



Hayvanlarda Helicobacteriosis ve Karsinojenik Etkisi

Bülent ELİTOK

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, 03200 Afyonkarahisar/Türkiye

Özet

Helicobacter pylori kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik kanserin etiyolojisinde önemli rol oynayan, gram (-) bir bakteridir. Bu patojen nedeniyle oluşan gastrik ülser köpek ve kedilerde çoğunlukla subklinik seyrettiğinden, enfeksiyonun hayvanlar ve insanlar arasındaki yayılımı hızlı ve sinsi olmaktadır. Hastalığın seyri sırasında, hastalıklı hayvanlarla temas sonucu etkenin insanlara geçmesi ve hastalık oluşturabilmesinin yanı sıra, gastrik kanserlerin şekillenebilmesi de mümkün olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon, hayvan, *Helicobacter pylori*, kanser

Helicobacteriosis and Its Carcinogenic Effect in Animals

Summary

Helicobacter pylori is a gram (-) bacterium that plays an important role in the etiology of chronic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Because gastric ulcer caused by this pathogen is mostly subclinical in dogs and cats, the spread of infection between animals and humans is rapid and insidious. It makes it possible for gastric carcinomas to be formed during the course of the disease, as well as being able to cause disease and contact with people who are in contact with diseased animals.

Keywords: Animals, cancer, *Helicobacter pylori*, infection

Giriş

Helicobacter pylori, multiple flagellalı, yuvarlak uçlu 0,5-1.0 mikron genişliğinde ve 2.5-4.0 mikron uzunluğunda spiral şekilli, kronik gastritis, peptik ülser ve gastrik kanserin etiyolojisinde önemli rol oynayan, gram (-) bir bakteridir (1-5). Bulaşma yolu kesin olarak bilinmemekle birlikte, olası bulaşma yolunun fekal-oral veya oral-oral olduğu öne sürülmektedir (6-9). Hayvanların bu patojen için doğal zoonotik bir rezervuar olduğuna dair objektif deliller bulunamadığından, *H. Pylori*'nin majör rezervuarının insan olduğu görüşü yaygın olarak kabul edilmiştir (10,11). Helicobacteriosis coğrafik olarak değişim göstermekle birlikte, sosyo-ekonomik olarak geri kalmış toplumlarda daha yüksek prevalansta seyrettiği, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında bu bakteriye karşı

seropozitiflik oranının %80'lere ulaşırken, gelişmiş ülkelerde %40'ların altında olduğu bildirilmiştir (12-15). Türkiye'de ise bu oran erişkinlerde %80, çocuklarda ise %64 olarak saptanmıştır (16).

Esasında helicobacter türlerinin köpek, kedi, çita, domuz, insan ve insan olmayan primatları da içine alan birçok memelide normalde bulunduğu kabul edilmektedir (17). Köpek ve kedilerde *H. felis*, *H. pylori*, *H. heilmanni*, *H. bizzozeranii*, *H. bitis* ve *Flexispira rapini* gibi türler hastalığın oluşumunda etkili olmaktadır (18,19). Ancak *H. pylori* nedeniyle oluşan gastrik ülser köpek ve kedilerde çoğunlukla subklinik seyrettiğinden (4,20), enfeksiyonun hayvanlar ve insanlar arasındaki yayılımı hızlı ve sinsi olmaktadır (21).

Kanatlı sektöründe de bu bakterinin

Enterohepatik *Helicobacter* cinslerine dahil türü olan *H. pullorum*'un etkili olduğu bildirilmiştir (22,23). Atabay ve ark. (24), yaptıkları çalışmada *H. pullorum*'u perakende tavuk ürünlerinde ve tavuk karkaslarında saptadıklarını bildirmişlerdir. Kesimhanelerde intestinal içerikle karkasın kontamine olması sonucunda *H. pullorum* ile infekte broylerlerin insanlardaki enfeksiyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (25).

Helicobacter pylori kronik gastritis ve peptik ülserlerin en önemli nedeni olup, sıklıkla nöksleri söz konusu olan inatçı bir enfeksiyona yol açmaktadır (2,26). Normal şartlarda bağırsaklardaki üreaz aktivitesi neticesinde bakterinin etrafında koruyucu amonyak halkası oluşmakta ve bu halka organizmayı mide asidine karşı korumaktadır (27). Olası motilite bozuklukları, bakterinin mide mukus tabakasını geçip epitel hücrelerine yapışmasına ve mukozada yangı oluşturması ile sonuçlanmaktadır (28). Oluşan yangı sonucu mide antrum bölgesinde bulunan gastrin salgılayan hücrelerin gastrin salınımı artırmaktadır (29-31). Ayrıca, Barry J.Marshall ve J.Robin Warren'ın 1982 yılında yaptıkları ortak çalışma (32) ile keşfedilen *H. pylori*, kanser etkeni olduğu kanıtlanmış bir bakteri olma özelliği de taşımaktadır. Hastalığın seyri sırasında, hastalıklı hayvanlarla temas sonucu etkenin insanlara geçmesi ve hastalık oluşturabilmesinin yanı sıra, gastrik karsinomların şekillenebilmesini de mümkün kılmaktadır (3,6,14,33). Nitekim enfekte kişilerin %100'ünde gastritis görülürken, bu hastaların %15'inde peptik ülser, %0.1-1'inde mide kanseri, %0.01-0.1'inde mide lenfoması oluşma riski tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, *H. pylori*'nin özellikle intestinal tip mide kanseri oluşmasında karsinogen bir bakteri olduğunu bildirmektedir (3). *H. pylori* enfeksiyonu geliştirenlerde mide kanseri

oluşma riskinin daha yüksek olduğu, bu nedenle atrofik gastrit prevalansının yüksek olduğu bölgelerde mide kanser prevalansının da yüksek olduğu bildirilmiştir (34). Yapılan çalışmalar (35), *H. pylori* enfeksiyonunun mide Mukosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) lenfoması için ciddi risk faktörü olduğunu göstermektedir. Normalde midede saptanmayan MALT'ın, kronik seyirli *H. pylori* enfeksiyonundan sonra saptanması, hastalığın tanısında önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, mide epitelindeki kronik enfeksiyon sitokin indüksiyonuna yol açarak ve IL2, IL8, T lenfositlerinin sitümüle ederek IL6, IL10 ve tümör büyüme faktörü salınmasını (1, 36,37), sonuçta lenfositlerin uyarılması ile IgA üretiminin teşvik ettiği belirlenmiştir (38). Nihayetinde, kronik enfeksiyonun sürekliliği, B lenfositlerin sürekli uyarılmasına ve mide MALT lenfomasını geliştirmesine neden olabilmektedir (35,39,40).

Sonuç olarak; veteriner hekimlik alanında, fenotip olarak normal bulunan fakat karyotip olarak hastalığa yatkın olan hayvanların erkenden saptanması, hastalığın yayılmasının önlenmesinde oldukça etkili olacağı düşünülmektedir. Yine erken tanının insan sağlığı açısından oldukça önemli olacağı ve kanser olgusunun insidensinde azalmaya hizmet edeceği aşikârdır.

Kaynaklar

1. Graham DY. (1997). *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: A model. *Gastroenterology*. 113: 1983-6
2. Ernst PB, Gold BD. (2000). The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol*. 54:615-40.
3. Blaser MJ, Perez-Perez G, Kleanthous H. (1995). Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing Associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res*. 55:2111-5.
4. Jalava K. (2001). A cultured strain of "*Helicobacter helmann*," a human gastric pathogen, identified as *H.*

bizzozeron: evidence for zoonotic potential of *Helicobacter*. *Emerg Infect Dis*. 7:1036-1038.

5. Tennant B. (1996). Scientific information document *Helicobacter pylori*. *Small Anim Pract*. 37(12):609-10.

6. Parsonnet J, Fredman GD, Vandersteen DP. (1991). *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 325: 1127-31.

7. Lamarque DM, Peek JR. (2003). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 8-21.

8. Clyne M, Drumm B. (1993). Adherence of *Helicobacter pylori* to primary human gastrointestinal cells. *Infect Immun*. 61(10):4051-4057.

9. Konturek PC, Konturek JW, Konturek SJ. (1996). Gastric secretion and the pathogenesis of peptic ulcer in *Helicobacter pylori* infection: Historical Background-Polish link to discovery of spiral bacteria in the stomach. *J Physiol Pharmacol*. 47: 5-19.

10. Ergür END. (2006). Farengal ve palatin tonisillerde hızlı üreaz test ve immünohistokimyasal analiz yöntemiyle *Helicobacter pylori* kolonizasyonunun araştırılması. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul.

11. Kunstmann E, Epplen C, Elitok E, Harder M, Suerbaum S, Petz U, Schmeigel W, Epplen JT. (1999). *Helicobacter pylori* infection and polymorphisms in the tumor necrosis factor region. *Electrophoresis*. 20(8):1756-1761.

12. Klein PD, Graham DY, Gallour A, Opekun AR, Smith EO. (1991). Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Gastrointestinal Physiology Working Group. Lancet*. 22;337(8756):1503-1506.

13. Inouye H, Yamamoto, Tanda N, Mkam J, Tamura K, Ohino T, Kano M, Shimoyama T. (1989). *Campylobacter pylori* in Japan: bacteriological feature and prevalence in healthy subjects and patents with gastroduodenal disorders. *Gastroenterol Jpn*. 24(5):494-504.

14. Perez-Perez G, Wtkn SS, Decker MD, Blaser MJ. (1991). Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in couples. *J Clin Microbiol*. 29(3):642-644.

15. Mehlke S, Kibler K, Kim JG, Figura N, Small SM, Graham DY, Go MF. (1996). Allelic variation in the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* obtained from Korea compared to the United States. *Am J Gastroenterol*. 91(7):1322-1325.

16. Bağlan PH. (2008). *Helicobacter pylori* izolatlarında klaritromisin direncini ve *cagA* geni varlığını birlikte belirleyecek bir "eş-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu" yönteminin geliştirilmesi. Doktora Tezi, Ankara.

17. Haesebrouck F, Pasmans F, Flahou B, Chiers K, Baele M, Meyns T, Decostere A, Ducatelle R. (2009). Gastric helicobacters in domestic animals and nonhuman

primates and their significance for human health. *Clinical microbiology reviews*, 22 (2): 202-223

18. Van den Bulck K, Decostere A, Baele M, Vandamme P, Mast J, Ducatelle R, Haesebrouck F. (2006). *Helicobacter cynogastricus* spp. A. *Helicobacter* species isolated from the canine gastric mucosa. *Int J Syst Evol Microbiol*. 56:1559-1564.

19. Diker KS, Hazirolu R, Akan M, Celk S, Kabakci N. (2002). The prevalence, colonization sites and pathological effects of gastric helicobacters in dogs. *Turk J Vet Anim Sci*. 26:345-351.

20. Bridgeford EC, Marn RP, Feng Y, Parry NMA, Rickman B, Fox JG. (2008). Gastric *Helicobacter* species as a cause of feline gastric lymphoma: a viable hypothesis. *Vet Immunol Immunopathol*. 123:106-113.

21. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. (1997). *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*. 10:720-741.

22. Miller KA, Blackall LL, Mifflin JK, Templeton JM, Blackall PJ. (2006). Detection of *Helicobacter pullorum* in meat chickens in Australia. *Australian Veterinary Journal*. 84, 95-97.

23. Zanon RG, Ross M, Gacomucic D, Sangunett V, Manfreda G. (2007). Occurrence and antibiotic susceptibility of *Helicobacter pullorum* from broiler chickens and commercial laying hens in Italy. *International Journal of Food Microbiology*. 116, 168-173.

24. Atabay H, Corry JEL., On SLW. (1998). Identification of unusual *Campylobacter*-like isolates from poultry products as *Helicobacter pullorum*. *Journal of Applied Microbiology*. 84, 1017-1024.

25. Ceelen LM, Decostere A, Van den Bulck K, On SLW, Baele M, Ducatelle R, Haesebrouck F. (2006). *Helicobacter pullorum* in broiler chickens, Belgium. *Emerging Infectious Diseases*. 12, 263-276.

26. Genta RM, Güreç E, Graham DY, Kirshnan B, Segura AM, Guterrez O, Kim JG, Burchette JL. (1996). Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterology*. 111(5):1206-1211.

27. Delluva AM, Markley K, Daves RE. (1968). The absence of gastric urease in germ-free animals. *Biochim Biophys Acta*. 151: 646-5.

28. Scott DR, Marcus EA, Weeks DL, Sachs G. (2002). Mechanisms of acid resistance due to the urease system of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 123:187-195.

29. Atherton JC, Washington N, Blackshaw PE, Greaves JL, Perkins AC, Hawkey CJ, Splan RC. (1995). Effect of a test meal on the intragastric distribution of urea in the ¹³C-urea breath test for *Helicobacter pylori*. *Gut*. 36(3):337-340.

30. Austin JW, Dog P, Stewart M, Trust TJ. (1992).

Structural comparison of urease and a GroEL analog from *Helicobacter pylori*. J Bacteriol. 174(22):7470–7473.

31. Wagner S, Bel W, Westermann J. (1997). Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*. Gastroenterology. 113: 1836 – 1847

32. Marshall BJ, Warren JR. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1(8390): 1311-1315.

33. Klausz G, Tsza A, Tszlavcz L. (2003) Local and peripheral cytokine response and CagA status of *Helicobacter pylori* -positive patients with duodenal ulcer. Eur Cytokine Netw. 14: 143.

34. Machado JC, Fgueredo C, Canedo P. (2003). A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. Gastroenterol. 125: 364.

35. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thede C, Lehn N, Edit S, Stolte M. (1995). Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT

Lymphoma Study Group. Lancet. 24; 345(8965):1591–1594.

36. Hirai M, Azuma TS, Kato T, Kohl Y, Fujik N. (1994). High prevalence of neutralizing activity to *Helicobacter pylori* cytotoxin in serum of gastric-carcinoma patients. Int J Cancer. 2;56(1):56–60.

37. Huang J, O'Toole PW, Dog P, Trust TJ. (1995). Stimulation of interleukin-8 production in epithelial cell lines by *Helicobacter pylori*. Infect Immun. 63(5):1732–1738.

38. Chen M, Lee A, Hazell S. (1992). Immunization against gastric *Helicobacter* infection in a mouse/*Helicobacter felis* model. Lancet. 2;339 (8801):1120–1121.

39. Walt RP. (1996). Regression of MALT lymphoma and treatment for *Helicobacter pylori*. Lancet. 12;348 (9033):1041–1042.

40. Crabtree JE. (1998). Role of cytokines in pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced mucosal

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Bülent Elitok
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner
Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
E-mail: elitok1969@hotmail.com