

Peptik Ülser Hastalığı; Genetik Bakış

Peptic Ulcer Disease: A Genetic Aspect

Dr. Engin ALTINTAŞ^a
Dr. Zühal MERT ALTINTAŞ^b

^aGastroenteroloji BD,
^bTıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Engin ALTINTAŞ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, Mersin,
TÜRKİYE
enginaltintas@mersin.edu.tr

ÖZET Son 50 yılda, hastalığın heterojen doğasından dolayı peptik ülser ile ilişkili risk etkenlerinin saptanması için araştırmacıların kabiliyeti engellenmiştir. Peptik ülserin prevalansı ve insidensi, ırk, coğrafi ve sosyal şartlar ile ilgili olarak bütün dünyada değişkendir. Ayrıca genetik faktörlerin peptik ülser hastalığı etyolojisinde önemli bir rol oynadığı konusunda bazı kanıtlar da vardır. Ancak, kalıtımın paterni basit mendeliyan değildir ve genetik temel çok etkenlidir.

Anahtar Kelimeler: Genetik; *Helicobakter pylori*; genetik; peptik ülser; genetik polimorfizm

ABSTRACT During the past 50 years, the ability of investigators to identify risk factors associated with peptic ulcer has been hampered by the heterogeneous nature of the disease. The prevalence and incidence of peptic ulcer varies worldwide in relation to geographic, racial, and social circumstances. There has also been some evidence that genetic factors play an important role in the etiology of peptic ulcer disease. However, the pattern of inheritance is not simple mendelian and the genetic basis is multifactorial.

Key Words: Genetic; *Helicobacter pylori*; genetics; peptic ulcer; genetic polymorphisms

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2009;2(3):7-13

Genetik etkenlerin peptik ülserde işlevi olabileceği konsundaki ilk güvenilir kanıtlar 1950 yılında mide ülseri ve ailesel birikiminin gösterilmesi ile sağlanmıştır.¹ Mide ve duodenal ülserin kalıtımlarının farklı olduğunu göstermek için yapılan çalışmada mide ülseri olan hastaların akrabalarının da mide ülseri ve duodenum ülseri olan hastaların akrabalarının da duodenum ülseri olmaya eğilimli oldukları gösterilmiştir.¹ Bu çalışmanın bir başka sonucu da bu akrabalarda da aynı yerde ülser olma eğiliminin de gösterilmesidir.¹ Hereditenin yol açtığı bu ailesel birikimin teyidi duodenal ülser ile hem O kan grubu hem de non sekretuar durum arasındaki bir ilişkinin gösterilmesiyle yapılmıştır.^{2,3} Bu ailesel birikimin basit bir kalıtım tarzı olmadığı; ABO ve sekretuar gibi en az iki farklı genetik lokusun saptanması nedeniyle duodenal ülserin bir poligenik temelde kalıtımla kazanıldığı ileri sürülmüştür.^{4,5} Peptik ülser her biri ayrı genetik kontrol altındaki ayrı patogenetik mekanizmalarının çoğunun nihayi sonucudur. Peptik ülserin bu heterojenitesi patofizyolojik, klinik ve immünolojik delillerden elde edilen verilere dayanır.

Peptik ülser hastalığının bir ailesel yatkınlık olduğu gösterilmiş olmakla birlikte; teorik olarak, ailesel aşırı ortaya çıkışa çevresel maruziyet (ortak çevre), genetik etkiler veya her ikisinin birikiminin katkısı olabilir.^{4,6} Anti-inflamatuvar analjezikler, sigara, alkol tüketimi ve mental stres gibi çevresel predispozan etkenlerin etkisi de vurgulanmış olmakla birlikte peptik ülser hastalığının ailesel kalıtımının da olduğu düşüncesi yaygın olarak kabul görmüştür.^{6,9} Genetik yatkınlıkla bazı özellikler duodenal ülser ile ilişkilendirilmiştir; O kan grubu, kan grubu maddelerini salgılamayanlar, hiperpepsinojenemi I, hızlı mide boşalması ve postprandiyal hipergastrinemi.¹⁰⁻¹² Hiperpepsinojenemi I otozomal dominant kalıtımla geçer ve duodenal ülserli hastaların yarısında bulunur. Ancak *Helicobakter pilori* (*H. pilori*) enfeksiyonunun pepsinojen düzeylerini artırdığı gösterildiği için, hiperpepsinojeneminin genetik geçişi sorgulanmaya başlanmıştır.^{13,14} *H. pilori* enfeksiyonu ve ülser hastalığının bu nedensel bağlantısı kalıtımın rolünün yeniden değerlendirilmesi gereğine yol açmıştır. *H. pilori* enfeksiyonunun aile içi birikimi gösterilmiştir ve aynı ailenin farklı üyelerinin de *H. pilori*'nin benzer türleri tarafından enfekte oldukları da kanıtlanmıştır.¹⁵⁻²⁰ Bu nedenle, aile içinde kişiden kişiye *H. pilori*'nin geçişi genetik geçiş olmaksızın peptik ülserin ailesel birikimini açıklayabilir. *H. pilori* enfeksiyonunun aile içi yayılımına aile bireylerinin yakın teması katkıda bulunabilir fakat genetik yatkınlık enfeksiyona yatkınlığı da belirleyebilir.²¹

Hastalığa yatkınlıkta kişiler arası farklılığa genlerin ve çevrenin göreceli katkısı ikizlerde araştırılabilir. Monozigotik ve dizigotik ikizlerin karşılaştırılması genetik etkenlerin büyüklüğünün saptanmasına izin verir.²² Eğer monozigotik ikizler tam olarak bağdaşmıyorsa, genetik dışı ve çevresel etkenleri ima edecektir. Dizigotiklerden ziyade monozigotik ikizlerdeki yüksek uyum hızı genetik etkinin varlığını gösterecektir. Çevresel etkenlerin varlığı saptanmış bir hastalık için, monozigotik ikizlerdeki uyum dizigotiklerdekine eş olmalıdır. İkiz çalışmaları ailesel birikimin büyük bir kısmının genetik etkenlere katkıda bulunduğu düşüncesini desteklemektedir. Monozigotik ikizlerde uyum

%14-%80 arasında dizigotik ikizlerde %0 ile %35.7 arasında bulunmuştur.^{23,24} Jensen'in²³ çalışması ulusal bazlı ikiz çalışması iken diğerleri seçilmiş örneklerle yapılmıştır. Kısıtlı örnekler uyum hızlarının hesaplanmasını olumsuz etkileyebilir.

H. PİLORİ İNFEKSİYONU'NA KONAĞIN GENETİĞİNİN KATKISI

Peptik ülser hastalığın etyolojisinde çevresel faktörlerle (özellikle *H. pilori*) konağın genetiği arasındaki etkileşimi anlamak için ilk önce altta yatan patofizyolojinin anlaşılması gerekir. *H. pilori* gastrik asit sekresyonu üzerinde farklı etkiler gösterir. Asit sekresyonunda artışa veya azalmaya neden olabilir yada sekresyonu değiştirebilir. *H. pilori* enfeksiyonunun asit sekresyonu üzerindeki spesifik etkisi enfeksiyon tarafından indüklenen gastrit şekline bağlıdır. Etkileri özellikle midenin antral (hormonal kontrol) ve gövde (asit-sektore eden) bölgeleri arasındaki gastrit dağılımına ve gastrit tarafından oluşturulan mukoza atrofisinin derecesine bağlıdır.

Patojenin sadece özellikleri değil, aynı zamanda konağın genetiğinin de enfeksiyonların şiddetine ve enfeksiyonlara duyarlılığın belirlenmesinde önemli bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Genetik polimorfizmler transkripsiyon faktör bölgelerini azaltarak veya arttırarak veya RNA splicing ve sonraki translasyonu etkileyerek gen ürünleri ifade seviyelerini etkileyebilir. Alternatif olarak, ya bazı bileşiklerin metabolizmasını etkileyebilir ya da dolaylı olarak spesifik polimorfizm ile genin immün mediatörlerin aşağı akımının ifadesini etkileyebilir.

Son yıllarda, *H. pilori* ilişkili hastalıklarda konağın genetik polimorfizimlerinin önemini gösteren çok sayıda kanıt ortaya çıkmıştır; bu kanıtlar tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).²⁵ İlk çalışmalar proton pompa inhibitörlerinin ve antibiyotiklerin metabolizmasını etkileyen ve bu nedenle *H. pilori* eradikasyon tedavisinin etkinliğini etkileyen sitokrom P450'yi kodlayan gendeki belirli mutasyonların rolüne ve glutatyon S-transferaz (GST) antioksidatif proteinleri kodlayan gendeki mutasyonlara odaklanmıştır.²⁶⁻³³ Ancak bu mutasyonlar doğrudan *H. pilori* kolonizasyonunu etkilemez.

TABLO 1: Genetik polimorfizmler ve *H. pilori* infeksiyonu.²⁵

Polimorfizmin yeri	Etki	<i>H. pilori</i> infeksiyonu ile ilişkisi
İmmün mediyatörler		
İL-1 gen demeti	İL-1B*-511T, İL-1B*-31C, ve İL-1RN*2/*2 yüksek İL-1B sunumuyla sonuçlanır	İL-1B'nin yüksek sunumu hipollorhidri, pangastrit ve artmış atrofik gastrit ve mide kanseri ile ilişkili proinflamatuar cevabla sonuçlanır
İL-8 (-251A/T)	-251A allelinin varlığı artmış İL-8 sunumuyla sonuçlanır	Japon nüfusunda, atmış mide kanseri ve mide ülseri riski; Macarlarda, artmış duodenal ülser riski
İL-10 (ATA/GCC haplotipleri)	GCC haplotipi İL-10'un artmış sunumuyla sonuçlanır	GCC haplotipi çok virülen <i>H. pilori</i> türleri ile kolonizasyonla ilişkilidir. (cagA+, vacA s1+, and babA2+); ATA haplotipi artmış mide kanseri riskiyle ilişkilidir
TNF- α	TNF-A*-308A alleli artmış TNF- α sunumu ve gastrin sunumuyla ilişkilidir	TNF-A*-308A <i>H. pilori</i> infeksiyonun yüksek düzeyleri ve artmış mide kanseri riskiyle ilişkilidir
MPO	MPO*-463A alleli myeloperoksidazın düşük düzeyleriyle ilişkilidir	MPO*-463A genotipi <i>H. pilori</i> infeksiyonun düşük oranıyla ilişkilidir
Diğerleri		
CD14	CD14*-159T polimorfizmi CD14'ün artmış sunumuyla ilişkilidir	CD14*-159T genotipi <i>H. pilori</i> infeksiyonun yüksek düzeyleri ile ilişkilidir
TLR4	TLR4*Asp299Gly bozulmuş bağışık yanıt ile sonuçlanır	TLR4*Asp299Gly alleli mide MALT lenfoma gelişimiyle sonuçlanabilir
FUT2 ve FUT3	Fukoziltransferaz genlerindeki polimorfizmler Lewis antijenlerini etkiler	FUT2 sekretör (Se) ve FUT3 le/le genotipleri <i>H. pilori</i> infeksiyonun riskini artırır
CYP2C19	Sitokrom P450 polimorfizmleri antibiyotik ve PPI gibi ilaçların metabolizmalarını etkiler	CYP2C19 polimorfizm negatif olarak <i>H. pilori</i> antibiyotik tedavisinin eradikasyon oranlarını etkiler
GST t1/m1	GST t1 null ve m1 null allelleri azalmış antioksidatif kapasiteyle ilişkilidir.	GST t1 null genotipi mide kanseri ve mide lenfomasının artmış riskiyle ilişkilidir.

H. pilori infeksiyonunun patojenik etkilerinin çoğu proinflamatuar ve anti-inflamatuar mediyatörlerin karşılıklı karmaşık etkileşimiyle kontrol edilen ve sürdürülen kronik aktif inflamasyonla ilişkilidir.³⁴ Bu inflamatuvar mediyatörlerin ifade düzeylerini etkileyen birçok genetik polimorfizm açıklanmıştır ve son yıllarda *H. pilori* ilişkili mide hastalıklarındaki rolleri birbirinden bağımsız birçok çalışmada gösterilmiştir. İnterlökin-1 (İL-1) ile mide kanseri arasında bir ilişki saptanması proinflamatuar genlerin polimorfizimlerinin mide kanseri gelişiminin riskini artırmaya eğilimi olduğu sonucuna varılabilir.

İL-1: Mide asid sekresyonunun düzeyi ve bir proinflamatuar cevabın varlığı ya duodenal ülser hastalığına ya da atrofik gastritin gelişimine anlamlı şekilde katkıda bulunur. İL-1 sitokini polimorfik İL-1B (İL-1 β sitokini kodlar) ve İL-1RN (İL-1 reseptör antagonistini kodlar) içeren bir gen demeti

tarafından kodlanır. İL-1 β bir potent proinflamatuar sitokindir ve asid salınımının bilinen en potent inhibitörüdür.^{35,36} İL-1 gen demeti İL-1 β 'nın yüksek düzeyde sunumuna yol açan İL-1B*-31C, İL-1B*-511T ve İL-1RN*2/*2 gibi birkaç polimorfizmini içerir.^{35,36} Bu durum takiben pangastrit, atrofik gastrit ve mide kanserinin artmış riskiyle sonuçlanan *H. pilori*'nin korpus baskın kolonizasyonu ile ilişkili azalmış asid salınımına yol açar.³⁷⁻⁴⁵

Diğer Sitokinler: Benzer etkiler tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve İL-10 vbg diğer inflamasyonla ilişkili genlerdeki polimorfizmler için de gözlemlenmiştir. TNF- α bir proinflamatuar sitokindir ve TNF- α geninde birkaç adet polimorfizm bilinmektedir. TNF- α *308A genotipi İL-1 ile birlikte gastrin yapımını ve böylelikle mide parietal hücrelerinden asid yapımını etkileyen artmış TNF- α yapımı ile ilişkilidir.⁴⁶ Bu nedenle TNF- α *308A genotipi *H. pilori* enfeksiyonu ve artmış mide kan-

seri ile ilişkilidir.^{39,47-50} Benzer şekilde anti-inflamatuar sitokin İL-10'un sunumu İL-10 geni için açıklanan haplotiplerden etkilenir. GCC haplotipi İL-10'un yüksek düzeyde sunumu ile ilişkilidir; oysaki ATA haplotipi İL-10 düzeylerinde azalmayla ve proinflamatuar cevaba doğru kayma ile sonuçlanır.^{39,48,50-54} GCC haplotipi çok virülen *H. pylori* türleri ile kolonizasyonla ilişkilidir, oysaki ATA haplotipi artmış mide kanseri ile ilişkilidir.^{39,48,50-54} İlginçtir ki, birkaç bağımsız çalışma proinflamatuar genlerdeki tek polimorfizmin mide kanseri gelişme riskini 2-3 kat artırdığını, çoklu proinflamatuar polimorfizmlerin varlığının bu riski oldukça artırdığını göstermiştir.^{39,50-54} Genel olarak, *H. pylori* bu denklemde en önemli bileşen olduğundan, belirli bir polimorfizmin mide kanseri gelişme riski artırdığını söylemek zordur.^{44,45,54} Daha ziyade, farklı pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar polimorfizmlerle, konağın immün cevabı ve ortaklaşa hastalığın seyrini belirledikleri kolonizan *H. pylori* türlerinin özellikleri arasındaki ilişkidir.

KONAKÇI GENETİĞİ: DUODENAL ÜLSER

Duodenal ülser hastalarında *H. pylori* tüm midede kolonize olur. Ancak enfeksiyon tarafından indüklenen altta yatan mukozal inflamasyonu, antrumda daha belirgindir ve asid sekrete eden gövde mukozası göreceli olarak daha az etkilenir. Duodenal ülser hastalarındaki gastrite, eğer varsa, az miktarda mukozal atrofi eşlik eder. Bu yapıdaki bir gastrit artmış asid sekresyonu ile sonuçlanır. Enfeksiyon antral mukozadan gastrin artışını uyarır ve bu durum sağlıklı mukozanın daha fazla asid sekrete etmesiyle sonuçlanır.

Kardiya dışı kanser etyolojisinde proinflamatuar sitokin polimorfizmlerinin rolünü destekleyen çalışmaların kapsamı henüz duodenal ülser ile eşleştirilmemiştir. Gerçekleştirilen çalışmaların bazıları daha önce de belirtildiği gibi altta yatan farklı fizyolojilere sahip duodenal ülser ve gastrik ülseri içermektedir.^{55,56} Ayrıca bu çalışmalar genellikle açık şekilde farklı patogenezlere sahip *H. pylori* ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaca bağlı duodenal ülserleri içermektedir.^{55,57} Son olarak bazı çalışmaların yeterliliği endişe konusu olmuştur.⁵⁵ Bununla birlikte bu çalışmalar İL-1SS ile ilişkili ve TNF- α

polimorfizmlerinin duodenal ülser patogenezinde önemli olduğunu öne sürmüşlerdir.^{40,55-57} Ayrıca, duodenal ülser hastalarında daha az İL-1 üretimine neden olan polimorfizmlerin daha sık olduğuna ait bir öneri mevcuttur.⁴⁰ Bu öneriler daha geniş çalışmalarda yeniden oluşturulurlarsa, daha hafif şiddette enflamasyona yol açan proinflamatuar genlerdeki polimorfizmlerin antral gastrit, asid hipersekresyonu ve duodenal ülser'e yatkınlaştırabileceği hipotezi ile uyumlu olacaktır.

DİĞER KONAKÇI GENETİK FAKTÖRLERİ

H. pylori ile konakçı arasındaki etkileşimin karmaşık yapısı, son zamanlarda tanımlanan distal gastrik kanser ile özgül olmayan immün sistemin önemli bir bileşeni olan Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) geni arasındaki ilişkide saptanmıştır.⁵⁸ Bu, diğer konakçı immünitesi ile ilişkili genlerin de ilişkili olabileceği anlamına gelmektedir.⁵⁸

Bununla birlikte halen bilinmeyen diğer ilintili immün olmayan genlerin mevcut olması olasıdır. *Pepsinojen C* geni polimorfizminin gastrik gövde ülseri ile ilişkili olduğu gözlemi kesinlikle bu hipotez ile uyumludur.⁵⁹

H. PİLORİ ENFEKSİYONUNDA ROL OYNAYAN KONAK GENETİK FAKTÖRLERİNİ TANIMLAMANNIN DEĞERİ NEDİR?

Karmaşık insan hastalıkları genellikle çok etkenli olup, patogenezlere konak ve çevresel faktörler birlikte etki gösterir. Geçmişte araştırma bilginimiz ve teknik "know-how", hastalığın patogenezinin belirlemek açısından sınırlıydı. Son on yıldaki genetik devrim, bilim insanlarının ilk kez, yanıtlanmamış çok sayıda klinik sorunu yeniden incelemesini sağlamıştır. Temel fizyolojik işlemleri kontrol eden konak genetik faktörlerinin tanımlanması, hastalığın görünürde birbirinden ayrılan pek çok fenotipik görüntüsünü açıklayabilecektir. Bu nedenle, konak genetiğinin çalışılmasının önemli yararı, hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmasıdır. *H. pylori* enfeksiyonu örneğinde, konak genetiği çok önemli 2 gerçeğin doğrulanmasında yardımcı olmuştur: ilki, mikrobiyal uyarı (bu durumda *H. pylori*) şeklindeki ilk saldırının önemli rolü ve ikincisi, uzun dönemde mide fizyolojisi üzerindeki yıkıcı etkileriyle kronik

enfeksiyonun rolüdür. Böylece, bu bilgiden çıkarılabilecek en akılcı ve pratik sonuçlar ya başlangıçta enfeksiyona yakalanmamak ya da enfeksiyon gelişmişse onu ortadan kaldırmak veya hafifletmek gerektiğidir. İlki kendiliğinden gelişir; hijyen ve yaşama koşullarımız bunu önler; ancak ikincisi, üzerinde düşünmeyi ve sürekli araştırmayı gerektirir. Pek çoğumuz, kardiya dışı mide kanseri ve peptik ülser hastalığını önlemek açısından *H. pilori* dünyasından kurtulmanın kuramsal faydasını kabul etse de, bu kronik enfeksiyonun doğal seyrinin kesintiye uğraması halinde neler olabileceği hakkında hâlâ önemli şüpheler vardır. Eradikasyon, hastalık sürecinin her evresinde işe yarar mı, yoksa geri dönüşün olmadığı bir nokta var mıdır? Asid salgılanmasının eski haline dönmesi yeni sorunlara yol açar mı? Asidle ilişkili kanser, örneğin özofagus adenokarsinomu riski artar mı? Bu sorular yalnızca iyi tasarlanmış, yeterli istatistiksel güce sahip, bilimsel açıdan sağlam çalışmalarla yanıtlanabilir. Bu çalışmalardan bazıları halen devam etmektedir ve önümüzdeki birkaç yıl içinde tartışmalı konulardan bazılarının açıklığı kavuşması umulmaktadır.

Konak genetik faktörlerini incelemenin bir diğer yararı, belirli etkenlere (mikrobiyal, kimyasal, diyetle ilgili, farmakolojik vb.) maruz kalmayı takiben olabilecek klinik sonuçların öngörülebilmesidir. Örneğin; *H. pilori* enfeksiyonu sonrasında kimlerde atrofik, hipoklorhidrik yanıt gelişeceğini öngörebilseydik, söz konusu bireyle-

re eradikasyon tedavisi önerilebileceği için, bu yaklaşım genetik tarama için bir temel oluşturabilirdi. Yeni bulgular ortaya çıktıkça, bu yaklaşımın sadece, *H. pilori* enfeksiyonu olup olmadığının saptanmasına çok az bir üstünlük taşıdığı görülmektedir. Çünkü günümüzde tanımlanan genetik risk belirteçleri toplumda çok sıktır ve mide kanseri riskinde tahmin etmeni olarak kullanılacak kadar özgül değildir. Gelecekte maliyeti uygun, işlem hacmi yüksek genotiplemede kaydedilecek ilerlemeler, tarama testi ölçütlerini karşılayan çok daha geniş kapsamlı bir genetik profilin ortaya çıkarılmasını sağlayabilir. Bu tür bir gelişme akla yatkınsa da bireyleri taşıdıkları genetik miras nedeniyle ayrımcılığa uğramaktan koruyacak yasaların hükümetler tarafından yürürlüğe konmasını gerektirir. Bu sorunlar hiç de uzak olmayan bir gelecekte karşımıza çıkacağı için, şimdiden üzerinde tartışmaya başlamak gerekir.

SONUÇ

Peptik ülser hastalığının etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rolüne dair önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bunların pek çoğu *H. pilori* enfeksiyonu ile bakteri virulansını ve konakçının enfeksiyona cevabını etkileyen genetik polimorfizmle ilgilidir. Genetik polimorfizm bilgisi gelecekte profilaktik *H. pilori* tedavisi hedefinin oluşturulmasına ve daha etkin tedavi rejimlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Peptik ülser hastalığı bir poligenik veya gen dışı etkenlerin yaklaşık %50-70'inden sorumlu olduğu birçok etkenli hastalıktır.

KAYNAKLAR

1. Ellis A. The genetics of peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1985;110:25-27.
2. Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, Roberts JA. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO groups and peptic ulceration. Br Med J 1954;2(4883):315-21.
3. Clarke CA, Cowan WK, Edwards JW, et al. The relationship of the ABO blood groups to duodenal and gastric ulceration. BrMed J 1955;2(4940):643-6.
4. Rotter JI, Rimoin DL. Peptic ulcer disease--a heterogeneous group of disorders? Gastroenterol 1977; 73:604-7.
5. Rotter JI. In: Steinberg AG, Beam AG, Motulsky AG, Childs B, eds. Progress in Medical Genetics Volume 4. Philadelphia: W.B. Saunders; 1980. p.1-58.
6. Tarpila S, Samloff IM, Pikkarainen P, Vuoristo M, Ihama T. Endoscopic and clinical findings in first-degree relatives of duodenal ulcer patients and control subjects. Scand J Gastroenterol 1982;17:503-506.
7. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk of serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991;115:787-96.
8. Harrison AR, Elashoff JD, Grossman MI. Smoking and Health: A Report to the Surgeon General. Washington, DC: US Dept of Health, Education and Welfare; 1979:9.3.-9.21. Publication 79-50066.
9. Robert A, Kauffman GL. Stress ulcers. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1983:612-62.
10. Rotter JI, Sones JQ, Samloff IM, et al. Duodenal ulcer disease associated with elevated serum pepsinogen, I: an inherited autosomal dominant disorder. N Engl J Med 1979;300:63-6.

11. Habibullah CM, Mujahid-Ali M, Ishaq M, Prasad R, Pratab B, Saleem Y. Study of duodenal ulcer disease in 100 families using total serum pepsinogen as a genetic marker. *Gut* 1984;25:1380-3.
12. Odeigah PG. Influence of blood group and secretor genes on susceptibility to duodenal ulcer. *East Afr Med J* 1990;67:487-500.
13. Graham DY, Opekum AR, Lew GM, Malfertheiner P. Is serum pepsinogen I a genetic marker for duodenal ulcer or a surrogate marker for Helicobacter pylori infection [abstract]? *Gastroenterology* 1990;98:A53.
14. Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992;102:760-6.
15. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-63.
16. Oderda G, Vaira D, Holton J, et al. Helicobacter pylori in children with peptic ulcer and their families. *Dig Dis Sci* 1991;36:572-6.
17. Valle J, Pikkarainen P, Vuoristo M, Sipponen P, Kekki M, Siurala M. Helicobacter pylori and duodenal ulcer: a study of duodenal ulcer patients and their first degree relatives. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(suppl 186):45-51.
18. Parente F, Maconi G, Sangaletti O, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and related gastroduodenal lesions in spouses of Helicobacter pylori positive patients with duodenal ulcer. *Gut* 1996;39:629-33.
19. Bamford KB, Bickley J, Collins JSA, et al. Helicobacter pylori: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. *Gut* 1993;34:1348-50.
20. Georgopoulos SD, Mentis AF, Spiliadis CA, et al. Helicobacter pylori infection in spouses of patients with duodenal ulcer and comparison of ribosomal RNA gene patterns. *Gut* 1996;39:634-8.
21. Graham DY, Malaty HM, Go MF. Are there susceptible hosts to Helicobacter pylori infection? *Scand J Gastroenterol* 1995;205(suppl):6-10.
22. Koskenvuo M, Kaprio J, Romanov K. Twin studies in metabolic diseases. *Ann Med* 1992;24:379-81.
23. Jensen GJ Genetic and Epidemiological Aspects Based on Twin Studies [dissertation]. Copenhagen, Denmark: University of Odense; 1972.
24. Rotter JI. Peptic ulcer disease: more than one gene, more than one disease. *Prog Med Genet* 1980;4:1-58.
25. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(3): 449-90.
26. Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al. Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of Helicobacter pylori by triple therapy. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2004;2:22-30.
27. Chen SY, Liu TY, Shun CT, et al. Modification effects of GSTM1, GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms on associations between raw salted food and incomplete intestinal metaplasia in a high-risk area of stomach cancer. *Int. J Cancer* 2004;108:606-12.
28. Kato S, Onda M, Matsukura N, Tokunaga A, Matsuda N, Yamashita K, and Shields PG. Genetic polymorphisms of the cancer related gene and Helicobacter pylori infection in Japanese gastric cancer patients. An age and gender matched case-control study. *Cancer* 1996;77:1654-61.
29. Kato S, Onda M, Matsukura N, Tokunaga A, Matsuda N, Yamashita K, and Shields PG. Helicobacter pylori infection and genetic polymorphisms for cancer-related genes in gastric carcinogenesis. *BioMed Pharmacother* 1997;51:145-9.
30. Palli D, Saieva C, Gemma S, et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms and gastric cancer in a high-risk Italian population. *Int. J Cancer* 2005;115:284-9.
31. Rollinson S, Levene AP, Mensah FK, et al. Gastric marginal zone lymphoma is associated with polymorphisms in genes involved in inflammatory response and antioxidative capacity. *Blood* 2003;102:1007-11.
32. Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, et al. GSTP1 polymorphisms and gastric cancer in a high-risk Chinese population. *Cancer Causes Control* 2001;12:673-81.
33. You WC, Hong JY, Zhang L, et al. Genetic polymorphisms of CYP2E1, GSTT1, GSTP1, GSTM1, ALDH2, and ODC and the risk of advanced precancerous gastric lesions in a Chinese population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;14:451-8.
34. Macarthur M, Hold GL, and El-Omar EM. Inflammation and cancer. II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am. J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004;286:G515-G520.
35. Calam J Helicobacter pylori modulation of gastric acid. *Yale J Biol. Med* 1999;72: 195-202.
36. Lehours P, Menard A, Dupouy S, et al. Evaluation of the association of nine Helicobacter pylori virulence factors with strains involved in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Infect. Immun* 2004;72:880-8.
37. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in Helicobacter pylori associated disease. *Gut* 2001;48:743-7.
38. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
39. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124:1193-201.
40. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002;123:92-105.
41. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2002;123:1793-803.
42. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:364-71.
43. Rad R, Prinz C, Neu B, et al. Synergistic effect of Helicobacter pylori virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa. *J Infect. Dis.* 2003;188:272-81.
44. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, et al. Helicobacter pylori virulence genes and host IL-1RN and IL-1beta genes interplay in favouring the development of peptic ulcer and intestinal metaplasia. *Cytokine* 2002;18:242-51.
45. Suzuki T, Grand E, Bowman C, Merchant JL, Todisco A, Wang L, et al. TNF-alpha and interleukin 1 activate gastrin gene expression via MAPK- and PKC-dependent mechanisms. *Am. J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* 2001;281:G1405-G1412.
46. Ohyama I, Ohmiya N, Niwa Y, et al. The association between tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and the susceptibility to rugal hyperplastic gastritis and gastric carcinoma. *Eur. J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:693-700.
47. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during Helicobacter pylori infection. *Gut* 2004;53:1082-9.
48. Yea S S, Y. Yang I, Jang WH, Lee YJ, Bae HS, and Paik KH. Association between TNF-alpha promoter polymorphism and Helicobacter pylori cagA subtype infection. *J Clin. Pathol.* 2001;54:703*6.
49. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: interactions influence outcome. *Cytokine* 2005;29:141-52.
50. Hamajima N, Katsuda N, Matsuo K, et al. High anti-Helicobacter pylori antibody seropositivity associated with the combination of IL-8-251TT and IL-10-819TT genotypes. *Helicobacter* 2003;8:105-10.

51. Hellmig,S, Hampe J, Folsch UR, Schreiber S. Role of IL-10 promoter haplotypes in Helicobacter pylori associated gastric inflammation 2005;Gut 54:888.
52. Lu W, Pan K, Zhang L, Lin D, Miao X, You W. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor alpha and risk of gastric cancer in a Chinese population. Carcinogenesis 2005;26:631-6.
53. Wu MS, Wu CY, Chen CJ, Lin MT, Shun CT, Lin JT. Interleukin-10 genotypes associate with the risk of gastric carcinoma in Taiwanese Chinese. Int. J Cancer 2003;104:617-23.
54. Queiroz DM, Guerra JB, Rocha GA, et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and Helicobacter pylori cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis. Gastroenterology 2004;127:73-9.
55. Garcia-Gonzalez MA, Lanas A, Santolaria S, Crusius JB, Serrano MT, et al. The polymorphic IL-1B and IL-1RN genes in the aetiopathogenesis of peptic ulcer. Clin Exp Immunol 2001;125(3):368-75.
56. Lanas A, García-González MA, Santolaria S, Crusius JB, Serrano MT, Benito R, et al. TNF and LTA gene polymorphisms reveal different risk in gastric and duodenal ulcer patients. Genes Immun 2001;2(8):415-21.
57. García-González MA, Lanas A, Savelkoul PH, Santolaria S, Benito R, Crusius JB, et al. Association of interleukin 1 gene family polymorphisms with duodenal ulcer disease. Clin Exp Immunol 2003;134(3):525-31.
58. Hold GL, Smith MG, Chow WH, et al. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. Gastroenterology 2007;132(3):905-12.
59. Ohtaka Y, Azuma T, Konishi J, Ito S, Kuriyama M. Association between genetic polymorphism of the pepsinogen C gene and gastric body ulcer: the genetic predisposition is not associated with Helicobacter pylori infection. Gut 1997;41(4):469-74.