

## Derlemeler

# Allerjik İnflamasyonda *Helicobacter pylori* Pozitifliği

A. BAÇÇIOĞLU\*, A.F. KALPAKLIOĞLU\*

\* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, KIRIKKALE

*Helicobacter pylori* infeksiyonu, Türkiye’de sık görül-  
len, önemli bir sağlık sorunudur. Allerjik hastalıklar-  
da *H. pylori* sıklığı, *H. pylori* infeksiyonu ile IgE iliş-  
kisi, *H. pylori* tedavisinin allerjik hastalıklara etkisi,  
son zamanlarda araştırmaların odak noktası haline  
gelmiştir. Çocukluk çağında kazanılan *H. pylori*  
infeksiyonu, T-helper (Th) yanıtını Th1 yönünde etki-  
leyerek allerjik hastalıklarda azalma ile beraber  
görülmemektedir. *H. pylori* infeksiyonu olanlarda astım,  
egzama ve allerjik rinit olmak üzere üç atopik hasta-

lıkta azalma bulunmuştur. *H. pylori*, gastrit sonucu  
koruyucu mukoza bariyerini bozarak allerjik reaksi-  
yonlara sebep olabilecek gıda antijenlerinin geçişini  
arttırabilir. *H. pylori*, kronik ürtikerde erüpsiyonları  
tetikleyen bir neden olabilir. Sonuçlar bakterinin al-  
lerjik inflamasyona etkisi olduğunu gösterirken,  
*Helicobacter eradikasyonunun önemini tekrar günde-*  
*me getirmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Allerji, *Helicobacter pylori*, İn-  
flamasyon.

### ***Helicobacter pylori* Positivity in Allergic Inflammation**

In Turkey, *Helicobacter pylori* is an important health  
problem by its high prevalence. Prevalence of *H. pylo-*  
*ri* in allergic diseases, relationship between *Helicobac-*  
*ter* infection and IgE and anti-*Helicobacter* treatment’s  
effect on allergic diseases have recently become the fo-  
cus of researchs. *H. pylori* is gone with a decrease in  
allergic diseases by affecting T-helper response (Th) to  
Th1 direction. In patients with *H. pylori* infections,  
three atopic diseases asthma, allergic rhinitis and ec-  
zema are found to be decreased. *H. pylori* gastritis da-

gages the integrity of the mucus barrier and this may  
cause the transition of food allergens leading to aller-  
gic reactions. Moreover, *H. pylori* may be a trigger  
factor in chronic urticaria. These results show that the  
*H. pylori* has an effect on allergic inflammation and  
therefore the importance of *Helicobacter eradication*  
in allergic diseases.

**Key Words:** Allergy, *Helicobacter pylori*, Inflamma-  
tion.

**Yazışma Adresi:** Dr. A. BAÇÇIOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, KIRIKKALE  
e-posta: ayshe\_dr@yahoo.com

Astım, rinokonjunktivit gibi daha önceleri az rastlanan atopik hastalıklar, günümüzde oldukça sık görülmektedir<sup>[1]</sup>. Artışın olduğu son 30-40 yıl genetik değişim için çok kısa olduğu için, atopi yaygınlığındaki artışın infeksiyonların azalmasına bağlı olduğu düşünülebilir. Bu konuda en çok çalışılan hepatit A, tüberküloz ve toksoplazmozise ilaveten, son zamanlarda *Helicobacter pylori* de araştırma konusu olmuştur<sup>[2]</sup>. Strachan tarafından 1989 yılında ortaya atılan hijyen hipotezine göre, infeksiyonlar T-helper (Th) yanıtını 2 yerine 1 yönünde değiştirerek atopide azalmaya neden olabilir<sup>[3]</sup>. İnfeksiyonların allerjik hastalık gelişmesine karşı koruyucu rol oynadığı düşünülürken, *H. pylori* infeksiyonunun allerjik inflamasyondaki rolü net değildir. Allerji, farklı tipte T-hücreler arasındaki dengesizlik ve bunun sonucu immünglobulin (Ig) E sentezindeki artış ile karakterize bir durumdur. Çevresel bir faktörün allerji gelişiminde etkili olabilmesi için, sitokin dengesini Th2 yönünde etkileyebilmesi, ayrıca allerji gelişiminde zengin-fakir, kentsel-kırsal ve Doğu-Batı arasındaki farkı açıklayabilmesi gerekmektedir<sup>[4]</sup>. Bu bilgilere göre, *H. pylori* infeksiyonunun allerjik inflamasyon gelişimine etkisini inceleyeceğiz.

*H. pylori*, genelde çocukluk çağıında kazanılan ve ömür boyu sürebilen üreaz pozitif, gram-negatif bir bakteridir. İnsandan insana, özellikle anneden çocuğa oral-oral yolla bulaşmaktadır. Düşük sosyoekonomik durum, kalabalık ev yaşamı, kötü hijyen koşulları, genetik faktörler, çok çocuklu olmak, içme suyunun kalitesi, evde hayvan beslemek ve *H. pylori* pozitif anneler bakteriyel bulaş yolundaki risk faktörleridir<sup>[5]</sup>. Erişkinlerdeki yaygınlığı, gelişmiş ülkelerde %40'ın altında, gelişmekte olan ülkelerde ise %80-90 oranındadır<sup>[6]</sup>. Türkiye'deki *H. pylori* yaygınlığı 1998 yılında %53 (*H. pylori* IgG pozitifliği), 2002 yılında semptomatik hastalarda %82, asemptomatiklerde %76 (biyopsi ve ELISA ile) ve 2005 yılında %36.6 (dışkıda *H. pylori* antijeni pozitifliği) oranında bulunmuştur<sup>[7-9]</sup>. Genel olarak toplumumuzun %30'undan fazlasının, infeksiyonu erken çocukluk çağıında kazandığı, erişkinlerin %70'inden fazlasının seropozitif olduğu söylenebilir<sup>[7]</sup>.

*H. pylori* tanısı, noninvaziv (üre nefes testi, dışkıda *H. pylori* antijen tayini, serumda *H. pylori* IgM-G düzeyleri) ve invaziv tanı yöntemleri [gastrik endoskopi ile alınan biyopsi

materyalinde bakterinin Gram boya ile boyanıp mikroskopik olarak gösterilmesi, kültürünün yapılması, histolojik incelemesi veya "Campylobacter-Like Organism (CLO)"] gibi hızlı üreaz testleri ile konabilir. Kullanılacak her testin kendine has spesifisite ve sensitivitesi bulunmaktadır (Tablo 1). *H. pylori*'ye karşı gelişen antikorlar bakterinin mevcut olduğunu gösterirken, tedavi ile bakteri eradike olsa da, *H. pylori* IgG düzeyleri yıllarca yüksek kalabilir. Yani, serolojik testler sadece infeksiyonun kazanıldığını gösterir, ne zaman kazanıldığı ve tedaviye yanıt hakkında yeterli bilgi vermez. *H. pylori*'nin majör virülans faktörleri, "vacuolizing cytotoxin gene A (VacA)", "cytotoxin associated gene A (CagA)" ve nötrofil activating protein (hp-nap)'dir. CagA, doku inflamasyonu ve sitokinlerin salınımından sorumludur ve VacA kuvvetli bir virülans faktörüdür. Tip 1 bakteriyel suşları CagA ve VacA üretirken, tip 2 suşları üretmemektedir. CagA ve VacA toksini üreten suşlar, duodenal ülser ve gastrik ülserle ilişkili bulunmuştur. İnfeksiyon sonucu, kronik gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gelişebileceği için, hasta asemptomatik olsa da bakterinin eradikasyonu gereklidir. İkili antibiyotik (amoksisilin + klaritromisin) tedavisi ile %95 oranında bakteri eradikasyonu sağlanabilmektedir<sup>[10-13]</sup>.

#### HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONU PATOGENEZİ

*H. pylori*, oral yolla alındıktan sonra, özel spiral şekli (heliko-heliks= spiral) ve flagellaları sayesinde oluşan hareketliliği ile midenin mukus tabakasını delerek, mide epitel hücreleri üzerine oturur. Ürettiği toksinleri (VacA, CagA,

Tablo 1. *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan invaziv ve noninvaziv testlerin spesifisitesi ve sensitivitesi.

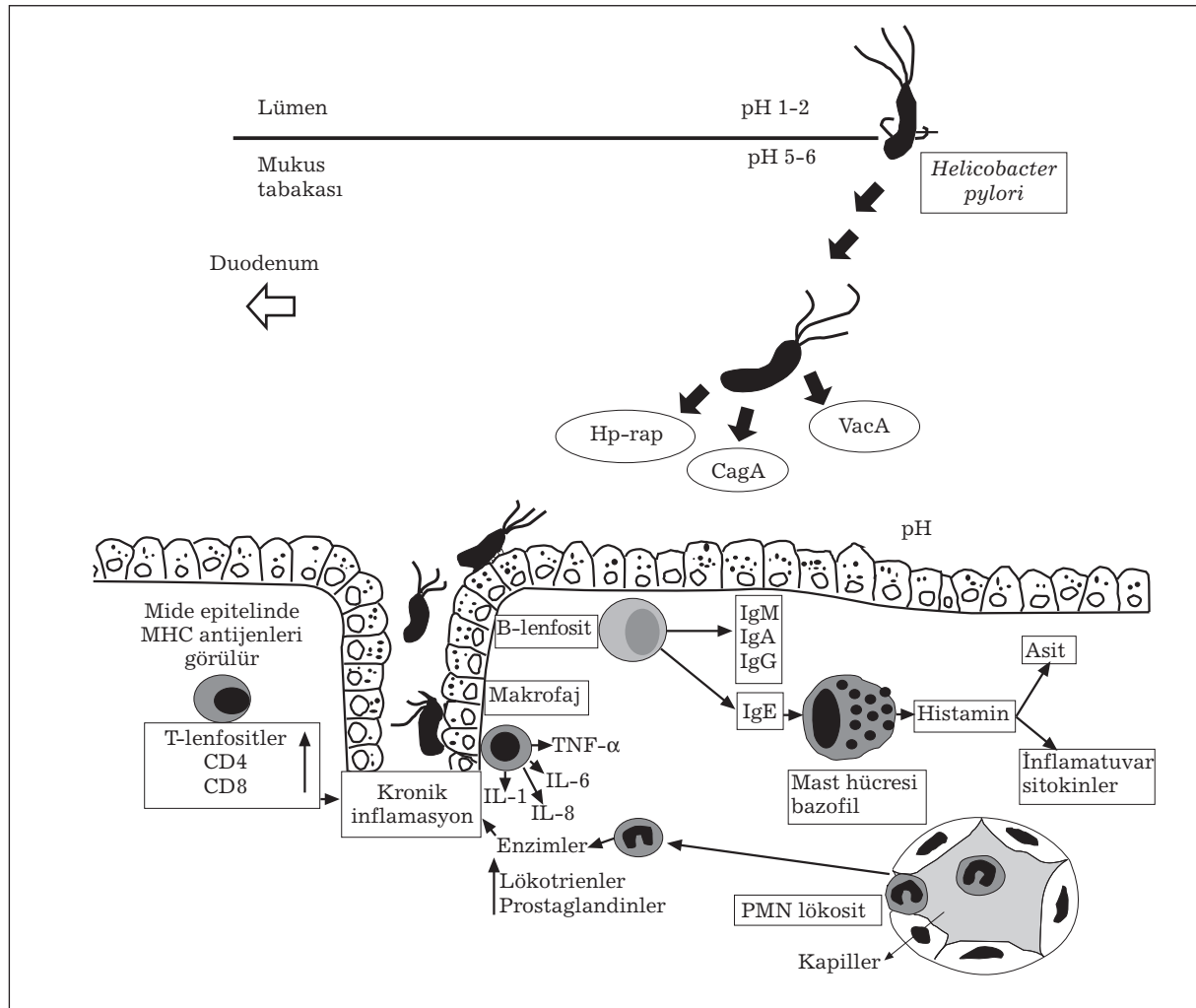
Test	Spesifisite %	Sensitivite %
Histoloji	100	86
Kültür	63	100
Üre nefes testi	89	98
Hızlı üre nefes testi	88	100
Seroloji	58	73
Dışkıda <i>H. pylori</i> antijeni (HpSA)	94	95

ürez, lipaz, fosfolipaz) ile sitokinlerin salınımına yol açarak doku inflamasyonuna neden olur. *H. pylori* antijenleri, B-lenfositlerden IgA, IgM, IgG, IgE salgısına yol açar. IgE mast hücrelerini uyarıp, histamin salınımına ve dolayısıyla daha fazla asit üretimine neden olur. Polimorfonükleer lökosit (PMNL)'ler ve makrofajlar aktive olarak, interlökin (IL-1, IL-6, IL-8)'ler, tümör nekrozis faktör (TNF), proteolitik enzimler ve toksik oksidatif radikaller salgılanır. Normalde mide mukozasında bulunmayan lenfoid doku hücreleri, infeksiyondan sonra görülmeye başlar. Epitel hücresi üzerinde major histokompatibilite (MHC) kompleksleri görülür ve T-lenfositler artmaya başlar. Lamina propriada CD4, epitelde CD8 lenfositler artar. Sonuçta, midede kronik inflamasyon ve tedavi edilmezse ülser gelişir (Şekil 1)<sup>[11]</sup>.

*H. pylori* infeksiyonu ile bazı sistemik hastalıklar arasında epidemiyolojik ilişki bulunmuş ve bakterinin eradikasyonu ile bu hastalıklarda gerileme olduğu gösterilmiştir (Tablo 2)<sup>[13]</sup>. Bu birliktelik, bakterinin başlattığı lokal ve immün yanıt sonucu olabileceği gibi, tesadüf de olabilir. Daha çok serolojik yöntemlerle gösterilen *H. pylori* infeksiyonunun, diğer hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını kanıtlamak için kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır. Birçok sitokinin rol aldığı allerjik inflamasyon, çeşitli proinflamatuvar maddelerin salınımına yol açan *H. pylori* infeksiyonu ile ilişkili olabilir (Tablo 3).

### H. PYLORI İNFEKSİYONU ve ATOPI

Atopi, *H. pylori* infeksiyonunu arttırabileceği gibi, tam tersi de geçerli olabilir. Allerjik



Şekil 1. *Helicobacter pylori*'nin mide mukus bariyerini geçerek immün yanıtı başlatması.

**Tablo 2. *Helicobacter pylori* ile ilişkili sistemik hastalıklar.**

• Vasküler hastalıklar	İskemik kalp hastalığı, primer raynoud fenomeni, primer baş ağrısı
• Cilt hastalıkları	İdiyopatik kronik ürtiker, alopesi areta
• Otoimmün hastalıklar	Sjögren sendromu, otoimmün tiroidit, otoimmün trombositopeni, Henoch-Schönlein purpurası
• Solunum hastalıkları	Akciğer tüberkülozu, bronşektazi, astım, akciğer kanseri
• Diğer	Karaciğer sirozu, büyüme geriliği, DM, ani çocuk ölümü

**Tablo 3. *Helicobacter pylori* ile ilişkisi araştırılan allerjik hastalıklar.**

• Gıda allerjisi
• Atopik dermatit
• Ürtiker
• Astım
• Rinosinüzit

inflamasyonda yüksek olan IgE ve histamin düzeyleri, mide asit sekresyonunu arttırarak, gastrik mukoza hasarına ve bakterinin kolonizasyonuna zemin hazırlayıp, bakterinin ülserojen etkisini kolaylaştırır. *H. pylori*, allerjik inflamasyonu şu yollarla etkileyebilir:

1. Bakteri mast ve inflamatuvar hücrelerden IL, interferon (IFN), prostaglandin, lökotrien salınımına yol açabilir. Bakterinin başlattığı lokal immün yanıt önce gastrik mukozal hasara yol açmakta, proinflamatuvar sitokinlerin miktarı ve gastrik inflamasyonun şiddetine göre ekstragastrointestinal ve allerjik etkiler de oluşabilmektedir.

2. Bakterinin kendi antijenik özellikleri, allerjik reaksiyona neden olabilir.

3. Bakteri antijenleri ile otoantijenlerin benzerliği, oluşan antikörlerin doku antijenleri ile çapraz reaksiyonuna ve sistemik bulgulara yol açabilir.

4. Bakteri, gastrointestinal mukozanın inflamasyonuna yol açarak allerjenlere karşı koruyucu bariyeri bozup, allerjik besin parçacıklarının kana geçişini arttırabilir<sup>[13]</sup>.

Bu mekanizmalar ile bakteri allerjik inflamasyona yol açabilir ya da mevcut allerjik inflamasyonu arttırabilir. Ancak, hijyen hipotezi- ne dayanarak bakterinin atopiyi azalttığı da öne sürülmektedir. *H. pylori* yaygınlığında azalma olurken, atopik hastalıklarda artış olması bunun bir göstergesi olabilir<sup>[14]</sup>. Hijyen hipotezine göre, infeksiyöz hastalıklara karşı başarılı mücadele ve gelişmiş hijyenik şartlar immün sistemi Th2 yönünde etkilerken, çiftlik hayatı, mikroorganizmalar ve ürünleri (endotoksinler, parazitler, saprofitik mikobakteriler ve *Mycobacterium tuberculosis*, hepatit A virüsü) ile artmış temas ve antibiyotik kullanımının az olması, immün yanıtı Th1 yönünde etkileyip allerjiye karşı koruyucu etki yaratabilir. Th1 sitokin sekresyonunu uyararak infeksiyöz ajanlardan biri de *H. pylori*'dir<sup>[15]</sup>. Bakterinin majör virülans faktörlerinden VacA ve hp-nap, doğal immün sistemin IL-12 ve IL-23 üretimini arttırarak, immün yanıtın Th1 yönüne kaymasını sağlamaktadır<sup>[14]</sup>. *H. pylori*'nin atopik hastalık gelişimini azalttığını gösteren birçok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Finlandiya'da 1973-1994 yılları arasında, spesifik IgE pozitifliğinde giderek bir artış olduğu ve *H. pylori* antikoru negatif olan grupta IgE pozitif oranının daha çok arttığı saptanmıştır<sup>[16]</sup>. Kopenhag Allerji Çalışması, kötü hijyen koşullarının infeksiyonları (*H. pylori*, hepatit A virüsü, *Toxoplasma gondii*) arttırarak atopi yaygınlığını %50 oranında azalttığını göstermiştir<sup>[17]</sup>. İtalya'da harp okulu öğrencileri arasında yapılan retrospektif bir araştırmada, atopiklerde orofekal infeksiyonların (hepatit A virüsü, *H. pylori*, *T. gondii*) nonatopiklerden daha az görüldüğü ve bu hastalarda allerjik astım ve rinitin daha sık olduğu gösterilmiştir<sup>[18]</sup>. Finlandiya ve Rusya'da ortak yapılan bir araştırmada *H. pylori*, *T. gondii*, herpes simpleks virüs (HSV) seropozitifliği ile atopi yaygınlığı arasında ters ilişki bulunmuştur<sup>[19]</sup>. Türkiye'de ise son 10 yılda sosyoekonomik gelişmelere bağlı olarak, *H. pylori* yaygınlığında azalma ve atopik hastalıklarda artış olduğu düşünülmektedir. Özden ve arkadaşları, Türk toplumundaki *H. pylori* yaygınlığını 1990 yılında %78,5,

2000 yılında %66.3 olarak bulmuşlardır<sup>[20]</sup>. Kalyoncu ve arkadaşları, üniversite birinci sınıf öğrencilerinde, astım ve mevsimsel rinit yaygınlığında, son beş yılda artış bulmuşlardır<sup>[21]</sup>. Tüm bu epidemiyolojik çalışmalarda gözlenen iki hastalık arasındaki ters ilişki, diğer orofekal infeksiyonlar gibi *H. pylori*'nin de atopiye karşı koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir<sup>[2]</sup>. Ancak bazı popülasyonlarda, *H. pylori* ve atopi arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Atopik hastalıklarla orofekal infeksiyon ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, hepatit A virüsü ve *H. pylori* seropozitifliği ile spesifik IgE düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır<sup>[22]</sup>. Benzer olarak, 1368 üniversite öğrencisinin katıldığı bir çalışmada, atopik duyarlanma semptomları ile HSV, hepatit A virüsü ve *H. pylori* yaygınlığı arasında bir ilişki bulunamamıştır<sup>[23]</sup>. *H. pylori*'nin bazı çalışmalarda atopiyi azaltan etkenlerden biri olması, bazı çalışmalarda ise atopiye etkisiz bulunmasının nedeni, tek bir mikroorganizma yerine, tüm patojen/nonpatojen mikroorganizmaların birlikte immün sistem gelişimini etkileyerek atopiyi azaltması olabilir<sup>[18]</sup>.

*H. pylori* infeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında kazanılırken, gelişmiş ülkelerde daha çok erişkinlikte kazanılmaktadır. Atopik hastalıklar ise gelişmiş toplumlarda daha sık görülmektedir<sup>[5]</sup>. Gelişmiş ülkelerde, kişisel ve çevresel hijyen koşullarının düzeltilmesiyle *H. pylori* bulaşı erişkin yaşa kaymıştır. Sadece hijyen koşullarındaki düzelme ile infeksiyon geçişinde %20'ye yakın azalma sağlandığı unutulmamalıdır<sup>[24]</sup>. "Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)" çalışmasında, 10.970 (15 aylık) çocuk ve annesinin, rutin temizlik alışkanlıkları sorgulanmış ve sadece %0.4 oranında yüksek hijyen skoru bulunmuştur. Bu sonuç, toplumda atopi sıklığındaki artışı açıklamamakla birlikte, yüksek hijyen skorlu çocuklar, 45 aylıkken yeniden değerlendirildiğinde, vizing ve egzamanın daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur<sup>[25]</sup>. Bu da, bakterinin erken çocukluk çağında kazanıldığında atopik duyarlanmayı önleyebileceği hipotezini doğrulamaktadır. Bu nedenle, hijyen düzeyi kontaminasyonun önemsiz olacağı bir seviyede kalmalı ve abartılmamalıdır.

## **H. PYLORI İNFEKSİYONU ve GIDA ALLERJİSİ**

Gıda allerjisinde, %30-100 oranında IgE aracılı mekanizma geçerlidir. Gıdalarla karşılaştıktan sonra gastrik mukozada ödem, konjesyon, vazodilatasyon, mast hücrelerinin degranülasyonu olmakta ve allerjik semptomlar gelişmektedir. Gastrik mukoza hasarının olduğu durumlarda, bu reaksiyonların gelişmesi çok daha kolay olmaktadır. Çünkü gastrik mukoza, gıda antijenlerine karşı koruyucu bir bariyerdir. *H. pylori* gastrite neden olarak, gastrik mukoza geçirgenliğini artırıp gıda antijenlerinin kana geçişine neden olur. Ayrıca pepsinogeni artırıp somatostatini azaltarak, gastrik pasajı yavaşlatıp gıdaların hasarlı mukoza ile temas süresini uzatır ve böylece allerjik duyarlanmayı arttırabilir. Bir çalışmada, gıda allerjisi olanlarda *H. pylori* infeksiyonu kontrol grubuna göre daha yüksek oranda iken, *H. pylori* pozitif olanlarda, gastritin şiddeti daha yüksek bulunmuştur. Yani *H. pylori* infeksiyonu gıda allerjisi gelişimini kolaylaştırırken, IgE ve histamin yanıtı da hiperasiditeye yol açıp gastriti şiddetlendirebilir. Bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir. Örneğin; gastroskopi ile *H. pylori* pozitifliği kanıtlanmış çocuklarda, bakterinin temel gıda allerjenlerine karşı spesifik IgE düzeyine hiçbir etkisi olmadığı gözlenmiştir<sup>[26,27]</sup>. Bunun nedeni, bakterinin CagA, VacA pozitif ve negatif suşlarının olması olabilir. Çünkü, CagA pozitif *H. pylori* suşları ile infekte olmak, gıda allerjisi gelişme riskini arttırabilir. Bunu belirten bir çalışmada, semptomatik gıda allerjisi olan ve olmayan hastalar arasında *H. pylori* yaygınlığı benzer iken, CagA pozitif *H. pylori* suşları gıda allerjisi olanlarda daha yüksek çıkmıştır<sup>[28]</sup>. Başka bir çalışmada, gıda allerjisi olan atopik dermatitli çocuklarda anti-*H. pylori* IgG ve anti-CagA düzeyi yüksek bulunmuştur<sup>[29]</sup>. Sonuçta, bakterinin oluşturduğu gastrik hasar, gıda allerjisini arttırabilir; ancak, özellikle çocukluk çağında intestinal lenfoid dokunun bakteri ile uyarılması, Th yanıtını Th1 yönünde değiştirerek atopiye karşı koruyucu bir etki oluşturabilmektedir. Gıda allerjisi olan erişkinlerde *H. pylori* eradikasyonu önerilirken, çocukluk çağında eradikasyon tartışmalıdır ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**H. PYLORI İNFEKSİYONU ve ASTİM**

Astım, sitokin aracılı hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Gastrik mukozanın, *H. pylori* ile kolonizasyonunun çeşitli proinflamatuvar maddelerin salınımına yol açması, bakterinin astıma etkili olabileceğini düşündürmektedir. Peptik ülser ve astım patogeneziindeki benzerliğe rağmen iki hastalık ayrı mekanizmalar ile gelişiyor olabilir. Çünkü, yapılan çalışmalarda bronşektazi, kronik bronşit ve tüberkülozun aksine, *H. pylori* infeksiyonu astım gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır. Peptik ülserli hastalarda kronik bronşit ve akciğer kanseri, ülseri olmayanlara göre daha sık görülmüştür. *H. pylori* infeksiyonu ve antiastit tedavisi sonucu artan gastrik pH düzeyleri, bakteriyel infeksiyonların gelişimini kolaylaştırarak, pnömoni riskini arttırabilmektedir<sup>[30]</sup>. Tsang'ın yaptığı bir çalışmada, 90 astım hastası ile kontrol grubu arasında *H. pylori* seroprevalansı farklı çıkmamıştır. *H. pylori*'ye karşı IgG değerleri ile solunum fonksiyon testi (SFT) değerleri ve astım süresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır<sup>[31]</sup>. Türkiye'de buna benzer yapılan bir çalışmada, astım hastalarında endoskopi ile %75 oranında *H. pylori* pozitifliği saptanmış ve *H. pylori* pozitif ve negatif olgular arasında astım semptom skorları, total IgE, *H. pylori* spesifik IgA-G ve PEF değerleri açısından fark bulunmamıştır<sup>[32]</sup>. Bakteri ile astım arasında ilişki bulunamamasının nedeni, astım gelişme riskinin tek bir infeksiyon ajantından çok, toplam infeksiyon yüküne bağlı olması olabilir<sup>[2]</sup>. Pek çok çalışmada, orofekal infeksiyonların atopik solunum hastalıklarına karşı koruyucu rolü gösterilmiştir. Örneğin; İngiltere'de yapılan 3244 kişilik çalışmada, *H. pylori* infeksiyonu olanlarda astım, egzama ve allerjik rinit olmak üzere üç atopik hastalıkta %30 oranında azalma bulunmuştur<sup>[33]</sup>. Sonuç olarak, *H. pylori* astım ile direkt ilişkili olmasa da, atopiye etkisinden dolayı etkili olduğu düşünülebilir. *H. pylori* infeksiyonunun kazanılmasından itibaren, hastalarda astım gelişimini takip eden ve bakteri eradikasyonunun astım kontrolüne etkisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

**H. PYLORI İNFEKSİYONU ve RİNOSİNÜZİT**

Kronik sinüziti olan hastaların nazal ve maksiller sinüs doku örneklerinde *H. pylori*, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), üreaz testi

(CLO), kültür, immünhistokimyasal yöntemle çalışılmış ve %16 oranında pozitiflik saptanmıştır. Gastrik *H. pylori* kolonizasyonu olan kronik sinüzitli hastalarda, sinüs dokusunda da bakterinin var olduğu gösterilmiştir<sup>[33]</sup>. Medikal tedaviye dirençli rinosinüzitli hastaların sinüs doku örneklerinde, PCR ile *H. pylori* DNA'sına bakılmış ve *H. pylori*, ödemli olan ve olmayan sinüs dokularında aynı oranda bulunmuştur. Kontrol grubu ve *H. pylori* taşıyıcılarında, bakterinin sinüs mukozasında aynı oranda olması, bakterinin sinüsler için patojenik olmadığını ve ayrıca, operasyonda sinüslerle doğru peptik reflü olmadığını düşündürmektedir<sup>[34]</sup>. Yani, *H. pylori* sinüslerde bulunabilmesine rağmen, *H. pylori*'nin sinüzit nedeni olmadığı düşünülmektedir. Günümüzde kronik sinüzitli ve allerjik rinitli hastalarda *H. pylori* pozitifliğinin araştırılması, tanı ve tedavinin bir parçası değildir, ama medikal tedaviye yanıtızsız hastalarda akla gelmelidir. Çünkü bakteri, nazal mukoza ve sinüs dokusunda inflamasyona yol açıyorsa, allerjik inflamasyonu şiddetlendirecektir. Bu konuda daha çok çalışma-ya ihtiyaç vardır.

**H. PYLORI İNFEKSİYONU ve ÜRTİKER**

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) toplumun %20'sini etkileyen, etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Farklı otoantikorların katıldığı otoimmün mekanizmaların etyolojide yer aldığı düşünülmektedir. *H. pylori*'ye karşı gelişen spesifik antikorlar patogenezi de rol oynuyor olabilir. Bir çalışmada, *H. pylori* pozitif ve negatif KİÜ'lü hastalar arasında otoantikordardan antitiroid, anti-IgE ve anti-C<sub>1</sub>INH (kompleman 1 estera z inhibitörü) düzeyleri benzer bulunmuş ve KİÜ'de *H. pylori* infeksiyonunun, otoantikorları indüklemeye rolü olmadığı gösterilmiştir<sup>[36,37]</sup>. Başka bir çalışmada, KİÜ'lü hastaların, gastrik parietal hücre ve tiroid otoantikorları açısından fark yoktu ve *Helicobacter* IgG ile antinükleer antikor (ANA) pozitifliği kontrollere göre daha yüksekti. Bakteri ile vücut antijenlerinin benzerliği veya bakterinin vücudun kendi antijenlerine karşı toleransı ortadan kaldırması, ürtikere neden oluyor olabilir<sup>[38]</sup>. *H. pylori* antikorları, IgE epitoplari ile etkileşip histamin salınımına neden olabilmektedir. Kronik ürtikerli bir hastada, *H. pylori*'ye karşı spesifik IgG-E pozitif ve *H. pylori* histamin salınım testi pozitif bulunmuş, yapılan *H. pylori* eradi-

kasyon tedavisiyle hastanın ürtikeri gerilemiş ve her iki antikor düzeyi düşmüştür. Hastada modifiye IgG kiti ile *H. pylori* spesifik IgE bakılmış ve protein elektroforezinde iki çeşit *H. pylori* spesifik IgE gözlenmiştir. Histamin salınım testinin ve spesifik IgE'nin pozitif olması, ürtikerde bakterinin IgE aracılı immün yanıtı yol açabildiğini göstermektedir<sup>[39]</sup>. *H. pylori* pozitifliği KIÜ'lü hastalarda %87.1 ve kontrol grubunda %11 olarak bulunan bir çalışmada, eradikasyon tedavisi alanların sadece %18.5'inde tam remisyona sağlanmış, diğerlerinde semptomlar devam etmiştir<sup>[40]</sup>. Benzer şekilde birçok çalışmada, *H. pylori* pozitif hastalarda, bakteri eradikasyonunun ürtiker remisyonusunu arttırdığı gösterilmiştir<sup>[12,41,42]</sup>. Ürtikerlilerde *H. pylori* yaygınlığı toplumla aynı sıklıkta olsa da, bakteri miktarının çok olması nedeniyle eradikasyon tedavisinden fayda görüyor olabilirler<sup>[43]</sup>. KIÜ etyolojisi araştırılırken, diğer enfeksiyon ajanları kadar *H. pylori*'nin de araştırılması gerekmektedir<sup>[44]</sup>.

Sonuç olarak, *H. pylori* enfeksiyonunun atopiyle ilişkili olduğu düşüncesi halen bir hipotezdir. Toplumdaki sosyoekonomik iyileşmeye paralel olarak atopide artış görülürken, *H. pylori* enfeksiyonunda azalma olmaktadır. Erken çocukluk çağında kazanılan *H. pylori* enfeksiyonu, ileride allerjik hastalık gelişme riskini azaltabilir, ama epidemiyolojik çalışmalara göre hiçbir mikroorganizma tek başına atopiyi azaltıyor olamaz. *H. pylori* enfeksiyonu allerjik astım, rinit ve egzamaya karşı koruyucu ve kronik ürtikerde tetikleyici bir faktör olabilir. Bu nedenle, kronik ürtikerde bakteri eradikasyonu önerilirken, çocukluk çağında *H. pylori* enfeksiyonunun atopiye karşı koruyucu olabileceğinden dolayı eradikasyonu tartışmalıdır. CagA pozitif *H. pylori* suşlarının yaygınlığı ve proinflatuvar sitokinler konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Belki böylece, bakterinin allerjik inflamasyondaki rolü daha açık hale gelebilir.

#### KAYNAKLAR

1. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998;351:225-32.
2. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevelz RWR ve ark. Too clean, or not too clean: The hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy* 2006;36:402-25.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene and a household size. *Br Med J* 1989;299:1259-60.
4. Strannegard O, Strannegard IL. The causes of the increasing prevalence of allergy: Is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 2001;56:91-102.
5. Moayyedi P, Axon ATR, Feltbower R ve ark. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Epidemiol* 2002;31:624-31.
6. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004;9:1-6.
7. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998;37:148-50.
8. Abasiyanik MF, Sander E, Salih BA. *Helicobacter pylori* anti-CagA antibodies: Prevalence in symptomatic and asymptomatic subjects in Turkey. *Can J Gastroenterol* 2002;16:527-32.
9. Büyükbaba-Boral O, Küçüker-Ang M, Aktas G ve ark. HpSA fecoprevalence in patients suspected to have *Helicobacter pylori* infection in Istanbul, Turkey. *Int J Infect Dis* 2005;9:21-6.
10. Kantarceken B, Aladağ M, Atik E ve ark. Association of CagA and VacA presence with ulcer and non-ulcer dyspepsia in a Turkish population. *World J Gastroenterol* 2003;9:1580-3.
11. Memik F. Her Yönüyle Peptik Ülser. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.
12. Karel'skaia IA, Ignat'ev VK. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic hives and asthma. *Klin Med (Mosk)* 2005;83:58-61.
13. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A ve ark. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut* 1999;45:119-122.
14. Cremonini F, Gasbarrini A. Atopy, *Helicobacter pylori* and the hygiene hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:637-40.
15. Semic-Jusufagic A, Simpson A, Custovic A. Environmental exposures, genetic predisposition and allergic diseases: One size never fits all. *Allergy* 2006;61:397-9.
16. Kosunen TU, Hook-Nikanne J, Salomaa A ve ark. Increase of allergen-specific immunoglobulin E antibodies from 1973 to 1994 in a Finnish population and a possible relationship to *Helicobacter pylori* infections. *Clin Exp Allergy* 2002;32:373-8.
17. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M ve ark. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: The Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:847-53.
18. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S ve ark. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: Epidemiological study. *Br Med J* 2000;320:412-7.

19. Von Hertzen LC, Laatikainen T, Makela MJ ve ark. Infectious burden as a determinant of atopy—a comparison between adults in Finnish and Russian Karelia. *Int Arch All Immunol* 2006;140:89-95.
20. Özden A, Bozdayi G, Ozkan M ve ark. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:156-8.
21. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol* 2001;29:264-71.
22. McCune A, Lane A, Murray L ve ark. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:635-6.
23. Uter W, Stock C, Pfahlberg A ve ark. Association between infections and signs and symptoms of atopic hypersensitivity—results of a cross-sectional survey among first-year university students in Germany and Spain. *Allergy* 2003;58:580-4.
24. Aiello AE, Larson EL. What is the evidence for a causal link between hygiene and infections? *Lancet* 2002;2:103-10.
25. Poyser MA, Nelson H, Ehrlich RI ve ark. Socioeconomic deprivation and asthma prevalence and severity in young adolescents: ALSPAC. *Eur Respir J* 2002;19:892-8.
26. Bartuzi Z, Korenkiewicz J, Romanski B. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and food allergy in chronic gastritis. *Med Sci Monit* 2000;6:530-8.
27. Kolho KL, Haapaniemi A, Haahtela T, Rautelin H. *Helicobacter pylori* and specific immunoglobulin E antibodies to food allergens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:180-3.
28. Figura N, Perrone A, Gennari C ve ark. Food allergy and *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:186-91.
29. Corrado G, Luzzi I, Pacchiarotti C ve ark. *Helicobacter pylori* seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:101-5.
30. Kanbay M, Kanbay A, Boyacioglu S. *Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: A review of the literature. *Respir Med* 2006 (Baskıda).
31. Tsang KW, Lam WK, Chan KN ve ark. *Helicobacter pylori* sero-prevalence in asthma. *Respir Med* 2000;94:756-9.
32. Kapıcıoğlu S, Baki A, Özlü T ve ark. Bronş astması ve *Helikobakter pylori* infeksiyonu. *Solunum Hastalıkları* 1998;9:579-86.
33. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of hepatitis A and *Helicobacter pylori* with sensitization to common allergens, asthma and hay fever in a population of young British adults. *Allergy* 2004;59:1063-7.
34. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2003;113:1557-63.
35. Dinis PB, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:67-72.
36. Atta AM, Rodrigues MZA, Sousa CP ve ark. Auto-antibody production in chronic idiopathic urticaria is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Braz J Med and Biol Res* 2004;37:13-7.
37. Baskan EB, Turker T, Gulden M, Tunalı S. Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005;44:993-5.
38. Mete N, Gülbahar O, Onbası K ve ark. Otolog serum testi pozitif kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda otoantikorlar. *Allerji Astım Dergisi* 2003;5:17-22.
39. Ortiz GG, Agustin MC, Martinez PE ve ark. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:696-8.
40. Arıcan Ö, Kutluk R, Koç K ve ark. Association of chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori* infection. *Türkiye Klinikleri Dermatol* 2002;12:66-70.
41. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N ve ark. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004;39:827-30.
42. Moreira A, Rodrigues J, Delgado L ve ark. Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic idiopathic urticaria? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:209-14.
43. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Savolainen J. Extraction of IgE-binding components of *Helicobacter pylori* by immunoblotting analysis in chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:213-7.
44. Çalışkaner Z, Öztürk S, Turan M, Karaayvaz M. Skin test positivity to aeroallergens in the patients with chronic urticaria without allergic respiratory disease. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14:50-4.