

## Günümüzde *Helicobacter Pylori*'nin İnsan Sağlığındaki Yeri; Zarar/Yarar Terazisinin Neresinde Duruyor?

Reyhan ÇALIŞKAN <sup>1</sup>, Bekir KOCAZEYBEK <sup>2</sup>

### Öz

*Helicobacter pylori* enfekte bireylerde asemptomatik enfeksiyon, gastrit, ülser, gastrik kansere neden olabilmektedir ve IARC tarafından Tip1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Gastrik kanser gelişiminde bakteriyel, konağa ait ve çevresel faktörlerbirlikte rol almaktadır. *H.pylori*'ye karşı oluşan immün yanıtta Treg yanıtı özellikle asemptomatik hastalarda gözlenirken, dominant Th1 yanıtı gelişmesi konağın yatkınlığıyla gastrik kansere zemin hazırlamaktadır. Günümüzde iyileşen yaşam şartları, enfeksiyonlara karşı aşılama politikaları ve kalabalık yaşamdan uzaklaşmayla atopik hastalıkların/astımın arttığı dikkati çekmektedir. Enfeksiyonlar ve atopik hastalıklar (özellikle astım) arasındaki ters ilişkinin vurgulandığı 'Hijyen Hipotezi'ne göre; hayatın erken dönemindeenfeksiyon etkenleriyle karşılaşılmadığından Treg yanıtının gelişmemesi immüntoleransa engel olmakta ve Th2 yanıtının baskınlığıyla allerjik hastalıklar oluşmaktadır. *H.pylori*'nin gastrik kanserle ilişkisi pek çok çalışmayla ispatlanmışken, son yıllarda *H.pylori*'nin allerjik hastalıklardan korunma sağladığı yönünde yapılan çalışmalarda, enfekte bireylerde Treg artışının astımdan korunmada rol aldığı bildirilmektedir. Bu derlemede; *H.pylori*'nin gastrik kansere neden olması ve günümüzde günlük yaşamı etkileyen allerjik hastalıklardan/astımdan korunmada rol almasıyla iki farklı yönü tartışılmaktadır. Gastrik kanser yönünde pek çok çalışma mevcutken, allerjik hastalıklardan korunma yönünde daha pek çok çalışmanın yapılması gerektiği, ancak bu çalışmalar sonucunda *H.pylori*'nin yararlı yönü de olan bir ajan mı? sorusuna yanıt bulunabileceği açıktır. Önümüzdeki günlerin *H.pylori*'nin bilinen zararlı yönünün yanında yararlı yönünden de faydalınalan bir ajan mı? sorusuna çok ciddi olarak yanıtın arandığı günler olacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** *H. pylori*, gastrik kanser, astım, hijyen hipotezi

### Nowadays The Place of *Helicobacter Pylori* in Human Health; Where is it Standing in The Balance of Loss and Benefits ?

### Abstract

*Helicobacter pylori* may cause asymptomatic infections, gastritis, ulcer and severe gastric cancers in infected persons and this bacteria was also classified as class I human carcinogen by the IARC. Bacterial factors, host and environmental factors act together in the development of gastric cancer. While Treg responses are particularly observed in infected asymptomatic patients, the dominant development of the immune response towards Th1, together with the host's tendency, provide a basis for the process of gastric cancer. Nowadays, together with improved living conditions, with immunization policies against infections and with moving

<sup>1</sup> Dr. Reyhan ÇALIŞKAN, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.  
Tel: 444 1 428 e-posta: reyhancaliskan@aydin.edu.tr

<sup>2</sup> Bekir KOCAZEYBEK, İstanbul Üniversitesi, Cerahaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

away from crowded living conditions, the increase in the prevalence of atopic diseases and asthma are quite remarkable. According to the hygiene hypothesis; depending on hygienic living conditions and on non-exposure to infectious agents in early life, an undeveloped Treg response prohibits the formation of immunotolerance and allergic diseases occur related to the dominance of Th2 response. The relationship between *H. pylori* and gastric cancer was proven by many studies. However, in recent years, in some studies related with *H.pylori* and its protection from allergic diseases, the increase in Treg response in *H. pylori*-infected individuals was reported to be related with the protection from asthma. In this review; *H. pylori* was evaluated in terms of developing gastric cancer and protecting from allergic diseases and asthma. Although there is much research related with *H.pylori* and gastric cancer, much more studies related with its role in prevention from allergic diseases are needed but, it is clear that an answer to the question of “could *H.pylori* be a beneficial microorganism” can be found according to the results of these studies. We believe the coming days will be very seriously in search of answers to the question of “In addition to the known harmful aspects of *H. pylori*, is it also a utilized beneficial agent?”

**Keywords:** *H. pylori*, gastric cancer, asthma, hygiene hypothesis

### Giriş

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu dünya nüfusunun yarısından fazlasında görülmekteyken, genellikle erken çocukluk döneminde kazanılan enfeksiyon hayat boyu devam etmektedir. Özellikle gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik kanser ve MALT lenfoma için primer risk faktörü olmasının yanında ‘International Association of Cancer Registries’ (IACR) tarafından Sınıf I karsinojen olarak sınıflandırılması *H.pylori*’yi birçok patojen mikroorganizmadan farklı bir öneme sahip kılmıştır (1,2). Ancak enfekte bireylerde çoğu zaman asemptomatik enfeksiyon görülmekteyken, enfeksiyonun klinik sonuçlanmasında özellikle de gastrik kanser riski için sadece bakteriye ait virulans özellikler yeterli olmamakta, aynı zamanda konağın genetik yatkınlığı, immün yanıt, enfeksiyonun edinilme yaşı, beslenme, çevresel faktörler gibi birçok faktör birlikte rol almaktadır (1,3).

Multifaktöriyel bir hastalık olan gastrik kanser, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gerek halk sağlığı gerekse ekonomik yönden oldukça ciddi bir sorun olarak gündemde yer almaktadır. IACR GLOBOCAN 2012 verilerine göre dünyada gastrik kanser yaygınlığı akciğer, meme, prostat ve kolon kanserinden sonra 5. sırada gelerek tüm dünyada gastrik kanserli vaka sayısı 952000(%6.8) iken, 723000 ölüm bildirilmiştir (4). Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı’nın Türkiye Kanser İstatistikleri Ocak 2014 raporuna göre ülkemiz genelinde mide kanseri insidansının erkeklerde yüz binde 16,9, kadınlarda ise 8,1 olduğu bildirilmiştir. Bu oranların erkeklerde 2004 yılında 14.1; 2005 yılında 14.9; 2006 yılında

14.8; 2007 yılında 17.3; 2008 yılında 18 ve 2009 yılında 16.2 (100000’de) olduğu gözlenirken, kadınlarda ise 2004 yılında 6.4; 2005 yılında 6.9; 2006 yılında 7.6; 2007 yılında 8.4; 2008 yılında 7.7 ve 2009 yılında 8.1 (100000’de) olması ile genel olarak vakalarda bir artış olduğu gözlenmektedir (5).

Son yıllarda oldukça yaygın olarak karşılaşılan ve günlük hayatı çok ciddi şekilde etkileyen atopik hastalıklar ve astım prevalansı değişik toplumlarda farklılık göstermekle birlikte ‘International Study of Asthma and Allergies in Childhood’a göre atopik hastalıkların yaşam boyu prevalans oranı %20 iken, atopik hastalıkların Amerika’da 5 kişiden 1’inde ve toplamda yaklaşık 50 milyon kişide görüldüğü bildirilirken, aynı zamanda tüm dünyada yaklaşık olarak 300000 astım hastası olduğu düşünülmektedir (6). Ülkemizdeki duruma bakıldığında ise; şehir hayatı ve kırsal kesimde sürdürülen hayata bağlı olarak çocukluk döneminde astım prevalansının %2.8 ile 9.8 arasında, erişkinlerde ise %3.1 ile 9.4 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir (7).

*H.pylori* enfeksiyonunun prevalansının, gelişmiş ülkelerde özellikle de pek çok Batı ülkesinde 20. yüzyılın başlarında %50’lerde iken sonlarında sanitasyonda ve yaşam şartlarındaki iyileşmelere bağlı olarak %10’lara kadar gerilemesi ile birlikte, özellikle Batı toplumlarında astım ve rinit prevalansının %32’lere kadar, ayrıca saman nezlesi, egzama ve oto-immün hastalıklar (multipl skleroz, tip1 diyabet) ve enflamatuar bağırsak hastalığı gibi pek çok immünolojik kaynaklı alerjik hastalıkların oranının da endişe verici derecede arttığı dikkat

çekmektedir (1,8). Batı toplumlarında enfeksiyöz ajanlar ve atopik hastalıklar arasındaki ters ilişkinin, hijyen standartlarının artması ve antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Nitekim enfeksiyonlar ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişki 'Hijyen Hipotezi'nin oluşmasına yol açmıştır. Yaşamın erken döneminde patojenlerle temas etmemeye bağlı olarak efektör T hücre alttıplerindeki dengenin kaymasıyla Th2 yanıtının baskın hale geldiği gözlenmektedir. Dolayısıyla solunum virüsleri gibi bazı patojenlerin astım gelişimini tetiklediği düşünülmeleriyle birlikte, astım prevalansının artmasının enfeksiyonlardaki azalmayla ilişkili olabileceği ileri sürülmüş ve hijyen hipotezi üzerinde odaklanmalar artmıştır (1,9).

*H.pylori*'nin iki yönünü (kötü yada iyi) değerlendirildiği bu çalışmada; gastroduodenal patolojiler açısından asemptomatik enfeksiyon gibi hafif seyirden gastrik kanser gibi ciddi bir gastrik patolojiye neden olabilen *H.pylori*'nin, önemli virülans faktörlerine bağlı olarak bu hastalıkların oluşmasındaki süreçte karşımıza çıkanimmünopatogenez seyrinin, korkulan gastrik kanser oluşumunun yanında 'Hijyen Hipotezi'ne dayalı olarak astım ve alerjik hastalıklardan korunma gibi yararlı etkilerinin üzerinde odaklanmak suretiyle *H.pylori*'nin hem patolojik yönü hem de koruyucu yönünün irdelenmesi amaçlanmıştır.

### ***H.pylori* ve gastroduodenal patolojiler**

*H.pylori* uniq olarak gastrik mukozada kolonize olmaktadır ve kolonizasyonun ardından gastrik epitel hücrelerinden salınan özellikle interlökin(IL)-8'in etkisiyle T lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar, mononükleer fagositler ve nötrofiller gastrik mukozaya infiltrate olarak IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- $\alpha$  gibi çeşitli proenflamatuar sitokinler ve kemokinler üretilmektedir (1,2,3). Bu doğal immün yanıt sürecinde etkin olarak oluşan Th1 yanıtı aynı zamanda gastrik enflamasyonu daha da şiddetlendirerek kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir. Oluşan Th2 yanıtı ise; hafif seyirli gastrit, yüksek kolonizasyon ve düşük gastrik kanser riski ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca düzenleyici T(Treg) hücre yanıtı uyarılmasıyla enfekte kişilerde daha düşük miktarlarda IFN- $\gamma$  salgılanmaktadır ve daha az gastrik enflamasyon şiddeti ve yüksek oranda bakteriyel kolonizasyonla persistan enfeksiyon gelişmektedir (1,2). Oluşan immün yanıt

sonucunda *H.pylori* ya gastrik mukozadan elimine edilmekte ya da nonatrofik olarak kalabilmekte veya enfeksiyonun şiddeti artarak gastrik glandlarda yok olmayla sonuçlanabilmektedir. Progresyon bakterinin alınma zamanıyla birlikte bakterinin virülansı, konağın genetik yatkınlığı ve çevresel faktörler olmak üzere üç faktörle bağlantılı olarak değişmektedir. Sonuçta *H.pylori* enfeksiyonunda sırasıyla kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve ilerleyen süreçte gastrik kanser gelişebilmektedir (3,10).

*H.pylori*'nin neden olduğu gastroduodenal hastalıklar arasında, asemptomatik taşıyıcılık ve nonülser dispepsi gibi hafif seyirli hastalıkların yanında kronik gastrit, atrofik gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve MALT lenfoma gibi ciddi hastalık tabloları da yer almaktadır. *H.pylori* enfeksiyonunda klinik olarak en çok gastrit görülmekte ve akut gastrit, genellikle konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıtın yetersiz kalması sonucunda da aktif kronik gastrite dönüşmektedir. Aktif kronik gastritin ardından duodenumda kolonizasyonla birlikte duodenuma aşırı asit yüklenmesine bağlı olarak gelişen aktif duodenit duodenal ülser dönüşebilmektedir (1,2,3,11). Ülser oluşumunda özellikle bakteriyel virülans faktörler arasında üreaz, fosfolipaz ve proteaz gibi enzimler rol alırken, ayrıca VacA ile epitel hasarı oluşmakta ve aynı zamanda duodenal-ülser oluşumunu destekleyen gen (*dupA*) enflamasyona katkıda bulunmaktadır. Nitekim *H.pylori* ile enfekte hastaların gastrik mukozalarındaIL-8 ekspresyonlarının artması ve *dupA* arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (12,13).

### ***H.pylori*-GASTRİK KANSER İLİŞKİSİ**

*H.pylori*'ye bağlı gelişen gastrik patolojiler arasında en ciddi tablo olan gastrik kanser oluşumu multi faktöriyel ve çok basamaklı bir süreçtir ve *H.pylori*'ye bağlı gelişen kronik gastrit bu süreçteki ilk basamaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gastrik kanserli hastalarda %63'lere kadar *H.pylori* enfeksiyonu bildirilirken, ayrıca enfeksiyonun gastrik kanser riskini artırdığı gözlenmiştir (14,15). Gastrik kanser dünyanın her bölgesinde yaygın olmakla birlikte ilgi çekici bir şekilde en sık Japonya ve Çin'de görülürken Batı ülkelerinde çok daha az oranda gözlenmektedir (3,16). Bu bölgesel yığılma; özellikle gastrik hasar ve enflamasyonun oluşumunda ya da şiddetindeki

farklılıkların gelişiminde rolü olduğu ileri sürülen multifaktörler ve bununla ilişkili mekanizmalarda farklı coğrafik bölgelerde farklı virülans özellikteki *H.pylori* enfeksiyonlarının ve aynı zamanda konağın immün yanıtının farklılığı olup bunun da konağın bireysel klinik patolojisini etkilemesi ile açıklanabilmektedir.

#### **a. Gastrik Kanserde Konak Faktörünün Rolü**

##### **Gastrik kanserdeki moleküler fenotipler**

Gastrik kanserli hastaların %60'ından fazlasında büyük oranda kopya sayısındaki değişikliklerle karakterize olan kromozomal dengesizlikler görülmektedir. Bu kromozomal bölgeler en sık olarak 1q, 5p, 6p, 7p, 7q,8q,13q,19p ve 20p amplifikasyonu, 3p, 4p, 4q, 5q, 6q, 9p,14q,18q ve 21q delesyonundan oluşmaktadır(17). Ayrıca gastrik kanserli hastalarda yaygın olarak *TP53*, *PIK3CA*, *CTNBN1*,*PKHD1*, *CTNI* ve *FAT4* gibi bir çok gende mutasyonlar bildirilmiştir (18). Gen ekspresyon profiline göre proliferatif, mezenkimal ve metabolik olarak 3 şekilde sınıflandırılan gastrik tümörlerin proliferatif alttipinde *TP53*, *CCNE1*, *MYC* gibi genlerde mutasyonlar, mezenkimal alttipinde EMT, TGF- $\beta$ , VEGF ve NF $\kappa$ B'nin yüksek aktivitesi, metabolik alttipinde ise SPEM aktivitesi gözlenmektedir (17). Ayrıca gastrik tümörlerde en çok CpG adalarında olmak üzere tümör spesifik hipermetilasyon bildirilmiştir (19).

##### **Gastrik kanserde rol alan tümör supresör genler**

Gastrik kanserde en iyi tanımlanan tümör supresör *RUNX3*'tür ve gastrik karsinogenezde metilasyonunun arttığı bildirilmiştir. *RUNX3* metilasyonunun *H.pylori*-pozitif hastalarda yalnızca şiddetli displazi ve kanserde arttığı gözlenmiştir (20). Ayrıca E-cadherin kodyayan *CDH1* geni gastrik kanserde rol alan bir diğer tümör supresör genidir. Gastrik kanserde yeni tanımlanan tümör supresör genler arasında ise *CPEB1*, *PAX5*,*ZNF545*, *BCL6B* gibi genler yer almaktadır (17).

##### **Gastrik kanser ve miRNA**

miRNA'lar gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde önemli rolü olan küçük stabil RNA'lardır ve tümörler ya da biyolojik sıvılarda kanserin erken dönemde tanısında ve prognozunda biyolojik marker olarak kullanılmaktadırlar (17). Son yıllarda yapılan çalışmalarda miR-221, miR-744, miR376c ve miR335 gastrik kanserli hastalarda bildirilmiştir (21,22).

##### **Gastrik kanser ve polimorfizmler**

Gastrik kanser gelişmesinde rolü olabileceği düşünülen polimorfizmler arasında *IL-8* promoter-251AA, *IL-10*-1082 promoter, *LAT* (*TNF- $\beta$* ) rs909253 GA yer aldığı düşünülürken özellikle *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olarak *IL-1 $\beta$* /*IL-1* Reseptör antagonisti(*IL-1* RN) ve *TNF- $\alpha$* 'da görülen polimorfizmler önem taşımaktadır (17). Özellikle *IL-1 $\beta$*  31C/511T ve *IL-1*RN 2<sup>x</sup> ve *TNF- $\alpha$* 308 G/A allelleri çok fazla *IL-1 $\beta$*  salınmasına ve hipoklorhidrinin artmasına neden olarak ve gastrik karsinogenezde rol almaktadır (23,24). Ayrıca normalden daha düşük ekspresyon seviyelerine neden olan *IL-10* polimorfizmleri, intestinal metaplazi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (25). Yine E-cadherin geninin polimorfizmleri epitel hücrelerinin transkripsiyon aktivitelerini değiştirerek gastrik kanser riskini etkileyebilmektedir. miR-27a, miR-181a ve miR-196a2 genetik polimorfizmlerinin gastrik kanser ve prognozu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca spesifik hedef genin miRNA-bağlayan bölgenin polimorfizmlerinin gastrik kanser ile ilişkili olduğu bulunmuştur (17).

##### **b. Gastrik Kanserde Çevresel Faktörlerin Rolü**

Yüksek miktarlarda taze sebze ve meyve tüketimi gastrik kanser riskini azaltırken, özellikle konağın beslenme şekline bağlı olarak karbonhidrat ağırlıklı, tuzlu, salamura, tütsülenmiş veya kızartılmış yağlı besinlerin fazla alınması, kırmızı et tüketimi, ayrıca taze sebze ve meyve tüketiminin azalması enflemasyonda ROM etkinliğinin artmasına, Nitrozamin ve N-nitroz bileşiklerinin artmasına neden olmaktadır. Bunun dışında konağın sigara ve alkol kullanımı, ayrıca NSAID ve PPI alınması gastrik patolojilerin oluşmasında önem taşımaktadır (3).

##### **c. Gastrik kanserde *H.pylori*'ye ait faktörlerin rolü**

Gastrik karsinogenez sürecinde; bakterinin güçlü antijenik toksinleri, enzimleri ve yapısal elemanlarının etkisiyle doku hasarı oluşmakta ve enfeksiyona bağlı olarak mide pH'sı yükselmektedir. Gerek metabolizma sonucu karsinojen özellikte olan nitrozo aminler ve nitrik oksit radikalleri, gerekse oluşan enflamatuvar yanıt sonucunda polimorf nüveli lokositler, lenfositler ve makrofajlar kaynaklı oksijen ve nitrik oksit radikalleri hücre hasarı ve neoplastik transformasyonu tetikleyebilmektedir. Aynı zamanda mukozada askorbik asit miktarının düşmesi ve lipid peroksidasyonunun artmasıyla da gastrik karsinogenez tetiklenebilmektedir (11).

*H.pylori* gastrik patolojiyi etkileyen pek çok virülans faktöre sahiptir. Üreaz enzimi, midedeki kuvvetli asidik ortama rağmen hayatta kalmasını sağlayan en önemli enzimdir. Adezyon proteini olan BabA proteini gastrik mukozada Lewis b kan grubu antijenlerine bağlanırken kolonizasyonda anahtar rol oynamaktadır. *H.pylori*'de BabA'nın varlığı ile glandular atrofi, intestinal metaplazi, artmış epitel proliferasyonu, duodenal ülser ve adenokarsinomanın ilişkili olduğu bulunmuştur (11,26). OipA proteini de yine bir adezin olarak rol alırken aynı zamanda pro-enflamatuvar yanıtı indüklemektedir (27). *H.pylori*'nin hücre zarında bulunan Lewis x ve Lewis y antijenleri gastrik epitel hücrelerinde eksprese edilen Lewis antijenlerini taklit yeteneğiyle immün yanıtı kaçışa katkıda bulunarak bakterinin kolonizasyonunu sağlamakta ve otoimmüneyi tetiklemektedir (28). *H.pylori*-NAP proteini ise nötrofillerin yüzeyinde CD11b ve CD18 ekspresyonunu artırarak, nötrofillerin endotel hücreye bağlanmasını kolaylaştırmaktadır (3). Ayrıca *H.pylori* patogenezinde pek çok gen bölgesi ve ürünleri de rol almaktadır.

#### **cagPAI ve önemi**

*H.pylori* enfeksiyonunda çoğu hastada belirgin bir komplikasyon görülmemekle birlikte, bazı hastalarda kronik aktif gastrit gelişebilmektedir. Bu durum bazı kökenlerin diğerlerine göre daha virulan olmasından kaynaklanmaktadır ve *cagA* geninde kodlanan oldukça immünojenik olan CagA proteininin varlığı ile bağlantılıdır. Virülans ile güçlü ilişkisi olan sitotoksin kodlayan *cagA* geni, *cagPAI*'de yer almaktadır ve bu kökenler Tip I köken olarak adlandırılmaktadır. *cagPAI* taşıyan kökenlerin şiddetli gastrik mukozal enflamasyon, peptik ülser ve gastrik kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (11,15,29,30). *cagPAI* ayrıca konak hücrenin içine CagA proteini ve peptidoglikanın aktarılmasını sağlayan moleküler bir şırınga görevi olan Tip-IV sekresyon sistemini (T4SS) kodlamaktadır. T4SS ve konak hücre etkileşimi sonucunda epitel hücrelerinden proenflamatuvar sitokinlerin ve enflamasyonun indüklendiği, ülser oluşumu ve gastrik karsinogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (15,31). Yine *cagPAI*'de kodlanan ve *cagA*'nın gastrik epitele translokasyonu için gerekli olan *cagL*'nin, gastrik kanser gelişmesinde major risk faktör olarak değerlendirilen hipergastrinemiye neden olduğu gösterilmiştir (32).

#### **cagA/EPIYA ve patogenezdaki mekanizma**

CagA proteini, *H.pylori* gastrik epitel hücresiyle temas ettikten sonra T4SS ile hücreye transfer edilerek Src kinazlar tarafından fosforile edilmektedir. Ardından fosforile olmuş CagA hücre sinyal molekülü olan sitoplazmik Src homoloji 2 fosfatazın (SHP-2) Src homoloji 2 (SH2) domainine bağlanarak oluşan CagA-SHP-2 kompleksi hücre sinyal sistemini bozmaktadır ve bunun sonucunda da epitel hücrelerinin büyümesi, saçılması ve farklılaşması gibi morfolojik değişimler gerçekleşerek konak hücre iskeletindeki yeni yapılanmalarla gastrik epitel hücrelerinde sinekkuşu fenotip (hummingbird) oluşmasıyla atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye dönüşüm olmaktadır. Bu süreç *H.pylori*'nin patogenezinin ve karsinogenezinin en önemli mekanizmasıdır (11,29,33).

*cagA* geninin 3' ucunda yer alan yapısal olarak glutamin-izolösin-prolin-tirozin-alanin'den oluşan EPIYA motifi olarak tanımlanan dizi gastrik kanser ilişkisinde oldukça önemli bir role sahiptir. CagA proteininin konak hücreye girmesiyle gerçekleşen ve gastrik kanser için zemin oluşturan hücresel değişikliklerin başlamasında gerekli olan fosforilasyon, EPIYA motifinde yer alan tirozinde gerçekleşmektedir (11,32).

CagA proteini tirozin fosforilasyonu yolu dışında fosforilasyonundan bağımsız bir şekilde de hücre fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu yolda; apikal kavşakları ve hücre-hücre temasını bozarak normal epitel hücre yapısını yok etmekte, aynı zamanda IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinleri indükleyen NF-kB'yi aktive etmektedir (29,32).

#### **cagA/EPIYA Coğrafik Dağılım**

*cagA* geni; enflamasyon artışı, hücre iskelet değişiklikleri ve farklılaşması, metaplazi ile ilişkilendirilirken Doğu Asya ülkelerindeki *cagA+* kökenler atrofik gastrit ve gastrik kanser için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Batı toplumlarında ise, Doğu toplumları kadar olmasa da *cagA+* kökenlerin peptik ülser veya gastrik kanser riski yüksektir (29). Doğu Asya ülkelerindeki CagA proteininin (EPIYA segmenti ile ilişkili olarak) SHP-2 bağlama ve konak hücredeki morfolojik değişiklikleri indüklemeye yeteneği Batı kökenlerindeki CagA proteininden oldukça yüksektir ve coğrafi bölgeler arasındaki

gastrik kanser sıklığındaki büyük farkın Doğu Asya ve Batı tip CagA proteinlerinin bu özelliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (32,34).

*cagA* geninde EPIYA motifinin bulunduğu bölge amino asit dizilerine göre EPIYA A, B, C ve D segmenti olarak tanımlanmaktadır ve coğrafi konuma göre iki tip CagA proteini vardır. Batı tip CagA; ülkemiz de dahil olmak üzere Avrupa, Amerika, Avustralya ve Afrika'da yaygın olan EPIYA-A, EPIYA-B ve Batı tip CagA'ya özgü EPIYA-C segmentlerini içermektedir (34,35,36). Doğu tip CagA ise; Japonya, Kore ve Çin'de yaygın olan EPIYA-A, EPIYA-B, ve Doğu Asya kökenleri için spesifik olan EPIYA-D segmentlerini içermektedir (35,36). Batı ülkelerindeki *H.pylori* kökenleri arasında EPIYA C segmentlerinin sayıları açısından farklılıklar vardır ve CagA'nın tirozin fosforilasyon miktarı tekrarlayan EPIYA C segmentlerinin sayısı ile direkt ilişkili olarak atrofik gastrit ve gastrik kanser riski açısından önemli bir faktördür (11,33,35,36,37).

#### ***vacA* geni ve önemi**

*vacA* geni tarafından kodlanan VacA proteini, TipV sekresyon sistemi ile sekrete edilerek endositoz yoluyla konak hücreye giren son derece immünojenik bir proteindir ve epitel hücrelerinde büyük vakuolizasyon oluşumunu uyarmaktadır. TipI kökenlerde (özellikle *cagAvacAs1m1* kökenleri) CagA ile birlikte aktif olarak üretilen VacA proteini, peptik ülser ve gastrik kanser patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. VacA proteini epitel hücrelerinde büyük vakuolizasyon ve konak hücrede mitokondri membranında por oluşumuna, konak hücrede apoptozisin indüklenmesine neden olmaktadır (1,10,14,15). Ayrıca VacA proteini gastrik epitel hücreleri arasındaki bağlantıları bozmakta ve T lenfositlerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu engellemektedir (11,15). Son yıllarda VacA'nın T hücreleri üzerindeki indirekt etkisi ile tolerojenik DC'lerin ve Treg'lerin indüklendiği bildirilmiştir (64-4). Bunun dışında VacA proteini otofajiyi bozarak gastrik enflamasyonun indüklenmesinde ve gastrik karsinogeneşte rol almaktadır (1,15,32).

#### ***H.pylori*'ye dönük aşı çalışmaları**

*H.pylori*'ye karşı pek çok sayıda umut verici pre-klinik aşı çalışmaları bildirilmesine karşın, klinik çalışmalar sınırlı sayıda bulunmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle üreaz bazlı aşular, insanlarda sınırlı immünojenite ve yetersiz etkinlik gösterse de az sayıda olguda enfeksiyonun temizlendiği bildirilmiştir. Ayrıca rekombinant CagA, VacA ve HP-NAP proteinlerini içeren faz I klinik aşı çalışmaları mevcuttur. Fakat günümüzde halen *H.pylori*'ye karşı lisanslı bir aşı yoktur (38).

#### ***H.pylori*-ALLERJİK ASTİM ve ATOPI İLİŞKİSİ**

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde çocuklarda astım ve alerjik hastalık prevalansında dikkati çeken bir artış olduğu gibi Türkiye'de de yine gelişmiş ya da gelişmemiş bölgelerde farklılık gözlenmektedir. Ülkemizde ortalama astım prevalansı %4,5 civarında iken Şanlıurfa gibi gelişmemiş bölgelerde ise astım prevalansının %1.6 olduğu bildirilmiştir (39). Atopik hastalıkların yaygınlaşmasında aile yapısının küçülmesi, ailede genç bireyler arasında çapraz enfeksiyonların azalması, ev içi konforda iyileşmeler ve kişisel temizlik standartlarında yükselmeler gibi faktörler rol almaktadır. Aynı zamanda modern aşuların kullanımı ve aşırı hijyenik koşullarda yaşama bağlı olarak mikroorganizmalarla temasın azalması sonucunda immün sistemin gelişmesinde önemli rolü olan endotoksinler ile temas ortadan kalkmakta ve dolayısıyla temas eksikliğine bağlı olarak immün sistem gelişimini tamamlayamayarak immün tolerans sağlanamamaktadır (40). Bunun sonucunda da astım ve diğer alerjik hastalıklarda artış gözlenmektedir.

Enfeksiyöz hastalıklar ve alerjik hastalıklar arasındaki ters ilişki Hijyen Hipotezi ile açıklanabilmektedir ve buna göre erken çocukluk döneminde mikrobiyal antijenler immün sistemin normal olarak olgunlaşması ve Treg gelişmesi için gereklidir (41). Nitekim hijyen hipotezinde; son yıllarda artan astım ve alerjik hastalıkların prevalansının sadece genetik faktörlerle veya tanısız parametrelerin gelişmesiyle ilişkili olmadığı, aynı zamanda çevresel faktörlerin, özellikle de iyileşen yaşam şartlarının ve buna bağlı olarak yaşamın erken döneminde mikroorganizma-konak ilişkisinin immün yanıtı yön verdiği irdelenmektedir. Özellikle yaşamın erken döneminde geçirilen enfeksiyonlara

karşı oluşan immün yanıtta rol alan TRL'lerin, ayrıca enflamatuvar yanıtın kontrolünde ve yabancı antijenlerle temasdan sonra toleransın gelişiminde rol alan Treg hücrelerinin bulunması ile hijyen hipotezinin önemi artmıştır (42).

### Hijyen Hipotezinin Mekanizması

Hijyen hipotezinin temel mekanizması, Th1 veya Th2 yönünde gelişen immün yanıtı dayanmaktadır. Th2 baskınlığı; gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında bulunurken, Th1 baskınlığı ise bu süreçten sonra gelişmektedir. Bebekler doğumda Th2 yanıtı baskın olarak doğmaktadır ve doğumdan sonra Th1 yanıtını uyaran çeşitli enfeksiyonlarla immün yanıt Th1'e doğru kaymakta bu dönüşüm yaklaşık 5 yaş civarında olmaktadır. Dolayısıyla çocukluk çağında Th2 yanıtının etkinliği ve Th1 yanıtının baskılanmasına bağlı olarak astım ve alerjik hastalıklar gelişirken, çocukluk çağında gelişen Th1 yanıtı etkinliği ve Th2 yanıtının baskılanmasına bağlı olarak da astım ve alerjik hastalıklar gelişmemektedir. Hijyen hipotezinde enfeksiyon-atopi ilişkisinde farklı enfeksiyonlar ve atopiye dayalı epidemiyolojik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Solunum yolu enflamasyonu ile ilgili deneysel modellenmiş çeşitli çalışmalarda, influenza virüsleri ve helmintler gibi çeşitli viral ve parazitik patojenlerin astım ve alerjiden korunmada rol aldığı bildirilmiştir (9,43). Benzer şekilde *H.pylori* enfeksiyonu ile astım ve diğer alerjik hastalıklar arasında ters bir ilişki olduğu epidemiyolojik pek çok çalışmada vurgulanmış, ayrıca deneysel hayvan modellerinde de enfeksiyonun astım ve enflamatuvar barsak hastalıklarına karşı koruyucu etkisi olduğu doğrulanmıştır (44,45).

### HP-NAP ve alerjik astım/atopi'deki rolü

CagA+ *H.pylori* enfeksiyonları ile alerjik hastalıklar arasındaki negatif korelasyonu vurgulayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ovalbümin ile alerjik astım geliştirilen farelerde HP-NAP proteininin mukozal veya sistemik uygulanmasıyla toll-like reseptörü 2(TLR-2)'nin agonistik ligasyonu sonucu bronşiyal enflamasyonun inhibe olduğu gösterilmiştir. Codolo ve ark.(46) çalışmalarında HP-NAP'nin akciğerde eozinofiliyi ayrıca bronşiyal sıvıda IL-4, IL-5 ve GM-CSF'ü azalttığı, dolayısıyla HP-NAP'ın alerji sıklığını azaltmada bir role sahip olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca HP-NAP ile alerjik astımlı hastanın T hücrelerinin kültüründe INF- $\gamma$

üreten Th1 hücrelerinde artış, IL-4 sentezleyen Th2 hücrelerinde azalma ve immün yanıtın Th2 fenotipinden Th1'e dönüştüğü gözlenmiştir (47). *H.pylori* ile enfekte kişilerde enfekte olmayan kişilere göre stimüle olmuş PBMC'in proliferatif ve IFN- $\gamma$  yanıtları azalırken HP-NAP ile lamina propria lenfositlerinin stimülasyonunun ve IL-10 yanıtının arttığı gözlenmiştir (48). Muhtemelen *H.pylori* spesifik virülans faktörlerinin Treg spesifik IL-10 üretimini stimüle etmesi ile astımdan korunma sağladığı düşünülmektedir (41).

### Treg yanıtı ve etkisi

Son yıllarda *H.pylori*'nin immünmodülatör etkisi üzerinde pek çok çalışma bildirilmektedir. *H.pylori* ile enfekte peptik ülserli hastalar ve asemptomatik hastalarla yapılan bir çalışmada peptik ülserli hastalarda daha belirgin olarak Th1 ve Th2 yanıtı gözlenirken, asemptomatik hastalarda ise Treg yanıtının baskın olduğu gözlenmiştir (49). *H.pylori* ile enfekte bireylerde astım, egzama, alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların % 30 daha az görüldüğü bildirilirken, allerjen kaynaklı solunum aşırı duyarlılığı olan astımlı fare modellerinde neonatal dönemdeki *H.pylori* enfeksiyonunun erişkin dönemde daha az belirgin hastalığa neden olmasıyla koruyucu etkisi gösterilmiştir (45,50). Bu etki enfekte farelerin akciğerlerinde süpresif Treg'lerin birikimi vepatojenik efektör T-hücre yanıtının engellenmesi ile olabilmektedir. Treg'lerdeki yok olma korunmayı ortadan kaldırmakta ve enfekte donörlerden naif alıcılara Treg'lerin transferi korunmanın transferi için yeterli olmaktadır (45). Ayrıca, *H.pylori* ile enfekte edilmiş hayvanlarda semi-matur DC'lerin akciğer infiltrasyonu gözlenmiştir. Enfeksiyon sırasında üretilen Treg'lerin, DC'lerin semi-matur fazda kalmasına neden olarak korunmayı sağladığı düşünülmektedir (41).

IL-10 eksprese eden Treg'lerin asemptomatik hastalarda peptik ülserli hastalara oranla daha çok miktarda olduğu bildirilirken yoğun bakteri kolonizasyonunda daha yüksek düzeylerde IL-10 ekspresyonuyla mukozal IL-10 seviyesinin bakteri yoğunluğu ile korele olduğu belirtilmiştir (49). Aynı zamanda, orta seviyede gastriti olan *H.pylori* ile enfekte çocuklarda şiddetli gastriti olan yetişkinlere göre gastrik mukozada daha çok sayıda Treg'ler ve daha yüksek seviyelerde IL-10 ve TGF- $\beta$  saptandığı bildirilmiştir (51). Treg'ler ve Treg kaynaklı

sitokinler persistan *H.pylori* enfeksiyonuna neden olurken *H.pylori*'nin immünmodülatör etkisini de sağlamaktadır. IL-10<sup>-/-</sup> farelerde kuvvetli Th1 yanıtı kaynaklı gastrit gelişmesiyle birlikte *Helicobacter* enfeksiyonunun tamamen ortadan kaldırıldığı, dolayısıyla IL-10 ve persistan enfeksiyon arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (52). Nitekim Sayı ve ark. 2011(53) yılında, *Helicobacter* ile enfekte farelerde Treg'lerin ortadan kaldırılmasıyla *Helicobacter* kaynaklı kolonizasyonda ve gastritte ciddi bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda foxp3-DTR-transgenik fare modellerinde de Treg'lerin ortadan kaldırılmasının enfeksiyonun klirensi ve şiddetli gastrit ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Ayrıca TGF- $\beta$  bağımsız naif Treg'lerin aksine TGF- $\beta$  bağımlı indüklenebilir Treg'lerin persistansda ve *H.pylori* spesifik immünmodülasyonda belirgin olarak rol aldığı gösterilmiştir (54).

#### **Tolerojenik DC ve önemi**

Zayıf immünojenik DC'ler anerjinin indüksiyonu, otoreaktif T hücrelerinin delesyonu ve indüklenebilir Treg'lerin farklılaşması yoluyla immün toleransı başlatmaktadır. Indüklenebilir Treg'ler tolerojenik DH tarafından üretilmektedir ve bu hücreler naif T hücrelerini ko-stimülatör veya sitokinlerin yokluğunda antijen sunumu yoluyla FoxP3<sup>+</sup> Treg'lere dönüştürmektedir (41). Buna bağlı olarak *H.pylori* spesifik immün toleransta DC çok önemli rol almaktadır. Nitekim DC'lerin tükenmesinin; Treg'lerin tükenmesiyle koruyucu immünitinin bozulmasına sebep olduğu ayrıca enfeksiyonun sınırlandırılmasını ve T hücre infiltrasyonunu artırdığı, kronik gastrite neden olduğu ve toleransın ortadan kalkması için yeterli olduğu gözlenmiştir (55).

#### **Allerjik Astım ve Atopiden Korunmada *H.pylori* Kaynaklı Aşı Çözüm Olabilir mi?**

Bugün seroepidemiolojik ve hayvan deneyleriyle bunu söylemek için çok erkendir, ancak astım ve diğer allerjik hastalıkların oluşmasını önleyici veya yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için *H.pylori*'nin immüntoleran özelliklerinden yararlanılması gerektiği çok açıktır. 'Tolerising vaccination' kavramıyla enfeksiyondan bağımsız stratejiler kapsamında tanımlanan *H.pylori* enfeksiyonlarının özellikle HP-NAP molekülü ile yapılan deneysel hayvan çalışmaları bu amaç doğrultusunda umut verici gözükmekte ancak insanlığın yararına kullanım için pek çok yeni

çalışmaya ve zamana ihtiyacı olduğu görülmektedir. Üstelik terazinin zarar tarafındaki *H.pylori*'nin toplum sağlığındaki özelliği üzerindeki etkileri (özellikle 1. derece gastrik karsinojen kabul edilmesi) gözönüne alındığında bakterinin eradikasyonu mu yoksa immün toleran özelliğinden yararlanarak aşı geliştirilmesi mi? sorusu da yanıtını aradığı bir gerçektir.

#### **SONUÇ**

Sonuç olarak; hem konağa, hem çevresel faktörlere, hem de bakteriyel virülans faktörlere bağlı olarak gelişen *H.pylori*'nin patogenezinin bilinmeyen noktaları yapılan pek çok çalışma ile açıklığa kavuşmaya başlamışken, astım ve allerjik hastalıklardan korunmaya dayanan yararlı yönünü de öne çıkmaktadır. Bilimsel açıdan 'Hijyen Hipotezi'ne dayanan birçokepidemiolojik ve deneysel çalışmada astım ve allerjik hastalıkların engellendiği gösterilirken, karşıt çalışmalar ve düşünceler de mevcuttur. *H.pylori*-konak ilişkisinde; gerek neden olduğu primer hastalıklar, özellikle gastrik karsinoma, gerekse komplikatif hastalıkların oluşumunda ciddi rol alan immünpatogenez süreci ile haklı olarak, uluslararası literatürün zirvesine parlak ancak kötü şöhretiyle oturan (kendisini bulan ve babası sayılan kişiyi bile hasta yapacak kadar vefasız, ama nobel ödülü kazandıracak kadar da vefalı) *H.pylori* oldukça önemli bir patojen iken, aynı zamanda bu süreçte immün yanıt üzerindeki modülatör etkisi ile göreceli olarak yararlı bir bakteri gibi de karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar *H.pylori*'nin zararlı yönüne dönük yapılan pek çok araştırma ile çok mesafe alınmış olsa da, *H.pylori*'nin ileri sürülen yararlı yönüne ilişkin halen yeni, geniş serili ve özellikle kohort temelli çalışmalara ihtiyaç vardır ki ancak bu çalışmalardan elde edilecek veriler ile *H.pylori*'nin yararlı olan yönü ile mi yoksa mevcut verilere dayalı zararlı yönü ile mi değerlendirileceği ve hangi yönünün (özellikle yarar) dikkate alınmasının gerektiğini önümüzdeki yılların daha net göstereceği kanaatindeyiz.



**KAYNAKLAR**

1. Kalali B, Mejías-Luque R, Javaheri A, Gerhard M. *H. pylori* virulence factors: influence on immune system and pathology. *Mediators Inflamm* 2014;2014: 426309. Epub 2014 Jan 21.
2. Atherton JC. The Pathogenesis of *H. pylori* Induced Gastro-Duodenal Diseases. *Annu Rev Pathol* 2006;1: 63-96.
3. Şimşek İ, Binicier Ö. *Helicobacter pylori*. İç Hastalıkları Dergisi 2011;18: 13-26.
4. Globocan 2012. Erişim tarihi: 26 Mayıs 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Erişim Tarihi: 26 Mayıs 2014. Available from: <http://kanser.gov.tr/>
6. Ebert CS Jr, Pillsbury HC 3rd. Epidemiology of allergy. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44(3):537-48.
7. Türk Toraks Derneği. Erişim Tarihi: 26 Mayıs 2014. Available from: <http://www.toraks.org.tr>
8. Oertli M, Müller A. *Helicobacter pylori* targets dendritic cells to induce immune tolerance, promote persistence and confer protection against allergic asthma. *Gut Microbes* 2012;3(6): 566-71.
9. van Rijt LS, van Kessel CH, Boogaard I, Lambrecht BN. Respiratory viral infections and asthma pathogenesis: a critical role for dendritic cells? *J Clin Virol* 2005;34(3): 161-9.
10. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13(1): 2-9.
11. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3): 449-90.
12. Jung SW, Sugimoto M, Shiota S, Graham DY, Yamaoka Y. The intact dupA cluster is a more reliable *Helicobacter pylori* virulence marker than dupA alone. *Infect Immun* 2012;80(1): 381-7.
13. Kılıçarslan H, Kalyon S, Yenice N. Peptik Ülser Etyopatogenezi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2011;27(2): 65-69.
14. Carrasco G, Corvalan AH. *Helicobacter pylori*-Induced Chronic Gastritis and Assessing Risks for Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013: 393015. Epub 2013 Jul 29.
15. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014;345(2): 196-202.
16. Demiray M, Manavoğlu O. *Helicobacter pylori* ve Gastrik Karsinogenez. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;29(2): 29-33.
17. Figueiredo C, Garcia-Gonzalez MA, Machado JC. Molecular pathogenesis of gastric cancer. *Helicobacter* 2013;18(1): 28-33.
18. Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL, Zhang SL, McPherson JR, Tao J, et al. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet* 2012;44(5): 570-4.
19. Zouridis H, Deng N, Ivanova T, Zhu Y, Wong B, Huang D, et al. Methylation subtypes and large-scale epigenetic alterations in gastric cancer. *Sci Transl Med* 2012;4(156): 156ra140.
20. Lu XX, Yu JL, Ying LS, Han J, Wang S, Yu QM, et al. Stepwise cumulation of RUNX3 methylation mediated by *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinoma progression. *Cancer* 2012;118(22): 5507-17. Epub 2012 May 10.
21. Song MY, Pan KF, Su HJ, Zhang L, Ma JL, Li JY, et al. Identification of serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for early detection of gastric cancer. *PLoS One* 2012;7(3): e33608. Epub 2012 Mar 14.
22. Yan Z, Xiong Y, Xu W, Gao J, Cheng Y, Wang Z, et al. Identification of hsa-miR-335 as a prognostic signature in gastric cancer. *PLoS One* 2012;7(7): e40037. Epub 2012 Jul 3.

23. Chakravorty M, Ghosh A, Choudhury A, Santra A, Hembrum J, Roychoudhury S. Interaction between IL1B gene promoter polymorphisms in determining susceptibility to *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer. *Hum Mutat* 2006;27(5): 411-9.
24. Erzin Y, Koksall V, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, et al. Role of host interleukin 1beta gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in clinical outcomes in *Helicobacter pylori*-positive Turkish patients with dyspepsia. *J Gastroenterol* 2008;43(9): 705-10.
25. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Belluco C, Falda A, Fogar P, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome. *Cytokine*. 2005;29(4): 141-52.
26. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(22): 12778-83.
27. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(13): 7533-8.
28. Tünger Ö. *Helicobacter pylori* İnfeksiyonları. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22(2): 107-115.
29. Lamb A, Chen LF. Role of the *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in the development of gastric cancer. *J Cell Biochem* 2013;114(3): 491-7.
30. McClain MS, Shaffer CL, Israel DA, Peek RM Jr, Cover TL. Genome sequence analysis of *Helicobacter pylori* strains associated with gastric ulceration and gastric cancer. *BMC Genomics* 2009;10: 3.
31. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 2008;10(8): 1573-81.
32. Cid TP, Fernández MC, Benito Martínez S, Jones NL. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013;18(1): 12-7.
33. Sicinschi LA, Correa P, Peek RM, Camargo MC, Piazuelo MB, Romero-Gallo J, et al. CagA C-terminal variations in *Helicobacter pylori* strains from Colombian patients with gastric precancerous lesions. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(4): 369-78.
34. Fock KM, Ang TL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(3): 479-86.
35. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2009;44(4): 239-48.
36. Argent RH, Hale JL, El-Omar EM, Atherton JC. Differences in *Helicobacter pylori* CagA tyrosine phosphorylation motif patterns between western and East Asian strains, and influences on interleukin-8 secretion. *J Med Microbiol* 2008;57(9): 1062-7.
37. Salih BA, Bolek BK, Arikan S. DNA sequence analysis of cagA 3' motifs of *Helicobacter pylori* strains from patients with peptic ulcer diseases. *J Med Microbiol* 2010;59(2): 144-8.
38. Stein M, Ruggiero P, Rappuoli R, Bagnoli F. *Helicobacter pylori* CagA: From Pathogenic Mechanisms to Its Use as an Anti-Cancer Vaccine. *Front Immunol* 2013;4: 328.
39. Elif Köse, Özlem Yazıcıoğlu Moçin. Şanlıurfa Kırsalı 20-44 Yaş Arası Erişkinlerde Astım ve Alerjik Semptom Prevalansı. *Solunum Dergisi* *Solunum* 2010;12(3): 134–138.
40. Rook GA, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 1998;19(3): 113-6.
41. Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against and chronic inflammatory disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:10 eCollection 2012
42. Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respir Res* 2001;2(3): 129-32.

43. Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2005;202(9): 1199-212.
44. Śladek M, Jedynek-Wasowicz U, Wedrychowicz A, Kowalska-Duplaga K, Pieczarkowski S, Fyderek K. The low prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in newly diagnosed inflammatory bowel disease children and adolescent. *Przegl Lek* 2007; 64(3): 65-7.
45. 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.
46. Codolo G, Mazzi P, Amedei A, Del Prete G, Berton G, D'Elis MM, et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* down-modulates Th2 inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. *Cell Microbiol* 2008;10(11): 2355-63.
47. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008;57(5): 561-7.
48. Windle HJ, Ang YS, Athie-Morales V, McManus R, Kelleher D. Human peripheral and gastric lymphocyte responses to *Helicobacter pylori* NapA and AphC differ in infected and uninfected individuals. *Gut* 2005;54(1): 25-32.
49. Robinson K, Kenefeck 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(10): 1375-85.
50. 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(6): 637-40.
51. Harris PR, Wright SW, Serrano C, Riera F, Duarte I, Torres J, et al. *Helicobacter pylori* gastritis in children is associated with a regulatory T-cell response. *Gastroenterology* 2008;134(2): 491-9.
52. Ismail HF, Fick P, Zhang J, Lynch RG, Berg DJ. Depletion of neutrophils in IL-10(-/-) mice delays clearance of gastric *Helicobacter* infection and decreases the Th1 immune response to *Helicobacter*. *J Immunol* 2003;170(7): 3782-9.
53. Sayi A, Kohler E, Toller IM, Flavell RA, Müller W, Roers A, et al. TLR-2-activated B cells suppress *Helicobacter*-induced preneoplastic gastric immunopathology by inducing T regulatory-1 cells. *J Immunol* 2011;186(2): 878-90.
54. Arnold IC, Lee JY, Amieva MR, Roers A, Flavell RA, Sparwasser T, et al. Tolerance rather than immunity protects from *Helicobacter pylori*-induced gastric preneoplasia. *Gastroenterology* 2011;140(1): 199-209.
55. Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, Engler DB, Arnold IC, et al. DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection. *J Clin Invest* 2012;122(3): 1082-96.

