

Helicobacter pylori İnfeksiyonu: Epidemiyoloji, Patogenez ve İlişkili Hastalıkları

Ayten Kadanalı, Zülal Özkurt

Giriş

Eskiden *Campylobacter pyloridis* veya *C. pylori* olarak bilinen *Helicobacter pylori* in vitro şartlarda ilk defa 1982 yılında üretilmiştir (1). Bu ileri derecede hareketli virgül, s veya spiral şeklindeki Gram-negatif çomak asemptomatik kişilerde midenin mukozal epitelinin üzerindeki mukus tabakasında yaşar (2). Günümüzde *H. pylori* ile birçok gastroduodenal inflamatuvar ve neoplastik hastalıklar arasında etyolojik ilişki kurulmuştur (3).

Mikrobiyoloji

H. pylori Gram-negatif, kıvrık veya spiral biçimde, bir ucunda 4-7 kirpiği bulunan, hareketli, oksidaz, katalaz ve üreaz-pozitif olan mikroaerofilik bir organizmadır. İdeal olarak 37°C %98 nemli ve %5-15 O₂ içeren CO₂'li ortamda 4-7 günde ürer. Üremesi için uygun vasatlar %7 at kanı içeren kanlı agar, *Brucella*, çikolata, Columbia, Skirrow agarlarıdır (4). *Campylobacter* cinsine çok benzedikleri için daha önceleri bu genusa ait oldukları düşünülmüştür. Ancak birçok genotipik ve fenotipik karakterleri *Campylobacter*'lerden farklı oldukları için bu yeni cins *Helicobacter* denmiştir (5).

Bu cinste diğer türler arasında *H. musteale*, *H. felis*, *H. acinonix* ve *H. nemestrinae*'ye gastrik *Helicobacter*'ler, *H. muridarum*, *H. feneliae*, *H. cinaedi*, *H. hepaticus*'a da nongastrik *Helicobacter*'ler denmektedir (6).

Helicobacter'lerin en belirgin biyokimyasal karakterleri yüksek üreaz üretmeleridir. *H. pylori* üreazı 61-KD ve 28-KD subünitelerinden oluşan bir heksadimerdir. Üreazın regülasyonu çok kompleks bir olaydır ve en azından 8 genin rol aldığı gösterilmiştir (7). *H. pylori*'nin bütün klinik izolatları üreaz pozitifdir ancak laboratuvarıda üreaz negatif suşlarda elde edilmiştir. Her ne kadar oksidaz, katalaz pozitifliği gibi birçok biyokimyasal özellikler *H. pylori*'de homojen ise de genomik seviyede geniş varyasyonlar vardır. Bu varyasyonlar PCR yöntemleri ile gösterilmiştir (8).

Helicobacter genusu *Campylobacter*'lerden kılıflı kirpiklerinin olması, benzersiz yağ asitleri profili ve çok farklı 16 sRNA sekansları ile ayrılırlar. Bu nedenlerden dolayı *H. pylori* daha çok *Wallinella* genusuna yakındırlar (9).

Helicobacter'ler genellikle midede yaşarlar ve mukus tabakasında kolonize olmak için üreaz enzimine ihtiyaç duyarlar. Şu ana kadar *H. pylori* ve peptik ülser için ideal bir hayvan modeli oluşturulamamıştır. Ancak *H. pylori* ve gastrit ilişkisi domuzlarda, farelerde ve maymunlarda gösterilmiştir (10).

Burada önemli bir nokta ilk önce kedilerden izole edilen *H. felis*'in fare midesinde kolonize olarak kronik gastrite, atrofik gastrite ve premalign değişikliklere yol açmasıdır.

H. pylori hücre duvarının major yapı lipopolisakarid (LPS)'tir. *H. pylori* LPS'si diğer Gram-negatif bakterilerin LPS'lerinden bazı farklılıklar gösterir. *H. pylori* LPS'de lipid A bulunmaz. Böylece endotoksin aktivitesini yitiren LPS'nin antijenik gücü diğer gram negatiflere göre daha düşüktür. Ayrıca O spesifik zincirde yer alan tekrarlayan Lewis tipi (Lewis x ve Lewis y) karbonhidrat antijenleri insan eritrosit ve mide mukoza hücrelerinin yüzeyinde yer alan Lewis antijenleri (Lewis a ve Lewis b) ve O grubu insan eritrositlerindeki H-1 antijenleri ile yapısal olarak homologdur. Bu özellikler kronik kolonizasyonu, immün toleransı veya kronik infeksiyonlara bağlı otoimmün patolojiye yol açar.

Epidemiyoloji

H. pylori dünyada en sık rastlanan bakteriyel infeksiyonlar arasındadır. Benzer organizmalar primatlardan da izole edilmiştir. Bugün için *H. pylori*'nin major rezervuarının insan olduğunu düşünülmektedir. *H. pylori* fekal-oral veya oral-oral bulaşır. Nadiren iyi temizlenmemiş endoskoplara aracılığı ile insandan insana bulaşma bildirilmiştir (11). *H. pylori*'nin insan, özellikle çocuk gaitasından izole edilmiş olması fekal-oral bulaşımının olabileceği lehinidir (12).

Kötü yaşam şartlarının bulunmasının ailede *H. pylori* bulaşıcılığını artırdığı iddia edilmiştir. Nitekim son yıllarda yapılan bir çalışmada Almanya'daki Türkler ile Güney Doğu Anadolu popülasyonu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada erişkin popülasyon içinde anlamlı bir farklılık saptanamaz iken Almanya'da doğan çocuklar ile bu bölgenin çocukları arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur (13). Bu da yaşanan ev kadar yaşanan bölgeninde infeksiyonun edinilmesinde önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Mendall ve arkadaşları (14), Edinburg'daki 30 farklı okulda okuyan 950 çocukta "DNA typing" yöntemi ile yaptıkları çalışmada çocukluk çağında yaşanan evde eğer bir odada birden fazla kişi kalıyor, bir yatakta fazla kişi yatıyor, evde sıcak su yok ise yetişkin çağda *H. pylori* infeksiyonu prevalansının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada bahsedilen parametreler büyük aileler ve düşük sosyo-ekonomik durumu yansıtmaktadır.

Bazı ülkelerde ise *H. pylori* için infeksiyon kaynağı olarak su kaynakları gösterilmektedir (örneğin Peru). Klein ve arkadaşları (15)'nin çalışmasına göre infeksiyondan korunmak için Peru'daki çocukların evin içinde eve özel su kaynağını kullanmaları gerekmektedir. Eğer çocuklar ev dışındaki suları içerlerse sosyo-ekonomik düzey veya evdeki suyun koruyucu etkisi olmamaktadır.

Endoskopi yapılan hastalar arasındaki bulaşma birçok yazar tarafından bildirilmiştir. Endoskoplara yeterince temizlenmesi hastanın *H. pylori* infeksiyon tedavisinden sonra kontro-

lünde yeniden enfeksiyona yol açmaktadır. Bu enfeksiyonu önlemek için tedavi sonrası hastaların değerlendirilmesinde noninvazif test olan solunum testi önerilmektedir. Eğer endoskopiden vazgeçilemiyor ise işlemi takiben tek doz antibiyotik veya bizmut önerilmektedir (11).

H. pylori'nin prevalansı öncelikle yaş ve coğrafik lokalizasyon ile ilgilidir (16). Kadın ve erkeklerde enfeksiyon aynı oranlarda görülür. Amerika'da beyazlarda çocuklukta enfeksiyon az görülmekte erişkinliğe doğru giderek artmaktadır ve 60 yaşın üzerindeki kişilerde prevalans %50-60'a ulaşmaktadır (17). Siyahlarda enfeksiyon hayatın daha erken dönemlerinde alınmakta ve her yaşta yüksek prevalans görülmektedir. Benzer olarak gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon her yaşta sık görülmekte, enfeksiyon özellikle çocukluk çağında kazanılmaktadır (16). *H. pylori* enfeksiyonunun ne zaman alındığının inceleyen bir çalışmada 141 yetişkin kişide 21 yıl boyunca değişik dönemlerde (1969-1978-1990) alınarak saklanan serumlarında ELISA *H. pylori* IgG bakılmıştır ve 1969'da seronegatif olan 86 kişinin yalnızca 6 tanesi (%7) 1990'da seropozitif olmuştur, bu da enfeksiyonun daha çok çocukluk çağında alındığının kanıtıdır (18).

Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun hemen tamamı çocukluk çağından itibaren enfeksiyona yakalanmakta, spontan eradikasyon hemen hemen mümkün olmadığından hastalık prevalansı yaşla artış göstermektedir. *H. pylori* prevanlansını inceleyen EUROGAST çalışma grubunun 17 değişik coğrafik bölgeden topladığı 3194 asemptomatik kişil üzerinde yapılan serolojik *H. pylori* enfeksiyonu tarama çalışmasında 25-34 ve 55-64 yaşları olmak üzere iki grupta prevalans ölçülmüştür (19). Literatürdeki bu en yüksek sayılı çalışmanın sonuçlarına göre *H. pylori* prevalansı genç yaş grubunda %34.9 iken yaşlı hasta grubunda %62.4'tür

Epidemiyoloji ile ilgili olarak batılı ülkelerin önemli özellikleri şu şekilde özetlenebilir: [1] *H. pylori* çocukluk çağında nadir olup 60 yaşın üzerindeki insanların %50'sinde pozitifdir. [2] Düşük sosyo-ekonomik düzey *H.pylori* enfeksiyonu için risk faktörüdür. [3] Bazı Batı ülkelerinde izole bölgelerdeki yüksek prevalanstan göç sorumludur. Ülkemizde ise *H. pylori* epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda %46-%78'lik prevalanslar verilmiş ve prevalansın ileri yaşla arttığı bildirilmiştir (20,21).

Patoloji ve Patogenez

H. pylori gastrik ortamda yaşamını sürdürebilmektedir. Gastrik kolonizasyonu sağlayan major bakteriyel faktörler arasında mikroaerofilizm, mukus jelinde yaşama, spiral şekil ve kirpiklerin varlığı, viskoz tabakada motilite ve amonyum iyonları üreterek gastrik asiditeyi tamponlayan üreaz aktivitesi sayılabilir (22). Bunlar arasında spiral şeklinin yol açtığı motilitenin ve üreaz aktivitesinin midedeki kolonizasyonu sağlayan en önemli faktörler olduğu bilinmektedir. Birçok mikroorganizma mukus tabakasında serbest olarak yaşarsa da az sayıda mikroorganizma mukozal epitelyal hücrelere yapışarak etki gösterirler. Mide mukozasında epitel hücreler dışında nöroendokrin hücreleri (G, D, ECL) ve nötrofillere karşı tropizm gösterir. *H. pylori* epitel hücre yüzeyi ve intraepitelyal alandaki kangrubu antijenlerine, Lewis a, Lewis b ve H-1 antijenlerine, siyalize

proteinlere, glikolipid ve glikoproteinler gibi glikokonjugatlar ve fosfolipidler, bağ doku içindeki laminin, vitronektin ve kolagene bağlanırlar ve bütünlüğü bozarlar. Bağlanmadan *H. pylori* hücre yüzeyinde yer alan 20'den fazla protein sorumludur. Bunlar içinde HpA siyalize yapılara, Bab A proteinlerindeki kan grubu antijenlerine bağlanırlar. Bağ doku matriks proteinlerine 57 ve 42 kDA'lık 2 protein bağlanır. Ayrıca Lewis x, Lewis y, Cag e ve Ice A1'de bağlanmada etkindir (2). *H. pylori* yalnızca gastrik tip epitel hücrelerini tutup, intestinal epitel hücrelerini etkilememektedir. Tutulan gastrik epitel hücreleri midenin antrum veya fundusunda veya ektopik olarak duodenum veya özofagusta bulunurlar. *H. pylori* midede bulunsu dahi intestinal epitelde kolonize olmaz (23). *H. pylori* kolonizasyonunun bulunduğu yerdeki gastrik doku inflamasyon gösterir. Lezyonlarda genellikle lamina propria'da lenfosit, monosit, plazma hücreleri gibi mononükleer hücrelerde artış gözlenir. Nötrofiller ve kısmen eozonofiller de lamina propria ve epitelde bulunabilirler. Epitel bezleri genellikle yapısal anormallik gösterir ve mukusları azalmıştır. Atrofik değişiklikler bulunabilir. İnfekte çocuklarda ise foliküler gastrit gözlenebilir. Bu olayda hem bakteriyel hem de konak faktörleri rol alabilir. *H. pylori* doku invazyonu yapmaz. Böylece lezyonun organizmanın ekstraselüler ürünlerine karşı bir reaksiyon olduğu söylenebilir. Bakteride bulunan üreaz ve deaminazlardan üretilen amonyak, ökaryotik hücrelere toksik etki yapar ve nötrofillerin başlattığı mukozal hasarı potansiyalize eder (24). Mononükleer hücrelerin *H. pylori* ve yüzeysel komponentleri ile aktivasyonu sonucu da TNF- α , süper oksid, interlökin-1 üretimi artar.

Amonyakın patojenik etkisi birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Amonyak mide mukus tabakasının pH'sini 6-7'ye yükseltir. Tavşanlarda içme suyuna amonyak konulduğunda mide mukozasının incelendiği gösterilmiştir (25). Diyal ve arkadaşları (26) farelerde mide mukozasının amonyak ve inflamasyon başlatan ajanlara maruz kaldığında artmış gastrin RNA mesajı ürettiklerini göstermişlerdir. Bu da *H. pylori*'li hastalarda bulunan hipergastrineminin ortamda bulunan amonyaka bağlı olduğunu (*H. pylori* üreazı) düşündürmektedir. Buna bağlı olarak Khulusi ve arkadaşları (27) duodenal ülser hastalarında *H. pylori* üreazın artmış olduğunu göstermişlerdir. *H. pylori* mukus tabakasında ve mukozaya yapıştığı mukus tabakası altındaki hücreler için zararlı olan proteaz ve fosfolipazlar salgılamaktadır. Önemli olmasa da mukus yapısının bozulmasının lümendeki hidrojen iyonlarının mukozaya penetre olmasını artırdığı söylenmektedir.

H. pylori patojenitesinde bir nokta da vakuol yapıcı sitotoksindir. Bu 87 kD'luk protein *H. pylori* suşlarının %65'inde vardır ve epitel hücrelerinde vakuol oluşumundan sorumludur (28). Bu olay in vivo elektron mikroskopisi fotoğraflarında görülebildiği gibi in vitro olarak da *H. pylori* ile inkübe edilen hücre kültürlerinde de gösterilebilir. İnfekte kişilerde sıklıkla bu toksine karşı nötralizan antikorların varlığı bu toksinin in vivo üretildiğini düşündürmektedir. Ülserli hastalardaki suşların daha çok toksin üreten suşlar, gastritli hastalarda ise toksin üretmeyen suşlar olduğu iddia edilmektedir. *H. pylori* ile ilgili duodenal ülser hastalarının hemen tamamında vakuol yapıcı sitotoksin izole edilmiştir. Sitotoksin proteinini kodlayan gene *Vac-A* geni adı verilmiştir. *Vac-A* tüm *H. pylori* suşlarında bulunmasına rağmen %65'inde aktif protein üretir (29).

İkinci sitotoksin 127 kD'luk gen *A* veya *Cag-A* geni ile kodlanan bir sitotoksindir. Bu gen adacığında *pic A* ve *pic B* gen bölgeleri de bulunmaktadır. *Pic B*'nin kodladığı proteinler epitel hücrede tirozin fosforilasyonunu indükleyerek inflamatuvar cevabı başlatan tirozin kinazı aktive ederler. *H. pylori* suşlarının %80'inde *Cag-A* geninin varlığı gösterilmiştir. *Cag-A* vakuolizasyon yapıcı toksin için bir belirteçtir. *Cag-A* geni ancak *Vac-A* sitotoksik etkili olduğunda vardır. Toksine karşı antikorlar hemen bütün duodenal ülser hastalarında vardır. Teorik olarak *Cag-A* antikorunun yokluğu duodenal ülser olmadığını gösterir.

H. pylori suşları proteinlerin disülfid bağlarını keserek denatüre eden thioredoxin (CD-59) enzimine sahiptir. Bu enzim sayesinde mukus tabakası içerisindeki müsinler ve daha önemli konakta sekrete edilen nonspesifik ve spesifik Ig'ler (IgA, IgG ve IgM) denatüre edilerek immün defanstan korunurlar (2).

***H. pylori*'ye Karşı İmmünolojik Yanıt**

H. pylori'ye karşı oluşan host reaksiyonunda hemen tüm sitokinlerin yapımı artmıştır. Mononükleer hücre infiltrasyonunun büyük bölümünü T lenfositleri oluştururlar. Bunların da çoğu 'helper' T lenfositleridir. Duodenal ülserdeki *Vac-A* toksini ile ilişkili ortaya çıkan nötrofil reaksiyonu (aktif gastrit) artmış doku hasarına yol açar. Bu inflamatuvar yanıtın *H. pylori*'yi eradike etmede etkisiz olduğu görülmektedir. Bunun nedeni bakterinin kendisini nötrofil fagositik vakuelleri ile yok edilmesine karşı koruyan süper oksid dismutaz (SOD) ve katalaz üretmesi olabilir. SOD, süper oksidi hidrojene çevirir; katalaz da daha sonra H₂O₂'yi oksijen ve suya parçalar.

İnfekte hastaların lamina propriasında görülen kronik inflamasyon sonucunda IgG ve IgA salınır. Bu her iki antikor da serum ve tükürükte tanı için kullanılır. Genelde IgG daha duyarlıdır. *H. pylori* eradikasyonundan sonra IgA hızla düşer. *H. pylori* enfeksiyonunun immünolojik yönünü araştırmak için gastrik mukozaya kültüründe antikor üretimi araştırılmıştır. Eğer kültür yapılan biyopside *H. pylori*'ye spesifik antikorlar immunoblot testi ile belirlenebilirse enfeksiyon vardır veya geçirilmiştir. Bu teknik ile bakteri kaybolduktan sonra dahi enfeksiyonun immünolojik tanısı yapılabilmektedir. Mide kanserli hastalar bu yöntem ile çalışıldığında geçmişte geçirmiş oldukları *H. pylori* enfeksiyonu saptanabilmektedir (30).

İnflamasyon ve Karsinogenez

H. pylori'nin oluşturduğu kronik gastrit, gastrik karsinoma gelişimi için bir risk faktörüdür. Ayrıca intestinal metaplazi ve atrofik gastrit *H. pylori* enfeksiyonu ile birlik olup gastrik kansere yol açan diğer iki patolojik etkidir. Gastrik karsinoma gelişimi ile ilgili bir hipoteze göre bakteriler nitratın nitrit oluşumunu azaltmakta ve karsinojenik nitrozamin oluşumuna yol açmaktadır (31). Diğer bir mekanizma ise kronik inflamatuvar hücrelerin süperoksid ve nitroksid oluşturarak karsinojenik etkisi olan reaktif oksijen türleri ve nitrozamin oluşumuna yol açmalarıdır. Bugünkü kabüle göre kronik gastrit intestinal metaplaziye yol açmakta (atrofik gastrit) bu da malign değişime uğramaktadır. Son gelişmelere göre *H. pylori* eradikasyonu bu süreci durdurmakta ve bu olaylar zincirinde anahtar rol oynamaktadır.

H. pylori enfeksiyonunun karsinojenik etkisi diyet ve çevresel faktörlerle değiştirilebilmektedir. Sabola ve arkadaşları

(32) *H. pylori* ile infekte hastalarda gastrik vitamin C seviyelerinin düştüğünü göstermişlerdir. Vitamin C antioksidan olup midede nitrozaminlerin oluşumunu engeller.

Mide adeno kanseri oluşumunda başka faktörlerin rolü olduğunu gösteren bazı epidemiyolojik veriler de vardır. Amerika'da 1960'lara kadar birçok kişi *H. pylori* ile infekte olmuştur. Ancak mide kanseri 1930'lardan itibaren düşmeye başlamıştır. Bu muhtemelen diyetin düzelmesi ve yaşam standardının yükselmesi ile ilgili olabilir. Blaser ve arkadaşları (33) bu konuya eğilmişler Hawaii'de yaşayan Japonlarda doğum sayısı çok olduğunda mide kanseri insidansını yüksek bulmuşlardır. Hipotezlerine göre son doğan çocuk ve *H. pylori* ile infekte kardeşlerinden çabucak *H. pylori* enfeksiyonunun almakta bu risk ilk doğan çocukta daha az olmaktadır. Dolayısı ile son doğan çocukta mide kanseri riskinin artması enfeksiyonun daha erken yaşta alınması ile ilgilidir.

Klinik Formlar

Her ne kadar *H. pylori* insan midesinden sıklıkla izole edilse de enfeksiyon birçok değişik tip gastrointestinal hastalığa yol açar (34-37). Klinik açıdan *H. pylori*'nin yol açtığı klinik formlar şöyledir.

Akut İnfeksiyon

Doğal gönüllülerde oluşturulan veya rastlantısal *H. pylori* enfeksiyonlarından sonra akut üst gastrointestinal sistem hastalığı beraberinde bulantı ve karın ağrısı görülür. Kusma ve ateş de olabilir.

Semptomlar 3-14 gün sürer. Çoğu durumda 1 haftadan az seyredir. Doktora başvuran çoğu hasta besin zehirlenmesi olarak değerlendirilir. Özellikle çocuklarda diyare de bulunabilir. İnfeksiyonu takibeden günlerde şiddetli gastrit gelişir. Hipoklorhidri oluşur ve bir yıl kadar sürebilir. *H. pylori* üzerinde çalışmalarını yoğunlaştıran Barry J. Marshall (1), gönüllü bulamıyınca *H. pylori* ile kendini infekte etmeye karar vermiş 106 mikroorganizma içeren *H. pylori* kültürünü içmiştir. 5 gün kadar kendini iyi hissetmiş ve sonrasında bulantı ile asidsiz mide sıvısı kusmuştur. 14 gün sonra hastalık kendiliğinden düzelmiş, fakat 8. gün yapılan kültür ve histolojik incelemede ağır akut gastrit ve çok sayıda *H. pylori* saptanmıştır. Marshall (1) böylece hipoklorhidri bulunan epidemik gastritle *H. pylori* arasında ilişki kurmuştur. Günümüzde hipoklorhidri sendromunun gerçekte *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı akut bir hastalık olduğu kabul edilmiştir.

Kronik İnfeksiyon

Bugün artık bilinmektedir ki, akut enfeksiyondan sonra *H. pylori* enfeksiyonu birçok insanda yıllarca sürmektedir. Bütün infekte kişilerde kronik difüz süperfisyal gastrit oluşmaktadır (38). Akut *H. pylori* enfeksiyon semptomları kaybolmakta, *H. pylori*'ye bağlı kronik süperfisyal gastrit asemptomatik olarak sürmektedir. Ülsersiz dispepsi hastalarında yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla *H. pylori*'ye enfeksiyonunun yüksek oranda varlığı gösterilmiştir (39).

Bu bulgular kronik *H. pylori* enfeksiyonunun net olarak tanımlanmamış heterojen bir grup gastrointestinal rahatsızlığı içine aldığını düşündürmektedir. Bu görüşü destekleyen bir bulgu da ülsersiz dispepsili hastaların antimikrobiyal tedaviye plasebodan daha iyi yanıt vermeleridir (40).

Duodenal Ülser

Duodenal ülser hastalarının %90'dan fazlasında *H. pylori* infeksiyonu vardır. Eğer duodenal ülser hastalarında *H. pylori* infeksiyonu yok ise etyolojik faktör Zollinger-Ellison sendromu aspirin veya nonsteroid anti inflamatuvar (NSAI) ilaç kullanımı olabilir. *H. pylori* duodenumda metaplastik adacıklar halinde bulunan gastrik tip epitelde kolonize olur (gastrik metaplazi). Aktif duodenitte gastrik metaplazi ile *H. pylori* infeksiyonu arasında sıkı ilişki vardır ve bu ülser için prekürsör bir lezyondur. Carrick ve arkadaşları (41) yaptığı bir çalışmada duodenumda *H. pylori*'nin varlığının duodenal ülser riskini 51 kat artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca geçirilmiş *H. pylori* infeksiyonu, mide ve duodenum ülseri riskini artırmaktadır. *H. pylori*'nin duodenal ülserdeki net rolünü göstermek zordur. Zira bunun için bir hayvan modeli yoktur ve deneysel insan çalışmalarının hiçbirisi ülserle doğru ilişkiyi göstermemiştir. Ancak antimikrobiyal ajanların kullanıldığı birçok tedavi çalışmasında önemli bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgiler şu şekilde özetlenebilir: [1] Antimikrobiyal ajanların kullanımı (asid baskılayıcı tedavi olmaksızın) duodenal ülseri asid baskılayıcı tedaviler gibi iyileştirebilmektedir. Benzer olarak asid baskılayıcı tedavilere antimikrobiyal tedavi eklenmesi de ülser iyileşmesini hızlandırmaktadır. [2] Ülser iyileşmesini takiben *H. pylori* eradikasyonu sağlandığında daha az nüks görülmektedir (42). Kısa süreli asid baskılayıcı tedavilere antimikrobiyal tedavi eklendiğinde *H. pylori* eradike olmakta; uzun vadede ülser nüksleri belirgin olarak azalmaktadır. [3] Nüks olduğunda bu hemen daima *H. pylori* reküransı ile beraber olmaktadır. *H. pylori* eradikasyonu dört yıldan uzun süre nüksüz dönem sağlayabilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında *H. pylori*'nin ülser patogenezindeki rolü iyice belirlenmektedir.

Mide Ülseri

Duodenal ülserle kıyasla daha az oranda (%50-80) benign mide ülserlerinde *H. pylori* infeksiyonu vardır. Bunun sebebi mide ülserlerinde NSAİ veya aspirin kullanımının daha yüksek oranda etkilemesidir. Mide ülser tedavisinde antimikrobiyal ajanların kullanılması duodenal ülserle benzer sonuçlar vermektedir (43).

Mide Kanseri

H. pylori kronik gastrite yol açtığından ve kronik gastritinden mide kanseri gelişmesinde bilinen bir risk faktörü olduğundan bu mikroorganizmanın karsinogeneze rolü göz ardı edilemez. Gelişmiş ülkelerde mide kanseri insidansının azalması *H. pylori* infeksiyonunu sıklığının az olması ile birliktedir.

H. pylori infeksiyonunun epidemiyolojik özellikleri mide kanserine benzer, her iki durumda da prevalans yaşlılarda, siyahılarda, düşük sosyoekonomik düzeyde, çocuklukta kötü yaşam koşullarında yaşayanlarda yüksektir. Ayrıca mide kanseri için risk faktörü olan iki patolojik durum intestinal metaplazi ve atrofik gastrit *H. pylori* infeksiyonu ile genelde beraberdir. *H. pylori* ve mide kanseri ile ilgili yapılan EUROGAST çalışma grubunun bir çalışmasında *H. pylori* varlığının mide kanseri sıklığını 6 kat artırdığı gösterilmiştir (44). Benzer bir araştırmada da akut *H. pylori* infeksiyonu sırasında karsinogeneze için önemli faktörlerden olan hipo veya aklorhidri ile mide suyunda askorbik asid düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (31).

Mide Lenfoması

Çoğu mide lenfoması B lenfositlerinden kaynaklanır ve "mucosa-associated lymphoid tumors" (MALT) diye adlandırılır. *H. pylori* infeksiyonunun bu tümörlerle sıkı ilişkisi vardır ve son çalışmalarda ileri olmayan evrelerde *H. pylori* eradikasyonunun tümör histolojisinde düzelme yaptığı gösterilmiştir (45). Retrospektif biyopsi çalışmalarında MALT lenfomasının %90 *H. pylori* ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Benzer olarak non-Hodgkin mide lenfomalarının da *H. pylori* infeksiyonu ile ilişkisi vardır. Burada patogeneze olarak kronik antijenik stimülasyonun poliklonal lenfoid yanıt oluşturduğu ve bunlardan birisinin neoplastik transformasyona uğradığı düşünülmektedir.

H. pylori ve Kalp Hastalığı

H. pylori seropozitivitesi ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğu ilk defa 1994 yılında Mendall ve arkadaşları (46) tarafından 111 kardiyoloji hastası üzerinde yapılan çalışmada gösterildi. Bu çalışmanın sonuçlarına göre *H. pylori* seropozitif kişilerde koroner kalp hastalığı riski 2.28 kat artıyor idi. Yaş, kardiyovasküler risk faktörleri ve sosyo-ekonomik durum çıkarıldığında bu risk 1.9'a düşüyor idi. Bu konu üzerinde daha sonra birçok yayın yapılmakla birlikte *H. pylori* infeksiyonu ve koroner kalp hastalığı ile toplumda sıklıkla karşılaşıldığından yaş, sosyo-ekonomik düzey, etnik grup gibi birçok faktör rol alabileceğinden bu ilişki çok netleşmemiş olup literatürde giderek destek kaybetmektedir (47-50).

Kaynaklar

1. Marshall BJ. History of the discovery of *Campylobacter pylori*. In: Blaser MJ, ed. *Campylobacter pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*. New York: Igaku Shoin Medical Publishers, 1989: 7-23
2. Köksal F. *Helicobacter pylori*. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1643-7
3. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis* 1990; 161: 626-33
4. Köksal F, Akan E, Sandıkçı M, et al. Üst gastrointestinal endoskopi uygulamalarında *Helicobacter pylori* insidansı. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg* 1990; 20-4
5. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* genus, *H. pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 397-405
6. Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 21
7. Cussac V, Ferrero RL, Labigne A. Expression of *Helicobacter pylori* urease genes in *Escherichia coli* grown under nitrogen-limiting conditions. *J Bacteriol* 1992; 74: 2466
8. Langenberg W, Rauws EAJ, Widjojokusuma A, et al. Identification of *Campylobacter pyloridis* isolates by restriction endonuclease DNA analysis. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 414-87
9. Sly LI, Bronston MA, Browman JP, et al. The phylogenetic position of *Helicobacter nemestrinae*. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43: 386-7
10. Baskerville A, Newell DG. Naturally occurring chronic gastritis and *Campylobacter pylori* infection in the rhesus monkey. A potential model for gastritis in man. *Gut* 1988; 29: 465-72
11. Graham DY, Albert LC, Smith JL, et al. Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 974-80
12. Thomas JE, Gilosan GR, Darboe MK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340: 1194-5
13. Gürol V, Doppl W, Klör HV, et al. Sağlıklı kişilerde *Helicobacter pylori* sıklığı. *Türk Klin Gastroenterol Hepatol* 1995; 6(1): 26-8
14. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Leuy J, Toosy T, Strochan DP, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* sero-

- positivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-7
15. Klein PD, Graham DY, Gaillaur A, *et al.* Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337(80756): 1503-6
 16. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 42-59
 17. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, *et al.* Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501
 18. Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Gut* 1993; 34: 1681-2
 19. EUROGAST Study Group. Epidemiology of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34: 1672-6
 20. Karabiber N, Türet S, Ülker A, Onaran I. Normal popülasyonda *Helicobacter prevalansı*. *Doga Turk J Medical Sci* 1992; 16: 479-82
 21. Beşışık FS. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: epidemiyoloji ve patogenez. *Flora* 1996; 3:160-6
 22. Perez-Perez GI, Olivares AZ, Cover TL, *et al.* Characteristics of *Helicobacter pylori* variants selected for urease deficiency. *Infect Immun* 1992; 60: 3658-63
 23. Paull G, Yardley JH. Pathology of *pylori* associated gastric and oesophageal lesions. In: Blaser MJ, ed. *Campylobacter pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*. New York: Igaku Shoin Medical Publishers, 1989: 73-8
 24. Suzuki M, Miura S, Suematsu M, *et al.* *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am J Physiol* 1992; 263: 6719-25
 25. Kawano S, Tsujii M, Fusamoto IT, *et al.* Chronic effect of intragastric ammonia on gastric mucosal structures in rats. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 33-8
 26. Dial EJ, Hall LR, Romero JJ, *et al.* An explanation for enhanced gastrin response to a meal in patients with *Helicobacter pylori* infection [Abstract]. *Gastroenterology* 1994; 106:(4;2 Suppl): 70
 27. Khulusi S, Mendall MA, Patel P, *et al.* Is there a quantifiable difference in *Helicobacter pylori* infection density between DU and non DU patients? [Abstract]. *Gastroenterology* 1994; 106:(4; 2 Suppl): 70
 28. Leunk RD, Johns PT, David BC, *et al.* Cytotoxic activity broth culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988; 26: 93-9
 29. 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 USA* 1993; 90: 5791-5
 30. Crabtree JE, Wyatt JT, Sobala GM, *et al.* Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993; 34(10):1339-43
 31. Sobala GM, Pignatelli B, Schoroh CJ, *et al.* Levels of nitrite, nitrate, N-nitroso compounds, ascorbic acid and total bile acids in gastric juice of patients with and without precancerous conditions of the stomach. *Carcinogenesis* 1991; 12:193-8
 32. Sobala GM, Schoroh CJ, Pignatelli B. *et al.* High gastric juice ascorbic acid concentrations in members of a gastric cancer family. *Carcinogenesis* 1990; 14: 291-2
 33. Blaser MJ, Chyou Ph, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer. A birth order and sibship size study [Abstract]. *Gastroenterology* 1994; 106: (4; 2 Suppl):53
 34. de Boer WA, Tytgat GN. Search and treat strategy to eliminate *Helicobacter pylori* associated ulcer disease. *Gut* 2001; 48: 567-70
 35. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet* 2003; 362 (9380): 305-15
 36. Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000; 355: 766-7
 37. Lassen A, Hallas J, de Muckadell O. Eradication of *Helicobacter pylori* and use of antisecretory drugs: population based cohort study. *Br Med J* 2003; 327: 603
 38. Dooley CP, Fitzgibbonz PL, Cohen H, *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-6
 39. Shallcross TM, Rathbone BJ, Heatley RV. *Campylobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. In: Rathboze BJ, Heatley RV, eds. *Campylobacter pylori and Gastrointestinal Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989: 155-6
 40. Rokkas T, Pursey C, Uzoochina E, *et al.* Non-ulcer dyspepsia and short-term De-Nol therapy: a placebo-controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori*. *Gut* 1988; 29: 1386-91
 41. Carrick J, Lee A, Hazell S, *et al.* *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer and gastric metaplasia: possible role of functional heterotropic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989; 30: 790-7
 42. George LI, Borady TS, Andrews I, *et al.* Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. *Med J Aust* 1990; 153: 145-9
 43. Graham Dy, Lew GM, Klein PD, *et al.* Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8
 44. The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341:1359-62
 45. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 975-86
 46. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Leury, Toosy T. Relation of H. *pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-9
 47. Kadanalı A, Taşyaran MA, Ertek M, Erol S. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkinin anti-Helico IgG ile araştırılması. *İnfeksi Derg* 2003;17(1): 5-10
 48. Adiloğlu Ak, Nazlı C, Arıdoğan BC, Kinay O, Can R, Ergene O. Aterosklerotik ve sağlam kişilerde *Helicobacter pylori* ve serum C-reaktif protein birlikteliği. *İnfeksi Derg* 2003;17(4): 405-8
 49. Farsek B, Yıldırım A, Akyön Y, *et al.* Detection of Chlamydia pneumoniae and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4408-11
 50. Ameriso SF, Fridman EA, Liugorda FC, Sevlever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001; 32: 385-91