

Virülan *Helicobacter pylori* suşlarının koroner arter hastalığı etyopatogeneziindeki rolü*

The role of virulent *Helicobacter pylori* strains in the etiopathogenesis of coronary artery disease

Dr. Hakan YÜCEYAR¹, Dr. Murat SARUÇ¹, Dr. Şerife ARSLAN², Dr. Gamze GÖKSEL³
Dr. Beril ÖZBAKKALOĞLU³, Dr. Bekir Sami UYANIK⁴, Dr. Ramazan YİĞİTOĞLU⁴,
Dr. Ahmet Zeki ŞENGİL⁵

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, İç Hastalıkları², Enfeksiyon Hastalıkları³, Biyokimya⁴ ve Mikrobiyoloji⁵ Anabilim Dalları, Manisa

ÖZET: Epidemiyolojik çalışmalar kronik *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. *H. pylori* 'nin KAH oluşturma mekanizmasında kronik inflamasyonun önemli olduğu düşünülmektedir. Sitotoksin ilişkili gen-A (*cagA*) taşıyan suşların taşımayan suşlara göre inflamatuvar etkilerinin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada KAH ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılması yanında, *H. pylori* suş farklılıklarının ve inflamatuvar yanıtın öneminin de belirlenmesi amaçlanmıştır. Aynı sosyoekonomik özellikte 30 KAH'lı olgu ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 30 olgu dahil edildi. *H. pylori* varlığı hızlı üreaz testi, histolojik ve serolojik (anti-*H. pylori* IgG) yöntemlerle belirlendi. *CagA* titreleri ile birlikte serum tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), gastrin ve fibrinojen düzeyleri ölçüldü. KAH grubunda *H. pylori* enfeksiyonu oranı %93.3, kontrol grubunda ise %86.6 saptanmıştır ($p=0.705$). Serum *cagA* titreleri KAH ve kontrol gruplarında sırasıyla 28.13 ± 9.21 U ve 18.32 ± 5.8 U olarak belirlenmiştir. Serum TNF- α ölçümleri ise KAH grubunda 15.21 ± 4.30 pg/ml ve kontrol grubunda 5.36 ± 2.41 pg/ml bulunmuştur. Serum *cagA* ve TNF- α düzeyleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.000$). KAH grubunda *CagA* seropozitivitesi %67.8, kontrollerde ise %42.3 saptanmıştır ($p=0.021$). Serum gastrin düzeyleri KAH grubunda daha yüksek ölçülmesine rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0.379$). Fibrinojen ise KAH grubunda daha yüksek bulunmuştur (370 ± 51 mg/ml ve 247 ± 43 mg/ml; $p=0.001$). KAH'da tutulan damar sayısı ile *cagA* pozitifliği ve TNF- α düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Daha belirgin kronik inflamasyona ve prokoagülan maddelerde yükselmeye neden olan *H. pylori*'nin *cagA* taşıyan suşlarının KAH etyopatogeneziinde rol oynayabileceği sonucu çıkmaktadır.

Anahtar sözcükler: Koroner arter hastalığı, *Helicobacter pylori*, *cagA*, inflamasyon

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

Key words: Coronary artery disease, *Helicobacter pylori*, *CagA*, Inflammation

Koroner arter hastalığının etyopatogenezi günümüzde de açıklığa kavuşmamış bir sorun olarak karşımızdadır. Konunun aydınlatılabilme-

si amacı ile yapılan pek çok çalışma sonucunda farklı teoriler ileri sürülmüştür. Bu teorilerin yanısıra klinik ve deneysel bir çok çalışmada KAH

patogenezinde kronik inflamatuvar hastalıkların rolü olabileceği öne sürülmüştür (1-3). Literatürde, KAH gelişimi ile Klamidya pnömonia ve Sitomegalovirüs infeksiyonları; kronik bronşit ve diş enfeksiyonları gibi bir çok enfeksiyöz hastalıkla ilişkili olduğunu düşündüren bulgularla karşılaşıldığı belirtilmiştir. (4-7).

Epidemiyolojik alışmalar kronik *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gastriti ile KAH arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (1,8-10). *H. pylori*'nin KAH oluşturma mekanizmasında kronik inflamasyonun önemli olduğu düşünülmektedir (1,8). Virülan *H. pylori* suşları olarak bilinen cag-A geni taşıyan suşların peptik ülser ve gastrik kanser gelişiminde cag-A taşımayan suşlara göre daha patojenik oldukları ve direkt inflamatuvar etkilerinin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (11,12). KAH ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki konusunda literatürde bir çok çalışma mevcut olmasına rağmen, cag-A taşıyan *H. pylori* suşları ile KAH ilişkisi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır (9,10).

Helicobacter pylori enfeksiyonunun oluşturduğu inflamasyonda serum tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), gastrin ve fibrinojen düzeyleri yüksek olarak bulunmaktadır (13,14). Eğer KAH etyopatogenezinde *H. pylori*'nin rolü kronik immün ve inflamatuvar yanıt yoluyla gerçekleşiyorsa, KAH bulunanlarda *H. pylori*'ye bağlı inflamasyonun göstergesi olarak serum TNF- α , gastrin ve fibrinojen düzeyleri kontrollere göre yüksek olmalıdır. Bu düşünceler doğrultusunda alışmamızda KAH ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılması yanısıra, *H. pylori* suş farklılıklarının ve inflamatuvar yanıtın öneminin de belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 30 KAH'lı olgu (yaş ortalaması:59.4 $\pm$ 8.2 yıl, 22 erkek, 8 kadın) ve benzer yaş ve cinsiyette 30 KAH'lığı olmayan kontrol (yaş ortalaması:60.2 $\pm$ 9.1 yıl, 21 erkek, 9 kadın) alındı. KAH tanısı için koroner anjiyografide, ana koroner arterlerden bir tanesi veya daha fazlasında %50'nin üzerinde darlık saptanması kriteri aranmıştır. Kontrol grubu ise anjina pectoris tanımlamayan ve istirahat ve efor EKG'si normal olan, her hangi bir nedenle özefagogastroduodenoskopi uygulanmış kişiler, KAH bulunan grupta yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilerek oluşturulmuştur. Tüm olgular koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından da değerlendirilmişlerdir.

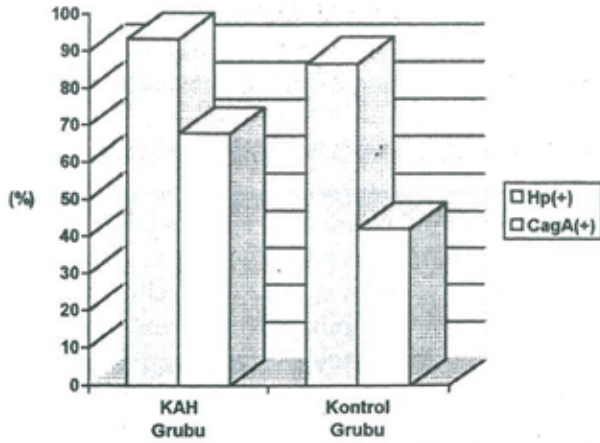
Daha nce *H. pylori* eradikasyon tedavisi almış olanlar, her hangi bir endikasyonla proton pompa inhibitörü kullananlar, gastrik rezeksiyon cerrahisi geçirenler ve trunkal vagotomi ameliyatı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların eşit sosyo-ekonomik koşullara sahip olmasının sağlanabilmesi amacıyla tüm hastalar aynı gelir düzeyine sahip sosyal güvencesi olan olgulardan seçilmiştir. Tüm olgulara sosyoekonomik durumlarını belirlemek için bir anket uygulanmış (kişi başına düşen yıllık gelir, aynı evde yaşayan kişi sayısı, kişi başına düşen oda sayısı, temizlik alışkanlıkları ve eğitim düzeyleri irdelenmiştir); bu anketle, şimdiki sosyal sınıfla birlikte çocukluk çağındaki sosyoekonomik durumun da belirlenmesine çalışılmıştır. Böylece KAH bulunan olgularımızın yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik durumu ile eşleştirilmiş KAH bulunmayan kontrollerinin saptanması olası olmuştur.

Her iki grupta da zofagogastroduodenoskopik inceleme Olympus marka GIF1-T30 endoskop ile yapıldı. Endoskopi sırasında özofagus ve korpusdan en az ikişer biyopsi rneği alındı. Antrumdan  biyopsi rneği alınarak bir tanesi hızlı üreaz testi için kullanıldı. *H. pylori* varlığı hızlı üreaz testi, histolojik ve serolojik (anti-*H. pylori* IgG) yöntemlerle belirlendi. Diğer biyopsi örnekleri histolojik olarak değerlendirildi. Histolojik inceleme her biyopsi materyalinden bir çok kesit alınarak hazırlandı ve modifiye Giemsa ile boyanmış preparatlarda yapıldı, deneyimli bir patalog tarafından değerlendirildi.

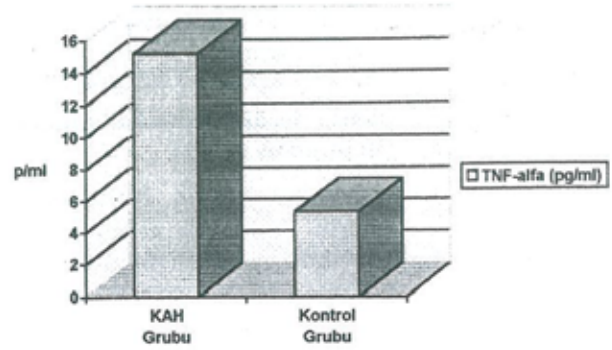
Anti-cag-A antikor tayini (Anti-cagA antibody assays VIVA Diagnostika) kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle yapıldı.

Serum gastrin düzeyleri radyoimmunoassay yöntemle ölçüldü (Double antibody gastrin, Cat. No: KGAD1, diagnostic products Corporation, Los Angeles, USA). TNF- α düzeylerinin ölçümünde ise Amicyte kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile belirlendi.

Hiperkolesterolemi tanısı için açlık serum total kolesterolünün 240 m/dl'nin üzerinde olması aranmıştır. Diabetes mellitus tanısı; en az iki ölçümde açlık kan şekerinin 140 mg/dl'nin veya tokluk kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde bulunması ile belirlenmiştir. Hipertansiyon, 15 dakikalık istirahat sonrası hasta oturur pozisyonunda iken yapılan 3 ayrı ardışık günde kan basıncının 150/90 mmHg'dan yüksek ölçülmesiyle



Şekil 1. Grupların *H. pylori* ve CagA pozitiflik yüzdelерinin karşılaştırılması
(KAH: Koroner arter hastalığı)



Şekil 2. Grupların serum TNF-α düzeylerinin karşılaştırılması

tanınmıştır. Günde 7 sigaradan fazla ve 5 yıldan uzun süreli sigara içenler, sigara kullanan olgular olarak kabul edilmiştir. Vücut kitle indeksi vücut ağırlığının, boyun karesine oranlanması ile elde edilmiştir (kg/m^2). Ayrıca her iki grupta da ailede KAH öyküsü bulunup-bulunmadığı sorgulanmıştır.

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

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS istatistik programı" kullanılmıştır. Oranların karşılaştırılmasında Yates düzeltimi ki-kare testinden yararlanılmıştır. Normal dağılımlı değerlerde t testi, diğer durumlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. CagA pozitifliği ile tutulan damar sayısı arasındaki korelasyonun tespitinde korelasyon-regresyon analizi uygulanmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

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

Serum cagA titreleri KAH ve kontrol gruplarında sırasıyla 28.13 ± 9.21 U ve 18.32 ± 5.8 U olarak belirlenmiştir. Serum TNF-α ölçümleri ise KAH grubunda 15.21 ± 4.30 pg/ml ve kontrol grubunda

5.36 ± 2.41 pg/ml bulunmuştur. Serum cagA ve TNF-α düzeyleri her iki grup arasında belirgin anlamlı istatistiksel farklılık göstermiştir ($p=0.000$). KAH grubunda 28 *H. pylori* enfeksiyonuna sahip hastanın 19'unda (%67.8) cagA seropozitifliği saptanırken, kontrol grubunda bu oran %42.3 (11/26) olarak gerçekleşmiştir. KAH grubunda cagA taşıyan *H. pylori* suşu ile enfekte olma oranının kontrol grubuna göre istatistiksel anlama sahip yükseklik gösterdiği izlenmiştir ($p=0.021$). Şekil 1'de her iki grup *H. pylori* enfeksiyonu bulunması ve cagA pozitif *H. pylori* suş prevalansı yönünden karşılaştırılması sunulmuştur.

Serum gastrin düzeyleri KAH grubunda daha yüksek ölçülmesine rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0.379$). Fibrinojen ise KAH grubunda 370 ± 51 mg/ml, kontrol grubunda ise 247 ± 43 mg/ml saptanmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.001$) (Şekil 2). Serum cagA, TNF-α, gastrin ve fibrinojen düzeyleri ile hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin olgularımızdaki rastlanma sıklıkları Tablo 1'de verilmiştir.

KAH risk faktörlerinden vücut kitle indeksi KAH ve kontrol gruplarında sırasıyla 29.3 ± 3.4 ve 30.1 ± 3.8 kg/m^2 bulunmuştur. Vücut kitle indeksi iki grup arasında farklılık göstermemiştir ($p=0.79$). Sigara kullanımı ve hiperkolesterolemide her iki grupta benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Diabetes mellitus, hipertansiyon, ailesinde KAH öyküsü bulunması gibi diğer KAH risk faktörleri yönünden değerlendirildiğinde bu faktörlerin KAH grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur.

Tablo 1. Grupların *H.pylori* pozitifliği, serum CagA, TNF- α , gastrin ve KAH risk faktörlerinin karşılaştırılması

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

KAH bulunan grup tutulan damar sayısına göre üç altgruba ayrılmıştır. Buna göre; tek damar hastalığı olan 15, iki damar hastalığı 9 ve üç damar hastalığı olan 6 KAH'lının cagA, TNF- α ve gastrin açısından birbirleriyle karşılaştırılabilmesi sağlanmıştır. Tablo 2'de subgrupların belirtilen parametreler yönünden karşılaştırılması sunulmuştur. CagA pozitifliği tek damar hastalarında %46.6, iki damar hastalarında %77.7 ve üç damar hastalarında %83.3 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TNF- α düzeyleri de tutulan damar sayısı ile doğru orantılı olarak artış göstermiştir.

Tek damar tutulumu olan KAH'lılık grupta TNF- α düzeyi 13.3 $\pm$ 3.3 pg/ml, iki damar tutulumu olanlarda 16.9 $\pm$ 4.7 pg/ml ve üç damar tutulumu olanlarda 19.1 $\pm$ 5.1 olarak belirlenmiştir. Cag-A pozitifliği ve TNF- α düzeyleri ile tutulan damar sayısı arasında pozitif ve güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Gastrin düzeyi ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

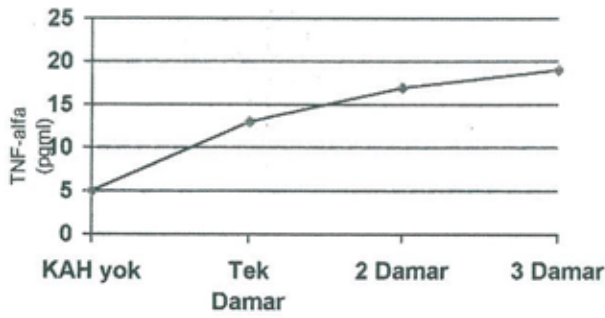
TARTIŞMA

Çalışmamızda cagA pozitif *H. pylori* suşlarının sorumlu olduğu kronik gastrit ile KAH arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. Daha önceki

Tablo 2. KAH Subgruplarının cagA pozitifliği, TNF- α ve gastrin düzeyleri

	Tek Damar (n=15)	2 Damar (n=9)	3 Damar (n=6)	P Değeri
CagA pozitifliği (%)	46.6	77.7	83.3	p ¹ <0.05 p ² <0.05 p ³ <0.05
TNF- α (pg/ml)	13.3 $\pm$ 3.3	16.9 $\pm$ 4.7	19.1 $\pm$ 5.1	p ¹ =0.038 p ² =0.006 p ³ =0.406
Gastrin (pg/ml)	47.5 $\pm$ 13.4	58.4 $\pm$ 26.2	53.4 $\pm$ 22.8	p ¹ =0.078 p ² =0.063 p ³ =0.32

p1:tek damar ile 2 damar, p2:tek damar ile üç damar ve p3:iki damar ile üç damar subgrupları arasındaki farkın anlamlılığını belirtmektedir.



Şekil 3. TNF-α ve KAH'da tutulan damar sayısı arasındaki korelasyon

çalışmalarda KAH ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında etyopatogenik bir bağlantı olduğu ileri sürülmüş, ancak suş farklılıklarının bu olaydaki önemi araştırılmamıştır (1,8,10). Literatürde bu konuyla ilgili çalışmaların bazılarında KAH ve *H. pylori* enfeksiyonu arasında kuvvetli bir ilişki bulunurken, bazılarında ise bu ilişki bulunamamış ya da çok zayıf bir korelasyon belirlenebilmiştir (9-11,15).

Çalışma sonuçlarının birbirinden bu kadar farklı olmasının nedenleri olarak *H. pylori* suş farklılıkları ve sosyal statünün yeterince dikkate alınmamış olması ileri sürülmüştür. *H. pylori* enfeksiyonu ve KAH sık görülen olguların sosyoekonomik yapılarının benzerliği bu iki hastalık arasındaki pozitif korelasyondan sorumlu gibi görünmektedir. Bu nedenle, biz olgularımızı sosyoekonomik düzey açısından değerlendirdik. Kişi başına düşen yıllık gelir, aynı evde yaşayan kişi sayısı, kişi başına düşen oda sayısı, temizlik alışkanlıkları ve eğitim düzeyleri benzer olgulardan çalışma gruplarımızın oluşturulmasına özenle dikkat edilmiştir. Çalışmamızdaki kontrol grubumuz, KAH olan grubun yaş ve cinsiyet yanında sosyoekonomik durum açısından da bir benzeridir.

H. pylori ile KAH ilişkisini incelemeyi amaçlayan ve toplam 10000 hastayı kapsayan 18 çalışmanın metaanalizinde elde edilen sonuçlar; KAH ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermektedir (16). Ancak, bu metaanalizde *H. pylori* seropozitifliği ile KAH risk faktörleri arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da *H. pylori* enfeksiyonu varlığı ile KAH ilişkisinden çok cag-A taşıyan *H. pylori* enfeksiyonu ile KAH arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Daha virülen suşların oluşturduğu enfeksiyonun

hangi mekanizmayla KAH gelişim riski ve sıklığını artırabileceği bilinmemektedir. Daha önce yayınlanmış çalışmalarda, kronik viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ile KAH ve inme'yi de içine alan vasküler patolojiler arasında belirgin bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (4,7). Diğer bazı çalışmalarda da hastalıklı bireyin kronik bir inflamatuvar süreç içinde bulunmasının anastabil anjinalı hastalarda prognostik olduğu ve kronik stabil anjinalı hastalarda da oluşabilecek kardiyovasküler patoloji riskini önceden belirleyebilmede önemi vurgulanmaktadır (17,18).

H. pylori enfeksiyonu sırasında da kronik bir inflamasyonun var olduğu ve cagA pozitif suşların daha kuvvetli immüno-inflamatuvar yanıt oluşturduğu bilinmektedir (19). Bakteriyel sitotoksinler, TNF-α, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinlerin salınımına neden olarak vasküler endotelium aktivasyonu yoluyla hemostatik sistemdeki prokoagülan maddelerin ekspresyonunu artırabilirler (19). Bu prokoagülan maddeler (fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1, doku faktörü) artarken, fibrinolitik sistem aktivitesi de azalmakta ve böylece uzamış bir endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır (19, 20).

Çalışmamızda inflamasyonun şiddetinin değerlendirilebilmesi amacıyla bir gösterge olarak serum TNF-α düzeyi ölçülmüştür. İnflamasyonun şiddetli olması beklenen cagA pozitif *H. pylori* suşları ile enfeksiyon oranının fazla olduğu KAH grubunda daha yüksek bulunmuştur. KAH'nın etyopatogenik mekanizmasında prokoagülan maddelerin öneminin incelenmesi amacıyla hastalarımızda ölçülen serum fibrinojen düzeyleri de KAH olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Gastrinin de *H. pylori* aracılı oluşan inflamasyonun derecesiyle korelasyon gösterdiği daha önceki yayınlarda belirtilmiş olmasına rağmen gruplarımız arasında serum gastrin düzeyleri açısından farklılık belirlenememiştir (13,14).

Bu bulgularla KAH ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki direkt ilişkiden çok, *H. pylori*'nin suş farklılığı ile ortaya çıkan farklı sonuçlar tartışılabilir olacaktır. Daha önce yayınlanmış ve suş farkının KAH etyopatogeneziindeki önemini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, çalışmamız; KAH'daki patojenik mekanizmayı da aydınlatmayı amaçlayarak TNF-α, gastrin, fibrinojen düzeylerini ve suş farklılığını birlikte araştıran literatürdeki ilk çalışmadır (21).

Daha belirgin kronik inflamasyona ve

prokoagulan maddelerde yükselmeye neden olan *H. pylori*'nin cagA taşıyan suşlarının hiperkoagü-biliteye ve endotel disfonksiyonuna yol açarak protrombojenik ve aterosklerotik etkilerinin ola-

bileceği, böylece KAH etyopatogenezinde rol oynayabileceği sonucu çıkmaktadır. Çalışmamız daha geniş olgu serisinde ve dokuda cag-A varlığı bakılarak sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996; 75: 573-5.
2. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammations as risk for myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1993; 14:12-6.
3. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis and ischemic events; exploring the hidden side of the moon. *N Eng J Med*, 1997; 336:1014-6.
4. Benditt EP, Barrett T, McDougall JK. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983; 80: 6386-9.
5. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*. 1988; 2: 983-6.
6. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*, 1996; 348: 567-72.
7. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*, 1989;298: 779-81.
8. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*, 1994; 71: 437-9.
9. Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DPJ, et al. *Helicobacter pylori* infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease and social class. *Br Heart J*, 1995; 74: 497-501.
10. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, et al. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease and stroke in middle aged men. *Heart*, 1996; 75: 568-72.
11. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993; 90: 5791-5.
12. Peek RM Jr, Miller GG, Tham KT, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CagA+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest*, 1995; 73: 760-70.
13. Patel P, Gasbarrini G, Pretolani S, et al. Extradigestive diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol*, 1997; 13: 52-5.
14. Ghiara P, Marchetti M, Blaser MJ, et al. Role of the *Helicobacter pylori* virulence factors vacuolating cytotoxin, CagA, and urease in a mouse model of disease. *Infect Immun*, 1995; 63: 4154-60.
15. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ*, 1995; 311: 711-4.
16. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary artery disease and *Helicobacter pylori*: metaanalysis of 18 trials. *BMJ*, 1998; 316: 1130-2.
17. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of the C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 1994; 331: 417-24.
18. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al; for the ECAT study group. Production of C-reactive protein and the risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*, 1997; 349: 462-6.
19. Pober S. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. *Am J Pathol*, 1988; 133: 426-33.
20. Rasi V, Ikkala E, Valtonen V. Plasma beta-thromboglobulin in severe infections. *Thromb Res*, 1982; 26: 267-74.
21. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation*, 1998; 97: 1675-9.