

ATEROSKLEROTİK VE SAĞLAM KİŞİLERDE *HELICOBACTER PYLORI* VE SERUM C-REAKTİF-PROTEİN BİRLİKTELİĞİ

THE CO-PRESENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* AND SERUM C-REACTIVE PROTEIN IN ATHEROSCLEROTIC AND HEALTHY SUBJECTS

Ali K. ADİLOĞLU¹ Cem NAZLI² Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN¹ Ozan KINA²
Rabia CAN¹ Oktay ERGENE²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

² İzmir Atatürk Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İzmir

Anahtar Sözcükler: *Helicobacter pylori*, ateroskleroz, C-reaktif protein, seroprevalans

Key Words: *Helicobacter pylori*, atherosclerosis, C-reactive protein, seroprevalence

ÖZET

Ateroskleroz gelişmiş ülkelerde en sık hastalanma ve ölüm nedenidir. Özellikle son yıllarda *Helicobacter pylori* ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmada, anjiyo sonuçlarına göre saptanmış aterosklerozlu, ektatik ve normal damarlı gruplarda serum *H. pylori* IgG ve IgA antikor seroprevalansı ve serum C-reaktif protein (CRP) değerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 84 hasta alındı. Normal, aterosklerotik ve ektatik gruplar arasında serum *H. pylori* Ig G düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.772$). Serum CRP düzeyleri (normal grupta 6.59 mg/L, üç damarı tıkalı grupta 11.63 mg/L) ve serum *H. pylori* Ig A pozitifliği (normal grupta %7.7, üç damarı tıkalı grupta %18.8) ile aterosklerozlu damar sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.271$) ($p=0.942$). Literatürde *H. pylori* ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi hem destekleyen hem de desteklemeyen araştırmalar vardır. *Helicobacter pylori* ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi kesin saptamak için hem çok geniş gruplarda çalışmaya hem de aterosklerozlu damar moleküler yöntemlerle ve immünohistolojik boyalarla direkt mikrobiyolojik identifikasyona gerek vardır.

SUMMARY

Atherosclerosis is the leading cause of morbidity and mortality in developed countries. Especially in recent years a substantial amount of studies are held to determine the relation between atherosclerosis and *Helicobacter pylori*. The aim of this study was to determine serum *H. pylori* IgG and IgA and C-reactive protein (CRP) levels in atherosclerotic, ectatic and normal groups diagnosed by coronary angiography. Eighty-four patients were enrolled in the study. There were no difference in *H. pylori* IgG seroprevalence between atherosclerotic, ectatic and normal groups ($p=0.772$). Although serum CRP (6.59 mg/L in normal and 11.63 in three vessel involvement) levels and *H. pylori* IgA seropositivity (7.7% in normal and 18.8% in three vessel involvement) increase with the number of vessel involvement, the relation was not statistically related ($p=0.271$; $p=0.942$) which is probably related to the limited number of cases. There are studies that support or oppose the relation between *H. pylori* and atherosclerosis. To propose a definite relation molecular identification methods, immunohistochemical procedures and studies with bigger groups should be performed.

GİRİŞ

Ateroskleroz gelişmiş ülkelerde en sık hastalanma ve ölüm nedenidir. Ateroskleroz ile mikro-organizmalar arasında-

ki nedensel birliktelik gün geçtikçe daha bilimsel temellere oturmaktadır. Bu ilişki en kuvvetli *Chlamydia pneumoniae* ile, ancak sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs

(EBV), hepatit A ve C virüsleri ve *Helicobacter pylori* ile ilişkisine dair çalışmalar giderek artmaktadır. Ayrıca periodontit olan hastalarda da ateroskleroz riski artmaktadır (1-5). Kronik infeksiyonların lipid profillerini değiştirebileceği veya immün sistemi uyarabileceği, bunun da ateroskleroz riskini artırabileceği öne sürülen oluşum mekanizmasıdır (6). Ayrıca aterosklerozlu hastalarda C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (7).

Çalışmada anjiyo sonuçlarına göre saptanmış aterosklerozlu, ektatik ve normal damarlı gruplarda serum *H. pylori* antikor değerleri ve CRP değerleri karşılaştırıldı. Aterosklerotik olgularda infeksiyon göstergelerinden en önemlisi olan CRP değişimi ve bu değişimin *H. pylori* seropozitifliği ile ilgili olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanmıştır.

Çalışma grupları

Bu çalışmaya, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Şevket Demirel Kalp Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve myokardiyal iskemi ile uyumlu pozitif non-invazif test sonuçları veya göğüs ağrısı olan hastalar alındı. Son üç ay içinde myokart infarktüsü geçirmiş hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tanısal koroner anjiyografi sonuçlarına göre çalışma grupları aşağıdaki kriterlere uygun olarak sınıflandırıldı.

- 1) Non-aterosklerotik (kontrol grubu): Anjiyografi sonuçlarına göre normal koroner arterlere sahip sağlıklı bireyler
- 2) Koroner ateroskleroz: Bir veya daha fazla koroner arterinde ateromatöz plak veya stenoz (% 50'nin üzerinde lumen çapı daralması olan) olan hastalar. Hastalar ayrıca damar tutulum sayısına göre 'bir damar', 'iki damar' ve 'üç damar' tutulumu olarak sınıflandırıldı.
- 3) Koroner ektazi: Bir veya daha fazla koroner arterde segmental veya yaygın lumen dilatasyonu olan hastalar. Ektazi Kruger ve ark. (8) tarafından bir koroner arter segmentinin normal komşu koroner arter segmentinin çapının en az 1.5 misli olması olarak tanımlandı. Normal komşu koroner arter tanımlanamıyorsa normal gruptaki benzer koroner segmentlerin ortalama koroner çap indeksinin en az 1.5 misli olması ektatik damar olarak tanımlandı.

Helicobacter pylori IgG ve IgA değerlerinin saptanması

Anjiyografi olacak hastalardan anjiyografi yapılmadan hemen önce kan örnekleri alındı ve hemen santri-

fügasyon yapılarak serumları ayrıldı. Toplanan serumlar -80°C'de inceleninceye kadar saklandı.

Tüm hasta gruplarında kantitatif olarak serum *H. pylori* IgG (Euroimmun GmbH, Am-Sonneberg, Almanya) ve kantitatif olarak *H. pylori* IgA (Euroimmun GmbH, Am-Sonneberg, Almanya) düzeylerine bakıldı. *Helicobacter pylori* IgG ve IgA serum değerleri ticari olarak elde edilen mikro-ELISA kitleri ile kit prosedürüne uygun olarak araştırıldı.

CRP değerlerinin saptanması

Tüm hastalarda kantitatif olarak serum CRP düzeyleri "particle enhanced" immunonefelometri yöntemi ve Behring nefelometre sistem kitleri (N High Sensitivity CRP, Behring, Almanya) kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Kategorize edilmiş veriler ki-kare, küçük gruplar için Fisher'in testi ile; niceliksel veriler ANOVA testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS 9.0 versiyonu programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Toplam 84 olgu çalışmaya alındı. Altmış-iki (% 73.8) kişi erkek 20 kişi (% 26.2) kadındı. Olguların ortalama yaşı 60.5 ± 12.32 idi.

Anjiyografi olan toplam 84 hastadan 13 tanesi non-aterosklerotik iken 18 hastada bir, 25 hastada iki, 16 hastada ise üç veya daha fazla damarda % 50'nin üzerinde tıkanıklık vardı, 12 damar ise ektatik olarak değerlendirildi.

Non-aterosklerotik grubun yaş ortalaması 58.7 ± 12.76 iken bir damarı tıkalı grubun 60.32 ± 10.98 , iki damarı tıkalı grubun 59.78 ± 10.23 , üç damarı tıkalı grubun 59.54 ± 11.85 , ektatik damarlı grubun ise 56.38 ± 10.45 idi. Aterosklerotik grubun (bir, iki ve üç damarı tıkalı) yaş ortalaması ise 59.87 ± 11.65 idi.

Toplam 13 kişi (% 15.5) *H. pylori* IgA, 80 kişi (%95.2) *H. pylori* IgG pozitif. *H. pylori* IgA pozitif olanların hepsi *H. pylori* IgG pozitif.

Gruplar arasındaki seroprevalans ve serum CRP ortalama değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Normal ve aterosklerotik gruplar arasında serum *H. pylori* IgG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (ANOVA) ($p=0.772$).

Aterosklerotik tutulumu olan damar sayısı arttıkça serum CRP düzeyleri ve serum *H. pylori* Ig A pozitifliği doğru orantılı olarak artmasına rağmen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1) (ANOVA, $p=0.271$) (Pearson ki kare; $p=0.942$).

Tablo 1. Hasta gruplarında serum *Helicobacter pylori* Ig A ve CRP düzeylerinin dağılımı

Çalışma grupları	Ortalama serum Hp IgG değerleri (IU/ml)	Hp IgG pozitif	<i>H. pylori</i> IgG pozitiflik yüzdesi (%)	Hp IgA pozitif	<i>H. pylori</i> IgA pozitiflik yüzdesi (%)	Ortalama serum CRP değerleri Mg/L
Normal (13)	3.75	13	100	1	7.7	6.59
Tek damar (18)	4.04	17	94.4	3	16.7	10.48
İki damar (25)	3.72	24	96.0	4	16	8.38
Üç damar (16)	3.74	16	100	3	18.8	11.63
Ektatik damar (12)	2.95	10	83.3	2	16.7	3.26
Toplam (84)	3.68	80	95.2	13	15.4	8.25
Normal (13)	3.75	13	100	1	7.7	6.59
Aterosklerotik (59)	3.82	57	96.6	10	16.9	9.9
Ektatik (12)	2.95	10	83.3	2	16.7	3.26
Toplam (84)	3.68	80	95.2	13	15.4	8.25

CRP: C-reaktif protein. Hp: *Helicobacter pylori*

Çalışmayı, tıkanık damar sayısını dikkate almadan grupları normal, aterosklerotik ve ektatik olarak sınıflandırır-sak gruplar arasında serum CRP düzeyleri ve serum *H. pylori* IgA pozitifliği ateroskleroz grubunda doğru orantılı olarak artmasına rağmen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1) (ANOVA; p=0.117) (Pearson ki-kare; p=0.72).

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik *H. pylori* infeksiyonunun ateroskleroz oluşumu için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (9). Bu infeksiyon gerek seropozitiflik olarak (4, 10, 11) gerekse ateroskleroz plaklarından moleküler yöntemlerle *H. pylori* saptanması ile gösterilmiştir (12, 13). *Helicobacter pylori* seropozitifliğini aterosklerozla ilişkili bulmayan çalışmalar da vardır (14-16).

Çalışmada normal ve aterosklerotik gruplar arasında serum *H. pylori* IgG düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır, çünkü Türkiye'de yapılan çalışmalarda sağlam popülasyonda *H. pylori* IgG seropozitifliği % 90'ın üzerinde olduğundan aterosklerozda artış olsa bile pratikte saptanamamaktadır ve aterosklerotik hastalardaki akut infeksiyonu göstermekten uzaktır.

Çalışmada aterosklerotik tutulumu olan damar sayısı arttıkça serum *H. pylori* IgA pozitifliği doğru orantılı olarak artmasına rağmen grupların küçük olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Immunglobulin A özellikle mukozal immüniteden sorumlu en önemli immünglobulin molekülüdür. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda IgA yanıt hastalık için koruyucu olan ve mide mukozasına salgılanan antikor olduğundan IgG yanıtın daha koruyucu özelliktedir.

Serum CRP düzeyleri ile kronik infeksiyon arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. Abdelmouttaleb

ve ark. (17) koroner anjiyografi sonuçlarına göre koroner arter hastalığı (KAH) olan (142 kişi) ve sağlıklı grupta (37 kişi) serum CRP düzeylerini karşılaştırmış ve KAH grubunda serum CRP düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlar, ancak *H. pylori* ve *C. pneumoniae* seropozitifliği ile serum CRP düzeylerinde anlamlı bir birliktelik bulamamışlardır. Mendall ve ark. (18) ise sağlıklı 413 bireyde yaptıkları çalışmada, aynı bakterilere karşı seropozitiflik ile CRP arasında doğru orantılı bir ilişki saptamışlardır. Zhu ve ark. (3) ise 233 olguluk serilerinde serum CRP ve *C. pneumoniae*, CMV, hepatit A virüsü ve HSV Tip 1 ve 2 serum IgG düzeylerine bakmışlar ve tüm mikro-organizmalara karşı serum IgG düzeyleri arttıkça serum CRP düzeylerinde de artış saptamışlardır. Ridker ve ark. (19) çalışmalarında; LDL-kolesterol düzeyleri 130 mg/dL'nin altında fakat yüksek CRP değerlerine sahip kadınların, LDL kolesterol değerleri yine 130 mg/dL'nin altında, ancak düşük CRP düzeyleri olan kadınlara göre üç kat daha fazla koroner arter hastalığı geçirme riskine sahip olduğunu saptamışlardır.

Çalışmada serum CRP düzeyleri aterosklerotik grupta sağlam gruba göre daha yüksek bulunmuştur, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Koroner arter ektazisi koroner arter ağacının nadir bir anomalisidir ve olguların %20-30 kadarı konjenital, çoğunluğu ise edinseldir. Edinsel koroner ektaziler % 80 oranında ateroskleroz kaynaklı, daha nadir olarak inflamatuvar hastalıklara ve bağ dokusu hastalıklarına bağlı olarak gelişmektedir. Ektazinin patolojik incelemesinde arter genişlemesi, elastik laminanın harabiyeti, orta tabakada aterosklerotik plak oluşumu veya kalsifikasyon ve arteriyel duvarın incelenmesi saptanmaktadır (20). Hartnell ve ark. (21) 4993 olguluk bir çalışmada, kardiyak kateterizasyon olan hastalarda koroner arter ektazi insidensinin % 0.3 ila 4.9 arasında değiştiğini saptamışlardır (21).

Ektatik damarlar Isparta bölgesinde endemik olarak bulunmaktadır. Isparta bölgesinde kardiyak kateterizasyon olmuş 1521 hastalık seride yapılan incelemede, koroner arter ektazi oranı % 6.7 olarak bulunmuştur (22). Bu çalışmadaki hasta popülasyonu özellikle elma ilaçlamasında kullanılan herbisitlerin çok kullanıldığı ziraat sektöründe çalışmaktadırlar. Epidemiyolojik olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen herbisitler ektazi etiolojisinde önemli bir faktör olabilir (23). Başka bir çalışmamızda da herbisitlerin ektazi üzerindeki etiolojik etkisi halen araştırılmaktadır.

Ektatik damarlı grup normal grupla karşılaştırıldığında, *H. pylori* seropozitifliğinde istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Ancak ektatik damarlı grupta serum CRP düzeyleri gerek normal gerekse aterosklerotik gruptan daha düşük değerlerde bulunmuştur. Ektatik damar oluşumunun etiolojisi halen bilinmemektedir. İnfeksiyonun en önemli göstergelerinden birisi olan serum CRP düzeylerinin

ektatik damarlı hasta grubunda düşük çıkması, ektazi etiolojisinde inflamatuvar olaylardan uzaklaştırmaktadır. Ancak kesin sonuçlara ulaşmak için daha büyük gruplarda çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç bölümünde belirtildiği gibi, çalışmadaki hasta ve kontrol grupları benzer yaşta ve erkek/kadın oranları da hasta ve kontrol gruplarında benzerdir. Ateroskleroz risk faktörlerinden yaş ve cinsiyet faktörleri hasta ve kontrol grubunda sabit tutulmuştur.

Helicobacter pylori düşük düzeyde ve uzun süreli kronik inflamasyona zemin hazırlamaktadır (9). *Helicobacter pylori* ile ateroskleroz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamasına rağmen özellikle IgA pozitifliğinde belirgin bir artış bulunmuştur. *H. pylori* ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi saptamak için daha büyük hasta grupları ile çalışma yapmak gerekmektedir. Bu konudaki epidemiyolojik çalışmalar klinikopatolojik çalışmalarla ve hayvan modelleriyle desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Adiloğlu AK, Gürel FS. Kronik infeksiyonlar ve ateroskleroz. *İnfek Derg* 2002; 16 : 383-7.
2. Zhu J, Quyyimo AA. The possible role of hepatitis A in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000;182: 1583-7.
3. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Effects of total pathogen burden on coronary arter disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000; 85: 140-6.
4. Smith D, Gupta S, Kaski JC. Chronic infections and coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 460-6.
5. Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S, Hill C. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: 528-3.
6. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999; 142: 207-10.
7. Slooter AJ, vanDuijn CM, Bots ML, et al. Apolipoprotein E genotype, atherosclerosis, and cognitive decline: The Rotterdam Study. *J Neural Transm* 1998; 53 (Suppl): 17-29.
8. Kruger D, Stierle U, Hermann G, Simon R, Sheilchzadeh A. Exercise induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (dilated coronaropathy). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1461-70.
9. Kusters JG, Kruijpers EJ. *Helicobacter* and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: 523-7.
10. Ossei-Gernig N, Moayyedi P, Smith S, et al. *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 120-4.
11. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675-9.
12. Farsak 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.
13. Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Sevlever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001; 32: 385-91.
14. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1998; 98: 845-50.
15. Pilotto A, Rumor F, Franceschi M, et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and extracardiac atherosclerosis in dyspeptic elderly subjects. *Age and Aging* 1999; 28: 367-71.
16. Ossewaarde JM, Feskens EJ, De Vries A, Vallinga LE, Kromhout P. *Chlamydia pneumoniae* is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but *Helicobacter pylori* and Cytomegalovirus are not. *Epidemiol Infect* 1998; 120: 93-9.
17. Abdelmoutaleb I, Danchin N, Ilardo C, et al. C-reactive protein and coronary artery disease: Additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 137: 346-51.
18. Mendall MA, Praful P, Ballam L, et al. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312: 1061-5.
19. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
20. Swanton RH, Lea-Thomas M, Coltarte DJ, Jenkins BS, Webb-Peplow MM, Williams BT. Coronary artery ectasia, a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978; 40: 393-400.
21. Hartnell GG, Parnell BM, Priddle RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54: 392-5.
22. Nazli C, Altınbaş A, Kinay O, et al. The incidence of coronary artery ectasia in Isparta region in Turkey. *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl): 191.
23. England JF. Herbicides and coronary ectasia. *Med J Aust* 1981; 7: 140.