proc Natl Acad Sci** 2001;98: 6842-47.
72. Laytynen LA, Laytynen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. **Am Rev Respir Dis** 1993; 147; 697-704.
73. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1999;19: 2214-25.
74. Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidemiler. **Türkiye Klinikleri** 2000; 13: 1-8.
75. Bin Ali A, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL-associated antioxidant PON-1 is gender and regulated during inflammation. **Free Radic Biol Med** 2003; 34: 824-9.
76. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. **ASAIO J** 2003; 49:295-9.

77. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. **Exp Gerontol** 2004; 39: 59-66.
78. Sanders SP. Asthma, viruses, and nitric oxide. **Proc Soc Exp Biol Med** 1999;220: 123-32.
79. Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F, Moulin P. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q-->R genetic polymorphism. **J Lipid Res** 1999; 40: 133-9.
80. James RW, Garin MCB, Calabresi L, Miccoli R, Eckardstein AV, Tilly-Kiesi M, Taskinen MR, Assmann G, Franceschini G. Modulated serum activities and concentrations of paraoxonase in high density lipoprotein deficiency states. **Atherosclerosis** 1998; 139: 77-82.
81. Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. **J Clin Invest** 1998; 101: 1581-90.
82. Heinecke JW. Eosinophil-dependent bromination in the pathogenesis of asthma. **J Clin Invest** 2000; 105: 1331-2.
83. Nelson DL, Cox MM. Lipid Biosynthesis. ch 21. In: Lehninger principles of Biochemistry 3rd edn. Worth Publishers. **New York** 2000; 770-817.
84. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. **J Biol Chem** 1997; 272: 20963-66.
85. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. **Circulation** 2000; 101: 2510-17.

86. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraonase and atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2001; 21: 473-80.
87. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraonase. **Atherosclerosis** 1993; 104: 129-35.
88. Watson AD, Navab SY, Hama A. Effect of platelet activating factor-acetyhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. **J Clin Invest** 1995; 95: 774-82.
89. Mackness MI, Mackness B, Arrol S, Wood G, Bhatnagar D, Durrington PN. Presence of paraonase in human interstitial fluid. **FEBS Letters** 1997; 416: 377-80.
90. Griffith MK, Virella GT, Stevenson HC, Lopes-Virella MF. Low density lipoprotein metabolism by human macrophages activated with low density lipoprotein immune complexes. A possible mechanism of foam cell formation. **J Exp Med** 1988; 168: 1041-59.
91. Szafran Z, Nowak J, Szafran H, Janik A. Esterolytic activity of blood serum in infants with hypertrophic pylonic stenosis. **J Clin Chem Clin Biochem** 1997; 17:321-4.
92. Omura O. Serum paraonase polymorphisms in Japan. M.D. Thesis, University of Erlangen (Germany) 1980
93. Maury CP, Junge W, Teppo AM. Serum esterase activity in reactive sytemic amyloidosis and its relation to amyloid A degrading activity. **J Lab Clin Med** 1984; 104: 761-6.
94. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Staffonini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. **J Clin Invest** 1995 ;96 :2758-67.

95. Eckerson HW, Wyte MC, La Du BN. The human serum para-oxonase/arylesterase polymorphism. **Am J Hum Genet** 1983;35:1126-38.
96. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link ? **Lancet** 1997;350:430-6.
97. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. **Br Heart J** 1994;71:437-9.
98. Strachan DP, Mendall MA, Carrington D, Butland BK, Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC. Relation of *Helicobacter pylori* infection to 13 year mortality and incident ischemic heart disease in the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. **Circulation** 1998;98:1286 -90.
99. Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR. Association of prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and angiographically demonstrated coronary artery disease. **JAMA** 1992;268:68-72.
100. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, Popma JJ, Yu ZX, Finkel T, Epstein SE. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. **N Engl J Med** 1996;335:624-30.
101. Gasbarini A, Franceschi F, Cammarota G, Pola P, Gasbarini G. Vascular and immunological disorders associated with *Helicobacter pylori* infection. **Ital J Gastroenterol Hepatol** 1998;30:115-8.
102. 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;75:573-5.

103. Gunn M, Stephens JC, Tomson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of CagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. **Heart** 2000;84:267-71.
104. Wick G, Perschinka H, Xu Q. Autoimmunity and atherosclerosis. **Am Heart J** 1999; 138: 444–9.
105. Hansson GK. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. **Br Heart J** 1993; 69: 38–41.
106. De Boer OJ, van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation and infection. **J Pathol** 2000; 190: 237–43.
107. Biasucci LM, Liuzzo G, Buffon A, Maseri A. The variable role of inflammation in acute coronary syndromes and in restenosis. **Semin Interv Cardiol** 1999; 4:105–10.
108. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. **Br Mol J** 2000;321:199-204.
109. Ridker PM, Danesh J, Youngman L, Collins R, Stampfer MJ, Peto R, Hennekens CH. A prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. **Ann Intern Med** 2001;135:184-8.
110. Van Lente F. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. **Clin Chim Acta** 2000;293:31-52.
111. 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;75:573-5.
112. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, Persson K, Marz W, Nauck MA, Brenner H, Hombach V, Koenig W. Current infection with *Helicobacter pylori*, but not

- seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or Cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2001;21:427-32.
113. Di Leo A, Messa C, Russo F, Linsalata M, Amati L, Caradonna L, Pece S, Pellegrino NM, Caccavo D, Antonaci S, Jirillo E. *Helicobacter pylori* infection and host cell responses. **Immunopharmacol Immunotoxicol** 1999;21:803-46.
114. Russo F, Notarnicola M, Di Matteo G, Leoci C, Caruso ML, Pirrelli M, Caradonna M, Morandi L, Di Leo A. Detection of *Helicobacter pylori* cagA gene by polymerase chain reaction in faecal samples. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1999;11:251-6.
115. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, Hombach V, Marz W, Pepys MB, Brenner H. Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. **Circulation** 1999; 100: 2326–31.
116. Whincup P, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Hawkey C, Atherton J. Prospective study of potentially virulent strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease in middle-aged men. **Circulation** 2000; 101: 1647–52.
117. Patel P, Gasbarrini G, Pretolani S, Gasbarrini A, Franceschi E. Extradigestive diseases and *Helicobacter pylori* infection. **Curr Opin Gastroenterol** 1997; 13: 52—5.
118. Faisal MA, Russeli RM, Samloff IM, Holt PR. *Helicobacter* infection and atrophic gastritis in the elderly. **Gastroenterology** 1990; 99: 1543-4.
119. Safe AF, Warren B, Corfield A, McNulty CA, Watson B, Mountford RA, Read A. *Helicobacter pylori* infection in elderly people: correlation between histology and serology. **Age Ageing** 1993; 22: 215-20.

120. Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. **Atherosclerosis** 1999;142:207–10.
121. Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection is associated with a serum lipid profile known to be a risk factor for atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1997;17:2910–3.
122. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. **Clin Chem** 1986;32:142–5.
123. Sammalkorpi KT, Valtonen VV, Maury CPJ. Lipoproteins and acute phase response during acute infection: interrelationships between C-reactive protein and serum amyloid-A protein and lipoproteins. **Ann Med** 1990;22:397–401.
124. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. **J Lipid Res** 1989;30:39–49.
125. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. **Diabetes** 1992;41:97–101.
126. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*. **BMJ** 1998;316:1130–2.
127. De Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, Aller R, Martin de Argila C, Boixeda de Miquel D, de la Calle H. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. **Clin Nutr** 1999;18:227–31.
128. Scharnagl H, Kist M, Grawitz AB, Koenig W, Wieland H, Marz W. Effect of *Helicobacter Pylori* Eradication on High-Density Lipoprotein Cholesterol. **Am J Cardiol** 2004;93:219–20.

129. Gallin JI, Kaye D, O'Leary WM. Serum lipids in infection. **New Engl J Med** 1969;281:1081–6.
130. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. **Clin Chem** 1986;32:142–5.
131. Kerttula Y, Weber T. Serum lipids in pneumonia of different aetiology. **Ann Clin Res** 1988;20:184–8.
132. Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DPJ, McGrum EE, Evans AE. *Helicobacter pylori* infection, relation with cardiovascular risk factors, ischemic heart disease, and social class. **Br Heart J** 1994;74:497–501.
133. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. **Br Med J** 1995;311:711–4.
134. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. **Br Med J** 1997;315:1199-201.
135. Grunfeld C, Gulli R, Moser AH, Gavin LA, Feingold KR. Effect of tumour necrosis factor administration in vivo on lipoprotein lipase activity in various tissues of the rat. **J Lipid Res** 1989;30:579–85.
136. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and total cholesterol in ischaemic heart disease. **Br Med J** 1989;298:998–1002.
137. Mendall MA, Carrington D, Strachan D, Patel P, Molineaux N, Levi J, Toosey T, Camm AJ, Northfield TC. *Chlamydia pneumoniae*: risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease. **J Infect** 1995;30:121–8.

138. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterol Clin North Am** 1993;22:73–88.
139. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. **Br Med J** 1989;298:779–81.
140. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiol Rev** 2004;84:1381–478.
141. Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular diseases. **Free Radic Res** 2000; 33:85–97.
142. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. **Clin Biochem** 1999;32:595–603.
143. Cyrus T, Yao Y, Rokach J, Tang LX, Pratico D. Vitamin E reduces progression of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice established vascular lesions. **Circulation** 2003;107:521-3.
144. Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. **Curr Opin Lipidol** 2004;15:399–404.
145. Getz GS, Reardon CA. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. **Curr Opin Lipidol** 2004;15:261–7.
146. Obata T, Ito T, Yonemura A, Ayaori M, Nakamura H, Ohsuzu F. R192Q paraoxonase gene variant is associated with a change in HDL-cholesterol level during dietary caloric restriction in nondiabetic healthy males. **J Atheroscler Thromb** 2003;10:57-62.
147. Van Himbergen TM, Roest M, de Graaf J, Jansen EHJM, Hattori H, Kastelein JJP, Voorbij HAM, Stalenhoef AFH, Van Tits LJH. Indications that paraoxonase-1

contributes to plasma high density lipoprotein levels in familial hypercholesterolemia.

J Lipid Res 2005;46:445-51.

148. Durrington PN. Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management. London, UK: Wright; 1989.
149. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. **Lancet** 1975; 1:16-8.
150. Miller NE, Ville A La, Crook D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit. **Nature** 1985;314:109–11.
151. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. **Free Radic Biol Med** 2005;38:153–63.
152. Paragh G, Seres I, Balogh Z, Varga Z, Karpati I, Matyus J, Ujhelyi L, Kakuk G. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. **Nephron** 1998; 80:166-70.
153. Dirican M, Akça R, Sarandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. **J Nephrol** 2004;17:813-8.