

## Helikobakter Pylori Pozitif Ülser ve Gastritli Hastalarda SVCAM-1 Düzeyleri

*Helicobacter Pylori Positive Ulcer and Gastritis in Patients with SVCAM-1 Levels*

Şafak ŞAHİN<sup>1</sup>, Cihat ŞARKIŞ<sup>2</sup>, M.Zahir BAKICI<sup>3</sup>, Hatice ÖZER<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sivas Kangal Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Servisi, Sivas

<sup>2</sup>Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D., Balıkesir

<sup>3</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji A.D., Sivas

<sup>4</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji A.D., Sivas

**ÖZET:** Gastrit tüm dünyada çok yaygın olarak rastlanılan bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisinde çok çeşitli etkenler mevcuttur (toksik, viral bakteriyel, immün vb.). Farklı klinik formlarda ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu açıdan bakıldığında özellikle en sık rastlanılan etkenlerden H. pylori tipiktir, çünkü çok değişik klinik seyir gösterebilmekte aynı zamanda lenfoma ve mide kanserine yol açabilmektedir. Adhezyon moleküllerinin inflamasyon oluşumunda önemli rol oynadıkları bilinmektedir, dolayısıyla gastrit patogenezinde de rol oynamaktadırlar. Bu çalışmada amacımız; H. pylori pozitif hastalarda SVCAM-1 düzeyinin arttığını göstermek ve inflamasyonda diğer gastritlere göre bu yolağın daha yoğun bir şekilde kullanıldığını ortaya koymaktır.

Çalışmaya önceden belirlediğimiz kriterlere uygun 49 (E:26, K:23)'u H. pylori pozitif ve 29 (E:10, K:19)'u H. pylori negatif iki grup olmak üzere toplam 78 hasta alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalarda SVCAM-1 düzeyi ve patolojik özellikleri çalışıldı ve istatistiksel olarak iki grup karşılaştırıldı; H. pylori pozitif grupta SVCAM-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç olarak bu çalışma SVCAM-1 düzeyinin H. pylori enfeksiyonuna bağlı olarak gastrit hastalarında immuno-enflamatuvar tepkide diğer etkenlerin yol açtığı gastritlere göre daha ağırlıklı bir rol oynadığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** H.pylori, SVCAM-1, gastrit, inflamasyon

**SUMMARY:** Gastritis is a common medical problem in all over the world. Gastritis is a condition that has many causes (toxic, viruses, bacteria, immune etc.) and different clinical forms. The pathogenesis of disease is not yet fully understood. Most often the cause is infection with the H. pylori, also the infection can lead to lymphoma and stomach cancer. It is known that adhesion molecules play important roles in occurring inflammation so that also play role in gastritis pathogenesis. The aim of our study is that exhibit elevated SVCAM-1 levels in H. pylori positive patients and to emerge more using this line than other gastritis in inflammation.

Enrolled 78 patients compatible to previous determined criterias in this study, 49 (M:26, F:23) of them have H. pylori, 29 (M:10 F:19) of them have not H. pylori. SVCAM-1 and pathological features were studied on all the patients enrolled in this study and statistically compared both groups. It was found significantly high level of SVCAM-1 on H. pylori positive group.

Finally, this study show that SVCAM-1 level on immuno-inflammation response of H. pylori induced gastritis than other agents induced gastritis weighted may play role.

**Key Words:** H. Pylori, SVCAM-1, gastritis, inflammation

### GİRİŞ

Herhangi bir hasara karşı gastrik mukozanın inflamatuvar yanıtı gastrit olarak tanımlanmaktadır. Fakat bu tanım endoskopistler, klinisyenler ve patoloğlar tarafından farklı değerlendirilmektedir. Bazıları bir semptom kompleksi olarak, bazıları midenin endoskopik görünümünün tanımlaması olarak ve bazıları da midenin mikroskopik inflamasyonunu tanımlamak için bu terimi kullanmaktadır (1).

Kronik gastritin bilinen en sık nedeni *H. pylori* enfeksiyonudur (2). *H. pylori* dünyada en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur. Sıklığı ve sebep olduğu hastalıklar açısından *H. pylori* ciddi bir halk sağlığı sorunudur (3). *H. pylori*, salgılamış olduğu antijenik maddeler ve enzimler sayesinde varlığını sürdürebilmekte, doku hasarına yol açmakta ve konağın güçlü inflamatuvar yanıtına neden olmaktadır. Bununla birlikte invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması, mide bezleri lümeninde saklanabilmesi, konağın savunma sisteminden etkilenmemesine olanak sağlamaktadır ve kronikleşmektedir (4).

*H. pylori*'nin inflamasyon sürecinde, mukozaya invaze ajanın kemotaktik etkisi ile inflamasyon hücrelerinin bu bölgeye toplanması için damar endotelini geçmesi gerekir (5). Bu süreçte adezyon moleküllerinin etkisi açıktır. Lökositler ilk olarak selektinler aracılığı ile endotele zayıf bağlanırlar. Sonra kan akımının etkisi ile yuvarlanma başlar. Daha sonra yavaşlayan lökositler ICAM-1 ve VCAM-1 ile güçlü bağlantı oluştururlar. VCAM-1 seçici olarak mononükleer hücreler ile bağlanmaktadır. Son olarak endoteli geçerek inflamasyon bölgesine göç ederler (6,7). Akut gastrit inflamasyonda nötrofiller rol oynarken kronik gastrit sürecinde lenfositler ve plazma hücreleri rol oynar (1). Bu çalışmada amacımız; *H. pylori* pozitif hastalarda çözülebilir VCAM-1 düzeyinin artıp artmadığını göstermek ve inflamasyonda diğer gastritlere göre bu yolağın daha yoğun bir şekilde işlev görüp görmediğini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 02.06.2009 tarih ve 2009-06/19 sayılı karar ile izin alınmıştır. Tüm hastalara bilgilendirme formu okutulup, aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Bu çalışma Ağustos-2009 ile Aralık-2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. Bu çalışma kliniğimize dispeptik şikâyetler ile başvuran ve endoskopi planlanan hastalardan seçildi. Çalışmaya 49 (Erkek:26, Kadın:23)'ü *H. pylori* pozitif ve 29 (Erkek:10, Kadın:19)'ü *H. pylori* negatif olmak üzere toplam 78 gastritli hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastalarda *H. pylori* gaitada *H. pylori* antijeni, üre nefes testi ve histolojik olarak bakıldı. DİMA *H. pylori* antijen rapid test device (Goettinge, Germany) kiti ile gaitada *H. pylori* antijeni bakıldı. Örnek dilüsyon tüpüne konarak çalkalandı ve

test kitinin üzerine iki damla damlatıldı. Membran üzerinde iki renkli bant görüldüğünde pozitif kabul edildi. C14 üre nefes testi ise, en az altı saatlik açlık sonrası 37kBq (1µCi) C14 üre/sitrik asit içeren kapsül içtikten 10 dakika sonra, Heliprobe™ kartuşlarına pH indikatörü turuncudan sarıya dönüşene kadar üfletildi. Kartuşlardaki C<sup>14</sup> aktivitesi Heliprobe analizörle 250 saniye ölçüldü. Pozitif ve negatif sonuçlar Hegedus ve ark.'nın önerdikleri değerler esas alınarak değerlendirildi (8). Hastalara endoskopi yapılarak iki antrum ve iki corpus olmak üzere dört farklı yerden biyopsi alındı. Formaldehit içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Biyopsi materyalleri normal rutin histopatolojik takiplerden geçirildi ve parafin bloklardan kesitler yapılarak hematoksilin-eosin boyası boyasıyla boyandıktan sonra histopatolojik inceleme yapıldı. Biyopsi materyalleri *H. pylori* varlığı ve morfolojik değişiklikler Sydney Sınıflamasına göre değerlendirildi (2).

En az iki sonuç pozitif olan hastalar *H. pylori* pozitif kabul edilerek hasta grubu, üç sonuçta negatif olanlar ise *H. pylori* negatif kabul edilerek kontrol grubu olarak alındı.

Tüm bireylerden 8 saatlik gece açlığı sonunda 4 ml kan örnekleri alınarak sitratlı tüplere konuldu. Tüpler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri daha sonra çalışılmak üzere eksi 20 derece sıcaklıkta analiz edilinceye kadar saklandı. Önceden saklanan serumlar çözülerek SVCAM-1 düzeyi çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Kronik bir hastalığı olanlar, mide ameliyatı geçiren hastalar, kolesistektomili hastalar, alkol ve sigara kullananlar, kronik nonsteroid antiinflamatuar veya steroid kullananlar, son bir ay içine proton pompa inhibitörü, bizmut preparatları, H<sub>2</sub> reseptör blokleri ve antibiyotik kullananlar, son iki gündür antiasit preparatı kullananlar ve endoskopiye uyum sağlayamayan hastalar çalışmamıza dahil edilmediler.

Çalışmamızın verileri SPSS (versiyon 16.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Man Whitney U testi, ki-kare testi, Kruskal-Wallis ve korelasyon analizi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama ± standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma yüzdesi 0.05 olarak alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan H. pylori pozitif gastritli bireylerin 23 (%46.9) kadın ve 26 (%53.1) erkekti. H. pylori negatif gastritli kontrol grubu bireylerin 19 (%65.5) kadın ve 10 (%34.5) erkekti. H. pylori pozitif hastaların yaşları  $41.04 \pm 12.21$ , H. pylori negatif kontrol grubunun ise  $38.97 \pm 14.46$  bulunmuştur. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

İki grup SVCAM-1 düzeyi yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (tablo 1). H. pylori durumuna göre inflamasyon düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Buna göre H. pylori pozitif olanlarda inflamasyon düzeyi orta ve şiddetli bulunurken negatiflerde hafif ve orta düzeyde olduğu görülmektedir (tablo 2). H. pylori durumuna göre aktivasyon düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Buna göre H. pylori pozitif olanlarda aktivasyon düzeyi orta ve şiddetli bulunurken H. pylori negatiflerde hafif ve orta düzeyde olduğu görülmektedir (tablo 3). H. pylori durumuna göre atrofi ve intestinal metaplazi düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). H. pylori durumuna göre patolojik tanı yönünde karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). H. pylori pozitif olan bireylerde yaygın patolojik tanı kronik aktif gastrit (%79.6) iken H. pylori negatif olanlarda kronik gastrit (%65.5)'dir.

**Tablo 1.** Gruplar arasındaki SVCAM 1 düzeyinin karşılaştırılması

H. pylori	SVCAM-1 düzeyi X±S ng/mL
Pozitif	740.00±315.25
Negatif	538.00±182.42

t=3.58 p=0.001 p<0.05

Gruplar kendi içersinde aktivasyon, atrofi, intestinal metaplazi düzeyleri ve patolojik tanı ile SVCAM-1 düzeyleri her biri ayrı olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). İstatistik uygulanabilmesi için atrofi ve intestinal metaplazi düzeyi var veya yok olarak alınmıştır. Gruplar kendi içersinde cinsiyete göre SVCAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

H. pylori pozitif olan hastaların yaşları ile SVCAM-1 düzeyleri arasında aynı yönlü ( $r=0.08$ ) bir korelasyon bulunmuştur. Fakat bu korelasyon katsayısı önemsizdir ( $p > 0.05$ ). H. pylori negatif olan hastaların yaşları ile SVCAM-1 düzeyleri arasında zıt yönlü ( $r=-0.09$ ) bir korelasyon bulunmuştur. Fakat bu korelasyon katsayısı önemsizdir ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 2.** H. pylori durumuna göre inflamasyon düzeyinin karşılaştırılması

H. pylori		inflamasyon düzeyi					Toplam
		yok	hafif	orta	şiddetli		
pozitif	N	0	2	27	20	49	
	%	0.0%	4.1%	55.1%	40.8%	100.0%	
negatif	N	4	11	12	2	29	
	%	13.8%	37.9%	41.4%	6.9%	100.0%	
Toplam	N	4	13	39	22	78	
	%	5.1%	16.7%	50.0%	28.2%	100.0%	

X<sup>2</sup>= 24,40 p=0,001 p<0,05 önemli

**Tablo 3.** *H. pylori durumuna göre aktivasyon düzeyinin karşılaştırılması*

H. pylori		aktivasyon düzeyi				Toplam
		yok	hafif	orta	şiddetli	
pozitif	N	10	10	17	12	49
	%	20.4%	20.4%	34.7%	24.5%	100.0%
negatif	N	25	3	0	1	29
	%	86.2%	10.3%	0.0%	3.4%	100.0%
Toplam	N	35	13	17	13	78
	%	44.9%	16.7%	21.8%	16.7%	100.0%

$\chi^2= 33.38$   $p=0,001$   $p<0,05$  önemli

## TARTIŞMA

Gastrik mukozanın hasara karşı inflamatuvar yanıtı gastrit olarak tanımlanmaktadır (9). Gastrit tüm dünyada çok yaygın olarak rastlanılan bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (10). Hastalıkta değişik etyolojilerde farklı klinik formların ve patolojilerin olmasının yanı sıra aynı etyolojide farklı klinik formlarında olması hastalığın seyirinde patogeneze farklı yolların birlikte ayrı ayrı ve değişik yoğunlukta aktive olabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında gastritin en sık nedeni olan H. pylori asemptomatikten gastrik maligniteye kadar değişik düzeyde görülen kliniği ile tipiktir (8, 11).

H. pylori dünyanın her tarafında yaygın bir gram negatif bakteridir. Gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek sıklığa sahiptir (12). H. pylori ile enfekte tüm bireylerde histolojik gastrit vardır (13). H. pylori gastriti akut gastrit olarak başlar. H. pylori gastrik mukozada nötrofil infiltrasyonunu uyarmaktadır (14). İnflamasyon kronik safhaya geçtiğinde lenfositler, plazma hücreleri gibi mononükleer hücreler mukozayı infiltre eder. İnfiltratif hücreler kemokin ve sitokinlerin (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ) salgılanmasına neden olur (15). H. pylori'nin kolonize olduğu bireylerin çoğunun asemptomatik olması ve bu anlatılan histolojik değişikliklerin her bireyde gelişmemesi nedeniyle bakteriye ait virulans özellikler ve konakçının yanıtını etkileyen faktörler önem kazanmıştır (16).

H. pylori enfeksiyonuna bağlı oluşan mikrovasküler ve parankimal hücre disfonksiyonu, nötrofillerin aktive olarak interstisyuma göçüne bağlıdır (5). Lökositler migrasyon için öncelikle endotele tutunmaları gerekir (6). Bu noktada adezyon moleküllerine ihtiyaç duyar. Adezyon moleküllerinin inflamasyonda oynadığı roller dikkate alınarak yapılan

bir çok çalışma mevcuttur; bu çalışmalardan bir kısmında adezyon moleküllerinin inflamasyona dikkate

değer şekilde katıldıkları saptanmıştır. Ayrıca mevcut patolojik tablo ile de uyumluluk gösterdikleri ortaya konulmuştur. Bu çalışmayla H. pylori gastritinde endotelde bulunan ve sitokinlerin uyarısı ile salgılanan VCAM-1'in artışı göstermeyi ve inflamasyonda diğer gastritlere göre bu yolağın daha yoğun bir şekilde işlev gördüğünü ortaya koymaya çalıştık.

Hatz ve ark. tarafından yapılan 1997'deki bir çalışmada H. pylori ile alakalı antral gastritten muzdarip bireylerin endotel hücrelerinde VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Çalışma sonunda lökosit-endotel adezyonunda ICAM-1 ve VCAM-1'in önemli rol oynadığını göstermişlerdir (17). Bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Galamb ve ark. H. pylori pozitif ve negatif iki grup arasında mide dokusunda immünohistokimyasal olarak SVCAM-1 artışı H. pozitif lehine anlamlı bulmuşlardır (18).

Bizim çalışmada H. pylori pozitif ve H. pylori negatif iki grup aldık. İki grubu SVCAM-1 düzeyleri yönünden karşılaştırdık. H. pylori pozitif grupta SVCAM-1 düzeyleri ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak daha fazlaydı. Bu çalışmada SVCAM-1 düzeyleri yönünden bulduğumuz sonuç; birçok çalışmalarla benzerlik gösterirken (17,19,20), Oshima ve ark. yaptıkları çalışma ile ters düşmektedir. Oshima ve ark.'nın H. pylori enfeksiyonun sağlıklı bireylerde endotel fonksiyonuna etkilerini araştırdıkları bir çalışmada H. pylori pozitif ve negatif iki grup almışlardır. Bireylerde yaş, kan basıncı, LDL, CRP ile birlikte SVCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerine baktıkları çalışma sonunda iki grup arasında fark bulamamışlardır. Ayrıca CRP düzeyleri ile ICAM-1 arasında pozitif bir korelasyon bulurken SVCAM-1'la korelasyon tespit edememişlerdir (21).

Çalışmamızın ve diğer çalışmaların sonuçları SVCAM-1 düzeyinin H. pylori enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen gastrit hastalarında immuno-enflamatuvar tepkide önemli bir rol oynadığını göstermektedir. H. pylori gastritinin kronik evresinde diğer gastritlerden farklı olarak bu yolağı daha fazla kullandığını düşündürmektedir. VCAM-1 ligandı VLA-4 olduğu için sadece mononükleer hücrelere bağlanır (22). H. pylori gastritinin kronik sürecinde çoğunlukla mononükleer hücreler rol almaktadır. Bu da bulduğumuz sonuçları desteklemektedir.

H. pylori kronik gastriti tedavi edilmez ise mide kanseri ve MALT lenfomaya neden olabilir. Yong ve ark. sağlıklı bir grupta kıyaslandığında tedaviden önce gastrik kanserli hastalarda SVCAM-1 serum konsantrasyonunun arttığını gösterdiler (23). Ayrıca VCAM-1'in anjiogene-zisde rol aldığı bilinmektedir (24). Bizim çalışmamızda H. pylori pozitif gastritli hastalarda SVCAM-1 düzeyinin yüksek çıkması mide kanseri ile H. pylori ilişkisini kurabilir. Ancak bu yargıya varabilmek için mide kanseri hastalarında H. pylori pozitifliğine göre VCAM-1 düzeyini belirleyecek geniş çaplı çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızda hastalardan iki corpus iki antrum olmak üzere toplam 4 adet biyopsi aldık. İnflamasyon, aktivasyon, atrofi, intestinal metap-lazi ve patolojik tanı ile SVCAM-1 düzeylerini karşılaştırdık. Ancak hiç birinde istatistiksel yönünden anlamlı bir farklılık gösteremedik ( $p>0.05$ ). İnflamasyon düzeyi ile SVCAM-1 arasında iki grup arasında fark bulamamamız Maciorkowska ve ark. (25), Oshima ve ark. (21) buldukları sonuçla uyumludur. Ancak kronik gastritin seyriinde histopatolojik incelemelerde mononükleer hücreler yoğun olarak görülmesi bu hastalarda SVCAM-1 düzeyinin yüksek olması beklenebilir. Kronik gastritin aktivasyonundan nötrofiller sorumludur (10). Aktivasyon düzeyi ile SVCAM-1 düzeyleri arasında bu çalışmada olduğu gibi bir ilişki beklenmeyebilir. Ancak gerek inflamasyon gerekse aktivasyon düzeyleri ile SVCAM-1 düzeyleri arasındaki ilişki tanımlayabilecek hasta sayısına sahip değildik.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak H. pylori pozitif olan hastaların hepsinde histolojik gastrit mevcuttu. İnflamasyon seviyeleri H. pylori pozitif hastalarda %40.8 şiddetli, %55.1 orta, %4.1 hafifti. H. pylori negatiflerde ise %6.9 şiddetli %41.4 orta, %37.9 hafif ve %5.'inde inflamasyon yoktu. H. pylori durumuna göre inflamasyon düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ( $p<0.05$ ). Aktivasyon yönünden H. pylori pozitif grupta hastalar %24.5 şiddetli,

%37.7 orta, %20.4 hafif ve %20.4 yok şeklinde yer alıyordu. H. pylori negatif grupta ise %3.4 şiddetli, %0 orta, %10.3 hafif ve %86.2'sinde aktivasyon yok şeklindeydi. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak H. pylori durumu aktivasyon düzeyi ile karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ( $p<0.05$ ). H. pylori ve üreaz gastrik mukoza nötrofil infiltrasyonunu uyarılmaktadır. Bu da H. pyloride aktivasyon düzeyinin yüksek oluşunu desteklemektedir.

Biz çalışmamızda H. pylori enfeksiyonuna karşı konakta oluşan inflamatuvar cevapta nelerin etkili olduğu sorusuna bir yönden cevap bulmaya çalıştık. Sonuç olarak H. pylori pozitif olan grupta inflamasyonun önemli bir göstergesi SVCAM-1 düzeylerini H. pylori negatiflere göre anlamlı olarak yüksek bulduk. H. pylori gastritinin diğer gastritlerden farklı olarak VCAM-1 adezyon yolağını inflamasyonda daha fazla kullandığını ortaya koyduk. Çalışmamız H. pylori gastritinin patogenezinde ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla birlikte ışık tutacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Lee EL, Feldman M. Gastritis and Gastropathies. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology / Diagnosis /Management. Saunders Elsevier. 2006; Vol 1: 1067-88.
2. Stolte M, Meining A: The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. Can J Gastroenterol 2001;15: 591.
3. Cave DR. Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori. Am J Med 1996;100:12-7.
4. Moran AD. Pathogenic properties of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 1996;31: 22-31.
5. Shimizu T, Kusugami K, Ina K, et al. Helicobacter pylori-associated gastric ulcer exhibits enhanced mucosal chemokine activity at the ulcer site. Digestion 2000; 62: 87-94.
6. Abbas K.A., Lichtman A.H. Cellular and Molecular Immunology. 2003; 5th Ed. California Chapter: 6. p.:105-127, Chapter: 11. p.:243-275; Chapter: 12. p.:275-298;

7. Kelly K.A., Natarajan S., Ruther P., Wisse A., et al. Chlamydia trachomatis infection induces mucosal adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1, providing an immunologic link between the fallopian tube and other mucosal tissues. *J. Infect. Dis.* 2001; 184:885-91.
8. Zheng, P. Y., J. Hua, K. G. Yeoh, and B. Ho. 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; 47: 18–22.
9. Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology* 1995;108:917-24.
10. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Gastritis. *Harrison's Principle of Internal Medicine. Companion Handbook.* 14th ed. McGraw-Hill; 1998; 1610-6.
11. Thoreson, C.A. Hamlet, J. Celik, M. Bystrom, et al. Differences in surface-exposed antigen expression between Helicobacter pylori strains isolated from duodenal ulcer patients and from asymptomatic subjects. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 3436–41.
12. Blaser, M. J.. The role of Helicobacter pylori in gastritis and its progression to peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9: 27–30.
13. Garza-Gonzales E, Boskues-Padilla FJ, Mendoza-Iberra SI, Flores-Gutierrez JP, Maldonado-Garza HJ, Perez-Perez GI. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8-251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer. *BMC Cancer* 2007;7: 70-5.
14. Noffsinger AE, Stemmermann GN, Kim OJ, Fenoglio-Preiser CM. Gastric cancer pathology. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Teper JE, Eds. *Gastrointestinal Oncology*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co. 2002; 355-69.
15. Kim JS, Jung HC, Kim JM, Song IS, Kim CY. Interleukin-8 expression by human neutrophils activated by Helicobacter pylori soluble proteins. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1249-55
16. Salehi Z, Jelodar M H, Rassa M, Aheki M. Helicobacter pylori cagA status and peptic ulcer disease in Iran. *Dig Dis Sci* 2008; PMID: 18612816
17. Hatz, R. A., G. Rieder, M. Stolte, E. Bayerdorffer, et al. Pattern of adhesion molecule expression on vascular endothelium in Helicobacter pylori-associated antral gastritis. *Gastroenterology* 1997; 112:1908–19
18. Galamb O, Gyorffy B, Sipos F, Dinya E, et al. Helicobacter pylori and antrum erosion-specific gene expression patterns: the discriminative role of CXCL13 and VCAM1 transcripts. *Helicobacter.* 2008;13(2):112-26.
19. Innocenti M, Thoreson AC, Ferrero RL, Stromberg E, et al. Helicobacter pylori induced activation of human endothelial cells. *Infect Immun* 2002; 70: 4581-90
20. Byrne MF, Corcoran PA, Atherton JC, Sheehan KM, et al. Stimulation of adhesion molecule expression by Helicobacter pylori and increased neutrophil adhesion to human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett* 2002; 532: 411-4
21. Oshima T, Ozono R, Yano Y, Oishi Y, et al. Association of Helicobacter pylori infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005 19;45:1219-22.
22. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991; 338: 83-4
23. Ding YB, Chen GY, Xia JG, Zang XW, Yang HY, Yang L. Association of VCAM-1 overexpression with oncogenesis, tumor angiogenesis and metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2003 Jul;9:1409-14.
24. Muller AM, Weichert A, Muller KM. E-cadherin, E-selectin and vascular cell adhesion molecule: immunohistochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic pulmonary adenocarcinoma? *Virchows Arch* 2002; 441: 41-6
25. Maciorkowska E, Kaczmarek M, Panasiuk A, Kondej-Muszynska K, Kemon A. Soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P-selectin in children with Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 745-6750

