

Helicobacter pylori* ve kobalamin noksanlığı

***Helicobacter pylori* and cobalamin deficiency**

Dr. Mustafa GÜLŞEN¹, Dr. Aydın BATTAL¹, Dr. Can UYGURER¹, Dr. Cengiz BEYAN²,
Dr. Sait BAĞCI¹, Dr. Ahmet UYGUN¹, Dr. Ergun SARAÇOĞLU¹, Dr. Necmettin KARAEREN¹

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji¹ ve Hematoloji Kliniği², Ankara

ÖZET: Bu çalışmada, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) enfeksiyonunun, klasik nedenlerle açıklanamayan serum kobalamin düzeyi düşüklüğü ile ilişkisi araştırıldı. Serum kobalamin düşüklüğü yönünden klasik nedenlerin elimine edildiği 16 erkek, 61 kadın toplam 77 hasta (yaş ortalaması 34.52±1.86) çalışmaya alındı. Vakaların 73'ünde (% 94.8) *H.pylori* enfeksiyonu vardı. Bu hastalara eradikasyon tedavisi olarak 1 hafta süreyle omeprazol (40 mg/gün), klaritromisin (1 g/gün) ve amoksisilin (2 g/gün) verildi. Tedavi bittikten 1 ay sonra tüm hastaların endoskopik muayene ve laboratuvar tetkikleri tekrarlandı. Hastaların 52'sinde (% 70.1) *H.pylori* eradike edildi. Eradikasyon sağlanan grupta (n=52) vitamin B12 ortalama değerleri 104.61±30.17 pg/mL'den 219.29±67.58 pg/mL'ye yükselirken (p=0.0005), eradikasyon sağlanamayan grupta (n=21) vitamin B12 ortalama değerleri 90.85±28.36 pg/mL'den 106.33±35.29 pg/mL'ye yükseldi (p=0.01) (normal değerler 150-170 pg/mL). Serum kobalamin düzeyleri 73 hastanın 42'sinde (% 58) *H.pylori* tedavisinden sonra normal değerlere yükseldi. Sonuç olarak, *H.pylori* enfeksiyonu kobalamin noksanlığına yol açan klasik etyolojik faktörler listesine eklenecek gibi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Vitamin B12, *Helicobacter pylori*, gastrit

SUMMARY: The aim of this study was to investigate a possible relation between *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection and low serum cobalamin levels. Seventy-seven patients who had no definable etiologic factor for low serum cobalamin levels were included in study. The mean age was 34.52±1.86 (61 female, 16 male). The patients underwent upper gastrointestinal endoscopy, and multiple biopsies were taken for histopathologic examination and CLO-test. Seventy three of 77 patients (94.8%) had *H.pylori* infection. *H.pylori*-pozitif patients received therapy with omeprazole (40 mg/d), clarithromycin (1 g/d) and amoxicillin (2 g/d) for one week. All laboratory test were repeated one month after the cessation of therapy. After therapy, *H.pylori* eradication rate was 70.1% (52/73). While mean vitamin B12 levels increased from 104.61±30.17 pg/mL to 219.29±67.58 pg/mL in the *H.pylori* eradicated group (p=0.0005), in the other group, it increased from 90.85±28.36 pg/mL to 106.33±35.29 pg/mL (p=0.01) (normal value 150-170 pg/mL). Serum cobalamin levels increased to normal values in 42 of 73 patients (58%) after therapy. In conclusion, *H.pylori* infection may be an etiologic factor for cobalamin deficiency.

Key words: Vitamin B12, *Helicobacter pylori*, gastritis

Anemi ve düşük serum kobalamin düzeyi olan ve atrofik gastrit yönünden araştırılmak üzere hematoloji polikliniklerinden endoskopi ünitelerine gönderilen çok sayıda hastanın endoskopik biyopsilerinde atrofi bulgularına rastlanmamaktadır. Bu vakaların hemen hemen hepsinde *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) gastriti görülmesi vitamin B12 eksikliğinde klasik nedenlerle açıklanamayan başka nedenlerin de olabileceğini akla getirmektedir. Vitamin B12 noksanlığı, megaloblastik anemiye yol açabilen önemli bir sebeptir. *H.pylori* inokülasyonu birçok gönüllüde hipoklorhidri ile seyreden semptomatik gastrite neden olmuştur (1). Akut enfeksiyonlarda bazı olgularda

bakterinin klirensi mümkün ise de genellikle normal veya yüksek asit sekresyonu ile birlikte olan kronik aktif gastrit gelişir (2, 3). Buradaki inflamatuvar reaksiyon; nötrofil lökosit, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır (4-6). Apikal mukus kaybı ve epitelyal mikroerozyon *H.pylori* kolonizasyonunda spesifiktir. Hücrenin apikal mukus kısmının kaybında *H.pylori*'nin toksinleri, proteolitik enzimleri ve belki de üreaz enzimi önemli role sahiptir (2). Başlayan inflamasyon, paralel gelişen lokal ve sistemik immün yanıtı neden olmaktadır (7-9). İnflamatuvar reaksiyonla prostaglandinler ve lökotrienler oluşurken yan ürün olarak serbest oksijen radikalleri ortaya

Tablo 1. Hastaların semptom ve bulguları

Semptom / bulgu	Hasta sayısı	%
Halsizlik	77	100
Çabuk yorulma	77	100
Dispeptik semptomlar	63	82
Glossit	2	2.6
Nörolojik semptom ve bulgu	0	0

çıklar. Serbest radikaller nükleik asitleri, proteinleri, lipidleri, karbonhidratları ve glikoproteinleri içine alan bütün biyolojik materyallerle reaksiyona girerek reversibl ve irreversibl değişikliklere yol açarlar. Serbest oksijen radikallerinin kendileri de prostaglandin yapımını tekrar başlatarak inflamasyonun artmasına yol açmaktadırlar (10). *H.pylori* enfeksiyonunun oluşturduğu geniş destrüktif etkiler ve vitamin B12 absorpsiyonundaki kompleks sistem göz önüne alındığında, *H.pylori* enfeksiyonunun birçok aşamada çeşitli şekillerde etkili olabileceği düşünülebilir. Vitamin B12 noksanlığına yol açan klasik etyolojik nedenlerin (11) dışında, gıdaya bağlı kobalamin malabsorpsiyonunun da vitamin B12 noksanlığına yol açabileceği son yıllarda gündeme gelmiştir (12-14). Bu tür malabsorpsiyonda gastrik hastalıkların rol alabileceği ileri sürülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, açıklanamayan düşük serum kobalamin düzeyi saptanan hastalarda, *H.pylori* enfeksiyonunun etyolojide rol alan bir faktör olup olmadığı konusuna ışık tutmaktır.

Not: Vitamin B12 grubu, fizyolojik olarak aktif kobalaminlerdir. Bu makalede de vitamin B12 ve kobalamin aynı manada kullanılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Şubat 1995-Mayıs 1996 tarihleri arasında serum kobalamin düzeyi düşüklüğü saptanan ve atrofik gastrit düşünülerek endoskopik muayenesi istenen olgular arasından seçilen 77 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan hastalar en az 2 ay süre ile herhangi bir mineral ve vitamin preparatı kullanmamıştı ve biyopsi örneklerinde atrofik gastrit saptanmadı. Karışıklıklara yol açmamak ve vitamin B12 noksanlığının bilinen klasik etyolojisini (11) ekarte edebilmek gayesiyle, daha önce vita-

min B12 tedavisi görmüş olan, barsak ameliyatı ya da mide rezeksiyonu yapılan, son 15 gün içinde herhangi bir ilaç kullanmış olan, kronik renal yetersizlik, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, kronik pankreatit ve kronik diyare tanımlayan hastalar, kilo kaybı ve steatoresi olanlar, peptik ülseri, Zollinger-Ellison sendromu, skleroderması olanlar çalışma dışı bırakıldı. Olgular içinde çiğ balık tüketen, beslenme bozukluğu olan, hamile olan, sıkı vejeteryan diyet uygulayan, *Dipyllobothrium latum* enfestasyonu olan hasta yoktu. Tüm hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak, antrum, korpus ve fundustan histopatolojik inceleme için ikişer adet biyopsi alındı. Ayrıca CLO-test için de antrum ve korpustan birer adet biyopsi alındı. CLO-test ile *H.pylori* tayininde ilk altı saatlik sonuçlar esas alındı. *H.pylori* tedavisi verilen hastalara bir hafta süreyle omeprazol 2x20 mg/gün, klaritromisin 2x500 mg/gün ve amoksisilin 2x1 g/gün verildi. Tedavi bitiminden 2 ay sonra tüm hastalara yeniden endoskopi yapıldı, biyopsiler alındı ve *H.pylori* araştırıldı. *H.pylori* pozitif bulunan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında dual RIA kit ile serum kobalamin, folat ve ferritin düzeyleri araştırıldı. Hb, Hct, MCV, MCHC ve lökosit düzeyleri otomatik sayacı (Abbott cell-dyn 1600) belirlenerek sonuçlar istatistiksel olarak iki eş arasındaki farkın t-testi ile karşılaştırıldı. *H.pylori* negatif bulunan 4 olguya etik kurallara uymayacağından *H.pylori* tedavi rejimi verilmedi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 77 hastanın 16'sı erkek, 61'i kadın olup yaş ortalaması 34.52 ± 1.86 idi. 77 hastanın 73'ünde (% 94.8) *H.pylori* enfeksiyonu vardı. Tedaviden sonra 73 hastanın 52'sinde (% 70.1) *H.pylori* eradike edildi. *H.pylori* eradikasyonu sağlanan ve sağlanamayan gruplar arasında ve kobalamin değerleri normale yükselenler ve yükselmeyenler arasında sigara içenlerin oranları bakımından anlamlı fark yoktu (sırasıyla % 51, % 48; % 49, % 52). 77 hastanın hepsinde endoskopik olarak gastrit ve 34'ünde (% 40) ilaveten duodenit vardı. Histopatolojik olarak 77 hastanın 61'inde (% 80) kronik yüzeysel gastrit, 12'sinde (% 15) aktif kronik gastrit ve 4 hastada normal mide mukozası saptandı. Hastalarımızdaki mevcut semptom ve bulgular Tablo 1'de görülmektedir.

77 hastanın 73'ünde (% 94.8) başlangıçta *H.pylori* pozitif bulundu. Tedavi bitiminden 1 ay sonra yapılan kontrolde bu 73 hastanın 52'sinde (% 70.1)

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki hematolojik parametreleri

Grup		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
<i>H.pylori</i> eradikasyonu sağlanan (n=52)	B12	104.61 ± 17 pg/mL	219.39 ± 67.58	0.0005*
	Hb	11.35 ± 2.04 g/dL	11.98 ± 1.71	0.012**
	RBC	3.26 ± 0.28 M/uL	3.96 ± 0.25	0.05**
	Hct	33.35 ± 6.01%	35.88 ± 5.17	0.007**
	MCHC	24.04 ± 4.74 pg	24.134 ± 4.55	0.902
	MCV	73.56 ± 11.64 fl	75.92 ± 11.22	0.096
	Folat	3.104 ± 1.142 ng/mL	5.167 ± 2.015	0.008**
<i>H.pylori</i> eradikasyonu sağlanamayan (n=21)	Ferritin	9.679 ± 7.66 ng/mL	12.605 ± 18.47	0.386
	B12	90.85 ± 28.36	106.33 ± 35.29	0.01**
	Hb	11.90 ± 1.69	11.98 ± 1.78	0.958
	RBC	3.82 ± 0.21 M/uL	3.88 ± 0.22 M/uL	0.872
	Hct	34.4 ± 5.36	34.29 ± 4.98	0.888
	MCHC	26.44 ± 4.42	25.67 ± 4.58	0.08
	MCV	79.44 ± 12.09	79 ± 11.93	0.83
	Folat	3.373 ± .048	3.864 ± 1.344	0.390
	Ferritin	13.850 ± 17.413	10.338 ± 11.752	0.658

* p<0.001 ** p<0.05

H.pylori negatif bulundu. Yani, bir haftalık amoksisilin + klaritromisin + omeprazol tedavisi ile *H.pylori* eradikasyon oranı % 70.1 (52/73) bulundu. Hastalarımızın ortalama beyaz küre sayımları 5642 ± 268 olup, hiçbirinde nötropeni ya da nötrofili mevcut değildi.

Eradikasyon sağlanan olguların 41'inde (% 70.8) vitamin B12 değerleri normal düzeye yükselmiş, sadece 1 olguda tedavi öncesine göre vitamin B12 değerinde düşüş gözlenmiş, kalan 10 olguda ise az da olsa yükselme tespit edilmiştir (Şekil 1). Bu grupta en az yükselme 10 pg/mL, en fazla 240 pg/mL'dir. Anılan grupta Hb ve Hct değerlerinde de anlamlı yükselme gözlenmiştir (Tablo 2).

Eradikasyon sağlanamayan 21 hastadan sadece birinde (% 5) vitamin B12 normal değerlere yükselmiş, 7 (% 30) olguda vitamin B12 değerlerinde düşüş gözlenirken kalan 13 vakada (% 65) normal sınırların altında kalan az miktarda yükselme gözlenmiştir (Şekil 2). Bu grupta vitamin B12 değerlerinde en fazla yükselme 60 pg/mL'dir. Eradikasyon sağlanamayan bu gruptaki vitamin B12 yükselmesi de istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (p=0.01) (Tablo 2).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası araştırılan parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir

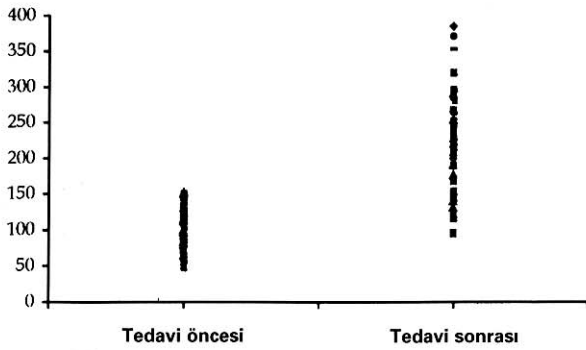
Serum kobalamin düzeyleri 73 hastanın 42'sinde (% 58) *H.pylori* tedavisinden sonra normal değerlere yükselmiştir (eradikasyon sağlanan grupta 41, sağlanamayan grupta 1 olgu).

TARTIŞMA

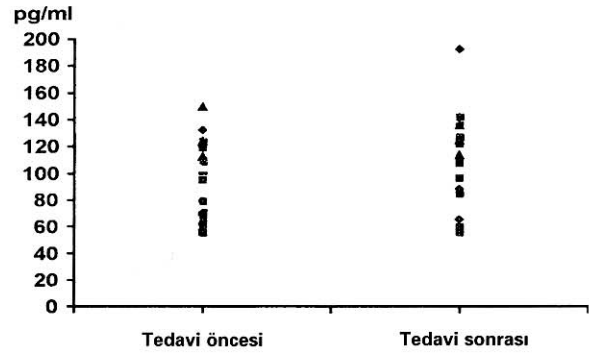
Tüm dünyada, insanda görülen en yaygın kronik enfeksiyon etkeni olduğu tartışılan *H.pylori*, toplumumuzda da yüksek prevalansa sahiptir (15). *H.pylori* enfeksiyonunun kronik gastrit, peptik ülser, MALT (mucosa-associated lenfoid tissue) ve mide kanseri etyopatogenezinde rol oynadığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (16, 19).

Hematoloji polikliniklerinden anemi ve düşük serum kobalamin düzeyi olan ve atrofik gastrit yönünden araştırılmak üzere çok sayıda hastanın gastroenteroloji kliniğine gönderilmesi ve bu hastaların büyük bir kısmında atrofi bulgularına rastlanmaması ve *H.pylori*-pozitif bulunması, kobalamin-*H.pylori* ilişkisine dikkatimizi çekmiş ve bu çalışmada bu ilişkiye ışık tutulmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda, klasik nedenlerle açıklanamayan düşük serum kobalamin düzeyi olan hastalarda *H.pylori* prevalansı yaklaşık % 95 olarak bulun-



Şekil 1. *H.pylori* eradikasyonu sağlanan grupta tedavi öncesi ve sonrası kobalamin konsantrasyonları



Şekil 2. *H.pylori* eradikasyonu sağlanamayan grupta tedavi öncesi ve sonrası kobalamin konsantrasyonları

muştur. Bu rakam Türk toplumundaki *H.pylori* prevalansından (% 60-84) (3, 15, 20) daha yüksek olup, peptik ülserde görülen *H.pylori* prevalansı (% 95-100) ile paralellik göstermektedir. Literatürde bu prevalansı araştıran başka bir çalışmaya rastlayamadığımızdan kıyaslama yapamıyoruz. % 95'lik bu yüksek orandan, toplumumuzdaki yüksek *H.pylori* prevalansı kısmen sorumlu olsa da, bu oran yine de kobalamin noksanlığının patogeneğinde *H.pylori*'nin bir rolü olabileceği ihtimalini kuvvetle desteklemektedir. Sigara içenlerde, içmeyenlere kıyasla serum ve dokularda vitamin B12'nin daha düşük düzeyde bulunduğu ilişkin yayınlar vardır (21-23). Bizim çalışmamızda *H.pylori* eradikasyonu sağlanan ve sağlanamayan; *H.pylori* tedavi rejimi sonrası serum vitamin B12 değerleri normal değerlere gelenler ve gelmeyenler arasında sigara içimi bakımından anlamlı fark yoktu. Dolayısıyla, çalışmamızdaki vitamin düzeylerine sigaranın önemli bir etkisi olmadığı söylenebilir.

Yaş ilerledikçe gastrik fonksiyonların azalmasına ve atrofik gastrit prevalansının artmasına bağlı olarak, serum kobalamin düzeyleri de giderek düşmektedir (24, 25). Çalışmamızda yer alan hastaların gerek yaş ortalamalarının yüksek olmayışı (34.52 ± 1.86), gerekse gastrik biyopsilerle atrofik gastrit tanısının ekarte edilmesi nedeniyle, hastalarımızın serum vitamin B12 düzeyleri üzerinde yaşın rolü olmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda vitamin B12 noksanlığının kriteri olarak serum vitamin B12 düzeylerinin ölçümü esas alınmıştır. Serumdaki vitamin B12'nin

çoğunluğu transkobalamin I'e (TC-I) bağlıdır. TC-I, granülositler tarafından salınır ve vitamin B12'nin hücrelere transportunda fonksiyonel role sahip değildir. Total granülosit kitlesinde bir azalma olursa, bunun sonucu olarak TC-I'de azalma ve dolayısıyla da serum vitamin B12 konsantrasyonunda azalma ortaya çıkar (24). Bu yüzden ileride yapılacak olan çalışmalarda total vitamin B12 konsantrasyonundan ziyade negatif vitamin B12 dengesinin ilk göstergesi olan ve absorpsiyonu yansıtan holo TC-II'nin ölçümü daha uygun bir yöntem olacaktır. Hastalarımızın hiçbirinde nötropeni mevcut olmadığından, TC-I azalışına bağlı düşük serum vitamin B12 konsantrasyonu bulunma ihtimali zayıf görünmektedir.

Çalışmamızda *H.pylori* eradikasyon rejiminde antibiyotiklere ilaveten günde 40 mg omeprazol bir hafta müddetle kullanıldı. Bazı çalışmalarda gerek H_2 reseptör blokleri kullanımının (14, 26) ve gerekse omeprazol kullanımının (27, 45) proteine bağlı vitamin B12'nin malabsorpsiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Omeprazolun vitamin B12 üzerindeki bu olumsuz etkisine rağmen, *H.pylori* tedavisi verilen hastalarda ve özellikle eradikasyon sağlanan grupta serum vitamin B12 düzeylerinde yükselme saptadık. Omeprazolun bu olumsuz etkisine rağmen, *H.pylori* eradikasyonu ile vitamin B12 seviyelerinin yükselmesi, hasta grubumuzdaki serum vitamin B12 düzeylerinden *H.pylori*'nin sorumlu olabileceği görüşünü desteklemektedir. Omeprazolun bu olumsuz etkisi göz önüne alınarak, bundan sonra yapılacak bu konudaki çalışmalarda (sadece

H.pylori enfeksiyonu ve vitamin B12 ilişkisini araştıran çalışmalarda) mide asidini azaltacak ajanların *H.pylori* eradikasyon rejimlerinde kullanılmaması hata olasılığını azaltacaktır.

Çalışmamızda *H.pylori* eradikasyonu sağlanan olguların 41'inde (% 70.8) vitamin B12 değerleri normal düzeye yükseldi ve tedavi öncesi ve sonrasındaki vitamin B12 değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlılık gösterdi. Bu grupta vitamin B12 artışına paralel olarak Hb ve Hct değerlerinde de önemli artışlar görüldü. *H.pylori* tedavi rejiminde kullanılan ilaçların, doğrudan vitamin B12 düzeyini artırıcı etkisinin olup olmadığı sorusu akla gelebilir. Omeprazolün vitamin B12 düzeyini artırıcı değil de azaltıcı olduğuna ilişkin veriler mevcuttur (27). *H.pylori* tedavi protokolünde yer alan antibiyotiklerin doğrudan vitamin B12 seviyesini arttırdığına ilişkin literatürde veri mevcut değildir. Ancak varsa, intestinal bakteriyel aşırı üremeyi tedavi etmek suretiyle, indirekt etkileri olabilir. Kaldı ki, hastalarımızın hiçbirinde intestinal bakteriyel aşırı üreme olmadığı gibi, serum vitamin B12 düzeyleri de tedavi bitiminden bir ay sonra ölçülmüştür. Hem bu nedenden dolayı, hem de etik kurallara uymadığı için *H.pylori*-negatif hastalara *H.pylori* eradikasyon tedavisi verilmemiştir. Bu sonuçlar *H.pylori* enfeksiyonunun, vitamin B12 eksikliğinden sorumlu olması olasılığının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Muhtemel patogenetik mekanizmaların ise, vitamin B12 absorpsiyonundaki kompleks sistem ve *H.pylori* eradikasyonu zemininde oluşan yaygın immünohistokimyasal değişimler göz önüne alındığında, son derece karmaşık ve multifaktöriyel olabileceği akla gelmektedir. *H.pylori* enfeksiyonunun vitamin B12 absorpsiyonu üzerine muhtemel etkileri şunlar olabilir:

1. Gıdalardan kobalamin salınımının engellenmesi (13, 28-30)
- 2) Kobalofilinler tarafından midede kobalamin ve analoglarının bağlanması engellenmesi (30-34)
3. Kobalofilinlerin gastrointestinal sistemde pankreatik enzimler tarafından sindiriminde ve kobalaminlerin (analogları hariç) intrinsek faktöre bağlanmasında bozukluk (30, 33, 35-38)
4. Midede kolonize olmuş *H.pylori*'nin vitamin B12'yi tüketmesi.

Çalışmamızda bu mekanizmaların hangisinin ya da hangilerinin etkili olduğu araştırılmamıştır. Özellikle Carmel'in çalışması (28) bu konuya ışık tutmaktadır. Bu çalışmada ciddi derecede gıda-

kobalamin malabsorpsiyonu bulunan olguların % 78'inde, hafif malabsorpsiyonu bulunanların % 45'inde ve normal absorpsiyonları bulunanların da % 42'sinde *H.pylori* saptanmıştır. Carmel'in bir başka çalışmasında (12) ise klasik nedenlerle açıklanamayan düşük serum kobalamin düzeyine sahip hastaların yaklaşık yarısında gıda-kobalamin malabsorpsiyonu saptanmıştır. Schilling testi ve serbest kobalamin absorpsiyonuyla ilgili diğer testler bu tür malabsorpsiyonda normal çıkmakta, ancak gıdaya ya da proteine bağlı kobalaminle bu tür malabsorpsiyon saptanabilmektedir (12). Gıda-kobalamin malabsorpsiyonu şimdiye dek sadece anormal gastrik durumlarda (atrofik gastrit, subtotal gastrektomi vs.) saptanmıştır (12). Bazı araştırmacılar bu tip malabsorpsiyonun, pernisiyöz aneminin bir prekürsörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (39-41). Bu nedenle bu hastalar takip edilmeli ve *H.pylori* enfeksiyonu gibi muhtemel ya da bilinen bir neden varsa tedavi edilmelidir. Negrini ve arkadaşlarının çalışmasında (42), *H.pylori*'nin bazı hastalıklarda sadece antral mukoza ile değil, aynı zamanda paryetal hücrelerle de antijenik olarak çapraz reaksiyon gösterdiği ve bu durumun da gıda-kobalamin malabsorpsiyonunun gelişebilmesinde muhtemel bir mekanizma olabileceği ileri sürülmektedir. Biz de *H.pylori* enfeksiyonunun gıdaya bağlı kobalaminin malabsorpsiyonuna yol açarak serum kobalamin düzeylerini düşürdüğü görüşündeyiz. Bu görüşün daha ileri ve kapsamlı araştırmalarla açığa çıkarılması faydalı olacaktır.

Çalışmamızda, eradikasyon sağlanamayan 21 hastadan sadece 1'inde (% 5) vitamin B12 normal değerlere yükselmiş, 7 olguda (% 30) vitamin B12 düzeylerinde düşüş gözlenirken, kalan 13 vakada (% 65) normal sınırların altında kalan yükselmeler gözlenmiştir. *H.pylori* eradikasyonu sağlanmadığı halde vitamin B12 değerlerindeki istatistiksel olarak anlamlı olan bu artışın nedeni; eradikasyon sağlanamamış olsa bile *H.pylori* kolonizasyon yoğunluğunun azalması ve böylece *H.pylori*'nin vitamin B12 üzerindeki olumsuz etkisinin azalması ile açıklanabilir.

Suter ve arkadaşlarının çalışmasında (43), atrofik gastriti olan hastalarda tedavi ile proteine bağlı vitamin B12 absorpsiyonunun düzeldiği ve bunun da intestinal bakteriyel aşırı üremenin tedavisi ile gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada *H.pylori* araştırılmamıştır. Belki de burada kullanılan antibiyotik, intestinal bakteriyel aşırı üremeden ziyade, *H.pylori* üzerine de

etkili olarak faydalı olmuş olabilir. Çalışmamızda kullandığımız antibiyotiklerin, hastalarda mevcut olabilecek (*H.pylori* enfeksiyonunun yanı sıra) intestinal bakteriyel aşırı üremeyi baskılayarak serum kobalamin seviyesini yükselttiği sorusu akla gelebilir. Hastalarımızın hiçbirinde intestinal bakteriyel aşırı üreme söz konusu değildi. Çünkü bu olasılığı ekarte edebilmek için, bakteriyel aşırı üreme sendromunun temel belirtileri olan kilo kaybı, steatore ve diarezi olanlar, bu sendroma predispozisyon oluşturabilecek gastrik ya da intestinal operasyon geçiren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Serum vitamin B12 konsantrasyonlarında azalma, her zaman olmamakla birlikte sıklıkla MCV artışı ile birliktedir. Rutin elektronik hücre sayımı uygulamaları, hastaların büyük kısmında MCV'nin ölçülmesi imkanını sağlamıştır. Ancak vitamin B12 eksikliği olan hastaların % 20'si ve kemik iliği megaloblastik olanların % 37'sinde MCV normaldir. Bu yüzden vitamin B12 eksikliği MCV'nin düşük veya normal olduğu durumlarda da gözardı edilemez (33). Hastalarımızda da MCV normal sınırlar içinde olup, tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark görülmedi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama folat değerleri, eradikasyon sağlanan ve sağlanamayan gruplarda normal sınırlarda olmakla birlikte, eradikasyon sağlanan grupta tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p=0.008$). Literatürde folat-kobalaminle ilgili veri mevcut olmayıp, bu hususun da yapılacak çalışmalarda araştırılması faydalı olacaktır.

Ferritin ortalama değerleri ise her iki grupta da düşük olup, tedavi sonrasında da normal sınırların altında kaldı. Yani olgularımızın önemli bir kısmı (% 52), izole vitamin B12 eksikliği olgusu değildi. Hastalarımızda MCV'nin normal oluşu olgularımızda demir eksikliğinin birlikte görülmesiyle de açıklanabilir. Bu birlikteliğin

(vitamin B12 ve demir noksanlığı) nedeni, olgularımızın % 80.2'sini reproduktif çağda olan kadınların oluşturmasıyla açıklanabilir (menstrüel demir kaybı). Çalışmamızda *H.pylori* tedavisinin demir eksikliği üzerine etkili olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır.

Türk toplumunda *H.pylori* prevalansı yüksek olduğundan (15, 20) çok sayıda kişide megaloblastik anemiye rastlanması gerektiği akla gelmektedir. Ancak, zengin vitamin B12 deposu nedeniyle vitamin B12 eksikliği, ancak yetersiz absorpsiyonunun başlamasından 5 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir (11, 29-30). Dolayısıyla, her *H.pylori* enfeksiyonu olan kişide vitamin B12 eksikliği hemen oluşmamaktadır. Ayrıca *H.pylori* enfeksiyonunun şiddeti ve kolonizasyonun yoğunluk durumuna göre de gıdaya bağlı kobalamin malabsorpsiyonunun şiddeti değişebilir. Hafif dereceli bir malabsorpsiyon serum vitamin B12 düzeyini düşürmek için yeterli olmayabilir. Carmel'in çalışması da bu görüşümüzü desteklemektedir (28). Gıdaya bağlı kobalamin malabsorpsiyonunun multifaktöryel olduğunu ileri sürenler de vardır (44). Nitekim, *H.pylori* eradikasyonunu sağladığımız halde serum vitamin B12 düzeylerinde yeterli yükselme görülmeyen 10 olgumuzda multifaktöryel durum söz konusu olabilir.

Sonuç olarak, klasik nedenlerle açıklanamayan serum kobalamin düzeyi düşüklüklerinde, *H.pylori* enfeksiyonunun sorumlu olması ihtimali yüksek olup, *H.pylori* enfeksiyonunun tedavisiyle çoğunlukla serum vitamin B12 değerleri normale dönmektedir. Burada *H.pylori* enfeksiyonunun rolü, muhtemelen gıdaya bağlı kobalamin malabsorpsiyonudur. Bu rolü tam olarak açıklayabilmek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma ile vitamin B12 noksanlığına yol açan klasik etiyolojik faktörler listesine *H.pylori* enfeksiyonu da eklenecek gibi görünmektedir

KAYNAKLAR

1. Clyne M, Drumm B. Adherence of *Helicobacter pylori* to primary human gastrointestinal cells. *Infect Immunol* 1993; 61: 4051.
2. Dooley CP. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 1.
3. Özden A. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, Peptik ülser. Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını, Ankara, Nürol matbaacılık AŞ 1995, 18-56.
4. Engstrand L, Scheynius A, Phalson C. An increased number of gamma/delta T-cells and gastric epithelial cell expression of the groel stress-protein homologue in *H. pylori*-associated chronic gastritis of the antrum. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 976-80.
5. Stacey AR, Hawtin PR, Newell DG. Local Immune Responses to *Helicobacter pylori* Infections. In: *Helicobacter pylori*, gastritis and peptic ulcer. 1990; 162-6.
6. Wyatt JI, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric *C.pylori* in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1996; 39: 863-70.
7. Rathbone BJ. Local and systemic immune response-a comment. In: *Helicobacter pylori*, gastritis and peptic ulcer. 1990; 176-7.
8. Rathbone BJ, Heatley RV. *Camphylobacter pylori* and duodenal disease. Blackwell Scientific Pub, 1989.

9. Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW. Immune response to *Camphylobacter pyloridis*. *Lancet* 1985; 1: 1217.
10. Taheri MR, Wickremasinghe RG, Jakson BFA, Hoffbrand AV. The effect of folate analogues vitamin B12 on provision of thymine nucleotides for DNA synthesis in megaloblastic anemia. *Blood* 1982; 59: 634.
11. Lee GR. Megaloblastic and nonmegaloblastic macrocytic anemias. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens SW, Lukens JN (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Ch. 24. 9th ed. Philadelphia. Lea and Febiger, 1993, 745-65.
12. Carmel R, Sinow RM, Siegel ME, Samloff IM. Food cobalamin malabsorption occurs frequently in patients with unexplained low serum cobalamin levels. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1715-20.
13. Kittang E, Schjomsby H. Effect of gastric anacidity on the release of cobalamins from food and their subsequent binding to R-protein. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 1031-7.
14. Doscherholmen A, Swaim W. Impaired assimilation of egg Co57 vitamin B12 in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology* 1973; 64: 913-9.
15. Özden A, Dumlu Ş, Gönderici Ö, ve ark. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji Dergisi* 1992; 3 (4): 664-8.
16. Malfertheiner P, Domenguez-Munoz JE. Rationale for eradication of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer disease. *Clin Ther* 1993; 15 (Supp 8): 37-48.
17. Genta RM, Hammer HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to triple therapy. *Human Pathol* 1993; 24: 577-83.
18. Talley NJ, Zinsmeister AR, Wear A, et al. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1734-9.
19. Sandıkçı M, Doran F, Köksal F, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population. *Br J Clin Pract* 1993; 47 (4): 187-9.
20. Özden A, Bakır K, Dumlu Ş, ve ark. Sağlıklı Tıp Fakültesi öğrencilerinde *Helicobacter pylori* sıklığı. *Gastroenteroloji Dergisi* 1992; 3 (4): 678-81.
21. Dastur DK, Quadros EV, Wadia NH, et al. Effect of vegetarianism and smoking on vitamin B12, thiorganate and folate levels in the blood normal subject. *Br Med J* 1972; 3: 260-3.
22. Linnel JC, Simth ADM, Smith CL, et al. Effects of smoking on metabolism and excretion of vitamin B12. *Br Med J* 1986; 2: 215-6.
23. Piyathilake CJ, Maraluso M, Hine RJ, et al. Local and systemic effect of cigarette smoking on folate and vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 559-66.
24. Fairbanks VF, Klee GG. Vitamin B12, Structure and terminology. In: Tietz W (ed). *Textbook of Clinical Chemistry*, 2. ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1994, 2046-8.
25. Allen LH, Casterline J. Vitamin B12 deficiency in elderly individuals: Diagnosis and requirements. *Am J Clin Nutr* 1994; 6: 12-4.
26. Steinberg W, King C. Malabsorption of protein bound cobalamin but not unbound cobalamin during cimetidine administration. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 188-91.
27. Marcuord S, Albemaz L, Khazonie P. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994; 120: 211-5.
28. Carmel R, Perez-Perez GI, Blazer MJ. *Helicobacter pylori* infection and food cobalamin malabsorption. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 309-14.
29. Herbert V. RDI of vitamin B-12 in humans. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 671.
30. Lee GR. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens SW, Lukens JN (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Ch 7. 9th ed. Philadelphia. Lea and Febiger, 1993, 158-69.
31. Carmel R. R-binder deficiency. *JAMA* 1983; 250: 1886.
32. Carmel R. Cobalamin binding proteins of man. In: Silber R (ed). *Contemporary hematology/oncology*. 1981; Vol 2.
33. Fairbanks VF, Klee GG. Vitamin B-12. In: Tietz W (ed). *Textbook of Clinical Chemistry*, Vol 1 pp 1565-1573, 1993.
34. Jacob E, Baker SJ, Herbert V. Vitamin B-12 binding proteins. *Physiol Rev* 1980; 60: 918.
35. Herzlich B, Herberth V. The role of pancreas in cobalamin absorption. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 489.
36. Kapadia CR, Serfilippi D, Voloshin K, Donaldson RM. Intrinsic factor-mediated absorption of cobalamin by guinea pig ileal cells. *J Clin Invest* 1983; 71: 440.
37. Schiling RF. The role of the pancreas in vitamin B-12 absorption. *Am J Hematol* 1993; 14: 197.
38. SeetharamB, Alpers DH. Absorption and transport of cobalamin. *Ann Rev Nutr* 1982; 2: 343.
39. Dawson DW, Sawers AH, Sharms RK. Malabsorption of protein-bound vitamin B12. *Br Med J* 1984; 288: 675-8.
40. Carmel R. Nutritional vitamin B12 deficiency. Possible contributory role of subtle vitamin B12 malabsorption. *Ann Intern Med* 1978; 88: 647-9.
41. King CE, Toskes PP. Evolution of protein-bound cobalamin malabsorption. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2219.
42. Negrini R, Lisatol L, Zonella I, et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991; 101: 437-45.
43. Suter P, Golner B, Goldin B, et al. Reversal of protein-bound vitamin B12 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1039-45.
44. Carmel R, Sinow RM, Karnaze DS. Atypical cobalamin deficiency: Subtle biochemical evidence of deficiency is commonly demonstrable in patients without megaloblastic anemia and is often associated with protein-bound cobalamin malabsorption. *J Lab Clin Med* 1987; 109: 454-63.
45. Saltzman JR, et al. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 584-91.