

Helicobacter pylori enfeksiyonu ve allerjik hastalıklar

Helicobacter pylori infection and allergic diseases

Celal ÖZCAN¹, Mustafa ERKOÇOĞLU¹, Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU², Müge TOYRAN¹,
Can Naci KOCABAŞ³

¹ SB Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Clinic of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara Children's Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² SB Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Clinic of Pediatric Gastroenterology, Ankara Children's Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

Division of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla, Turkey

ÖZ

Giriş: Hijyen hipotezine göre, enfeksiyonlara maruziyet ve hijyenik olmayan çevrede yaşamak immün sistemi uyararak allerjik hastalıklardan koruyabilir. *Helicobacter pylori* gibi besin veya orofekal kaynaklı mikroorganizmaların solunum yolu virüslerinin aksine allerjik hastalıklarla ters ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu olanlarla olmayanlar arasında allerjik hastalık sıklığı yönünden fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Temmuz 2012-Eylül 2012 tarihleri arasında hastanemizde *H. pylori* enfeksiyonu ön tanısıyla üre-nefes testi yapılmış olan 3-18 yaş arasında 188 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların başvuru şikayetiyle bireysel ve ailesel astım ve allerjik hastalık öyküleri sorgulandı. Hastaların allerji deri prik testleri yapıldı ve tam kan sayımı ile serum immünglobulin (IgA, IgM, IgG, IgE) düzeyleri ölçüldü.

ABSTRACT

Objective: According to hygiene hypothesis, exposure to infections and living in an unhygienic environment might prime the immune system and protect from development of allergic disorders. It was shown that exposure to foodborne or orofecal microbes were inversely related to the allergic diseases compared to airborne viruses. In this study we aimed to evaluate and compare the presence of allergic diseases in patients with and without *Helicobacter pylori* infection.

Materials and Methods: The study was carried out on 188 patients between ages of 3 and 18 years who were performed urea breath test with a suspicion of *H. pylori* infection. History of presenting symptoms and presence of personal and familial asthma and allergic diseases were taken. Skin prick tests were done and complete blood count and serum immunoglobulin (IgA, IgM, IgG, IgE) levels were measured.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 11.1 ± 3.7 yıl olan ve %42'si erkek olan toplam 188 hasta alındı. Hastalarımızın %43.6 (n= 82)'sında üre- nefes testi pozitif. *H. pylori* infeksiyonu olan çocukların %36.6'sında son bir yılda allerjik hastalık öyküsü varken, *H. pylori* infeksiyonu olmayanların %51.9'unda son bir yılda allerjik hastalık öyküsü vardı (p= 0.037). Multivaryans lojistik regresyon analizinde *H. pylori* infeksiyonu, son bir yılda allerjik hastalık semptom sıklığını etkileyen tek faktördü (RR= 2.23, %95 GA 1.13-4.40, p= 0.021).

Sonuç: *H. pylori* infeksiyonu ile yaşam boyu allerjik hastalık sıklığı arasında ilişki saptanmazken, son bir yıldaki allerjik hastalık sıklığı ile *H. pylori* infeksiyonu arasında ters ilişki saptanmıştır.

(*Asthma Allergy Immunol* 2013;11:96-102)

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, üre nefes testi, allerjik hastalıklar

Geliş Tarihi: 23.01.2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 12.03.2013

GİRİŞ

Strachan tarafından 1989 yılında öne sürülen hijyen hipotezine göre infeksiyonlar ve hijyenik olmayan çevrede yaşamak immün sistemi uyarak allerjik hastalıklardan korumaktadır^[1]. Matricardi ve arkadaşları, solunum yolu virüslerine nazaran besin ve orofekal kaynaklı *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii* ve hepatit A gibi mikroorganizmaların allerjik hastalıklarına ters ilişkili olduğunu bildirmişlerdir^[2].

Allerjik hastalıklar ve infeksiyonlar arasındaki ilişki son 10 yılda yaygın olarak araştırılmış olup, çocukluk döneminde infeksiyon maruziyeti azaldıkça allerjik hastalık sıklığının arttığı bildirilmektedir^[1,3,4]. Bu durumun, bazı infeksiyonların immün yanıtı T helper 1 (Th1) yönüne kaydırması, böylece allerji ile ilişkili olan Th2 sitokin ekspresyonunun azalmasına bağlı olabileceği öne sürülmektedir^[3].

H. pylori'nin, allerjik astım olasılığını azaltan T regülatör (Treg) hücreleri uyardığı bildirilmektedir^[5,6]. *H. pylori* ile infekte insan mide mukozasında Th2'yi baskılayan Treg hücrelerde artış olduğu bildirilmiştir^[7,8]. Ayrıca, *H. pylori* infekte kişilerin mide antrumunda Th1 yanıtı-

Results: A total of 188 patients with a mean age of 11.1 ± 3.7 years were enrolled in the study and 42% of them were male. Urea breath test was positive in 43.6% (n= 82) of patients. The rate of current allergic symptoms was 36.6% in children with *H. pylori* infection, while it was 51.9% in children without *H. pylori* infection (p= 0.037). In multiple logistic regression analysis *H. pylori* infection was the sole independent variable related to the presence of current allergic symptoms (RR= 2.23, %95 GA 1.13-4.40, p= 0.021).

Conclusion: There was no relation between the *H. pylori* infection and presence of life-long allergic diseases, however there was an inverse relation between *H. pylori* infection and current allergic symptoms.

(*Asthma Allergy Immunol* 2013;11:96-102)

Key words: *Helicobacter pylori*, urea breath test, allergic diseases

Received: 23.01.2013 • Accepted: 12.03.2013

nın baskın olduğu saptanmıştır^[9]. Bu nedenle *H. pylori*'nin Th2'yi baskılayarak Th1'i de uyurarak allerjik inflamasyonu azaltması beklenmektedir^[10]. Bu hipotez ışığında bu çalışmada *H. pylori* infeksiyonu olanlarla olmayanlar arasında allerjik hastalık sıklığı yönünden fark olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2012-Eylül 2012 tarihleri arasında hastanemizde *H. pylori* infeksiyonu ön tanısıyla üre- nefes testi yapılmış olan 3-18 yaş arasında 188 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların başvuru şikayetiyle bireysel ve ailesel astım ve allerjik hastalık öyküleri ISAAC anketi esas alınarak, yüz yüze görüşülerek sorgulandı^[11]. Hastaların allerji deri prik testleri yapıldı ve tam kan sayımı ve serum immünglobulin (IgA, IgM, IgG, IgE) düzeyleri ölçüldü. Hastanemizin etik kurulundan onay alınarak, çalışmaya alınan hastalardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastaların allerjik hastalık semptom öyküleri hastalar ve ebeveynlerle yüz yüze görüşülerek alındı. Son bir ayda antibiyotik veya kortikoste-

roid kullanan hastalarla son bir haftada aktif asit inhibitörleri kullanan hastalara üre- nefes testi yapılmadı. Serum immünglobulin düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçüldü (Beckman Coulter Immage 800).

Olgulara solunum yolu allerjenleri (Staller-gens, Antony, France) ile deri prik testleri uygulandı. Allerji deri testi içeriği ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), kedi, köpek, hamamböceği, mantarlar (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*) ve polen karışımlarından (yabani ot, hububat, çimen ve ağaç) oluşmaktaydı. Pozitif kontrol, negatif kontrol ve allerjenler ön kola uygulandıktan 15-20 dakika sonra değerlendirildi. Endürasyon çapı negatif kontrolden 3 mm veya daha büyük olan değerler pozitif kabul edildi.

Üre nefes testi standart Heliprobe kitleri (Kibion AB, Uppsala, İsveç) kullanılarak gerçekleştirildi. Altı saatlik açlık periyodunu takiben 37 kBq ¹⁴C-Üre kapsül 50 mL su ile içirildi. Soluk örnekleri 10. dakikada kuru sistem kartuş (Breathcard) ile toplandı. Hastalardan kartuşun ağız kısmına indikatör membran rengi turuncudan sarıya dönene kadar üflemleri istendi. Değerlendirilmeye hazır olan kartuş analizörde okutuldu. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda Grade 2 olan sonuçlar pozitif kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 bilgisayar programı kullanıldı. Gruplar arasın-

daki karşılaştırmada “ki-kare” ve independent sample t-testleri kullanıldı. p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Risk faktörleri analizi için multivaryans lojistik regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 11.1 ± 3.7 yıl olan ve %42’si erkek olan toplam 188 hasta alındı. Hastalarımızın %71.8’i karın ağrısı, %21.8’i bulantı ve/veya kusma, %4.8’i ağıza acı su gelme, %1.1’i geçirme ve %0.5’i iştahsızlık şikayetiyle başvurmuştu. Hastalarımızın %43.6’sında (82 hasta) üre- nefes testi pozitifti. *H. pylori* infeksiyonu olanların yaş ortalaması 12.0 ± 3.4 iken, *H. pylori* infeksiyonu olmayanların yaş ortalaması 10.4 ± 3.9 yıl idi (p= 0.005). *H. pylori* infeksiyonu olan ve olmayan hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

H. pylori infeksiyonu olan çocukların %36.6’sında son bir yılda allerjik hastalık öyküsü (vizing, allerjik rinit veya atopik dermatit) varken, *H. pylori* infeksiyonu olmayanların %51.9’unda son bir yılda allerjik hastalık öyküsü vardı (p= 0.037). Multivaryans lojistik regresyon analizinde *H. pylori* infeksiyonu, sigara maruziyeti, ebeveynde astım ve/veya allerjik rinit varlığı, evde yaşayan kişi sayısı, deri testi pozitifliği, IgA eksikliği ve cinsiyet değerlendirildiğinde, *H. pylori* infeksiyonu son bir yılda allerjik hastalık semptom sıklığını etkileyen tek faktördü (RR= 2.23, %95 GA 1.13-4.40, p= 0.021)

Tablo 1. *Helicobacter pylori* infeksiyonu olan ve olmayan hastaların sosyodemografik özellikleri

	<i>H. pylori</i> infeksiyonu var (n= 82)	<i>H. pylori</i> infeksiyonu yok (n= 106)	p
Cinsiyet (erkek)	47 (%57.3)	62 (%58.5)	0.872
Yaş (yıl ± SD)	12.0 ± 3.4	10.4 ± 3.9	0.005
Şikayetlerinin süresi (ay)	9.1 ± 11.9	13.8 ± 16.9	0.029
Evde yaşayan kişi sayısı (± SD)	4.9 ± 1.7	5.2 ± 4.1	0.557
Evcil hayvanı olanlar	10 (%12.2)	7 (%6.6)	0.185
Evde sigara maruziyeti olanlar	36 (%43.9)	51 (%48.1)	0.566

Tablo 2. Son bir yıldaki allerjik hastalık semptom varlığı için risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi sonuçları

Risk faktörleri	Univaryant			Multivaryant		
	RR	%95 GA	p	RR	%95 GA	p
<i>Helicobacter pylori</i>	2.25	1.11-4.56	0.024	2.23	1.13-4.40	0.021
Cinsiyet	1.40	0.69-2.80	0.348			
Sigara	0.95	0.47-1.90	0.876			
Evde yaşayan kişi sayısı	0.92	0.77-1.09	0.329			
Parental astım/allerjik rinit	0.56	0.26-1.20	0.137			
Deri testi pozitifliği	0.59	0.24-1.45	0.249			
IgA eksikliği	0.98	0.24-4.02	0.981			

RR: Rölatif risk, GA: Güven aralığı.

Tablo 3. *Helicobacter pylori* infeksiyonu olan ve olmayan hastaların allerjik semptom öyküleri ve deri testi pozitifliğinin dağılımı

	<i>H. pylori</i> infeksiyonu var (n= 82)	<i>H. pylori</i> infeksiyonu yok (n= 106)	p
Yaşam boyu vizing	42 (51.2)	58 (54.7)	0.643
Son bir yılda vizing	13 (15.9)	21 (19.8)	0.484
Doktor tanıli astım	8 (9.8)	8 (7.5)	0.590
Yaşam boyu allerjik rinit	27 (32.9)	42 (39.6)	0.345
Son bir yılda allerjik rinit	24 (29.3)	37 (34.9)	0.413
Doktor tanıli allerjik rinit	5 (6.1)	7 (6.6)	0.888
Yaşam boyu atopik dermatit	13 (15.9)	24 (22.6)	0.246
Son bir yılda atopik dermatit	4 (4.9)	8 (7.5)	0.334
Doktor tanıli atopik dermatit	7 (8.5)	18 (17.0)	0.091
Yaşam boyu allerjik hastalık*	55 (67.1)	77 (72.6)	0.408
Son bir yılda allerjik hastalık*	30 (36.6)	55 (51.9)	0.037
Doktor tanıli besin allerjisi	4 (4.9)	3 (2.8)	0.360
Akut ürtiker öyküsü	21 (25.6)	33 (31.1)	0.407
Kronik ürtiker öyküsü	3 (3.7)	4 (3.8)	0.640
Anne ve/veya babada astım ve/veya allerjik rinit	22 (26.8)	34 (32.1)	0.435
Deri testi pozitifliği	14 (17.9)	16 (16.3)	0.776
Serum total IgE düzeyi	125.8 ± 304.8	116.6 ± 217.8	0.825
Eozinofil sayısı	2.0 ± 2.2	1.7 ± 1.3	0.458

* Vizing, allerjik rinit veya atopik dermatit.

(Tablo 2). Yaşam boyu allerjik hastalık öyküsü yönünden *H. pylori* infeksiyonu olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p= 0.408) (Tablo 3).

Çalışmaya alınan hastaların 176'sına allerji deri testi yapıldı. Bunların %17'sinde atopi vardı. *H. pylori* infeksiyonu olanların %17.9'unda deri testinde atopi varken, *H. pylori* infeksiyonu

olmayanların %16.3'ünde atopi vardı (p= 0.776).

Serum IgA düzeyi *H. pylori* infeksiyonu olanların %12.1'inde düşük iken, *H. pylori* infeksiyonu olmayanların %3.5'inde düşük idi (p= 0.045). Serum IgG ve IgM düzeylerinin düşüklüğü ise her iki grupta benzerdi (%15.2 ile %10.7, p= 0.543; %10.9 ile %9.6, p= 0.796).

TARTIŞMA

Erken çocukluk döneminde *H. pylori* infeksiyonunun geçirilmemesinin astım ve allerjik hastalıklar için risk olduğu bildirilmektedir^[12, 13]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada *H. pylori* infeksiyonu ile pediatrik astım arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmektedir^[14]. Başka bir çalışmada *H. pylori* infeksiyonunun astım, allerjik rinit ve atopik dermatit riskini %30 azalttığı bildirilmiştir^[10]. Ayrıca, *H. pylori* seropozitifliğinin yakın zamandaki allerjik hastalık semptomları (vizing, allerjik rinit ve egzama) ile ters ilişkili olduğu bildirilmektedir^[15]. Bizim çalışmamızda *H. pylori* ile yaşam boyu allerjik hastalık arasında herhangi bir ilişki yokken, *H. pylori* infeksiyonu ile son bir yıldaki allerjik hastalık semptom sıklığı arasında anlamlı olarak ters bir ilişki vardı. *H. pylori* infeksiyonunun genellikle ilk beş yaşta kazanıldığı ve daha sonra yıllarca devam ettiği bildirilen çalışmalar doğrultusunda bizim çalışmamızda *H. pylori* infeksiyonunun son bir yıldaki allerjik hastalık semptomlarını etkilemesi *H. pylori* infeksiyonundan sonra immün sistemin Th2 yönünden Th1 yönüne kaymasının belli bir zaman almasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir^[10,16].

Bazı çalışmalarda *H. pylori* infeksiyonu ile allerjik hastalıklar arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı bildirilmektedir^[17-19]. Ancak bu çalışmaların hepsinde yeni *H. pylori* infeksiyonunun belirlenmesinde duyarlı olmayan serolojik testler kullanılmış ve yaşam boyu allerjik hastalıklar araştırılmıştır. Biz çalışmamızı yeni *H. pylori* infeksiyonunun belirlenmesinde duyarlı ve non-invaziv bir test olan üre- nefes testiyle yaptık ve son bir yıldaki allerjik hastalık semptom

sıklığı ile *H. pylori* infeksiyonu arasında ters bir ilişki olduğunu bulduk.

Ülkemizde Cam ve arkadaşlarının üre- nefes testini kullanarak çocuklarda yaptıkları çalışmada, *H. pylori* infeksiyonu ile deri testi pozitifliği ve yakın zamandaki veya yaşam boyu allerjik hastalık semptomları arasında anlamlı bir ilişkin olmadığı bildirilmiştir^[20]. Bizim çalışmamızda da *H. pylori* infeksiyonu ile deri testi pozitifliği ve yaşam boyu allerjik hastalık arasında herhangi bir ilişki yokken, *H. pylori* infeksiyonu ile son bir yıldaki allerjik hastalık semptom sıklığı arasında ters bir ilişki vardı. Cam ve arkadaşları allerjik hastalık semptom sıklıklarını ebeveynlere yapılan ISAAC anketiyle belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise allerjik hastalık semptomları ebeveynler ve hastalarla yüz yüze görüşülerek sorgulandı. Anketten ziyade yüz yüze yapılan ve semptomlar tariflenerek alınan öykünün, daha doğru olduğunu düşünüyoruz.

Shiotani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, allerjik hastalığı olan kişilerde *H. pylori* infeksiyonu sıklığının düşük olduğunu bulmuşlardır. Ancak cinsiyete göre analiz yaptıklarında kadınlar için bunun geçerli olmadığını bulmuşlardır^[21]. Bizim çalışmamızda, multivaryans lojistik regresyon analizinde *H. pylori* infeksiyonu, sigara maruziyeti, ebeveynde astım ve/veya allerjik rinit varlığı, evde yaşayan kişi sayısı, deri testi pozitifliği, IgA eksikliği ve cinsiyet değerlendirildiğinde, *H. pylori* infeksiyonu son bir yıldaki allerjik hastalık semptom sıklığını etkileyen tek faktördü. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Jarvis ve arkadaşlarının çalışmasında, *H. pylori* infeksiyonu ile polen duyarlılığı arasındaki negatif ilişkiyi yaş, cinsiyet ve sigara maruziyetinin etkilemediği bildirilmiştir^[22].

Çocuklarda yaş ilerledikçe *H. pylori* infeksiyonu sıklığının arttığı bildirilmektedir^[23,24]. Bizim çalışmamızda da *H. pylori* infeksiyonu olanlarda yaş ortalaması, *H. pylori* infeksiyonu olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti.

Sekretuar IgA gastrointestinal sistemde bakteriyel ve viral antijenlere karşı ilk savunma mekanizmasında rol alan başlıca immünglobu-

lindir^[25]. IgA eksikliği olan kişilerde *Giardia*, *Salmonella*, rotavirüs ve *Campylobacter* gibi enterik patojenlerle sık gastrointestinal infeksiyonlar geliştiği bildirilmektedir^[26]. Bogstedt ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada sekretuar IgA eksikliğini *H. pylori* infeksiyonu sıklığını etkilemediğini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada *H. pylori* pozitifliği yeni infeksiyonun belirlenmesinde duyarlı olmayan serolojik test kullanılarak saptanmıştır^[25]. Bizim çalışmamızda *H. pylori* infeksiyonu olan hastalarda IgA eksikliği oranının daha yüksek olması, polimerik IgA epitelden aktif olarak geçtiği için spesifik antikorlar *H. pylori* infeksiyonuna karşı büyük rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir^[27].

Sonuç olarak; çalışmamızdaki verilere göre *H. pylori* infeksiyonunun, muhtemelen immün sistem mekanizmasını etkileyerek belli bir zaman sonra allerjik hastalık semptomlarını azaltabileceği görülmektedir. Ayrıca, *H. pylori* infeksiyonu olanlar IgA eksikliği yönünden araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55 (Suppl 1):S2-S10.
2. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
3. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
4. Cremonini F, Gasbarrini A. Atopy, *Helicobacter pylori* and the hygiene hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:635-6.
5. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011;121:3088-93.
6. Strickland DH, Judd S, Thomas JA, Larcombe AN, Sly PD, Holt PG. Boosting airway T-regulatory cells by gastrointestinal stimulation as a strategy for asthma control. *Mucosal Immunol* 2011;4:43-52.
7. Lundgren A, Trollmo C, Edebo A, Svennerholm AM, Lundin BS. *Helicobacter pylori*-specific CD4+ T cells home to and accumulate in the human *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Infect Immun* 2005;73:5612-9.
8. Robinson K, Kenefick R, Pidgeon EL, Shakib S, Patel S, Polson RJ, et al. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut* 2008;57:1375-85.
9. Karttunen R, Karttunen T, Ekre HP, MacDonald TT. Interferon gamma and interleukin 4 secreting cells in the gastric antrum in *Helicobacter pylori* positive and negative gastritis. *Gut* 1995;36:341-5.
10. McCune A, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J, et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:637-40.
11. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabaş C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:477-84.
12. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007;167:821-7.
13. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008;57:561-7.
14. Zevit N, Balicer RD, Cohen HA, Karsh D, Niv Y, Shamir R. Inverse association between *Helicobacter pylori* and pediatric asthma in a high-prevalence population. *Helicobacter* 2012;17:30-5.
15. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008;198:553-60.
16. Drumm B, Rowland M. The epidemiology of *Helicobacter pylori*: where to from here? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:7-8.
17. Bodner C, Anderson WJ, Reid TS, Godden DJ. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. *Thorax* 2000;55:383-7.
18. Uter W, Stock C, Pfahlberg A, Guillen-Grima F, Aguinaga-Ontoso I, Brun-Sandiumenge C, et al. 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.
19. Tsang KW, Lam WK, Chan KN, Hu W, Wu A, Kwok E, et al. *Helicobacter pylori* sero-prevalence in asthma. *Respir Med* 2000;94:756-9.
20. Cam S, Ertem D, Bahceciler N, Akkoc T, Barlan I, Pehlivanoglu E. The interaction between *Helicobacter pylori* and atopy: does inverse association really exist? *Helicobacter* 2009;14:1-8.

21. Shiotani A, Miyanishi T, Kamada T, Haruma K. *Helicobacter pylori* infection and allergic diseases: epidemiological study in Japanese university students. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:29-33.
22. 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.
23. No authors listed. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. The EUROGAST Study Group. *Gut* 1993;34:1672-6.
24. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993;168:219-21.
25. Bogstedt AK, Nava S, Wadstrom T, Hammarstrom L. *Helicobacter pylori* infections in IgA deficiency: lack of role for the secretory immune system. *Clin Exp Immunol* 1996;105:202-4.
26. Spickett GP, Misbah SA, Chapel HM. Primary antibody deficiency in adults. *Lancet* 1991;337:281-4.
27. Brandtzaeg P, Bjerke K, Kett K, Kvale D, Rognum TO, Scott H, et al. Production and secretion of immunoglobulins in the gastrointestinal tract. *Ann Allergy* 1987;59:21-39.