NÖRO PSİKİYATRİ ARŞİVİ
ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 11

Arch Neuropsychiatry 2026;63:65–72
https://doi.org/10.29399/npa.29038

Nörodejeneratif Hastalıklarda *Helicobacter pylori*'nin Spesifik Farklı Antijenlerine Karşı Gelişen Seropozitifliğin Araştırılması ve Önemi

Evaluation of Seropositivity Developed Against Specific Antigens of *Helicobacter pylori* in Neurodegenerative Diseases

Ruveyda AKCİN[1,2], Melih TUTUNCU[3], Nazan KARAGOZ SAKALLI[4], Hulya APAYDIN[3], Melda BOZLUOLÇAY[5], Gunay CAN[6], Aysun SOYSAL[4], Serhat SİREKBASAN[7], Harika Oyku DİNC[8], Suat SARİBAS[1], Bekir KOCAZEYBEK[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[5]Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Halk Sağlığı Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[7]Çankırı Karatekin Üniversitesi, Şabanözü Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Çankırı, Türkiye
[8]Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Helicobacter pylori (Hp)'nin beyne, oral-nazal-koku alma yolu, bozulmuş kan beyin bariyerinde (KBB) Hp ile enfekte monositler aracılığıyla veya gastrointestinal sistemden (GİS) nörodejenerasyona yol açan hızlı bir retrograd sinir ağı yoluyla erişebileceği ve Alzheimer (AH), Parkinson (PH) ve Multipl Sklerozis (MS) gibi nörodejeneratif hastalıklara yol açabileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, AH, PH ve MS gibi hastalıklarda Hp'nin farklı spesifik antijenlerine karşı gelişen seropozitiflik sıklığını belirleyerek Hp'ye spesifik antijenlerle nörodejeneratif hastalıkların arasındaki olası immünopatogenez ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Kesitsel, retrospektif olgu-kontrol çalışmamızda ELISA yöntemiyle Hp-IgG reaktif saptanan 36 AH, 35 PH, 91 MS ve bir nörodejeneratif/demiyelinizan öyküsü bulunmayan ve 55 kontrol olgusunda Western-Blot yöntemiyle Hp'nin spesifik ve non-spesifik CagA (p120), VacA (p95), p75, FSH (p67), UreB (p66), HSP homolog (p57), flagellin (p54), p50, p41, p33, OMP (p30), UreA (p29), p26, OMP (p19), p17 antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları tespit edilmiştir.

Bulgular: AH ve kontrol grubu arasında, Hp antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). PH olguları için yapılan çok değişkenli lojistik analizde, ≥ 50 yaşı ve p19'un immünreaktiflik sıklığı bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (OR:36,752, p<0,05) (OR:5,570, p<0,05). MS olgularında, p17 antijeninin immünreaktiflik sıklığı risk faktörü olarak saptanmıştır (OR:2,646, p<0,05). Ayrıca, lojistik regresyon analizinde, kontrol grubunda Hp-IgG reaktivite düzey ortalamasının MS gelişimi ile negatif bir ilişki (invers korelasyon) gösterdiği bulunmuştur (OR: 0.585, p<0,05). Tüm çalışma grubu üzerinde yapılan analizlerde ise, p17 antijenine karşı immünreaktiflik sıklığı MS için risk faktörü olarak belirlenmiştir (OR: 2.438, p<0,05).

Sonuç: AH olgularındaki verilerimiz yetersizdir. PH olgularında yaşı ≥50 olanlarda Hp-p19 antijeninin anlamlı olarak immünreaktiflik sıklığı (OR=5,570) dikkat çekicidir. MS grubunda ise özellikle Hp'nin p17 antijeni anlamlı olarak yüksek saptanması ve risk faktörü olarak (OR= 2,646) bulunması ve p26 antijeninin anlamlı olarak yüksek oranda saptanması bu antijenlerin MS gelişimi süreci ile ilişkisini düşündürmektedir. Ancak bunu daha net ortaya koymak için yeni, çok sayıda prospektif kohort temelli olgu kontrol çalışmalarına da ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, Helicobacter pylori, multiple sclerosis, Parkinson hastalığı

ABSTRACT

Introduction: It is suggested that Helicobacter pylori (Hp) can reach the brain via the oral-nasal-olfactory route, through Hp-infected monocytes in the disrupted blood-brain barrier (BBB), or through a rapid retrograde neural network leading to neurodegeneration from the gastrointestinal tract (GIS) and may lead to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's (AD), Parkinson's (PD) and Multiple sclerosis (MS). In this study, we aimed to evaluate the possible immunopathogenesis relationship between Hp-specific antigens and neurodegenerative diseases by determining the frequency of seropositivity against different specific antigens of Hp in diseases such as AD, PD and MS.

Methods: In our cross-sectional, retrospective case-control study, the immunoreactivity frequencies of Hp-specific and non-specific CagA (p120), VacA (p95), p75, FSH (p67), UreB (p66), HSP homolog (p57), flagellin (p54), p50, p41, p33, OMP (p30), UreA (p29), p26, OMP (p19), p17 antigens were determined by Western Blot method in 36 AD, 35 PD, 91 MS cases with Hp-IgG reactivity, and 55 controls without a neurodegenerative/demyelinating by ELISA method.

Results: No significant difference was found between the immunoreactivity frequencies of Hp antigens between AD and control groups (p>0.05). In the multivariate logistic analysis performed for PD cases, age ≥ 50 and immunoreactivity frequency of p19 were found to be independent risk factors (OR: 36.752, p<0.05) (OR: 5.570, p<0.05). In MS cases, immunoreactivity frequency of p17 antigen was found to be a risk factor (OR: 2.646, p<0.05). In addition, the mean level of Hp-IgG reactivity was found to be negatively associated with MS development (indicating an inverse correlation) in the control group compared to the MS group (OR: 0.585, p < 0.05). Furthermore, logistic regression analysis in the total study group revealed that the immunoreactivity frequency of the p17 antigen was identified as a risk factor for MS (OR: 2.438, p<0.05).

Conclusion: Our data on AD cases are insufficient. In PD cases, the significantly higher frequency of immunoreactivity to the Hp-p19 antigen in individuals aged ≥50 years (OR=5.570) is noteworthy. In the MS group, the significantly high detection of Hp p17 antigen and its presence as a risk factor (OR=2.646), and the significantly high detection of p26 antigen suggest the relationship between these antigens and the MS development process. However, it is a fact that new and many prospective cohort-based case-control studies are needed to reveal this more clearly.

Keywords: Alzheimer's disease, Helicobacter pylori, multiple sclerosis, Parkinson's disease

Cite this article as: Akcin R, Tütüncü M, Karagöz Sakallı N, Apaydın H, Bozluolçay M, Can G et al. Evaluation of Seropositivity Developed Against Specific Antigens of Helicobacter pylori in Neurodegenerative Diseases. Arch Neuropsychiatry 2026;**63**:65–72. doi: 10.29399/npa.29038

Yazışma Adresi: Bekir Kocazeybek, İstanbul Üniversitesi-Cerahpasa, Cerrahpasa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Istanbul, Türkiye • **E-posta:** bzeybek@istanbul.edu.tr
Geliş Tarihi: 17.01.2025, **Kabul Tarihi:** 24.07.2025, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 26.11.2025
©Telif Hakkı 2025 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- ***Helicobacter pylori,* Parkinson hastalığı ve Multipl Sklerozis gelişimi için risk faktörü olabilir.**
- ***Helicobacter pylori* ve Alzheimer Hastalığı arasında ilişki bulamadık.**
- ***Helicobacter pylori*'nin Hp-p19 antijeni Parkinson Hastalığı ile ilişkili olabilir.**
- ***Helicobacter pylori*'nin Hp-p33 antijeni Parkinson Hastalığı ile ilişkili olabilir.**
- ***Helicobacter pylori*'nin Hp-p26 antijeni Multipl Sklerozis ile ilişkili olabilir.**

GİRİŞ

Helicobacter pylori (Hp) mide, duodenum ve özofagusun bazı alanlarına yerleşerek gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi primer gastrik ve duodenal patolojilere ve malign komplikasyonlara yol açabilen Gram-negatif, spiral şeklinde mikroaerofilik bir bakteridir (1,2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Hp'nin, gastroduodenal hastalıklar dışında, demir eksikliği anemisi, trombositopenik purpura gibi ekstragastrik hastalıklarla birlikte, Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), Multipl Sklerozis (MS) gibi nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkisi olabileceği öne sürülmektedir (2).

Hp ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki olası ilişkiyi açıklamak üzere çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Hp'nin merkezi sinir sistemine (MSS) ulaşabileceği mekanizmalar arasında; nazal ve oral mukozal yüzeylerden olfaktör sinirler aracılığıyla geçiş, gastrointestinal sistemden vagus siniri boyunca taşınma ve kan-beyin bariyerinin (KBB) hasarlanması sonucu monositler aracılığıyla MSS'ye taşınma yer almaktadır (3–5). Kronik inflamasyon, KBB'nin geçirgenliğini artırmakta; bu süreçte TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve matriks metalloproteinazların (MMP'ler) up-regülasyonu önemli rol oynamaktadır (5,7–11). Bu inflamatuvar ortam, bakteriyel ürünlerin veya enfekte hücrelerin MSS'ye geçişini kolaylaştırmakta ve nöroinflamatuvar süreçleri tetikleyebilmektedir (6,10). Ayrıca Hp, ağız boşluğu, diş plağı, tükürük, dil, tonsil dokusu ve oral mukozada bulunabilmekte olup; bu bölgelerden bozulmuş olfaktör sistem aracılığıyla beyne geçiş için doğrudan bir portal oluşturabilir (8–16). Enfekte monositlerin dolaşıma katılması ve patojenlerin intranazal inokülasyonla taşınması gibi yollar da MSS invazyonuna katkı sağlayabilir. Retrograd aksonal taşıma mekanizmasının da bu süreçte etkili olabileceği öne sürülmektedir (17). Tüm bu mekanizmalar, Hp'nin AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğine dair biyolojik dayanaklar sunmaktadır (7–11).

Hp'ye özgü patojenik ve virulan antijenik faktörlerin (CagA/EPIYA, VacA gibi) gerek Hp patogenezi gerekse antimikrobiyal dirençte özellikle coğrafik bölgeler ve ülkelere göre farklı etkiler gösterdiği bilinmektedir (1). Bu veriler ışığında; Hp-Nörodejeneratif hastalık olası ilişkisinde değişik coğrafik bölgeler ve ülkeler zemininde farklı çalışmaların yapılmasının bu ilişkinin ortaya konulmasına katkı sağlayacağı açıktır. Bu nedenlerle Türkiye'den ilk kez yapılan ve Marmara bölgesinde İstanbul kentinden nörodejeneratif hastalık (AH, PH, MS) tanısı almış olgular temelinde yürütülen bu çalışmamızda AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda Hp'nin farklı spesifik antijenlerine karşı gelişen seropozitiflik sıklığının belirlenmesi ve bununla birlikte Hp'ye spesifik virulan antijenlerle nörodejeneratif hastalıkların arasındaki olası immünopatogenez ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Grupları

Çalışmamız, 17.11.2020-29.12.2021 tarihleri arasında kesitsel, retrospektif olgu-kontrol temelli olarak planlandı. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından takipli Hp-IgG reaktif olan 36 AH, 35 PH, 91 MS (68 RRMS, 10 SPMS, 9 PPMS, 3 SAPMS, 1 RİS) hasta olguları çalışmaya dahil edildi. AH grubu, klinik değerlendirme, nöropsikolojik testler ve destekleyici olarak Standardize Mini Mental Durum Testi (MMSE) skorları dikkate alınarak tanısı kesinleştirilen hastalardan oluşturuldu. MMSE uygulaması, nörologlar tarafından yüz yüze görüşme yöntemiyle gerçekleştirilmiş, 30 puan üzerinden değerlendirilmiştir. MMSE puanı ≤24 olan bireyler bilişsel bozulmayı destekleyici kriter olarak kabul edilmiştir. PH grubu, klinik muayene temel alınarak tanısı doğrulanmış ve ve Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) testi yapılmış hastalardan seçildi. UPDRS değerlendirmesi, hastaların yüz yüze muayeneleri sırasında nörologlar tarafından uygulanmış olup, motor bulgular başta olmak üzere genel fonksiyonel durumu yansıtan toplam puanlar hasta dosyalarına kaydedilmiştir. MS grubu ise, nörologların klinik değerlendirmesi temel alınmasıyla birlikte McDonald 2017 kriterlerinin de dikkate alınmasıyla tanı konmuş hastalardan oluşturuldu. MS hastalarının klinik alt tip sınıflaması (RRMS, SPMS, PPMS, SAPMS, RIS) Lublin kriterlerine göre yapıldı. Ayrıca hastalık şiddetinin objektif olarak değerlendirilmesinde Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) kullanıldı. EDSS skoru, nöroloji uzmanları tarafından fizik muayene ve fonksiyonel değerlendirmeye dayalı olarak belirlenmiştir (12–15). Çalışmaya dahil edilen tüm hasta gruplarında (AH, PH, MS), rutin tedavi planı kapsamında kullanılan tedaviler dışında, halen veya son 2 ay içinde immünsüpresif ilaç (kortikosteroidler, takrolimus, siklosporin gibi) kullanan olgular dışlandı. Birden fazla nörodejeneratif hastalığı bulunan bireyler ile 20 yaşın altındakiler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan AH, PH ve MS olgularının demografik (yaş ve cinsiyet) verileri, hastalık süreleri ve kullandıkları ilaçlara ilişkin bilgiler hasta dosyalarından elde edildi.

Çalışmamızda, Hp enfeksiyonunun nörodejeneratif hastalıklarla olası ilişkisini yaş faktörü üzerinden değerlendirebilmek amacıyla, hasta grupları yaş kategorilerine göre analiz edildi. AH'de, 65 yaş ve üzerindeki olgular "geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı" (late-onset Alzheimer's disease, LOAD) olarak tanımlanmakta olup, bu yaş sınırı epidemiyolojik çalışmalarda yaygın biçimde sınıflandırma kriteri olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda AH'ler için 65 yaş eşiği dikkate alınmıştır. PH'de ise hastalık insidansının özellikle 50 yaş sonrasında anlamlı biçimde arttığı literatürde bildirildiğinden, 50 yaş eşik değeri temel alınmıştır. MS hastalığında ise tipik başlangıç yaşı 20–40 yaş aralığı olarak kabul edilmekte olup, 50 yaş ve üzeri olgular "geç başlangıçlı MS" (late-onset MS) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle MS grubunda da 50 yaş sınırı esas alınmıştır. Belirlenen bu yaş eşikleri, çalışmamızda Hp antijenlerine karşı gelişen seropozitiflik düzeylerinin yaş ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla istatistiksel analizlerde kullanılmıştır (16–18).

Çalışma dönemi içerisinde, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nin farklı birimlerinden Hp-IgG reaktivitesi tespit edilmek üzere gönderilen ve öyküsü alınan, daha önce Hp enfeksiyonu geçirmiş (Hp-IgG reaktif olan) ve çalışma için gönüllü olan 55 bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubundaki olgular, demografik veriler (yaş ve cinsiyet) açısından total çalışma grubuyla (AH, PH ve MS) eşleştirildi. Kendisi veya ailesinde nörodejeneratif, demiyelinizan hastalık öyküsü bulunanlar, otoimmün hastalık ya da malignite tanısı olan bireyler ve 20 yaş altı kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma 11.12.2020 tarihli 162174 nolu karar numarası ile İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca ve 06.04.2021 tarihli 505 nolu karar numarası ile İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından etik açıdan onaylanmıştır.

Helicobacter pylori IgG Tespiti

Çalışma gününe kadar -20 °C'de muhafaza edilen hasta örneklerinde Hp IgG antikor reaktifliği *Helicobacter pylori* ELISA prensibli IgG kiti (Vircell G1022, Granada, İspanya) kullanılarak saptandı. Serumların optik yoğunlukları (O.D.) hesaplandı ve indeksleri 0,9'un altında olan örneklerde, Hp'ye karşı IgG antikorlarının olmadığı kabul edildi. İndeksleri 1,1'in üzerinde olan örneklerde Hp'ye karşı IgG spesifik antikorlarının olduğu kabul edilerek, sonuçlar semikantitatif olarak değerlendirildi.

Antikor indeksi = (Örnek O.D. / Cut-off Serumu Ortalama O.D.)

Anti-*Helicobacter pylori* Western Blot (IgG) Testi

Hp'nin spesifik ve non-spesifik antijenlerinin tespiti için Anti-*Helicobacter pylori* EUROLINE-WB IgG (Euroimmun, Lübeck, Almanya) test kiti kullanıldı. Western blot test kiti, *Helicobacter pylori ATCC 43504* kökeninin elektroforetik olarak ayrılmış antijen ekstraktlarını içeren test striplerinden oluşmaktadır. Bu stripler, Hp'nin spesifik CagA (p120), VacA (p95), p33, OMP (p30), UreA (p29), p26, OMP (p19), p17 antijenlerinin yanı sıra; non-spesifik p75, FSH (p67), UreB (p66), HSP homolog (p57), flagellin (p54), p50, p41 antijenlerini içermektedir. Western blot işlemleri, üretici firma protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiş; seyreltilmiş hasta serumları striplerle inkübe edilmiş, ardından antijen-antikor komplekslerinin gösterimi için enzim konjugatlı anti-human IgG kullanılmıştır. Reaksiyonların değerlendirilmesi, masaüstü bilgisayara entegre tarayıcı (EUROIMMUN AG) ve EUROLineScan yazılımı aracılığıyla yapılmış ve sonuçlar pozitif/negatif olarak kaydedilmiştir. Üretici yönergelerine göre, Hp'ye özgü en az iki antijen bandının pozitif olarak saptanması, testin pozitif kabul edilmesi için esas alınmıştır.

Literatürde Euroimmun Western blot testinin duyarlılığının %80–100, özgüllüğünün ise %75–90 arasında değiştiği bildirilmektedir. Test özellikle Hp'ye karşı antikor gelişimini ve virülans faktörlerine (ör. CagA, VacA) özgü bağışıklık yanıtını tespit etmede başarılıdır. Ayrıca üretici firma, antijen kombinasyonlarının seçimi sayesinde çapraz reaktivite riskinin düşük olduğunu ve testin hem tanı doğrulama hem de antijenik profil değerlendirmesi açısından bilimsel olarak güvenilir bir araç olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle test, yalnızca seropozitifliğin varlığını belirlemekle kalmayıp, enfeksiyonun potansiyel patojenitesine dair önemli bilgiler de sağlamaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde, SPSS 21.0 for Windows (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) programı kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubu olgularının karşılaştırılmasında ANOVA testi uygulandı. Çalışma ve kontrol grubu olgularında tespit edilen kategorik değişkenlerden, Hp'nin spesifik (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) antijenleri ile diğer grup değişkenlerinin [yaş grup değişkenleri (≥ 50 ve < 50 (MS için), ≥50 (PH için), ≥ 65 yaş (AH için)) ve cinsiyet (kadın/erkek)] parametrelerinin niteliksel verilerinin karşılaştırılmasında, Fisher exact test ve Ki-kare testleri uygulandı. Açıklayıcı değişkenlerle sebep ve sonuç ilişkisini belirleme bağlamında, PH'nın gelişme riskini arttırmadaki rollerini saptamak için bağımsız değişken olarak; ≥ 50 yaş, cinsiyet, p33 ve p19 değerlerinin, MS olgularında, univaryant analizde anlamlı ve anlamlılığa yakın olarak saptanan Hp-IgG, yaş (< 50 ve ≥ 50), p26, p19, p17 değerleri ve ayrıca cinsiyet bağımsız değişkenleri, total çalışma grubu olgularında ise, univaryant analizde anlamlı ve anlamlılığa yakın olarak saptanan cinsiyet, p26, p19 ve p17 ve Hp-IgG reaktiviteleri bağımsız değişkenleri için uygulanan ikili lojistik regresyon (multivaryant lojistik regresyon) analizi Enter metodu kullanılarak yapıldı. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p<0,05 anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hp IgG reaktif saptanan çalışma ve kontrol grubu toplam 217 olgunun demografik verileri, komorbidite varlığı, Hp-IgG reaktivite ve Western Blot (WB)/Hp-IgG pozitiflik/negatiflik sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. WB/Hp-IgG sonuçları pozitif olarak saptanan çalışma ve kontrol grubu olgularında, Hp'nin spesifik ve non-spesifik antijenlerine karşı immünreaktiflik oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. AH ve kontrol grubu olgularının karşılaştırılmasında, Hp-IgG reaktivite düzeyi ortalamaları ve spesifik antijenlere yönelik immünreaktiflik sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

PH ve kontrol grubu olgularının yaş, cinsiyet, Hp-IgG reaktivite düzeyi ortalamaları ve Hp'nin spesifik antijenlerine (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) karşı immünreaktiflik sıklıkları Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu karşılaştırmalarda, PH grubunda ≥50 yaş bireylerin oranı ve erkek cinsiyet oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca, PH grubunda Hp-p33 antijenine karşı immünreaktiflik

Tablo 1. Hp-IgG reaktif saptanan çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktivite ve WB/Hp-IgG pozitiflik/negatiflik sonuçları.

Özellikler	Çalışma Grupları			Total Çalışma Grubu (n=162)	KG (n=55)	p
	AH (n=36)	PH (n=35)	MS (n=91)			
Yaş (Ortalama±SS)	71,67±8,906	67,00±9,753	41,37±9,513	53,64±16,86	50,64±16,754	0,254
Cinsiyet						
Erkek; n (%)	17 (%47,2)	24 (%68,6)	26 (%28,6)	67 (%41,4)	27 (%49,1)	0,317
Kadın; n (%)	19 (%52,8)	11 (%31,4)	65 (%71,4)	95 (%58,6)	28 (%50,9)	
Hastalık süresi (Yıl) (Ortalama±SS)	3,06±2,735	5,06±3,514	10,07±6,241	7,43±5,96		
Komorbidite Varlığı						
Var; n (%)	11 (%30,6)	7 (%20)	14 (%15,4)	32 (%19,8)	7 (%12,7)	0,241
Yok; n (%)	25 (%69,4)	28 (%80)	77 (%84,6)	130 (%80,2)	48 (%87,3)	
Hp-IgG (Ortalama±SS)	2,97±2,249	2,40±1,143	2,03±0,823	2,32±1,37	2,47±1,834	0,519
WB IgG						
Pozitif; n (%)	29 (%80,6)	31 (%88,6)	72 (%79,1)	132 (%81,4)	39 (%70,9)	0,097
Negatif; n (%)	7 (%19,4)	4 (%11,4)	19 (%20,9)	30 (%18,6)	16 (%29,1)	

AH: Alzheimer Hastalığı, PH: Parkinson Hastalığı, MS: Multiple Sclerosis, KG: Kontrol Grubu, WB: Western Blot, Hp: *Helicobacter pylori*, SD: Standart Sapma.

Tablo 2. WB/Hp-IgG testi pozitif saptanan çalışma ve kontrol grubu olgularında Hp'nin spesifik ve non-spesifik antijen immünreaktiflik sıklıklarının dağılımı.

Hp'nin Antijenleri	Çalışma Grupları			Total Çalışma Grubu (n = 132)	Kontrol Grubu (n=39)
	AH (n = 29)	PH (n = 31)	MS (n = 72)		
Spesifik Antijenler					
CagA	21 (%72,41)	27 (%87,09)	55 (%76,39)	103 (%78,03)	28 (%71,79)
VacA	5 (%17,24)	2 (%6,45)	10 (%13,88)	17 (%12,87)	6 (%15,38)
p33	5 (%17,24)	12 (%38,70)	23 (%31,94)	40 (%30,30)	7 (%18)
p30	11 (%38)	9 (%29,03)	24 (%33,33)	44 (%33,33)	8 (%20,50)
p29	18 (%62,06)	20 (%64,51)	53 (%73,61)	91 (%68,93)	28 (%71,79)
p26	19 (%65,52)	19 (%61,29)	53 (%73,61)	91 (%68,93)	21 (%72,41)
p19	23 (%79,31)	28 (%90,32)	63 (%87,5)	114 (%86,36)	29 (%74,35)
p17	13 (%44,82)	13 (%41,93)	40 (%55,55)	66 (%50)	13 (%33,33)
Non-Spesifik Antijenler					
p75	11 (%37,93)	18 (%58,06)	34 (%47,22)	63 (%47,72)	12 (%30,76)
p67	17 (%58,62)	23 (%74,19)	49 (%68,05)	89 (%67,42)	24 (%61,53)
p66	26 (%89,65)	30 (%96,77)	62 (%86,11)	118 (%89,39)	37 (%84,87)
p57	27 (%93,10)	30 (%96,77)	68 (%94,44)	125 (%94,69)	28 (%71,79)
p54	22 (%75,86)	22 (%70,96)	40 (%55,55)	84 (%63,63)	18 (%46,15)
p50	15 (%51,72)	14 (%45,16)	48 (%66,66)	77 (%58,33)	15 (%38,46)
p41	17 (%58,62)	24 (%77,41)	54 (%75)	102 (%77,27)	24 (%61,53)

AH: Alzheimer Hastalığı, PH: Parkinson Hastalığı, MS: Multiple Sclerosis, KG: Kontrol Grubu, WB: Western Blot, Hp: *Helicobacter pylori*

Tablo 3. PH ve KG olguları arasında demografik verilere göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.

Değişkenler	PH (n=35)		KG (n=55)		p
	WB (+) (n=31)	WB (-) (n=4)	WB (+) (n=39)	WB (-) (n=16)	
Yaş <50 n (%)	1 (%100)	0	22 (%88)	3 (%12)	-
Yaş ≥50 n (%)	30 (%88,23)	4 (%11,77)	17 (%56,66)	13 (%43,34)	**0,004**
Cinsiyet					
Erkek; n (%)	23 (%95,83)	1 (%4,17)	17 (%62,96)	10 (%37,04)	**0,004**
Kadın; n (%)	8 (%72,72)	3 (%27,28)	22 (%78,58)	6 (%21,42)	0,693
Hp-IgG (Ortalama±SS)	2,53±0,984		2,83±1,993		0,654
WB IgG (Ortalama±SS)	70,44±26,647		63,33±24,393		0,350
Hp'nin Spesifik Antijenleri	**WB (+) (n=31)**		**WB (+) (n=39)**		
CagA	27 (%87,09)		28 (%71,79)		0,121
VacA	2 (%6,45)		6 (%15,38)		0,287
p33	14 (%45,16)		7 (%18)		**0,014**
p30	9 (%29,03)		8 (%20,50)		0,409
p29	20 (%64,51)		28 (%71,79)		0,515
p26	19 (%61,29)		21 (%53,84)		0,532
p19	28 (%90,32)		29 (%74,35)		0,088
p17	13 (%41,93)		13 (%33,33)		0,459

PH: Parkinson Hastalığı, KG: Kontrol Grubu, WB: Western Blot, Hp: *Helicobacter pylori*, SS: Standart Sapma.

sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmış olarak saptanmıştır (p<0,05).

MS ve kontrol grubu olgularının yaş, cinsiyet, Hp-IgG reaktivite düzeyi ortalamaları ve Hp'nin spesifik antijenlerine karşı immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılma sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur. Yapılan karşılaştırmalarda, MS grubunda Hp-p26 antijenine karşı immünreaktiflik sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca, Hp-p17 antijenine karşı immünreaktiflik sıklığı da MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p<0,05). Buna karşılık, Hp-IgG reaktivite düzeyi ortalamaları kontrol grubunda MS grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). MS'in alt gruplarından RRMS, SPMS ve PPMS grubu olguları Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları yönünden karşılaştırıldığı zaman, RRMS grubu olgularında Hp-p33'ün immünreaktiflik sıklığı anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p<0,05).

Tablo 4. MS ve KG olguları arasında yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.

Değişkenler	MS (n=91)		KG (n=55)		p
	WB (+) (n=72)	WB (-) (n=19)	WB (+) (n=39)	WB (-) (n=16)	
Yaş < 50 n (%)	57 (%79,16)	15 (%20,84)	22 (%88)	3 (%12)	0,389
Yaş≥50 n (%)	15 (%78,94)	4 (%21,06)	17 (%56,67)	13 (%43,33)	0,110
Cinsiyet					
Erkek; n (%)	19 (%73,07)	7 (%26,93)	17 (%62,96)	10 (%37,04)	0,430
Kadın; n (%)	53 (%81,53)	12 (%18,47)	22 (%78,57)	6 (%21,43)	0,740
Hp-IgG (Ortalama±SS)	2,18±0,732		2,83±1,993		**0,030**
WB IgG (Ortalama±SS)	62,60±20,874		63,33±24,393		0,941
Hp'nin Spesifik Antijenleri	**WB (+) (n=72)**		**WB (+) (n=39)**		
CagA	55 (%76,39)		28 (%71,79)		0,595
VacA	10 (%13,88)		6 (%15,38)		0,830
p33	23 (%31,94)		7 (%18)		0,113
p30	24 (%33,33)		8 (%20,50)		0,155
p29	53 (%73,61)		28 (%71,79)		0,837
p26	53 (%73,61)		21 (%53,84)		**0,035**
p19	63 (%87,5)		29 (%74,35)		0,079
p17	40 (%55,55)		13 (%33,33)		**0,025**

MS: Multiple Sclerosis, KG: Kontrol Grubu, WB: Western Blot, Hp: *Helicobacter pylori*, SS: Standart Sapma.

Tablo 5. Total çalışma grubu ve KG olguları arasında cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.

Değişkenler	Total Çalışma Grubu (n=162)		KG (n=55)		p
	WB (+) (n=132)	WB (-) (n=30)	WB (+) (n=39)	WB (-) (n=16)	
Cinsiyet					
Erkek; n (%)	55 (%82,08)	12 (%17,92)	17 (%62,96)	10 (%37,04)	**0,048**
Kadın; n (%)	77 (%81,05)	18 (%18,95)	22 (%78,57)	6 (%21,43)	0,771
Hp-IgG (Ortalama±SS)	2,512±1,3623		2,829±1,993		0,234
WB IgG (Ortalama±SS)	66,73±22,627		63,33±24,393		0,382
Hp'nin Spesifik Antijenleri	**WB (+) (n=132)**		**WB (+) (n=39)**		
CagA	103 (%78,03)		28 (%71,79)		0,419
VacA	17 (%12,87)		6 (%15,38)		0,687
p33	42 (%31,18)		7 (%18)		0,129
p30	44 (%33,33)		8 (%20,50)		0,126
p29	91 (%68,93)		28 (%71,79)		0,733
p26	91 (%68,93)		21 (%53,84)		0,081
p19	114 (%86,36)		29 (%74,35)		0,075
p17	66 (%50)		13 (%33,33)		0,067

KG: Kontrol Grubu, WB: Western Blot, Hp: *Helicobacter pylori*, SS: Standart Sapma.

Total çalışma ve kontrol grubu olgularının cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitiflik dağılımı, Hp-IgG reaktivite düzeyi ortalamaları ve Hp'nin spesifik antijenlerine karşı immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılması sonuçları Tablo 5'te sunulmuştur. Yapılan karşılaştırmalarda, total çalışma grubunda erkek cinsiyetinde WB/Hp-IgG pozitiflik oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Hp'nin spesifik antijenlerine karşı immünreaktiflik sıklıkları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p > 0,05). WB/Hp-IgG sonucu pozitif saptanan PH olgularında, kontrol grubu olgularına göre univaryant analizde anlamlı ve anlamlılığa yakın farklılıkta saptanan ≥50 yaş, cinsiyet, p33 ve p19 antijenlerinin multivaryant lojistik regresyon analizi sonucunda, ≥50 yaş ve Hp-p19'un immünreaktiflik sıklığı risk faktör olarak tespit edilmiştir (OR:36,752, p<0,05) (OR:5,570, p<0,05) (Tablo 6a).

MS ve kontrol grubu olguları arasında yapılan univaryant analizlerde; <50 yaş, cinsiyet, p26, p19 ve p17 antijenlerine karşı immünreaktiflik sıklıkları ile Hp-IgG reaktivite düzeyi ortalamaları anlamlı veya anlamlılığa yakın düzeyde farklılık göstermiştir. Bu değişkenler dahil edilerek yapılan multivaryant lojistik regresyon analizinde ise, yalnızca p17 antijeninin immünreaktiflik sıklığı MS için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ayrıca, kontrol grubunda Hp-IgG reaktivite düzeyi ortalaması, MS grubuna kıyasla negatif bir ilişki (invers korelasyon)

Tablo 6a. PH grubunda univaryant analizde anlamlı saptanan değişkenlerin multivaryant lojistik regresyon analiz sonuçları.

Değişkenler	B	SH	*p*	OO	%95 GA için OO	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş ≥50	**3,604**	**1,094**	**0,001**	**36,752**	**4,302**	**313,970**
Cinsiyet (1)	0,929	0,676	0,170	2,532	0,673	9,532
p33	0,968	0,718	0,178	2,632	0,644	10,758
p19	**1,717**	**0,846**	**0,042**	**5,570**	**1,062**	**29,213**
Sabir Terim	-5,309	1,420	0,000	0,005		

B: Beta regresyon katsayısı, SH: Standart Hata, GA: Güven Aralığı, Sig.: Sigma, OO: Olasılık Oranı

Tablo 6b. MS grubunda univaryant analizde anlamlı saptanan değişkenlerin multivaryant lojistik regresyon analiz sonuçları.

Değişkenler	B	SH	p	OO	%95 GA için OO	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş<50	-0,640	0,499	0,200	0,528	0,198	1,403
Cinsiyet (1)	-0,473	0,491	0,336	0,623	0,238	1,632
Hp-IgG	**-0,536**	**0,269**	**0,047**	**0,585**	**0,345**	**0,992**
p26	0,356	0,495	0,472	1,428	0,541	3,767
p19	0,368	0,586	0,530	1,445	0,458	4,560
p17	**0,973**	**0,466**	**0,037**	**2,646**	**1,061**	**6,598**
Sabir Terim	1,294	0,862	0,133	3,646		

B: Beta regresyon katsayısı, SH: Standart Hata, GA: Güven Aralığı, Sig.: Sigma, OO: Olasılık Oranı

göstererek istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (OR: 0,585, p<0,05) (Tablo 6b). WB/Hp-IgG test sonucu pozitif saptanan total çalışma ve kontrol grubu olguları arasında yapılan univaryant analizde anlamlı ve anlamlılığa yakın farklılıkta saptanan cinsiyet, p26, p19, p17 antijenlerinin ve Hp-IgG reaktivite düzey ortalamalarının multivaryant lojistik regresyon analizinin yapılması sonucunda Hp-p17 antijeninin immünreaktiflik sıklığı total çalışma grubu için risk faktörü olarak saptanmıştır (OR:2,438, p<0,05).

TARTIŞMA

Son yıllarda birçok çalışmada Hp'nin AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür (10). Bizim çalışmamızda, AH grubunda 29 olgunun (%80), kontrol grubunda ise 39 olgunun (%71) WB/Hp-IgG pozitif olduğu belirlendi. AH ve kontrol grubu arasında Hp-IgG reaktivite düzeyleri ile spesifik antijenlere karşı immünreaktiflik sıklıkları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Japonya'da yapılan bir çalışmada AH (385/917) ile kontrol grupları arasında Hp enfeksiyonu prevalansında fark olmadığı bildirilmiştir (19). Benzer şekilde İsveç'te kronik gastrit ve AH ilişkisini inceleyen prospektif kohort çalışmasında 25/488 katılımcıda AH gelişmiş, AH gelişen ve gelişmeyen gruplarda Hp

prevalansı arasında fark bulunamamıştır (20). Buna karşın Malaguarnera ve ark. (21), 30 AH, 30 vasküler demans ve 30 kontrol olgusunda, AH ve vasküler demans grubunda Hp-IgG reaktivite düzeylerinin daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. 2017'de Efthymiou ve ark. (22) 21 AH hastasından 10'unda, 68 kontrol bireyden 33'ünde Hp-IgG pozitiflik tespit etmiş ve AH grubunda Hp'nin p19 antijenine yönelik immünreaktifliğin daha sık olduğunu belirtmiştir. Tüm bu veriler ve literatürdeki çalışmalar, AH ile Hp arasındaki ilişkiyi açıklamak için sunulan epidemiyolojik ve patogenez mekanizmalarının henüz net bir neden-sonuç bağlantısı kurmaya yeterli olmadığını düşündürmektedir (18–21).

PH grubunda 31 olgunun (%88,6) ve kontrol grubunda 39 olgunun (%71) WB/Hp-IgG pozitif olduğu görüldü. PH grubunda, kontrol grubuna kıyasla 50 yaş ve üzeri ile erkek bireylerde WB/Hp-IgG pozitifliği anlamlı şekilde daha yüksek bulundu; çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise 50 yaş ve üzeri olmanın bu pozitifliği bağımsız olarak öngördüğü gösterildi. Bu bulgular, Lolekha ve ark. (23) 40–60 yaş arası PH olgularında ve Huang ve ark. (24) ≥ 60 yaş gruplarında artan Hp prevalansı saptamasıyla uyumludur. Ayrıca, PH grubunda VacA'nın domaini Hp-p33 antijenin immünreaktiflik sıklığı anlamlı derecede yüksekken, Hp-p19 antijenininki anlamlılığa yakın bulundu. Çok değişkenli analizde ise Hp-p19 antijeninin immünreaktifliği bağımsız bir risk faktörü olarak belirlendi ve PH riskini yaklaşık 6 kat artırdığı saptandı. Efthymiou ve ark. (22)'da PH grubunda Hp-p19 immünreaktifliğinin (%57,1) kontrol grubuna (%30,3) göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. İnsan epitel hücrelerinde vakuolizasyon, apoptozis ve proenflamatuar sinyal yolaklarının aktivasyonuna neden olabilen 140 kDa'lık VacA proteinin proteolitik parçalanması sonucu ayrılan 33 kDa'lık domaini epitel hücrelerinde anyon selektif kanallarının oluşturulmasıyla VacA'nın hücre içine girmesi ve vakuolizasyona neden olduğu bilinmektedir (25). Hp, VacA'nın domaini olan p33 antijeni aracılığı ile dopaminerjik nöronlara girerek, proapoptotik proteinler olan Bax ve Bak ile bazı kaspazlar üzerinden mitokondriyal apoptotik yolu indükleyebilir (26, 27). Hp-p33'ün, substantia nigrada bulunan dopaminerjik nöronlara toksik etki göstererek yok eden ve Parkinson Hastalığı'nın gelişimini tetikleyen N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) benzeri bileşiklerin sentezinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. (28). Hp-p19'un, Hp'de bulunan dış membran proteinleri ailesinden bir antijen olarak konak savunma mekanizmalarıyla etkileşime girip immün yanıtı düzenleyerek bakterinin mide mukozasında kolonize olmasına ve bağışıklık baskısına rağmen hayatta kalmasına yardımcı olduğu öne sürülmektedir. (29). p19 antijeninin immün uyarıcı olarak da işlev görmektedir. Ayrıca, p19 antijeni Hp'nin konakçı bağışıklık hücrelerinde bulunan Toll benzeri reseptörler-2 ve 4 (TLR2/TLR4) ile etkileşerek güçlü bir pro-enflamatuar yanıta neden olmaktadır (29). Bu etkileşim NF-κB ve MAP kinaz sinyal yollarını aktive ederek IL-1β, IL-6, TNF-α gibi sitokinlerin salgılanmasını arttırmaktadır (29). Sitokinlerin bu aşırı sekresyonu matriks metalloproteinazların indüklenmesini sağlayarak KBB'nin fizyolojik yapısının bozulmasına ve geçirgenliğinin artmasına neden olabilir. Bunun sonucunda ise Hp ile enfekte olmuş aktif monosit hücreler KBB'den geçerek beyne erişebilir ve burada nörodejenerasyonun gelişimine katkıda bulunabilir (30). Hp'nin

gerek doğal yaşam ortamı olan GİS'de gerekse monositlerle taşındığı ve KBB'yi geçerek ulaştığı nöronlardaki L-dopa sentezini kendi lehine kullanma yoluyla PH patofizyolojisinde proaktif rolünü muhtemelen açıklayabilir.

MS grubunda 72 olgunun (%79) ve kontrol grubunda 39 olgunun (%71) WB/Hp-IgG pozitif olduğu belirlendi. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde; yaş ve cinsiyete göre pozitiflik dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Pedrini ve ark. (25)'ları kadın MS hastalarında Hp seropozitifliğini kontrol grubuna göre daha düşük saptamıştır. Bununla birlikte, kontrol grubunda ortalama Hp-IgG reaktivite düzeyleri MS grubuna kıyasla daha yüksek bulunarak iki grup arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir. Dokuz çalışmayı içeren bir meta-analizde bizim çalışmamızdaki gibi MS ile Hp enfeksiyonu arasında negatif bir ilişki bildirilmiştir (26). Bu meta-analizde, Batılı ülkelerdeki MS hastalarında Hp prevalansı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Doğu ülkelerinde tersinin görüldüğü, bizim verilerimizin ise Batı tipi sonuçlarla uyumlu olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, WB/Hp-IgG pozitif MS ve kontrol olguları arasında Hp-p26 ve p17 antijenlerine yönelik immünreaktiflik sıklıkları MS grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, Hp'nin nötrofil aktive edici proteini Hp-p17'nin, MS için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve hastalık riskini yaklaşık 3 kat artırdığı tespit edildi. Hp-p17 antijeni (HP-NAP), nötrofil ve makrofajları güçlü şekilde aktive ederek reaktif oksijen türlerinin ve IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler (31). Bu enflamatuvar süreçler kan-beyin bariyerinde (KBB) hasara yol açabilir ve MSS'ye periferik immün hücrelerin geçişini kolaylaştırarak MS'de demyelinizasyona neden olan otoimmün süreçleri tetikleyebilir veya hızlandırabilir. Bundan farklı olarak, Efthymiou ve ark.'ları (22) MS grubunda kontrol grubuna oranla, Hp-p29 antijeninin reaktifliğini ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

WB/Hp-IgG pozitif olan 72 MS olgusunun alt gruplarını incelediğimizde; RRMS'de 57 olguda (%83.87), SPMS'de 7 olguda (%70), PPMS'de 7 olguda (%70), SAPMS'de 1/3 olguda (%33.33) WB/Hp-IgG pozitifliği tespit ettik. WB/Hp-IgG pozitifliğini hastalık süresini ≥10 yıl olan SPMS grubunda, PPMS grubunda ise, hastalık süresi <10 yıl olan olgularda ileri derecede anlamlı ve yüksek olarak bulduk. RRMS tanısı almış olguların bir kısmı zamanla progresyon göstererek yaklaşık olarak on yıl içerisinde SPMS'ye evrilmektedir (27). Bununla birlikte, PPMS ise MS'li hastaların sadece %10'unda ve hastalığın erken dönemlerinde görülmektedir (27). Çalışmamızda, WB/Hp-IgG pozitif RRMS, SPMS ve PPMS grupları arasında yaptığımız karşılaştırılmada, RRMS grubunda Hp-p33'ün immünreaktiflik sıklığı anlamlı ve yüksek olarak tespit ettik. Efthymiou ve ark.'ları (22) SPMS grubunda VacA antijenini anlamlı ve yüksek olarak saptarlarken, VacA'nın alt domaini olan p33 antijenini ise RRMS'de 9 olguda (%21.9), SPMS'de ise 6 olguda (%31.6) tespit etmişler fakat anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ayrıca UreA proteinin alt domaini olan p29 antijenini, SPMS grubunda anlamlı ve daha yüksek saptamışlardır. Bundan farklı olarak, bizim çalışmamızda p29 antijeninin immünreaktiflik sıklığı RRMS, SPMS ve PPMS gruplarında sırasıyla 43 olgu (%75,43), 4 (%57,14) olgu ve 6 olgu (%85,71) olarak tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Son olarak çalışmamızda, Hp-IgG reaktif total çalışma grubu (%81,48) ile kontrol grubu (%71) arasında yaş ve cinsiyete göre yaptığımız karşılaştırmada WB/Hp-IgG pozitifliğini, erkek cinsiyetinde anlamlı olarak saptarken, bu anlamlılığın çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda anlamlı olmadığını gözlemledik. Bununla beraber, Hp'nin p26, p19 ve p17 antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarını anlamlılığa yakın olarak olarak tespit ettik. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, Hp-p17 antijeninin risk faktörü olabileceğini saptadık. Ayrıca tek değişkenli istatistiki analizde anlamlılığa yakın olarak tespit ettiğimiz Hp-IgG reaktivite düzey ortalamasını, çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda kontrol grubu için bir risk faktörü olarak bulduk. WB/Hp-IgG pozitif olarak tespit edilen total çalışma grubu içerisinde en fazla olgu sayısı MS grubunda (72 olgu) bulunmuştur. MS için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, Hp-p17 antijeninin immünreaktiflik sıklığının bir risk faktörü olduğu belirlenirken, Hp-IgG reaktivite düzey ortalamasının ise MS grubuna göre kontrol grubunda daha yüksek olduğu ve MS gelişimiyle negatif bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Dolayısıyla, total çalışma grubunda yapılan analizde Hp-p17 antijeninin risk faktörü olarak tanımlanması ile birlikte, Hp-IgG reaktivite düzey ortalamasının negatif bir ilişki göstermesinin, MS olgu sayısının diğer gruplara göre daha fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda PH grubu olgularda ≥ 50 yaş olanlarda Hp enfeksiyon varlığını literatüre benzer olarak bulmamız ve Hp-p19 antijeninin anlamlı olarak immünreaktiflik sıklığı ve OR=5,570 düzeyi ile bu klinik tabloda virulan bir antijenik yapı olarak üzerinde durulması gerektiğini düşündürebilir. Ayrıca bu olgularda Hp'nin spesifik antijeni olan p33'ün anlamlılık gösteren etkinliği de (tek değişkenli analize göre) dikkate değer bir veridir.

Çalışmamızın sınırlılıkları; nörodejeneratif hastalıkların başlangıcının Hp enfeksiyonundan önce mi yoksa sonra mı geliştiği konusu tartışmalıdır. Bizim çalışmamız da bu soruya kesin bir yanıt sunmamaktadır. Çalışmamız, Hp enfeksiyonu açısından retrospektif kohort tasarımda gerçekleştirilmiş olup, materyal ve yöntem bölümünde belirtilen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre, yeni nörodejeneratif hastalık tanısı almış ve geçmişe dönük gastroduodenal şikayetleri bulunan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada yalnızca serolojik yöntemler kullanıldığı için, Hp seropozitifliği ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki olası otoimmün mekanizmayı doğrudan gösteremedik; Genel olarak Hp'ye özgü IgM testinin aktif enfeksiyonu yeterince saptayamaması ve invaziv (endoskopik biyopsi) veya non-invaziv (dışkıda antijen) standart testlerin yalnızca Hp varlığını göstermesi, moleküler immünopatogenez süreçlerini ortaya koymayı güçleştirmektedir. Dolayısıyla, Hp antijenlerinin moleküler benzerlik yoluyla otoimmüniteyi tetikleyerek nöron hasarına ve nörodejenerasyona yol açabileceği hipotezini bu çalışma kapsamında direkt olarak doğrulayamadık.

Sonuç olarak çalışmamız, Hp seropozitifliği ve özellikle Hp-p17 ile Hp-p19 antijenlerinin PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olabileceğini ortaya koyarken, bu antijenlerin tetiklediği sitokin profilleri, TLR aracılı sinyal yolları ve moleküler taklit mekanizmalarının in vitro hücre kültürü ya da in vivo hayvan modelleriyle ayrıntılı olarak incelenmesi; daha geniş örneklemli, ileri düzeyde prospektif klinik çalışmalar ve moleküler düzeyde deneysel araştırmalar yapılması; ve genel olarak genetik yatkınlıklarla birlikte çevresel faktörlerden mikroorganizmaların (özellikle Hp) rolü üzerindeki araştırmaların hız kesmeden devam etmesi gerektiğini göstermektedir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma 11.12.2020 tarihli 162174 nolu karar numarası ile İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca ve 06.04.2021 tarihli 505 nolu karar numarası ile İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından etik açıdan onaylanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- RA; Tasarım- BK, MT; Denetleme- BK, MT, SS; Kaynaklar- BK, MT; Malzemeler- RA, SS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- MT, NKS, HM, MB, AS, HÖD; Analiz ve/veya Yorum- GC, BK, SS; Literatür Taraması- RA, SS, MT; Yazıyı Yazan- RA, BK, SS; Eleştirel İnceleme- BK, SS, MT.

Finansal Destek: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2021-36048

Çıkar Çatışması: Bu çalışma ile ilişkili bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kocazeybek B, Tokman HB. Prevalence of Primary Antimicrobial Resistance of H. pylori in Turkey: A Systematic Review. Helicobacter 2016;21:251–60. [Crossref]
2. Zeng J, Liu H, Liu X, Ding C. The Relationship Between Helicobacter pylori Infection and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56:5238-45. [Crossref]
3. Üstün Bezgin S, Çakabay T, Irak K, et al. Association of Helicobacter pylori infection with olfactory function. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017. [Crossref]
4. Sulaieva O, Kuntsevych G, Churpiy I, et al. Vagus nerve versus Helicobacter pylori: new view on old secrets of gastroduodenal pathology. Annu Res Rev Biol. 2014;4(24):3688–3697. [Crossref]
5. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer disease. Neurology. 2006;66(6):938–940. [Crossref]
6. Palacios, E., Lobos-González, L., Guerrero, S., Kogan, M. J., Shao, B., Heinecke, et al. Helicobacter pylori outer membrane vesicles induce astrocyte reactivity through nuclear factor-κappa B activation and cause neuronal damage in vivo in a murine model. Journal of Neuroinflammation, 2023;20(1), 66.
7. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2015;Suppl 1:40-6. [Crossref]
8. Deretzi G, Kountouras J, Grigoriadis N, Zavos C, Chatzigeorgiou S, Koutlas E, et al.I. From the "little brain" gastrointestinal infection to the "big brain" neuroinflammation: a proposed fast axonal transport pathway involved in multiple sclerosis. Med Hypotheses. 2009;73:781-7. [Crossref]
9. Deretzi G, Gavalas E, Boziki M, Tsiptsios D, Polyzos SA, Venizelos I, et al. Impact of Helicobacter pylori on multiple sclerosis-related clinically isolated syndrome. Acta Neurol Scand. 2016;133:268-75. [Crossref]
10. Doulberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, et al. Review: Impact of Helicobacter pylori on Alzheimer's disease: What do we know so far? Helicobacter. 2018;23:1. [Crossref]
11. Kountouras J. Helicobacter pylori: an intruder involved in conspiring glaucomatous neuropathy. Br J Ophthalmol. 2009;93:1413-5. [Crossref]
12. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roquéi Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(3):CD010783. [Crossref]
13. Logemann JA, Fisher HB, Boshes B, Blonsky ER. Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. J Speech Hear Disord. 1978;43:47-57. [Crossref]
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33:1444-52. [Crossref]
15. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83:278-86. [Crossref]
16. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, Liu, X. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Public Health, 2022;7(2), e105-e125.
17. Pereira GM, Teixeira-dos-Santos D, Soares, NM, Marconi GA, Friedrich, DC, Saffie Awad P, Schuh AFS. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of Parkinson's disease in lower to upper-middle-income countries. npj Parkinson's Disease, 2024;10(1), 181.
18. Guillemin F, Baumann C, Epstein J, Kerschen P, Garot T, Mathey G, et al. Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study. Neuroepidemiology. 2017;48:179-187. [Crossref]
19. Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, Yamamoto K, Ohno S, Kuroda A, et al. The relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. J Neurol. 2011;258:1460-3. [Crossref]
20. Redéen S, Ryberg A, Petersson F, Eriksson O, Nägga K, Borch K. Homocysteine levels in chronic gastritis and other conditions: relations to incident cardiovascular disease and dementia. Dig Dis Sci. 2010;55:351-8. [Crossref]
21. Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, Ferri R, Carnemolla A, Pennisi G. Helicobacter pylori and Alzheimer's disease: a possible link. Eur J Intern Med. 2004;15:381-386. [Crossref]
22. Efthymiou G, Dardiotis E, Liaskos C, Marou E, Tsimourtou V, Rigopoulou EI, et al. Immune responses against Helicobacter pylori-specific antigens differentiate relapsing remitting from secondary progressive multiple sclerosis. Sci Rep. 2017;11;7:7929. [Crossref]
23. Lolekha P, Sriphanom T, Vilaichone RK. Helicobacter pylori eradication improves motor fluctuations in advanced Parkinson's disease patients: A prospective cohort study (HP-PD trial). PLoS One. 2021;16:e0251042. [Crossref]
24. Huang HK, Wang JH, Lei WY, Chen CL, Chang CY, Liou LS. Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study. Parkinsonism Relat Disord. 2018;47:26-31. [Crossref]
25. Pedrini MJF, Seewann A, Bennett KA, Wood AJT, James I, Burton J, et al. Helicobacter pylori infection might prove the hygiene hypothesis in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry]. 2015;86:591–2. [Crossref]
26. Yao G, Wang P, Luo XD, Yu TM, Harris RA, Zhang XM. Meta-analysis of association between Helicobacter pylori infection and multiple sclerosis. Neurosci Lett. 2016;620:1-7. [Crossref]
27. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, & Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. Current opinion in neurology, 2002;15(3), 227-231.
28. Fellman JH, Nutt JN. MPTP-like molecules and Parkinson's disease. Lancet. 1985;1:924. [Crossref]
29. Patrikiou E, Efthymiou G, Liaskos C, Ntavari N, Scheper T, Meyer W, Sakkas, LI. Investigating the link between Helicobacter pylori infection and psoriatic disease: an immunological study. Immunologic Research. 2025; 73(1), 22.
30. Suganuma M, Watanabe T, Yamaguchi K, Takahashi A, Fujiki H. Human gastric cancer development with TNF-α-inducing protein secreted from Helicobacter pylori. Cancer Lett. 2012;322:133-8. [Crossref]
31. Malli C, Pandit L, D'Cunha A., Sudhir A. Helicobacter pylori infection may influence prevalence and disease course in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorder (MOGAD) similar to MS but not AQP4-IgG associated NMOSD. Frontiers in Immunology. 2023; 14, 1162248.