

دو فصلنامه طب جنوب

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

سال پنجم ، شماره ۱ ، صفحه ۶۲-۵۶ (شهریور ۱۳۸۱)

همراهی عفونت مزمن هلیکو باکتر پیلوری و سوش $CagA^+$ آن با بیماری عروق کرونر

دکتر محمد آقاجانی^۱، مریم عباسیان^۲

^۱استادیار بیماری های عفونی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی*

^۲کارشناس ارشد بیوشیمی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود

چکیده :

مقدمه : در سال های اخیر ، مسئله دخالت ویروس ها و باکتری ها در بروز آترواسکلروز و بالطبع ، بیماری عروق کرونر قلبی ، مطرح شده است. یکی از عوامل عفونی مورد بحث، هلیکوباکتر پیلوری می باشد. تاکنون نقش هلیکوباکتر پیلوری و سوش $CagA^+$ آن در بروز بیماری های مختلف گوارش به اثبات رسیده است، ولی ارتباط آن با بیماری های قلبی - عروقی در حال بررسی است.

روش کار : ۱۰۰ بیمار که بر اساس یافته های آنژیوگرافی دچار انسداد عروق کرونر بودند، با ۹۰ نفر از افرادی که سابقه بیماری قلبی نداشته و دارای الکتروکاردیو گرام و تست ورزش منفی بودند و از لحاظ سنی و جنسی با گروه بیماران مشابه بودند از لحاظ عوامل خطر ساز عروق کرونر و تیر آنتی بادی های هلیکو باکتر پیلوری و سوش $CagA$ مورد مقایسه قرار گرفتند.

نتایج : تعداد ۷۰ نفر (۷۰ در صد) از گروه بیماران و ۶۵ نفر (۷۲/۲ در صد) از گروه شاهد دارای تیر مثبت برای هلیکوباکتر پیلوری بودند ($P > ۰/۰۵$). شیوع عوامل خطر ساز بیماری های عروق کرونر در گروه بیماران با هلیکوباکتر پیلوری مثبت و منفی مشابه بود. تعداد ۵۰ نفر (۵۰ درصد) از گروه بیماران و ۵۱ نفر (۵۶/۷ در صد) از گروه کنترل با سوش $CagA$ مثبت عفونی شده بودند ($p > ۰/۰۵$).

نتیجه گیری : ارتباطی بین عفونت مزمن با هلیکوباکتر پیلوری و همچنین سوش $CagA^+$ و بیماری عروق کرونر وجود ندارد و عفونت مزمن با این باکتری با شیوع عوامل خطر ساز عروق نیز بی ارتباط است.

واژه گان کلیدی: هلیکو باکتر پیلوری، بیماری عروق کرونر قلب، عوامل خطر ساز ، عفونت

مقدمه

بیماری عروق کرونر قلب (CHD)* اولین علت مرگ در اکثر جوامع است. این بیماری منجر به ناتوانی و از بین رفتن قدرت کار و تولید فرد شده و اولین علت مخارج بهداشتی محسوب می‌شود (۱).

عوامل خطر ساز بسیاری برای ایجاد این بیماری شناسایی شده‌اند. سن بالا، جنس مذکر و تاریخچه فامیلی اترواسکلروز زودرس، جزء عوامل خطرساز غیر قابل تغییر بوده و از طرفی عوامل قابل تغییری مانند هیپرلیپدمی، هیپرتانسیون، دیابت، مصرف سیگار و چاقی نیز در بروز بیماری نقش دارند (۲). همچنین شواهدی مبنی بر ارتباط نشانگرهای التهابی (CRP، فیبرینوژن و) با خطر بروز بیماری کرونر یافت شده است (۳).

در سالهای اخیر مسئله دخالت عفونت در بروز اترواسکلروز مطرح شده است (۴). در این میان نقش هلیکوباکتر پیلوری و کلامیدیا پنومونیا از دسته باکتری‌ها و ساب‌تومگالوویروس و هرپس ویروس از دسته ویروس‌ها در ایجاد اترواسکلروز مورد توجه می‌باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد هر چند عوامل عفونی به طور مستقیم باعث اترواسکلروز نمی‌شوند، ولی باعث تحریک پاسخ التهابی گردیده و در نتیجه اترواسکلروز و عوارض آن را تسریع می‌کنند (۵ و ۶).

در مقالاتی که جدیداً انتشار یافته، نقش عوامل میکروبی از جمله *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) بر روی بیماری‌های قلبی عروقی بررسی شده است؛ این مطالعات نشان می‌دهند که عوامل میکروبی در کنار سایر عوامل خطرساز باعث تسریع اتروژنز و با تشدید عوارض اتروم می‌شوند (۷ و ۸).

H. pylori باکتری گرم منفی، ماریچ و تازکدار است. این ارگانسیم عامل یکی از رایج‌ترین عفونت‌ها در سراسر جهان بوده و حداقل نیمی از جمعیت را در بسیاری از جوامع مبتلا می‌سازد. عفونت با *H. pylori* از

دوران کودکی شروع شده و معمولاً به صورت مزمن ادامه می‌یابد. خطر عفونت با سن افزایش می‌یابد. در کشورهای توسعه یافته میزان شیوع عفونت در جامعه از حداقل ۱۰٪ در دوران کودکی تا ۵۰٪ در سن ۵۰ سالگی افزایش می‌یابد. در کشورهای در حال توسعه ۸۰٪ از جمعیت تا بیست سالگی آلوده می‌شوند و بیشتر موارد ابتلا در اواسط عمر اتفاق می‌افتد. به غیر از سن، عوامل اقتصادی - اجتماعی از شاخصهای اصلی اپیدمیولوژیک این عفونت می‌باشد. واکنش ایمنی در مقابل عفونت با *H. pylori* به دو شکل تولید آنتی بادی (موضعی و سیستمیک) و پاسخ با واسطه سلولی است، اما این واکنش‌ها قادر به پاکسازی عفونت نمی‌باشند (۹ و ۱۰).

در حال حاضر مشخص شده است که *H. pylori* شایع‌ترین علت گاستریت در سراسر جهان است و این ارگانسیم در پیشرفت زخم معده و بویژه زخم دئودنوم نقش مهمی را ایفا می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که این باکتری موادی را تولید می‌کند که تکثیر آن را در مخاط معده تسهیل کرده و موجب آزار مخاطی می‌شود. این عوامل باکتریایی عبارتند از اوره‌آز، کاتالاز، لیپاز، عوامل چسباندن (adhesins)، PAF (عامل فعال کننده پلاکتها)، *CagA* (پروتئین وابسته به ژن سیتوتوکسین)، *PicB* (الفاکننده سیتوتوکسین) و *VacA* (سیتوتوکسینواکوتل ساز). از طرفی ناکتون چندین سویه *H. pylori* شناسایی شده‌اند که تفاوت آنها در تولید مواد مختلفی می‌باشد مانند *VacA* و *CagA* و احتمالاً بیماریهای مختلف ناشی از عفونت *H. pylori* را می‌توان به سویه‌های مختلف آن و فرایندهای بیماری‌زایی متفاوت آنها نسبت داد (۱۰).

آقای مندل Mendell و همکارانش اولین گروهی بودند که ارتباط بین عفونت *H. pylori* و بروز Coronary Heart Disease (CHD) را بررسی نمودند. آنها شیوع بالای تیترا مثبت این باکتری (تقریباً دوبرابر) را در بیماران نسبت به افراد سالم گزارش کردند (۱۱)؛ به دنبال آن محققین به بررسی ارتباط عفونت *H. pylori* و بیماری ایسکیمیک قلب پرداختند. اما نتایج حاصله

۱۰۰ نفر) از بین افراد مبتلا به CHD که تنگی عروق کرونر آنها با آنژیوگرافی به اثبات رسیده بود، انتخاب گردیدند. گروه کنترل نیز شامل ۹۰ نفر از افرادی بود که سابقه بیماری قلبی نداشته، الکتروکاردیوگرام نرمال و تست ورزش منفی داشتند. گروه کنترل از نظر جنس و سن مشابه گروه بیماران انتخاب شدند.

بعد از انتخاب نمونه‌ها و ثبت مشخصات دموگرافیک در پرسشنامه (سن، جنس، شغل، تحصیلات، وضعیت طبقه اجتماعی و...) فشار خون، قد و وزن آنها اندازه‌گیری شد. سابقه کشیدن سیگار و نتیجه آنژیوگرافی کرونر نیز در پرسشنامه ثبت گردید.

از دو گروه نمونه خون ناشتا گرفته شد و برای انجام آزمایشات لازم شامل تعیین قند خون، کلسترول، تری گلیسرید، تعیین تیتراژ آنتی‌بادی H. pylori و تیتراژ آنتی‌بادی CagA به آزمایشگاه ارسال گردید.

نمونه‌هایی که قند بالاتر از ۱۱۲ mg/dl و کلسترول و تری‌گلیسرید بالاتر از ۲۰۰ mg/dl داشتند بعنوان دیابت، هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسریدمی محسوب گردیدند. برای سنجش تیتراژ آنتی‌بادی H. pylori از کیت شرکت رادیم (RADIM) بلژیک با حساسیت ۹۵/۸٪ و اختصاصی بودن ۹۶/۲٪ و برای تعیین تیتراژ آنتی‌بادی CagA از کیت‌های همان شرکت با حساسیت ۹۳/۷٪ و اختصاصی بودن ۱۰۰٪ استفاده گردید. برای سنجش از دستگاه (Enzyme immunoassay) استفاده شد. برای همه نمونه‌ها از یک دستگاه الیزا و یک نفر تکنسین ثابت و یک سری پیت کالیبره شده استفاده شد. ضریب تفکیک برای H. pylori برابر ۱۵ Ru/ml و برای CagA معادل ۱۰ Ru/ml بود و بر این اساس نمونه‌ها به گروه‌های (H. pylori⁺ و H. pylori⁻) و (CagA⁺ و CagA⁻) تقسیم شدند.

نتایج

در این مطالعه در مجموع ۱۹۰ نفر شرکت داشتند (۱۰۰ نفر در گروه بیماران و ۹۰ نفر در گروه کنترل). نمونه‌ها در گروه کنترل از نظر سن و جنس با گروه

متفاوت بود. بعضی از مطالعات ارتباط قوی (۱۲) و بعضی ارتباط ضعیف (۱۳) و تعدادی نبودن ارتباط (۱۴) بین عفونت H. pylori و بیماری عروق کرونر قلب را گزارش کردند و نتایج ضد و نقیض بود.

مطالعات دقیق‌تر نشان داد که اگر چه عفونت‌های مزمن باکتریایی و یا عفونت‌های ویروسی نقش مهمی را در پاسخ التهابی دارا می‌باشند ولی به احتمال زیاد عفونت از طریق Virulent Strains (سویه‌های مهاجم) مانند سویه H. pylori CagA نقش کلیدی و مهمتری را در این میان دارا می‌باشند (۱۵) در حقیقت سیتوتوکسین‌های باکتریایی حاصل از این سویه‌ها سبب القای تولید چندین سیتوتوکسین (اینتروکسین ۱، اینترلوکسین ۶، فاکتور نکروز تومور)، تغییر سیستم هموستاتیک، بر هم زدن سیستم فیبرینولیتیک و در نهایت خرابی طولانی مدت اندوتلیال می‌شوند. اخیراً مطالعات به بررسی نقش CagA بر روی بیماری‌های مختلف پرداخته‌اند. طبق گزارشات گوناگون نقش CagA در شرایط بالینی خاص مثل زخم معده، زخم اثنی‌عشر و سرطان معده به اثبات رسیده است. اما ارتباط آن با بیماری‌های قلبی در حال بررسی است.

آقای پاسن Pascen و همکارانش وقوع بیماری ایسکیمیک قلب را در بیماران با تیتراژ مثبت CagA نسبت به گروه کنترل حدود ۳/۸ برابر گزارش کردند (۱۶) به دنبال آن آقای سینه Singh و همکارانش ارتباط معنی‌داری بین تیتراژ مثبت CagA و وقوع CHD یافتند (۱۷).

از آنجا که تشخیص زودرس عوامل خطر ساز بیماری عروق کرونر و درمان‌های جدی برای تغییر این عوامل خطر ساز می‌تواند بار ناشی از این بیماری را کاهش دهد در این مطالعه سعی شد ارتباط عفونت مزمن H. pylori و H. pylori CagA با وقوع CHD و مقایسه آن با سایر عوامل خطر ساز مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روشها

این مطالعه یک مطالعه مورد - شاهدهی است که با

نمونه‌گیری تصادفی انجام شد. گروه بیماران (شامل www.SID.ir)

H. pylori منفی از نظر مشخصات دموگرافیک و عوامل خطر ساز بیماریهای قلبی و عروقی مورد بررسی قرار گرفتند که بین آنها تفاوت معنی داری ملاحظه نشد؛ . با این استثناء که در گروه کنترل افراد با H. pylori مثبت در مقایسه با H. pylori منفی کلاسترول بالاتری داشتند (۵/۴۱٪ در مقابل ۱۸/۲٪؛ $P < ۰/۰۵$).

شیوع عوامل خطرساز بیماری های قلبی - عروقی در گروه بیماران با H. pylori مثبت و H. pylori منفی مشابه بود ولی بیماران با H. pylori مثبت وضعیت اقتصادی و تحصیلات پایین تری داشته و شیوع دردهای گوارشی در آنها بیشتر بود (۲۶٪ در مقابل ۲۰٪، $P = ۰/۰۳$). در بررسی ارتباط بین عفونت مزمن H. pylori و تعداد عروق کرونر مبتلا مشخص گردید که نیمی از بیماران (۵۰/۸٪) با H. pylori مثبت دچار Three vessel disease هستند. آنالیز دقیق تر نشان داد که با افزایش تعداد عروق کرونر مبتلا، سطح سرمی آنتی بادی H. pylori نیز افزایش می یابد ($P < ۰/۰۵$).

بیماران همسان سازی شده بودند. میانگین سنی در گروه بیماران $۹/۳ \pm ۵۴/۹$ سال (حداقل ۳۹ سال و حداکثر ۸۱ سال) و در گروه کنترل ۱۰ ± ۵۵ سال (حداقل ۴۰ سال و حداکثر ۸۱ سال) بود.

ویژگی های کلی گروه بیماران و گروه کنترل در جدول شماره ۱ آمده است. بین دو گروه از نظر مشخصات دموگرافیک (سن، جنس، تحصیلات و وضعیت طبقه اجتماعی) و عوامل خطر ساز متداول بیماری های قلبی - عروقی (فشارخون بالا، کلاسترول بالا، تری گلیسرید بالا، BMI ; Body Mass Index و مصرف سیگار) تفاوت معنی داری، به جز شیوع بیشتر دیابت در گروه بیماران، دیده نشد. شیوع دردهای گوارشی و خونریزی گوارشی نیز در دو گروه مشابه بود.

در بررسی تیر آنتی بادی H. pylori مشخص گردید که ۷۰ نفر از گروه بیماران و ۶۵ نفر از گروه کنترل H. pylori مثبت داشتند (۷۰٪ در مقابل ۷۲/۲٪؛ $P > ۰/۰۵$). گروه بیماران و گروه کنترل به تفکیک H. pylori مثبت و

جدول ۱- عوامل خطر ساز بیماری عروق کرونر قلب، وضعیت علائم گوارشی و نتایج آنژیوگرافی گروه بیماران و شاهد به تفکیک عفونت مزمن با هلکوباکتر پاپلوری

شاهد		مورد		
HP ⁺	HP ⁻	HP ⁺	HP ⁻	
n=۶۵	n=۲۵	n=۷۰	n=۳۰	
۴۳/۱	۳۲	۳۹/۲	۴۶/۲**	پری فشار خون
۱۲/۳	۲۴	۲۰/۳	۲۳/۱	مصرف سیگار
۱۱/۷	۱۸/۲	۲۶/۱	۲۳/۱	دیابت
۴۱/۵	۱۸/۲	۴۴/۱	۴۴/۸	کلاسترول بالا
۳۰	۱۸/۲	۴۱/۲	۲۷/۶	تری گلیسرید بالا
۰	۰	۱۹/۷	۳۰	انسداد یک رگ
۰	۰	۲۹/۵	۲۵	انسداد دو رگ
۰	۰	۵۰/۸	۴۵	انسداد سه رگ
۲۱/۵	۴۰	۲۶	۲۰	دردهای گوارشی
۸	۸	۵/۷	--	خونریزی گوارشی

HP = H. pylori *

** اعداد بصورت درصد می باشند .
www.SID.ir

عدم وجود ارتباط را بین عفونت مزمن *H. pylori* و به خصوص سوش $CagA^+$ با CHD به دست آوردند. آقای دانش Danesh و همکارانشان به بررسی حدود ۲۰ مقاله و گزارش در مورد ارتباط عفونت مزمن *H. pylori* و CHD که در طی سالهای ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۶ منتشر شده بود پرداختند. بررسی آنها نشان داد که ارتباط ضعیفی بین عفونت *H. pylori* و CHD وجود دارد (۱۸).

در بسیاری از این مقالات نسبت شانس (OR) نزدیک به یک گزارش شده بود که این امر حاکی از ارتباط ضعیف بین وقوع CHD و عفونت با *H. pylori* می باشد.

آقای فلوزوم Folsom و همکارانشان نیز در مطالعه خود ارتباطی بین وقوع CHD و عفونت مزمن با *H. pylori* نیافتند و خطر نسبی (RR = ۰/۸۵) را گزارش کردند (۱۹).

ما نیز در این بررسی ارتباطی بین عفونت مزمن *H. pylori* و همچنین عفونت با سوش $CagA^+$ و وقوع CHD نیافتیم که این ممکن است به علت شیوع بالای عفونت *H. pylori* در دو گروه بیمار و کنترل (۷۰٪ در مقابل ۷۲/۲٪، OR=۰/۸۹) باشد. خطر نسبی به دست آمده (RR = ۰/۹) نیز تأییدی بر نداشتن این ارتباط بود.

از طرفی حذف بیماران دچار دردهای گوارشی و خونریزی گوارشی از مطالعه و همچنین تفکیک جنسی گروه‌ها در نتایج حاصله تغییری ایجاد نکرد.

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که نسبت سوش‌های دارای ژن *CagA* در سراسر دنیا متفاوت بوده و به ویژه در خاور دور شیوع بیشتری را دارا می‌باشد. این سوش حدود ۶۰٪ از سوش‌های *H. pylori* را در ایالات متحده تشکیل می‌دهد (۱۸). بررسی نتایج این مطالعه نیز بیانگر این است که حدود ۷۵٪ از افراد در دو گروه که مبتلا به عفونت مزمن با *H. pylori* هستند حاوی سوش *CagA* مثبت می‌باشند.

بررسی نمونه‌ها از نظر تیتراژ آنتی بادی *CagA* *H. pylori* نیز نشان داد که ۵۰ نفر از گروه بیماران و ۵۱ نفر از گروه کنترل (۵۰٪ در مقابل ۵۶/۷٪، $P>۰/۰۵$) با سوش *CagA* مثبت عفونی شده‌اند.

بین گروه بیماران و گروه کنترل که دارای سوش *CagA* مثبت و *CagA* منفی بودند، از نظر کلیه یافته‌ها (مشخصات دموگرافیک و عوامل خطر ساز) تفاوت معنی‌داری ملاحظه نشد.

همچنین شیوع *CagA* منفی نیز بین دو گروه مشابه بود (۲۸/۶٪ در گروه بیماران در مقابل ۲۱/۵٪ در گروه کنترل، $P>۰/۰۵$).

بررسی گروه بیماران نشان داد که بیماران با تیتراژ مثبت و تیتراژ منفی *CagA* از نظر کلیه یافته‌ها مشابه بوده فقط خونریزی گوارشی در بین بیماران با *CagA* مثبت به طور معنی‌داری بیشتر از بیماران با *CagA* منفی بود (۸٪ در مقابل ۰٪، $p=۰/۰۵$).

در یک آنالیز آماری مجدد کلیه نمونه‌هایی که درد گوارشی و خونریزی گوارشی داشتند از دو گروه حذف گردیدند ولی در نتایج حاصله تفاوت معنی‌داری حاصل نشد. ضمناً برای بررسی ارتباط بین CHD و عفونت مزمن با *H. pylori* کلیه یافته‌ها در دو گروه به تفکیک جنسی (زن و مرد) مورد بررسی قرار گرفت که ارتباط معنی‌داری در هیچکدام از گروه‌های جنسی (زن و مرد) به دست نیامد.

بحث

هلیکوباکتریلوری عامل یکی از رایج‌ترین عفونت‌ها در سراسر دنیا است. میزان عفونت در کشورهای در حال توسعه حدود ۸۰٪ گزارش شده است.

اولین بار در سال ۱۹۹۴ ارتباط بین عفونت مزمن *H. pylori* و CHD گزارش شد، به دنبال آن محققین به بررسی این ارتباط پرداخته و گزارشات ضد و نقیضی منتشر کردند. بعضی ارتباط ضعیف، بعضی ارتباط قوی و بعضی

مزمین *H. pylori* و بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های گوارشی و شیوع بالای این عفونت (۷۱٪) در جامعه ما ضروری است تمهیدات لازم در جهت پیشگیری و درمان این عفونت صورت پذیرد.

تقدیر و تشکر

از جناب آقای دکتر مجید نوریان و پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان امام حسین (ع) وابسته به دانشکده پزشکی شاهرود و خانم‌ها زهرا یحیایی، مژگان غلامی، منصوره عرب عامری و ملیحه جوانمرد به خاطر همکاری صمیمانه تشکر و قدر دانی می‌گردد.

همچنین مشخص شد که عفونت مزمن با *H. pylori* با شیوع عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی ارتباطی ندارد. نتایج متاآنالیز ۱۸ مطالعه که توسط آقای دانش در سال ۱۹۹۸ منتشر شد نیز همین مطلب است (۲۰).

ضمناً نتایج مطالعه نشان دهنده این است که تعداد عروق کرونر مبتلا با سطح آنتی بادی *H. pylori* در ارتباط می‌باشد ولی این ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود و در مجموع به نظر می‌رسد که نباید انتظار ارتباط قوی بین عفونت مزمن *H. pylori* با وقوع CHD داشت و با توجه به شیوع بالای عفونت *H. pylori* در جامعه برای بررسی دقیق‌تر این ارتباط لازم است جمعیت‌های بزرگتری مورد مطالعه قرار گیرند.

از سوی دیگر با توجه به ارتباط بین عفونت

REFERENCES:

- Miles WM, Williams FC, Zipes DP. Cardiovascular disease. In: Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, et al. Cecil essentials of medicine. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 79.
- Libby P. Prevention and treatment of atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison'S Principles of internal medicine. 15th ed. USA: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001, 1382-6.
- Ridker PM. Inflammation, infection and cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 97: 1671-4.
- Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Bruanwald E, Libby P, Zipes D. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 1006.
- Libby P, Egan D, Sharlatos S. Role of infection agents in atherosclerosis and restenosis. *Circulation* 1997; 96: 4095-103.
- Epstein SE. The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course. *Circulation Res* 2002; 90: 2-6.
- Armitage C, Deighton J, Jameson S, et al. Helicobacter pylori and myocardial infection. *BMJ* 2000; 320: 796-99.
- Miragliotte G, Delprete R. Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344-51.
- هبتلی ر، کتاب راهنمای هلیکوباکتر پیلوری، ترجمه منیری رضوان، دسته گلی کامران، چاپ اول، تهران، ناشر مترجمین، ۱۳۸۰، ص ۵-۱۵.
- Blaser MJ. Helicobacter pylori and related organisms. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious disease. 15th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001, 2285-92.

11. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-9.
12. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311: 711-14.
13. Whincup PH, Perry IJ, Mendall MA, et al. Prospective relations between Helicobacter pylori infection, coronary heart disease and stroke in middle aged men. *Heart* 1996; 75: 568-72.
14. Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. Helicobacter pylori infection and mortality from ischemic heart disease: negative results from a large, prospective study. *BMJ* 1997; 1315: 1199-1201.
15. Pober S. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. *Am Med J Pathol* 1998; 133: 426-33.
16. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, et al. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1889: 97; 1975-9.
17. Singh RK, Mc Mahon AD, Patel H, et al. Prospective analysis of the association of infection with Cag A bearing strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease. *Heart* 2002; 88: 43-6.
18. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infection and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-36.
19. Folsom AR, Nieto FJ. Helicobacter pylori seropositivity and coronary hear disease incidence. *Circulation* 1998; 98: 845-50.
20. Danesh J, Peto R, Scholar R. Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998; 316: 1130-32.