

# Koroner Arter Hastalığı ve *Helicobacter pylori*

## CORONARY ARTERY DISEASE AND HELICOBACTER PYLORI

Dr. İslam Kaklıkkaya, \*Dr. Neşe Kaklıkkaya, \*Dr. Kıvanç Çubukçu, \*\*Dr. Bingür Sönmez, \*\*Dr. Bekir Kocazeybek

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Trabzon

\*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

\*\*Florange Nightingale Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Aterosklerozun patogenezinde kronik infeksiyonların potansiyel bir rolünün olabileceğine dair bazı deliller mevcuttur. Ancak *Helicobacter pylori* infeksiyonu ile aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişki tartışmalıdır. Çalışmamızda *Helicobacter pylori* seropozitivitesi ile KAH arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapıldı.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada KAH tanısı konan ve koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı yapılan 38 hastanın operasyondan bir gün önce alınan serum örneklerinde, in-house ELISA yöntemi ile anti-*Helicobacter pylori* IgG antikor varlığı araştırıldı. Kontrol grubu olarak 38 sağlıklı kişiden alınan serum örnekleri kullanıldı.

**Bulgular:** Hastaların 29'unda (%76.31), kontrol grubunun 26'sında (%68.42) anti-*Helicobacter pylori* IgG antikorları tespit edildi. Koroner arter hastalığı bulunan grupta ve kontrol grubunda elde edilen sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Bu sonuçlar *Helicobacter pylori* infeksiyonunun KAH oluşumunda majör bir risk faktörü olduğu hipotezini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** *Helicobacter pylori*, koroner arter hastalığı

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2001;9:142-144

### Summary

**Background:** There is some evidence that chronic inflammation may have a potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. But the relationship between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerotic coronary artery disease (CAD) is conflicting. In our study we examined the relationship between seropositivity to *Helicobacter pylori* and CAD.

**Methods:** In this study anti-*Helicobacter pylori* IgG was determined by in-house ELISA in preoperative serums from 38 patients with CAD. Thirty eight healthy people were recruited as the control group.

**Results:** Twenty nine of the patients (%76.31) and 26 of the controls (%68.42) have anti-*Helicobacter pylori* IgG. There were no association between the results of the patients with CAD and controls.

**Conclusions:** These data do not support the hypothesis that infection with *Helicobacter pylori* might be a major risk factor for CAD.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, coronary artery disease

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2001;9:142-144

### Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) özellikle gelişmiş ülkelerdeki morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Koroner arter hastalığının en sık nedeni aterosklerozdur [1]. Ateroskleroz kronik, progressif ve multifokal bir intimal hastalıktır. Aterosklerozun patogenezinin kompleks ve multifaktöriyel olduğu ve gelişiminde sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, genetik yapı gibi birçok risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Ancak bu faktörler KAH olan olguların sadece bir kısmında hastalığın gelişimini açıklayabilmektedir [2]. Koroner arter hastalığının patolojik olarak lezyonu aterosklerotik, aterosklerotik olmayan, aterosklerotik olmayan, nekrotik debris, kolesterol kristalleri, granülasyon dokusu ve dev

hücreler olan fibröz bir yapı ile kaplıdır. Oluşan aterosklerotik plaklar koroner arter lümenini daraltarak eforla miyokard iskemisinin ortaya çıkmasına ve sıklıkla hastada anginaya neden olur [3]. *Helicobacter pylori* infeksiyonu ve koroner kalp hastalığı bulgularının birlikteliği hususunda çarpıcı tartışmalar vardır. *Helicobacter pylori* infeksiyonu gastrik mukozada uzun süreli kronik inflamatuvar cevaba neden olmaktadır [4]. Bu çalışmamızın amacı tüm dünyada yaygın olarak görülen *Helicobacter pylori* infeksiyonunun koroner ateroskleroz gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır.

### Materyal ve Metod

Koroner arter hastalığı nedeniyle koroner arter bypass greftleme (KABG) ameliyatı yapılan 38 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Romatizmal kapak hastalığı, konjenital kalp

**Adres:** Dr. İslam Kaklıkkaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Lojmanları 30/13, 61080, Trabzon

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin özellikleri ve %95 güven aralığında ateroskleroz için tahmini rölatif riskler.

	Hastalar (n = 38)	Kontrol olguları (n = 38)	Tahmini rölatif risk	%95 güven aralığı	p
Cinsiyet (erkek:kadın)	29:9	26:12	1.49	0.048-4.62	0.442
Sigara alışkanlığı	31 (%77.50)	22 (%57.89)	3.22	1.02-10.47	0.025
Diabetes mellitus	10 (%25)	3 (%7.89)	32.67	7.22-171.35	0.068

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarında anti-*Helicobacter pylori* IgG antikor pozitifliği.

	Anti- <i>Helicobacter pylori</i> IgG (+)	%
Hasta (n = 38)	29	73.31
Kontrol (n = 38)	26	68.42

hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, herhangi bir malign hastalığı olan, son üç ay içinde miyokard infarktüsü geçiren veya anstable angina pektorisli hastalar çalışmaya dışı bırakıldı. Hastalarda sigara alışkanlığı ve diabetes mellitus tanısı olup olmaydı araştırıldı. Kontrol grubu olarak anamnezinde, fizik muayenesinde, elektrokardiografisinde KAH ve periferik aterosklerotik arter hastalığı bulgusu olmayan 38 kişi kabul edildi.

Koroner bypass ameliyatı planlanan hastalardan ameliyattan bir gün önce venöz kan alındı. Bu kanların serumları ayrılarak -20°C'de saklandı. In-house ELISA testi için steril, kaplanabilir ELISA diskleri kullanıldı. Bu test için antijen hazırlanırken bir standart suş (*Helicobacter pylori* 49503) kullanıldı[5]. Brusella agar besiyerinde 72 saat kültür edilerek üretilen bakteriler kaplama tamponu (0.016 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.034 M NaHCO<sub>3</sub>, pH 9.6) içinde 10<sup>7</sup> bakteri/ml şekilde süspansiyon edilerek ELISA diskinde her bir kuyucuğa 100'er µl kondu ve 4°C'de bir gece inkübe edildi. Yıkama tamponu (%0.5 Tween 20 içeren PBS) ile 3 kez yıkandı. Her bir kuyucuğa 100'er µl bloklayıcı tamponu (%2 FCS, %0.5 Tween 20 içeren PBS) kondu ve 37°C'de 1 saat bekletildi. Disk tekrar 3 kez yıkandı. Her bir serumun bloklayıcı tamponu içerisinde 1/3200 oranında dilüsyonları hazırlandı. Her dilüsyondan iki kuyucuğa 100'er µl eklendi, 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Disk 3 kez yıkandı. Bloklayıcı tamponu içerisinde alkalen fosfataz ile konjuge edilmiş, anti-insan immünglobulin G, son konsantrasyon 1:6000 olacak şekilde dilüe edilerek her bir kuyucuğa 100'er µl eklendi, 37°C'de 1 saat inkübe edildikten sonra 3 kez yıkandı. Her bir kuyucuğa 50'er µl alkalen tampon (1.5 M 2-amino-2methyl-1-propanol) ve 50'er µl substrat solüsyonu (0.038 mM p-nitrophenyl phosphate disodium) eklendi ve 15 dakika 37°C'de inkübasyondan sonra 405 nm'de okundu.

#### İstatistik

Çalışmada elde edilen veriler Epi info versiyon 6.02 bilgisayar paket programında değerlendirildi. İstatistiksel analiz olarak ki kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Yüzde 95 güven aralığı belirlenerek tahmini rölatif risk değerleri hesaplandı. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi p < 0.05 olarak alındı.

#### Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 59.1 ± 7.5, kontrol olgularının yaş

ortalaması 63.1 ± 10.9 olup, her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p = 0.068). Gruplardaki bireylerin diğer klinik özellikleri Tablo 1'de verilmektedir. Hastalarda sigara alışkanlığı olması ve diabetes mellitus ateroskleroz için belirgin bir risk faktörü olarak tespit edildi.

Hastaların hepsi klasik yöntemle kardiyopulmoner bypass altında ameliyata alındı. Hastalardan 31'ine 3 damar bypass, 6'sına 2 damar bypass, 1'ine de 2 damar bypass ve sol ventrikül anevrizma tamiri yapıldı.

Çalışmaya alınan 38 hastanın 29'unda (%76.31), 38 kontrol olgusunun 26'sında (%68.42) in-house ELISA yöntemi ile anti-*Helicobacter pylori* IgG antikorları tespit edildi (Tablo 2). Kontrol ve çalışma grubu arasında anti-*Helicobacter pylori* IgG antikor pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.068).

#### Tartışma

Çalışmamızda anjiyografi sonucu KAH tanısı konan ve KABG uygulanan hasta grubunda %76.31, sağlıklı kontrol grubunda %68.42 oranında anti-*Helicobacter pylori* IgG seropozitifliği tespit edilmiştir. Aynı bölgede dispeptik yakınmaları olan hastalarda yapılan bir çalışmada bu oran %80.95 olarak belirtilmiştir [6]. Elazığ yöresinde yapılan bir başka çalışmada bu oran 31-40 yaşları arasında %94.29, 41-50 yaşları arasında %76.47, 51-60 yaşları arasında %84.62, 60 yaşın üzerinde %73.68 olarak belirlenmiştir [7]. Ankara'da asemptomatik popülasyonda yapılan bir çalışmada %53 oranında *Helicobacter pylori*'ye karşı seropozitiflik gösterilmiştir [8]. Bu sonuçlar ülkemizde *Helicobacter pylori* infeksiyonunun önemli bir sağlık sorunu olduğunu ortaya koymaktadır.

Serumda *Helicobacter pylori*'ye karşı gelişen IgG türü antikorların tespiti kronik *Helicobacter pylori* infeksiyonunun belirlenmesinde güvenilir bir yöntemdir [9]. Çalışmamızda kullandığımız şekilde tam bakteri süspansiyonunun antijen olarak kullanılması maksimum sayıda yüzey antijeni buldurması ve *Helicobacter pylori*'ye karşı oluşmuş çok çeşitli antikor cevaplarına yönelik kullanılabilmesi yönünden avantajlıdır [10].

Biz çalışmamızda KAH olan grupta ve kontrol grubunda elde ettiğimiz anti-*Helicobacter pylori* IgG antikorları varyasyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Koenig ve arkadaşları [11] da çalışmamıza benzer şekilde bir vaka-kontrol çalışması yapıp ve stabil koroner arter hastalıklarında *Helicobacter pylori* infeksiyonunun bağımsız bir risk faktörü olmaydıny belirtmişlerdir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada *Helicobacter pylori* antikorlarının koroner arter hastalığı riskini artırmadıny sonucuna varılmıştır [12]. Quinn ve arkadaşları da [13] *Helicobacter pylori* infeksiyonu ile KAH varyasyonu ve yaygınlığı arasında bir bağlantı bulamamışlardır. Bununla birlikte *Helicobacter pylori* infeksiyonu ile koroner

ateroskleroz arasında pozitif ilipki olduğunu dđpđndüren bazı çalışmalar da yapılmıştır. Mendall ve arkadaşları [14] *Helicobacter pylori* infeksiyonu olanlarda KAH için tahmini rđlatif riski 2.28 (%95 gđven aralığında 1.25-4.15) olarak bulmuşlardır. Ossei-Gerning ve arkadaşları [15] da bu çalışmayı destekler şekilde iskemik kalp hastalıklarında bu infeksiyonun tahmini rđlatif riskinin 2.4 olduğunu bildirmişlerdir (%95 gđven aralığında 1.2-5.1). Bu çalışmaya iskemik kalp hastalığı ın tanısı ile koroner anjiyografi yapılan 292 hasta alınmıştır. Ancak bu hastaların 84'ünün (%29) anjiyografisinde belirgin bir KAH bulgusu elde edilmemiş, 4'ünde (%1) anjiyografi başarırsız olmuştur. Bizim alışma grubumuzdaki hastaların tđmünde preoperatif olarak anjiyografi ile KAH tanısı konmuş olup, KABG esnasında da bu tanı doğrulanmıştır.

*Helicobacter pylori* suşlarında lipopolisakarit (LPS) yapı Escherichia coli ve Salmonellalar gibi diğer önemli Gram negatif bakterilerden farklıdır. *Helicobacter pylori*'de lipid A fosfat gruplar içermez, Escherichia coli'de 6 olan yağ asidi sayısı burada 4'e dđpmđřtđr. Buna karşılık zincirdeki karbon atomu sayısı artmıştır. Yapısal farklılıklar gđsteren LPS, monositlerin yzeyindeki LPS tanıyan CD14 molekđlleri ile bağlanmada katalitik fonksiyon gđsteren serum LPS bağlayan proteinlere çok yavaş ve dđpđk konsantrasyonda bağlanır ve bağlanmadan sonra kolaylıkla ayrılır. Bu nedenle de monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasında son derece dđpđk immunojenik aktivite gđsterir. Bu nedenle KAH oluşumunda rol oynadığı dđpđnđlen bu sitokinlerin diğer kronik infeksiyonlardan farklı olarak daha az ۆretimi sđz konusudur [16,17].

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar *Helicobacter pylori* infeksiyonunun koroner arter hastalıklarının etiolojisinde bağımsız bir risk faktörü olduğu hipotezini desteklemektedir.

## Kaynaklar

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, ed. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders, 1992:1106-22.
2. Heller RF, Chinn S, Tunstall-Pedoe HD, Rose G. How well can we predict coronary heart disease? Br Med J 1984;288:1409-11.
3. Akıllı A. Koroner arter hastalıkları. In: adıatay G, Soydan Y, eds. Klinik Kardioloji. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık, 1997:99-128.
4. Blaser MJ. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. Gastroenterology 1992;102:720-7.
5. Lozniewski A, Muhale F, Hatier R, et al. Human embryonic gastric xenograft in nude mice: A new model of *Helicobacter pylori* infection. Infect Immun 1999;67:1798-805.
6. Aydın F, Koseahmet F, Katırcı Y, Bakır T, Bingöl R. Antral kronik gastritte *Helicobacter pylori* varlığının gđsterilmesinde Gram boyama, kđltür ve serolojik yđntemlerin karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Derg 1993;23:231-3.
7. Kalkan A, Bulut V, Bahecioğlu YH, Demirdağ K, Aral M. Elazığ yoresinde *Helicobacter pylori* seroprevalansı. Türk Mikrobiyol Derg 1997;27:28-32.

8. Us D, Haşelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. J Infect 1998;37:148-50.
9. Tucci A, Poli L, Donati M, et al. Value of serology (ELISA) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Evaluation in patients attending endoscopy and in those with fundic atrophic gastritis. Ital J Gastroenterol 1996;28:371-6.
10. Hirschl AM, Rathbone BJ, Wyatt JI, Berger J, Rotter ML. Comparison of ELISA antigen preparations alone or in combination for serodiagnosing *Helicobacter pylori* infections. J Clin Pathol 1990;43:511-3.
11. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, et al. Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: Lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. Circulation 1999;100:2326-31.
12. Ossewaare JM, Feskens EJ, De Vries A, Vallinga CE, Kromhout D. 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.
13. Quinn MJ, Foley JB, Mulvihill NT, et al. *Helicobacter pylori* serology in patients with angiographically documented coronary artery disease. Am J Cardiol 1999;83:1664-6.
14. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994;71:437-9.
15. Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Braunholtz D, et al. *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. Cardiovascular Research 1997;35:120-4.
16. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. Eur Heart J 1993;14:12-6.
17. Kksal F. *Helicobacter pylori* infeksiyonlarında patogenezi ve bağışık cevap. In: ۆzgüneř Y, Usluer G, olak H, eds. 9. Tđrk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program ۆzet Kitabı, 1999:46-50.