

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca bilimsel desteklerini esirgemeyen ve yoğun çalışmaları arasında tezimin danışmanlığında yardımcı olan Prof. Dr. Fatih Hilmioğlu ve Doç. Dr Bülent Yıldırım başta olmak üzere, İç hastalıkları A.B.D öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Haluk şavlı, Doç. Dr. ismet Aydoğdu'ya tez çalışmalarımnda emeği geçen arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Murat Aladağ, Yrd. Doç. Dr. Melih Karıncaoğlu, Dr. M. Murat Harputluoğlu ve Hakan Harputluoğlu'na, Patoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Uzm. Dr. Esin Atik'e ve Çukurova Üniversitesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fatih Köksal'a, çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. İbrahim Doğan'a, Uzm Dr. Yüksel Seçkin'e, Biyoistatistik bilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Saim Yoloğlu'na, Halk Sağlığı anabilim dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Gülsen Güneş ve Yrd. Doç. Dr. Metin Genç'e, İç Hastalıkları ABD asistan arkadaşlarıma, servis ve endoskopi personelimize, çalışmalarım sırasında benim için en büyük destek olan eşim ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

141585

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

HELİCOBACTER PYLORİ POZİTİF OLGULARDA
CAG A VAC A VARLIĞININ GASTRODUODENAL
LEZYONLARLA İLİŞKİSİ

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

141585

Gastroenteroloji
Uzmanlık Tezi
Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. FATİH HİLMİOĞLU

MALATYA – 2000

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5
<i>HELICOBACTER PYLORININ TANIMI VE YAPISI</i>	5
<i>HELICOBACTER PYLORI 'NIN TARİHSEL GELİŞİMİ</i>	6
<i>HELICOBACTER PYLORI 'NIN EPIDEMYOLOJİSİ VE PREVALANSI</i>	7
<i>HELICOBACTER PYLORI VE PEPTİK ÜLSER</i>	8
<i>HELICOBACTER PYLORI GASTRİTİ</i>	10
<i>NON-ÜLSER DISPEPSİ VE HELICOBACTER PYLORI</i>	11
<i>MİDE LENFOMA , MİDE KARSİNOMA VE HELICOBACTER PYLORI</i>	11
<i>HELICOBACTER PYLORIDE VIRULANSI ETKİLEYEN FAKTÖRLER</i>	13
1. <i>motilite</i>	13
2. <i>Adherence</i>	13
3. <i>Üreaz</i>	14
4. <i>Vakuol yapıcı sitotoksin (VacA)</i>	155
5. <i>Cytotoxin associated gene A (CagA)</i>	166
MATERYAL VE ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	18
BULGULAR.....	20
<i>HASTA KARAKTERİSTİĞİ</i>	20
<i>HASTA TANILARI</i>	20
<i>HELICOBACTER PYLORI POZİTİF OLGULARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI</i>	21
<i>HP POZİTİF OLGULARDA ENDOSKOPIK BULGULARIN DAĞILIMI</i>	21
<i>HP POZİTİF OLGULARDA CAG A POZİTİFLİĞİ</i>	21
<i>HP POZİTİF OLGULARDA VAC A POZİTİFLİĞİ</i>	22
<i>HP POZİTİF OLGULARDA CAG A VACA BİRLİKTE POZİTİFLİĞİ</i>	22
<i>CAG A VARLIĞININ GASTRODUODENAL LEZYONLARLA İLİŞKİSİ</i>	23
<i>CagA ve duodenal ülser</i>	23
<i>CagA ve Gastrik ülser</i>	23
<i>CagA ve Non-ülser dispepsi</i>	24
<i>VACA VARLIĞININ GASTRODUODENAL LEZYONLARLA İLİŞKİSİ</i>	24
<i>VacA ve duodenal ülser</i>	24
<i>VacA ve gastrik ülser</i>	25
<i>VacA ve NUD</i>	25
<i>CAG A VE VACA 'NIN BİRLİKTE POZİTİF OLDUĞU DURUMLARDA GASTRODUODENAL LEZYONLAR</i>	26
<i>GASTRODUODENAL LEZYONLARDA CAG A</i>	26
<i>Duodenal ülser ve CagA</i>	26
<i>Gastrik ülser ve CagA</i>	27
<i>NUD ve CagA</i>	27
<i>GASTRODUODENAL LEZYONLARDA VACA</i>	28
<i>Duodenal ülser ve VacA</i>	28
<i>Gastrik ülser ve VacA</i>	288
<i>NUD ve VacA</i>	299
<i>GASTRODUODENAL LEZYONLARDA CAGAVACA 'NIN BİRLİKTE POZİTİFLİĞİ</i>	29
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ	37
ÖZET	38
REFERANSLAR.....	39

RESİMLER

Resim 1 : Hp'nin mikroskopik görünümü

5

Resim 2 : Hp'nin mukus tabakasına adheransı

14



ŞEKİLLER

Şekil 1: Türkiye’de farklı yaş gruplarında Hp pozitifliği (%)	7
Şekil 2: Peptik ülser etyopatogenezinde rol oynayan nedenler	9
Şekil 3: Cinsiyete göre tanı yüzdeleri	20
Şekil 4: Cinsiyete göre Hp dağılımı yüzdeleri	21
Şekil 5 : Hp pozitif olgularda endoskopik bulguların dağılımı	21
Şekil 6: Hp pozitif olgularda cinsiyete göre CagA pozitifliği yüzdeleri	22
Şekil 7 : Hp pozitif olgularda cinsiyete göre VacA pozitifliği	22
Şekil 8 : Hp pozitif olgularda cinsiyete göre CagAVacA birlikte pozitiflik yüzdeleri	23
Şekil 9 : CagA pozitif ve negatif olgularda duodenal ülser görülme yüzdeleri	23
Şekil 10: CagA pozitif ve negatif olgularda gastrik ülser görülme yüzdeleri	24
Şekil 11: CagA pozitif ve negatif olgularda NUD görülme yüzdeleri	24
Şekil 12 : VacA pozitif ve negatif olgularda duodenal ülser görülme yüzdeleri	25
Şekil 13: VacA pozitif ve negatif olgularda gastrik ülser görülme yüzdeleri	25
Şekil 14 : VacA pozitif ve negatif olgularda NUD görülme yüzdeleri	26
Şekil 15 : CagAVacA’nın birlikte pozitif olduğu durumlarda endoskopik bulgular	26
Şekil 16 : Duodenal ülseri olan ve olmayan olgularda CagA pozitifliği yüzdeleri	27
Şekil 17 : Gastrik ülseri olan ve olmayan olgularda CagA pozitifliği yüzdeleri	27
Şekil 18: NUD’si olan ve olmayan olgularda CagA pozitifliği yüzdeleri	28
Şekil 19 : Duodenal ülseri olan ve olmayan olgularda VacA pozitifliği yüzdeleri	28
Şekil 20: Gastrik ülseri olan ve olmayan olgularda VacA pozitifliği yüzdeleri	29
Şekil 21: Endoskopik bulgulara göre CagAVacA’nın birlikte pozitifliği	30

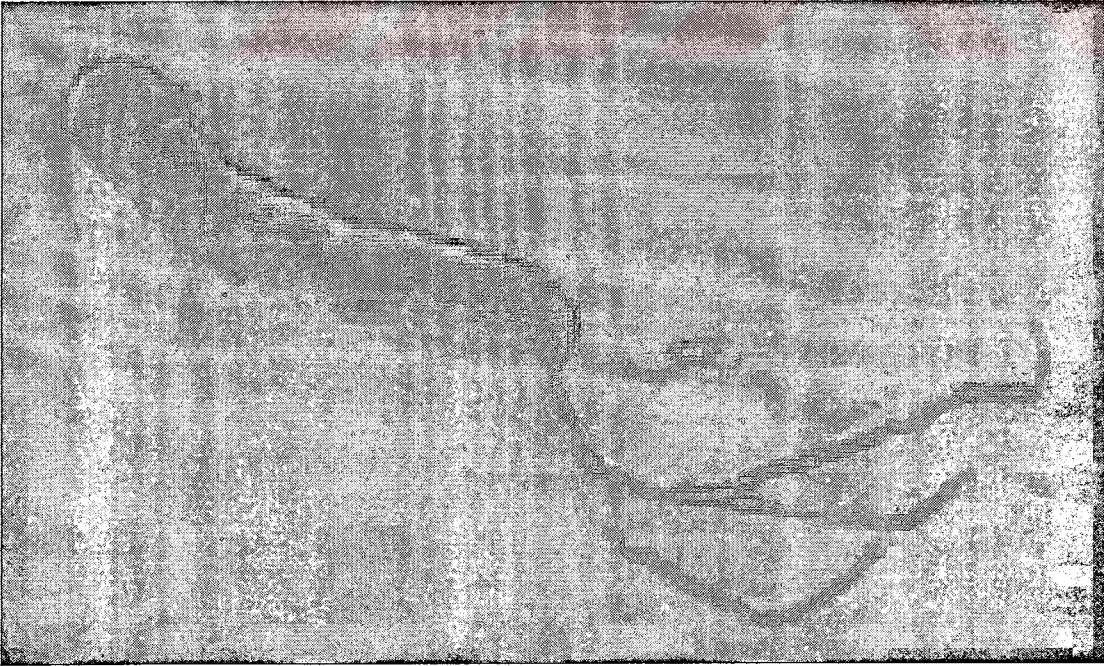
GİRİŞ

1984 yılında Barry Marshall isminde bir araştırmacının mide mukozasında yerleşen bir bakterinin gastrit nedeni olabileceğini göstermesiyle peptik ülser etyopatogenezi ve tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar *Helicobacter pylori* (Hp) olarak adlandırılan bu bakteri ile birlikte olan hastalıklar spektrumuna, duodenal ülser ve kronik aktif gastritle birlikte, gastrik ülser, Malt lenfoması ve gastrik kanseri de eklemiştir. Etyolojide bir infeksiyöz ajanın bulunması tedavi yaklaşımlarında da değişikliğe neden olmuş, ülser ve gastrit tedavisine antibiyotikler dahil olmuştur. *Helicobacter pylori* suşları üzerinde yapılan yoğun çalışmalar sonucunda günümüzde bakteriye ait çeşitli virulans faktörleri belirlenmiş ve bu suşlarla infekte olan bireylerde daha ciddi gastroduodenal patolojilerin geliştiği ileri sürülmüştür. Bu virulans faktörlerinden en iyi bilinen ve bakterinin ülserojenik suşlar ve ülserojenik olmayan suşlar olarak ayrımını sağlayan iki önemli virulans faktörü Cytotoxin associated gen A (CagA) ve Vacuoliting toxin A (VacA)'dır. Kliniğimize dispeptik yakınmalarla başvuran ve özofagogastroduodenoskopi yapılan hastalardan endoskopik biyopsilerinde Hp pozitif bulunan olgularda CagA VacA varlığının gastrik ülser, duodenal ülser ve ülser dışı gastrik lezyonlarla ilişkisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Helicobacter pylorinin tanımı ve yapısı

Hp gram (-) helikal yapıda, spiral şekilli, 0.3-1.0 mikrometre eninde, 1.5-5 mikrometre uzunluğunda ve sahip olduğu 3-6 adet flagella ile hareketli bir bakteridir (Resim 1). Ortam şartları değiştiğinde veya kültür süresi uzadığında sferoid veya kokoid şekle dönerler. Mikroaerofilik şartlarda ve optimum 37 derecede %10 CO₂, %5-70 O₂'li ortamda ürer. Üreaz, katalaz, oksidaz enzim aktivitelerine sahiptir. Bakteri gastrik mukozada 'tight junction' denilen bölgelerden geçerek mukus altına yerleşir. Helicobacter genusunda en az dokuz tür saptanmıştır. Hp, Helicobacter fennelliae (Hf) ve Helicobacter cinaedi (Hc) insanlarda patojendir. Hp üreaz, katalaz, oksidaz pozitifken, Hf ve Hc üreaz negatiftir. Sahip olduğu üreazın üreyi amonyak ve bikarbonata dönüştürmesiyle mide asidinden korunur. Katalaz enzimi sayesinde ise nötrofiller tarafından üretilen oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden korunarak yaşamını sürdürür (1).



Resim 1: HP'nin mikroskopik görünümü

Helicobacter pylori'nin tarihsel gelişimi

İlk kez 1893 yılında Bizzozero memeli midesinde spiral bir mikroorganizmayı gözlemledi (2,3,4). Mikroskopik çalışmalarda incelediği birçok hayvanın gastrointestinal epitelinde yerleşmiş spiroketlerin varlığını bildirdi. İnsan gastrik spiroketleri ilk kez Krienitz ve Luger tarafından gastrik kanserli bir olgunun nekrotik materyalinde ve mide sekresyonunda gösterildi (2,3). Dounges 1939 yılında 242 otopsi materyalinde hematoksilen-eosin ile yaptığı bir histolojik çalışmada vakaların %43'ünde spiroketleri saptadı (2,5). Fitzgerald ve Murphy 1950 yılında Peptik ülser hastalığı ile mukoza sathındaki üreazın aktivitesi arasında ilişki olduğunu gastrektomide alınan parçalarda gösterdiler. 1968 yılında Delluva bazı hayvanlarda midede üreaz bulunmadığını ve bu enzimin bakteriyel orijinli olduğunu ortaya koydu (3,4).

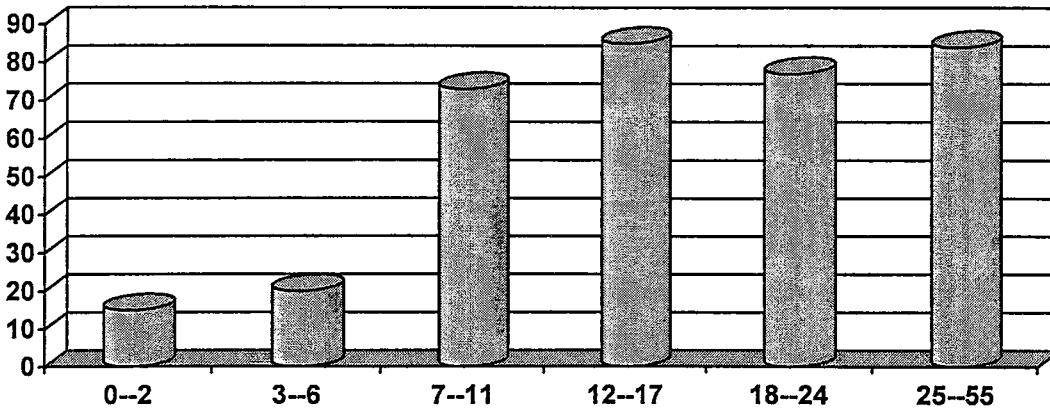
Steer ve Colin Jones 1975'de normal mide mukozasında olmayan fakat mide ülserli olguların %80'inde midede mukus tabakasının altında bulunan gram negatif spiral organizmayı tespit ettiler. Kültürde micro-aerophilic teknik kullanmadıklarından üretemediler. 1982 yılında Robin warren ve Barry Marshall mide biyopsi örneklerinde aktif gastritis saptanan olgularda microaerofilic teknikler kullanarak Camphylobactere benzer fazla miktarda bakteriniyi üretmeyi başardılar. Morfolojik olarak Camphylobacter'e benzediğinden Camphylobacter-like organizm adı verildi. Kimyasal ve ultrastrüktürel yapı yönünden Camphylobacter grubundan farklı idi (2,3). Marshall bu bakteride Koch postulatını kendi üzerinde göstererek gastrit etkeni olduğunu ispatladı (5). 1984 yılında Marshall tarafından Camphylobacter Pyloridis olarak adlandırıldı. 1986'da Langenberg bu bakterinin massif üreaz salgıladığını ortaya koydu. Böylece daha önce mide mukozasında varlığından bahsedilen üreazın da kaynağı saptanmış oldu. Bu mikroorganizmaya 1987'de Camphylobacter Pylori adı verildi . 1989'da Goodwin ve arkadaşları mikroorganizmayı Camphylobacter genusundan tamamen ayırmış, helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edilmesinden dolayı HP ismini vermiştir (4). Daha sonra yapılan çalışmalar HP ile birlikte olan hastalıklar spektrumuna, duodenal ülser ve kronik aktif gastritle birlikte, gastrik ülser, Malt lenfoması ve gastrik kanseri de eklemiştir. Etyolojide bir infeksiyöz ajanın bulunması tedavi yaklaşımlarında

değişikliğe yol açmıştır. Ülser ve gastrit tedavisine antibiyotikler dahil olmuştur. Araştırma safhasında olan aşı çalışmaları ise ümit vericidir (6).

Helicobacter pylori'nin epidemiyolojisi ve prevalansı

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal bakteriyel hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun % 90'dan fazlası gelişmiş ülkelerde ise yetişkinlerin yarısından çoğu, bu bakteri ile enfekte olmuştur (7,8). Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmektedir (10,11,12). HP insidansı gelişmiş ülkelerde yılda %1'den azdır. Gelişmekte olan ülkelerde ise yılda %5-10 arasındadır (11). Gelişmiş ülkeler sanitasyon sorunlarını çözdüğünden, hijyenik yaşam koşullarından dolayı, çocuklarda enfeksiyon nadirdir (11,12). Prevalans ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir ve yaşla birlikte artış göstermektedir (9-15). Gelişmiş ülkelerde asemptomatik erişkin popülasyonda %20-25 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50-90'lara ulaşmaktadır (13). Avrupa'da yapılan araştırmalarda Batı Avrupa topluluklarında prevalans düşük iken, Doğu Avrupa ülkelerinde oldukça yüksek bulunmuştur (15). HP ile enfekte olmada, çocukluk çağı sosyo-ekonomik koşulları belirleyicidir. Hijyen koşulları iyi değilse, aynı odayı yatağı paylaşıyorlarsa, yurt veya yatılı okulda yaşıyorlarsa prevalans yüksektir (11,12).

Ülkemizde çeşitli merkezlerde yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar bulunmakla birlikte Hp pozitifliği yaklaşık olarak 0-5 yaşlarında %14,7- 28, 7-11 yaşlarında %44-72,7, 12-19 yaşlarında %69-84, 19-24 yaşlarında %68-75, 25-55 yaşlarında %72-94 oranlarında bulunmuştur (10,14) (Şekil 1).



Şekil 1. Türkiye'de farklı yaş gruplarında Hp pozitifliği (%)

Hp ile infekte olanların çoğu asemptomatiktir (9). Fakat konakçı ve bakterinin kendisine ait özelliklerine çevresel faktörlerin de katkısı ile çeşitli gastro-intestinal hastalıklar ortaya çıkar (Kronik gastritis, peptik ülser, MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), mide karsinomu). İnfeksiyon yıllarca ya da olguların çoğunda yaşam boyu devam eder. İnfeksiyonu taşıyan olguların bir kısmında uzun yıllar içinde pangastrik atrofi anasidite gelişebilir ve bunlarda da bakteriye uygun ortam kalmadığından infeksiyon ortadan kalkabilir. Bunun dışında spontan kür bugünkü bilgilerimize göre mümkün değildir (11).

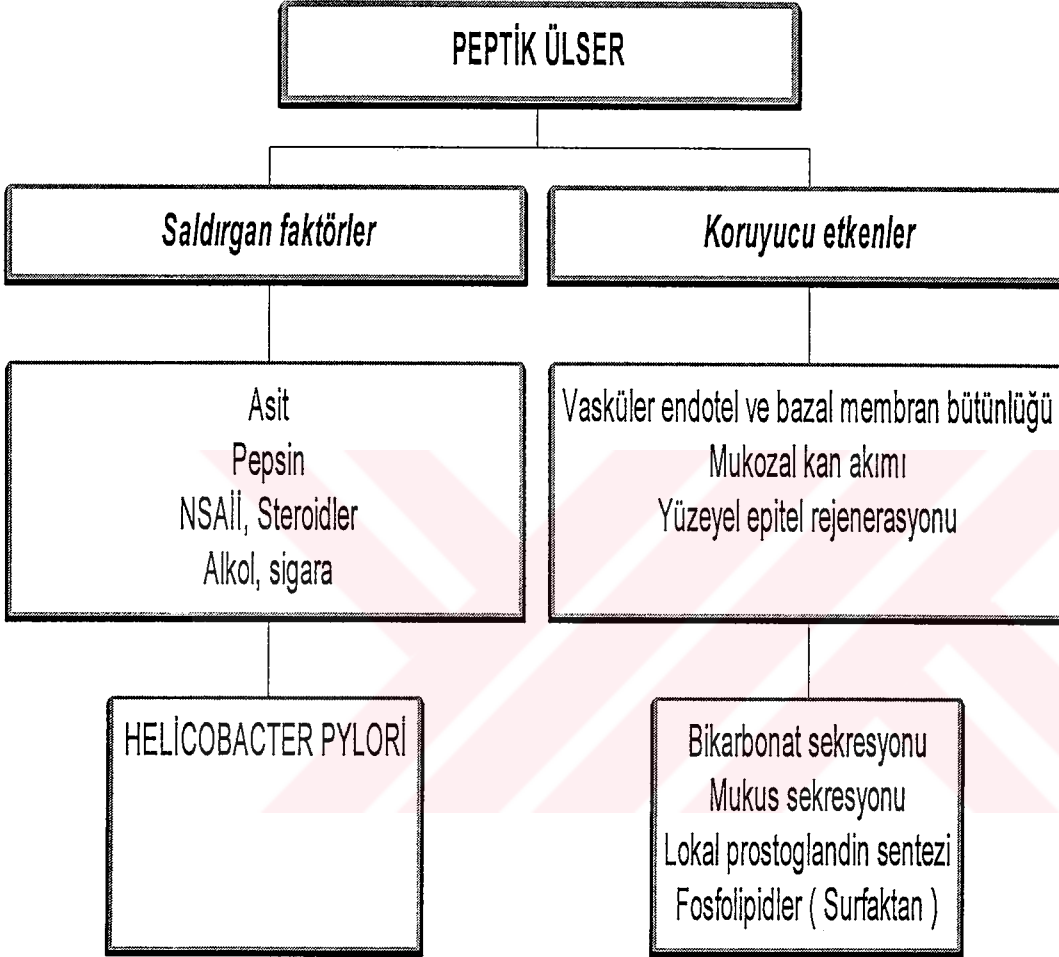
Helicobacter pylori ve peptik ülser

Günümüzde Hp'nin asit ile birlikte ülser etyopatogenezinde rol oynayan en güçlü saldırgan nedenlerden biri olduğu kabul edilmektedir. Peptik ülser hastalığını basitçe mide asiti ile temasta bulunan gastrointestinal mukozada, koruyucu faktörlerin azalması veya saldırgan nedenlerin artması sonucu meydana gelen mukozal zedelenme olarak tanımlarsak (Şekil 2), Hp gerek koruyucu faktörleri azaltmak, gerekse en önemli saldırgan neden olan asit-pepsin'in gücünü artırmak suretiyle peptik ülser neden olur.

Duodenal ülserde Hp +'liği ortalama %90, gastrik ülserde %65 civarındadır (17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada üst gastrointestinal endoskopi için başvuran hastalarda Hp +'liği %86, peptik ülseri olanlarda %91 bulunmuştur (18). Kronik atrofik gastriti olanlarda yapılan çalışmalar, Hp ile infekte olanlarda duodenal ülser gelişme riskinin infekte olmayanlara göre 15 kat fazla olduğu bildirilmiştir (19). Sipponen ve arkadaşlarının geriye yönelik yaptıkları 10 yıllık bir takipte, Hp+ gastriti olan 321 kişinin 34'ünde (%11) duodenal ülser saptanmasına karşın, Hp (-) olanlarda 133 kişiden sadece 1'inde (%1) ülser geliştiği rapor edilmiştir (20).

Cullen ve arkadaşlarının geriye yönelik 25 yıllık bir araştırmasına göre 407 kişilik bir grupta Hp+ kişilerde duodenal ülser oranı %15 iken Hp (-) olanlarda %3 olarak saptanmıştır (21). Bakterinin biyokimyasal özellikleri, bakterinin konakçıda oluşturduğu immün cevap, Hp suşları arasında var olan farklılıklar, Hp'nin gastrin salınmasını artırması, Hp eradikasyonundan sonra nüksün belirgin olarak azalması Hp'nin peptik ülser patogenezinde yer almasını sağlayan özellikleridir. Sitotoksik

cagA pozitif suşlar gastrik mukus hücrelerinden musin sentezinde daha derin inhibisyon yapmaktadırlar. Buradan da CagA pozitif sitotoksin üreten Hp suşlarının musin sentezi üzerindeki daha derin inhibitör etkisinin bu suşların peptik ülser geliştirmesindeki artmış riskten sorumlu faktörlerden biri olabileceği ileri sürülmüştür (114).



Şekil 2. Peptik ülser etyopatogenezinde rol oynayan nedenler.

Bakterinin üreaz enzimi üreyi amonyağa çevirmek suretiyle etrafında bazik bir ortam yaratarak, mide asidine rağmen yaşamını sürdürmesini sağlamaktadır. Bakteri proteaz, fosfolipaz gibi enzimleriyle doğrudan mukus ve epitelde hasar oluşturmaktadır. Ayrıca Hp'nin neden olduğu sitokin artışı ve sonrasında gelişen olaylar epitel hücrelerinin yok olmasına ve epitelyal erozyonlar ve ülserasyonlara neden olmaktadır (22).

Hp'nin peptik ülser oluşturma mekanizmalarından en önemlisi, hipergastrinemi oluşturmak suretiyle abartılı mide asit salgılanmasına neden olmasıdır (23,24,25). Bir çok çalışmada Hp eradikasyonu sonrasında gastrin seviyesinde düşüş olduğu bildirilmektedir (26,27,28). Hp ile peptik ülser arasındaki ilişkiyi kanıtlayan en önemli bulgulardan biri de Hp eradikasyonundan sonra peptik ülser iyileşme oranının çok yüksek ve nüks oranının çok düşük olmasıdır (ortalama %90 sabit ülser iyileşmesi). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, birinci yıl sonunda Hp eradike edilen hastalarda duodenal ülser rekürrensi %9, kontrol grubunda %63, ikinci yıl sonunda Hp eradike edilenlerde %0, kontrol grubunda %80 bulunmuştur (28). Hp eradikasyonundan sonra peptik ülser nüksünde gözlenen bu anlamlı azalma da Hp ile peptik ülser arasındaki nedensel ilişkinin bir başka kanıtıdır (20,21,29,30).

Helicobacter pylori gastriti

Helicobacter pylori genellikle kronik gastrite neden olmaktadır. Kronik gastritin klinik ve patolojik özellikleri ise etyolojinin ve virulansının yanı sıra, kişinin genetik olarak belirlenmiş immun yanıtı ve ilave çevresel faktörlerin etkisinde heterojen bir kimliğe sahiptir (31). CagA pozitifliği gösteren ve VacA s1 genotipine sahip Hp suşlarının daha ciddi gastrit ile ilişkili olduğu, ancak bu virulans faktörlerinin tek başına kapsamlı olarak patogenezi açıklayamadığı bildirilmiştir (109).

Hp mide epitelini örten mukus tabakasına yerleşir (4,31). Her ne kadar fundus mukozasına yerleşebilirse de Hp' ye kolonizasyon için en uygun ortamı antral mukoza sağlar . Hp'nin sorumlu olduğu gastrit olgularında esas olarak antral mukoza tutulur ve hastalık öncelikle mukusu salgılayan antral tip gastrik epiteldedir (Tip B gastrit) (32,33). Nötröfillerin varlığı, epitelial destrüksiyon, aktivite göstergeleridir. Aktivite genellikle B tipi gastrite özgüdür. Nitekim, Hp gastriti erişkinde sıklıkla aktivite ile beraberdir. Çocukta ise lenfonodüler hiperplazi daha ön planda olabilir. Hp gastritine bağlı olarak gelişen atrofi genellikle incisura angularisten (mukozanın en ince olduğu alan) başlayarak her iki yöne yayılan multifokal tarzdadır. A tipi gastritte intestinal ve psödopilorik metaplazi nispeten eşit sıklıkla görülürken, B tipi gastritte atrofi genellikle intestinal metaplazi ile

beraberdır. Bu alanlarda Hp bulunmaz. Özellikle A tipi gastritte fundus ve antral mukozada endokrin hücre hiperplazisi görülebilir (32-34).

Non-ülser dispepsi ve Helicobacter pylori

Üst gastrointestinal yolda, egzersizle ilişkisiz, herhangi bir lokal veya sistemik lezyon bulunmaksızın, 4 hafta veya daha uzun süreli, üst abdominal veya epigastrik ağrı, yanma, bulantı, kusma, dolgunluk hissi vb. semptomların bulunması non-ülser dispepsi (Nud) olarak tanımlanmıştır (35). Nud dispepsinin tüm toplumdaki nokta prevalansı %7-41 oranında verilmektedir. İnsidansı ise %6-8 oranındadır. Tüm toplumun %1'i yılda en az bir kez nud nedeniyle doktora başvurmakta ve bunların %98'i reçete almaktadır (36,37). Pratisyen hekime başvuran kişilerin %69'u Nud'li iken gastroenterologa başvuruların da %15-30' unu aynı sorun oluşturmaktadır (38).

Nud'li hastalarda Hp prevalansı benzer yakınması olmayanlardan daha sıktır. Hp prevalansının düşük olduğu gelişmiş ülkelerdeki Nud'li hastalar ve çocuklarda Hp prevalansı kontrollere göre yüksek bulunmaktadır (35). Hp infeksiyonuna spesifik bir semptom tanımlanamamıştır. Semptomların nonspesifik oluşunu Hp'nin farklı suşlarına ve farklı host yanıtına bağlayanlar da vardır (37,38). Nud'li hastalarda Hp eradikasyonu sonrası dispeptik semptomların azaldığı bildirilmiştir ancak bunun tersi görüşlerde bildirilmiştir. Her Nud'li hastada Hp eradikasyonu gereksizdir. Semptomları antiasit, H2 reseptör antagonisti ile tedaviye rağmen devam eden hastalarda ve özellikle ülsere benzer dispepside Hp eradikasyonu yapılabilir. Çok sık görülen bir durum olan Nud'li hastaların tümünde Hp aranması yararına göre pahalı bir yöntemdir. Fonksiyonel dispepside henüz semptomatik tedavi dışında tedavi alternatifi kısıtlıdır (36-38).

Mide lenfoma , mide karsinoma ve helicobacter pylori

Hp midede normalde bulunmayan lenfoid doku ve folliküllerin oluşumuna (MALT) yol açarak low-grade MALT lenfoma oluşumuna neden olabilmektedir. Isaacson 450 Hp gastritli vakanın 125'inin mide biyopsilerinde lenfoid folikül gelişimi saptarken (39), Genta Hp gastritli vakaların tümünde midede mukozal lenfoid doku gelişimini göstermiştir (40). Hp gastritinin midede MALT lenfoma

patogenezindeki etkisini kuvvetle destekleyen bulgular mide MALT lenfoma vakalarının %92'sinde Hp infeksiyonunun bulunması (41,42) ve Hp eradikasyonu ile, Hp gastriti ile birlikte bulunan MALT lenfoma vakalarında lezyonlarda tamamen kürün gösterilmesidir (39,43,45).

Düşük gradeli MALT lenfoma vakalarında biopsi örneklerinden elde edilen lenfoma hücrelerinin invitro Hp mikroorganizmalarına verdikleri immün cevap incelendiğinde, büyük çoğunluğu B hücrelerinin oluşturduğunu kültür ortamında bu hücrelerde aktivasyon ve proliferasyon izlenmiştir (44). Medikal tedaviyle Hp eradikasyonu sonucunda, mide MALT lenfoma vakalarında klinik, morfolojik ve endoskopik olarak sağlanan olumlu yanıtın, Hp mikroorganizmalarının T hücreleri üzerine olan etkisinin ortadan kaldırılarak, dolaylı olarak B lenfositlerin monoklonal proliferasyonunun durdurulması sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu veriler ışığında konu ile ilgili araştırmacılar arasında düşük gradeli mide MALT lenfomalarında diğer tedavi yöntemlerine (cerrahi, kemoterapi) yönelmeden önce Hp eradikasyonunun yapılması için fikir birliği oluşmuştur (43,45).

Hp mikroorganizmalarının mide kanser gelişiminde prekürsör bir lezyon olan kronik atrofik gastrite ve intestinal metaplaziye neden olması Hp mikroorganizmalarının mide kanseri patogenezindeki muhtemel rolünü gündeme getirmiştir (46). Yapılan çalışmalarda, Hp +'liği Personnet ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubunda %61, mide kanseri vakalarında %84 Nomura'nın araştırmasında da kontrollerde %76 iken mide kanseri olgularında %94 olarak saptanmıştır (42,47). Avrupa mide çalışma grubunun (The Eurogast Study Group), 13 ülkede 17 toplum grubunda yaptığı araştırmada Hp seropozitivite prevalansı ile mide kanser insidans ve mortalitesi arasında da korelasyon bulunmuş ve Hp infeksiyonunun mide kanser gelişme riskini ortalama 6 kat artırdığı saptanmıştır (48). Tüm bu ve benzeri çalışmalara dayanarak 1994 yılında International Agency for Research on Cancer gastrik adenokarsinoma için Hp'yi tip 1 karsinojen olarak deklare etmiştir (49).

Helicobacter pyloride virulansı etkileyen faktörler

1.Motilite

Flagellar motilite Hp'nin penetrasyon yeteneğini, kolay hareket yeteneğini ve gastrik mukozayı çevreleyen visköz tabaka içine kolonize olmasını sağlayan esansiyel bir gereksinimdir. Bu güçlü flagella Hp'ye E.coli'den önemli derecede daha fazla motilite yeteneği sağlamaktadır (50). Flagellanın yapısal özellikleri yoğun olarak çalışılmış olmasına ve gastrik mukusta kolonizasyon ve hp virulansı için büyük önemi olduğunun bilinmesine rağmen, düzenleyici mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Hp hücreleri camphylobacter genusundan farklı olarak çok sayıda tek kutuplu demet halinde sarılmış flagellaya sahiptirler, buda bakterinin gastrik mukus tabakası içerisine mukolitik enzimlerinin de yardımıyla girmesini sağlamaktadır(51).

Hp bakterinin bir ucunda bulunan ve 3'ten 6'ya kadara varan flagella demetleriyle yüksek derecede motilite yeteneğine sahiptirler (52). Her bir filamanı saran ve tabaka halinde olan membran kılıf, içerdiği protein, lipid, ve lipopolisakkaritleriyle filamanları gastrik lümendeki gastrik asidin çevresel etkilerinden korur. Flagella filamentinin fla E geni adı verilen bir gen tarafından kodlanan fla A ve flaB olarak adlandırılan iki subüniti vardır. Bu iki subünitin amino asid dizininde farklılık olması nedeniyle farklı fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir. fla A geninin flagellanın major komponenti, flaB geninin ise minör komponenti olduğu belirlenmişse de Hp'nin tam motilitesi için her ikisinde gereklidir (53).

2.Adherence

Hp'nin konağını infekte edebilmesi için mutlaka midenin mukus salgılayan gastrik epitelyal hücrelerine adhere olabilme yeteneği olmalıdır (resim 2). Epitele adherasyon yeteneği olmayan bakteri yüzey hücreleri ve mukus tabakası tarafından dökülerek uzaklaştırılma eğilimindedir (54). Kolonizasyon için gerekli herhangi bir adherans faktörü kanıtlanamamasına rağmen, flagella tabakasının dış membranında bulunan HpA proteini denilen bir lipoprotein (55), Lewis histoblood grup antijeni (A ve B kan grubunda, 0 kan grubuna göre Hp reseptörlerinden yararlanım daha düşük) (54) gibi olası faktörler ileri sürülmüştür. Laminin, hemaglütininler, HeLa hücreleri,

gangliosidler ve diğler extraselüler matrix proteinleri diğler olasılıkları oluşturmaktadırlar(56).



Resim 2. Hp'nin mukus tabakasına adheransı

3. Üreaz

H.pylori büyük miktarlarda üreaz içermektedir. Bu enzim toplam hücre proteininin yaklaşık %5-6'sıdır ve 550 kDa'luk bir metalloenzimdir. Katalitik aktivitesi için her bir 6 aktif bölgesi için iki nikel iyonuna ihtiyacı vardır. (68). Bu enzim üreyi amonyak ve karbondioksit hidrolize ederek Hp'nin mide asit ortamından etkilenmeden yaşamını sürdürmesine yardımcı olur. (69) . Hp asidofil olmadığı için düşük pH derecelerinde yaşayamaz. Gastrik mukozal hücreler içinde ve çevresinde amonyak bulunması bakteriye çevresindeki asidi nötrale ederek ve lokal pH'ı yükselterek yaşama imkanı tanır. Aklorhidri ve nötral pH bakterinin mukus tabakasını oyararak gastrik epitel içerisine ilerlemesini ve kendisine yaşayacak ve daha fazla hasar oluşturabilecek uygun ortamı oluşturmasını sağlar. Bundan dolayı başlangıç gastrik kolonizasyonu için üreaz aktivitesi esansiyeldir, fakat kolonizasyonun devamı için gerekmez (70).

4. Vakuol yapıcı sitotoksin (VacA)

Helicobacter pylori'nin toksijenik ve toksijenik olmayan suşlar olarak bölünmesini de sağlayan önemli bir özelliğidir. İmmunohistokimyasal olarak veya PCR ile tesbit edilebilmektedir. Hp suşlarında bu genin bulunma oranları yapılan çalışmalarda % 31-89 arasında bildirilmiştir (78,82,101) . Vakuolizasyon yeteneğine sahip toksin salgılayan suşlar Tox + olarak adlandırılmıştır. Tox + ve tox – suşlardan derivate edilen Vac A proteinlerinin amino terminalindeki ve merkez kısımlarındaki sekans farklılıkları gözlenmiştir. (57). Moleküler çalışmalarda Vac A geni iki farklı formdan biri ile karşımıza çıkmaktadır ; Tip 1 ve Tip 2. Vakuolizan (Vacuolizing) toksin üreten suşlar Tip 1 VacA'ya toksin üretmeyen suşlar ise tip 2 VacA' genine sahiptirler (58). Vac A geni tarafından yapılan 87 Kda ağırlıktaki bu protein hücrelerde vakuolleşmeye yol açmaktadır. Hp suşlarının %50-60'ı bu aktiviteye sahiptir. Sitotoksin üretme yeteneğinde olan suşlar artmış mukozal hasar ciddiyeti ile ilişkili görünmektedir, duodenal ülserlilerin %66'sında, gastrik ülserlilerin %65'inde tesbit edilirken non ülser dispepsililerin yalnızca %38'inde bulunmuştur. (59). Proteinin büyüklüğündeki değişiklikler gen içindeki tekrarlayan sekansların sayısının değişkenliğine bağlıdır. VacA denatüre edici durumlarda 90 kDa'luk bir protein gibi hareket ederken denatüre edici olmayan durumlarda 1000kDa'luk bir kompleks gibi hareket eder (göç eder) (60).

VacA'nın sitotoksik aktivitesinin asidik kondisyonlar altında, yeteri kadar arttığı gösterilmiştir. VacA nötralizasyon sonrası pH'ı 1,5-5,5 arasında olan asidik solusyonlara kısa süreli bir maruziyet ile güçlü şekilde aktive olmaktadır. Membran etkileşimi sıklıkla düşük pH'a bağlıdır. Aktif hale gelmiş vacA pH 1,5'e ve pepsine dirençlidir . Düşük pH'ın tetiklediği aktivasyon çok hızlıdır ve bir yapısal değişiklikle beraberdir. Beta yapısında hatırı sayılır bir artma olurken alfa heliks yapısında azalma olmaktadır. VacA birkez aktive olunca nötral pH'ta aktivitesini korur ve uzun süre devam ettirir (61). Bu da üreaz tarafından üretilen temel çevre için faydalıdır. Oligomerik VacA yapısının kaybolması önceden korunmuş halde olan hidrofobik bölgelerin yüzeyinin korunmasız kalmasıyla sonuçlanır. Böylece asidifiye VacA daha hızlı bir şekilde membranlara bağlanabilir ve penetre edebilir. Hp, mukus tabakasının derinlerinde 7'ye ulaşan, mukus tabakasının lümenal yüzeylerinde ise 2'ye düşen pH kondisyonlarına dayanabilen ve böylece insan midesinde ikamet eden

yeğane bakteridir. Böylece Vac A asidik pH'a maruz kalabilmekte ve hedef hücreyle kontakt kurmadan veya içine girmeden etkisini gösterebilmektedir. Peptik ülser hastalığında VacA'nın özel bir sinyal sekansı olup olmadığına yönelik çalışmalar yapılmıştır. 59 farklı Hp izolatının karakterize edilmesi Hp'de VacA sinyal sekansının üç farklı ailesinin (s1a, s2b ve s2) ve iki farklı middle bölge allel ailesinin varlığını göstermiştir(m1 ve m2) (57). Tox + Hp suşları s1a/m1 tipte sitotoksin ve ek olarak aktif sitotoksinin karboksi terminal ucuyla hafif benzerlikler bulunan üç büyük protein içermektedirler (62). VacA'nın intrasellüler ekspresyonu hücre vakuolizasyonu ile sonuçlanır. İn vivo olarak salınan toksinin miktarı henüz bilinmemektedir. Vac A tarafından meydana getirilen ürünler ayrıca mukozal hasarı önleyen, gastrik mukozal hücre proliferasyonunu engelleyebilmekte, dolayısıyla doku hasarına neden olmaktadır(59).

5.Cytotoxin associated gene A (CagA)

Hp için, yakın zamana kadar en önemli virulans faktörü ve ciddi gastroduodenal hastalık riski için bir işaretleyici olabileceği düşünülen bir gen dir. Cag A geninin büyüklüğü ve sahip olduğu protein değişik suşlarda farklılıklar göstermektedir. Bu gen içindeki bölgelerin duplikasyonuna bağlıdır. Çalışmalar göstermiştir ki 128 kDa'luk bu molekül sitotoksik aktiviteden yoksundur ve bu sitotoksite CagA antijeni ile çapraz reaksiyon vermeyen 87 kDa'luk bir fraksiyonu ile ilişkilidir. Buda cagA proteininin bir sitotoksin olmadığını fakat onunla bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bu protein cytotoxin associated gene A olarak adlandırılmıştır (63). Gen yapısında oldukça korunaklı bir 5' bölgesi mevcuttur. Proteinin büyüklüğündeki varyasyon 3¹ bölgesindeki sekans tekrarlarının değişken sayılarına bağlıdır (64). 3¹ bölgesindeki sekans tekrarlarının biyolojik önemi bilinmemektedir. Bu tekrarlar muhtemelen konak immün yanıtında bir rol oynamaktadırlar (65).

cag Pathogenicity Island

CagA bulunduran suşlarda tanımlanan iki gen duodenal ülser hastalığında patolojiye yol açan bir role sahiptir. Bu genler picA (cagC ve cagD) ve picB (son dönemde cagE olarak adlandırıldı) genleridir. Pic B geni artmış duodenal ülser insidansı ile ilişkilidir ve ayrıca epitelyal hücrelerde bir proinflamatuvar ajan olan interleukin-8 salınımını indüklemektedir (59). CagA, picA ve picB genleri Hp

DNA'sının 40 Bp'lik bir bölümünde bulunmaktadırlar. Bu bölge iki kısma ayrılmıştır; cagI ve cagII ve bu yapı cag Pathogenicity island olarak adlandırılmıştır (66). Bu adacık Hp'nin virulans faktörlerinin hücre dışı kompartmanına ihracıyla ilişkili olduğu varsayılan bir Hp sekresyon sistemini kodlamaktadır. Hp'nin genetik transferi için bu adacık muhtemelen gereklidir. DNA sekans incelemeleri ayrıca cag pathogenicity adacığında bulunan genlerin VacA'yı da içeren birçok Hp proteininin sekresyonundanda rol alan bir sekresyon sisteminide kodladığını göstermiştir (67). Bu DNA fragmanı sadece hastalıkla ilişkili (Tip I) suşlarda mevcuttur. 1990'li yılların başlarında tüm Hp suşlarının bu 128 kDa'luk proteine sahip olmadığı açıklık kazanmıştır. (66). Benzer olarak cagA geni olmayan suşlar aynı zamanda Vac A'yı da üretememektedir. Çalışmalar CagA taşıyan Hp suşlarının midede daha iyi kolonize olabildiklerini göstermiştir (58). CagA, VacA ve ülser hastalığı arasındaki ilişkiden dolayı cagA geni ve ürünü olan proteinlerin mikroorganizmanın virulansı için esas olan VacA'nın varlığı için bir indikatör olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte duodenal ülser hastalarından izole edilen suşların %17'sinde bu genin bulunmaması virulansın olmadığı anlamına gelmez. (59). CagA geni immüno blot, ELİSA ve PCR yöntemleriyle tesbit edilebilmektedir. Özet olarak cagA proteini değişik büyüklükte olabilen ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir immünojenik antijendir. (65). Bu antijenin onu ilginç kılan bir özelliğide insanda yüksek immünojenitesi ve gastroduodenal hastalıklarda özellikle duodenal ülserdeki antikör korelasyonudur. Günümüzde CagA'nın ciddi gastroduodenal hastalıklar için bir belirleyici olma özelliği tartışmalıdır. Bugüne kadar dünyanın değişik bölgelerinden yapılan çalışmalarda Hp pozitif olguların %34-95'inde CagA geninin bulunduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda CagA ciddi gastroduodenal patolojilerle, özellikle duodenal ülser ile ilişkili bir risk faktörü olarak bildirilmişse de (78-87), diğer birçok yayında da ciddi gastroduodenal hastalıklarda ve NUD'de görülme sıklığı arasında farklılık bulunmadığı ve genel bir risk faktörü olamayacağı bildirilmiştir (88-99).

MATERYAL VE ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışma grubu İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine dispeptik yakınmalarla başvuran ve özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılan ve kanser dışı endoskopik bulguları olan hastalar arasından randomize olarak seçildi. 64 erkek, 78 kadın toplam 142 hastadan %10'luk xylocain ile boğazın lokal anesteziinden sonra Olympus GIF XQ 230 marka videogastroskop ile ÖGD sırasında antrumdan ve korpustan ikişer adet biyopsi örneği alındı. Her biyopsi öncesi biyopsi forsepsi önce glutraldehit solusyonu ardından steril serum fizyolojik ile yıkandı. Alınan biyopsi örneğinin ikisi formol solusyonuna konularak patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. %10'luk formalin ile tesbit edilmiş biyopsi örnekleri artan derecede alkol dehidrasyonu, ksilolde şeffaflandırma ve parafine gömme işlemi ile bloklanarak rotary mikrotomla 5'er mikronluk seri kesitler alındıktan sonra giemsa ile boyanarak Helicobacter pylori mikroorganizması saptandı. Hp+ saptanan 107 olgunun diğer iki biyopsi örneği %20 dextroz solusyonu içerisinde PCR (CagA VacA) çalışması için mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılırken, Hp- saptanan 35 olgu çalışmadan çıkarıldı. Hp+ olgular endoskopik tanılarına göre üç gruba ayrıldı. 1.grup; Duodenal ülseri olan olgular, 2. grup gastrik ülseri olan olgular ve 3. Grup duodenal veya gastrik ülseri olmayan olgular (Non ülser dispepsi = Gastrit vd. endoskopik bulgular) dan oluşturuldu. Hp + saptanan 107 olgudan alınmış olan biyopsi materyalleri PCR çalışması için gereken sayıya ulaşınca kadar , -20 derecede muhafaza edildi. Deepfreezede toplanan doku parçaları üzerindeki transport besiyeri dökülüp üzerine 100-200 Ml lysis tampon konuldu. (10mM Tris, Cl. 0.1 M EDTA. %0,5 SDS, 100-200 Mik/ml proteinaz K). Örnekler üzerine lysis tampon konup 52 derecede 2 saat termal cyler' da tutuldu. Üzerine 100 Mikl phenol kloroform izoamil alkol (25: 24:1) solusyonu ilave edildi vortekslendi. 5000 devirde 5 dk santrifüj edilip üst kısmı alındı. Alınan kısım kadar kloroform izoamil alkol (24:1) solusyonu ilave edildi. Tekrar vortekslenip aynı süre ve devirde santrifüj edildi. Üst kısım alındı, alınan hacmin 2,5 katı % 70'lik soğuk etanol ilave edilip -2 dereceye kaldırıldı (1 gece). Ertesi gün 13.000 devirde 15 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılıp pellet TE buffer veya 1x PCR ile homojenize edildi. Daha sonra aşağıdaki mix solusyonu hazırlandı.

2 Mikl dNTP mix

1 Mikl primer I

1 Mikl Primer II

1 Mikl Taq polimeraz

4,5 Mikl 10xPCR buffer

35 Mikl distile su

0,5 Mikl MgCl

toplam 45 mikl üzerine 5 Mikl DNA ekstraksiyonundan konup, termal cyclerde aşağıdaki programda inkübe edildi.

94 derecede 4 dk

94 derecede 1 dk

52 derecede 1,30 dk 2,3,4 - 35 siklus

74 derecede 2 dk

74 derecede 5 dk

CagA primerleri

5' - GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG-3'

5' CTGCAAAAGATTATTTGGCAAGA-3' 349 BPLİK FRAGMENT

Amplifiye edilmek üzere dizayn edilmiş

Vac A primerleri

5' - CCGAAGAAGCCAATAAAACCCCAG-3'

5' - CAAAGTCAAACCGTAGAGCTGGC- 3'

467 bplik bölge hedeflenmiştir. (414-886)

yukarıda bahsedilen işlemler sonrasında elde edilen verilerin İstatistiksel değerlendirmesinde normal x^2 analizi ve Fischer'in exact x^2 analizi kullanıldı.

BULGULAR

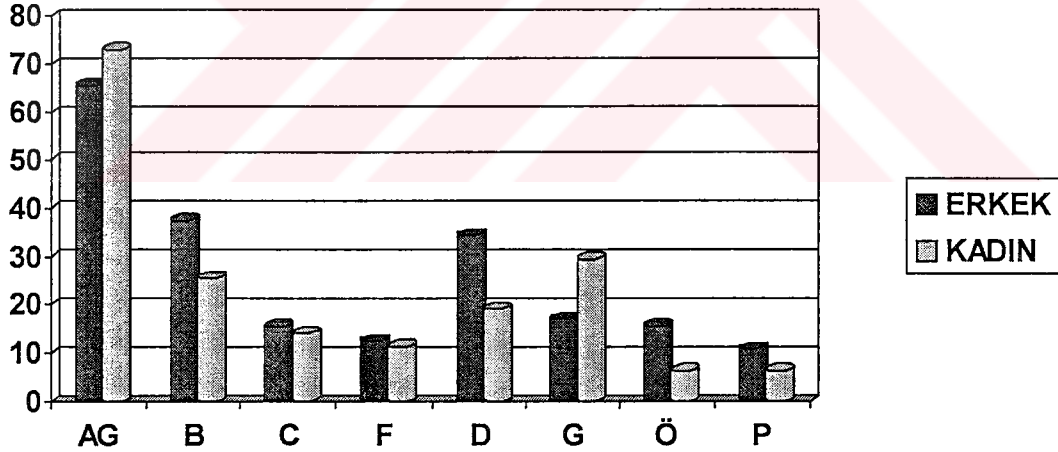
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Gastroenteroloji Kliniğine dispeptik yakınmalarla başvuran ve ÖGD yapılan hastalar arasından seçilen 37 DU, 34 gastrik ülser ve 71 NUD li toplam 142 hastadan antral biyopsi örneği alınarak HP pozitifliği için histolojik inceleme ve CagA VacA için PCR yapıldı.

Hasta Karakteristiği

Çalışmaya katılan toplam 142 hastanın; 64'ü erkek (%45,1), 78'i kadını (%54,9). Hastaların yaş ortalaması 44,8 (15-87) idi.

Hasta tanıları

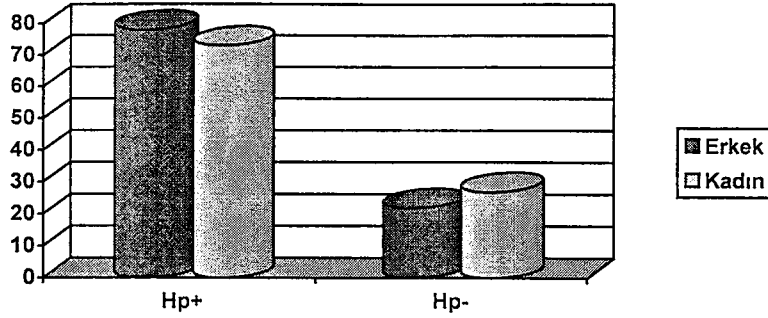
Hastaların 99'unda antral gastrit (%69.7), 21'inde korpus gastrit (%14.8), 17'sinde fundal gastrit (%12), 12'sinde pangastrit (%8.5), 34'ünde gastrik ülser (%23,9), 37'sinde duodenal ülser (%26.1), 15'inde özofajit (10.6), 44'ünde bulbit (%31) saptandı (Şekil 3). Hastaların çoğunda iki veya daha fazla endoskopik tanı biraradaydı.



Şekil 3. Cinsiyete göre tanı yüzdeleri. AG; antral gastrit, B; bulbit, C; korpus gastrit, P; pangastrit, D; duodenal ülser, F; fundal gastrit, G; gastrik ülser, Ö; özofajit.

Helicobacter pylori pozitif olguların cinsiyete göre dağılımı

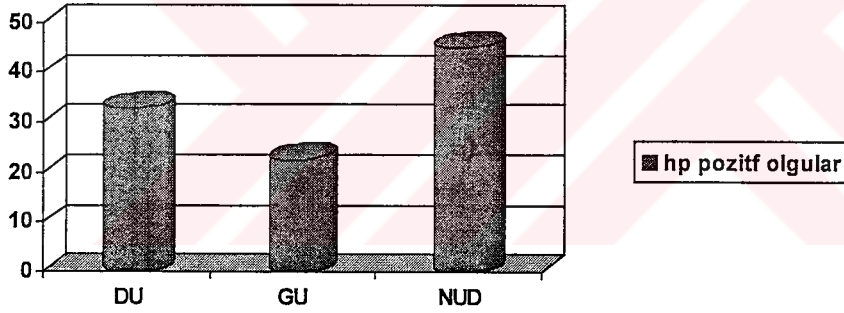
142 hastanın 107'sinde helicobacter pylori pozitif idi (% 75,4). 64 erkek hastanın 50'sinde (%78,1), 78 kadın hastanın 57'sinde (%73,1) Hp pozitif.



Şekil 4. Cinsiyete göre Hp dağılımı yüzdeleri.

Hp pozitif olgularda endoskopik bulguların dağılımı

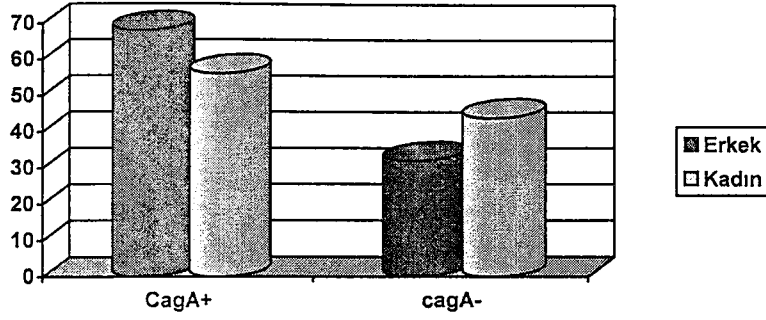
Hp pozitif 107 olgunun 35'inde DU (%32,7), 24'ünde GU (%22,4) saptanırken, 48'inde ülser dışı lezyonlar NUD saptandı (%44,9).



Şekil 5. Hp pozitif olgularda endoskopik bulguların dağılımı.

Hp pozitif olgularda Cag A Pozitifliği

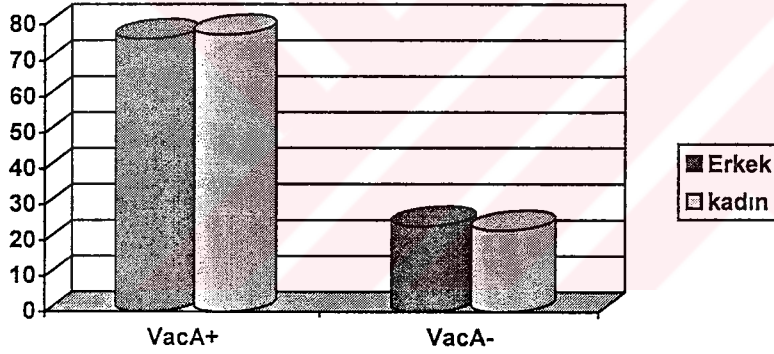
107 Hp pozitif olgunun 66'sında Cag A pozitif bulundu (%61,7). Hp pozitif olgularda erkeklerin 34'ünde (%68), kadınların 32'sinde (%56,1) Cag A pozitif.



Şekil 6. Hp pozitif olgularda cinsiyete göre CagA pozitifliği yüzdeleri.

Hp pozitif olgularda Vac A pozitifliği

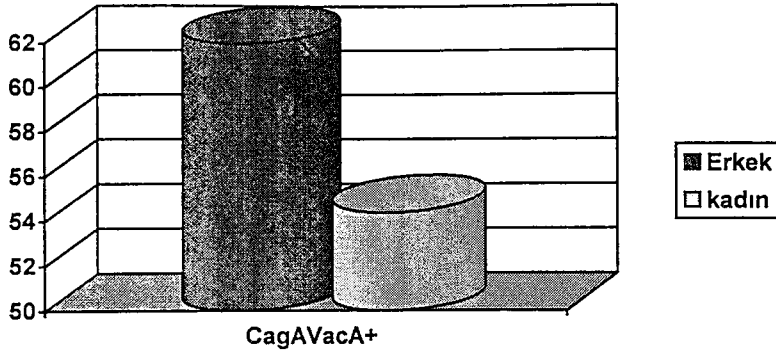
Hp pozitif 107 olgunun 82'sinde Vac A pozitif tesbit edildi (%76,6). Hp pozitif olgularda erkeklerin 38'inde (%76), kadınların 44'ünde (%77,2) Vac A pozitifliği.



Şekil 7. Hp pozitif olgularda cinsiyete göre VacA pozitifliği yüzdeleri.

Hp pozitif olgularda CagA VacA birlikte pozitifliği

Hp pozitif 107 olgunun 62'sinde CagA ve Vac A birlikte pozitif tesbit edildi (%57,9). Hp pozitif olgularda erkeklerin 31'inde (%62,0) kadınların 31'inde (%54,4) CagA ve Vac A birlikte pozitif bulundu.

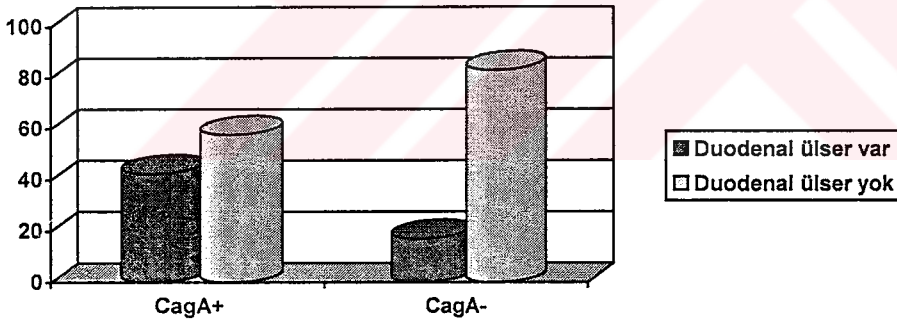


Şekil 8. Hp pozitif olgularda cinsiyete göre CagAVacA birlikte pozitiflik yüzdeleri.

Cag A varlığının Gastroduodenal lezyonlarla ilişkisi

CagA ve duodenal ülser

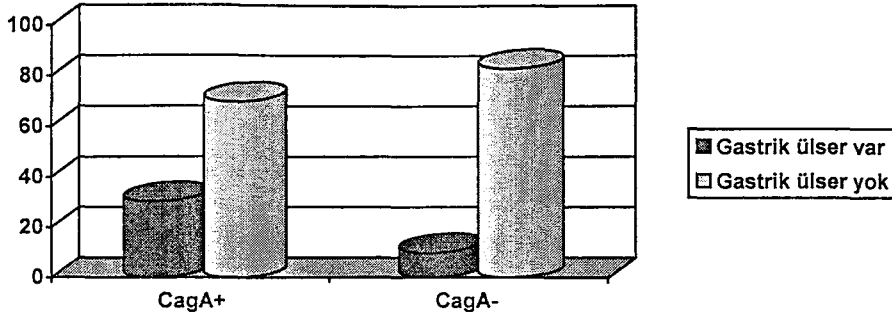
Hp pozitif 107 olgudan CagA pozitif saptanan 66 olgunun 28'inde (%42,4) duodenal ülser gözlenirken, 38'inde (%57,6) duodenal ülser gözlenmedi. CagA negatif 41 olgunun 7'sinde (%17,1) duodenal ülser var, 34'ünde (%82,9) yoktu. CagA pozitif ve negatif olgularda duodenal ülser görülme sıklığı arasındaki farklılık CagA pozitif olgular lehine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$).



Şekil 9. Cag A pozitif ve negatif olgularda duodenal ülser görülme yüzdeleri.

CagA ve Gastrik ülser

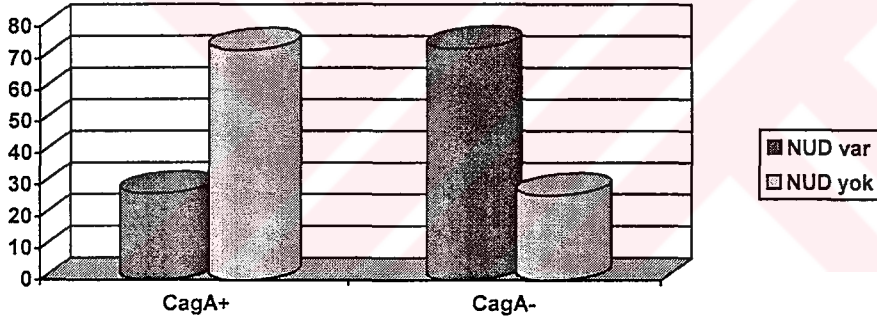
Hp pozitif 107 olgudan Cag A pozitif saptanan 66 olgunun 20'sinde (%30,3) gastrik ülser gözlenirken, 46'sında (%69,7) gastrik ülser gözlenmedi, CagA negatif 41 olgunun 4'ünde (%9,8) gastrik ülser var, 37'sinde (%90,2) yoktu. CagA pozitif ve negatif olgularda gastrik ülser görülme sıklığı arasındaki farklılık CagA pozitif olgular lehine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,02$).



Şekil 10. Cag A pozitif ve negatif olgularda gastrik ülser görülme yüzdeleri.

CagA ve Non-ülser dispepsi

Hp pozitif 107 olgudan Cag A pozitif saptanan 66 olgunun 18'inde (%27,3) NUD gözlenirken, 48'inde (%72,7) NUD gözlenmedi, CagA negatif 41 olgunun 30'unda (%73,2) NUD var, 11'inde (%26,8) yoktu. CagA pozitif ve negatif olgularda NUD görülme sıklığı arasındaki farklılık CagA negatif olgular lehine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$).



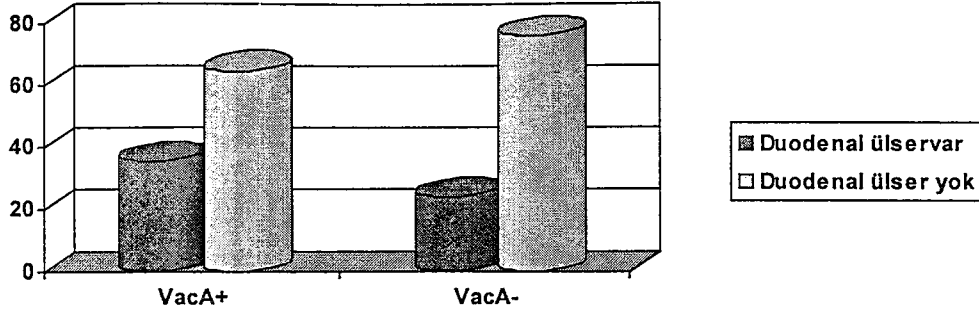
Şekil 11. Cag A pozitif ve negatif olgularda NUD görülme yüzdeleri

VacA varlığının Gastroduodenal lezyonlarla ilişkisi

VacA ve duodenal ülser

Hp pozitif 107 olgudan Vac A pozitif saptanan 82 olgunun 29'unda (%35,4) duodenal ülser gözlenirken, 53'ünde (%64,6) duodenal ülser gözlenmedi, VacA negatif 25 olgunun 6'sında (%24) duodenal ülser var, 19'unda (%76) yoktu. VacA pozitif ve negatif olgularda duodenal ülser görülme sıklığı arasındaki farklılık

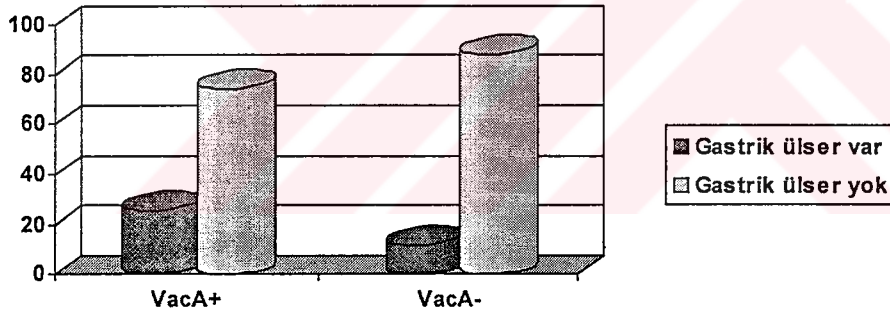
istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 12. Vac A pozitif ve negatif olgularda duodenal ülser görülme yüzdeleri.

VacA ve gastrik ülser

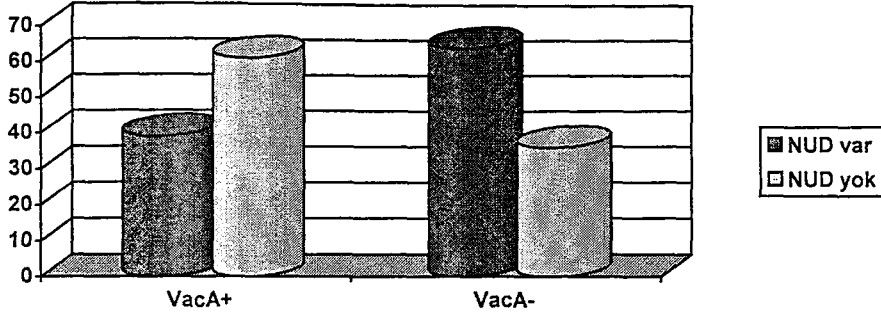
Hp pozitif 107 olgudan VacA pozitif saptanan 82 olgunun 21'inde (%25,6) gastrik ülser gözlenirken, 61'inde (%74,4) gastrik ülser gözlenmedi, VacA negatif 25 olgunun 3'ünde (%12) gastrik ülser var, 22'sinde (%88) yoktu. VacA pozitif ve negatif olgularda gastrik ülser görülme sıklığı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 13. Vac A pozitif ve negatif olgularda gastrik ülser görülme yüzdeleri

VacA ve NUD

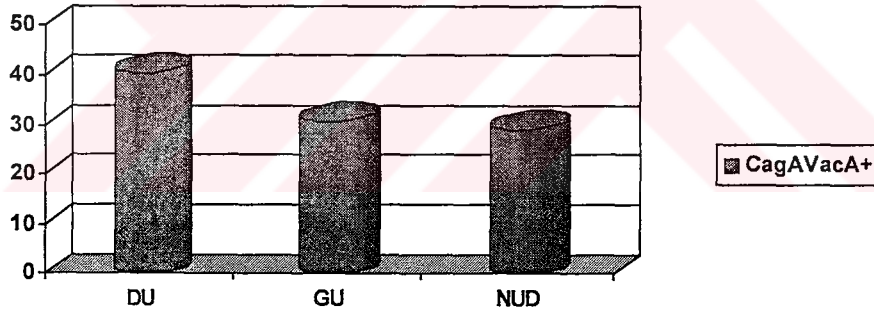
Hp pozitif 107 olgudan VacA pozitif saptanan 82 olgunun 32'sinde (%39) NUD gözlenirken, 50'sinde (%61) NUD gözlenmedi, VacA negatif 25 olgunun 18'inde (%64) NUD var, 9'unda (%36) yoktu. VacA negatif olgularda NUD görülme sıklığı VacA pozitif olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p < 0,01$).



Şekil 14. Vac A pozitif ve negatif olgularda NUD görülme yüzdeleri

CagA ve VacA'nın birlikte pozitif olduğu durumlarda gastroduodenal lezyonlar

Cag A ve Vac A birlikte pozitif saptanan 62 olgunun (%57,9) endoskopik bulguları; Duodenal ülser 25 olgu (%40,3), gastrik ülser 19 olgu (%30,6) ve non-ülser dispepsi 18 olgu (%29) idi. CagAVacA birlikte pozitif olan olgularda duodenal ve gastrik ülser görülme sıklığındaki yükseklik ve NUD'lilerdeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$, $p < 0,02$, $p < 0,01$).



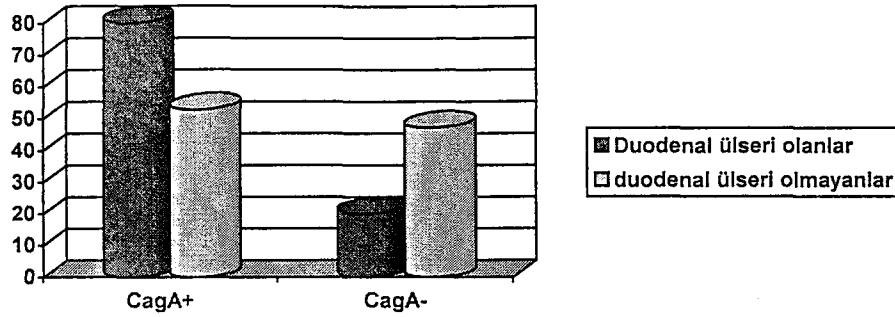
Şekil 15. CagAVacA'nın birlikte pozitif olduğu durumlarda endoskopik bulgular.

Gastroduodenal lezyonlarda CagA

Duodenal ülser ve CagA

107 Hp pozitif olgudan duodenal ülseri olan 35 olgunun, 28'inde CagA pozitif saptanırken (%80), 7'sinde CagA negatif olarak bulundu (%17,1). Duodenal ülseri olmayan 72 olgunun ise 38'inde CagA pozitif saptanırken (%52,8), 34'ünde

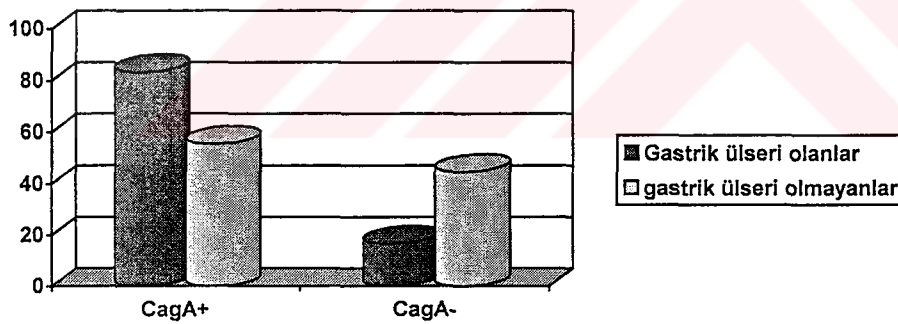
CagA negatif idi (%47,2). Duodenal ülseri olanlarda CagA'nın pozitif bulunma oranı, duodenal ülseri olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti($p<0,01$).



Şekil 16. Duodenal ülseri olan ve olmayan olgularda CagA pozitifliği yüzdesi.

Gastrik ülser ve CagA

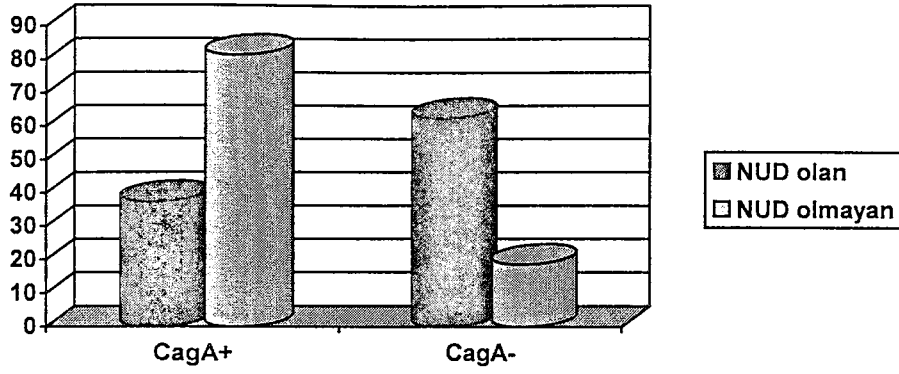
107 Hp pozitif olgudan gastrik ülseri olan 24 olgunun, 20'sinde CagA pozitif saptanırken (%83,3), 4'ünde CagA negatif olarak bulundu (%16,7). Gastrik ülseri olmayan 83 olgunun ise 46'sında CagA pozitif saptanırken (%55,4), 37'sinde CagA negatif idi (%44,6). Gastrik ülseri olanlarda CagA'nın pozitif bulunma oranı, gastrik ülseri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,02$).



Şekil 17. Gastrik ülseri olan ve olmayan olgularda CagA pozitifliği yüzdesi.

NUD ve CagA

107 Hp pozitif olgudan NUD si olan 48 olgunun, 18'inde CagA pozitif saptanırken (%37,5), 30'unda CagA negatif olarak bulundu (%62,5). NUD si olmayan 59 olgunun ise 48'inde CagA pozitif saptanırken (%81,4), 11'inde CagA negatif idi (%18,6). NUD olanlarda CagA'nın pozitif bulunma oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,01$).

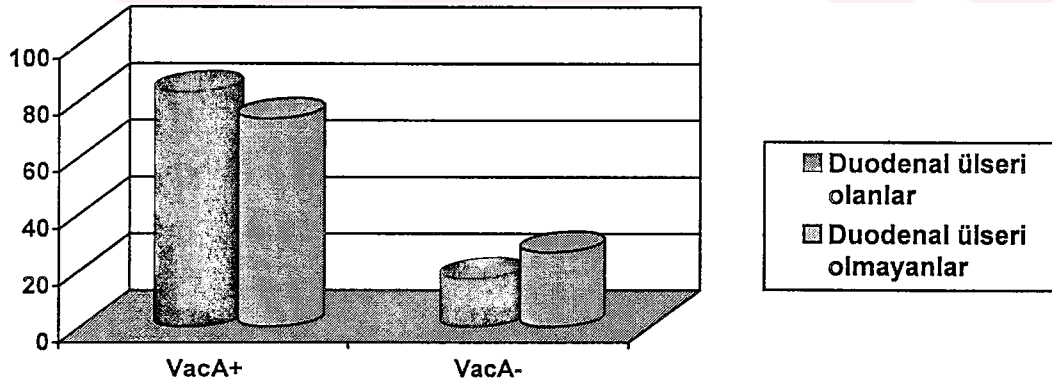


Şekil 18. NUD' si olan ve olmayan olgularda CagA pozitifliği yüzdesi.

Gastroduodenal lezyonlarda VacA

Duodenal ülser ve VacA

107 Hp pozitif olgudan duodenal ülseri olan 35 olgunun, 29'unda VacA pozitif saptanırken (%82,9), 7'sinde VacA negatif olarak bulundu (%17,1). Duodenal ülseri olmayan 72 olgunun ise 53'ünde VacA pozitif saptanırken (%73,6), 19'unda CagA negatif idi (%26,4). Duodenal ülseri olanlarda VacA'nın pozitif bulunma oranı, duodenal ülseri olmayanlara göre yüksekti, ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

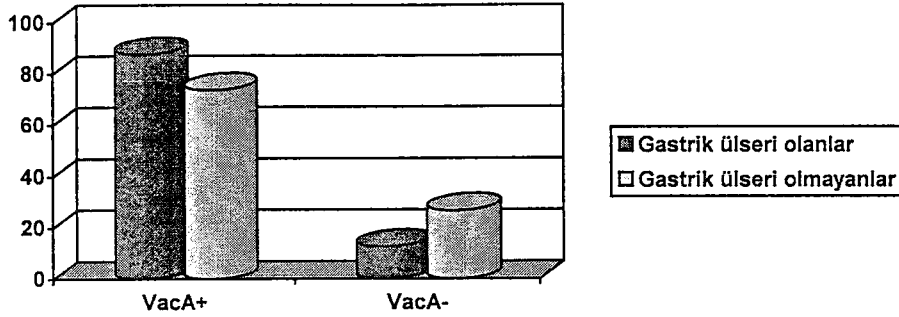


Şekil 19. Duodenal ülseri olan ve olmayan olgularda VacA pozitifliği yüzdeleri.

Gastrik ülser ve VacA

107 Hp pozitif olgudan gastrik ülseri olan 24 olgunun, 21'inde VacA pozitif saptanırken (%87,5), 3'ünde VacA negatif olarak bulundu (%12,5). Gastrik ülseri

omayan 83 olgunun ise 61'inde VacA pozitif saptanırken (%73,6), 22'sinde VacA negatif idi (%26,5). Gastrik ülseri olanlarda VacA'nın pozitif bulunma oranı, duodenal ülseri olmayanlara göre yüksekti, ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.



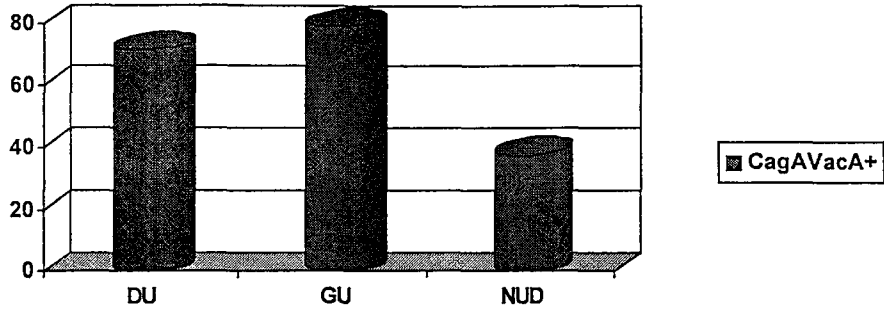
Şekil 20. Gastrik ülseri olan ve olmayan olgularda VacA pozitifliği yüzdesi.

NUD ve VacA

107 Hp pozitif olgudan NUD si olan 48 olgunun, 32'sinde VacA pozitif saptanırken (%66,7), 16'sında VacA negatif olarak bulundu (%33,3). NUD si olmayan 59 olgunun ise 50'sinde VacA pozitif saptanırken (%84,7), 9'unda VacA negatif idi (%15,3). NUD olanlarda VacA'nın pozitif bulunma oranı, NUD bulunmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$).

Gastroduodenal lezyonlarda CagAVacA'nın birlikte pozitifliği

107 Hp pozitif olgudan duodenal ülseri olan 35 olgunun 25'inde CagAVacA herikiside pozitif bulunurken (%71,4), gastrik ülseri olan 24 olgunun 19'unda (%79,2), NUD'li 48 olgunun 18'inde (%37,5) pozitif bulundu. Duodenal ülserlilerde ve gastrik ülserlilerde CagAVacA pozitif bulunma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$, $p<0,02$). NUD'lilerde ise CagAVacA pozitifliği istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$).



Şekil 21. Endoskopik bulgulara göre CagAVacA'nın birlikte pozitifliği

TARTIŞMA

Helicobacter pylori (Hp) infeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal bakteriyel infeksiyondur (7,8). Mide ve duodenum mukozasına kolonizasyonu , insanda akut ve kronik gastroduodenal patolojilerin ana nedenidir (20,21,100)

Bu infeksiyonun ortadan kaldırılması ile kronik atrofik gastritte klinik ve histopatolojik iyileşme gözlenmekte (19), Duodenal ülserlilerde iyileşme süresi kısaltmakta ve nüks oranı azalmaktadır. Klasik ülser tedavilerinden sonra ilk iki sene %85 oranında görülen nüks, Hp eradikasyonu ile %0-20 lere inmektedir (20,21,28-30). Tedavi ile benzer etkinin mide ülserinde de görüldüğü, Non-ülser dispepside semptomların kaybolduğu (35) hatta MALT olgularında tam remisyon olduğu gösterilmiştir (39,43,45). Ayrıca Hp infeksiyonunun mide kanser gelişme riskini ortalama 6 kat artırdığı saptanmıştır (48). Bu ve benzeri çalışmalara dayanarak 1994 yılında International Agency for Research on Cancer, gastrik adenokarsinoma için Hp'yi tip 1 karsinojen olarak deklare etmiştir (49). Hp ve insan arasındaki en yaygın etkileşim yaşam boyu sürebilen asemptomatik bakteriyel kolonizasyondur. Bununla birlikte Hp'nin varlığı bir bireyde ciddi gastroduodenal hastalıkların (DU,GU, distal gastrik adenokarsinom ve MALT lenfoma) riskini artırmaktadır (20,21,39,48,70). Bu hastalıklar acaba Hp taşıyan kişilerde tamamıyla rastgele olarak ve tahmin edilemez şekildedemi ortaya çıkmaktadır, yoksa her bir hastalık süreci için kesin risk faktörlerini tanımlamak mümkünmüdür? Esas problem nasıl olup da dekatlar boyunca iyi tolere edilen ve asemptomatik kalan bir mikroorganizma bazen önemli doku zedelenmesine ve malignensiye neden olabilmektedir (48). Ayrıca tanı ve tedavi maliyeti yüksek olan ve son dönemde bu infeksiyonun tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı gittikçe artan bir direnç gelişimi olan (74-77) bu infeksiyonun önüne geçilebilir veya acaba bir aşı ile tamamıyla ortadan kaldırılabilmirmi? Tüm bu sorulara yanıt arayan araştırmacılar son dönemde gittikçe artan bir ilgiyle Hp'nin gen yapısı, virulansı ile ilgili olabilecek faktörler, konağa ait risk faktörleri, bakteri-konak etkileşimi, çevresel faktörler gibi hastalık oluşumunda suçlanan olası risk faktörlerini tekrar gözden geçirmeye başlamışlardır (48,59,62). Artık bilinmektedirki, Hp bireysel olarak suşlar arasında yüksek oranda genetik farklılığa sahiptir (62,70-73). Hp için bugüne kadar bildirilen ve iyi tanımlanmış

virülans faktörleri bakterinin motilitesi (50,51), mukozaya adheransı (54-56), üreaz salgılama özelliği (68-70) ve özellikle bakterinin bir dönem ülserojenik (Tip I CagAVacA pozitif) ve ülserojenik olmayan suşlar (Tip II CagAVacA negatif) olarak ayrımını sağlayan CagA ve VacA genleridir (57,59,65,66,78-87). Bununla beraber tutarlı olarak ve yüksek oranda doğrulukla gastroduodenal hastalık gelişimini önceden belirleyebilecek veya koruyabilecek herhangi basit bir Hp faktörü tanımlanamamıştır (90). Biz çalışmamıza katılan hastaların (n=142) 107'sinde Hp pozitifliği saptadık (%75,4). Hp pozitifliği açısından kadın, erkek farklılığı yoktu. Hp negatif olgular çalışmadan çıkarıldıktan sonra, Hp pozitif 107 olgu ile sürdürülen çalışmada, olguların 66'sında CagA (%61,7), 86'sında VacA pozitif (%76,6) bulunurken 62 olguda CagA ve VacA birlikte pozitif bulundu (%57,9). Literatürde Hp infeksiyonunda CagA pozitifliği %34-95 arasında (78,82,86,88,91), VacA pozitifliği ise % 31-89 arasında (78,82,101) bildirilmiştir. CagAVacA birlikte pozitif bulunduğu durumlar için ise %35-75 arasında oran bildirilmiştir (87,95). Çalışmamızda duodenal ülseri olan olguların (n=35), 28'inde cagA (%80) , 29'unda VacA (%82,9) , 25'inde CagAVacA birlikte pozitif bulundu (%71,4). Öte yandan CagA pozitif olguların (n=66) 28'inde (% 42,4), VacA pozitif olguların (n= 82) 29'unda (% 35,4), CagAVacA birlikte pozitif olguların (n=62) 25'inde (%40,3) DU mevcuttu. DU'li olgularda CagA ve CagAVacA'nın herikisinin birlikte pozitif bulunma oranlarındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Benzer şekilde CagA ve CagAVacA birlikte pozitif bulunan Hp infeksiyonlu olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek DU varlığı bulundu. DU'li olgularda VacA pozitif bulunma oranı yüksek ancak NUD'li olgularla karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde VacA pozitif olgularda DU ve NUD görülme sıklığı benzerdi. Değişik merkezlerden yapılan çalışmalarda Hp ile infekte olmuş duodenal ülserli olgularda CagA, VacA ve herikisinin birlikte pozitif bulunma oranı sırasıyla %71-100 (78-80,82,86,94,102,104-112), %75-95 (86,87,102,105,106,111,112) ve %37-75 (87,113) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaların hemen tamamında Hp ile infekte duodenal ülserli olgularda CagA ve VacA bulunma oranları yüksek bulunmuş ancak bir kısmında bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (78-87,108-110,112,113), diğer bir kısmında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (88-95,102-104,106). Bizim çalışmamızda DU'li olgularda CagA ve CagAVacA'nın birlikte varlığı istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek, NUD'li olgularda ise istatistiksel olarak derecede düşüktü ($p<0,05$). DU'li olgularda VacA pozitifliği, ve VacA pozitifliğinde DU görülme sıklığı NUD'li olgulardaki ile benzerdi. Bu bulgulara göre CagA, Hp ile infekte olgularda DU gelişimi için bir risk faktörü, bir işaretleyici olabilir gibi görünmekteyken, VacA'nın DU gelişimine etkisi yok gibi görünmektedir. Çalışmamızda gastrik ülseri olan olguların ($n=24$), 20'sinde cagA (%83,3) , 21'inde VacA (%87,5) , 19'unda CagAVacA birlikte pozitif bulundu (%79,2). Diğer taraftan CagA pozitif olguların ($n=66$) 20'sinde (% 30,3), VacA pozitif olguların ($n= 82$) 21'inde (% 25,6), CagAVacA birlikte pozitif olguların ($n=62$) 19'unda (%30,6) GU mevcuttu. GU'li olgularda CagA ve, CagAVacA'nın herikisinin birlikte pozitif bulunma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik vardı ($p<0,05$). Benzer şekilde CagA ve CagAVacA birlikte pozitif bulunan Hp infeksiyonlu olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek GU varlığı bulundu. GU'li olgularda VacA pozitif bulunma oranı yüksek ancak NUD'li olgularla karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde VacA pozitif olgularda GU ve NUD görülme sıklığı benzerdi. Değişik merkezlerden yapılan çalışmalarda Hp ile infekte olmuş GU'li olgularda CagA, VacA ve herikisinin birlikte pozitif bulunma oranı sırasıyla % 70-100 (78,94,102,104,105,108-112), ve %69,2-97 (87,102,105,111,112) ve %37 (113) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaların da hemen hepsinde Hp ile infekte GU'li olgularda CagA ve VacA bulunma oranları yüksek bulunmuş ancak bir kısmında bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (78,108,111), diğer bir kısmında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (79,91,94,102,103,110). Bizim çalışmamızda GU'li olgularda CagA ve CagAVacA'nın birlikte pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, NUD'li olgularda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$). GU'li olgularda da VacA pozitifliği, ve VacA pozitifliğinde GU görülme sıklığı NUD'li olgulardaki ile benzerdi.. CagA, Hp ile infekte olgularda GU gelişimi için de bir risk faktörü, bir işaretleyici olabilir gibi görünmekte, VacA ise DU'li olgularda olduğu gibi, GU gelişimine de etkilemiyor gibi görünmektedir.

Çalışmamızda Non-ülser dispepsisi olan olguların ($n=48$), 18'inde cagA (%37,5) , 32'sinde VacA (%66,7) , 18'inde CagAVacA birlikte pozitif bulundu (%37,5). Diğer taraftan CagA pozitif olguların ($n=66$) 18'inde (% 27,3), VacA pozitif olguların ($n= 82$) 32'sinde (% 39), CagAVacA birlikte pozitif olguların

(n=62) 18'inde (%29) NUD mevcuttu. NUD'li olgularda CagA, VacA ve CagAVacA'nın her ikisinin birlikte pozitif bulunma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük vardı ($p<0,05$). CagA, VacA ve CagAVacA birlikte pozitif bulunan Hp infeksiyonlu olgularda da istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük NUD varlığı bulundu. Dünyada farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda, Hp ile infekte olmuş NUD'li olgularda CagA ve VacA'nın pozitif bulunma oranı sırasıyla %37-77 (82,86,94,104-107,109,111,112) ve %50-69 (86,104,105,106,111,112) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaların da hemen hepsinde Hp ile infekte NUD'li olgularda CagA ve VacA bulunma oranları peptik ülserli olgulara göre düşük bulunmuş ancak bir kısmında bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (78,108,111), diğer bir kısmında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (79,91,94,102,103,110). Bizim çalışmamızda NUD'li olgular ile CagA, VacA ve CagAVacA'nın birlikte pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki mevcuttu, aynı şekilde CagA, VacA ve CagAVacA birlikte pozitif olgularla da NUD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki vardı ($p<0,05$). Bu da yukarıda DU ve GU için bulunan sonuçları destekler nitelikteydi. Dikkat çekici nokta, VacA'nın DU ve GU'ü olan Hp pozitif olgularda yüksek oranlarda bulunmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmaması ve DU veya GU gelişimi için önemli bir risk faktörü gibi görünmemesiydi. Buna rağmen, NUD'li hastalarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişkisinin bulunması iki noktayı akla getirmektedir; 1. VacA'nın peptik ülser (duodenal-gastrik) gelişimi için doğrudan ve tek başına bir risk faktörü ve belirleyici olmadığı ancak CagA ile birlikte olduğu olgularda CagA'nın peptik ülser oluşturucu sitotoksinite özelliğine yardımcı bir rol oynuyor olabileceği, 2. VacA'nın genotipleme yapılabilir (s1/s2, m1/m2) belkide bu gen için de DU ülser ve GÜ arasında anlamlı bir ilişki bulunabileceğidir. Bir çalışmada CagA geni VacA s1 genotipiyle birlikte olguların %75'inde saptanmış olup Tip s2 ile birlikte olan olguların tamamı cagA negatif bulunmuştur. VacA s1 tipindeki suşlar Hp pozitif peptik ülser hastalıklı olguların %97'sinde bulunurken ve CagA geninin varlığı ile ilişkili iken, vacA s2 tipindeki suşların %96'sı sadece NUD'si olan olgularda saptanmıştır (114). Bu veriler vacA s1 genotipindeki ve CagA bulunduran Hp suşları ile oluşan infeksiyonun daha çok peptik ülser hastalığı ile sonuçlandığını göstermektedir (101,114). Ancak bunu desteklemeyen yayınlarda vardır (102,103,108). VacA genotiplerinin ve birlikte CagA geninin tanımlanması değişik

risk seviyelerinde olan hastaların potansiyel klinik tanımlanmasına katkıda bulunabilir. Hp pozitif olgularda, CagA ve VacA varlığının sadece DU, GU veya NUD ile değil gastrik kanser ve MALT lenfoması ilede ilişkisine bakılmış ve daha kısıtlı sayıda olan bu çalışmaların bir kısmında, Hp suşlarında CagA ve VacA varlığının gastrik kanser riskini artırdığı (105,115) bildirilirken, bir kısmında ise Hp pozitif gastrik kanser olgularında NUD'li olgularla benzer düzeylerde CagA VacA sıklığı olduğu ve bunun anlamlı olmadığı bildirilmiştir (93,116,117). Hp pozitif MALT lenfomalı olgularla yapılan iki çalışmada ise, bu olgularda ve NUD'li olgularda CagA ve VacA bulunma sıklığında farklılık olmadığı gösterilmiştir (86,98). Hp eradikasyonunda kullanılan metronidazole karşı oluşan direnç için CagA varlığının önemini sorgulayan bir çalışmada da, direnç ile CagA arasında bir ilişki gösterilememiştir (97). Yapılan bir başka çalışmada anti Hp ve anti CagA serolojilerine bakılarak dispeptik yakınmaları olan hastaların gastroskopi için seçilmelerine uygun olup olmadığı incelenmiş ve gastroskopi için hasta seçimine uygun bir tarama yöntemi olmadıkları görülmüştür. Çünkü bu şekilde bir seçimde bir çok ciddi patolojinin ve malignansinin gözden kaçabileceği görülmüştür (118).

CagA ve VacA'nın pozitif olduğu helicobacter pylori suşları ile infekte olan kişilerde gelişen gastroduodenal lezyonlar bölgelere göre, ülkelere göre ve etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Literatürde halen CagA ve VacA pozitif suşların daha ciddi gastroduodenal lezyonlara yol açtığı görüşü tartışmalı olarak sürmektedir (78-113). Bizim çalışmamızda da CagA ve CagAVacA her ikisinde pozitif olduğu olgularda gastrik ve duodenal ülser insidansının artmış olduğu görülmüştür. Bunun belkide, Helicobacter pylori pozitif bulunan ve gastroduodenal hastalığı olan olgularda tedavi yaklaşımlarında seçici bir marker olarak kullanılabilceği kanaatindeyiz. Kesin virulans özellikleri belirlenebilirse belki de asemptomatik ve ciddi gastroduodenal hastalığı olmayan olgularda antibiyotik kullanımı gereksiz olarak görülebilecek dolayısıyla antibiyotiklerin daha seçici kullanımıyla direncin nisbeten de olsa önüne geçilebilecek ve seçilmiş ve ciddi gastroduodenal hastalığı olan Hp pozitif olgularda daha etkili olarak kullanılabilir. Ayrıca bazı araştırmacılar günümüzde kesin virulans faktörleri belirlenebilirse, bunlara karşı geliştirilebilecek bir aşı ile belkide Hp infeksiyonunun önüne geçilebileceği düşüncesi içindedirler (80,119,120). Hp için birçok virulans faktörleri belirlenmiştir (CagA,VacA,IceA vd.) fakat bu varsayılan virulans

faktörlerinin hiçbirisi hastalığa özgü değildir. CagA'nın artmış mukozal inflamasyon, antrumda artmış Hp dansitesi, duodenal ülser ve gastrik kanserde rol oynadığı (78-87,122), Barret özofajitinde ise koruyucu bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (80). Ancak bunlardan sadece IL-8 indüksiyonuyla doğrudan ilişkili bulunmuştur (88,90,121). Hp için son dönemde diğer bir virulans faktörü olarak öne sürülen IceA geninin hastalık spesifik özelliğinin bulunduğu konfirme edilmemiştir ve henüz Hp ile ilişkili bir virulans faktörü olduğuna dair biyolojik veya epidemiyolojik bir delil yoktur (89,90). VacA genotiplemesinin klinik olarak kullanışlı olabileceği (örneğin; duodenal ülser varlığını işaret etmesi gibi) düşüncesinde artık tartışmalıdır (88,90,94,98). Sonuç olarak Hp pozitif olgularda virulans faktörleri , klinik gidiş ve sonuçta gelişen gastroduodenal lezyonların birbiriyle olan ilişkileri halen tam olarak netleşmemiştir. Bu ilişkileri belirleyebilmek için Hp'nin yapısal özelliklerinin (Virulans faktörleri), konak özelliklerini ve çevresel özelliklerin birlikte incelendiği büyük ölçekli ve çok merkezli ileri çalışmalar gerekli görünmektedir. Çalışma yeterince büyük olmalı ve sonuçların sağlam olması için değişik hastalıkları ve etnik grupları içermelidir. Ayrıca, Ülkemizde de bu konuda yapılacak büyük ölçekli ve çok merkezli çalışmalar, belki de bölgelerimize göre virulans farklılıklarını ortaya çıkarabilecektir.

SONUÇ

1. CagA peptik ülser için bir risk faktörü ve belirleyici bir faktör olarak görünmektedir.
2. VacA'nın DU ve GU ile doğrudan ilişkisi gözlenmemiştir, ancak genotiplerinin (altgruplarının) belirlenerek yapılacağı çalışmalarla daha kıymetli bilgilere varılabilecektir.
3. Hp pozitif olgularda CagA'nın tek başına pozitif olduğu ve CagAVacA'nın her ikisinde birlikte pozitif olduğu olgular da DU ve GU dağılımı benzerdir. Bu da CagA'nın DU ve GU için daha ciddi bir risk faktörü olabileceğini işaret etmektedir.
4. NUD'li hastalarda CagA gibi VacA'nında anlamlı olarak düşük oranda bulunması VacA'nın da DU ve GU'de yüksek orandaki mevcudiyeti (istatistiksel olarak anlamlı olmasada) , ülser gelişiminde CagA'nın sitotoksik özelliğine yardımcı bir rol oynuyor olabileceği olasılığını akla getirmektedir.
5. Hp için kesin virulans özellikleri belirlenebilirse belki de asemptomatik ve ciddi gastroduodenal hastalığı olmayan olgularda antibiyotik kullanımı gereksiz olarak görülebilecek dolayısıyla antibiyotiklerin daha seçici kullanımıyla direncin nisbeten de olsa önüne geçilebilecektir.
6. Yine, belki de kesin risk faktörlerinin belirlenmesiyle, ortaya çıkabilecek belli antijenlere karşı geliştirilebilecek bir aşıyla Hp infeksiyonunda kesin kür sağlanabilecek veya Hp infeksiyonunun önüne geçilebilecektir.
7. Ülkemizde bölgesel virulans özelliklerini belirleyebilmek için büyük ölçekli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

ÖZET

Helicobacter pylori infeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal bakteriyel hastalıktır. Hp ile infekte olanların çoğu asemptomatiktir . Fakat konakçı ve bakterinin kendisine ait özelliklerine çevresel faktörlerin de katkısı ile çeşitli gastro-intestinal hastalıklar ortaya çıkar. Hp infeksiyonunda farklı genotipteki suşların farklı klinik gidişe neden olabildiği son dönemde tartışılan konulardan biridir. En fazla bilinen ve hatta bakterinin ülserojenik ve non-ülserojenik olarak sınıflandırılmaında kullanılan iki genotipik virulans özelliği CagA ve VacA'dır. Bizde kliniğimizde Hp pozitif olgularda CagA ve VacA varlığının DU, GU ve NUD ile ilişkisini araştırdık. Özellikle CagA pozitifliğinin DU ve GU ile pozitif, NUD ile negatif bir ilişkisi gözlemlendi. VacA pozitif genotip ise DU ve GU'de yüksek oranda bulundu, ancak NUD ile kıyaslandığında bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. NUD'li olgularda VacA'nında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklüğü düşündürücüydü. CagA varlığının DU ve GU için bir risk faktörü ve belirleyici olabileceği, VacA'nın ise CagA'nın sitototoksik etkisine yardımcı bir faktör olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler; *Helicobacter pylori*, CagA, VacA

REFERANSLAR

1. Jerris C.R. Helicobacter. In Murray PR, Baron EJ ed. Manual of Clinical Microbiology. 6th edit. Washington : ASM Press 1995; pp. 492-498.
2. B.J.Rathbone, R.V Heatley. The historical associations between bacteria and peptic-ulcer disease. In: B.J. Rathborne, R.V. Heatley ed. Camphylobacter pylori and gastroduodenal disease. 1st edit Oxford London: Blackwell Scientific Publications 1989; Pp.1-4.
3. Özden A. Helicobacter pylorinin yüzyıllık tarihçesi.In: İşte Helicobacter pylori. Edit. Ankara : Nurol matbaacılık 1997; pp.1-3.
4. Dooley CP. "Background and historogical considerations of Helicobacter Pylori," Gastroenterology Clinics of North America 1993; 22: 1-5.
5. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1273-1275.
6. Goodwin CS. The possibility of a vaccine against Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol&Hepatol 1993;5:9-12.
7. Megraud F. Epidemiology of Helicobacter Pylori. Gastroenterology clinics of North America 1993; 22: 73-88.
8. Van Zwet AA, Thijs JC, Roosendaal R, Kuipers E.J, Pena S, Graaf JD. Practical diagnosis of Helicobacter pylori infection. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 1996; 8: 501-507.
9. Megraud F. Epidemiology of Helicobacter Pylori infection:where are we in 1995 ?. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 1995; 7:292-295.
10. Beşışık F. Türkiye’de Helicobacter Pylori sorunu. Aktüel Tıp dergisi 1996 ; 1:2: pp.97-102.
11. Duane T.Smoot. Microbiology and Epidemiology of H.Pylori İnfection. Drug Benefit Trends 1996 ;8 (B):10-15.
12. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ. Epidemiology of Helicobacter pylori in an Asymptomatic Population in the United States. Gastroenterology 1991; 100: 1495-1501.
13. Bradley R, Klaus G. Helicobacter Pylori infection in developing world. Lancet 1993; 341:1274-1275.
14. Aksoy N,Göral V, Değertekin H, Turhanoğlu M, Arıkan E. Sağlıklı ve hasta bireylerde H.Pylori sıklığı. Turk J Gastrenterohepatol 1993; 4: pp 9-11.
15. Matysiak BT, Megraud F. Helicobacter Pylori in eastern European countries: What is the current status? Gut 1994; 35: 1683-86.

16. Fich A, Carel R, Keret D, Goldin A. Seroprevalance of Helicobacter pylori in the Israeli population. *European Journal of Gastroenterology&Hepatology* 1993;5:339-341.
17. Marshall BJ. Helicobacter pylori. *Am.J.Gastroent.* 1994; 89: 116-128.
18. Sandıkçı MU, Doran F, Köksal F. Helicobacter pylori prevalance in a routine upper gastrointestinal endoscopy population. *Brit.J.Clin.Prac* 1993; 47: 187-189.
19. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE. Rationale for eradication of Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer disease.*Clinical therapeutics* 1993;15 (suppl):37-38.
20. Sipponen P, Varis K, Fraki O. Cumulative 10 year risk of symptomatic duodenal and gastric ülcer in patients with or without chronic gastritis.*Scand. J.Gastroent.* 1990;25:966-973.
21. Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ. Long term risk of peptic ülcer disease in people with Helicobacter pylori infection. A community based study. *Gut* 1993;34 (suppl).F284.
22. Ernst PB, Jin y, Reyes VE, Crowe SE. The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. *Scan.J.Gastroent* 1994;29 (Suppl 205):22-28.
23. Calam J.Helicobacter pylori, acid and gastrin. *Europen J. Gastroenterology & Hepatology* 1995;7:310-317.
24. David Y.Graham, Opekun A, Lew MG, Klein PD, Walsh JH. Helicobacter pylori-Associated Exaggerated Gastrin Release in Duodenal Ulcer Patients. *Gastroenterology* 1991;100:1571-1575.
25. Levi S, Beardshall K, Haddad G. Camphylobacter pylori and duodenal ulcers. The gastrin link. *Lancet* 1989;1:1167-1168.
26. El Omar E, Penman I, Dorrian CA. Eradicating Helicobacter pylori infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patient with duodenal ulcer. *Gut* 1993;34:1060-1065.
27. Mulholland G, Ardill JES, Fillmore D. Helicobacter pylori related hypergastrinemia is the result of a selective increase in gastrin 17. *Gut* 1993;34:757-761.
28. Mossi S, Myer-Wyss B, Renner EL. İnfluence of Helicobacter pylori sex and age on serum gastrin and pepsinogen concentrations in subjects without symptoms and patients with duodenal ulcers. *Gut* 1993;34:752-756.
29. Sandıkçı MU, Doran F, Köksal F, Sandıkçı S, Uluhan R, Karaer P . Helicobacter pylori eradikasyonundan sonra duodenal ülser rekürrensi.10.Türk Gastroenteroloji Kongresi kitapçığı.1993; pp: 69.

30. Lee A. Future research in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroent* 1995;29:suppl 205:51.
31. Heatley VR, Wyatt JI. Gastritis and Duodenitis. in: Haubrich Ws Schafner F ed. *Bockus Gastroenterology* 5. Edit. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; pp. 639-640.
32. Correa P, Yardley JH: Grading and classification of chronic Gastritis: One American response to Sydney system. *Gastroenterology* 1992;102:355.
33. Marshall B. *Camphylobacter Pyloridis* and gastritis. *Lancet* 1986;153:650.
34. Appelman HD. Gastritis: Terminology, Etiology, and clinicopathological correlations: Another biased view. *Human Pathol* 1994;25:1006.
35. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C. Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 1991;303:1238-1240.
36. Richter JE. Organic Causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scand J of Gastroenterol* 1991;26:11 Suppl:182.
37. Weldhuysen Z. Systematic overview (Meta-analysis) of outcome measures in *Helicobacter Pylori* gastritis trial and functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:Suppl 199: 40.
38. Lambert JR. The role of HP in NUD. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993;22:141.
39. Wotherspoon A.C, Hidalgo C.O, Falzon M.R, Isaacson P.G. *Helicobacter Pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma *Lancet* 1991;338:1175-1176.
40. Genta RM, Hammer HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection : frequency, distribution and response to triple therapy. *Human Pathol* 1993; 24:577-83.
41. Crabtree JE, Tayalor JD, Wyatt JI .Mucosal IgA recognition of *Helicobacter Pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology *Lancet* 1991;338:332-35.
42. Parsonnet J, Friedman GD, Vantersteen DP, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New Eng Jour Med.* 1991;325:1127-1131.
43. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, Boni M. Regression of primary low -grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
44. Hussel T, Isaacson P G, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to

- Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:571-574.
45. Stolte M, Eidt S, Healing gastric MALT lymphoma by eradicating *H. Pylori*? Lancet 1993; 342:568.
 46. Correa P, Ruiz B. *Camphylobacter pylori* and gastric cancer. In: B.J. Rathborne, R.V. Heatley ed. *Camphylobacter pylori* and Gastrointestinal Disease 1st edit Oxford London: Blackwell Scientific Publications 1989; pp:63-68.
 47. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou P, Kato I. *Helicobacter pylori* infection and Gastric Carcinoma among Japanese Americans in Hawaii II. *New Eng Jour Med*. 1991;325:1332-1136.
 48. The Eurogast Study Group. An International association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-1362.
 49. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC* 1994; 61: 177.
 50. Morgan, A. P. Pathogenic Properties of *Helicobacter pylori*. *Scand. J. Gastr.* 1996. 31: 22 - 31.
 51. Kostrzynska, M., Betts, J.D., Austin, J.W. and Trust, T.J. Identification, Characterization, and Spatial Localization of Two Flagellin Species in *Helicobacter pylori* Flagella. *J. Bact.* 1991,173(3): 937-946.
 52. Suerbam S., Josenhans C. and Labigne A. Cloning and Genetic Characterization of *Helicobacter pylori* and *H. mustelae* FlaB Flagellin Genes and Construction of *Helicobacter pylori* flaA and flaB Negative Mutants by Electroporation-Mediated Allelic Exchange. *J. Bact.* 1993,175: 3278 - 3288.
 53. Schmitz, A., Josenhans, C. and Suerbaum, S. Cloning and Characterization of the *Helicobacter pylori* flbA Gene, Which Codes for a Membrane Protein Involved in Coordinated Expression of Flagellar Genes. *J. Bact* 1997, 179: 987 - 997.
 54. Boren, T., Falk, P., Roth, K. A., Larson, G. and Normark, S. Attachment of *Helicobacter pylori* to Human Gastric Epithelium Mediated by Blood Group Antigens. *Science* 1993, 262: 1892 - 1895.
 55. Evans, D. G., Karjalainen, T. K., Evans, Jr, D. J., Graham, D. Y. and Lee C-H. Cloning, Nucleotide Sequence, and Expression of a Gene Encoding an Adhesion Subunit Protein of *Helicobacter pylori*. *J. Bact.* 1993, 175: 674 - 683.
 56. Morgan, A. P. Pathogenic Properties of *Helicobacter pylori*. *Scand. J. Gastr* 1996, 31: 22 - 31.
 57. Atherton, J.C., Cao, P., Peek, R.M., Tummuru, M.K.R., Blaser, M.J. and Cover, T.L.. Mosaicism in Vacuolating Cytotoxin Alleles of *Helicobacter pylori*. *J. Biol. Chem* 1995, 270(30): 17771-17777.

58. Atherton, J.C., Cover, T.L., Peek, R.M., Blaser, M.J.. Subtyping of *Helicobacter pylori* strains into two groups by polymerase chain reaction amplification of the *vacA* gene and correlation of these groups with *CagA* status. *Am. J. Gastroenterol* 1994, (abstract). 89: 1291.
59. Fallone, C. A., Barkun, A. N., Gottke, M. U. and Beech, R. N.. A review of the possible bacterial determinants of clinical outcome in *Helicobacter pylori* infection. *Can. J. Microbiol* 1998, 44: 201-210.
60. Cover, T.L., Hanson, P.I. and Heuser, J.E. Acid-induced Dissociation of *VacA*, the *Helicobacter pylori* Vacuolating Cytotoxin, Reveals Its Pattern of Assembly. *J. Cell. Biol*, 1997. 138: 759-769.
61. Bernard, M., Papini, E., Filippis, V., Gottardi, E., Telfore, J., Manetti, R., Fontana, A., Rappuoli, R. and Montecucco, C.. Low pH Activates the Vacuolating Toxin of *Helicobacter pylori*, Which Becomes Acid and Pepsin Resistant. *J. Biol. Chem* 1995, 270(41): 23937-23940.
62. Tomb, J. F., White, O., Kerlavage, A. R., Clayton, R. A. Ve ark. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539 - 547.
63. Tummuru, M.K., Cover, T.L. and Blaser, M.J. Cloning and expression of a high molecular mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect. Immun*, 1993;61: 1799-1809.
64. Miehle, S., Kibler, K., Kim, J.G., Figura, N., Small, S.M., Graham, D.Y. and Go, M.F. Allelic variation in the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* obtained from Korea compared to the United States. *Am. J. Gastroenterol*, 1996; 91: 1322-1325.
65. Yamaoka, Y., Kodama T., Kashima, K., Graham, D.Y. and Sepulveda, A.R. Variants of the 3' Region of the *cagA* Gene in *Helicobacter pylori* Isolates from Patients with Different *H. pylori* Associated Diseases. *J. Clinical Micro*. 1998; 36: 2258-2263.
66. Kelly, C.P. and Michetti, P. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Current Opinion in Gastroenterol* 1998; 14: 57-63.
67. Censini, S., Lange, C., Xiang, Z., Crabtree, J.E., Ghiara, P., Borodovsky, M., Rappuoli, R. and Covacci, A. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease associated virulence factors. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93: 14648-14653.
68. Fulkerson, J. F., Garner, R. M. and Mobley, H. L. T. Conserved Residues and Motifs in the NixA Protein of *Helicobacter pylori* are Critical for the High Affinity Transport of Nickel Ions. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 235 - 241.
69. Cussac, V., Ferrero, R. L. and Labigne, A. Expression of *Helicobacter pylori* Urease Genes in *Escherichia coli* Grown Under Nitrogen - Limiting Conditions. *J. Bact.* 1992; 174: 2466 - 2473.

70. Mobley, H. L. T. *Helicobacter pylori* Factors Associated with Disease Development. *Gastroenterol.* 1997; 113: S21 - S28.
71. Cover L. Timothy, Blaser J. Martin. *Helicobacter pylori* factors associated with disease. *Gastroenterology*, July 1999;117(1): 257-260.
72. Figura N. Are *Helicobacter pylori* differences important in the development of *Helicobacter pylori*-related diseases? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997 Aug;29(4):367-74.
73. Lin CW, Wu SC, Lee SC, Cheng KS .Genetic analysis and clinical evaluation of vacuolating cytotoxin gene A and cytotoxin-associated gene A in Taiwanese *Helicobacter pylori* isolates from peptic ulcer patients. *Scand J Infect Dis* 2000;32(1):51-7.
74. Wouden EJ, Zwet AA, Thijs JC, Vosmaer GDC, Oom JAJ, Jong A. Rapid Increase in the Prevalance of Metronidazole-Resistant *Helicobacter pylori* in the Netherlands.*Emerging Infect Dis* 1997;3 (3): 385-389.
75. Hulten K,Jaup B,Stenquist B,Engstrand L. Combination Treatment with Ranitidine Is Highly Efficient Against *Helicobacter pylori* Despite Negative Impact of Macrolide Resistance.*Helicobacter*1997;2:4,188-193.
76. Tompkins DS, Perkin j,Smith C. Failed Treatment of *Helicobacter pylori* Infection Associated with Resistance to Clarithromycin. *Helicobacter* 1997 ; 2 : 4:185-187.
77. Kantarçeken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, Aladağ M, Hilmioğlu F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Turkish J Gastroenterol*, 2000; 11(2) : 141-145.
78. Guerrero M. JM, Delgado H. P, Carretero E. J, Castro R. R. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* CagA-positive strains: gastroduodenal peptic lesions marker. *Rev Esp Enferm Dig* 2000 Mar;92(3):160-73.
79. Lin CW, Wu SC, Lee SC, Cheng KS. Genetic analysis and clinical evaluation of vacuolating cytotoxin gene A and cytotoxin-associated gene A in Taiwanese *Helicobacter pylori* isolates from peptic ulcer patients. *Scand J Infect Dis* 2000;32(1):51-7.
80. Perez-Perez GI, Peek RM, Legath AJ, Heine PR, Graff LB. The role of CagA status in gastric and extragastric complications of *Helicobacter pylori*. *J Physiol Pharmacol* 1999 Dec;50(5):833-45.
81. Van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, de Boer WA Importance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut*2000Mar;46(3):321-6.
82. Hennig EE, Trzeciak L, Regula J, Butruk E, Ostrowski J. VacA genotyping directly from gastric biopsy specimens and estimation of mixed *Helicobacter*

- pylori infections in patients with duodenal ulcer and gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1999 Aug;34(8):743-9
83. Kidd M, Lastovica AJ, Atherton JC, Louw JA Heterogeneity in the *Helicobacter pylori* vacA and cagA genes: association with gastroduodenal disease in South Africa? *Gut* 1999 Oct;45(4):499-502.
 84. Lakatos PL, Lakatos L, Papp J. [Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection]. *Orv Hetil* 1999 Aug 1;140(31):1723-30.
 85. Elitsur Y, Adkins L, Saeed D, Neace C *Helicobacter pylori* antibody profile in household members of children with *H. pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 1999 Sep;29(2):178-82.
 86. Lamarque D, Gilbert T, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Chaumette MT, Delchier JC. Seroprevalence of eight *Helicobacter pylori* antigens among 182 patients with peptic ulcer, MALT gastric lymphoma or non-ulcer dyspepsia. Higher rate of seroreactivity against CagA and 35-kDa antigens in patients with peptic ulcer originating from Europe and Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 Jul;11(7):721-6.
 87. Rudi J, Rudy A, Maiwald M, Kuck D, Sieg A, Stremmel W. Direct determination of *Helicobacter pylori* VacA genotypes and CagA gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* 1999 Jun;94(6):1525-31.
 88. Audibert C, Janvier B, Grignon B, Salaun L. Correlation between IL-8 induction, cagA status and vacA genotypes in 153 French *Helicobacter pylori* isolates. *Res Microbiol* 2000 Apr;151(3):191-200.
 89. Zheng PY, Hua J, Yeoh KG, Ho B. Association of peptic ulcer with increased expression of Lewis antigens but not cagA, iceA, and vacA in *Helicobacter pylori* isolates in an Asian population. *Gut* 2000 Jul;47(1):18-22.
 90. Graham DY, Yamaoka Y. Disease-specific *Helicobacter pylori* virulence factors: the unfulfilled promise. *Helicobacter* 2000;5 Suppl 1:3-9.
 91. Mukhopadhyay AK, Kersulyte D, Jeong JY, Datta S. Distinctiveness of genotypes of *Helicobacter pylori* in Calcutta, India. *J Bacteriol* 2000 Jun;182(11):3219-27.
 92. Opazo P, Muller I, Rollan A, Valenzuela P. Serological response to *Helicobacter pylori* recombinant antigens in Chilean infected patients with duodenal ulcer, non-ulcer dyspepsia and gastric cancer. *APMIS* 1999 Dec;107(12):1069-78.
 93. Kodama K, Ito A, Nishizono A, Fujioka T. Divergence of virulence factors of *Helicobacter pylori* among clinical isolates does not correlate with disease specificity. *J Gastroenterol* 1999;34 Suppl 11:6-9.
 94. Mahachai V, Tangkijvanich P, Wannachai N, Sumpathanukul P, Kullavanijaya

P CagA and VacA: virulence factors of *Helicobacter pylori* in Thai patients with gastroduodenal diseases. *Helicobacter* 1999 Sep;4(3):143-7.

95. Elitsur Y, Neace C, Werthammer MC, Triest WE. Prevalence of CagA, VacA antibodies in symptomatic and asymptomatic children with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1999 Jun;4(2):100-5.
96. Alarcon T, Domingo D, Martinez MJ, Lopez-Brea M. cagA gene and vacA alleles in Spanish *Helicobacter pylori* clinical isolates from patients of different ages. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999 Jun;24(2):215-9.
97. Lopez-Brea M, Martinez MJ, Domingo D, Sanchez I, Alarcon T. Metronidazole resistance and virulence factors in *Helicobacter pylori* as markers for treatment failure in a paediatric population. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999 Jun;24(2):183-8.
98. van Doorn NE, Namavar F, van Doorn LJ, Durrani Z, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CM. Analysis of vacA, cagA, and IS605 genotypes and those determined by PCR amplification of DNA between repetitive sequences of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with nonulcer dyspepsia or mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Microbiol* 1999 Jul;37(7):2348-9.
99. Owen RJ, Slater ER, Gibson J, Lorenz E, Tompkins DS. Effect of clarithromycin and omeprazole therapy on the diversity and stability of genotypes of *Helicobacter pylori* from duodenal ulcer patients. *Microb Drug Resist* 1999 Summer;5(2):141-6.
100. Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect Immun* 1995 Jan;63(1):94-8.
101. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Megraud F, Pena S, Midolo P, Queiroz DM. Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999 Apr;116(4):823-30.
102. Tokumaru K, Kimura K, Saifuku K, Kojima T, Satoh K, Kihira K, Ido K. CagA and cytotoxicity of *Helicobacter pylori* are not markers of peptic ulcer in Japanese patients. *Helicobacter* 1999 Mar;4(1):1-6.
103. Pan ZJ, van der Hulst RW, Tytgat GN, Dankert J, van der Ende A. Relation between vacA subtypes, cytotoxin activity, and disease in *Helicobacter pylori*-infected patients from The Netherlands. *Am J Gastroenterol* 1999 Jun;94(6):1517-21.
104. Marshall DG, Hynes SO, Coleman DC, O'Morain CA, Smyth CJ, Moran AP. Lack of a relationship between Lewis antigen expression and cagA, CagA,

- vacA* and *VacA* status of Irish *Helicobacter pylori* isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999 May;24(1):79-90.
105. Basso D, Navaglia F, Brigato L, Piva MG, Toma A, Greco E. Analysis of *Helicobacter pylori vacA* and *cagA* genotypes and serum antibody profile in benign and malignant gastroduodenal diseases. *Gut* 1998 Aug;43(2):182-6.
 106. Holtmann G, Talley NJ, Mitchell H, Hazell S. Antibody response to specific *H. pylori* antigens in functional dyspepsia, duodenal ulcer disease, and health. *Am J Gastroenterol* 1998 Aug;93(8):1222-7.
 107. Evans DG, Queiroz DM, Mendes EN, Evans DJ Jr. *Helicobacter pylori cagA* status and *s* and *m* alleles of *vacA* in isolates from individuals with a variety of *H. pylori*-associated gastric diseases. *J Clin Microbiol* 1998 Nov;36(11):3435-7.
 108. Stephens JC, Stewart JA, Folwell AM, Rathbone BJ *Helicobacter pylori cagA* status, *vacA* genotypes and ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 May;10(5):381-4.
 109. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, Axon AT, Hawkey P, Dixon MF Clinical and histological associations of *cagA* and *vacA* genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. *J Clin Pathol* 1998 Jan;51(1):55-61.
 110. Takata T, Fujimoto S, Anzai K, Shirotani T, Okada M, Sawae Y, Ono J Analysis of the expression of *CagA* and *VacA* and the vacuolating activity in 167 isolates from patients with either peptic ulcers or non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998 Jan;93(1):30-4.
 111. Ito A, Fujioka T, Kodama K, Nishizono A, Nasu M. Virulence-associated genes as markers of strain diversity in *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1997 Oct;12(9-10):666-9.
 112. Donati M, Moreno S, Storni E, Tucci A, Poli L, Mazzoni C Detection of serum antibodies to *CagA* and *VacA* and of serum neutralizing activity for vacuolating cytotoxin in patients with *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997 Jul;4(4):478-82.
 113. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, Roorda P, Feller M, Dankert J The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996 May;173(5):1171-5.
 114. Beil W, Enss ML, Muller S, Obst B, Sewing KF, Wagner S. Role of *vacA* and *cagA* in *Helicobacter pylori* inhibition of mucin synthesis in gastric mucous cells. *J Clin Microbiol* 2000 Jun;38(6):2215-8.
 115. Rudi J, Kolb C, Maiwald M, Zuna I, von Herbay A, Galle PR, Stremmel W. Serum antibodies against *Helicobacter pylori* proteins *VacA* and *CagA* are associated with increased risk for gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 1997 Aug;42(8):1652-9.

116. Matsukura N, Onda M, Kato S, Hasegawa H, Okawa K, Shirakawa T. Cytotoxin genes of *Helicobacter pylori* in chronic gastritis, gastroduodenal ulcer and gastric cancer: an age and gender matched case-control study. *Jpn J Cancer Res* 1997 Jun;88(6):532-6.
117. Mitchell HM, Hazell SL, Li YY, Hu PJ. Serological response to specific *Helicobacter pylori* antigens: antibody against CagA antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. *Am J Gastroenterol* 1996 Sep;91(9):1785-8.
118. Heikkinen M, Janatuinen E, Mayo K, Megraud F, Julkunen R, Pikkarainen P. Usefulness of Anti-*Helicobacter pylori* and Anti-cagA Antibodies in the selection of patients for Gastroscopy. *The Am J Gastroenterology*, 1997; 92 (12): 2225-2229.
119. Crabtree JE. Eradication of chronic *Helicobacter pylori* infection by therapeutic vaccination. *Gut* 1998 Jul;43(1):7-8.
120. Del Giudice G, Ghiara P, Rappuoli R Experimental model of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998 Oct;30 Suppl 3:S261-3.
121. Yamaoka Y, Kodama T, Graham DY, Kashima K .Search for putative virulence factors of *Helicobacter pylori*: the low-molecular-weight (33-35 K) antigen. *Dig Dis Sci* 1998 Jul;43(7):1482-7.
122. McGee DJ, Mobley HL. Mechanisms of *Helicobacter pylori* infection: bacterial factors. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 241: 155-80.