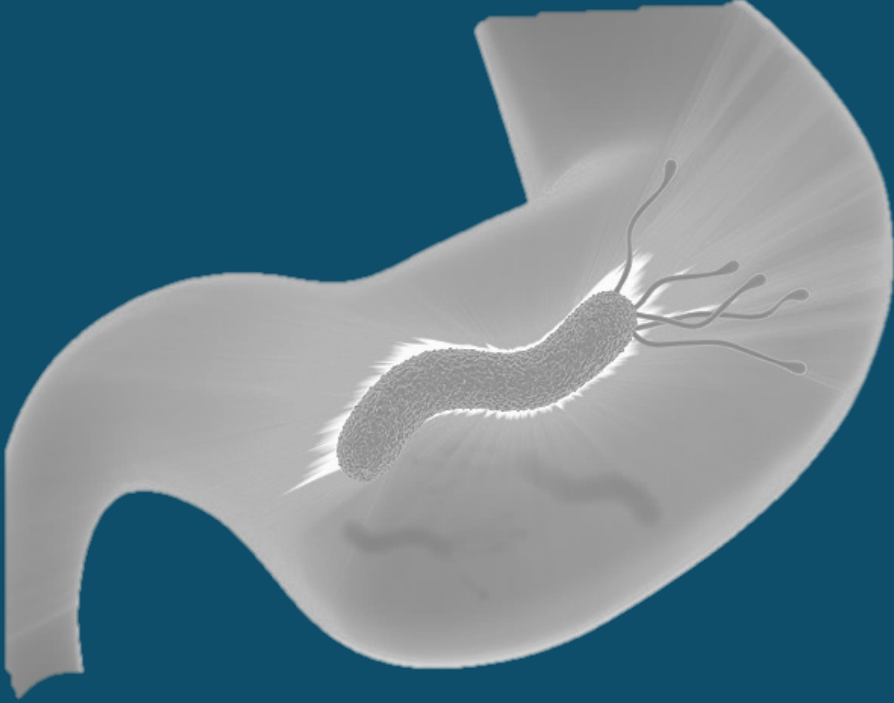


**HELİCOBACTER PYLORİ  
ERADİKASYONUNUN VİTAMİN B12  
EKSİKLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**



**Dr. Osman AYDIN**

**yaz**  
yayınları

**HELİCOBACTER PYLORİ  
ERADİKASYONUNUN VİTAMİN B12  
EKSİKLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Osman AYDIN**

**yaz**  
yayınları  
2026

## **Helicobacter Pylori Eradikasyonunun Vitamin B12 Eksikliği Üzerine Etkisi**

Yazar: Dr. Osman AYDIN

ORCID: 0009-0005-2153-8584

---

### **© YAZ Yayınları**

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

---

E\_ISBN 978-625-8996-34-0

Nisan 2026 - Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar/AFYONKARAHİSAR

[www.yazyayinlari.com](http://www.yazyayinlari.com)

[yazyayinlari@gmail.com](mailto:yazyayinlari@gmail.com)

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlık aşamasında emeği olan sevgili hocam Doç. Dr. Ülkü ERGENE'ye, tezimin hazırlanmasındaki sonsuz destek ve katkılarından dolayı sevgili tez hocam sayın Prof Dr. Ülkü SARITAŞ'a, ihtisas sürem boyunca faydalandığım saygıdeğer hocalarım: Prof. Dr. Tuğrul SEZER'e, Prof. Dr. Mehmet İŞLER'e, Prof. Dr. Numan TAMER'e, Prof. Dr. Ülkü SARITAŞ'a, Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR'e, Doç. Dr. Ercan TUNÇ'a, Doç. Dr. Ülkü ERGENE'ye, Doç. Dr. Hasan Şenol COŞKUN'a, Doç. Dr. Cem KOÇKAR'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN'e, Yrd. Doç. Dr. Güçhan ALANOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Z. Dilek AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Altuğ ŞENOL'a teşekkürü borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında yardımcı olan tüm dahiliye servisindeki doktor arkadaşlarıma, endoskopi ve patoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim. İhtisas sürem boyunca zevkle çalışmamı ve ortamı sevmemi sağlayan tüm hocalarıma, doktor arkadaşlarıma ve dahiliye servisinde çalışan tüm personele teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında katkılarından dolayı kardeşim Dr. Bünyamin AYDIN'a, ihtisas hayatıma neşe ve gecesiyile gündüzyüyle tatlı bir çile katan sevgili kızım Sude Gül AYDIN'a, her türlü fedakarlığı benden esirgemeyen

sevgili eşim Dr. Hanife AYDIN'a, bugünlere gelmemde çok  
büyük emekleri olan ve ihtisas sürem boyunca beni hiç  
yalnız bırakmayan annem ve babama teşekkür ederim.

*Dr. Osman AYDIN*

## KISALTMALAR

<b>H.pylori:</b>	Helicobacter pylori
<b>SSS:</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>İF:</b>	İntrensek Faktör
<b>Ca:</b>	Kalsiyum
<b>TC-I:</b>	Transkobalamin-I
<b>TC-II:</b>	Transkobalamin-II
<b>TC-III:</b>	Transkobalamin-III
<b>MCV:</b>	Mean Corpuskuler Volum
<b>Hb:</b>	Hemoglobin
<b>İV:</b>	İntra Venöz
<b>LPS:</b>	Lipopolisakkarit
<b>MALT:</b>	Mukoza-Associated Lymphoid Tissue
<b>WHO:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>PCR:</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>H2RA:</b>	Histamin-Reseptör Antagonistleri
<b>PPI:</b>	Proton Pompa İnhibitörü
<b>GİS:</b>	Gastro İntestinal Sistem

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. B12 Vitamini.....	3
2.1.1. B12 Vitamini Emilim ve Metabolizması.....	3
2.1.2. B12 Vitamini Eksikliğinin Nedenleri.....	5
2.1.3. B12 Vitamini Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı .....	12
2.1.4. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi .....	14
2.2. Helicobacter pylori.....	15
2.2.1. Helicobacter pylori'nin Genel Bakteriyel Özellikleri.....	15
2.2.2. B12 Vitamini Eksikliği ve Helicobacter pylori Arasındaki İlişki .....	18
2.2.3. Helicobacter pylori'nin Tanısı .....	22
2.2.4. Helicobacter pylori'nin Tedavisi.....	26
3. MATERYAL VE METOD .....	28
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	31
5. BULGULAR.....	32
6. TARTIŞMA .....	43

7. SONUÇ.....52

ÖZET .....53

SUMMARY .....56

KAYNAKLAR.....59

*"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."*

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

B12 vitamini eksikliği sık görülen bir sağlık problemidir. Besin maddelerinde vücudun ihtiyacını karşılayacak kadar B12 vitamini bulunur (1). B12 vitamini DNA sentezinde rol alan kimyasal reaksiyonlarda koenzim olarak rol oynar. Kan hücrelerinin olgunlaşması, sinir sisteminin normal fonksiyonlarını yapabilmesi için gereklidir (1). B12 vitamini böbrek, karaciğer ve kalp gibi hayvansal orjinli proteinlerde bol miktarda bulunur (1).

B12 vitamini eksikliği 60 yaşın üzerinde yaklaşık %10-15 sıklıkta görülür. Pernisiyöz anemi ve gıda-kobalamin malabsorbsiyonunun prevalansı yaşla artmaktadır ve genellikle atrofik gastrit ile birliktedir. Gelişmiş ülkelerde adütlerin yarısında, gelişmekte olan ülkelerin yaklaşık %90'ında *H.pylori* enfeksiyonu mevcuttur. Her ne kadar çoğu enfekte kişilerde bu bakteri enfeksiyonu asemptomatik olarak seyretse de, bu bakterinin gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik adenokarsinoma ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfomalarına (MALTOMA) neden olduğu bilinmektedir (2). İlaveten bu mikroorganizmanın değişik anemilerin, koroner aterosklerozun gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir (3, 4, 5). B12 vitamini ile *H.pylori*

arasındaki ilişkiyi inceleyen son dönemdeki çalışmalarda H.pylori yoğunluğu ile B12 vitamini eksikliği arasında bir ilişkinin olduğu ve H.pylori eradikasyonu sonrası B12 vitamini düzeylerinin, hatta megaloblastik aneminin düzeldiği öne sürülmektedir (6, 2). H.pylori'nin gastrik otoimmunitiyi harekete geçirip İF veya paryetal hücrelere karşı otoantikörlerin üretimine neden olarak, bu otoantikörlerin veya H.pylori'nin kendisinin direkt olarak İF yapımını, İF fonksiyonlarını, B12 vitamininin İF'ye bağlanmasını engelleyerek veya İF'nin midede bağlandığı R proteinlerini etkileyerek B12 vitamini emilimini engellediği öne sürülmektedir. Bu bulgular H.pylori'nin B12 vitamini eksikliğinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (2, 6, 7).

Bu çalışmada B12 vitamini eksikliği ile H.pylori enfeksiyonu arasındaki olası ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu amaçla serum B12 vitamini 150 pmol/L'nin altında olan bireylerde, H.pylori eradikasyonu öncesi ve sonrası serum B12 vitamin düzeyleri ile, gastrik mukozadaki H.pylori yoğunluğu, gastrik mukozanın histolojisi, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırmayı; H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası H.pylori eradike olan ve olmayan grup arasında gastrik

mukozadaki histolojik değişiklikleri, hematolojik ve biyokimyasal bulguları karşılaştırmayı planladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. B12 Vitamini**

#### **2.1.1. B12 Vitamini Emilimi ve Metabolizması**

B12 vitamini yiyeceklerimizdeki enzimlere bağlıdır. Besin maddelerindeki B12 vitamini gastrik proteaz özellikle pepsin ve hidroklorik asit etkisiyle serbest hale gelir. Midenin asit ortamında B12 vitaminine tükruk orjinli endojen R-proteinleri bağlanır. R-proteinleri, tükruk, anne sütü, mide, safra gibi değişik vücut sıvılarında bulunan fonksiyonları tam olarak bilinmeyen glukoproteinlerdir. R-proteinleri B12 vitaminine İF'den daha fazla afinite gösterirler. Bu nedenle B12 vitamini midede İF'ye bağlanamaz. B12 vitamini, İF yokluğunda yaklaşık %2, İF varlığında ise yaklaşık %70 oranında aktif olarak absorbe olur (1, 8-12).

B12 vitamini, gastrik R bağlayıcı protein kompleksinden pankreatik enzimlerin yardımıyla duodenumda ve jejunumdaki alkalen pH'da ayrılır ve midedeki paryetal hücrelerden salgılanan İF ile birleşir. İF'nin salınması midedeki hidroklorik asit miktarı ile doğru orantılıdır (1, 13). Bir molekül faktör, iki vitamin

molekülünü bağlar (13). B12 vitamini-İF kompleksi proteolitik sindirime dirençli olup absorbe olduğu ileumun son kısmına doğru ilerler. Bakteriyel orjinli B12 vitamini analogları ise Co- $\alpha$  bağları nedeniyle İF ile birleşemez. Bu nedenle de absorbe edilemez (12-14).

B12 vitamini-İF kompleksi ileal mukoza hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma için Ca iyonları ve pH'nın 6'nın üstünde olması gerekir. Burada İF, B12 vitamininden ayrılır ve B12 vitamini endositoz yoluyla hücre içine alınarak diğer bir taşıyıcı protein olan TC-II'ye bağlanır. İF absorbe edilmez (1, 8, 9, 13, 10).

TC-II karaciğer tarafından yapılan bir  $\beta$ -globulindir. B12 vitamini - TC-II kompleksi dolaşıma geçtikten hemen sonra karaciğer, kemik iliği ve diğer hücreler tarafından alınır (8, 10). TC-II yeni absorbe edilen B12 vitaminini bağlayabilir ancak dolaşımdaki B12 vitamininin çoğu gastrik R bağlayıcı proteine benzeyen bir transport proteini olan TC-I'e bağlıdır. TC-II eksikliği plazmadan kemik iliğine ve diğer hücrelere B12 vitamini girişinde yetersizliğe sebep olduğundan megaloblastik anemiye yol açar; fakat TC-II eksikliğinde serum B12 vitamini düzeyleri normaldir (10). TC-I'in yapım yeri

lökositler olabilir. Myeloproliferatif hastalıklarda granülosit üretimi ileri derecede arttığından, serum TC-I ve B12 vitamini düzeyleri artar (8, 10, 15). B12 vitamini TC-III'e de bağlanır. TC-III son zamanlanlarda keşfedilmiş TC-II' ye benzeyen bir diğer transport proteinidir (1).

Plazmadaki fazla B12 vitamini ve inaktif B12 vitamini TC-III'e bağlanarak karaciğer tarafından alınır ve safraya sekrete edilir. Kobalamin duodenuma gelince TC-III proteazlar ile parçalanır ve serbest hale geçen kobalamin İF ile birleşerek ileumdan emilir. Safraya atılan kobalaminin %75'i absorbe edilir. Böylece kobalaminin enterohepatik sirkülasyonu gerçekleşir. Absorbe edilmeyen ve kalın barsaklarda sentez edilen B12 vitamini gaita ile ve az miktarda B12 vitamini de idrar ile atılır (1, 12, 13).

### **2.1.2. B12 Vitamini Eksikliğinin Nedenleri**

Beslenme yoluyla alınan B12 vitamininin tek kaynağı et ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdalardır. En fazla karaciğer ve böbrekte bulunur (8, 10, 11, 13, 14, 16, 17). Su içinde bulunan bazı saprofit bakteriler az miktarda B12 vitamini sentez edebilir. Bu nedenle, su B12 vitamini bakımından minör bir kaynak sayılabilir (13). Bitkisel besinler ancak mikroorganizmalar tarafından ya da

böcekler veya onların feçesi ile kontamine olmuşsa B12 vitamini içerebilirler (10, 13). Syanokobalamin vücut sıvılarında ve hücrelerde çok az bulunur; fakat sigara içenlerde duman içinde vücuda giren siyanürden dolayı miktarı artabilir (13).

B12 vitamininin büyük bir kısmı (%90) karaciğerde depo edilir. Depo edilen B12 vitamini besinlerle alınan miktara göre 1 -10 mg arasında değişir. Günlük ihtiyaç 1-2 µg dır (9, 11, 13, 14, 17, 18). Karaciğerde depo edilen B12 vitamininin yarı ömrü 400 gün olarak hesaplanmıştır ve depo edilen B12 vitamini vücudun 3-4 yıllık ihtiyacını karşılayabilir; bu nedenle B12 vitamini eksikliği gelişmesi için en az 3-4 yıl geçmelidir (17, 18). Hayvansal gıda tüketimi olan, mide, ince barsak hastalığı olmayan bir kişide B12 vitamini eksikliği olması pek mümkün değildir. Gerçek vejeteryanlar ve bu kişilerin süt çocukları dışında gıdalarla alınan B12 vitamini vücut için fazlasıyla yeterlidir. Bu nedenle B12 vitamini eksikliği büyük çoğunlukla malabsorbsiyona bağlıdır (8, 13, 10).

Karaciğer hastalığı, myeloproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar, lenfoma gibi TC-I ve TC-III düzeyini artıran durumlarda B12 vitamininin hücreler için yararlı olmayan, bu proteinlere bağlı fraksiyonu artacağı

için plazmadaki B12 vitamini aralığı normal veya yüksek düzeyde olmasına rağmen hastada eksiklik olabilir (13). Folik asit yetersizliği, gebelik, multiple myeloma ve aşırı C vitamini alınması gibi durumlarda B12 vitamini eksikliği olmaksızın serum B12 vitamini düzeyleri düşük bulunabilir (12).

*Kobalaminin Besinlerden Bozuk Salınımı* : Besinlerde bulunan B12 vitamini besinlerin içindeki enzimlere sıkıca bağlıdır ve bu enzimlerden midede bulunan hidroklorik asit ve pepsin aracılığıyla ayrılır. 70 yaş üzerindeki hastalar çoğunlukla besinlerle alınan B12 vitaminini serbestleştiremezler. Omeprozol gibi gastrik asit salınımını baskılayan ilaçlar da besinlerden B12 vitamini salınımını engelleyebilir (8).

*Pernisiyöz Anemi*: Gastrik mukozanın atrofisi veya paryetal hücrelerin otoimmün hasarlanmasına bağlı görülen ve İF'nin yokluğundan kaynaklanan pernisiyöz anemi B12 vitamini eksikliğinin sık görülen sebeplerindendir. Yaş arttıkça görülme sıklığı artar ve en sık 60 yaş civarında görülür (8, 10). Midenin histolojik olarak normal olup İF salgısının azaldığı veya olmadığı kalıtsal durumlarda çocukluk döneminde B12 vitamin eksikliği oluşabilir (8, 10). Pernisiyöz anemili hastalarda,

hastalıkla bağlantılı olarak anormal antikorlar bulunur. Proton pompasına karşı CD4-T hücre reaksiyonu ortaya çıkar. T hücrelerinin paryetal hücrelerde oluşturduğu hasar sonucu immun yanıt aktive olur. İnterferon ve sitokinler salınır. Gastrik proton pompasına ve İF'ye karşı antikorlar oluşur. %90 hastada H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz pompasına karşı oluşan antiparyetal hücre antikoru, %60 hastada ise anti-İF antikorları vardır. Pernisiyöz aneminin karakteristik bulgusu midenin asit ve pepsin salgılayan kısmının etkilendiği, antrumun ise korunduğu gastrik atrofidir. Klinik bulgular B12 vitamini eksikliğine bağlı bulgulardır (8, 10, 11, 15).

*Postgastrektomi:* Total gastrektomi sonrası veya korozif ajanlar içilmesi gibi gastrik mukozanın ciddi olarak hasarlandığı durumlarda İF kaynağı zarar gördüğü için B12 vitamini eksikliği gelişebilir. Kısmi gastrektomi sonrası oluşan B12 vitamini eksikliğinin sebebi bilinmemektedir. B12 vitamininin besinlerden salınımındaki bozukluk ve ince barsaklardaki aşırı bakteri çoğalması sonucu geliştiği düşünülmektedir (8).

*İntestinal Organizmalar:* Anatomik lezyonlar (striktürler, divertiküller, anastomozlar, 'kör lup' ) ve psödoobstrüksiyona (diabetes mellitus, skleroderma,

amiloidosis) bağlı intestinal staz ve B12 vitamini eksikliği gelişebilir. İnce barsakta aşırı bakteri çoğalması B12 vitaminini emilmeden önce tüketerek eksikliğine neden olabilir. Balık tenyası *Diplobotrium latum* taşıyan kişilerde tenyanın B12 vitamini ile rekabeti sonucu B12 vitamin eksikliği görülebilir (8).

*İleal Anormallikler:* Distal ileumun absorbsiyon kapasitesini etkileyen tüm hastalıklar B12 vitamini eksikliğine neden olabilir. Bunlar: Crohn hastalığı, whipple hastalığı, nontropikal sprue ve tüberkülozdur. İleum rezeksiyonu sonrası da B12 vitamini eksikliği görülebilir. Zollinger-Ellison sendromu ve kronik pankreatit de B12 vitamininin R bağlayıcıdan İF'ye aktarılmasının yavaşlaması ve B12-İF kompleksinin ileal reseptörlere bağlanması engellenmesi sonucu B12 vitamini malabsorbsiyonuna ve megaloblastik anemiye neden olabilir (8).

*Azot Protoksit :* Anestezik olarak inhale edilen nitroz oksit endojen B12 vitaminini hasara uğratar (8, 13). Rutin kullanılan dozları normalde B12 vitamini eksikliğine neden olmaz (8). Fakat yaşlılarda sık olarak tekrarlayan kullanım sonucu ciddi B12 vitamini eksikliği görülebilir (8, 13).

*İlaçlar:* İF, midede asit sekrete eden paryetal hücrelerden salgılanır. Diyetteki B12 vitamininin besinlerden serbestleşmesi için mide asidine ihtiyaç vardır. Asit sekresyonunu uyaran histamin İF salgısını da artırır. Asit sekresyonunu inhibe eden H2RA ve PPI'ler, İF sekresyonunu azaltarak, barsakta bakteri kolonizasyonuna neden olarak B12 vitamini eksikliğine neden olabilirler (12, 19). Kolestramin, metformin, kolşisin ve aspirin B12 vitamini eksikliğinde suçlanan diğer ilaçlardır (12). Yaşlı ve kalp yetmezliği olanlarda daha sık olmak üzere aspirin kullanan hastalarda peptik ülser, gastrit, gastrik kanama gibi gastrik komplikasyonlar gelişir. Bu komplikasyonlar B12 vitamini emilimini engelleyebilir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar da aynı mekanizma ile gastrik mukozal hasar yaparak B12 vitamini emilimini bozabilirler (19). Literatürde metformin kullanan hastaların %10-30 unda B12 vitamini eksikliğinin (<150 pmol/L) görüldüğü bildirilmiştir. Metforminin intestinal motiliteyi değiştirerek, bakteriyel aşırı çoğalmaya zemin hazırlayarak, İF-B12 vitamini kompleksi ile etkileşerek ve ileal yüzeyel hücrelerdeki kalsiyum kullanılabilirliğini bozarak B12 vitamini eksikliğine neden olduğu öne sürülmektedir (20).

Kolşisinin ileal mukoza hücrelerindeki villusların yapısında hasar oluşturduğu, villusların sayısını azalttığı, böylece ileumdaki B12 vitamininin emilimini sağlayan reseptör fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir (21). Bazı ilaçlar DNA sentezini bozarak megaloblastik anemiye neden olabilir. Folat antagonistleri (Metotrexate, trimetopirim, triamterin), pürin analogları (6-Merkaptopürin, 6-Tioguanin, acyclovir), pirimidin analogları (5-Fluoraurasil, zidovudin), antikonvülsanlar (Phenobarbital), alkilleyici ajanlar (siklofosamid), ribonükleotit redüktaz inhibitörleri (hidroksiüre, C-arabinozid), antrasiklinler gibi ilaçlar DNA sentezini bozarlar (13).

*Kalıtısal Bozukluklar:* Oratik asidüri, Lesh-Nyhan Sendromu, konjenital TC II eksikliği, homosistinüri, metilmalanikacidüri gibi herediter DNA sentez bozukluklarında megaloblastik anemi görülür (11).

Hemoglobin sentezinin ve hücre turn-overinin artması demir, folik asit ve B12 vitamini gereksinimini artırır. Talasemi, hemolitik anemi gibi kemik iliğinin turn-overinin arttığı durumlarda ve gebelikte B12 vitamini ve folik asit eksikliği görülebilir (13).

### **2.1.3.B12 Vitamini Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı**

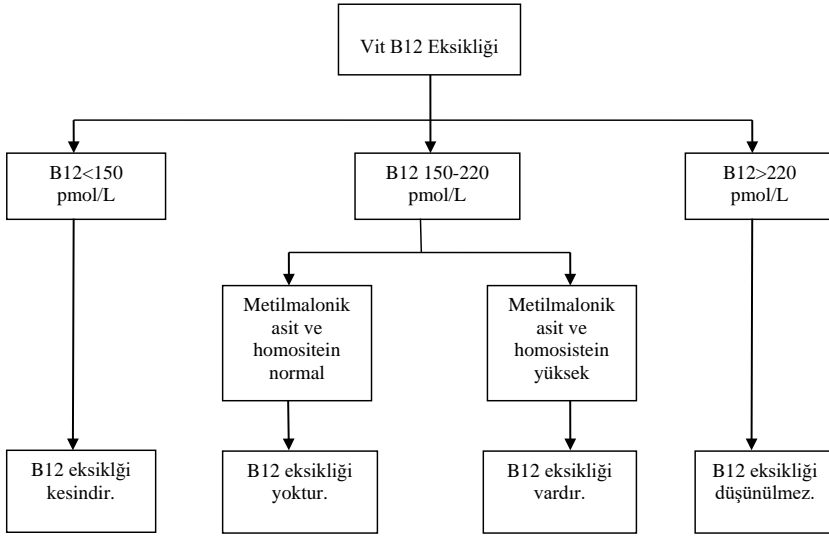
Belirgin makrositoz [Mean Corpusküler Volüm (MCV) > 100 fl ] megaloblastik anemi varlığını düşündürür. MCV'si yüksek olan hastaların %30 ile %50'sinde B12 vitamini, folik asit veya her ikisinin birlikte eksikliği görülür (22). Makrositozun diğer nedenleri hemoliz, karaciğer hastalığı, alkolizm, hipotiroidizm ve aplastik anemidir. Periferik yaymada belirgin anizositoz, poikilositoz ve megaloblastik anemiler için tipik olan makroovalositler bulunur. Nötrofil çekirdeklerinde hipersegmentasyon görülür. Bu karakteristik bir bulgu olup altı veya daha fazla parçalı çekirdek megaloblastik anemiyi düşündürür. Kemik iliğinde myeloid/eritroid oranında azalma ve hiperselülarite görülür. Eritroid seri öncül hücrelerinde megaloblastik değişiklikler mevcuttur ve anormal mitoz görülebilir. Granülositer seri de etkilenir, çoğu granülositer seri hücresi normalden büyüktür; dev bant ve metamyelositler görülür. Megakaryositler azalmış olup, morfolojileri normaldir (8, 10, 23).

Anemi olmadan B12 vitamini eksikliği yaşlı hastalarda sıktır. Folat, kobalamin eksikliğinin

hematolojik etkilerini maskeleydiği için besinlerin folatla güçlendirilmesi sonrası B12 vitamini eksikliğinin hematolojik bulgular olmaksızın görülme sıklığı artmıştır. B12 vitamini eksikliğinin metabolik bulguları olan artmış homosistein düzeyleri, düşük B12 vitamini - TC-II düzeyi veya her ikisi 70 yaş üzerindeki kişilerin %10 ile %30'unda görülür. Bu hastaların ancak %10'unda İF eksikliği vardır. Serum B12 vitamin düzeyi normal veya düşüktür ancak doku seviyesindeki kobalamin eksikliğine bağlı olarak metilmalonik asit serum düzeyi daima artmıştır (8).

Eritrositlerin intramedüller yıkımı sonucunda plazmada konjuge olmamış bilirübin ve laktik asit dehidrogenaz artar (8). Serumdaki B12 vitamininin normal düzeyi 220-900 pmol/L olup 100 pmol/L'nin altındaki değerler ciddi eksikliğin bir göstergesidir. Çoğu hastada dikkati çekmeyen hafif bir eksiklik olabilir. Bu hastalarda B12 vitamini düzeyi 150-200 pmol/L aralığındadır. 150 pmol/L'nin altındaki değerler kesin B12 vitamini eksikliğini gösterir (Şekil-1). Serum metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri de megaloblastik anemi tanısında yararlıdır. Karaciğer hastalığı olanlarda veya myeloproliferatif hastalıklarda yanlış normal veya yüksek sonuçlar görülebilir. Böyle durumlarda gerçek B12 vitamini eksikliğinin ayırımında homosistein ve

metilmalonik asit düzeyi ölçümlerinden yararlanılabilir. B12 vitamini eksikliğinde homosistein ve metilmalonik asit düzeyi artarken, folat eksikliğinde sadece homosistein artar. Bu testler doku vitamin depolarını ölçer. B12 vitamini ve folat düzeyi sınırda veya normal olanlarda gerçekten eksiklik olup olmadığını anlamak için kullanılır (8, 15, 23).



**Şekil 1:** B12 vitamini eksikliğine tanısal yaklaşım (15).

#### 2.1.4. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Temel tedavi B12 vitamini replasman tedavisidir. Nisbeten hafif B12 vitamini eksikliği olan hastalar (150-220 pmol/L) sebep belli olmadıkça genellikle ömür boyu replasman tedavisine alınmazlar. Tedavide

siyanokobalamin parenteral olarak 1000 µg İM olarak 7 gün verilir (8, 22). Takiben 1 ay süreyle haftada bir uygulanır. Sonra ayda bir 1000 mg olmak üzere ömür boyu devam edilir (16, 23).

## **2.2. Helicobacter pylori**

### **2.2.1. Helicobacter pylori'nin Genel Bakteriyel Özellikleri**

H.pylori 0.5-1 µm genişliğinde, 2.5-4 µm boyunda gram negatif bakteridir (24-26). H.pylori, mide mukozasında mukus altında veya lümende görülebilir. Gümüş boyası, gram boyası, hemotoksilen eosin ve giemza ile boyanır. Kılıflı polar bir flagellası ve üreaz, katalaz, oksidaz enzimleri vardır. H.pylori midede antrumda yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirerek, çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkisinden korur (24-28).

H.pylori dünyada en sık rastlanan enfeksiyondur (24, 29). Kalabalık yaşam, kötü hijyen koşulları ve düşük sosyoekonomik koşullar enfeksiyon oranını artırmaktadır (24, 29, 30). Enfeksiyonun sıklığı yaş ile ilişkilidir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon 50 yaş civarında pik yapar (24). Enfeksiyon gelişmekte olan

ülkelerde 20 yaş altı bireylerde %75'ten fazla oranda pozitifdir (31, 32). Ülkemizde 25-55 arası yaş grubunda H.pylori görülme oranı %84.2'dir (24). Alkol, sigara ve bazı antiinflamatuvar ilaçlar ile H.pylori mevcudiyeti arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmektedir (24).

H.pylori sadece gastrik mukozada bulunup intestinal mukozada kolonize olmaz (33, 34). H.pylori'nin bulunduğu yerdeki gastrik doku inflamasyon gösterir. H.pylori gastritinin temel histopatolojik özelliği lenfosit, monosit ve plazma hücrelerinden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Epitelyal bezler yapısal değişikliklere uğrar ve kronik gastrit tablosu ortaya çıkar (24, 35, 36).

H.pylori önce mukozada akut bir gastrit yapmakta, gastrit 20-40 yıllık yavaş bir süreç içerisinde kronik gastrit ve gastrik atrofiye dönüşmektedir. H.pylori gastriti öncelikle mide antrumunda yerleşir. Zamanla korpusa da geçerek pangastrit yapabilir. İlerleyen dönemlerde mukozada multifokal atrofi ve intestinal metaplaziye yol açar (24).

Midedeki ülserlerin %50-80'inde, duodenal ülserlerin %90'ından fazlasında H.pylori pozitifdir (25, 37).

Gastrik kanser veya gastrik lenfomalı hastaların %90'ında H.pylori enfeksiyonu vardır (38). H.pylori enfeksiyonu olanlarda koroner arter hastalığı riskinin 2 kat arttığı öne sürülmüştür (39).

Demir eksikliği anemisi ile H.pylori arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir. H.pylori enfeksiyonunun demir emilimini engelleyerek demir eksikliğine neden olduğu ve H.pylori eradikasyonu sonrası demir eksikliğinin düzeldiği bildirilmektedir (40). H.pylori enfeksiyonunun gastrik ve duodenal kanamalı ülserlere, atrofik gastrite ve demir emilim bozukluğuna neden olarak demir eksikliği anemisine yol açtığı öne sürülmektedir. H.pylori pozitif ve negatif olan iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada, oral demir tedavisi sonrası H.pylori enfeksiyonunun demir emilimini bozduğu, eradikasyon tedavisi sonrası ise demir emiliminin düzeldiği sonucuna ulaşılmıştır (40-42).

Migreni olan hastalarda H.pylori prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. H.pylori enfeksiyonunun migren için risk faktörü olduğu, H.pylori eradikasyonunun migren ataklarının süresinde, sıklığında ve şiddetinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (43-46).

### **2.2.2. Helicobacter Pylori ve B12 Vitamin Eksikliği Arasındaki İlişki**

H.pylori'nin neden olduğu kronik gastrit dünyada en yaygın görülen mikrobik enfeksiyondur ve dünya nüfusunun yarısından fazlası bu mikropla enfektedir H. pylori'nin kronik gastrite neden olarak pernisiyöz anemi ve gıda-kobalamin malabsorbsiyonuna neden olduğu düşünülmektedir (30).

H.pylori'nin aşağıdaki mekanizmalar ile vitamin B12 eksikliğine neden olduğu öne sürülmektedir:

- 1- H.pylori gastrik otoimmunitiyi harekete geçirip İF veya paryetal hücrelere karşı otoantikörlerin üretimine neden olabilir.
- 2- İF veya paryetal hücrelere karşı oluşan otoantikörlerin veya H.pylori'nin kendisi direkt olarak İF yapımını, İF fonksiyonlarını, B12 vitamininin İF'ye bağlanmasını engelleyebilir.
- 3- H.pylori, İF'nin midede bağlandığı R proteinlerini etkileyebilir.
- 4- Midedeki H.pylori ile ilişkili inflamasyon B12 vitamini emilimini etkileyebilir.

5- Barsak lümeninde kolonize olan bakteriler B12 vitaminini tüketebilir.

H.pylori, gastrik mukoza kolonizasyonu sonucu salgıladığı sitotoksik faktörlerle, lokal ve sistemik immun yanıt geliştirir. H.pylori gastrik otoimmunitiyi harekete geçirerek İF veya paryetal hücrelere karşı otoantikörlerin üretimine neden olmaktadır. H.pylori'ye karşı oluşan antikörler, konakçı antijenleri ve H.pylori'nin antijenik birimlerine benzer (antijenik mimicry) normal mukozal yapılar ile reaksiyona girebilir (12). H.pylori enfeksiyonu gastrik mukozadaki özel hücrelerin epitoplara karşı IgG antikörleri oluşturabilir. Paryetal hücrelerin beta zincirinde çoğunlukla, konakçıdaki Lewis x ve y kan grubu antijenlerine benzer şekilde Lewis y epitopu bulunur. H.pylori, Lewis y epitopuna karşı antikörler oluşturabilir. Bu otoantikörlerin veya H.pylori'nin kendisinin direkt olarak İF yapımını, İF fonksiyonlarını, veya İF'nin midede bağlandığı R proteinlerini etkilediği dolayısıyla B12 vitamininin İF'ye bağlanmasını engelleyerek B12 vitamini eksikliğine neden olduğu ileri sürülmektedir (2, 6, 47).

H.pylori enfeksiyonu B tipi kronik aktif gastritin etyolojik ajanıdır. B tipi gastrit H.pylori ile birlikte ise

genellikle antrum etkilenmekle birlikte zamanla korpusa ilerleyebilmektedir (12). Aktif olarak süren gastritte asit salgılayan bezler giderek kaybolmakta, bunun yerini fibrozis ve intestinal metaplazi almakta, metaplazik ortamda önce displazi ardından da kanser gelişmektedir (48). Pernisiyöz anemi ve gıda-kobalamin malabsorbsiyonunun prevalansı, yaşla artmaktadır ve her ikisinde genellikle kronik gastrit ile birlikte; ayrıca her ikisinde de H.pylori'nin rolü olduğu ileri sürülmektedir (49). H. pylori enfeksiyonuna sekonder olan atrofik gastrit, B12 vitamini absorpsiyonunun yetersizliğinin açıklamalarından biridir. Bu durumda, asit-pepsin salgısının azalması, gıda proteinlerinden daha az serbest B12 vitamini çıkarılmasına sebep olur ve/veya hipoklorhidrik mide veya ince barsaktaki daha alkali ortam B12 vitaminine bağlanan bakterilerin aşırı gelişmesini teşvik eder (31, 50).

H.pylori gastritinde kobalamin absorpsiyonu yetersizliğinde ileri sürülen bir hipotez de paryetal hücrelerden İF salgısının azalmasıdır (50). Atrofi durumundan farklı olarak bazı H.pylori pozitif gastritli hastalarda, pepsin salgısının normal, hipoklorhidrinin hafif düzeyde olmasına rağmen ağır biçimde gıda yollu

kobalamin malabsorpsiyonu görülebilmektedir (50,51). Serum B12 vitamini düzeyleri normalin altında olanlarda H.pylori enfeksiyonu prevalansının daha yüksek olması, sağlıklı yetişkinlerde H.pylori enfeksiyonu ile B12 vitamini eksikliği arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir (7).

Besin-kobalamin malabsorpsiyonunun, H.pylori pozitif olgularda eradikasyon tedavisinden sonra düzeldiği bildirilmektedir. Ancak H.pylori negatif olgularda da antibiyotik tedavisinden sonra besin kobalamin malabsorpsiyonu düzelmektedir. Bu bulgu anaerobik intestinal floranın kobalamini kullanmasından kaynaklanıyor olabilir (12).

Kaptan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, B12 vitamini eksikliği olan 138 hastanın %56'sında H. pylori tespit edilmiş ve hastaların %40'a varan bir kısmında H.pylori eradikasyonu ile anemi ve serum B12 vitamini düzeylerinin normale döndüğü bildirilmiştir (2). Başka bir çalışmada ise atrofik gastriti olmayan H.pylori pozitif ve B12 vitamini eksikliği bulunan 65 hastada H.pylori eradikasyon tedavisinden sonra eradikasyondan bağımsız olarak serum hemoglobin ve B12 vitamini düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği,

antrum ve korpustaki enflamasyon ve nötrofil faaliyeti skorlarının ise önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Hastalar H.pylori eradikasyonuna göre gruplandığında, H.pylori eradikasyonunun sağlandığı grupta serum B12 vitamini düzeyinde gerçekleşen artış, H.pylori eradikasyonunun sağlanmadığı gruba göre daha belirgin olmuştur (6). Sudai ve arkadaşları ise, B12 vitamini seviyeleri 145-180 pg/mL ve 180-250 pg/mL olan hastalarda H.pylori seropozitifliğinin prevalansını, B12 vitamini 250 pg/mL'nin üzerinde olan hastalara göre önemli ölçüde yüksek (sırasıyla %92, %89, %51) bulmuşlar ve H.pylori enfeksiyonunun B12 vitamini eksikliği ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (7). Dierkes J ve arkadaşları tarafından yapılan 25 çalışmanın metaanalizinde ise yukarıdaki çalışmalara tamamen ters olarak, H.pylori'nin B12 vitamini eksikliğinde majör rolü oynamadığı vurgulanmıştır (52).

### **2.2.3. Helicobacter pylori'nin Tanısı**

H.pylori tanısında invaziv (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi) ve non-invaziv (üre nefes testi, serolojik testler, H.pylori gaita antijen testi, polimeraz zincir reaksiyonu) testler kullanılır. Her testin kendine göre üstünlüğü vardır fakat henüz her yönüyle mükemmel bir test

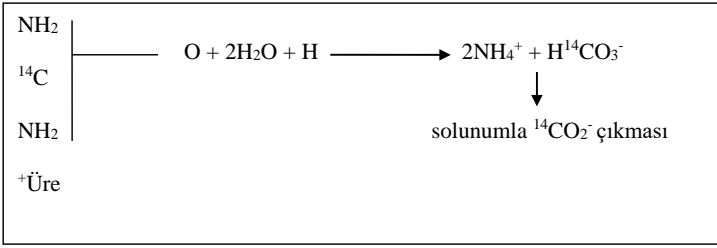
bulunamamıştır. Bunların hangisinin nerede ve hangi hasta için kullanılacağına hekim karar vermelidir. Serolojik testler kitle taramalarında ve H.pylori ile temasın araştırılmasında kullanılır. Histolojik yöntemler H.pylori enfeksiyonunun yaygınlığını ve mukozal hasarı gösteren tek yöntemdir. Tedavi öncesi hızlı üreaz ve histoloji, tedavi takibinde ise üre solunum testi daha yararlıdır. İnvaziv testlerde doğru tanı için endoskopların, biyopsi forsepslerinin dezenfekte edilmesi ve hastaların testten en az bir hafta öncesinden antibiyotik ve PPI'leri kesmiş olması gerekir (24, 32).

*Hızlı Üreaz Testi:* CLO test, fenol red ve üre içeren bir agar jelden oluşur. % 90'dan fazla duyarlılığı ve özgüllüğü olan sık kullanılan bir testtir. Bu testte mide biyopsi örneklerinde H.pylori'nin oluşturduğu üreaz enziminin aktivitesi araştırılmaktadır. Biyopsi örneklerindeki üreaz enzimleri, üre ve pH değişikliğine duyarlı boya içeren bir ortamda üreyi parçalar ve açığa çıkan OH<sup>-</sup> iyonları ortamda renk değişikliğine neden olur. PPI alan ve aklorhidri durumunda olan hastanın midesinde Yersinia enterocolitica ve Proteus vulgaris gibi üreaz salgılayan bakterilerin varlığında geç pozitif sonuç görülebilir. Bu nedenle testten bir hafta önce PPI'ler kesilmelidir (24). Yalancı pozitif üreaz testi nadirdir. Mide

ortamında pH'yı 6'nın üstüne çıkaracak kadar fazla miktarda tükürük salgısı veya alkalen reflü durumu olursa ve bu salgı biyopsi materyaline bulaşırsa yalancı pozitiflik ortaya çıkabilir (24). Hasta endoskopik biyopsiye gelmeden önce antibiyotik, bizmut, sukralfat aldı ise test yalancı olarak negatif çıkar. Bu ilaçlarla geçici de olsa üreaz üretimi durmuştur. Enfeksiyon devam etse bile test sonucu negatif çıkacaktır (53).

*Histolojik İnceleme ve Kültür:* Endoskopi sırasında mideden alınan biyopsi örneklerinin giemza ile boyanması sonucu spiral bakteriler kolayca görülebilir. Ayrıca mikroaerobik koşullarda kültür yapılabilir. Üreyen tipik bakterilerde üreaz, katalaz ve oksidaz enzimlerinin varlığı tanı koydurucudur (24, 30, 32, 54).

*Üre Nefes Testi:* Midede H.pylori'nin varlığında üre hidrolize olur, solunumla açığa çıkar. Bu testte radyoaktif karbon ( $C^{14}$  veya  $C^{13}$ ) ile işaretlenmiş ürenin ağızdan alımı, bunun bakteri tarafından parçalanması ve sonuçta ortaya çıkan işaretli karbondioksitin ekspiryum havasında saptanması esasına dayanır (Şekil-2). Bu test duyarlı olmasına karşın özgül değildir, daha çok eradikasyonun doğrulanmasında kullanılır (30).



**Şekil 2:** Üre nefes testi (32).

*Serolojik Testler:* Serumda spesifik IgG ve IgA, midede salgısal IgG ve IgA düzeyleri artar. Antikorlar enfeksiyona karşı koruyucu olmaktan çok tanı değeri taşır. Bireyin geçmişte H.pylori enfeksiyonu ile ilişkisinin araştırılmasında kanda H.pylori IgG, IgM ya da IgA antikorlarının aranması yararlı, hızlı ve ucuz testlerdir. Ancak aktif enfeksiyonu göstermez. Kitle tarama testi olarak kullanılır (55, 56).

*H. pylori Gaita Antijen Testi :* Bu yöntem, dışkı örneğindeki H.pylori antijeninin bu antijene spesifik monoklonal bir antikorla kaplı koloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan kompleksin reaksiyon bölgesine kromatografik göçüne dayanır (32).

*Polimeraz Zincir Reaksiyonu:* Bakteriye özgü 16S ribozomal RNA'nın amplifiye edilmesine dayanan PCR yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır (55). PCR'nin üstünlüğü tükürük gibi nongastrik sıvılarda H.pylori

DNA'sının saptanması ile non-invaziv olarak *H.pylori* tanısını yapabilmektedir (55).

#### **2.2.4. Helicobacter pylori'nin Tedavisi**

*H. pylori* penisilin, ampicilin, amoksisilin, eritromisin, gentamisin, sefalosporinler, tetrasiklin, florokinolonlar, imipenem ve metronidazole duyarlıdır. Ayrıca koloidal bizmut substrat ve bizmut subsalisilat da bakteri üzerine etkilidir (32).

Chiba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eradikasyon oranları, tekli tedavi ile %18.6, ikili tedavi ile %48.2, üçlü tedavi ile %82.3 olarak bulunmuştur. Bizmut ile metranidazol kombinasyonu, bizmut ile amoksisilin kombinasyonuna göre %12 daha etkili saptanmıştır. Buna karşılık bizmut + metranidazol + tetrasiklin kombinasyonu, bizmut + metranidazol + amoksisilin kombinasyonuna göre %21 daha etkili bulunmuştur (57). PPI'ler içerisinde omeprazol ve lansoprazolun karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki ilacın da başarı oranları benzer olarak saptanmıştır (58).

74 çalışmanın sonuçlarını değerlendiren bir meta analizde PPI+Amoksisilin+Klaritromisin eradikasyon oranı %82 olarak saptanmıştır (59). Tedavide direnç

gelişimi önemli bir problemdir ve en çok metranidazole daha sonra da klaritromisine karşı direnç gelişmektedir (24).

Üçlü tedavi ile H.pylori eradikasyonundaki başarısızlık genellikle dirençli organizmalarla olan enfeksiyonlara bağlıdır. Dörtlü tedavi, üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan durumlarda seçilmelidir (60). H.pylori eradikasyonu tedavi seçenekleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

ÜÇLÜ TEDAVİ	DOZ
1. Bizmut subsalisilat + Metronidazol veya Tetrasiklin	2 tablet günde 4 kez 250 mg günde 4 kez 500 mg günde 4 kez
2. Ranitidin Bizmut Sitrata + Tetrasiklin + Klaritromisin veya Metranidazol	400 mg günde iki kez 500 mg günde iki kez 500 mg günde iki kez
3. Omeprazol (veya Lansoprazol) + Klaritromisin + Metranidazol veya Amoksisilin	20 mg günde iki kez (2x30mg) 250 veya 500 mg günde iki kez 500 mg günde iki kez 1 gr günde iki kez
DÖRTLÜ TEDAVİ	
Omeprazol (Lansoprazol)	20 mg/gün (30 mg/gün)
Bizmut subsalisilat	2 tablet günde 4 kez
Metranidazol	250 mg günde 4 kez
Tetrasiklin	500 mg günde 4 kez.

**Tablo-1:** H.pylori enfeksiyonunun eradikasyonu için önerilen tedavi seçenekleri (60).

### 3. MATERYAL VE METOD

1 Ocak 2004 - 1 Şubat 2006 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran B12 vitamini düzeyleri 150 pmol/L'nin (normal aralık 220-900 pmol/L) altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgileri birebir hastaların kendileriyle görüşülerek elde edildi. Çalışmaya gastrektomi öyküsü, vejeteryanlık, böbrek veya karaciğer hastalığı, gebelik, son 1 ay içerisinde antibiyotik, PPI, H2RA, vitamin ilacı kullanım öyküsü, malignite öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar dahil edilmedi. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçları, alkol ve sigara kullanımı, kültürel düzeyleri, ekonomik durumları ve geçirdikleri operasyonları sorgulandı. Ekonomik durumları 350 YTL ve altı, 350-750 YTL arası, 750-1000 YTL arası ve 1000 YTL ve üzeri olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kültürel düzeyleri okuma-yazma bilmeyen, okur-yazar, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu, üniversite mezunu olmak üzere 6 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Tüm hastalarda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, vitamin B12, folik asit,

ferritin düzeyleri bakıldı. B12 vitamini düzeyleri Enzim İmmunoassay Kemilüminesans yöntemi ile, İmmulite 2000 (Diagnostic Products Corporation Los Angeles USA) cihazı kullanılarak ölçüldü. Tüm hastalarda B12 düzeyleri iki kez çalışıldı. Ayrıca çalışmanın başlangıcında B12 vitamini düzeyi ölçümleri farklı iki merkez ile mukayese edildi ve benzer sonuçlar elde edildi. Böylece ölçümlerin güvenilirliği teyid edildi.

Vitamin B12 düzeyleri 150 pmol/L'nin altında olan hastalara üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapıldı. Endoskopi esnasında antrum ve korpustan 4'er adet biyopsi alındı. Atrofi şüphesi olan hastalardan fundustan da biyopsiler alındı. Hızlı üreaz testi yapıldı. Üreaz testi pozitifliğine, antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinin taze olarak hazırlanan "Merck" firmasının %10 luk üre solusyonuna fenol kırmızısının ilavesi ile 20 dakikada oluşan renk değişikliği dikkate alınarak karar verildi. Biyopsiler bekletilmeksizin formol içerisinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Biyopsi örnekleri histolojik inceleme için hematoksilen-eozin ile, H.pylori identifikasyonu için toluidin mavisi ile boyandı. Tüm biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi hastaların klinik durumundan habersiz olan aynı patolog tarafından yapıldı. Biyopsi örneklerindeki H.pylori, inflamasyon,

nötrofil aktivasyonu, atrofi, intestinal metaplazi varlığı '+' den '++++' e kadar (- yok, + hafif, ++ orta derece, +++ belirgin, ++++ oldukça belirgin) Sydney sınıflaması kullanılarak derecelendirildi. Biyopsi örneklerinde antrum veya korpusta histopatolojik olarak H.pylori varlığı gösterilen hastalar çalışmaya dahil edildi. H.pylori negatif olan, patolojik olarak malignite tanısı konan, endoskopik olarak malignite şüphesi olan, endoskopik olarak atrofi şüphesi olan (biyopside atrofi çıkmamış olsa bile), midenin herhangi bir bölgesinde patolojik incelemede hafif düzeyde (+) bile olsa atrofi saptanan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Tüm hastaların endoskopik tanıları ve biyopsi bulguları not edildi.

Hastalara H.pylori eradikasyonu için Protokol-1 (Klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 2x1gr , omeprazol 2x20 mg) tedavisi 14 gün süre ile verildi. Bu tedavi ile H.pylori eradikasyon oranlarının düşük olduğu görülmesi üzerine çalışmanın devamında eradikasyon için Protokol-2 (Ranitidine bismuth citrat 2x400 mg, tetracycline HCL 2x500 mg, Metronidazole 2x500 mg) tedavisi 14 gün süre ile verildi. Kontrol üst GİS endoskopisi tedavi bittikten en az bir ay sonra yapıldı. Bu süre içinde hastalar herhangi bir ilaç almadılar. Kontrol endoskopisinde antrum ve

korpustan tekrar biyopsi alınarak hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme yapıldı. Üreaz testi negatif ve histopatolojik inceleme ile H.pylori saptanmayan hastalarda H.pylori eradike edilmiş olarak kabul edildi. Tüm hastaların endoskopik tanuları ve biyopsi bulguları not edildi. Hastaların hiçbiri kontrol üst GİS endoskopisi sonuna kadar B12, demir, folik asit tedavisi almadı. Hastalara kontrol endoskopisi sonrası tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin düzeyi, vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeyi bakıldı. Kontrol üst GİS endoskopisi sonrası hastar H.pylori eradikasyon durumuna göre, eradike olanlar ve eradike olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. H.pylori eradike olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik, biyokimyasal ve histolojik parametreleri karşılaştırıldı.

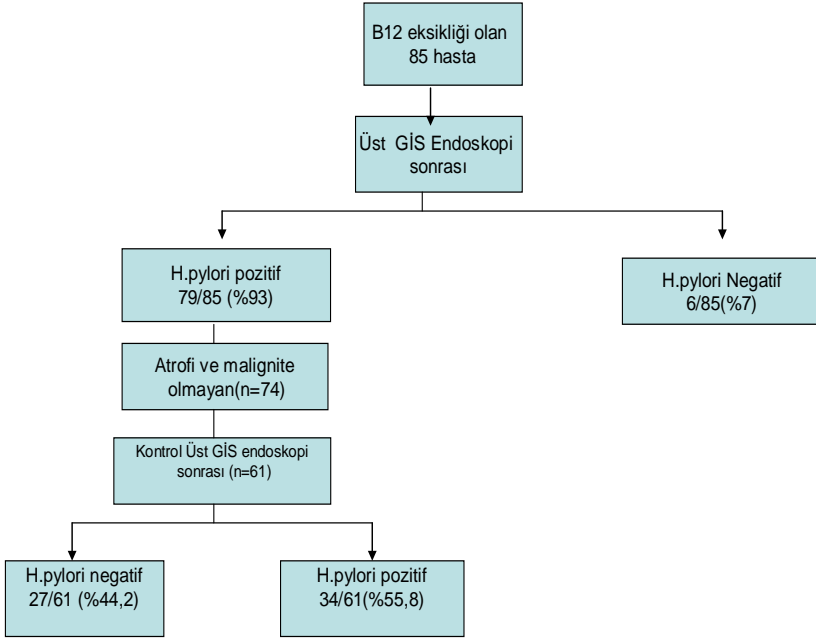
#### 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.0 sürümü ile Spearman ve Pearson korelasyon analiz testleri kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında ve gruplar arası karşılaştırmalarda t test ve t testin karşılığı olan nonparametrik testler kullanıldı. Uygun yerde Chi-Square testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$ , standart sapma veya medyan

değerler şeklinde gösterildi.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **5. BULGULAR**

B12 vitamin düzeyi 150 pmol/L'nin altında olan 85 hastaya üst GİS endoskopisi yapıldı. Endoskopik biyopsinin histopatolojik incelenmesi sonucu 3 hastada korpusta, 37 hastada antrumda, 39 hastada hem antrum hem de korpusta olmak üzere toplam 79 hastada (%92.9) H.pylori pozitifliği saptandı. 6 hastada H.pylori negatif saptandığı için, 2 hasta endoskopik olarak atrofi görüldüğü için, 2 hasta histopatolojik olarak atrofi (1 hastada antrumda, 1 hastada korpusta) saptandığı ve 1 hasta patolojik olarak malign epitelyal mide tümörü saptandığı için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 74 hastadan 13'ü kontrol endoskopisi yaptırmadığı veya takip edilemediği için çalışma 61 hasta ile tamamlandı (Şekil-3).



**Şekil-3:** Hastalardaki Üst GİS endoskopisi sonrası ve kontrol endoskopisi sonrası H.pylori pozitiflikleri.

Yaş ortalamaları  $45.8 \pm 14.2$  yıl, 32'si kadın, 29'u erkek idi. Ortalama hemoglobin düzeyi  $12.7 \pm 2.2$  g/dl, ortalama MCV düzeyi  $86.9 \pm 11.2$  fL, ortalama vitamin B12 düzeyi  $120.8 \pm 26.2$  pmol/L idi (Tablo-2). Hiçbir hastanın karaciğer fonksiyon testleri veya serum kreatinin düzeylerinde yükseklik yoktu. 4 hastada apendektomi, 2 hastada kolesistektomi, 3 hastada tiroidektomi öyküsü vardı. 12 hastada tiroid ile ilgili hastalık mevcuttu (1 hastada basit guatr, 3 hastada ötiroid multinodüler guatr, 1 hastada subklinik hipertiroidi, 1 hastada subklinik hipotiroidi, 3 hastada postop hipotiroidi, 3 hastada primer

hipotiroidi), 7 hastada diabetes mellitus, 9 hastada hipertansiyon, 5 hastada hiperlipidemi (4 hasta atorvastatin 10 mg/gün, 1 hasta diyet ), 6 hastada koroner arter hastalığı, 4 hastada depresyon tanısı vardı. 5 hastada aspirin kullanımı (3 hasta 100 mg/gün, 2 hasta 300 mg/gün), 2 hastada metformin kullanımı (1 hastada 850mg/gün, 1 hastada 1700 mg/gün) mevcuttu. 20 hastada sigara (10 hasta günde bir paketten az, 10 hasta 1-2 paket/gün sigara), 4 hastada alkol kullanım öyküsü mevcuttu.

**Tablo-2:** Tedavi öncesi hastaların klinik ve demografik özellikleri.

	Ortalama (standart sapma)
Yaş (yıl)	45.8±14.2
Cinsiyet	
Kadın (%)	%52.5 (n=32)
Erkek (%)	%47.5 (n=29)
Hemoglobin (g/dL)	12.7±2.2
MCV (fL)	86.9±11.2
Vitamin B12 (pmol/L)	120.8±26.2

Üst GİS endoskopide 39 hastada (%63.9) antral gastrit, 16 hastada (%26.2) eroziv antral gastrit, 12 hastada (%19.7) özofajit, 11 hastada (%18) alt özofagus sfinkter yetmezliği, 10 hastada (%16.4) bulbit, 14 hastada (%23) duodenit, 12 hastada (%19.7) ülser (5 hastada antrumda, 1 hastada korpusta, 1 hastada hem antrum hem korpusta, 1

hastada duodenumda, 4 hastada bulbusta), 2 hastada (%3.3) Barret özofagusu, 1 hastada (%1.6) alkalen reflü gastriti, 4 hastada (%6.6) pangastrit, 4 hastada (%6.6) hiatal herni, 2 hastada (%3.3) midede polip saptandı.

Tedavi öncesi tüm hastaların vitamin B12 düzeyi ile Hb değeri, antrum ve korpustaki histolojik bulguları karşılaştırıldı. Yaş ile vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. MCV düzeyi 100 fl'nin üzerinde olan 3 hasta vardı. MCV ile B12 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. B12 düzeyleri ile Hb değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu ( $p<0,05$ ). B12 vitamini ile antrum ve korpustaki inflamasyon, antrum ve korpustaki aktivasyon, antrum ve korpustaki H. pylori yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo-3 ). B12 vitamin düzeyi ile ekonomik durum arasında zayıf pozitif bir korelasyon; B12 düzeyi ile kültürel düzey arasında da zayıf pozitif bir korelasyon saptanmasına rağmen her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tiroid rahatsızlığı olan 12 hasta (%19.6) olup, tiroid rahatsızlığı ile B12 vitamini eksikliği arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sigara içen 20 hasta (hasta günde bir paketten az, 10 hasta 1-2 paket/gün sigara) mevcut olup sigara ile B12 vitamini

düzeyi arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Alkol kullanan 4 hasta olup alkol alımı ile B12 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Çalışmamızda aspirin kullanan 5 hasta (3 hasta 100 mg/gün, 2 hasta 300 mg/gün) mevcuttu ve bu hastaların 3'ü koroner arter hastalığı, 2'si diyabetes mellitus nedeniyle aspirin kullanmaktaydı. Bu 5 hasta da hayvansal diyet yapmıyordu. B12 vitamini eksikliği ile aspirin kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ( $p=0,04$ ). Diabetes mellitusu olan 7 hastadan 2 si metformin kullanmaktaydı ve metformin kullanımı ile vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

**Tablo-3:** Tedavi öncesi tüm hastaların vitamin B12 ile diğer parametrelerinin karşılaştırılması.

	r*	p
B12-Yaş (yıl)	0.18	0.19
B12- Hb (g/dl)	0.26	<b>0.04</b>
B12-MCV (fL)	0.05	0.66
B12-Antrum inflamasyon	0.07	0.54
B12-Antrum aktivasyon	0.04	0.76
B12-Antrum H.Pylori	0.01	0.92
B12-Korpus inflamasyon	-0.07	0.59
B12-Korpus aktivasyon	-0.02	0.87
B12-Korpus H.pylori	0.11	0.37

\*r= Pearson korelasyonu

Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik ve histolojik bulguları karşılaştırıldı. Tedavi sonrası eradikasyon durumuna bakılmaksızın Hb ve B12 vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Antrum-korpus inflamasyon ve antrum-korpus aktivasyon değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi . Tedavi sonrasında MCV düzeylerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı görüldü (Tablo-4).

**Tablo-4:** Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik ve histolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
Hemoglobin (g/dl)	12.7±2.2	13.7±2	<b>0.000</b>
MCV (fL)	86.9±11.2	86.8±7.6	0.860
B12 (pmol/L)	120.9±26.2	170.5±52.5	<b>0.000</b>
Antrum inflamasyon	1.5±0.6	1.1±0.5	<b>0.000</b>
Korpus inflamasyon	1.2±0.8	0.7±0.7	<b>0.000</b>
Antrum aktivasyon	0.8±0.8	0.2±0.4	<b>0.000</b>
Korpus aktivasyon	0.6±0.8	0.2±0.3	<b>0.000</b>

46 hastaya (%75.4) protokol-1 tedavisi, 15 hastaya (%24.6) protokol 2 tedavisi verildi. Hastalara tedavi bittikten ortalama 91±46 gün sonra kontrol endoskopileri yapıldı. 61 hastanın 27'sinde (%44.2) H.pylori eradike olmuştu. Protokol-1 tedavisi alanlardan 19'unda (%41.3), Protokol-2 tedavisi alanlardan 8'inde (%53.3) olmak üzere toplam 27 hastada (%44.2) eradikasyon sağlandı ve Protokol-2 tedavisinin Protokol-1 tedavisine göre

eradikasyon açısından anlamlı olarak daha avantajlı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Olgular kontrol endoskopi sonuçlarına göre H.pylori eradike olanlar (Grup-1) ve H.pylori eradike olmayanlar (Grup-2) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun tedavi öncesi demografik, hematolojik ve histolojik parametreleri benzerdi (Tablo-5).

**Tablo-5:** H.pylori eradike olan (Grup-1) ve olmayan (Grup-2) iki grubun tedavi öncesi demografik, hematolojik ve histolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=34)	p
Yaş (yıl)	47±15	45±14	0.94
Cinsiyet			
Erkek (%)	%44.4 (n=12)	%50 (n=17)	0.66
Kadın (%)	%55.6 (n=15)	%50 (n=17)	
Başlangıç Hb (g/dl)	12.7±2.1	12.7±2.3	0.86
Başlangıç B12 (pmol/L)	119.2±28.3	122.2±24.8	0.71
Başlangıç MCV (fL)	86.6±10.5	87.2±1.9	0.72
Antrum İnflamasyon	1.4±0.6	1.6±0.6	0.22
Korpus İnflamasyon	1.2±0.8	1.2±0.8	0.76
Antrum Aktivasyon	0.7±0.7	0.8±0.8	0.84
Korpus Aktivasyon	0.6±0.7	0.6±0.8	0.93

Tedavi sonrası H.pylori eradike olan grubun tedavi öncesi ve sonrası parametreleri değerlendirildi. Yaş ortalaması 47±15 yıl, 15'i kadın, 12'si erkek idi. Ortalama hemoglobin düzeyi 12.7±2.1 g/dl, ortalama MCV düzeyi 86.6±10.5 fL, ortalama vitamin B12 düzeyi 119.2±28.3 pmol/L idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametreler karşılaştırıldı. Tedavi sonrası hemoglobin düzeyinde

anlamalı yükselme (12.7g/dl'ye karşı 14.4g/dl), B12 vitamini düzeyinde anlamalı bir artma (119.2 pmol/L'ye karşı 179.4 pmol/L) saptandı. Tedavi sonrası antrum inflamasyon, korpus inflamasyon, antrum aktivasyon ve korpus aktivasyon düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamalı bir azalma saptandı. MCV düzeyinde tedavi öncesi ve sonrası arasında (86.6 fL'ye karşı 86.5 fL) istatistiksel olarak anlamalı bir farklılık gözlenmedi (Tablo-6).

**Tablo-6:** Tedavi sonrası H.pylori eradike olan grubun tedavi öncesi ve sonrası hematolojik ve histolojik parametrelerinin karşılaştırılması (n=27).

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
Hemoglobin (g/dl)	12.7±2.1	14.4±2.2	<b>0.000</b>
MCV (fL)	86.6±10.5	86.5±5.2	0.42
B12 (pmol/L)	119.2±28.3	179.4±56.8	<b>0.000</b>
Antrum inflamasyon	1.4±0.6	1±0.4	<b>0.002</b>
Korpus İnflamasyon	1.2±0.8	0.6±0.5	<b>0.001</b>
Antrum aktivasyon	0.8±0.7	0.1±0.1	<b>0.001</b>
Korpus aktivasyon	0.6±0.6	0.01±0.01	<b>0.001</b>

Tedavi sonrası H.pylori eradike olmayan grup kendi içinde değerlendirildi. Yaş ortalaması 45±14 yıl, 17'si kadın, 17'si erkek idi. Ortalama hemoglobin düzeyi 12.7±2.3 g/dl, ortalama MCV düzeyi 87.2±11.9 fL, ortalama vitamin B12 düzeyi 122.2±24.8 pmol/L idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametreler karşılaştırıldığında H.pylori eradike olan grubun

bulgularına benzer bulgular elde edildi. Tedavi sonrası hemoglobin ve B12 vitamini düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma; antrum inflamasyon, korpus inflamasyon, antrum aktivasyon ve korpus aktivasyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. MCV düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo-7).

**Tablo-7:** Tedavi sonrası H.pylori eradike olmayan grubun tedavi öncesi ve sonrası hematolojik ve histolojik parametrelerinin karşılaştırılması (n=34).

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
Hemoglobin (g/ dl)	12.7±2.3	13.2±1.8	<b>0.003</b>
MCV (fL)	87.2±11.9	87±9.2	0.85
B12 (pmol/L)	122.2±24.8	163.5±48.5	<b>0.000</b>
Antrum inflamasyon	1.6±0.6	1.1±0.5	<b>0.000</b>
Korpus İnflamasyon	1.2±0.8	0.6±0.8	<b>0.001</b>
Antrum aktivasyon	0.8±0.8	0.4±0.4	<b>0.007</b>
Korpus aktivasyon	0.6±0.8	0.1±0.4	<b>0.004</b>

H.pylori eradike olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldı. Vitamin B12 artış oranları H.pylori eradike olan grupta 59.1 pmol/L, eradike olmayan grupta 41.4 pmol/L olup, eradike olan gruptaki artış daha yüksek olmasına rağmen her iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). İki grup arasında hemoglobin düzeyi artışı

karşılaştırıldığında H.pylori eradike olan gruptaki artışın daha fazla olduğu ve bu artışın eradike olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü. İki grup arasında MCV, WBC, platelet, folik asit ve ferritin düzeyindeki artış karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. H.pylori eradike olan ve olmayan iki grupta tedavi sonrasında, hem antrum hem de korpustaki inflamasyon-aktivasyon düzeylerinde anlamlı bir azalma olmasına rağmen iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo-8).

**Tablo-8:** H.pylori eradike olan (Grup-1) ile olmayan (Grup-2) hastaların hematolojik ve histolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

	Grup-1(n=27)	Grup-2 (n=34)	p
Fark Hb g/dl	1.6±1.9	0.5±0.9	<0.05
Fark MCV fL	-0.25±8.9	0.2±5.9	>0.05
Fark B12 pmol/L	59.2±54.8	41.4±39.5	>0.05
Fark Antrum İnflamasyon	-0.4±0.6	-0.4±0.7	>0.05
Fark korpus inflamasyon	-0.7±0.8	-0.6±0.9	>0.05
Fark antrum aktivasyon	-0.7±0.8	-0.4±0.9	>0.05
Fark korpus aktivasyon	-0.6±0.7	-0.5±0.9	>0.05

Tedavi sonrası H.pylori eradike olan 27 hastanın 10'unda (%37), H.pylori eradike olmayan 34 hastadan 4'ünde (%11.7) vitamin B12 düzeyleri başka bir tedavi almaksızın tamamen normale döndü ( $\geq 220$  pmol/L). H.pylori eradike olan gruptaki B12 vitamini normale

gelme oranı eradike olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo-9).

**Tablo-9:** H.pylori eradikasyonu sonrası H.pylori eradike olan ve olmayan gruptaki B12 düzeyi normale gelen hasta sayıları

	Eradike olan	Eradike olmayan	p
Toplam hasta sayısı	27	34	
B12 normale gelen hasta sayısı	10	4	
Yüzdeler oranı	% 37	%11.7	<b>0.03</b>

Tedavi öncesi ve sonrası B12 vitaminindeki değişiklikler ile hematolojik ve histolojik değişiklikler karşılaştırıldı. B12 düzeyindeki farklılık ile Hb düzeyindeki farklılık arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı. B12 vitamini düzeyindeki tedavi sonrası değişiklikler karşılaştırıldığında MCV düzeyi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon vardı. B12 düzeyindeki farklılıklar ile antrum inflamasyon, korpus inflamasyon, antrum aktivasyon, korpus aktivasyon düzeyi karşılaştırıldığında hepsinde negatif bir korelasyon olmasına rağmen sadece antrumdaki aktivasyon ile B12 değişiklikleri arasında anlamlı bir farklılık vardı. Antrumdaki nötrofil aktivasyonunda azalma serum vitamin B12 düzeyinde anlamlı artışa yol açmaktaydı (Tablo-10).

**Tablo-10:** Tedavi öncesi ve sonrası B12 vitaminindeki değişiklikler ile hematolojik ve histolojik değişikliklerin karşılaştırılması.

	*r	p
Fark B12-Fark Hb (g/dl)	0.26	<b>0.04</b>
Fark B12-Fark MCV (fL)	-0.15	0.24
Fark B12-Fark Antrum inflamasyon	-0.10	0.40
Fark B12-Fark Antrum aktivasyon	-0.28	<b>0.02</b>
Fark B12-Fark Korpus inflamasyon	-0.02	0.86
FarkB12-Fark Korpus aktivasyon	-0.21	0.10

\*r= Pearson korelasyonu

## 6. TARTIŞMA

Serum B12 vitamini düzeyi normal olan hastalarda ortaya çıkan nöropsikiatrik problemlerin ve hematolojik problemlerin B12 tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (61). B12 vitamini düzeyinin normal aralığı 180-914 pg/ml'dir (220-950 pmol/L). 180 pg/ml'nin üzerindeki değerlerin normal olarak kabul edilmesine rağmen, normal B12 vitamini düzeyinin belirlenmesinde kullanılan eşik değerinin 250 pg/ml'ye kadar çıkması hatta 300 pg/ml olarak kabul edilmesi önerilmektedir (7). Metz ve arkadaşları serum B12 düzeyi 150 pmol/L'nin altında olan yaşlı hastaların %90'ında homosisteinin yüksek olduğunu saptamışlardır (62). Vitamin B12 düzeyi 150-250 pmol/L düzeyinde de gizli eksiklik olabileceği bildirilmiştir (63). Fenech kan hücrelerinde DNA'nın aldığı hasarın en aza

indirilmesi için B12 düzeyinin 300 pmol/L'nin üzerinde olması gerektiğini bildirmiştir (64). Bizim çalışmamıza B12 düzeyi 150 pmol/L'nin altındaki hastalar dahil edilmiştir. B12 düzeyi 150 pmol/L'nin altındaki değerlerin B12 eksikliği için kesin olduğu bildirilmekte, 150-220 pmol/L arasındaki değerler için B12 vitamini eksikliğinin tartışmalı olduğu ve homosistein veya metil-malonik asit değerleri ile birlikte bakılması önerilmektedir (15). Çalışmamızda B12 eksikliği için 150 pmol/L'nin altındaki B12 vitamini düzeyi esas alındığı için homosistein düzeyine bakmaya gerek kalmamıştır.

B12 vitamini eksikliği olan pek çok hastada ne anemi ne de makrositoz mevcuttur. Yapılan bir çalışmada B12 vitamini düzeyi 200 pg/ml'nin altında olan 124 hastadan % 84'ünün ortalama MCV'leri 95 fl'nin altında çıkmıştır (68). Stott ve arkadaşları 472 geriatric hastayı taramış, 56 hastada (%13) B12 vitamini eksikliği bulup, bunlardan sadece 13'ünde (%23) MCV'yi 100 fl'nin üzerinde saptamışlardır (69). Luong ve arkadaşları yaş ortalaması  $37.7 \pm 17$  olan ve B12 eksikliği saptadıkları 12 hastanın hiçbirinde makrositoz gözlelenmemişlerdir (70). Oosterhuis ve arkadaşları MCV yüksekliğinin tanısal değerini analiz etmişler ve sensitivite oranını %17-30

arasında bulup %84 oranında B12 eksikliğinin gözden kaçığını göstermişlerdir (72). Shanoudy ve arkadaşları ise MCV ve Hb değerlerinin B12 vitamini eksikliği için güvenilir bir gösterge olmadığını vurgulamışlardır (74). H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası eradikasyon sağlanan ve sağlanmayan grupta MCV'de minimal azalma (eradikasyon sağlanan grupta 85,9 fl den 86,34 fl; diğer grupta 85,2 fl den 85,3 fl ye) olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu bulgu MCV düzeyi ile B12 vitamini eksikliği arasındaki ilişkinin çok kuvvetli olmayışından kaynaklanıyor olabilir.

Yaşlılarda B12 vitamini emiliminin gençlere nazaran azalmış olması, en azından kısmen yaşlılarda atrofik gastrit prevalansının daha yüksek olması ile izah edilebilir. Toplumda H.pylori gastritinin ve kronik uzun süreli H.pylori enfeksiyonuna sekonder atrofik gastritin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (65, 66). Atrofik gastriti olan hastalarda yapılan bir çalışmada B12 vitamini ile yaş arasında bir korelasyon saptanmamıştır (6). Biz yaş ile B12 vitamin düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık. Bu bulgu çalışmamıza hafif düzeyde de olsa atrofik gastriti olan hastaların alınmamış olması ve yaş ortalamasının düşük olması ile açıklanabilir.

Literatürde tiroid hastalığı, alkol alımı ve sigara içiminin B12 eksikliği ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcut olup çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmadı. Bazı yayınlarda tiroid otoantikörleri ile midedeki H.pylori mevcudiyeti arasında ilişki olduğu öne sürülmüş; H.pylori'nin oluşturduğu otoimmüitenin tiroid disfonksiyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (64). Sigara içiminin yüksek homosistein, düşük B6 ve B12 vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (77). Sigaranın hangi mekanizma ile B12 vitamini eksikliğine yol açtığı bilinmemektedir. Callaghan ve arkadaşları serum vitamin B12 düzeyini sigara içenlerde sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak saptamışlar (242 pmol/L'ye karşı 223 pmol/L) fakat ciddi eksikliklerin nadir olduğunu vurgulamışlardır (77). H.pylori enfeksiyonu olan ve alkol kullanan hastalarda düşük B12 vitamini düzeyleri bildirilmekte olup mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Alkol kullanan hastalarda B12 vitamini eksikliğinin H.pylori enfeksiyonundan bağımsız olarak geliştiği vurgulanmıştır (78).

B12 vitamini eksikliği ile aspirin kullanımı arasında bir ilişkinin olduğu ve aspirin kullananlarda serum B12

vitamini düzeyinin daha düşük olduğunu bildiren yayınlar vardır (19). Van Oijen ve arkadaşları kardiyovasküler hastalığı olan ve aspirin kullanan 223 hastanın %25'inde, H.pylori enfeksiyonundan bağımsız olarak serum B12 vitamini düzeylerini 150 pmol/L'nin altında bulmuşlar ve B12 vitamini ile aspirin kullanımı arasındaki ilişkiyi vurgulamışlardır (19). Fakat bu hastaların aspirin kullanımından dolayı mı yoksa kardiyak hastalıkları nedeniyle yaptıkları diyetin sonucu mu B12 vitamini eksikliğinin geliştiği net değildir. Çalışmamızda aspirin kullanımı ile B12 vitamini eksikliği arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Aspirin mide mukozasında harabiyet yaparak İF salgılanmasını engelleyebilir.

Çalışmamızda B12 eksikliği olan hastalarda H.pylori pozitifliği %93 bulunmuş olup diğer çalışmalarda bu oran %50.3 - %92 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada dispepsili hastalarda H.pylori görülme sıklığı %84.2 olarak bulunmuştur (24). Gelişmekte olan ülkelerde H.pylori pozitifliğinin %75'in üzerinde olduğu bildirilmektedir (31, 32). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek olarak bulduğumuz %93'lük H. pylori pozitifliği oranı B12 eksikliği olanlarda H.pylori enfeksiyonunun daha sık

görüldüğü hipotezini desteklemektedir. Fakat bu yüksek oran çalışmanın yapıldığı bölgede H.pylori infeksiyonunun olasılıkla daha yüksek oranda görülmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda H.pylori eradikasyonu için Protokol-1 (Klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 2x1gr , omeprazol 2x20 mg) tedavisi verilen 46 hastanın 19'unda (%41.3), Protokol-2 (ranitidine bismuth citrat 2x400 mg, tetracycline HCL 2x500 mg, metronidazole 2x500 mg) tedavisi verilen 15 hastanın 8'inde (%53.3) eradikasyon sağlandı. Protokol-1 tedavisi eradikasyon oranları diğer çalışmalarda %40 - %50.3 arasında bildirilmekte olup (2, 6) bizim çalışmamızdaki oranlara benzer oranlardır. Dispepsili hastalarda eradikasyon oranları %80 - %95 olarak bildirilmiştir (67).

Tedavi sonrası H.pylori eradike olan grup ile olmayan gruptaki WBC ve platelet düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü. Literatürde de derin bir B12 vitamini eksikliği olmadıkça, WBC ve platelet düzeylerinin B12 vitamini eksikliği için güvenilir bir gösterge olmadıkları bildirilmiştir (73, 74).

H. pylori enfeksiyonunun demir eksikliği anemisi ile ilişkili olduğu H.pylori nin demir emilimini engellediği ve H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası demir eksikliğini düzeldiğini bildiren yayınlar mevcuttur (75, 76). Ayrıca H.pylori tedavisinin serum folik asit düzeylerini yükselttiği de bildirilmektedir (7). Bizim çalışmamızda H.pylori eradikasyonu sağlanan grup ile sağlanamayan gruptaki ferritin ve folik asit artış oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum tartışmalı bir durum olup vaka bildirilerinden ibarettir ve daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

Eradikasyon durumuna bakılmaksızın tüm hastaları değerlendirdiğimizde Hb düzeyinde tedavi sonrası, tedavi öncesine göre anlamlı bir artış saptadık (12.7 g/dl ye karşı 13.7 g/dl). Tedavi sonrası Hb düzeyi H.pylori eradike olan ve olmayan grupta anlamlı olarak artmıştı. Eradike olan ve olmayan iki grubu karşılaştırdığımızda eradikasyon sağlanan gruptaki Hb artış oranını, eradikasyon sağlanamayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $1.6 \pm 1.9$ g/dl'ye karşı  $0.5 \pm 0.9$ g/dl). MCV gibi Hb değerinin de B12 vitamini eksikliği için çok güvenilir bir tetkik olmadığı literatürde bildirilmektedir (68-71). Hb değerlerindeki yükselme

H.pylori eradikasyonu sağlanan grupta B12 vitamini düzeyindeki daha fazla yükselmenin Hb değerinde daha fazla bir yükselmeye neden olması ile açıklanabilir.

Kaptan ve arkadaşları H.pylori pozitif B12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemili hastalarda eradikasyon tedavisi sonrası B12 vitamini düzeyinin ve megaloblastik aneminin düzeldiğini bildirmişlerdir (2). Serin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada B12 vitamini düzeyi ile midedeki H.pylori yoğunluğu, nötrofil aktivasyonu ve inflamasyon arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu H. pylori eradikasyon tedavisi sonrası H.pylori negatif olan grupta B12 vitamini düzeyindeki artışın H.pylori pozitif olan gruba göre daha anlamlı olduğunu bildirmişler ve midedeki inflamasyon yanında H.pylori'nin de B12 vitamini eksikliğinde etken olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (6). B12 vitamini düzeyiyle H.pylori enfeksiyonu arasındaki ilişki konusunda elde edilen veriler çelişkilidir. H.pylori yoğunluğundaki artış ile B12 vitamini eksikliğinin ilişkili olduğunu öne süren hipotez, H.pylori yoğunluğu yüksek olan hastalardaki normal B12 vitamini düzeylerini açıklayamamaktadır. Çalışmamızda H.pylori yoğunluğu ile B12 eksikliği arasında bir ilişki bulunmadı. Fakat B12 vitamini artışı ile

sadece antrumdaki nötrofil aktivasyonundaki azalma arasında anlamlı bir ilişki saptandı. B12 vitamini eksikliği ile midedeki inflamasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgular B12 vitamini eksikliğinin midedeki inflamasyondan bağımsız olarak geliştiğini düşündürmektedir. Mide inflamasyonundaki azalma B12 eksikliği ile primer olarak ilişkili olmayıp B12 eksikliğinin düzelmesine katkıda bulunuyor olabilir.

B12 vitamini düzeyi tedavi sonrasında H.pylori eradike olanlarda ve olmayanlarda tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmıştı (eradike olanlarda 119.2 pmol/L'den 179.4 pmol/L'ye, olmayanlarda 122.2 pmol/L'den 163.5 pmol/L'ye). Fakat eradike olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında eradike olanlardaki artışın daha fazla olmasına rağmen (eradike olanlarda 59.2 pmol/L, olmayanlarda 41.4 pmol/L) artış oranlarının anlamlı olmadığı görüldü. H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası eradikasyondan bağımsız olarak vitamin B12 düzeyi yükselmiştir. 2003 yılında yapılan 25 çalışmanın metaanalizinde de H.pylori enfeksiyonunun B12 eksikliğinde majör rolü oynamadığı bildirilmiştir (52). Çalışmamızda H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası 14 hastada (%22.9) vitamin B12 düzeyi tamamen normale gelmiş (eradike olan grupta 10 hasta, eradike olmayan

grupta 4 hasta) olup bu oran Kaptan ve arkadaşlarının çalışmasında %40 olarak bulunmuştur (2). Vitamin B12 düzeyi normale dönen hasta sayısı H.pylori eradike olan grupta eradike olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%37 ye karşı %11.7). H.pylori eradikasyon tedavisinin eradikasyondan bağımsız olarak B12 düzeyinde artışa neden olması tedavi protokolünde kullanılan antibiyotiklerin barsak bakterilerini etkilemesi yoluyla B12 vitamini emiliminde artışa neden olduğunu, H.pylori eradike olan grupta daha fazla sayıda hastada B12 düzeyinin normale gelmesi ise H.pylori eradikasyonunun B12 düzeyini yükseltmede etkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular H.pylori'nin B12 vitamini eksikliğinde primer rolü oynamadığını fakat katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

## 7. SONUÇ

Serum B12 vitamini düzeyi H.pylori eradikasyonu sonrasında, H.pylori eradikasyonundan bağımsız olarak yükselmektedir. B12 vitamini düzeylerinin normale gelme oranı H.pylori eradike olanlarda anlamlı olarak daha fazladır. Bu durum H.pylori eradikasyonu ile hem barsaktaki bakterilerin baskılanmasına hem de H.pylori eradikasyonuna bağlı olabilir. Fakat B12 vitamini

düzeylelerinin eradikasyon tedavisi sonrası tüm hastalarda normale gelmesi ( $>220$  pmol/L) mümkün görünmemektedir. Bu bulgular H.pylori'nin B12 vitamini eksikliğinde primer rolü oynamadığını fakat katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası serum B12 düzeyindeki yükselmenin neye bağlı olduğunu ve H.pylori eradikasyonu ile ilişkisini açıklayabilmek için B12 vitamin eksikliği olan H.pylori negatif hastaların kontrol grubu olarak alınacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak elde edilen pozitif veriler ışığında vitamin B12 ile H.pylori enfeksiyonu arasında ilişki olabileceği ve H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası vitamin B12 replasmanına gerek kalmadan vitamin B12 düzeyinin yükselbileceği akılda tutulmalıdır.

## ÖZET

**GİRİŞ:** H. pylori enfeksiyonu ile B12 vitamini düzeyi arasında bir sebep-sonuç ilişkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmanın amacı serum B12 vitamin düzeyinin H.pylori ve mide mukozasındaki histolojik değişiklikler ile ilişkisinin incelenmesi, H.pylori eradikasyon tedavisinin serum vitamin B12 düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır.

**MATERYAL METOD:** B12 vitamini düzeyi 150 pmol/L'nin (normal aralık 220-900 pmol/L) altında olan 85 hastaya üst GİS endoskopisi yapıldı. 79 hastada (%92.9) H.pylori pozitif. 6 hasta H.pylori negatif saptandığı için, 4 hasta atrofik gastrit saptandığı 1 hasta patolojik olarak malign epitelial mide tümörü saptandığı için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 74 hastadan 13'ü kontrol endoskopisi yaptırmadığı veya takip edilemediği için çalışma 61 hasta ile tamamlandı. Gastrektomi öyküsü, vejeteryanlık, son 1 ay içerisinde antibiyotik, proton pompa inhibitörü kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. B12 vitamini düzeyleri Enzim İmmunoassay Kemilüminesans yöntemi ile, İmmulite 2000 (Diagnostic Products Corporation Los Angeles USA) cihazı kullanılarak ölçüldü. Endoskopi esnasında antrum ve korpustan 4'er adet biyopsiler alındı. 74 hastaya H. pylori eradikasyon (Klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 2x1gr , omeprazol 2x20 mg veya Ranitidine bismuth citrat 2x400 mg, tetracycline 2x500 mg, metronidazole 2x500 mg) tedavisi 14 gün süre ile verildi. 61 hastaya kontrol endoskopisi yapıldı ve biyopsiler alındı. Hastalar kontrol endoskopi sonucuna göre H.pylori negatif ve pozitif olmak üzere iki gruba ayrıldı.

**BULGULAR:** Tedavi öncesi vitamin B12 düzeyi ile antrum ve korpustaki inflamasyon ve nötrofil aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki yoktu. H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası eradikasyondan bağımsız olarak hemoglobin, B12 vitamini düzeyinde tedavi öncesine göre anlamlı bir düzelme mevcuttu. H.pylori eradike olan grupta serum vitamin B12 düzeyi tamamen normale dönen hasta sayısı H.pylori eradike olmayan gruptan (%37 ye karşı %11.7) anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0.03$ ).

**TARTIŞMA VE SONUÇ:** H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası B12 düzeyi yükselmektedir. B12 vitamini normale dönme oranı eradikasyon sağlanan grupta daha fazladır. H.pylori B12 vitamini eksikliğinde primer rol oynamasa da H.pylori eradikasyon tedavisi hem aerobik ve anaerobik bakteriyel baskılanmayı hem de H.pylori eradikasyonunu sağlayarak serum vitamin B12 düzeylerini yükseltebilmektedir.

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** A number of studies which relate to the existence of a cause and effect relationship between H. pylori infection and vitamin B12 level are available. The aim of this study is to examine the relationship between the serum vitamin B12 level and H.pylori as well as histological changes within the stomach mucous and to investigate the effect of H.pylori eradication treatment to the serum vitamin B12 levels.

**MATERIAL AND METHOD:** 85 patients whose B12 vitamin level is below 150 pmol/L (normal, 220-900 pmol/L) underwent upper gastrointestinal endoscopy. In 79 patients (%92.9), H. Pylori proved to be positive. 6 patients were excluded from the study due to negative H.pylori, 4 patients for their atrophic gastritis, and 1 patient for his malign epithelial stomach tumor. Since 13 more patients out of 74 left did not undergo control endoscopy or could not be followed, the study was completed with a total of 61 patients.. The patients who had gastric surgery, vegetarianism and intake of antibiotics as well as proton pump inhibitors for at least one month prior to the study were not included. Vitamin B12 levels were measured by Chemiluminescent Enzyme

Immunoassay method using the immunoassay analyzer, Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation Los Angeles USA). 4 biopsy specimens were taken from the antrum and corpus during the endoscopy. 74 patients underwent a H. pylori eradication treatment of (Clarithromycin, 500 mg 2x1, amoxicillin 2x1 gr , omeprazole 2x20 mg veya Ranitidine bismuth citrat 2x400 mg, tetracycline 2x500 mg, metronidazole 2x500 mg) for a period of 14 days. Control endoscopy was performed on 61 patients and the biopsies were taken. Then, the patients were classified into two groups called H. negative and positive, based on the endoscopy results.

**RESULTS:** There wasn't a significant relationship between vitamin B12 levels and neutrophile activation as well as inflammation in antrum and corpus. Following H.pylori eradication, a significant improvement was observed in hemoglobin and vitamin B12 levels irrespective of the eradication. The number of patients whose serum vitamin B12 level back to normal was more in H.pylori eradicated group than that in H.pylori not eradicated one (37 % versus 11.7 %), and this finding proved to be statistically significant.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Following H.pylori eradication treatment, B12 level increases. The rate at which vitamin B12 returns to normal levels is higher in the group in which H.pylori eradication is assured. Even though it does not play a primary role in vitamin B12 deficiency, H.pylori eradication treatment seems likely to increase serum vitamin B12 levels by assuring not only aerobic and anaerobic bacterial suppression but also H.pylori eradication.

## KAYNAKLAR

1. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G ve ark. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi Cilt 1. Bölüm 10. 2003;1795-1799.
2. Kaptan K, Beyan C, Ural AU et al. Helicobacter pylori is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? Arch Intern Med. 2000 May 8; 160(9): 1349-1353.
3. Konno M, Muraoka S, Takahashi M et al. Iron deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000 Jul;31(1): 52-56.
4. Annibale B, Capurso G, Martino G et al. Iron deficiency anemia and Helicobacter pylori infection. Int J Antimicrob Agents. 2000 Dec; 16(4): 515(A).
5. Stone AF, Mendall MA. Helicobacter pylori is an aetiological factor for ischaemic heart disease: the case in favour. Dig Liver Dis. 2000 jan-Feb; 32(1): 62(A).
6. Serin E, Gumurdulu Y, Ozer B et al. Impact of Helicobacter pylori on the development of vitamin

B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter*. 2002 Dec; 7(6): 337-341.

7. Shuval-Sudai O, Granot E. An association between *Helicobacter pylori* infection and serum vitamin B12 levels in healthy adults: *J Clin Gastroenterol*. 2003 Feb; 36(2): 130-133.
8. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic Anemias in: Kurt JL, Eugene B, Jean DW et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Thirteenth Edition. New York 1996;1726-1732.
9. Babior BM. Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS et al. *Williams Hematology*. 6th edition. New York. 2001; 305-318.
10. Yalçın A. *Klinik Hematoloji*. GATA Basımevi 1. Baskı. 2001; 37-49.
11. Uysal A. *Klinik Hematoloji*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTIP A.Ş. Yayınları 1997; 81-91.
12. Özden A, Şahin B, Yılmaz U. *Gastroenteroloji*. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık Eylül 2002; 847-861.

13. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: HacettepeTaş Kitapçılık Ltd Şti. Eylül 2002; 1517-1522.
14. Tüzün C. Biyokimya. Palme Yayınları 2.Baskı. Ankara 1992;172-175.
15. Marks PW, Zukerberg LR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. A 37-year-old woman with paresthesias of the arms and legs. N Engl J Med. 2004; 1333-1341.
16. Tangün Y. Hematoloji Birinci Basamak Kursu Eğitim Kitabı. İzmir: Türk Hematoloji Derneği. 2000; 37-39.
17. Dinçol G, Pekşen Y. Klinik Hematoloji. Nobel Kitapevi. 2003; 67-72.
18. Kapadia CR. Vitamin B12 in health and disease: part I- inherited disorders of function, absorption and transport. Gastroenterologist. 1995 Dec;3(4): 329(A).
19. Van Oijen MG, Laheij RJ, Peters WH et al. Association of aspirin use with vitamin B12 deficiency. Am J Cardiol. 2004 Oct; 94(7): 975(A).
20. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician. 2004 Jan 15; 69 (2): 244(A).

21. Stopa EG, O'Brien R, Katz M. Effect of colchicine on guinea pig intrinsic factor-vitamin B12 receptor. *Gastroenterology*. 1979 Feb; 76 (2): 309(A).
22. Lee RG. Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th edition. Egypt. 1999; 941-964.
23. Ali R. B12 vitamini: Anemiden vasküler sorunlara. II. Hematoloji İlk Basamak Kursu Eğitim Kitabı. 25 Ekim 2002;47-51.
24. Memik F. Her Yönüyle Peptik Ülser Hastalığı. Nobel&Güneş Kitabevi. 2003; 49-173.
25. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16; 1(8390): 1311-1315.
26. Martin J. Blaser. *Helicobacter pylori and Related Organisms*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000. Fifth Edition, Volume 2, Chapter 205; 2285-2291.
27. Köksal F, Akan E, Sandıkçı M ve ark. Üst gastrointestinal endoskopi uygulamalarda

- Helicobacter pylori insidansı. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 1990; 20-24.
28. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: Current status and issues. Gastroenterology. 2000 Feb; 118: 2-8.
29. Cave DR. Transmission and epidemiology of helicobacter pylori. Am J Med.1996 May 20;100(suppl 5A): 12(A).
30. Willke TA, Söyletir G, Doganay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; Cilt 1: 787-792.
31. Graham DY. Can therapy even be denied for Helicobacter pylori infection? Gastroenterology. 1997 Dec;113(suppl 6): 113(A).
32. Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori and Diagnosis. The Medical Journal of Kocatepe. 2003; 2:1-12.
33. Crabtree JE, Farmery SM, Lindley IJ et al. Cag A/ Cytotoxic strains of Helicobacter pylori and interleukin-8 in gastric epithelial cells. J Clin Pathol. 1994 Oct; 47(10): 945(A).

34. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M et al. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; (cilt 1): 1643-1647.
35. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. Gastroenterology. 1997 Jul; 113(1): 15(A).
36. Crabtree JE, Wyatt JL, Sobala GM et al. Systemic and mucosal humoral responses to Helicobacter pylori in gastric cancer. Gut. 1993 Oct; 34(10):1339(A).
37. Kadanalı A, Özkurt Z. Helicobacter pylori İnfeksiyonu: Epidemiyoloji, Patogenez ve ilişkili Hastalıkları. Klimik Dergisi. Cilt 17, Sayı:3. 2004; 146-150.
38. Kikuchi S, Wada O, Nakajima T et al. Serum anti Helicobacter pylori antibody and gastric carcinoma, among young adults. Cancer. 1995 Jun 15; 75(12): 2789(A).
39. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N et al. Relation of H. pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J. 1994 May; 71(5): 437(A).

40. Nahon S, Lahmek P, Massard J et al. Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? *Helicobacter*. 2003 Dec; 8(6): 573(A).
41. Valiyaveetil AN, Hamide A, Bobby Z et al. Effect of anti-Helicobacter pylori therapy on outcome of iron-deficiency anemia: a randomized, controlled study. *Indian J Gastroenterol*. 2005 Jul-Aug; 24(4): 155(A).
42. Annibale B, Capurso G, Martino G et al. Iron deficiency anaemia and Helicobacter pylori infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2000Dec;16(4): 515(A).
43. Tunca A, Turkyay C, Tekin O et al. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for migraine? A case-control study. *Acta Neurol Belg*. 2004 Dec;104(4):161(A).
44. Pinessi L, Savi L, Pellicano R et al. Chronic Helicobacter pylori infection and migraine: a case-control study. *Headache*. 2002 Mar;42(3):236(A).
45. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G et al. Primary Headache and Helicobacter Pylori. *Int J Angiol*. 1998 Aug; 7(4):310(A).

46. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology*. 1998 May-Jun; 45(21): 765(A).
47. Suter PM, Golner BB, Goldin BR et al. Reversal of protein-bound vitamin B12 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology*. 1991 Oct;101(4):1039(A).
48. McColl KE, el-Omar E. *Helicobacter pylori* and disturbance of gastric function associated with duodenal ulcer disease and gastric cancer. *Scan J Gastroenterol Suppl*. 1996;215: 32(A).
49. Kayaçetin E, Kurtoğlu E. *Helicobacter pylori* eradikasyonu-serum B12 ve folik asit düzeyinde artışa neden oluyor mu? *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2003; 2 (3): 114-118.
50. Graham DY. Evolution of concepts regarding for *Helicobacter pylori*: from a cause of gastritis to public health problem. *Am J Gastroenterol*. 1994 Apr;89(4): 469(A).

51. Tytgat GN. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. *Secand J Gastroenterol Suppl.* 1994; 205: 38(A).
52. Dierkes J, Ebert M, Malfertheiner P et al. *Helicobacter pylori* infection, vitamin B12 and homocysteine: A review. *Dig Dis.* 2003; 21(3): 237-244.
53. Laine L, Chun D, Stein C et al. The influence of size and number of biopsies on rapid urease test results: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc.* 1996 Jan;43(1): 49(A).
54. Taviloglu K, Türkoglu S, Küçüker MA ve ark. *Helicobacter pylori* tanısında serolojik yöntemin histolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 1994; 24: 179-183.
55. Fidan I, Türet S. *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonunda Patogenez ve Tanı. *Enfeksiyon Dergisi.* 1999; 13: 455-460.
56. Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.* Ankara: Güneş Kitabevi. 1999; 536-540.
57. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW et al. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating

- Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol. 1992 Dec; 87(12): 1716(A).
58. Bazzoli F, Pozzato P, Zagari M et al. Efficacy of Lansaprazole in eradicating *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Helicobacter*. 1998 Sep; 3(3): 195(A).
59. Schmid CH, Whiting G, Cory D et al. Omeprazole plus antibiotics in the eradication of *Helicobacter pylori* infection: a meta-regression analysis of randomized, controlled trials. Am J Ther. 1999 Jan; 6(1): 25(A).
60. John Del Valle. Peptic Ulser and Gastritis in: Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. Fifteenth Edition. New York 2001;1378-1383.
61. Lökk J, Nilsson M, Norberg B et al. Shifts in B12 opinions in primary health care of Sweden. Scand J Public Health. 2001 Jun; 29(2): 122(A).
62. Bernard MA, Nakonezny PA, Kashner TM. The effect of vitamin B12 deficiency on older veterans and its relationship to health. J Am Geriatr Soc 1998 Oct;46(10):1199(A).

63. Fenech M. The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res.* 2001 Apr 18; 475(1-2): 57(A).
64. Triantafillidis JK, Georgakopoulos D. Relation between *Helicobacter pylori* infection, thyroid hormone levels and cardiovascular risk factors on blood donors. *Hepatogastroenterology.* 2003 Dec; 50(suppl. 2):(A).
65. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 1999; 19: 357(A).
66. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an Asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998 Sep; 37(2): 148(A).
67. Graham DY, Realdi G, Bazzoli F et al. Update on *Helicobacter pylori* research. Eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Jun; 9(6): 626-628.
68. Thompson WG, Babitz L, Cassino C et al. Evaluation of current criteria used to measure vitamin B12 levels. *Am J Med.* 1987 Feb; 82(2): 291(A).
69. Stott DJ, Langhorne P, Hendry A et al. Prevalence and haemopoietic effects of low serum vitamin B12

- levels in geriatric patients. *Br J Nutr.* 1997 Jul; 78(1): 57(A).
70. Luong KV, Nguyen LT. Folate and vitamin B12-deficiency anemias in Vietnamese immigrants living in Southern California. *South Med J.* 2000 Jan; 93(1): 53(A).
71. Craig GM, Elliot C, Hughes KR. Masked vitamin B12 and folate deficiency in the elderly. *Br J Nutr.* 1985 Nov; 54(3):613(A).
72. Oosterhuis WP, Niessen RW, Bossuyt PM et al. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000 Feb; 60(1): 9(A).
73. Eastley R, Wilcock GK, Bucks RS. Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological function. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000 Mar;15(3): 226(A).
74. Shanoudy H, Salem AG. Neuropsychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency in the absence of anemia or macrocytosis: a case report. *S D J Med.* 1992 May; 45(5): 129(A).

75. Diop S, Aouba A, Varet B. Reversal of iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Presse Med.* 2004 Dec 4; 33(21):1517(A).
76. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU et al. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr.* 2005 Jun;51(3):166(A).
77. O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, et al. Smoking and homosisteine. *Eur Heart J.* 2002 Oct;23(20): 1559(A).
78. Van Oijen MG, Laheij RJ, Peters WH et al. Vitamin B12 status and its association with *Helicobacter pylori* infection in alcohol dependent patients. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2004; 50 (5): 305(A).

# HELİCOBACTER PYLORİ ERADİKASYONUNUN VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

**yaz**  
yayınları

YAZ Yayınları  
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3  
İscehisar / AFYONKARAHİSAR  
Tel : (0 531) 880 92 99  
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com

ISBN: 978-625-8996-34-0



9 786258 996340