

Helicobacter Pylori Enfeksiyonu ve Sindirim Sistemi Dışı Hastalıklar

HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND EXTRADIGESTIVE DISEASES

Hulusi ATMACA*, Cem ŞAHAN*

* Uz.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, SAMSUN

Özet

Son zamanlarda yapılan çalışmalar; kardiyovasküler, immünolojik ve diğer bazı patolojiler gibi sindirim sistemi dışı hastalıklarla *Helicobacter pylori* arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Özellikle iskemik kalp hastalarında daha yüksek *H.pylori* enfeksiyonu prevalansı bildirilmiştir, ayrıca *H.pylori* ile bazı otoimmün hastalıklar arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Bundan başka, yeni çalışmalar *H.pylori* enfeksiyonu ile diğer çeşitli patolojiler arasında da bir ilişki olduğunu göstermiştir, bunlar; demir eksikliği anemisi, karaciğer ve safra yolu hastalıkları, deri hastalıkları ve romatoid hastalıklardır. Eğer doğrulanırsa, bu bulgular sindirim sistemi dışı hastalıklarla ilgili tanı ve tedavi yaklaşımlarını değiştirebilir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*,
Sindirim sistemi dışı hastalıklar,
İmmünolojik hastalıklar,
Otoimmün hastalıklar,
Kardiyovasküler hastalıklar,
Karaciğer hastalıkları

T Klin Gastroenterohepatol 2001, 12:194-203

Summary

Recent studies have suggested an association of *Helicobacter pylori* infection and extradigestive diseases, such as cardiovascular, immunological, and various other pathologies. In particular, a higher prevalence of *H. pylori* infection in patients affected by ischaemic heart disease has been described and there is growing evidence for an association between *H. pylori* and some autoimmune diseases. Moreover, recent studies have shown also an association of *H.pylori* infection and a miscellaneous of other pathologies, including; iron deficiency anemia, liver and biliary tract diseases, skin disease, and rheumatoid diseases. If confirmed, this findings could revise the diagnostic and therapeutic approach of extradigestive diseases.

Key Words: *Helicobacter pylori*,
Extradigestive diseases,
Immunological diseases,
Autoimmune diseases,
Cardiovascular diseases,
Liver diseases

T Klin J Gastroenterohepatol 2001, 12:194-203

Helicobacter pylori'nin Kısa Tarihçesi ve Bazı Özellikleri

Bizzozera'nın 1893 yılında bir çok hayvanın midesinde spiral organizmaların varlığını, bildirmesiyle başlayan *Helicobacter Pylori* (Hp)'nin serüveni 1975'de Howard Steer'in bu bakterinin elektron mikrograflarını yayınlaması ve 1982'de Marshall ve Warren'in kültürde üretmesi ile tekrar

Geliş Tarihi: 15.09.2000

Yazışma Adresi: Dr.Hulusi ATMACA
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD
ZONGULDAK

alevlendi (1). Bu bakterinin peptik ülser ile ilişkisi 114 enfekte hasta üzerinde 1985 yılında Marshall tarafından doğrulandı (2). Daha sonra 1989 yılında ilk adı olan *Campylobacter pyloridis* ismi terk edilerek *Helicobacter pylori* adı verildi. 1994 yılında Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı tarafından I. grup karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (3).

H.pylori mide epitelini örten mukus tabakasına yerleşir ve adezyon pedestalleri ile epitele tutunur. Bu tutunmada intestinalde bulunmayan gastrik reseptörler rol oynar. Bakterinin bir çok patojen faktörü mevcuttur. Bu patojen faktörleri ve konak cevabı etkileşimi, sistemik enflamatuvar cevabı etkileyerek, son zamanlarda üzerinde çok durulan

Helicobacter pylori'nin sindirim sistemi dışı hastalıklarında olan şüpheli etkisine neden olur (4).

Patogenetik Faktörler

Hareketlilik, üreaz üretimi, adezyon, sitotoksin ilişkili gen (CagA), vakuol oluşturan sitotoksin (VacA) ve lipopolisakkarid komponent bakterinin patogeneğinde önemli rol oynar (5).

Diğer bazı hareketsiz suşların konakta kolonize olamamasının gözlenmesi, *H.pylori*'nin kolonizasyon ve enfeksiyonunun devamı için flagella hareketliliğinin mutlak gerekli olduğunu ortaya koymuştur. *H.pylori* üreaz üreten bir bakteridir. Üreaz bakterinin stoplazmasında bulunan bir enzimdir. Bazı bakterilerin otolizi ile söz konusu enzimin salındığı ve öteki canlı bakterilerin yüzeyine adsorbe olduğu gözlenmiştir. Üreaz enzimi üreyi amonyağa çevirerek bakteri çevresinde bazik bir ortam yaratır. Bu bazik ortam bakterilerin canlılığını sürdürmesini sağlar. Amonyanın ayrıca hücre kültürlerinin üzerine toksik etkisi gösterilmiştir (5).

CagA tarafından kodlanan CagA proteini, CagA pozitif suşlarla ilişkili virülans artışına neden olur. Gen pozitif suşlarla enfekte hastalarda gen negatif suşlara sahip hastalara göre düedonum ülseri, gastrik atrofi, intestinal metaplazi, mide kanseri ve lenfoması daha sık görülür (5,6).

Vakuol oluşturan sitotoksin (VacA)'i üreten *H.pylori* suşları başta peptik ülser olmak üzere hastalıklardaki patojenite ile ilişkilidir. Temel olarak bu sitotoksin epitel hücresi hasarından sorumludur (5).

H.pylori lipopolisakkaridinin lipid A bileşiminde fosforilasyon ve osilasyon azlığı nedeni ile immünolojik etkinliği zayıftır. Bu özellik *H.pylori*'nin etkili bir bağışıklık yanıtı uyarmasından kısmen sorumlu olabilir (7,8). Bazı *H.pylori* suşlarındaki lipopolisakkaritlerin O polisakkarid zincirleri gastrik mukozadaki Lewis x ve Lewis y kan grubu antijenlerini taklid edebilirler (9). Bu özellik, özellikle gastritte, antikorların gastrik glikoprotein hedeflerini tanıyarak otoimmün enflamasyona yol açan bir bağışıklık yanıtını uyurabilir (10).

H.pylori'nin ısı şok proteinleri (HspA ve HspB), bir çok çevresel strese yanıt olarak üretim-

leri artan ve bakterinin hayatta kalmasına yardımcı olan, ayrıca otoimmünitede de rol alan temel proteinlerdir (11,12).

H.pylori ve Sindirim Sistemi Dışı Hastalıklar

Daha önce, enfeksiyon kaynaklı olmadığı bilinen ya da bazı idiyopatik hastalıklarda çeşitli viral ya da bakteriyel ajanların etyolojilerinde rol oynayabileceğine dair bir çok araştırma yapılmıştır. Özellikle klamidya ve herpes virüsleri ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişkinin varlığına dikkat çekilmiştir. Ayrıca uzun süreden beri enfeksiyonların vaskülit ya da idiyopatik otoimmün hastalıklara yol açtığı kabul edilmektedir. Bazı araştırmacılar bu gözlemlere dayanarak, *H.pylori* enfeksiyonunun kalp-damar sistemi, deri, bağışıklık sistemi ve çeşitli başka hastalıklar gibi, sindirim sistemi dışı hastalıklardaki olası rolünü araştırmışlardır (13) (Tablo 1).

Kardiyovasküler Hastalıklar

İlk kez 1970'lerde kuş herpesvirüsü ile deneysel yolla enfekte edilen steril tavuklarda insandaki ateroskleroza benzeyen arter hastalığı oluştuğu

Tablo 1. *H.pylori*'nin ilişkili olduğu düşünülen sindirim sistemi dışı hastalıklar

Kardiyovasküler Hastalıklar
Koroner Kalp Hastalığı (KKH)
Primer Raynaud Fenomeni
Migren
İmmünolojik Hastalıklar
Otoimmün Hastalıklar
Allerji ve Deri hastalıkları
İdiyopatik kronik ürtiker
Atopik dermatit
Alopesia areata
Akne rozacea
Karaciğer Hastalıkları
Hepatit
Siroz
Safra Yolu Hastalıkları
Romatizmal Hastalıklar
Anemi
Demir Eksikliği Anemisi
Vitamin B12 Eksikliği
Çocuklarda Büyüme Hızında Yavaşlama
Ani Bebek Ölümü Sendromu
Diğer Hastalıklar

gösterildi(14). O zamandan bu yana insan koroner kalp hastalığı (KKH) ile belirli gram-negatif bakteriler (*H.pylori* ve *Chlamydia pneumoniae*), belirli herpes virüsleri (özellikle sitomegalovirüs) ve ağır periodontik hastalık veya diş kaybı gibi kronik diş enfeksiyonları arasında ilişki olduğu bildirildi (13).

Enfeksiyonlar ile KKH arasındaki akut (plak parçalanmasını arttıran) veya kronik (plak gelişmesini arttıran) etkiyi gösteren bir çok potansiyel nedensel mekanizma vardır (Şekil 1). Bunlardan bazıları; enfeksiyöz ajanların arter duvarında oluşturduğu endotel hasarı veya disfonksiyonu, düz kas proliferasyonu ve lokal enflamasyondur. Ancak çoğunda kronik enflamasyon, çapraz reaksiyona giren antikolar ve bilinen veya şüphelenilen kardiyovasküler risk faktörlerinde (lipidler, pıhtılaşma proteinleri, oksidatif metabolitler veya homosistein) değişikliklerin dolaşımında gösterdiği dolaylı etkiler söz konusudur (13).

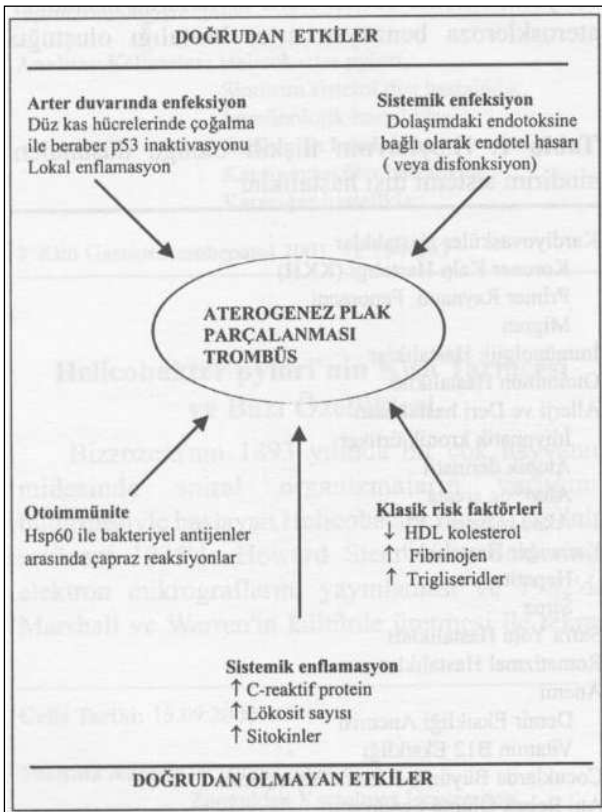
Bazı *H.pylori* seropozitif bireylerde enflamasyon markerlerinden bazılarının (fibrinojen, C-

reaktif protein ve lökositler) sayısının veya plazmadaki konsantrasyonunun yüksek olduğu ve bu bireylerin damar hastalığı açısından yüksek risk altında oldukları bildirildi. Ancak geniş çaplı çalışmalarda - en azından fibrinojen için- *H.pylori* enfeksiyonu ile bu tip bağlantılar bulunamadı ve trigliserid ile olan zayıf korelasyonlar ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) dışında *H.pylori* ile diğer vasküler risk faktörleri arasında hiçbir ilişki saptanmadı (15).

Xu ve Wick, endotelial bir antijen olan endojen ısı şoku 60 proteinine (hsp 60) yönelik otoimmün reaksiyonların aterogenezi tetiklediğini öne sürdüler(16). *H.pylori* hsp 60'a benzeyen alt ünitelere sahiptir ve şu anda *H. Pylori* enfeksiyonu ile hsp 60'a verilen immün yanıt arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı araştırılmaktadır (16).

Mide mukozasında *H.pylori* enfeksiyonu, mukozaya ve altına polimorf çekirdekli lökosit gelmesinden sorumludur. Bu enflamatuvar hücreler etkinleştiklerinde çok miktarda proenflamatuvar sitokin üretirler. Mendall'ın yaptığı çalışmada KKH bulunanlarda, serumda bazı sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α) düzeylerinde yükselme ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında kesin bir ilişki saptanmıştır (17). Bu bulgu, sitokinlerin koroner arter hastalığı patogenezinde doğrudan rol oynadığını açıkça göstermektedir (13).

Elizalde ve arkadaşları tarafından tanımlanan *H.pylori* enfeksiyonu için fare modelinde, *H.pylori* enfeksiyonunun trombosit etkinleşmesini ve agregasyonunu uyardığı gösterilmiştir(18). Bu bulgu, Markus ve Mendall tarafından *H.pylori* ile iskemik serebrovasküler hastalık arasında kurulan ilişkinin açıklamalarından birisi olabilir(19). Özellikle kronik *H.pylori* enfeksiyonunun, iskemik serebrovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu izlenimi edinilmiştir. Toplam 238 hasta ve 119 kontrol vakası incelenmiş, *H. Pylori* seropozitiflik durumunda serebrovasküler hastalık için tahmini görece risk 1.78 (% 95 güven aralığı 1.14-2.77) olarak saptanmıştır. Ultrasonla değerlendirilen karotis darlığı prevalansı, *H.pylori* ile enfekte kişilerde daha yüksek (%27.9'a karşılık %37.3) bulunmuştur. Virülan *H. Pylori* suşları ile KKH arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalarla ilgili olarak, 88 hasta ve 88 kontrolün incelendiği bir çalışmada, KKH bulunan



Şekil 1. Enfeksiyonlar ile damar hastalığı arasındaki bağlantıdaki rol oynayan mekanizmalar.

hastalarda cagA pozitif suş prevalansı %17'ye karşılık %43 ($P<0.0002$) ve düzeltilmiş tahmini görece risk 3.8 (%95 güven aralığı 1.6-9.1) olarak saptanmıştır (20). Yüceyar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 30 KKH olan hasta ve 30 kontrol grubundan oluşan bireyleri cagA suşları ve TNF a düzeyleri açısından incelenmiş ve KKH grubunda H.pylori enfeksiyonu oranı %93.3, kontrol grubunda ise %86.6 saptanmıştır (21). Serum cagA ve TNF-a düzeyleri KKH olan grupta daha yüksek bulunmuştur. KKH grubunda cagA seropozitifliği %67.8, kontrollerde ise %42.3 saptanmıştır ($P=0.021$). Ayrıca bu çalışmada KKH'ında tutulan damar sayısı ile cagA pozitifliği ve TNF-a düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada (22) ise, kronik H.pylori enfeksiyonu ile miyokard enfarktüsü arasındaki ilişkide cagA pozitifliğinin özellikle daha genç bireylerde belirleyici olduğu gösterilmiştir. Hsp 60, endotel hücrelerini ve makrofajları direkt olarak aktive eder. Öte yandan serum hsp 60 düzeyleri ile ateroskleroz arasında güçlü bir korelasyon tespit edildi. Bu nedenle kronik enfeksiyonda hsp60 ile ilişkili ateroskleroz riskinin artabileceği ileri sürülmüştür (23).

Ossei-Gerning'in yaptığı çalışmada, KKH ile H.pylori enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ancak, dolaşımda plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1, von Willebrand faktörü, fibrinojen ve faktör VII düzeyleriyle hiçbir ilişki saptanmamıştır (24).

Markle ve arkadaşları (25), H.pylori enfeksiyonuna folat yetersizliğinin kısmen katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür ve folat yetersizliğinin (homosistein düzeylerinde yükselme sonucunda) daha yüksek iskemik inme ve miyokardiyal olay riski ile ilişkili olduğu belgelenmiştir. Folat alımı, özellikle mide sıvısı pH'ı yükseldiğinde ya da askorbik asit azaldığında düşmektedir. Bu durum kronik H.pylori enfeksiyonu sırasında yeterince belgelenmiştir. Yetersiz folat metionin sentez reaksiyonunu inhibe eder ve sonuçta kan homosistein konsantrasyonu yükselerek endotel hücrelerini zedeler (25).

Bu bulgulara karşın, H.pylori ile KKH arasındaki ilişkiyle ilgili görüşler hala çelişkilidir. 1994 - 1997 yılları arasında yapılan, H.pylori antikör titreleri ile KKH (19 çalışma) veya inme arasındaki

ilişkilerin incelendiği, yaklaşık 2600 olguyu içeren 20 epidemiyolojik çalışmanın analizine göre, örnek büyüklüğü 100 olgu ve 100 kontrolden fazla olan hiçbir çalışmada H.pylori seropozitifliği ile KKH arasında anlamlı bağıntılar bulunamamıştır (15).

Bu çelişkili sonuçların birçok sebebi olabilir. Çalışmalar arasında KKH tanı ölçütleri açısından farklar vardır ve belgelenmiş koroner arter hastalığı bulunan hastalar yalnızca birkaç çalışmada incelenmiştir. Ayrıca, düşük sosyoekonomik durumun hem KKH hem de H.pylori enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, KKH'lı hastalarda sosyal sınıflara göre düzeltme yapılması zorunludur; oysa böyle bir düzeltme yalnızca birkaç çalışmada yapılmıştır. Hastaların coğrafi olarak yerleşimleri, eşzamanlı enfeksiyonlar ya da önceden uygulanmış antimikrobik tedaviler gibi başka özellikler de sonuçların çelişkili bildirilmesinde rol oynayabilir. Sonuç olarak, KKH ile H.pylori arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar yalnızca enine kesitsel tarama çalışmalarına dayanmaktadır. Dolayısıyla, herhangi bir neden-sonuç ilişkisinin saptanması güçtür. Bu tartışma ancak, H.pylori enfeksiyonunun aterogeneze açık bir rol oynadığını gösteren deneysel modeller ya da ileriye dönük ve rastgele yöntemli denemelerle bir çözüme kavuşturulabilecektir (13).

Diğer Vasküler Hastalıklar

Bazı çalışmalarda (26,27) H.pylori enfeksiyonu ile organik vasküler hastalıklar arasında olduğu kadar, primer raynaud fenomeni ve migren gibi işlevsel vasküler bozukluklar arasında da bağıntı bulunduğunu göstermiştir. Özellikle primer Raynaud fenomeni bulunan hastalarda H.pylori prevalansı kontrollerdekinden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca H.pylori eradikasyonundan sonra hem primer Raynaud fenomeninde, hem de migren semptomlarında önemli boyutta iyileşme de bildirilmektedir. Bu ilişkileri açıklamak üzere ileri sürülen mekanizmalar arasında, periferik damarları etkileyebilecek sitokin, prostaglandin, lökotrien ve diğer vazoaaktif maddelerin kronik olarak salıverilmesi sayılabilir (13).

İmmünolojik Hastalıklar

H.pylori'nin mide mukozasında kronik bir immünolojik uyarı ortaya çıkardığı bilinmektedir.

Ancak enfeksiyonlu bütün hastalarda aynı enflamatuvar yanıtlar görülmez. Bu durumu açıklamak için, H.pylori'ye karşı bağışıklık yanıtının düzenlenmesini hem bakteriye hem de konağa ait etmenlerin belirliyor olabileceği ileri sürülmüştür (13). Bu nedenlerle, enfeksiyonun neden olduğu ve gastritten mide kanserine kadar değişen, peptik ülser ve mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoması da dahil, farklı derecelerde mide mukoza hasarı gözlenmektedir. MALT lenfomasının H.pylori tarafından yapılan yüksek düzeyde immünolojik uyarının tipik bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Gastrik MALT lenfomaları dışında mide dışı MALT lenfomaları da bildirilmiş olması ilginçtir. Özellikle H.pylori enfeksiyonunun tedavisinden sonra, tükrük bezlerindeki bir MALT lenfomasının gerileme gösterdiği bildirilmiştir (28). Başka araştırmacılar ise, immünoproliferatif ince barsak hastalığı ve rektum MALT lenfoması bulunan hastalarda böyle sonuçlar bildirmiştir (28-30). Bu bulgular H.pylori'nin mide dışı bölgelerde de bağışıklık yanıtlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

H.pylori enfeksiyonu ve otoimmünite de başka ilgi çekici bir alandır. Özellikle H.pylori'ye bağlı mide mukoza hasarının patogeneğinde, hem mide epitel hücreleri hem de bakteri tarafından salıverilen Lewis x-y antijenleri arasındaki çapraz taklit özelliği aracılığıyla, gastrik otoimmünitenin rol oynadığı izlenimi bulunmaktadır(31). Yeni veriler, H.pylori 'ye karşı monoklonal antikorların yalnızca mide epitel hücreleriyle değil, tükrük bezlerinin duktal hücreleri ve böbrek tubulus hücreleri gibi dokularla da reaksiyona girebileceğini göstermektedir (32).

Figura ve arkadaşları, H.pylori eradikasyonundan sonra iyileşen bir Sjögren sendromu vakası bildirmişlerdir(33). Kısa bir süre önce ise, Henoch-Schönlein purpurası bulunan bir hastada da benzer yönde bir sonuç bildirmişlerdir (34). Çoğu zaman geçirilmiş Campylobacter jejuni enfeksiyonu ile ilişkili olan, motor ve aksonal tutulum bulunan bir grup nörolojik hastalıkta da (akut immün polinöropatiler) H.pylori enfeksiyonunun rol oynamakta olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle C.jejuni lipopolisakaridleri ve mide mukoza 1 gangli-ozidi arasında bulunduğu bilinen moleküller

taklit özelliği, akut immün polinöropatilerin oluşumunda rol oynuyor olabilir ve ayrıca H.pylori enfeksiyonunun bu olguya katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (35).

Daha önce, poliklonal anti H.pylori antikorlarının birçok membranöz nefropati biyopsi örneğinde glomerüler kapiller duvarlarıyla reaksiyona girebildiği gösterilmiş ve bu bulgu, H.pylori'nin membranöz nefropati ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (36). Erişkinlerdeki nefrotik sendrom nedenlerinden en sık rastlanılan olan membranöz nefropatinin çoğu zaman çeşitli mikrobik enfeksiyonların bir komplikasyonu olması da ilgi çekicidir.

Barrio ve arkadaşları (37), gastrik parietal hücre otoantikorları için pozitif tip I diyabetli genç hastalarda H.pylori enfeksiyonu prevalansını, bu otoimmün göstergeler için negatif olan diyabetli yaşlılarına göre çok daha yüksek bulmuştur. Araştırmacılar bu farka dayanarak, otoimmünite ve H.pylori kolonizasyonu arasında nedensel bir ilişki bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Poceco ve arkadaşları (38), H.pylori enfeksiyonu bulunan genç diyabetli hastaların serumlarında inek sütü antikorlarının, enfeksiyon bulunmayan genç diyabetlilerdekinden daha sık saptandığını bildirmişlerdir. Czaja-Bulsa ve Szymanoniz (39), enfeksiyon şifa ile iyileştikten sonra kuşkulananı gıdalara karşı kısmı ya da tam tolerans geliştiğini gözlemlemişlerdir.

Allerji ve Deri Hastalıkları

H.pylori enfeksiyonunun bazı deri hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı eskiden beri bilinmektedir. İdiyopatik kronik ürtikerli hastalarda H.pylori enfeksiyonu prevalansının daha yüksek olduğu (40), H.pylori eradikasyonundan sonra ürtiker semptomlarında anlamlı düzelme bildiren çalışmanın (41) yanısıra H.pylori enfeksiyonu ile kronik ürtiker arasında bir ilişki olmadığını ileri süren bir çalışma da mevcuttur (42). Araştırmacılar enfeksiyon nedeni ile mide damar geçirgenliğinde oluşan dengesizliğin besinlerdeki bazı allerjenlerin daha çok sızmasına yol açarak bazı enfekte hastalarda ürtikere yol açtığını ya da H.pylori enfeksiyonunun oluşturduğu kronik immünolojik uyarının bir neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (41). Yeni bir çalışmada ise H.pylori enfeksiyonu ile atopik

dermatit arasında bir ilişki olabileceği iddia edilmiştir (43). Astma ile H.pylori seroprevalansını konu alan bir çalışmada ise H.pylori seroprevalansının astmatiklerle kontrol grubu arasında belirgin bir fark göstermediği gözlenmiştir (44).

Akne rozasea ve H.pylori arasındaki ilişkiyle ilgili veriler çelişkili olmakla beraber, otoimmün hastalıklarla ilişkili yaygın bir hastalık olan alopecia areatalı hastalarda H.pylori prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (45).

Karaciğer ve Safra Yolu Hastalıkları

Kronik karaciğer hastalığı bulunanlarda kontrollere göre anlamlı ölçüde daha sık H.pylori bulunduğu düşünülmektedir. Sirozlu hastaların 1/3'ünde akut peptik ülser ve non-varisiyel üst gastrointestinal kanama görülmesi yüksek H.pylori prevalansının bir sonucu olabilir. Ponzetto'nun çalışmasında; hepatit B virüs enfeksiyonu ile ilişkili sirozlu 45 hastanın %89'u ve 310 kişinin oluşturduğu kontrol grubunun ise %59'u H.pylori açısından seropozitif (46). Benzer olarak, Siringo'nun (47) çalışmasında da karaciğer sirozu olan hastalarda H.pylori 'ye karşı IgG prevalansı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Bu gözlemler çerçevesinde, H.pylori enfeksiyonunun virüse özgü T lenfosit yardımcı 1 sitokin ve T lenfosit baskılayıcı yanıtlarını azaltma yönünde değiştirerek, eşzamanlı başka bir viral enfeksiyonunun klirensini etkileyebileceğini gösteren yeni geliştirilmiş deneysel hayvan modeli ilgi çekicidir (48). Araştırmacılar bu bulguların, H.pylori enfeksiyonunun insanlardaki başka hastalıklar üzerindeki olası etkileri açısından önemli olduğunu düşündürmektedir. Bugüne kadar toplanan veriler, H.pylori enfeksiyonu ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında bir ilişki olduğunu göstermemiştir. Ancak H.pylori 'nin akut ve kronik viral karaciğer hastalıklarının sonlanımında oynadığı rolün değerlendirilebilmesi için başka çalışmalara gerek vardır.

Karaciğer, mide ve duodenumda etkinleşmiş enflamatuvar hücrelerin ürettiği proinflamatuvar sitokinlerin eriştiği ilk organdır. Özellikle mide mukozasında portal kan akışı tümüyle hepatik sinozoidlere yöneliktir. Dolayısıyla, yüksek konsantrasyonda IL-1, IL-6 ve TNF-a, endotel hücreleri üzerinde adezyon molekülleri ortaya çık-

masını uyarır ve etkinleşmiş lenfositlerin yuvarlanması ve damar dışına çıkması ile sonuçlanır; daha sonra da hücreler hepatositler üzerindeki bir ya da daha fazla özgül antijene karşı silahlanmışsa, karaciğerde hücre hasarına yol açabilir (13).

Fox ve arkadaşları (49) kısa bir süre önce, birkaç helicobacter türünün, en azından karaciğer hücrelerini zedeleme ve hepatite neden olma yeteneğine sahip toksinler üretebilenlerin bazılarının insan safra yolunda yaşayabildiğini göstermişlerdir.

H.pylori 'nin hepatik ensefalopatideki rolünü irdelleyen iki epidemiyolojik çalışmanın sonuçları(50,51), H.pylori ile hepatik ensefalopati arasındaki olası ilişkiyi doğrular niteliktedir. Bilindiği gibi, H.pylori üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyağa çevirmektedir. Bir çalışmada, dekompanse alkolik hepatit ve ensefalopati bulunan hastalarda H.pylori enfeksiyonunun daha sık görüldüğü gösterilmiştir (52). Karaciğer sirozu bulunan hastalarda H.pylori eradikasyonunun amonyak konsantrasyonu üzerindeki etkilerini değerlendiren başka çalışmalarda da , enfeksiyonun eradikasyonundan sonra hem mide sıvısında hem de kanda amonyak düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (53,54).

Romatizmal Hastalıklar

H.pylori 'nin reaktif artritte tetikleyici mikroorganizma olabileceği ileri sürülmüştür(55). Bir çalışmada 31 romatoid artrit tanısı almış hastaların yapılan incelemelerinde; 15'inde H.pylori pozitif ve 16'sında ise negatif bulundu. Enfekte grupta H.pylori eradikasyonu tedavisi verildi. Enfekte olan ve olmayan her iki gruptaki hastaya romatoid artrite yönelik konvansiyonel tedavileri verildi ve 16 aylık izlem boyunca H.pylori eradikasyonu yapılan enfekte hasta grubunda progressif klinik iyileşme görülmesine rağmen enfekte olmayan grupta aynı klinik iyileşme bildirilmedi. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; H.pylori'nin romatoid artrit patogenezinde rol oynayabileceğini ve enfekte romatoid artrit hastalarında H.pylori eradikasyon tedavisinin verilmesi gerektiği düşünülmüştür (56).

Anemi

Yapılan çalışmalar, H.pylori ile demir eksikliği anemisi arasında bir ilişkinin var olabileceğini or-

taya koymuştur. Yaşları 13-15 arasında değişen, daha önce demir eksikliği anemisi tanısı nedeniyle demir tedavisi alan, anemiyi izah edecek herhangi bir neden saptanmayan 6 hastanın hepsinde H.pylori pozitif saptanmıştır. Bu vakalara demir tedavisi verilmeden tek başına uygulanan eradikasyon tedavisi ile demir eksikliği anemisinin düzeldiği görülmüştür (57). Yaşları 30-60 arasında değişen, 2794 (1425 erkek) kişiden oluşan bir çalışmanın sonuçlarına göre; ortalama serum ferritin düzeylerinin H.pylori için seropozitif olan bireylerde, seronegatif olan erkek ve postmenopozal kadınlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (58). H.pylori - demir eksikliği anemisi ilişkisini destekleyen başka gözlemler de vardır (59-61). H.pylori'nin demir eksikliği oluşturma mekanizması bilinmiyor. Fakat gözlemler, H.pylori'nin vücut demirini azaltıcı etkisinin olduğunu göstermektedir ve gastrik mukozadan kan kaybının etken olabileceği ileri sürülen hipotezlerden biridir. Diğer ileri sürülen olası mekanizmalar ise; H.pylori'nin büyümek için demir kullanması, demir bağlayan maddeler (laktoferrin) üretmesi (62) ve H.pylori gastriti ile ilişkili olarak hipoklorhidri nedeniyle demir emilimi bozukluğu (63) sayılabilir.

Vitamin B12 eksikliği genellikle malnutrisyon sonucu gelişir. H.pylori ise gastrik glandlarda atrofiye yol açan kronik süperfisial gastritin başlıca nedenidir. Bu nedenle H.pylori ile kobalamin malabsorbsiyonu arasında nedensel bir ilişkinin var olabileceği düşünülmüştür. Kaptan ve arkadaşlarının (64), vitamin B12 eksikliğinde H.pylori sıklığını araştırmak amacıyla yaptıkları araştırmada; B12 eksikliği ve anemisi olan 138 hastanın %56 (77/138)'sında H.pylori pozitif saptanmış ve tek başına eradikasyon yapılan bu hastaların %40 (31/77)'inde B12 eksikliği ve aneminin düzeldiği gözlenmiştir.

Çocuklarda Büyümede Gecikme ve Ani Bebek Ölümü Sendromu

H.pylori ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda, enfeksiyonun çocuklarda büyüme hızının yavaşlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu konuda da çelişkili veriler mevcuttur. Bir çalışmada (65) H.pylori enfeksiyonu ile büyük çocuklarda büyümede gecikme, olumsuz sosyoekonomik

koşullar ve kalabalık evde yaşama arasında güçlü bir ilişki bulunduğu gösterilirken, başka bir çalışmada hiçbir ilişki bulunamamıştır(66). Bu çelişkili sonuçları, H.pylori enfeksiyonuna ilişkin karıştırıcı etmenler ya da çalışmaya alınan ölçütlerin farklı olması açıklayabilir. Araştırmacılar, arada bir ilişki bulunduğunu ileri sürerek, patojen mekanizma olarak H.pylori'ye ya da yine bu enfeksiyonun neden olabileceği malnütrisyona yanıt olarak kronik sitokin salıverildiği hipotezini geliştirmişlerdir (65).

H.pylori enfeksiyonunun ani bebek ölümü sendromunda rol oynadığı ileri sürülmüştür (67). Özellikle düşük sosyoekonomik düzeyli topluluklara hizmet veren gündüz bakımevlerindeki küçük çocuklarda H.pylori enfeksiyonu prevalansı yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar ani bebek ölümü sendromu ile hem antrum hem de trakeada H.pylori varlığı arasında sıkı bir ilişki bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak bu ilişkinin patogenezi açık değildir. Araştırmacıların ileri sürdüğü patojen mekanizmalar arasında ateş, bağışıklık sisteminde etkinleşme ve derin uykuda artışa yol açabilen, H.pylori aracılı sitokin üretimi (özellikle IL-1) ve bakteri üreazının aspire edilerek alveollere kadar erişmesi, plazma üresiyle reaksiyona girmesi ve amonyak toksisitesi yapma olasılığı sayılabilir (67).

Diğer Hastalıklar

İnsüline bağımlı diabetes mellitusta immünolojik nedenlerle veya glukoz metabolizmasındaki değişikliklerin bir sonucu olarak H.pylori kolonizasyonunun artabileceği düşünüldükçe, H.pylori ile ilişki gösterebileceği ileri sürülmüş fakat yapılan çalışmalarda (68,69) bu varsayım kanıtlanamamıştır. Ancak Arslan'ın yaptığı bir çalışmada (70), tip I diyabetli hastalarda H.pylori seroprevalansının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Emir ve arkadaşları (71) son dönem böbrek yetmezlikli çocuk hastalarda H.pylori ve H.pylori ile ilişkili gastroduodenal lezyonların sıklığının arttığını ileri sürmüşlerdir. Böbrek transplantasyonuna aday böbrek yetmezlikli hastalarda kronik H.pylori enfeksiyonu varlığının immünolojik nedenlerle transplantasyon başarısını etkileyip etkilemeyeceği araştırılmaya değer bir konu gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;i:1310-4.
2. Marshall BJ, MC Gechie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *MJA* 1985;142:439-44.
3. Özden A. Yirminci yüzyıla son anda damgasını vuran bakteri "*Helicobacter Pylori*". *Güncel Gastroenteroloji* 1999;3/2:127-32.
4. Sherwood P, Spiller R, and Axon A. Gastric physiology and pharmacology. *Current Opinion in Gastroenterology* 1998;14:21-1425.
5. Şimşek İ, Soytürk M. *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu hastalıklar ve etki mekanizması. *Güncel Gastroenteroloji* 1999;3/4:381-91.
6. Moran AP, and Wadström T. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology* 1998;14:9-14.
7. Moran AP, Lindner B, Walsh EJ. Structural characterization of the lipid A component of *Helicobacter pylori* roughend smooth form lipopolysaccharides. *J. Bacteriol* 1997;179:6453-63.
8. Suda Y, Ogawa T, Koshihara W, Oikawa M, Shimaemo T, Hayoshi T, et al. Chemical structure of lipid A from *Helicobacter pylori* strain 206-1 lipopolysaccharide *J Biochem* 1997;121:1129-33.
9. Monterio MA, Resko D, Taylor DE, Perry MB. Glicosylated N-acetyllectosamine O-antigen chain in the lipopolysaccharide from *Helicobacter pylori* strain UA861 *Glycobiology* 1998;8:107-12.
10. Appelmelk BJ, Negrini R, Moran AP, Kuipers EJ. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* and the host. *Trends Microbiol* 1997;5:70-3.
11. Sharma SA, Miller GG, Peek RA, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. T-cell, antibody, and cytokine responses to homologs of the 60-kilodalton heat shock protein in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:440-6.
12. Wang X, Sturegerd E, Rupor R, Nilsson HO, Aleljung PA, Cerlen B, et al. Infection of BALB/C A mice by spiral and coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *J med Microbiol* 1997;46:657-63.
13. Gasbarrini A, Ponzetto A, Franceschi F, Pellicano R, and Gasbarrini G. *Helicobacter pylori* infection and extradigestive diseases. *Current Opinion in Gastroenterology* 1998;14:65-9.
14. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J. Exp Med* 1978;148:335-40.
15. Danesh J, Collins R, and Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link ? *The Lancet* 1997;350:430-6.
16. Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of the arterial wall. *Mol Med Today* 1996;2:372-9.
17. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-7.
18. Elizalde JI, Gomez J, Panes J, Lozano M, Casadevall M, Ramirez J, et al. Platelet activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* 1997; 100:996-1005.
19. Markus HS, Mendall MA. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:104-7.
20. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998;97:1675-9.
21. Yüceyar H, Saruç M, Arslan Ş, Göksel G, Özbakkaloğlu B, Uyanık B ve ark. Virülen *Helicobacter pylori* şuşlarının koroner arter hastalığı etyopatogenezindeki rolü. *Turk J Gastroenterol* 1999;10 (4):372-7.
22. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, and Samani NJ. Significant association of *cagA* positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000;84(3):267-71.
23. Xu Q, Schett G, Perschinka H, Mayr M, Egger G, Oberhollenzer F, et al. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation* 2000;102(1):14-20.
24. Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Smith S, Braunholtz D, Wilson JI, Axon ATR, et al. *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovasc Res* 1997;35:120-4.
25. Markle HV. Coronary arter disease associated with *Helicobacter pylori* infection is at least partially due to inadequate folate status. *Med Hypotheses* 1997;49:289-92.
26. Gasbarrini A, Massari I, Serricchio M, Tondi P, Sanz Torre E, De Luca A, et al. *Helicobacter pylori* and Raynaud phenomenon. *Gastroenterol Int* 1997;10(1):18-9.
27. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Massari I, Franceschi Fojetti V, et al. Benefical effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology* 1998;21:765-70.
28. Walt RP. Regression of MALT lymphoma and treatment for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1996;384:1041-2.
29. Fishbach W, Tacke W, Greiner A, Konrad H, Muller H. Regression of immunoproliferative small intestinal disease after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997;349:31-2.
30. Matsumoto T, Iida M, Shimizu M. Regression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of rectum after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997;350:115-6.
31. Negrini R, Savio A, Poiesi C, Appelmelk BJ, Buffoli F, Paterlini A, et al. Antigenic mimicry between *H.pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1996;111:655-65.

- 32.Ko GH, Park HB, Shin MK, Park CK, Lee JH, Youn HS, et al. Monoclonal antibodies against H.Pylori cross-react with human tissue. *Helicobacter* 1997;2:210-5.
- 33.Figura N, Giordano N, Burrioni Dmacchia G, Vindigni G, Gennari C, et al. Sjogren's Syndrome and Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:321-2.
- 34.Machet L, Vaillant L, Machet MC, Buchler M, Lorette G. Henoch-Schönlein purpura associated with gastric Helicobacter pylori infection. *Dermatology* 1997;194:86.
- 35.Nevo Y, Pestronk A. Acute immune polyneuropathies: correlations of serum antibodies to campylobacter jejuni and Helicobacter pylori with anti-GM1 antibodies and clinical patterns of disease. *J Infect Dis* 1997;176(2):154-6.
- 36.Nagashima R, Maeda K, Yuda F, Kudo K, Saitoh M, Takahashi T. Helicobacter pylori antigen in the glomeruli of the patients with membranous nephropathy. *Virchows Arch* 1997;431:235-9.
- 37.Barrío R, Roldan MB, Alonso M, Canton R, Camarero C. H.pylori infection with parietal cell antibodies in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:511-6.
- 38.Pocecco M, Buratti E, Tommasini A, Torre G, Not T. High risk of H.pylori infection associated with cow's milk antibodies in young diabetics. *Acta Pediatr* 1997;86:700-3.
- 39.Czaja -Bulsa G, Szymanowicz J. H.pylori infection in children with food allergy. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1997;3:167-9.
- 40.Rebora A, Drago F, Parodi A. May Helicobacter pylori be important for dermatologists? *Dermatology* 1995;191:6-8.
- 41.Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, et al. Beneficial effects of H.pylori eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998;43:1226-9.
- 42.Erel F, Sener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gur G, Çalışkaner Z, Ozangüç N. İmpact of Helicobacter pylori and Giardia lamblia infectins on chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10(2):94-7.
- 43.Corrado G, Luzzi I, Pacchiarotti C, Lucarelli S, Frediani T, Cavaliere M, Rea P, Cardi E. H.pylori seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(2):101-5.
- 44.Tsang KW, Lam WK, Chan KN, Hu W, Wu A, Kwok E, et al. Helicobacter pylori seroprevalance in asthma. *Respir Med* 2000;1994(8):756-9.
- 45.Tosti A, Pretolani S, Figura N, Pollini M, Cameli N, Cariani G, et al. H.pylori and skin diseases. *Gastroenterol Int* 1997;10(1):37-9.
- 46.Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Berrutti M, Turrini F, Rizzetto M. H.pylori seroprevalance in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Neth J Med* 2000;56(6):206-10.
- 47.Siringo S, Vaira D, Menegatti M, Piscaglia F, Sofia S, Gaetani M, et al. High prevalence of H.pylori in liver cirrhosis. Relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1997;42:2024-30.
- 48.Shirai M, Arichi T, Nakazawa T, Berzofsky A. Persistent infection by Helicobacter pylori down-modulates virus-specific CD8+ cytotoxic T cell response and prolongs viral infection. *J Infect Dis* 1998;177:72-80.
- 49.Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, Feng Y, Taylor NS, Paster BJ, et al. Hepatic Helicobacter species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998;114:755-63.
- 50.Dasani BM, Sijal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: The role of Helicobacter pylori infection. *Am J gastroenterol* 1998 May; 93(5):726-31.
- 51.Rinaldi V, Zullo A, Diana F, Capocaccia L. Helicobacter pylori, hyperammonemia, and hepatic encephalopathy: Is there a correlation ? *Am J Gastroenterol* 1997 Ap; 92(4):723-4.
- 52.Gubbins GP, Moritz TE, Mursano LS, Talwalkar R, Mc Clain CJ, Mendenhall CL. Helicobacter is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. The Veterans Administration Cooperative Study Group No.275. *Am J Gastroenterol*. 1993 Nov;88(11):1906-10.
- 53.Farinati F, De Bona M, Floreani A, Foschia F, Rugge M. Helicobacter pylori and the liver :any relationship? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:124-8.
- 54.Miyaji H, Ito S, Azuma T, Ito Y, Yamazaki Y, Ohtaki Y, et al. Effects of H.pylori eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis. *Gut* 1997;40:726-30.
- 55.Melby KK, Kvien TK, Glennas A. Helicobacter pylori- a trigger of reactive arthritis ? *Infection* 1999;27(4-5):252-5.
- 56.Zentilin P, Garnera A, Tessieri L, Dulbecco P, Seriole B, Rovida S, Savarino V. Can H.pylori infection be a risk factor for the severity of rheumatoid arthritis ? *Recenti Prog Med* 2000;91(4):175-80.
- 57.Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):52-6.
- 58.Milman N, Rosenstock SJ, Andersen LP, Jorgensen T, Bonnevie O. The relationship of H.pylori to iron status- serum ferritin and hemoglobin. A seroepidemiologic survey of 2794 Danes. *Ugeskr Laeger* 2000;162(11):1564-7.
- 59.Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. H.pylori gastric infection and sideropenic refractory anemia. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:225-7.
- 60.Marignani M, Angeletti S, Bordi C, Malagnino F, Mancino C, Della Fave G, Annibale B. Reversal of long-standing iron deficiency anemia after eradication of helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:617-22.
- 61.Carnicer J, Badia R, Argemi J. H.pylori gastritis and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:441.
- 62.Nakao K, Imoto I, Gabazza EC, Yamauchi K, Yamazaki N, Taguchi Y, et al. Gastric juice levels of lactoferrin and H.pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:530-4.
- 63.Annubale B, Capurso G, Martino G, Grossi C, Delle Fave G. Iron deficiency anaemia and Helicobacter pylori infec-

- tion. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Dec; 16(4):515-9.
- 64.Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Çetin T, Avcu F, Gülsen M, et al. Helicobacter pylori- is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160(9):1349-53.
- 65.Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R, Ghoos Y, Peeters M, et al. H.pylori infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child* 1997;77:46-9.
- 66.Vaira D, Menegatti M, Salardi S, Ali A, Altomare Stella F, Figura N, et al. H.pylori and diminished growth in children: is it simply a marker of deprivation? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:129-33.
- 67.Pattison CP, Marshall BJ .Proposed link between Helicobacter pylori and sudden infant death syndrome. *Med Hypotheses* 1997;49:365-9.
- 68.Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, De Luca A, Franceschi F, Candelli M, et al. Helicobacter pylori infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:469-72.
- 69.Dore MP, Bilotta M, Malaty HM, Pacifico A, Maioli M, Graham DY, Realdi G. Diabetes mellitus and Helicobacter pylori. *Nutrition* 2000;16(6):407-10.
- 70.Arslan D, Kendirci M, Kurtoğlu S, Kula M. Helicobacter pylori infection in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(5):553-6.
- 71.Emir S, Bereket G, Boyacıoğlu S, Varan B, Tunalı H, Haberal M. Gastroduodenal lesions and Helicobacter pylori in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000;14(8-9):837-40.