



MİDE MUKOZASINDAKİ EOZİNOFİL YOĞUNLUĞU MEVSİMLERE GÖRE DEĞİŞİKLİK GÖSTERİYOR MU?

DOES THE GASTRIC MUCOSAL EOSINOPHIL CONCENTRATION SHOW SEASONAL VARIATIONS?

Başak DOĞANAVŞARGİL

Ayşe YAZICI

Yeşim ERTAN

Müge TUNÇYÜREK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir.

Anahtar sözcükler: Eozinofil, gastrointestinal kanal, mide, Helikobakter Piloni gastriti.**Key words :** Eosinophils, gastrointestinal tractus, stomach, Helicobacter Pylori gastritis

* 1- 6 Ekim 2004 tarihli, XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumunda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

ÖZET

Çalışmamızda, mide mukozasındaki eozinofillerin “dönem dönem” arttığı gözlemimizden hareketle, yoğunluğun mevsimlerarası farklılık gösterip göstermediği ve eşlik eden patolojilerle ilişkisi araştırılmıştır.

Son bir yıl içerisinde endoskopik biyopsileri değerlendirilen erişkin olgular arasından, eozinofil artışına yolaçabilecek hastalığı olanlar dışlanmak suretiyle, her ayın ilk 10 olgusu seçilerek, 12 “ay grubu” na ayrılmış, 120 olguluk bir seri oluşturuldu. Antrum ve korpustan alınan 240 biyopsi örneğinde ardışık 10 alan sayılarak ortalaması alındı ve bir büyük büyütme alanındaki ortalama eozinofil yoğunluğu (OEY) Eo/BBA olarak kaydedildi. Aylar ve mevsimler arasındaki fark ve OEY ile yaş, cinsiyet ve eşlik eden gastrit ve H.pilori (HP) enfeksiyonu arasındaki ilişki T-testi ve nonparametrik testlerle değerlendirildi.

Kadın/erkek oranı 1,4; yaş ortalaması 48±16 (D:20-83 yıl); OEY: 0,80±0,69 Eo/BBA (0-3,35 Eo/BBA) idi. Antral ve korporal eozinofil yoğunlukları arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Mevsimler arası ve polen mevsimi olan Mart-Ağustos dönemi ile polen mevsimi dışı dönemler arasında bir farklılık görülmemekle birlikte, Temmuz-Ağustos-Eylül aylarında, OEY'nun arttığı (p<0,05); en belirgin farkın ise, HP enfeksiyonu ve gastritin de en çok ve en az görüldüğü aylar olan, Eylül ve Aralık ayları arasında olduğu dikkati çekti (1,40±1,0 Eo/BBA'ya karşılık 0,45±0,51 Eo/BBA, p<0,05). Sonuç olarak, OEY'nin atopik olmayan bireylerde de aylara göre değişkenlik gösterebildiği ancak polen mevsimi ile bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Yoğunluk HP enfeksiyonu ve gastritten etkileniyor görünmektedir. Bu nedenle mide eozinofil yoğunluğu değerlendirilirken, özellikle endemik olduğu bölgelerde HP enfeksiyonu akılda tutulmalıdır.

SUMMARY

Resting on our observation that gastric mucosal eosinophil density increases from “time to time”, we sought for a possible seasonal variation and relationship with accompanying pathologies.

Among the biopsies evaluated during the previous year, twelve “month group” were arranged each including first 10 patients' biopsies of every month, excluding the cases having disorders that may lead to elevated eosinophil counts. In a total of 240 antral and corporal biopsies of 120 adult patients, 10 consecutive areas were counted and mean eosinophil density (MED) in one high power field was determined as Eo/HPF. The difference between MED's of months and seasons and relationship with age, gender, gastritis and H.pylori (HP) infection were evaluated by T-test and nonparametric tests.

Yazışma adresi: Başak DOĞANAVŞARGİL, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE
Makalenin geliş tarihi : 21.07.2005 ; kabul tarihi : 01.08.2005

Female/male ratio was 1.4; mean age was 48±16 (R: 20-83 yr) and MED was: 0.80±0.69 Eo/HPF (0-3.35 Eo/HPF). The difference between antral and corporal eosinophil densities were insignificant. Although no significant difference was observed between seasons and the pollen season, March-August period vs off-season, MED's appeared to increase in July-August-September period (p<0.05).

The highest and lowest MED's were observed between September and December, the months harboring the highest and lowest number of patients with HP infection and gastritis, as well (1.40±1.0 Eo/HPF vs 0.45±0.51 Eo/HPF, p<0.05).

We concluded that MED's can present monthly variations although no relationship was observed with pollen season. It seems to be affected from the presence of HP infection and gastritis. So, HP infection, especially in endemic regions, should be kept in mind when evaluating gastric mucosal eosinophil density.

GİRİŞ

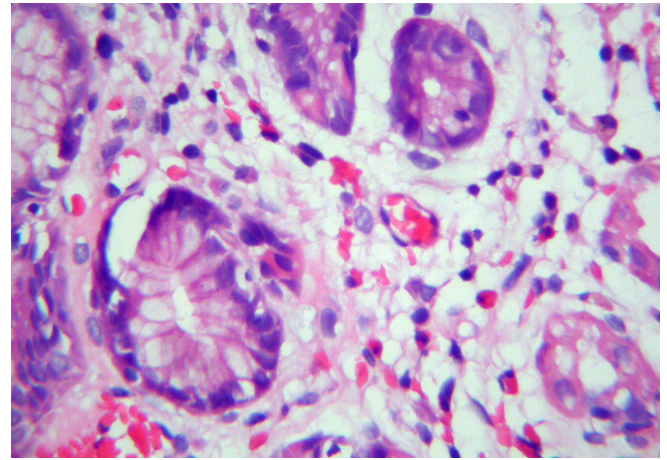
Eozinofiller, bir çok hastalığın patogenezinde rol oynayan yangısal hücrelerdir. Gastrointestinal kanaldaki (Gİ) eozinofil yoğunluğunun diğer dokulara göre yüksek olduğu bilinmektedir (1). Bunun tek istisnası normal koşullar altında eozinofil bulundurmayan özofagustur (1,2). Mukozal eozinofil içeriğini doğru değerlendirmek, altta yatabilecek allerjik hastalıklar, ilaç reaksiyonları, paraziter enfestasyonlar, kanser ve sistemik hastalıklar ve eozinofillerin temel rol oynadığı, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi nonspesifik belirtiler yanısıra akut batın tablosuna bile yolaçabilecek "primer eozinofilik gastroenterit" gibi bir hastalığı da önceden tanıyabilmek için önemlidir (3,4). Günlük pratik içerisinde biz de zaman zaman hatta "dönem dönem", görünür bir neden olmaksızın mukozadaki eozinofil yoğunluğunun arttığını farketmekteyiz. Kaldı ki mukozal eozinofil yoğunluğunun üst ve alt limitleri bilinmemektedir. Bu nedenle gözlenen eozinofillerin bir patolojiyi yansıtıp yansıtmadığını değerlendirmek güç olmaktadır. Eozinofil yoğunluğunun coğrafik farklılıklardan da etkilenmediği öne sürülmektedir (5). Biz de eozinofil yoğunluğunun "dönem dönem arttığı" gözlemimizden hareketle yoğunluğun mevsimsel bir farklılık gösterip göstermediğini ve eşlik eden patolojilerden etkilenip etkilenmediğini araştırmak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2004 yılları arasında, dispeptik yakınmalar nedeniyle gastroskopi ve biyopsi yapılan erişkin olgulardan, öyküsünde atopi, paraziter hastalık, döküntülü deri hastalığı, kanser gibi periferik eozinofil artışı ile seyrebilecek hastalığı olan olgular dışlanmak suretiyle, her ayın ilk 10 olgusu çalışma grubuna alındı. Böylelikle her biri 10'ar hasta içeren 12 "ay grubu" ve 4 "mevsim grubu" oluşturularak, toplam 120 olgunun, standart olarak örneklenen antrum ve korpus bölgelerine ait 240 biyopsi örneği incelendi.

Histolojik değerlendirme: Tüm biyopsi materyalleri, 6-8 saat %10'luk nötral formalin tespiti ve rutin doku takibinden sonra 4-5 µm kalınlığında kesilerek, Hematoksilen-eozin ve Helikobakter Piloni (HP) taraması için Toluidin-O ile boyandı. Antrum ve korpus, ayrı ayrı ve klinik öykü ile

biyopsinin ay grubu bilinmeksizin, standart ışık mikroskopunda (Olympus BX50; x40 büyütme, 0,54 mm çap, Oküler büyütme: x10), özel bir oküler izgara kullanılmadan değerlendirildi. Bilobe nükleusa ve granüler eozinofilik sitoplazmaya sahip klasik morfoloji gösteren eozinofiller ardışık 10 büyük büyütme alanında (BBA) sayılarak 1 BBA'daki ortalama değer kaydedildi (Resim-1). Antrum ve korpusta 1 BBA'da izlenen eozinofil sayılarının aritmetik ortalamaları alınarak her olguya ait "Ortalama eozinofil yoğunluğu (OEY)" bulundu. Mukozada izlenen gastrit, polimorfonükleer lökosit aktivitesi (aktivite), kronik yangı, HP varlığı, atrofi ve intestinal metaplazinin varlığı ayrıca kaydedildi (6).



Resim 1. Mide bezleri arasında eozinofil infiltrasyonu (Hematoksilen-Eozin, x400)

İstatistik analiz, PC ortamında çalışan SPSS 10,0 paket programı kullanılarak yapıldı. Her ayın antral ve korporal eozinofil yoğunlukları ile OEY verileri "Ortalama eozinofil (Eo) /BBA ± standart sapma (SS)" olarak belirlendi. Antral ve korporal eozinofil yoğunlukları ile normal ve gastritli mide mukozası arasındaki fark "Bağımsız örneklemelerde T-testi", her ay grubuna ait OEY değerleri ile yıllık OEY değeri arasındaki ilişki "Tek örneklemde T-testi", eozinofil yoğunluğunun cinsiyet, gastrit varlığı, aktivite, kronisite, atrofi, intestinal metaplazi ve HP infiltrasyonu ile ilişkisi ise Mann-Whitney U testi, OEY ile yaş arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

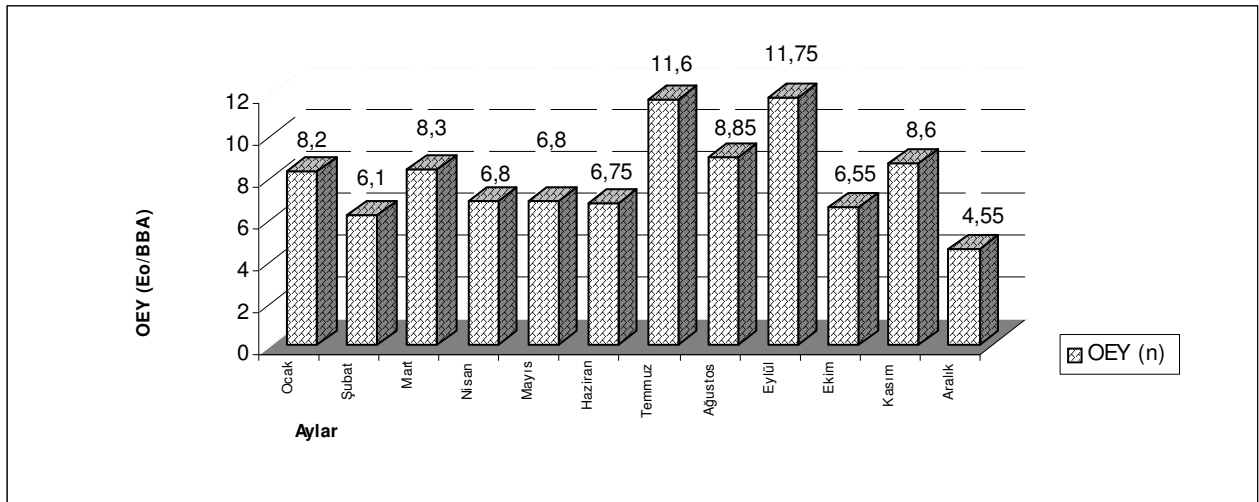
Olguların 49'u (% 40,8) erkek, 71'i (% 59,2) kadın; yaş ortalaması 48±16 (dağılım: 20-83 yıl) idi. Antrum ve korpus birlikte değerlendirildiğinde 120 olgunun 104'ünde (%86,7) aktif ya da kronik gastrit, 77 olguda (%64,2) aktif gastrit, 96 olguda (%82,5) kronik gastrit, 65

olguda (%53,3), 48'inde hafif, 9'unda orta, 8'inde belirgin olmak üzere, HP infiltrasyonu saptandı. İntestinal metaplazi ve atrofi sırası ile 3 (%2,49) ve 2 (%1,6) olguda gözlemlendi.

Tablo 1. Aylara, mevsimlere göre Eozinofil yoğunluğu, Gastrit ve HP enfeksiyonu dağılımı

AYLAR	OEY±SS (Eo/BBA)	Dağılım (Eo/BBA)	Aktif gastrit (n)	Kronik gastrit (n)	HP(+) (n)
Ocak	0,82±0,77	0,15-2,40	7	9	5
Şubat	0,61±0,38	0,20-1,10	6	7	5
Mart	0,83±0,94	0,05-3,35	6	8	5
Nisan	0,68±0,49	0,00-1,55	6	7	7
Mayıs	0,68±0,35	0,15-1,40	6	9	6
Haziran	0,67±0,78	0,10-2,30	5	5	5
Temmuz	1,16±0,68	0,05-2,30	7	9	6
Ağustos	0,88±0,43	0,10-1,55	9	8	6
Eylül	1,40±1,00	0,15-2,85	7	10	6
Ekim	0,65±0,63	0,00-2,05	7	9	7
Kasım	0,86±0,78	0,05-2,70	8	9	5
Aralık	0,45±0,51	0,00-1,70	3	6	2
MEVSİMLER	OEY±SS (Eo/BBA)	Dağılım (Eo/BBA)	Aktif gastrit (n)	Kronik gastrit (n)	HP(+) (n)
Kış	0,62±0,58	0,00-2,40	16	22	12
İlkbahar	0,73±0,62	0,00-3,35	18	24	18
Yaz	0,90±0,66	0,05-2,30	21	22	17
Sonbahar	0,97±0,85	0,00-2,85	22	28	18
Polen mevsimi (Mart-Ağustos)	0,81±0,64	0,00-3,35	39	46	35
Polen mevsimi dışı (Eylül-Şubat)	0,83±0,74	0,00-2,85	38	50	30

Kısaltmalar : OEY: Ortalama eozinofil yoğunluğu. Eo/BBA: 1 büyük büyütme alanındaki eozinofil sayısı, SS: Standart sapma



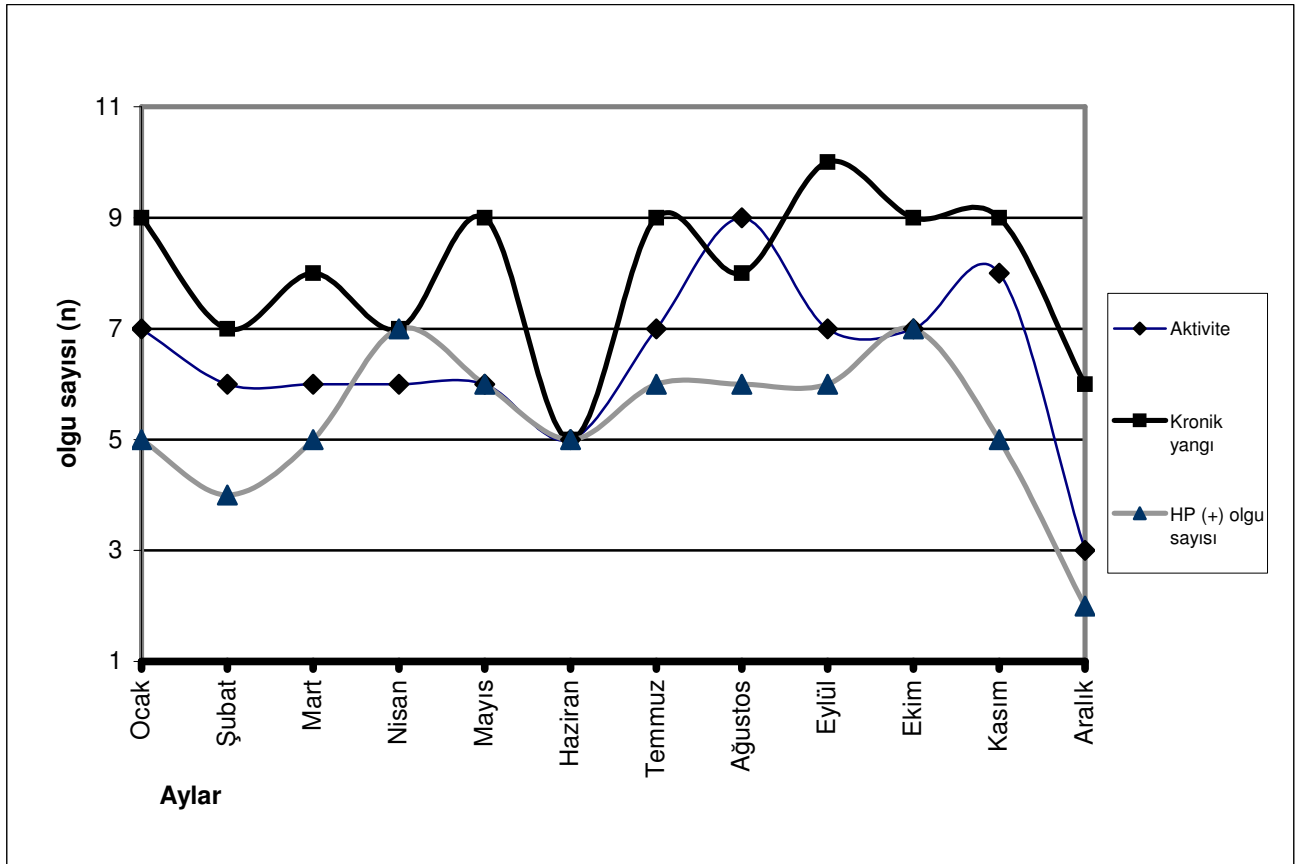
Grafik 1. Ortalama eozinofil yoğunluğunun aylara göre dağılımı

Antral ve korporal eozinofil yoğunlukları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $0,81 \pm 0,92$ Eo/BBA, dağılım: 0-4,7 Eo/BBA ve $0,76 \pm 0,66$ Eo/BBA, dağılım: 0-3,2 Eo/BBA). 120 olgunun yalnızca 3'ünde hiç eozinofil izlenmezken 8 olguda 1 BBA'da 2'den fazla eozinofil gözlemlendi. Eozinofil izlenmeyen olguların 2'sinde mukoza normal ve HP (-) iken 1'inde kronik aktif gastrit ve HP varlığı mevcuttu. Yoğun eozinofil izlenen 8 olgunun 6'sında, HP (+) kronik aktif gastrit gözlenirken, 2'sinde mukoza normal ya da minimal yangılı, HP ise (-) idi. Tüm olgular değerlendirilmeye alındığında ortalama eozinofil yoğunluğu $0,80 \pm 0,69$ Eo/BBA (0-3,35 Eo/BBA) bulundu. Hiçbir olguda primer eozinofilik gastroenterit düşündürücü yoğunlukta eozinofil infiltrasyonu izlenmedi (4). Aylara ve mevsimlere göre ortalama eozinofil yoğunlukları ile HP infiltrasyonu, aktif ve kronik gastrit gösteren olguların dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Eozinofil yoğunluğunun en düşük olduğu mevsim kış ($0,62 \pm 0,58$ Eo/BBA), en yüksek olduğu mevsim sonbahardı ($0,97 \pm 0,85$ Eo/BB). Ancak mevsimsel farklılıkların anlamlı olmadığı görüldü.

Polen mevsimi olarak değerlendirilen Mart-Ağustos aylarının ortalaması ile "sezon-dışı" kabul edilen Eylül-Şubat ayları ortalamaları açısından da bir fark gözlenmedi (Tablo 1).

Bununla birlikte eozinofil yoğunluğunun aylara göre dağılımı incelendiğinde (Grafik-1) Yoğunluğun Temmuz-Ağustos-Eylül aylarında arttığı ($p < 0,05$, T-test) ve en belirgin farklılığın Eylül ve Aralık ayları arasında olduğu görüldü ($1,40 \pm 1,0$ Eo/BBA'ya karşılık $0,45 \pm 0,51$ Eo/BBA, $p = 0,015$, T-test). Bu ayların aynı zamanda HP enfeksiyonu, aktif ve kronik gastriti olan olguların da en çok ve en az görüldüğü aylar olması dikkat çekiciydi (Tablo 1) (Grafik 2). Gastritli olgularda izlenen OEY, normal mukozaya göre anlamlı olarak yüksekti ($0,89 \pm 0,68$ Eo/BBA'ya karşılık $0,27 \pm 0,77$ Eo/BBA, $p < 0,001$, T-test). OEY ile HP enfeksiyonu, aktif ve kronik gastrit arasındaki ilişki anlamlıydı (hepsi için $p < 0,001$, Mann-Whitney U test). Yaş ve cinsiyet ile bir ilişki gözlenmedi. İntestinal metaplazi ve atrofi gösteren olguların sayısı az olup istatistiksel analiz için uygun değildi.



Grafik 2. Aylara göre, aktivite, kronik yangı ve HP (+)' liği gösteren olguların dağılımı

TARTIŞMA

Gİ kanala eozinofil göçünün embriyolojik dönemde başladığı ve herhangi bir patoloji olmadan da diğer dokulara oranla daha fazla eozinofil bulunabildiği gösterilmiştir (1). Gİ kanaldan salgılanan Eotaksin ve eozinofillerin doku ömrünü uzatan IL-5, bu yoğunluğun korunmasında etkilidir (2,4,7). Ancak özofagus mukozasında eozinofil olmadığı bilinmesine rağmen, Gİ kanalın diğer bölümlerindeki eozinofil yoğunluğuna ait sağlıklı veri yoktur. Çalışmamızda, 120 olgunun 240 biyopsi örneğinde, ortalama eozinofil yoğunluğu $0,80 \pm 0,69$ Eo/BBA (0-3,35 Eo/BBA) bulunmuştur. Literatürde normal sınırlar belirlenmemiş olmakla birlikte, 1 BBA'daki yoğunluğun 6-20 eozinofile çıkabileceği belirtilmektedir (5). Ancak bu oranların, değerlendirmeye yalnızca en yoğun alanın alınması, degranüle eozinofillerin değerlendirilip değerlendirilmemesi ya da değerlendirmenin yapıldığı mikroskobun oküler alanının farklı olması gibi faktörlerden etkilenebileceği açıktır. Pascal (8) ve Lowichik (5) ise eozinofil yoğunluğunun coğrafik farklılıklardan etkilenebileceğini, bazı bölgelerde yoğunluğun endemik olarak yüksek olduğunu, bu nedenle değerlendirme yapılırken bu özelliğin gözönüne alınması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu farklılığa yol açan etkenler bilinmemekle birlikte, bölgesel allerjenler ya da diyet etkenler akla gelebilir (8). Çalışmamızda eozinofil yoğunluğu ile mevsimler ve eşlik eden patolojilerin ilişkisi araştırılmıştır. Yoğunluğun sonbaharda en yüksek, kış ayında en düşük olduğu görülmüştür. Mevsimler arası farklılıklar izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak aylar arasında dikkat çekici farklılıklar mevcuttur. Temmuz – Ağustos - Eylül aylarında yoğunluğun arttığı görülmektedir. Eylül ve Aralık ayları arasındaki farklılık anlamlıdır. Ancak bu farklılığı, eşlik eden enfeksiyon dışı bir sebebe bağlamak kolay değildir. Paraziter enfestasyonlarda periferik eozinofil yoğunluğunun mevsimsel olarak arttığı bildirilmektedir, ancak doku yansıması konusunda bir gözlem yoktur (9). Allerjik hastalarda ise doku eozinofil yoğunluğunun da arttığı bildirilmektedir. Magnusson ve ark.ı, huş ağacı polenine allerjisi olan olgularda, polen mevsiminde duodenal mukozada eozinofillerin arttığını gözlemişlerdir (10). Fogg ve ark.ı da, baharda gastrointestinal semptomları kötüleşen bir eozinofilik özofajit olgusu bildirmiştir (11). Ancak atopik olmayan bireylerde mevsimsel bir değişiklik tanımlanmamıştır. Lowichik ve ark.nın, allerjik gastrointestinal hastalıklar üzerine pediatrik yaş grubunda yaptığı araştırmada

da mevsimsel bir farklılık gözlenmemiştir (5). Çalışmamızda, mukozal eozinofil yoğunluğunun, polen mevsimi ve sezon dışı farklılık göstermediği görülmüştür. Eozinofil artışını semptom vermeyen bir polen duyarlılığına bağlayabilmek için çok değişkenli analizlerin yapılması ve bölgesel polen haritası eşliğinde değerlendirilmesi gereklidir. Bu durumda artışı etkileyen en önemli etken HP bağlantılı gastrit gibi görülmektedir. Eozinofil aktivasyonu, T-helper 2 hücrelerinin bir fonksiyonudur. HP kökenli gastritlerde ise T-helper 1 aktivasyonu rol oynamaktadır (12). Buna rağmen HP ile enfekte mukozada diğer yangısal hücrelerle birlikte eozinofillerin de arttığı bilinmektedir (13). Eozinofil artışı yalnızca sonuç değildir. Toksik katyonik proteinlerin salınımı yoluyla, kronik HP gastritindeki yangısal değişikliklerden de sorumlu olduğu ve HP eradikasyonu sonrası 1 yıl daha yoğun olarak izlenebileceği bildirilmektedir (14,15). Ayrıca allerjik hastalıkların da HP enfeksiyonu ile bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir. Atopik dermatit ve kronik ürtikerli hastalarda, HP eradikasyonu sonrası, hastalığın ve eozinofil sayısının gerilediği bildirilmektedir (16,17). Eozinofil yoğunluğunu etkileyen faktörler arasında gıda allerjileri ve mukoza yüzeyinin gıda ile temas süresi de sayılmaktadır. Furgal ve ark.ın sıçan çalışmasında, eozinofil yoğunluğunun, Gİ içerikle temas süresi uzun olan, fundus, korpus ve çekumda yüksek olduğu, pasajın hızlı olduğu özofagus, pilor, pilorik antrum gibi bölgelerde ise daha düşük olduğu gözlenmiştir (18). Çalışmamızda antrum ve korpus eozinofil yoğunlukları arasında fark gözlenmemiştir.

Çalışmamız, mide mukozasında dönem dönem izlenen eozinofil artışını araştırmaya yönelik bir ön çalışma niteliğindedir. Eozinofil yoğunluğunun, atopik olmayan bireylerde de aylara göre değişkenlik gösterebildiği, ancak klasik olarak tanımlanan polen mevsimi ile bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Mukozal eozinofil yoğunluğunun mevsimlerle ilişkisini değerlendirmek, özofagus gibi eozinofilden yoksun bir mukozada daha kolay olabilmektedir ancak mide gibi gıda allerjenlerine, enfeksiyonlara açık bir mukozada değerlendirilirken, özellikle endemik olduğu bölgelerde HP enfeksiyonunun da akılda tutulması uygun olacaktır. Eozinofiller ve Gİ kanal aradındaki gizemli ilişkiyi ortaya koymak ve normal eozinofil dağılımı belirleyebilmek için daha geniş serili ve farklı coğrafik bölgeler ile yaş gruplarını içerebilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mishra a, Hogan SP, Lee JJ ve ark. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. J Clin Invest 1999; 103: 1719-1727.
2. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils. Immunol Rev 2001; 179: 139-55.
3. Sacco D, Bardella R, Spidalieri G, Cardino L. Acute abdomen caused by eosinophilic gastritis. Minerva Chir 1994; 49: 867-868.

4. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004; 59: 15-25
5. Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol* 1996; 9: 110-114.
7. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
8. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. IL-5 promotes eosinophil trafficking to esophagus. *J Immunol* 2002; 168: 2464-2469.
9. Pascal RR, Gramlich TL, Parker KM, Gansler TS. Geographic variations in eosinophil concentration in normal colonic mucosa. *Mod Pathol* 1997; 10: 363-365
10. Wang ZQ, Cui J, Wu F ve ark. Epidemiological, clinical and serological studies on trichinellosis in Henan Province, China. *Acta Trop* 1998; 30: 71: 255-268.
11. Magnusson J, Lin XP, Dahlman-Hoglund A ve ark. Seasonal intestinal inflammation in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 45-51.
12. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796-797.
13. Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 285-294.
14. Berczi L, Tamassy K, Fekete B, Kopper L. Eosinophils and Mast Cells in Helicobacter Pylori Infected Gastric Mucosa. *Pathol Oncol Res* 1996; 2: 229-236.
15. McGovern TW, Talley NJ, Kephart GM. ve ark. Eosinophil infiltration and degranulation in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 1991; 6: 435-440.
16. Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of Helicobacter pylori. *Mod Pathol* 1993; 6: 281-289.
17. Murakami K, Fujioka T, Nishizono A. ve ark. Atopic dermatitis successfully treated by eradication of Helicobacter pylori. *Gastroenterol* 1996; 31: 77-82.
18. Ojetti V, Armuzzi A, De Luca A, ve ark. Helicobacter pylori infection affects eosinophilic cationic protein in the gastric juice of patients with idiopathic chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 66-72.
19. Furgal A, Litwin JA. Distribution of eosinophils along and across successive segments of the rat digestive tract: a quantitative study. *Folia Histochem Cytobiol* 1997; 35: 155-163.