



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

METFORMİN KULLANIMINA BAĞLI OLUŞAN
B₁₂ VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE
***HELICOBACTER PYLORI*'NİN YERİ**

Dr. Melih Tansel GÖKİŞİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2019



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

METFORMİN KULLANIMINA BAĞLI OLUŞAN
B₁₂ VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE
***HELICOBACTER PYLORI*'NİN YERİ**

Dr. Melih Tansel GÖKİŞİK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Seyit UYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
7. KAYNAKLAR	32
8. ÖZGEÇMİŞ	42
9. EKLER.....	43

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan, hekimlik ve hekimlik dışı birçok konuda örnek olan sevgili hocalarım ve aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. Seyit UYAR'a ve Uzm Dr Mehmet ÖZEN ile Uzm. Dr. Zeynep AŞIK'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Bilgi ve tecrübelerini her fırsatta bizimle paylaşan Doç. Dr. Melahat AKDENİZ'e, Kliniğimizde birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Ramazan VURAL, Uzm. Dr. Remziye NUR EKE ve Uzm. Dr. Mustafa Özcan ÖZ'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan hocalarımızdan Doç. Dr. Ayhan Hilmi ÇEKİN başta olmak üzere, kliniklerinde rotasyonlarımı tamamladığım; Doç. Dr. Aysel DERBENT UYSAL, Prof. Dr. Şakir ARSLAN, Doç. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN, Doç. Dr. Abdullah KOCABAŞ, Doç. Dr. Metin SARIKAYA, Doç. Dr. İbrahim ASLAN ve Doç. Dr. Mehmet Tahir ORUÇ'a, İstanbul Amerikan Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinden dönem arkadaşım Uzm. Dr. Tamer KÖYMEN'e yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız tüm başasistan, uzman, asistan ve hemşire arkadaşlarım ile hayatım boyunca her konuda bana destek olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Melih Tansel GÖKİŞİK

Antalya, 2019

KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
BAG	Bozulmuş açlık glikozu
BGT	Bozulmuş glikoz toleransı
BKİ	Beden kitle indeksi
ÇAA	Çeyrekler arası aralık
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GA	Güven aralığı
GÖRH	Gastroözofajeal reflü hastalığı
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin
Hcy	Homosistein
holoTC	Holotranskobalamin
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
M	Metformin
MALToma	<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma</i>
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini (<i>Mean corpuscular hemoglobin</i>)
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (<i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i>)
MCV	Ortalama eritrosit hacmi (<i>Mean corpuscular volume</i>)
MMA	Metilmalonik asit
NADH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinüklotid
NAD ⁺	Yükseltgenmiş nikotinamid adenin dinüklotid
OAD	Oral anti-diyabetik
PPI	Proton pompa inhibitörü
RG	Rastgele ölçülen glikoz
RO	Risk oranı
SS	Standart sapma
TL	Türk Lirası

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Diabetes mellitus çeşitlerinin karşılaştırmalı özellikleri	4
Tablo 2.2. Tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar	8
Tablo 2.3. B ₁₂ vitamini eksikliğinin tespitinde kullanılan kriterler	10
Tablo 2.4. B ₁₂ emilimini azaltarak eksikliğe sebep olan durumlar	12
Tablo 4.1. Metformin kullanan hastaların demografik özellikleri	19
Tablo 4.2. Katılımcıların demografik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	19
Tablo 4.3. Katılımcıların klinik özellikleri	20
Tablo 4.4. Katılımcıların günlük metformin dozları	20
Tablo 4.5. Katılımcıların metformine ek ilaç kullanım durumları ve ortalama ilaç kullanım süreleri	21
Tablo 4.6. Katılımcıların laboratuvar tetkik sonuçları	21
Tablo 4.7. Erkek ve kadın katılımcıların laboratuvar bulgularının karşılaştırması	22
Tablo 4.8. Sınıflandırılmış laboratuvar sonuçlarının cinsiyetlere göre karşılaştırması	23
Tablo 4.9. B ₁₂ vitamini düzeyi ile <i>H. pylori</i> varlığı arasındaki ilişki	23
Tablo 4.10. <i>H. pylori</i> enfeksiyonunun laboratuvar parametreleri ile ilişkisi	23
Tablo 4.11. <i>H. pylori</i> antijeni varlığı ile öyküsünde 2 ay önceden herhangi bir zamanda PPI kullanımı arasındaki ilişki	24
Tablo 4.12. Bazı komorbid durumlarla <i>H. pylori</i> varlığı arasındaki ilişki	24
Tablo 4.13. Metformin dozunun ve <i>H. pylori</i> enfeksiyonunun B ₁₂ vitamini seviyesi üzerindeki etkisinin çok değişkenli analizi	25
Tablo 4.14. B ₁₂ vitamini ve kalsiyum seviyesi arasındaki korelasyon	26
Tablo 4.15. Gastroözofajeal reflü/ülser öyküsü ile endoskopik işlem arasındaki ilişki	26
Tablo 4.16. B ₁₂ vitamini düzeyi ile bazı laboratuvar parametreleri ve sosyoekonomik göstergeler arasındaki ilişki	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Sindirim sisteminde B ₁₂ vitamini emilimi.	11
Şekil 2.2. Çok kamçılı <i>H. pylori</i> 'nin elektron mikrosafı.	14
Şekil 4.1. <i>H. pylori</i> antijeni varlığına göre ortalama gelir düzeyi grafiği.	24
Şekil 4.2. Günlük metformin dozuna göre B ₁₂ vitamini düzeyi grafiği.	25



ÖZET

Metformin Kullanımına Bağlı Oluşan B₁₂ Vitamini Eksikliğinde *Helicobacter pylori*'nin Yeri

Amaç: İnsanların yaşam tarzındaki hızlı değişimle birlikte diyabetin, özellikle de tip 2 diyabetin yaygınlığı, gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde hızla yükselmektedir. Metformin, tip 2 diyabette hiperglisemi kontrolü için uygulanan ilaç tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın kullanıma sahip bir ilaçtır. Metforminin B₁₂ vitamini emilimini azalttığı ve tedavi süresi ve dozuna bağlı olarak B₁₂ vitamini eksikliğine neden olduğu birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), genellikle mide ve ince bağırsağın üst kısmını tutan mikroaerofilik bir bakteridir. *H. pylori* enfeksiyonunun pernisiyöz anemi veya emilim bozukluğuna bağlı B₁₂ vitamini eksikliğinin etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, metformin kullanan tip 2 diyabet hastalarında B₁₂ vitamini eksiliği ve *H. pylori* enfeksiyonu ilişkisi araştırılmak suretiyle bu ilişkiler üçgeninin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu tanımlayıcı kesitsel çalışmada, Mart-Ağustos 2018 aralığında Antalya ili Konyaaltı ilçesi Arapsuyu 23 Numaralı Aile Sağlığı Merkezine bağlı Arapsuyu, Pınarbaşı ve Toros mahallelerinden başvuran tip 2 diyabetli hastalar incelenmiştir. Katılımcıların sosyoekonomik durumları, diyabete eşlik eden yakınmaları ve ilaç kullanım durumları sorgulanmış, serum B₁₂ vitamini, kalsiyum, hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu düzeyleri gibi hemogram parametreleri incelenmiş ve *H. pylori* varlığını tespit etmek için gaitada antijen testi uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya, 213'ü erkek (%50,6), 208'i kadın (%49,4), toplam 421 tip 2 diyabetli hasta katılmıştır. Katılımcıların ortalama yaşı 59,4 ±10,1 yıl ve ortalama beden kitle indeksi 30,3 ±4,9 kg/m²'dir. Katılımcıların ortalama tip 2 diyabet hastalığı süresi 9,88 ±7,32 yıl (dağılım: 0,3 – 39 yıl), günlük toplam metformin dozu ortalama 1925,5 ±236,7 mg (dağılım: 1000 – 3000 mg) olarak tespit edildi. Katılımcılarda en yaygın eşlik eden yakınmalar eldiven-çorap tarzında

nöropatik ağrı yakınmaları (%27,8), psikiyatrik rahatsızlıklar (%25,9) ve kalp-damar hastalıkları ile ilişkili yakınmalar (%19,2) olarak tespit edildi. Katılımcılar tarafından en yaygın kullanılan diğer ilaçlar anti-hipertansif ilaçlar (%51,5), metformin-dışı oral anti diyabetikler (%34,9) ve antiagreganlardı (%31,1). Katılımcılardan 199'ünde (%47,3) *H. pylori* antijen testi pozitif sonuçlandı. Katılımcıların yarısından fazlasında (n=222, %52,7) B₁₂ vitamini eksikliği (<200 pg/mL), az bir kısmında ise düşük hemoglobin (n= , %12,4) ve hematokrit (n= ,%10,7) değerleri tespit edildi. Kadınlarda B₁₂ vitamini yeterliliği erkeklerden farklı olmasa da, düşük hemoglobin ve hematokrit oranı erkeklerdekinden önemli derecede daha fazlaydı. *H. pylori* pozitif olan grupta B₁₂ vitamini eksikliği oranı anlamlı derecede daha yüksekti. Kullanılan günlük metformin dozu ile B₁₂ vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. B₁₂ vitamini seviyesi ile diğer hemogram parametrelerinden sadece hemoglobin ve hematokrit arasında pozitif yönde zayıf korelasyon görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada. *H. pylori* enfeksiyonu taşıyan tip 2 diyabet hastalarındaki ortalama serum B₁₂ düzeyinin enfeksiyon taşımayanlarınkinden daha düşük olduğu, B₁₂ vitamini eksikliği oranının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak, artan metformin dozunun ve *H. pylori* enfeksiyonunun B₁₂ vitamini düzeyleri üzerindeki etkisinin aditif olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular ve yüksek *H. pylori* prevalansı düşünüldüğünde, diyabet hastalarında B₁₂ vitamini seviyelerinin gözetim altında tutulması ve B₁₂ vitamini eksikliği görülenlerin, metformin kullanımından bağımsız olarak, *H. pylori* açısından taranması ve gerekirse eradikasyon yoluna gidilmesi önerilebilir.

Anahtar sözcükler: Tip 2 diyabet, metformin, B₁₂ vitamini, *Helicobacter pylori*

ABSTRACT

The Role of *Helicobacter Pylori* in Vitamin B₁₂ Deficiency Due to Metformin Use

Aim: Rapid change in people's lifestyle has led to a rapid increase in the prevalence of diabetes, especially type-2 diabetes, in all developed and developing societies. Metformin is widely used for the treatment of hyperglycemia in type-2 diabetes. With increasing treatment duration and doses, metformin has been shown to reduce vitamin B₁₂ absorption and cause vitamin B₁₂ deficiency. *Helicobacter pylori* are microaerophilic bacteria that are usually found in the stomach and the upper part of small intestine. *H. pylori* infection is suggested to play a role in the etiology of vitamin B₁₂ deficiency through malabsorption or pernicious anemia. The aim of this study was to elucidate the relationships in this triad by investigating vitamin B₁₂ deficiency and *H. pylori* infection in type-2 diabetes patients using metformin.

Material and Method: This descriptive cross-sectional study examined the type-2 diabetic patients who applied to Arapsuyu 23rd Family Health Center in the district of Konyaalti in the province of Antalya between March and August 2018. The socioeconomic status of the participants, accompanying complaints, and medication use were investigated, hemogram parameters such as serum vitamin B₁₂, calcium, hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, and mean corpuscular hemoglobin concentration were examined, and the presence of *H. pylori* antigen was determined.

Results: A total of 421 type-2 diabetic patients were included in the study, 213 of them were male (50.6%) and 208 were female (49.4%). The mean age of the participants was 59.4 ± 10.1 years and the mean body mass index was 30.3 ± 4.9 kg/m². The mean duration of type-2 diabetes was 9.88 ± 7.32 years (range: 0.3 to 39 years), and the total daily metformin dose was 1925.5 ± 236.7 mg (range: 1000 to 3000 mg). The most common accompanying complaints were glove and stocking neuropathic pain (27.8%), psychiatric disorders (25.9%) \ and cardiovascular diseases (19.2%).

Most commonly used medications were anti-hypertensive drugs (51.5%), non-metformin oral anti-diabetic drugs (34.9%), and blood thinners (31.1%). Of the participants, 199 (47.3%) tested positive for *H. pylori* antigen. More than half of the participants (n = 222, 52.7%) had vitamin B₁₂ deficiency (<200 pg/mL), while a small portion of the patients had low hemoglobin (12.4%) and hematocrit (10.7%). Although the vitamin B₁₂ deficiency/adequacy in females was not different from males, the rates of low hemoglobin and hematocrit values were significantly higher in females. The rate of vitamin B₁₂ deficiency was significantly higher among those who were *H. pylori*-positive. There was no significant relationship between daily dose of metformin and vitamin B₁₂ deficiency. Among hemogram parameters, only hemoglobin and hematocrit values displayed a weak positive correlation with vitamin B₁₂ levels.

Conclusion: This study provided data supporting the role of *H. pylori* infection in vitamin B₁₂ deficiency. It was found that the mean serum B₁₂ level was lower and vitamin B₁₂ deficiency was more common in type-2 diabetes patients who had *H. pylori* infection than those without infection. However, it was found that the effects of increased metformin dose and *H. pylori* infection on vitamin B₁₂ levels were not additive. Considering these findings and the high prevalence of *H. pylori* infection, it is recommended that vitamin B₁₂ levels in diabetic patients are monitored and those with vitamin B₁₂ deficiency, regardless of metformin use, are screened for *H. pylori* and, if necessary, treated.

Keywords: type 2 diabetes, metformin, vitamin B₁₂, *Helicobacter pylori*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, insülin hormonunun pankreas tarafından üretiminde kalıtsal veya edinilmiş bir eksikliğe ya da üretilen insülinin hedef dokulardaki etkisizliğine bağlı olarak kandaki glikoz konsantrasyonlarının artması ile ortaya çıkan kronik bir metabolik hastalıktır (1). İnsülinin veya dokularda insüline cevabın eksikliğine bağlı olarak kontrolsüz yükselen kan şekeri, uzun vadede kalbe, gözlere, böbreklere ve özellikle de kılcal kan damarlarına ve sinirlere zarar verir (2).

Dünya çapında yetişkinlerdeki (20-79 yaş arası) diyabet yaygınlığının 2017 yılından 2045 yılına kadar %8,8'den (425 milyon kişi) %9,9'a (629 milyon kişi) yükseleceği tahmin edilmektedir (3). Diyabet için yapılan toplam sağlık harcamalarının ise aynı dönemde 727 milyar dolardan 776 milyar dolara yükseleceği belirtilmektedir (3). 2017 yılında diyabete bağlı ölümlerin 4 milyonu aştığı ve diyabetin tüm nedenlere bağlı küresel mortalitenin yaklaşık %10,7'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (3). Türkiye'de ise 2017 yılı diyabet yaygınlığı %12,8 (6,7 milyon kişi), diyabet için yapılan toplam sağlık harcamaları 5,5 milyar dolar, diyabete bağlı ölümlerin ise 46.270 olduğu tahmin edilmektedir (3).

Tip 2 diyabet, diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturan en yaygın diyabet türüdür (3-5). Tip 2 diyabetteki insülin üretiminin yetersiz olması ve vücudun insüline tam olarak yanıt verememesi, insülin direnci olarak da tanımlanır. Yaşam tarzındaki hızlı değişimle birlikte diyabetin, özellikle de tip 2 diyabetin yaygınlığı gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde hızla yükselmektedir. Artan diyabet yaygınlığına bağlı olarak kardiyovasküler hastalık oluşumunda belirgin bir artış gözlenmekte ve diyabetle ilişkili ölümlerin %75'ini diyabete bağlı kardiyovasküler sorunların oluşturduğu belirtilmektedir (6, 7). Ayrıca, diyabet nedeniyle koroner arter hastalığı insidansının iki ila 4 kat, periferik vasküler hastalıkların 10 kat ve ölüm oranının 3 ila 4 kat arttığı belirtilmektedir (7).

Diyabetik hastalardaki yüksek kan şekerinin yaşam tarzında yapılacak değişikliklerle ve ilaç tedavisi ile kontrol altına alınması, diyabetin neden olacağı komplikasyonların engellenmesi için gereklidir. Metformin tip 2 diyabette hiperglisemi kontrolü için uygulanan ilaç tedavisinde ilk seçenektir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, metforminin insülin

duyarlılığını arttırarak karaciğerde glikoz üretimini azalttığı, bağırsakta glikoz emilimini azalttığı ve kas dokusunda glikoz alımını ve kullanımını arttırdığı belirtilmektedir (8). Metformin tüm bu etkileriyle açlık ve tokluk kan şekerini hipoglisemiye yol açmaksızın belirgin olarak düşürücü etkiye sahiptir (9).

Metforminin B₁₂ vitamini emilimini azalttığı ve B₁₂ vitamini eksikliğine neden olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur (10, 11). Ayrıca, diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak hem daha yüksek doz hem de daha uzun metformin tedavisi alan hastalarda B₁₂ vitamini eksikliği riski artmaktadır (12). B₁₂ vitamini eksiliği birçok nörolojik ve hematolojik komplikasyona neden olabildiğinden, Amerikan Diyabet Birliği metformin tedavisi alan diyabet hastalarında B₁₂ vitamini seviyesinin periyodik olarak ölçülmesini tavsiye etmektedir (13).

H. pylori genellikle mide ve ince bağırsağın üst kısmını tutan bir bakteridir. 2015 yılında dünyada yaklaşık 4,4 milyar kişide (59.3%) *H. pylori* enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (14). *H. pylori* akut ve kronik gastritten peptik ülser, gastrik adenokarsinomdan MALTomaya (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) kadar birçok üst gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilişkilidir (15). Ayrıca, birçok gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla da ilişkisi öne sürülmektedir (16). *H. pylori* enfeksiyonunun pernisiyöz anemi veya emilim bozukluğuna bağlı B₁₂ vitamini eksikliğinde rol oynadığı düşünülmektedir (17-19).

Karbonhidrat metabolizması ve obeziteye bağlı inflamasyon süreçlerinin, insülin direnci yolaklarıyla kesiştiği ve diyabet patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir (20, 21). Bu ilişki, metabolik ve immün sistemdeki denge veya dengesizliklerin karşılıklı etkileşimlerine atfedilmiştir. Bu senaryoda metabolik dengesizlik immün sistemdeki dengesizliğe (inflamasyon), uzayan inflamasyon da metabolik dengesizliğe (diyabet) yol açabilir (21). Benzer şekilde, *H. pylori* enfeksiyonunun bir çok gastrik ve kardiyovasküler sistem, hepatobiliyer sistem, cilt, böbrek ve diğer idiyopatik hastalıklar gibi gastrointestinal sistem dışı etkilerinin uzamış enfeksiyon sırasında dengelenemeyen inflamatuvar süreçler sırasında gelişen otoimmünite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (19, 22-24).

Bu çalışmada, metformin kullanan tip 2 diyabet hastalarında B₁₂ vitamini eksiliği ve *H. pylori* enfeksiyonu araştırılmak suretiyle bu ilişkiler üçgeninin aydınlatılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

Kandaki glikozun enerji kaynağı olarak kullanmak, ihtiyaç duyulan diğer moleküllere dönüştürmek veya depolamak için vücuttaki hücrelerin büyük bir kısmı tarafından hücre içine alınabilmesi insülin hormonunun etkisine bağlıdır ve glikoz hücre içine alınmadığında kandaki glikoz konsantrasyonu yükselir (25). Kontrolsüz yükselen kan şekeri uzun vadede kalbe, gözlere, böbreklere ve özellikle de kılcal kan damarlarına ve sinirlere zarar verir (2). Kan damarlarındaki hasar ile ilgili uzun vadeli komplikasyonlar arasında koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, inme, periferik arter hastalığı, diyabetik böbrek hastalığı ve diyabetik retinopati vardır (26, 27). Sinirlerdeki zarara bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar arasında diyabetik nöropati, ayak ülserleri, bilişsel bozukluklar sayılabilir (2, 27, 28). İnsülinin glikoz homeostasisindeki kontrolünün kaybolması sonucu oluşan diyabet genel olarak dört tipte tanımlanmıştır; tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gebelik diyabeti, ve diğer bazı özel durumlara bağlı gelişen diyabet (3). Bu diyabet çeşitlerinin karşılaştırmalı özellikleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

2.1.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, otoimmün reaksiyon sonucu vücudun bağışıklık sisteminin pankreas bezinde insülin hormonunu üreten beta hücrelerine saldırması ile ortaya çıkar. Bu hücrelerin yok olması sonucu, vücut çok az insülin üretebilir veya hiç üretmez ve vücutta kısmi veya tam bir insülin eksikliği oluşur. Tip 1 diyabet her yaşta oluşabilmekle birlikte en sık çocuklarda ve ergenlerde görülür, dolayısıyla daha önceleri ‘insüline bağımlı diyabet’ veya ‘juvenil (çocukluk çağında başlayan) diyabet’ olarak bilinmektedir (2, 3). Diyabetlilerin sadece %10-15’i tip 1 diyabetlidir (29). Bununla birlikte tip 1 diyabet çocuklarda en yaygın diyabet şeklidir (<15 yaş) ve dünyada 500.000’den fazla çocuk tip 1 diyabetlidir (30). Kalıtsal yatkınlık yanında henüz tam olarak anlaşılammış birçok tetikleyici çevresel faktörün tip 1 diyabet gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (30).

Tablo 2.1.Diabetes mellitus çeşitlerinin karşılaştırmalı özellikleri

Açlık Plazma Glikozu		Glikoz Tolerans Testi (75 g glikoz, 2 saat sonraki plazma glikoz)			
mg/dL		<140	140≤<200	200≤	
	mmol/L	<7,8	7,8≤<11,1	11,1≤	
<100	<6,1	Normal	BGT	Kademeli başlangıç	Ani başlangıç
100≤<126	6,1≤<6,9	BAG		Çoğunlukla obez	Normal veya zayıf vücut
100≤<126	6,1≤<6,9	Prediyabet		Ketoasidoz nadir	Ketoasidozyaygın
126≤	7,0≤	Gebelik Diyabeti	Gebelikte beliren	Genelde otoantikor negatif	Genelde otoantikorpozitif
		Diğer Diyabetler	Mutasyonlara bağlı	Kontrol için insülin gerekli	Sağkalım için insülin gerekli
		Tip 2 Diyabet	Yaşam tarzına bağlı	RG ≥200 mg/dL	(11.1 mmol/L)
		Tip 1 Diyabet	Otoimmüniteye bağlı	HbA1c ≥%6,5	(48 mmol/mol)

BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, RG: rastgele ölçülen glikoz, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin.
(Kaynaklar: i. Cho NH et al. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018:138;271-81, ii. WHO. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation, Geneva: World Health Organization; 2006*, iii. Melmed S et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011)

2.1.2. Gebelik Diyabeti

Gebelik diyabeti gebelik sırasında (genellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerinde) ortaya çıkan ve genellikle geçici olan fakat uzun vadede tip 2 diyabet riski taşıyan durumdur (2,3,32). Gebelik diyabetinin plasentadan üretilen gebelik hormonlarına bağlı olarak insülinin etkisinin azalması durumunda, bunu dengelemek için annenin pankreasında insülin hormonu üretiminin artmaması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (3,33). Bazı vakalar gebelikten önce de mevcut olan ancak gebeliğin ilk üç ayında teşhis edilebilen diyabet olsa da, büyük çoğunluğunun (%75-90) gebelik diyabeti olduğu düşünülmektedir (3,34). 2017 yılı tahminlerine göre dünyadaki gebelik diyabeti prevalansı %14'tür (3).

2.1.3. Diğer Özel Durumlara Bağlı Diyabet

Kandaki glikoz konsantrasyonunu dengeleyen sistemdeki başka bazı nadir aksaklıklar da diyabet semptomlarına neden olabilir. Bunlar arasında monojenik diyabet (otozomal bazı genlerdeki dominant mutasyonlara bağlı) ve sekonder diyabet (diğer hastalıkların veya ilaç tedavilerinin bir komplikasyonu) sayılabilir (3).

2.1.4. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, pankreastaki beta hücrelerinin yeterince insülin üretememesi ve kas ve karaciğerin yanında yağ hücrelerinin, gastrointestinal sistemin, pankreas alfa hücrelerinin, böbreğin ve beynin insüline yeterli cevap verememeleri (insülin direnci) ile ortaya çıkar (35). Sonuçta kandaki glikozun hücrelere geçememesi kandaki glikoz konsantrasyonunun artması ile sonuçlanır (hiperglisemi).

Tip 2 diyabet temelde vücut kitle indeksini normal seviyede tutarak, spor ve egzersiz yaparak ve sağlıklı/dengeli beslenerek engellenebilir bir hastalıktır (36). Normal aralığın üzerinde fakat diyabet tanısı için belirlenmiş sınırların altındaki kan glikoz seviyeleri hiperglisemi veya prediyabet olarak adlandırılır (Tablo 2.1) (3). Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c), uzun vadeli (son 3 aylık) kan şekeri göstergesi olarak kullanılır. Kandaki glikoz konsantrasyonunun ölçümüne dayanan testlerin yanı sıra %6,5'dan yüksek bir HbA1c oranı diyabet belirtisi olarak görülmektedir (37). Prediyabette ve tip 2 diyabetin erken evrelerinde egzersiz ve hayat tarzı değişikliği ile ve yetersiz kalınan durumlarda hücrelerin insülin duyarlılığını arttıran

ilaçlar kullanılarak kan şekerini normal sınırlar içerisinde tutmak mümkündür (3). Ancak hastalık ilerledikçe, insülin direnci insülin salgılanmasında oluşan bozukluklarla birleşir ve genellikle hastalar insülin tedavisi almak zorunda kalır (38).

Gelişmiş ülkelerde diyabetlilerin yaklaşık %87-91'inin tip 2, %7-12'sinin tip 1, %1-3'ünün diğer diyabet tiplerine sahip olduğu tahmin edilmektedir (3). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 221 ülke ve bölgeye ait verileri derleyen Diyabet Atlası'na göre dünya çapında 20-79 yaş arası yetişkinlerdeki diyabet yaygınlığı %8,8'dir (425 milyon kişi) (3). Bu oranın 2045 yılında %9,9'a (629 milyon kişi) yükseleceği, diyabet için yapılan toplam sağlık harcamalarının ise mevcut 727 milyar dolardan 776 milyar dolara yükseleceği öngörülmektedir (3). 2017 yılında diyabetin küresel tüm nedenlere bağlı mortalitenin yaklaşık %10,7'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (4 milyon ölüm) (3).

Türkiye'de 2017 yılı tahmini diyabet yaygınlığı %12,8 (6,7 milyon kişi), diyabet için yapılan sağlık harcamaları 5,5 milyar dolar, diyabete bağlı ölümler ise 46.270'dir (3). Türkiye, yaşa göre düzeltilmiş diyabet yaygınlığında Avrupa'da en yüksek orana (%12,1), ve Almanya (7,5 milyon) ve Rusya'dan (8,5 milyon) sonra Avrupa'da en yüksek üçüncü diyabetli kişi sayısına (6,7 milyon) sahiptir (3).

Yetişkinlerde diyabetin yüksek prevalansı, önemli sosyal ve finansal etkilere sahiptir. Artan diyabet yaygınlığına bağlı olarak kardiyovasküler hastalık oluşumunda belirgin bir artış gözlenmekte ve diyabetle ilişkili ölümlerin %75'ini diyabete bağlı kardiyovasküler sorunların oluşturduğu belirtilmektedir (6, 7). Buna ek olarak, diyabet nedeniyle koroner arter hastalığı insidansının 2 ile 4 kat, periferik vasküler hastalıkların 10 kat ve ölüm oranının 3 ile 4 kat arttığı belirtilmektedir (7). Tip 2 diyabet tarihsel olarak daha çok yetişkinlerde görülmesinden dolayı 'insüline bağımlı olmayan diyabet' veya 'erişkin diyabeti' olarak da adlandırılmıştır. Ancak son on yılda çocuklarda, ergenlerde ve genç yetişkinlerdeki tip 2 diyabet insidansı ve prevalansı, obezite ve fiziksel hareketsizlik ile paralel olarak hızla artmaktadır (13, 39). Tip 2 diyabetli birçok çocuk ve ergen, yetişkinlerdeki diyabet komplikasyonları ile erken yaşta karşı karşıya kalma riskini taşır. Bu komplikasyonlarla aile ve toplum üzerinde oluşacak maddi ve manevi yük, küresel bir halk sağlığı sorunu olma potansiyeline sahiptir (3, 40).

2.2. METFORMİN VE DİYABET HASTALIĞINDA KULLANIMI

Beslenme, hayat tarzı değişikliği ve egzersiz kan şekerini normal sınırlar içerisinde tutmada ve prediyabet ve tip 2 diyabetteki metabolik sorunları engellemede yeterli olamayabilir. Bu durumda hücrelerin insülin duyarlılığını arttıran ve kan şekerini düşüren ilaçlar kullanılmaktadır (41). Prediyabet ve tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bazı ilaç türleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir. Hedeflenen HbA1c değerleri yakalanamadığında diğer tür ilaçlar ve nihayet insülin ile beraber ikili veya üçlü ilaç tedavisi uygulanabilir. Bu tedavilerde hedef gıdalara vücudun doğal tepkisini arttırmak ve kandaki glikoz seviyesini düşürmektir (3).

Metformin prediyabet ve tip 2 diyabette başlangıç tedavisi olarak en sık reçete edilen antidiyabetiktir (42). Metformin yüzyıllarca geleneksel tıpta kullanılmış bir bitki olan Fransız leylağından (keçisakalı veya keçisedefi: *Galega officinalis*) elde edilen bir biguaniddir (43). Metformin tek başına veya diğer antidiyabetik ilaçlarla beraber 2000-2015 yılları arasında birinci basamak hekimleri tarafından %60-70 oranlarında, uzman hekimler tarafından %40-50 oranlarında reçete edilmiştir (42). Metformin tip 2 diyabet tedavisindeki önemine binaen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Model Temel İlaçlar Listesi’ne dahil edilmiştir (44).

2.2.1. Metforminin Etki Mekanizması

Metforminin etki mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir (8). Ancak, bu etkinin merkezinde karaciğerde glukoneojenezin baskılanması olduğu düşünülmektedir. Karaciğerde glukoneojenezin metformin tarafından inhibisyonuna dair birçok farklı mekanizma ileri sürülmüştür (8). Bunlardan biri hücrenin ATP sentezinin (ADP/ATP dengesi), diğeri ise redoks dengesinin (NADH/NADH⁺ oranı) etkilenmesi ve dolayısıyla glukoneojenezin inhibisyonuna dayanır (8,45). Bu mekanizmaların bazı bulguları tam açıklayamaması ve oral metforminin çok büyük bir bölümünün bağırsakta emilmeden kalmasından dolayı bağırsak mikroflorasındaki değişikliklere dayalı başka mekanizmalar da öne sürülmüştür (8, 46, 47). Örneğin metformin kullanımında bağırsaktaki *Bacteroides fragilis*'in (*B. fragilis*) azaldığı, *B. fragilis* transferi yapılan obez farelerin glukoz intoleransı riskinin arttığı ve bu farelerde metforminin metabolik etkisinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (48).

Tablo 2.2. Tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar

Sınıf	Örnek	Etki Mekanizması*	Yan Etkiler*
Biguanidler	Metformin	<ul style="list-style-type: none">- Karaciğerden glikoz salınımını azaltır- Bağırsaktan glikoz emilimini azaltır- İnsülin duyarlılığını artırır (hücrelerin glikoz alımını ve kullanımını artırır)	<ul style="list-style-type: none">- Gastrointestinal problemler (İshal, bulantı, kusma)- Bulantı- Mide rahatsızlığı- B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı anemi ve nöropati
Sülfonilüreler	Tolbutamide Glyburide Gliklazide Glipizide Glimepiride	<ul style="list-style-type: none">- Pankreastan insülin salgısını artırır	<ul style="list-style-type: none">- Hipoglisemi- Kilo artışı Artmış kardiyovasküler hastalık riski (1. jenerasyon ilaçlar ile)
Meglitinidler	Repaglinide Nateglinide Mitiglinide	<ul style="list-style-type: none">- Pankreastan insülin salgısını artırır	<ul style="list-style-type: none">- Hipoglisemi- Kilo alma
Tiyazolidin-diyonlar	Rosiglitazone Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none">- Kas ve yağ dokusunda insüline duyarlılığı artırır	<ul style="list-style-type: none">- Anemi- Ödem- Kilo artışı- Kemiklerde zayıflık ve kırılmalar- Kalp yetmezliği
α -glukozidaz inhibitörleri	Akarbose Voglibose Miglitol	<ul style="list-style-type: none">- Bağırsakta α-glukozidazı inhibe ederek karbonhidrat sindirimini ve emilimini yavaşlatır	<ul style="list-style-type: none">- Şişkinlik
Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri	Sitagliptin Saxagliptin Vidagliptin Linagliptin Alogliptin	<ul style="list-style-type: none">- Glikoza bağlı insülin salgısını artırır- Glukagon salgısını azaltır	<ul style="list-style-type: none">- Pankreatit riski- Üst solunum yolları enfeksiyonu- Karaciğer işlev bozukluğu
Sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörleri	Kanagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	<ul style="list-style-type: none">- İdrarla glikoz geri emiliminin engelleyerek glikoz atımını artırır	<ul style="list-style-type: none">- İdrar yolu enfeksiyonu- Hipotansiyon- Kemik kırık riskinde artış
Glukagon benzeri peptid 1 reseptörü agonistleri	Liraglutide Exenatide Dulaglutide	<ul style="list-style-type: none">- İnsülin salgısını artırır- Glukagon salgısını azaltır- Mideden geçişi yavaşlatır- Tokluk hissini artırır	<ul style="list-style-type: none">- Bulantı- Kusma- Pankreatit riski- Enjeksiyona karşı reaksiyon

*Etki mekanizması ve yan etkiler aynı gruptaki tüm ilaçlar için aynı olmayabilir.

(Kaynak: Tahrani AA et al. Nature Rev Endocrinol, 2016;12(10);566-92)

2.3. B₁₂ VİTAMİNİ

B₁₂ vitamini (kobalamin, kısaca B₁₂), hücrelerde bazı biyokimyasal reaksiyonları gerçekleştiren enzimler için gerekli, karmaşık yapılı ve içinde Co³⁺ iyonu bulunduran bir kofaktördür. Suda çözünebilen bir vitamin olan B₁₂ farklı vitaminler şeklinde doğal yiyeceklerden ya da vitamin takviyelerinden alınabilir. Günlük ortalama B₁₂ ihtiyacı 2.0 µg, önerilen günlük miktar ise 2.4 µg'dır (49).

2.3.1. B₁₂ Vitamininin Metabolizmadaki Rolü

Kobalamin metabolizmadaki rolü açısından bir başka B vitamini olan folat (B₉) ile yakından ilişkilidir. B₁₂ eksikliğinde folat döngüsü de tamamlanamaz ve dışarıdan alınan folat verimli bir şekilde kullanılamaz. Ayrıca, bu döngüye bağlı metil transfer reaksiyonları da etkilenir. Dolayısıyla B₁₂ veya B₉ vitamini eksikliğinde benzer etkiler ortaya çıkar (50). B₁₂ eksikliği genel olarak B₁₂ gerektiren metabolik reaksiyonlardaki substratların, homosisteinin (>12-15µmol/L) ve metilmalonik asidin (>0.37-0.40 µmol/L) kandaki miktarlarının yükselmesi ile kendini gösterir (50,51).

2.3.2. B₁₂ Vitamininin Sindirimi ve Emilimi

B₁₂ doğada sadece bazı bakteriler tarafından üretilebilmektedir (52). İnsanlar B₁₂ vitaminini sadece besinler aracılığıyla alabilirler. B₁₂ açısından zengin besinler arasında kırmızı et, beyaz et, karaciğer, balık, yumurta, süt ürünleri ve B₁₂ takviyeli gıdalar sayılabilir (53). Protein bağlanma deneyi ile belirlenen serum B₁₂ seviyesinin 148 pmol/L'den az olması veya immünolojik olarak belirlenen transkobalamine bağlı B₁₂ (holotranskobalamin) seviyesinin 35 pmol/L'den az olması B₁₂ eksikliği olarak değerlendirilmektedir (Tablo 2.3) (50,51,54). Sindirim sisteminde B₁₂ emilimi için oldukça karmaşık bir sistem kullanılır (Şekil 2.1) (50,55). B₁₂ vitamini mide paryetal hücreleri tarafından üretilen intrinsik faktör proteinine bağlanmış şekilde ince bağırsakta emilir ve kanda transkobalamin proteinine bağlanmış şekilde hücrelere taşınır. İntrinsik faktör üretimini veya B₁₂ ile birleşmesini engelleyen durumlarda ve başka bazı durumlarda B₁₂ emilimi önemli derecede düşer ve B₁₂ eksikliği ortaya çıkar (Tablo 2.4).

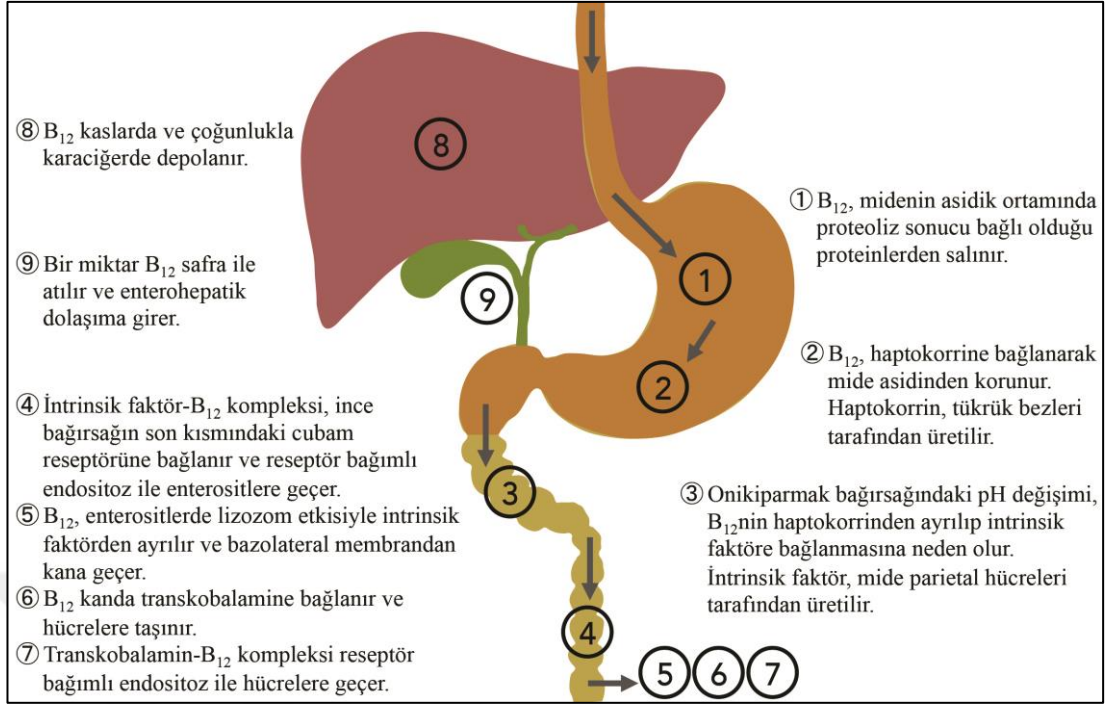
Tablo 2.3. B₁₂ vitamini eksikliğinin tespitinde kullanılan kriterler.

Belirteç	Genel değerler	Sınıflandırmalar	
Toplam serum B ₁₂	148–664 pmol/L 200–900 pg/mL	Eksiklik	<148 pmol/L <200 pg/mL
		Yetersizlik	148 ≤ <221 pmol/L 200 ≤ <300 pg/mL
		Yeterlilik	≥221 pmol/L ≥300 pg/mL
Serum holoTC	40–150 pmol/L	Eksiklik	<35–40 pmol/L
Serum MMA	50–370 nmol/L	Yüksek	>370 nmol/L
Plazma Hcy	4–10 µmol/L	Yüksek	>12–15 µmol/L
Birleşik B ₁₂ (cB ₁₂) ^a		Eksiklik	<-2.5
		Muhtemel eksiklik	-2.5 << -1.5
		Yetersizlik	-1.5 << -0.5
		Yeterlilik	-0.5 << 1.5
		Yüksek	>1.5

holoTC: holotranskobalamin, MMA: metilmalonik asit, Hcy: homosistein

$${}^a\text{Birleşik B}_{12} (54):cB_{12} = \log_{10} \left(\frac{\text{holoTC} \cdot B_{12}}{\text{MMA} \cdot \text{Hcy}} \right)_{\text{Test}} - \log_{10} \left(\frac{\text{holoTC} \cdot B_{12}}{\text{MMA} \cdot \text{Hcy}} \right)_{\text{Ref}}$$

(Kaynaklar: i. Green R. *Blood*, 2017;129(19):2603-11. ii. Miller JW. *Adv Nutr*, 2018;9(4):511S-8S, iii. Quadros EV. *Br J Haematol*, 2010;148(2):195-204)



Şekil 2.1. Sindirim sisteminde B₁₂ vitamininin Emilimi

(Kaynaklar: i. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. A report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington, DC: National Academy Press, 1998., ii. Green R. Blood, 2017;129(19):2603-11, iii. Fedosov SN et al. Clin Chem Lab Med, 2015;53(8); 1215-25.)

Tablo 2.4. B₁₂ emilimini azaltarak eksikliğe sebep olan durumlar

Sebeup	Muhtemel mekanizmalar
<i>Beslenme</i>	
Vejeteryanlık	Vitamin takviyesi alınmaması
Yetersiz beslenme	Düşük gelir grubunda yetersiz hayvansal gıda tüketimi
<i>Emilim bozukluğu</i>	
Gastrik atrofi	Kronik inflamasyonun mide asidi üreten hücrelerin kaybına ve düşük pH'ya neden olması
Hipoklorhidri	Düşük pH sebebiyle B ₁₂ 'nin besinlerden ayrılmaması
Pernisiyöz anemi	Otoimmün hastalık nedeniyle intrinsik faktör eksikliği
Gastrektomi	Ameliyat sonrası intrinsik faktör eksikliği
İleal rezeksiyon	İntrinsik faktör-B ₁₂ emiliminin azalması
İleal hastalık	İntrinsik faktör-B ₁₂ emiliminin azalması
Kronik pankreatit	Pankreas enzimleri eksikliği sebebiyle onikiparmak bağırsağında B ₁₂ 'nin haptokorrinden ayrılmaması
Enfeksiyon	Kronik <i>H. pylori</i> enfeksiyonuna bağlı gastrik atrofi Bakteri/parazit etkisi ile enterositlerde intrinsik faktör-B ₁₂ emiliminin azalması
Polimorfizmler	Kubulin (intrinsik faktör-B ₁₂ reseptörü mutasyonları) ABCD4 (enterositte intrinsik faktör-B ₁₂ ayrışmaması)
İlaçlar	Metformin (tam olarak bilinmeyen mekanizmalar) Proton pompa inhibitörleri, histamin reseptör antagonistleri ve antiasiler gibi mide asidi baskılayıcı ajanlara bağlı düşük mide pH'sı
<i>Taşıma</i>	Kalıtsal transkobalamin eksikliği veya mutasyonları CD320 (transkobalamin-B ₁₂) reseptörü mutasyonları
<i>Hücre içi</i>	B ₁₂ kullanımı ile ilgili enzimlerdeki kalıtsal sorunlar

(Kaynaklar: i. Green R. *Blood*, 2017;129(19);2603-11, ii. Allen LH. *Food Nutr Bull*, 2008;29(2 Suppl):S20-S34.

2.3.3. B₁₂ Vitamini Eksikliğine Bağlı Komplikasyonlar

Hücrelerde B₁₂ gerektiren metabolik reaksiyonlar timidin sentezi dolayısıyla DNA sentezinde, metiltransfer reaksiyonları dolayısıyla epigenetik regülasyonlarda ve metabolik yollarda ve mitokondrideki rolü dolayısıyla katabolik yollarda ve enerji çeviriminde önemli rol oynarlar. Bu nedenle B₁₂ eksikliği tüm organ ve sistemleri etkileyebilecek potansiyele sahiptir (50,56). En dikkate değer hematolojik etkiler DNA sentezindeki sorunlara bağlı gelişen anemiler ve anormal kan hücreleridir (megaloblastlar, makrositler, hipersegmente nötrofiller). Bu etkilerden

çok daha önce ortaya çıkabilen nörolojik etkiler ise periferik ve santral nöronlarda miyelin kaybına bağlı gelişen nöropatilerdir (50,57).

2.3.4. Metformin ve B₁₂ Vitamini

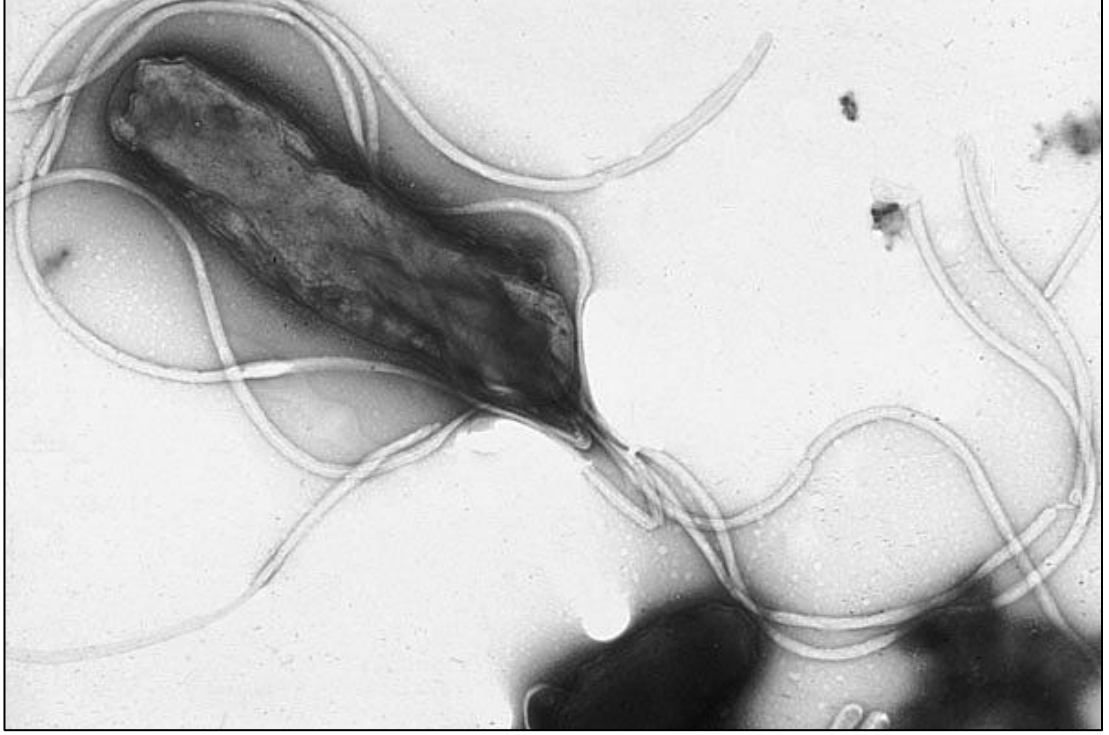
Tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan metforminin B₁₂ vitamini emilimini azalttığı ve B₁₂ vitamini eksikliğine neden olduğu uzun zamandır bilinmektedir (10,11). Ayrıca hem daha yüksek doz hem de daha uzun metformin tedavisi alan hastalarda diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak B₁₂ vitamini eksikliği riski artmaktadır (12). Metformin kullanımına bağlı B₁₂ vitamini eksiliğinden kaynaklandığı düşünülen bazı erken nörolojik komplikasyonlar (periferik nöropati ve bilişsel bozukluklar), diyabetin nörolojik komplikasyonları ile benzerlik göstermektedir (51). Dolayısıyla, diyabetik kişilerde görülen B₁₂ eksikliği alta yatan ana neden olmayabilir ve gözden kaçırılabilir (58). Metforminin söz konusu yan etkisine dair araştırmalarda kullanılan metabolik belirteçler üzerindeki soru işaretlerinden dolayı bu etkinin klinik geçerliği sorgulanmışsa da (59,60), mevcut genel görüş metformin tedavisi alan diyabet hastalarında B₁₂ vitamini seviyesinin periyodik olarak ölçülmesi ve takip edilmesi yönündedir (13,61).

Metforminin B₁₂ vitamini emilimini azaltma mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, Ca²⁺ takviyesi ile bu etkinin ortadan kalktığına dair bulgular ve intrinsik faktör-B₁₂ kompleksinin ince bağırsakta reseptörlere bağlanarak enterositler tarafından emiliminin Ca²⁺ bağımlı olması, bu etkinin metforminin Ca²⁺ konsantrasyonunu etkilemesi veya Ca²⁺ bağlanmasını engellemesi suretiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (62).

2.4. HELICOBACTER PYLORI

H. pylori genellikle midede ve ince bağırsağın üst kısmında bulunan Gram negatif, mikroaerofilik (anaerobik yaşayamayan fakat yüksek oksijen konsantrasyonlarında zehirlenen) ve spiral şekilli bir bakteridir (Şekil 2.2). 1980'lerde kronik gastrit ve mide ülserine sebep olduğu gösterildiğinden beri bir patojen olarak görülse de, *H. pylori*'nin ilk insanlardan beri mideyi konak olarak kullanan ve mide fizyolojisi ile karşılıklı etkileşim içerisinde olan ortakçı (kommensal) bir üyesi olabileceği de öne sürülmüştür (63-65). Ülkeler ve bölgeler arasında değişiklik bulunmakla birlikte, 2015 yılında dünyada yaklaşık 4,4 milyar

kişide (59.3%) *H. pylori* enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (14). Türkiye'deki çalışmalarda ise genel popülasyonda *H. pylori* enfeksiyonu oranı %75.8 ve %82.5 bulunmuştur (66, 67).



Şekil 2.2. Çok kamçılı *H. pylori*'nin elektron mikrosafı (negatif boyama)
(Fotoğraf: Dr. Yutaka Tsutsumi, Wikimedia Commons).

2.4.1. *H. pylori* Enfeksiyonunun Muhtemel Komplikasyonları

H. pylori akut ve kronik gastrit, peptik ülser, mide kanseri, atrofik gastrit, dispepsi, gastrik adenokarsinom ve MALToma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) gibi birçok üst gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilişkilidir (68). Zayıf da olsa *H. pylori* ile idiyopatik trombositopenik purpura, sideropenik anemi (demir eksikliği anemisi) ve B₁₂ vitamini eksikliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (16, 69, 70). *H. pylori* enfeksiyonunun pernisiyöz anemi veya emilim bozukluğuna bağlı B₁₂ vitamini eksikliğinin etiyolojisinde de rol oynadığı düşünülmektedir (17-19). Bunların yanı sıra ateroskleroz, inme, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve otoimmün hastalıklar gibi birçok gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla da ilişkisi öne sürülmekle birlikte, bu hastalıklara dair bulgular henüz zayıftır (16). *H. pylori*

enfeksiyonunun bir çok gastrik ve gastrointestinal sistem dışı etkilerinin, uzamış enfeksiyona bağlı inflamasyon sonucu gelişen otoimmünite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (19, 24).

H. pylori ile onun konağı olan insanın onbinlerce yıllık beraberliğinden yola çıkarak *H. pylori* enfeksiyonunun konak organizma için özellikle otoinflamatuvar hastalıklarda bazı avantajları olduğuna dair görüşler de mevcuttur (71). Örneğin, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı ile obezite, eozinofilik özofajit, çölyak hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi bazı alerjik durumlar arasında ters bir ilişki de saptanmıştır (68).

H. pylori enfeksiyonu yalnızca yukarıda bahsi geçen komplikasyonların bazılarında şüphelenildiği durumlarda dikkate alınır. Enfeksiyonun varlığı üre nefes testi veya fekal antijen testi gibi girişimsel olmayan testler ya da endoskopi yapıldığında mukozal biyopsiye dayanan testler ile belirlenir (68). *H. pylori* enfeksiyonu proton pompa inhibitörleri ile beraber değişik antibiyotik kombinasyonları (örneğin, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol) içeren bir tedavi ile 2 haftada ortadan kaldırılabilir (68).

2.4.2. *H. pylori* ve Diyabet

Gastritin en önemli patolojik ajanı olan *H. pylori* enfeksiyonunun leptin ve grelin gibi vücudun besin dengesinde rol oynayan mide hormonlarını etkileyerek obezite, tip II diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıkların oluşumuyla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (71, 72). Kohort çalışmalarında kronik *H. pylori* enfeksiyonu olan kişilerde artmış insülin direnci ve diyabet oranları tespit edilmiştir (22, 23). Benzer şekilde, kesitsel çalışmalarda süregelen *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda tip 2 diyabet riski, hiç *H. pylori* enfeksiyonu geçirmeyenlere göre ve geçmişte *H. pylori* tedavisi almış olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (73). Üstelik randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda *H. pylori* eradikasyonunun glisemik kontrolde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (74). Bir metaanalizde tip 2 diyabet grubundaki *H. pylori* enfeksiyonu oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (75). Bunların yanı sıra diyabetin *H. pylori* tedavisi üzerindeki etkisinin incelendiği bir metaanalizde ise diyabetin *H. pylori* eradikasyonunda başarısızlık için bir risk faktörü olduğu

bildirilmiştir (76). Öte yandan, bazı çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu ile diyabet arasında ilişki bulunmamıştır (77).

2.4.3. *H. pylori* ve B₁₂ Vitamini

B₁₂ vitamini eksikliği ile ilişkili durumlardan birisi olan pernisiyöz aneminin etiolojisinde uzun süreli *H. pylori* enfeksiyonunun yer aldığına dair bulgular mevcuttur (19, 78, 79). Pernisiyöz anemide normal immün cevabın bozularak otoimmüniteye dönüşmesinin sonucu olarak ortaya çıkan paryetal hücrelerin atrofisinin veya intrinsik faktöre karşı otoantikörlerin, bu hücrelerden salgılanan ve B₁₂ vitaminin yeterli emilimi için gerekli olan intrinsik faktörün azalmasına ve böylece B₁₂ vitamini eksikliğine sebep olduğu düşünülmektedir (19). Bu mekanizmayı destekler mahiyette birçok çalışmada *H. pylori* enfeksiyonunun ve antral bölgede atrofisinin B₁₂ vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19, 24, 79, 80). Bu çerçevede, *H. pylori* enfeksiyonu olan kişilerin B₁₂ takviyesi gerektirebileceği belirtilmektedir (13, 61). Ancak, bazı çalışmalarda ise belirgin bir ilişki tespit edilmemiştir (81, 82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Veri Toplama

Bu prospektif kesitsel çalışmaya Mart-Ağustos 2018 arasında, Antalya ilinde Konyaaltı ilçesinde Arapsuyu 23 no lu aile sağlığı merkezi Arapsuyu, Toros ve Pınarbaşı mahallelerinden başvuran tip 2 diyabetli hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın evrenini bu sağlık kuruluşunda takip/tedavi edilen 18 yaş üstü tüm tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onamları alındı (Ek 1). Çalışmaya katılanlar sosyoekonomik durumlarını sorgulayan bir anket formunu doldurdu (Ek 2). Katılımcılardan serum B₁₂ ve Ca²⁺ düzeyleri ve diğer hemogram analizleri için kan örneği alındı. Ayrıca, katılımcılarda *H.pylori* varlığının tespiti için gaitada antijen testi uygulandı (ABON OneStep, Abbott Diagnostics, IL, ABD).

Bariatrik ameliyat geçirmiş olanlar, son iki ayda B₁₂ vitamin takviyesi kullananlar, son iki ayda PPI ve histamin reseptör blokleri kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS (SPSS Inc., Chicago, ABD) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı veriler, ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca [çeyrekler arası açıklık (ÇAA)], frekans (sıklık) ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerin istatistiksel karşılaştırılması, normal dağılım gösterenler için Bağımsız Örneklerde *t* Testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson χ^2 testi veya Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki, Pearson Korelasyon Testi ile araştırıldı. *H. pylori* ve metformin'in B₁₂ vitamini düzeyine ortak etkisi ise iki yönlü varyans analizi ile araştırıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde, $p < 0.05$ düzeyi anlamlılık için eşik değer olarak tanımlandı.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışmaya başlamadan önce, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nden onay alınmıştır (Ek 3). Araştırmanın yapılması Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2 Kasım 2017 tarih ve 16/14 numaralı karar ile onaylanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 421 tip 2 diyabetli hasta katılmıştır ve bunların 213'ü erkek (%50,6), 208'i kadındır (%49,4). Tüm katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Hastaların demografik özelliklerinin cinsiyetlerine göre karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Kadın katılımcıların beden kitle indeksi (BKİ) erkeklerinkinden anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Kadın ve erkek hastalar arasında günlük toplam metformin dozu bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,219$).

Tablo 4.1. Metformin kullanan hastaların demografik özellikleri

Değişkenler (n=421)	Ortalama± SS	Minimum- Maksimum
Yaş (yıl)	59,49 ± 10,17	19 – 87
Cinsiyet (Erkek/Kadın), n(%)	213 (50,6) / 208 (49,4)	
Boy (cm)	165,12 ± 9,82	140 – 190
Kilo(kg)	82,51 ± 14,31	50 – 138
Beden kitle indeksi,(kg/m ²)	30,31 ± 4,94	16,98 – 50,69
Hastalık süresi (yıl)	9,88 ± 7,32	0,3 – 39
Toplam metformin dozu (mg/gün)	1925,5 ± 236,7	1000 – 3000
Gelir düzeyi (TL/ay)	3013,3 ± 1725,9	0 – 13000

SS: standart sapma

Tablo 4.2. Katılımcıların demografik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Değişkenler (n=421)	Erkek (n=213)	Kadın (n=208)	p-değeri ^a
Yaş (yıl)	59,7 ± 9,8	59,2 ± 10,4	0,578
BKİ(kg/m ²)	29,1 ± 4,3	31,4 ± 5,2	<0,001
Hastalık süresi (yıl)	9,4 ± 7,0	10,2 ± 7,6	0,256
Toplam metformin dozu (mg/gün)	1911,5 ± 265,5	1939,9 ± 202,6	0,219

BKİ: beden kitle indeksi ^aBağımsız Örneklerde *t* Testi

H. pylori antijen testi 199 (%47,3) hastada pozitif. Psikiyatrik rahatsızlık (109 kişi, %25,9), eldiven-çorap tarzında nöropatik ağrı yakınmaları (117 kişi, %27,8) ve kalp-damar hastalığı (81 kişi, %19,2) eşlik eden en yaygın durumlarıdır. Altmış dört (%15,2) hasta geçmişte endoskopik işlem geçirmiştir. dört hasta (%1) vejetaryendir. Metformin kullanan hastaların klinik özellikleri ve ortalama hastalık süreleri Tablo 4.3'te özetlenmiştir. Günlük metformin dozları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Katılımcıların klinik özellikleri

Özellik (n=421)	Sonuç / Yanıt	n (%)	Süre
Gaitada <i>H. pylori</i> antijeni	Pozitif	199 (47,3)	
Kalp damar hastalığı varlığı	Evet	81 (19,2)	6,22 ± 5,55
Nöropatik yakınma varlığı	Evet	117 (27,8)	3,13 ± 2,68
Retinopati varlığı	Evet	53 (12,5)	3,46 ± 3,63
Böbrek hastalığı varlığı	Evet	18 (4,3)	6,58 ± 11,05
Osteoporoz varlığı	Evet	44 (10,5)	4,11 ± 3,52
GÖRH- ülser varlığı	Evet	51 (12,1)	4,15 ± 2,07
Psikiyatrik hastalık varlığı	Evet	109 (25,9)	
Endoskopik işlem öyküsü	Evet	64 (15,2)	
Vejetaryen	Evet	4 (1,0)	

GÖRH: gastroözofajeal reflü hastalığı

Tablo 4.4. Katılımcıların günlük metformin dozları

Doz (mg) (n=421)	3 x 1000	3 x 850	2 x 1000	2 x 850	3 x 500	2 x 500
n (%)	2 (0,5)	1 (0,2)	350 (83,1)	48 (11,4)	1 (0,2)	19 (4,5)

Katılımcıların diğer ilaç kullanım durumları ve ortalama ilaç kullanım süreleri Tablo 4.5'te verilmiştir. Metforminin yanında en sık kullanılan ilaçlar anti-hipertansifler (217 kişi, %51,5), metformin harici oral antidiyabetikler (OAD, 147 kişi, %34,9) ve antiagreganlardı (131 kişi, %31,1).

Tablo 4.5. Katılımcıların metformine ek ilaç kullanım durumları ve ortalama ilaç kullanım süreleri

Kullanılan İlaçlar (n=421)	Sonuç / Yanıt	n (%)	Süre
İnsülin kullanımı	Evet	57 (13,5)	5,71 ± 6,86
Başka OAD kullanımı	Evet	147 (34,9)	
Anti-hiperlipidemik kullanımı	Evet	117 (27,8)	7,37 ± 5,67
Anti-hipertansif kullanımı	Evet	217 (51,5)	10,9 ± 7,24
Antiagregan kullanımı	Evet	131 (31,1)	7,65 ± 5,59
PPI kullanımı*	Evet	51 (12,1)	
D vitamini takviyesi kullanımı	Evet	71 (16,9)	
Ek hastalık için ilaç kullanımı	Evet	106 (25,2)	

OAD: oral anti diyabetik, PPI: proton pompa inhibitörü

*Son iki ayda PPI kullananlar dahil edilmedi, daha öncesinde herhangi bir dönem kullanmış olanlar.

Katılımcıların laboratuvar tetkik sonuçları Tablo 4.6’da verilmiştir. Erkek ve kadın katılımcıların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Erkek katılımcıların kalsiyum değerlerinin kadınlarınkinden önemli derecede daha düşük, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ise önemli derecede daha yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla, $p=0,039$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). *H. pylori* enfeksiyon oranı ve diğer kan değerleri açısından erkek ve kadın katılımcılar anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Tablo 4.6. Katılımcıların laboratuvar tetkik sonuçları

Parametreler (n=421)	Ortalama ± SS	Minimum - Maksimum
Kalsiyum (mg/dL)	9,76 ± 0,38	8,3 – 12,1
B ₁₂ vitamini (pg/mL)	211,4 ± 85,9	57 – 528
Hemoglobin (g/dL)	13,5 ± 1,4	9,1 – 19
Hematokrit, (%)	40,8 ± 4,1	28,2 – 54,7
MCV(mm ³)	86,1 ± 6,1	58,9 – 102,4
MCH(pg)	28,6 ± 2,4	18,2 – 38,1
MCHC (g/dL)	35,3 ± 25,8	22 – 347

SS: standart sapma, MCV: ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume), MCH: ortalama eritrosit hemoglobini (mean corpuscular hemoglobin), MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (mean corpuscular hemoglobin concentration)

Tablo 4.7. Erkek ve kadın katılımcıların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler (n=421)	Erkek (n=213)	Kadın (n=208)	p-değeri
<i>H. pylori</i> pozitif, n (%)	108 (50,7)	91 (43,8)	0,183 ^a
Kalsiyum, mg/dL, Ort ± SS	9,7 ± 0,4	9,8 ± 0,4	0,039 ^b
B ₁₂ vitamini, pg/mL, Ort ± SS	213,6 ± 90,4	209,2 ± 81,3	0,602 ^b
Hemoglobin, g/dL, Ort ± SS	14,3 ± 1,5	12,9 ± 1,1	<0,001 ^b
Hematokrit, %, Ort ± SS	42,7 ± 4,2	39,0 ± 3,1	<0,001 ^b
MCV, mm ³ , Ort ± SS	86,3 ± 6,3	86,0 ± 6,0	0,660 ^b
MCH, pg, Ort ± SS	28,8 ± 2,5	28,6 ± 2,5	0,425 ^b
MCHC, g/dL, Ortanca [ÇAA]	33,3 [32,7 - 33,9]	33,2 [32,7 - 33,7]	0,210 ^c

Ort: ortalama, SS: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası aralık, MCV: ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume), MCH: ortalama eritrosit hemoglobini (mean corpuscular hemoglobin), MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (mean corpuscular hemoglobin concentration)

^a χ^2 Testi

^bBağımsız Örneklerde *t* Testi

^cMann-Whitney U Testi

Erkek ve kadın katılımcıların sınıflandırılmış laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması ise Tablo 4.8’de verilmiştir. Metformin kullanan tip 2 diyabetli hastaların yarısından fazlasında (n = 222, %52,7) B₁₂ vitamini eksikliği mevcuttu. Kadınlarla erkekler arasında B₁₂ vitamini seviyeleri açısından bir fark bulunmamakla beraber, kadınlarda düşük hemoglobin ve hematokrit değerleri daha yaygındı (sırasıyla, $p=0,002$ ve $p=0,001$).

H. pylori pozitif olan grupta düşük B₁₂ vitamini oranı, *H. pylori* negatif olan gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p=0,031$) (Tablo 4.9). Aynı zamanda, *H. pylori* pozitif grupta ortalama B₁₂ vitamini seviyesi anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,002$) (Tablo 4.10).

Ortalama aylık gelir düzeyi ile *H. pylori* antijen varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,158$) (Şekil 4.1).

H. pylori antijeni varlığı ile daha önceden PPI kullanmış olanlar arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,002$) (Tablo 4.11). *H. Pylori* antijeni pozitif olanlarda PPI kullanma oranı daha yüksekti.

Tablo 4.8. Sınıflandırılmış laboratuvar sonuçları ve cinsiyetlere göre karşılaştırması

Laboratuvar sonuçları (n=421)		Toplam	Cinsiyet		p-değeri ^a
			Erkek (n=213)	Kadın (n=208)	
B₁₂ vitamini	Düşük (<200 pg/mL)	222 (52,7)	108 (48,6)	114 (51,4)	0,399
	Normal (≥200 pg/mL)	199 (47,3)	105 (52,8)	94 (47,2)	
Hemoglobin	Düşük (<12 g/dL)	52 (12,4)	16 (7,5)	36 (17,3)	0,002
	Normal (≥12 g/dL)	369 (87,6)	197 (92,5)	172 (82,7)	
Hematokrit	Düşük (<%36)	45 (10,7)	12 (5,6)	33 (15,9)	0,001
	Normal (≥%36)	376 (89,3)	201 (94,4)	175 (84,1)	
MCV	Düşük (<80 mm ³)	44 (10,5)	24 (11,3)	20 (9,6)	0,580
	Normal (≥80 mm ³)	377 (89,5)	189 (88,7)	188 (90,4)	
MCH	Düşük (<25 pg)	27 (6,4)	15 (7,0)	12 (5,8)	0,594
	Normal (≥25 pg)	394 (93,6)	198 (93,0)	196 (94,2)	
MCHC	Düşük (<31 g/dL)	10 (2,4)	5 (2,3)	5 (2,4)	0,970
	Normal (≥31 g/dL)	411 (97,6)	208 (97,7)	203 (97,6)	

^aχ² Testi**Tablo 4.9.** B₁₂ vitamini düzeyi ile *H. pylori* varlığı arasındaki ilişki

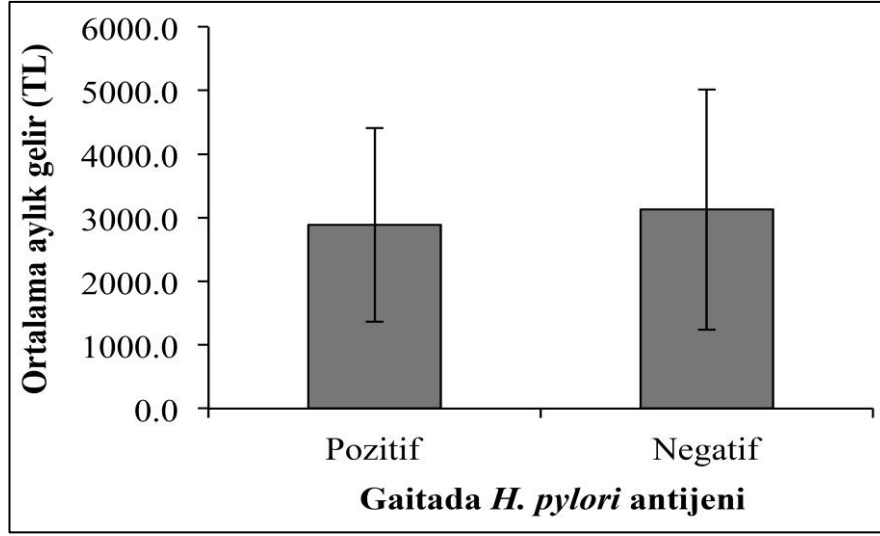
B ₁₂ vitamini düzeyi (n = 421)	<i>H. pylori</i> antijeni		p-değeri ^a
	Pozitif	Negatif	
Düşük (<200 pg/mL)	116 (52,3)	106 (47,7)	0,031
Normal (≥200 pg/mL)	83 (41,7)	116 (58,3)	

^aχ² Testi**Tablo 4.10.** *H. pylori* enfeksiyonunun laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

Değişkenler (n=421)	<i>H. pylori</i>		p-değeri
	Negatif (n=222)	Pozitif (n=199)	
Kalsiyum, mg/dL, Ort ± SS	9,8 ± 0,4	9,8 ± 0,4	0,945 ^a
B ₁₂ vitamini, pg/mL, Ort ± SS	223,6 ± 89,6	197,8 ± 79,7	0,002^a
Hemoglobin, g/dL, Ort ± SS	13,6 ± 1,4	13,6 ± 1,5	0,655 ^a
Hematokrit, %, Ort ± SS	41,0 ± 4,0	40,8 ± 4,2	0,690 ^a
MCV, mm ³ , Ort ± SS	86,2 ± 6,0	86,1 ± 6,4	0,829 ^a
MCH, pg, Ort ± SS	28,7 ± 2,5	28,6 ± 2,5	0,528 ^a
MCHC, g/dL, Ortanca [ÇAA]	33,2 [32,7 - 33,8]	33,3 [32,7 - 33,8]	0,968 ^b

Ort: ortalama, SS: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası aralık, MCV: ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume), MCH: ortalama eritrosit hemoglobini (mean corpuscular hemoglobin), MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (mean corpuscular hemoglobin concentration)

^aBağımsız Örneklerde *t* Testi ^bMann-Whitney U Testi



Şekil 4.1. *H. pylori* antijeni varlığına göre ortalama gelir düzeyi grafiği

Tablo 4.11. *H. pylori* antijeni varlığı ile öyküsünde 2 ay önceden herhangi bir zamanda PPI kullanımı arasındaki ilişki

PPI kullanımı (n=421)	Gaitada <i>H. pylori</i> antijeni		<i>p</i> -değeri ^a
	Pozitif (n=199)	Negatif (n=222)	
Evet, n (%)	35 (17,6)	16 (7,2)	0,002
Hayır, n (%)	164 (82,4)	206 (92,8)	

PPI: proton pompa inhibitörü ^a χ^2 Testi

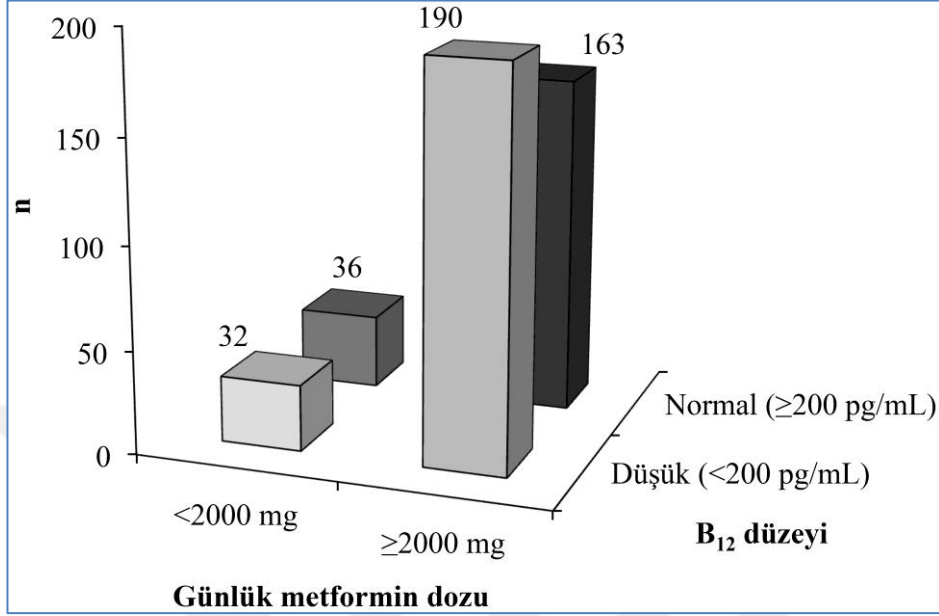
H. pylori pozitif ve negatif gruplar arasında nöropatik ağrı, retinopati ve kalp-damar hastalığı varlığı açısından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Bazı komorbid durumlarla *H. pylori* varlığı arasındaki ilişki

Komorbid durumlar (n = 421)		<i>H. pylori</i> antijeni		<i>p</i> -değeri ^a
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
Nöropatik yakınma	Evet	48 (24,1)	69 (31,1)	0,111
	Hayır	151 (75,9)	153 (68,9)	
Retinopati	Evet	20 (10,1)	32 (14,5)	0,169
	Hayır	179 (89,9)	190 (84,5)	
Kalp damar hastalığı	Evet	34 (17,1)	47 (21,2)	0,288
	Hayır	165 (82,9)	175 (78,8)	

^a χ^2 Testi

Kullanılan günlük metformin dozu ile B₁₂ vitamini seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,306$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Günlük metformin dozuna göre B₁₂ vitamini düzeyi grafiği

Çok değişkenli analizde metformin dozunun ve *H. pylori* enfeksiyonunun B₁₂ vitamini seviyesi üzerindeki etkisinin aditif olmadığı görülmüştür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Metformin dozunun ve *H. pylori* enfeksiyonunun B₁₂ vitamini seviyesi üzerindeki etkisinin çok değişkenli analizi

<i>H. pylori</i> antijeni (n=421)		Günlük metformin dozu		p^b	p^c
		<2000 mg	≥2000 mg		
Negatif	B ₁₂ düzeyi	251 ± 98,59	218,14 ± 86,96	<0,001	0.057
Pozitif		189,16 ± 54,50	199,39 ± 83,61		
p^a		0,316			

^aMetformine ait ana etki p değeri, ^b*H. pylori*'ye ait ana etki p değeri, ^c*H. pylori* ve metformin ortak etkisine ait p değeri

Serum B₁₂ vitamini seviyesi ile kalsiyum seviyesi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. B₁₂ vitamini ve kalsiyum seviyesi arasındaki korelasyon

Gruplar				<i>r</i>	<i>p</i> ^a
Genel		Kalsiyum	B ₁₂ vitamini	0,048	0,325
<i>H. pylori</i>	Negatif	Kalsiyum	B ₁₂ vitamini	0,104	0,122
	Pozitif	Kalsiyum	B ₁₂ vitamini	-0,015	0,829
Metformin	<2000 mg	Kalsiyum	B ₁₂ vitamini	-0,010	0,936
	≥2000 mg	Kalsiyum	B ₁₂ vitamini	0,061	0,252

^aSpearman Korelasyon Testi

Gastroözofajeal reflü (GÖR) ve ülser öyküsü ile endoskopik işlem arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 4.15). GÖR veya ülser öyküsü olan hastalarda endoskopik işlem yapılma oranı daha yüksekti.

Tablo 4.15. Gastroözofajeal reflü/ülser öyküsü ile endoskopik işlem arasındaki ilişki

Gastroözofajeal reflü hastalığı	Endoskopi		<i>p</i> -değeri ^a
	Yapıldı	Yapılmadı	
Var	20 (39,2)	31 (60,8)	<0,001
Yok	44 (11,9)	326 (88,1)	

^a χ^2 Testi

Serum B₁₂ vitamini düzeyi ile diğer bazı laboratuvar parametreleri ve sosyoekonomik göstergeler arasındaki ilişki de incelenmiştir (Tablo 4.16). Buna göre, B₁₂ vitamini düzeyi ile hemoglobin ve hematokrit arasında pozitif yönde zayıf korelasyonlar bulunmuştur (sırasıyla $r=0,124$, $p=0,011$ ve $r=0,112$, $p=0,021$).

Tablo 4.16. B₁₂ vitamini düzeyi ile bazı laboratuvar parametreleri ve sosyoekonomik göstergeler arasındaki ilişki

Laboratuvar parametreleri / sosyoekonomik göstergeler	B ₁₂ vitamini düzeyi	
	<i>r</i>	<i>p</i> ^a
Hemoglobin	0,124	0,011
Hematokrit	0,112	0,021
MCV	0,066	0,175
MCH	0,082	0,094
MCHC	-0,047	0,338
Beden kitle indeksi	-0,015	0,755
Aylık gelir düzeyi	0,070	0,151
Diyabet süresi	0,048	0,324
Günlük metformin dozu	-0,047	0,332
Metformin kullanım süresi	-0,002	0,966

MCV: ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume), MCH: ortalama eritrosit hemoglobini (mean corpuscular hemoglobin), MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (mean corpuscular hemoglobin concentration) ^aSpearman Korelasyon Testi

5. TARTIŞMA

Birçok çalışmada dünyada oldukça yaygın olan *H. pylori* enfeksiyonu ile insülin direnci, tip 2 diyabet veya tip 2 diyabetteki glisemik kontrol arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir (22, 23, 71, 72-76). Öte yandan, herhangi bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşan bazı araştırmalar da mevcuttur (77). *H. pylori* enfeksiyonunun diyabet ile etkileşiminden bağımsız olarak, fakat midede paryetal hücreler üzerindeki etkisi ile benzer bir mekanizmayla B₁₂ vitamini eksikliğine sebep olabileceği ileri sürülmüş ve bu etki bazı çalışmalarda ortaya koyulmuştur (19, 24, 79, 80). Ancak, bazı çalışmalarda ise *H. pylori* enfeksiyonu ile B₁₂ vitamini eksikliği arasında belirgin bir ilişki tespit edilememiştir (81, 82). Tip 2 diyabette insülin direncini azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılan metforminin de *H. pylori*'den tamamen farklı bir mekanizmayla B₁₂ vitamini emilimini engelleyici yan etkisi tespit edilmiş ve metformin kullanan tip 2 diyabet hastalarının serum B₁₂ düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi ve gerektiğinde bu hastaların B₁₂ vitamini takviyesi alması diyabet tedavi kılavuzlarında tavsiye edilmektedir (13, 61). Metformin tedavisi alan tip 2 diyabet hastalarındaki *H. pylori* enfeksiyonunun ve B₁₂ vitamini düzeylerinin incelendiği bu çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu olan diyabetli hastalardaki ortalama serum B₁₂ düzeyinin *H. pylori* enfeksiyonu olmayanlarınkinden önemli derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalardaki B₁₂ vitamini eksikliği oranının *H. pylori* enfeksiyonu olmayan hastalarınkinden önemli derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Öte yandan, daha yüksek metformin dozunun *H. pylori* enfeksiyonunun B₁₂ vitamini düzeyleri üzerindeki etkisine bir katkısı olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda tespit edilen *H. pylori* enfeksiyonu oranı (%47,3) daha önce Türkiye'de yapılmış çalışmalarda yetişkinlerde tespit edilen oranlardan (%67.6 – 84) çok daha düşüktür (66, 83, 84). Özaydın ve ark. tarafından ¹³C-üre testi kullanılarak genel popülasyonda yapılan taramalarda Türkiye'deki *H. pylori* prevalansı %82.5 olarak tespit edilmiştir (66). Mevcut çalışmada diyabetli olmayan kişilerden oluşan bir kontrol grubu kullanılmamıştır, dolayısıyla tespit edilen *H. pylori* enfeksiyonu oranının benzer genel popülasyonla doğrudan karşılaştırmak mümkün değildir. Ancak kontrol grubu içeren diğer çalışmalarda diyabetin daha yüksek *H. pylori*

enfeksiyonu oranı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (85, 86). Benzer bir eğilim 42 çalışmanın meta-analizinde de tespit edilmiş ve tip 2 diyabet hastalarında *H. pylori* enfeksiyon oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur (75). Öte yandan, bazı çalışmalarda diyabetli kişilerdeki *H. pylori* enfeksiyonu oranı diyabetli olmayanlardakinden farklı bulunmamış ve diğer çalışmalarda öne sürülen farklılıkların göz önüne alınmamış sosyoekonomik veya demografik farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir (87, 88).

Özaydın ve ark. tarafından genel popülasyonda yapılan çalışmada kadınlardaki *H. pylori* prevalansının erkeklerdekinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Fakat metformin kullanan tip 2 diyabet hastalarını kapsayan mevcut çalışmada gastrointestinal sorunları olan hasta popülasyonunda, bazı sosyodemografik gruplarda ve genel popülasyonda yapılan diğer bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında *H. pylori* enfeksiyonu yaygınlığı açısından bir farklılık bulunmamıştır (83, 84). Çalışmalardaki bu farklılık da gruplar arasındaki kontrol edilmemiş sosyoekonomik veya demografik farklılıklara bağlanabilir.

Çalışmamızdaki katılımcıların yarıdan fazlasında (%52,7) B₁₂ vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Bu oran gelişmiş ülkelerdeki genel popülasyonda (Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık %3) veya yaşlılarda (yaklaşık %10-15) B₁₂ vitamini eksikliği prevalansından çok daha yüksektir (18, 50). Kadın ve erkek katılımcılar arasında B₁₂ vitamini prevalansı açısından bir fark tespit edilmemiştir. *H. pylori* enfeksiyonu taşıyanlardaki B₁₂ eksikliği prevalansı enfeksiyon taşımayanlardan daha yüksek bulunmuştur. B₁₂ vitamini eksikliği *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili bulunmakla birlikte günlük toplam metformin dozu ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak tip 2 diyabet hastalarıyla yapılan önceki çalışmalarda daha yüksek doz ve daha uzun süreli metformin tedavisinin, diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak daha yüksek B₁₂ vitamini eksikliği riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (12). *H. pylori* enfeksiyonunun ve metforminin B₁₂ vitamini emilimi üzerindeki etki mekanizmalarının farklı ve birbirlerini tamamlayıcı olması (sırasıyla midedeki intrinsik faktörün azalması ve B₁₂-intrinsik faktör kompleksinin reseptörüne bağlanmasının engellenmesi) göz önüne alındığında, ikisinin etkisinin aditif olması beklenebilir. Ancak, çalışmamızda günlük metformin dozunun B₁₂ vitamini eksikliği riski üzerinde bir etkisinin olmadığı tespit edilmesine paralel

olarak yapılan çok değişkenli analizde metformin dozunun ve *H. pylori* enfeksiyonunun B₁₂ vitamini düzeyi üzerinde sinerjik bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Çalışmamızdaki örneklemin günlük toplam metformin dozu açısından dengeli bir dağılım göstermemesi (68 kişi (%16,2) <2000 mg ve 353 kişi (%83,8) ≥2000 mg) bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

Uzun vadeli PPI veya histamin (H₂) reseptör blokeri kullanımının B₁₂ vitamini eksikliği riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Bu etkinin *H. pylori* enfeksiyonu için ayarlama sonrası da geçerli olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda, her ne kadar son iki ayda PPI kullananlar dahil edilmese de, önceden PPI kullanan hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişki tespit edilmiştir. Bu durum, *H. pylori* enfeksiyonu olan diyabet hastalarındaki yüksek oranda B₁₂ vitamini eksikliğine katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca bir çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonu olan diyabetli hastaların metformin kullandıklarında enfeksiyonu olmayanlara göre daha fazla gastrointestinal yan etkiye maruz kaldıkları gösterilmiştir (90).

Metformin IF-vitamin B12 kompleksinin intestinal bakterilerde çoğalma ile absorbe edilmek yerine bakterilere bağlanması ayrıca bağırsak hareketliliğini değiştirerek vitamin emilimini azalttığı öne sürülmektedir. Günümüzde en çok kabul gören mekanizmaya göre de metforminin kalsiyum katyonunu antagonize ettiği ve ileal kübilin reseptörüne bağlanan kalsiyuma bağımlı IF-vitamin B12 reseptörünü inhibe ettiği görülmüştür. Metformin kullananlarda oluşan B12 eksikliğinin kalsiyum replasmanı ile önlendiği görülmüştür.(91) Bu çalışmada kalsiyum düzeyi ile vitamin b12 düzeyi arasında korelasyon saptanamadı. Kalsiyum replasmanı sonrası kalsiyum düzeyinin kontrol edilmemesi bu çalışmanın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada diyabet hastası olmayan veya metformin kullanmayan katılımcılardan oluşan bir kontrol grubunun olmaması, B12 vitamini eksikliğinin (holotranskobalamin, metilmalonik asit ve homosistein seviyesi ile beraber kullanmak yerine) sadece toplam B12 seviyesi aracılığıyla saptanmış olması ve *H. pylori* enfeksiyonunun (üre testi ve histopatolojik testler ile beraber kullanmak yerine) sadece gaitada antijen ile belirlenmiş olması bu çalışmanın sınırlılıkları arasında sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda *H. pylori* enfeksiyonu taşıyan tip 2 diyabet hastalarındaki ortalama serum B₁₂ düzeyinin enfeksiyon taşımayanlarınkinden daha düşük olduğu, B₁₂ vitamini eksikliği oranının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Öte yandan, artan metformin dozunun *H. pylori* enfeksiyonunun B₁₂ vitamini düzeyleri üzerindeki etkisine bir katkısı olmadığı tespit edilmiştir.

Bu bulgular ışığında ve toplumdaki yüksek *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı düşünüldüğünde, diyabet hastalarının B₁₂ vitamini düzeylerinin gözetim altında tutulması ve bunun yanında B₁₂ vitamini eksikliği görülen diyabet hastalarının metformin kullanımından bağımsız olarak *H. pylori* enfeksiyonu açısından taranması ve gerekirse eradikasyon yoluna gidilmesi önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
2. World Health Organization (WHO). Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016. Erişim: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204874/1/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018;138:271-81. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
4. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2000;17:478-80. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2000.00309.x
5. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med*, 2015;32:1119-20. DOI: 10.1111/dme.12791
6. Triggler CR, Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis*, 2014;5(6):245-268. DOI: 10.1177/2040622314546125
7. Grundy, S., Howard, B., Smith, S. Jr, Eckel, R., Redberg, R. and Bonow, R. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*, 2002;105:2231-2239. DOI: 10.1161/01.CIR.0000013952.86046.DD
8. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 2017;60(9):1577-85. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z
9. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, Burns C, Skare S, Baron A, et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia*, 2016;59(8):1645-54. DOI: 10.1007/s00125-016-3992-6

10. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J*, 1971;2(5763);685-7. DOI: 10.1136/bmj.2.5763.685
11. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care*, 2012;35(2);327-33. DOI: 10.2337/dc11-1582
12. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*, 2006;166(18);1975-9.
13. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2017;40(Suppl. 1);S44–S47. DOI: 10.2337/dc17-S008
14. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2017;153(2);420-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
15. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*, 2007;102(8);1808-25. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*, 2017;66(1);6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
17. Carmel R, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and food-cobalamin malabsorption. *Dig Dis Sci*, 1994;39(2);309-14. DOI: 10.1007/BF02090202
18. Stopeck A. Links between *Helicobacter pylori* infection, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. *Arch Intern Med*, 2000;160(9);1229-30. DOI: 10.1001/archinte.160.9.1229
19. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol*, 2009;15(41);5121-8. DOI: 10.3748/wjg.15.5121

20. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 1996;271;665-8. DOI: 10.1126/science.271.5249.665
21. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Investig*, 2005;115(5);1111-9. DOI: 10.1172/JCI25102
22. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci*, 2005;50(11);2090-3. DOI: 10.1007/s10620-005-3012-z
23. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*; 2012;35(3):520-5. DOI: 10.2337/dc11-1043
24. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*, 2012;17(1);1-5. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x
25. Gardner DG, Shoback DM, Greenspan FS. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009.
26. World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation, Geneva: World Health Organization; 2006.
27. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*, 2017;40(Suppl 1);S88-S98. DOI: 10.2337/dc17-S013
28. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 2005;48(12);2460-9. DOI: 10.1007/s00125-005-0023-4
29. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 2017;3;17016. DOI: 10.1038/nrdp.2017.16
30. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*, 2016;387(10035);2331-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30582-7
31. Melmed S, Polonsky SK, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.

32. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2009;373;1773-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60731-5
33. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014;103;176-85. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.003
34. Agarwal MM, Boulvain M, Coetzee E, Colagiuri S, Falavigna M, Hod M, et al. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A world health organization guideline. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014;103;341-63. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.012
35. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009;58(4);773-95. DOI: 10.2337/db09-9028
36. Ley SH, Hamdy, O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*, 2014;383(9933);1999-2007. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60613-9
37. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjörnsdóttir S, et al. New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *J Intern Med*, 2010;268;471-82. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02265.x
38. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. *Drugs*, 2005;65(3);385-411. DOI: 10.2165/00003495-200565030-00005
39. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018;6(1);69-80. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9
40. Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS ONE*, 2013;8;e57873. DOI: 10.1371/journal.pone.0057873
41. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol*, 2016;12(10);566-92. DOI: 10.1038/nrendo.2016.86

42. Higgins V, Piercy J, Roughley A, Milligan G, Leith A, Siddall J, et al. Trends in medication use in patients with type 2 diabetes mellitus: a long-term view of real-world treatment between 2000 and 2015. *Diabetes Metab Syndr Obes*; 2016;9;371-80. DOI: 10.2147/DMSO.S120101
43. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Investig*, 2001;108(8);1105-7. DOI: 10.1172/JCI14178
44. World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines, 20th list (March 2017, amended August 2017). Erişim: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf>
45. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*, 2017;23(7);850-8. DOI: 10.1038/nm.4345
46. Madiraju AK, Qiu Y, Perry RJ, Rahimi Y, Zhang XM, Zhang D, et al. Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo. *Nat Med*, 2018;24(9);1384-94. DOI: 10.1038/s41591-018-0125-4
47. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia*, 2008;51;1552-3. DOI: 10.1007/s00125-008-1053-5
48. Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med*, 2018;24(12);1919-29. DOI: 10.1038/s41591-018-0222-4
49. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. A report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington, DC: National Academy Press, 1998. DOI: 10.17226/6015
50. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*, 2017;129(19);2603-11. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186

51. Miller JW. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr*, 2018;9(4);511S-8S. DOI: 10.1093/advances/nmy023
52. Fang H, Kang J, Zhang D. Microbial production of vitamin B12: a review and future perspectives. *Microb Cell Fact*, 2017;16(1);15. DOI: 10.1186/s12934-017-0631-y
53. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull*, 2008;29(2 Suppl):S20-S34. DOI: 10.1177/15648265080292S105
54. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol*, 2010;148(2);195-204. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07937.x
55. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, Green R, Allen LH. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chem Lab Med*, 2015;53(8);1215-25. DOI: 10.1515/cclm-2014-0818
56. Andres E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loikili NH, Zimmer J, et al. B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract*, 2007;56(7);537-43.
57. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*, 1988;318;1720-8. DOI: 10.1056/NEJM198806303182604
58. Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J*, 2010;103(3);265-7. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181ce0e4d
59. Obeid R, Jung J, Falk J, Herrmann W, Geisel J, Friesenhahn-Ochs B, et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie*, 2013;95;1056-61. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.10.028
60. Obeid R. Metformin causing vitamin B12 deficiency: a guilty verdict without sufficient evidence. *Diabetes Care*, 2014;37(2);e22-3. DOI: 10.2337/dc13-2278
61. Biemans E, Hart HE, Rutten GE, Renteria VG, Kooijman-Buiting AM, et al. Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in

- patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. *Acta Diabetol*, 2015;52;383-93. DOI: 10.1007/s00592-014-0661-4
62. Andersen CB, Madsen M, Storm T, Moestrup SK, Andersen GR. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B 12–intrinsic factor complexes. *Nature*, 2010;464(7287);445-8. DOI: 10.1038/nature08874
 63. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983;1(8336);1273-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92719-8
 64. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*, 2007;445(7130);915-8. DOI: 10.1038/nature05562
 65. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*, 2009;7(12);887-94. DOI: 10.1038/nrmicro2245
 66. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13 C-Urea breath test. *BMC Public Health*, 2013;13(1);1215. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1215
 67. Bor S, Kitapcioglu G, Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*, 2017;23(3);525-32. DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.525
 68. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*, 2017;112(2);212-39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
 69. Goni E, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*, 2016;21;45-8. DOI: 10.1111/hel.12340
 70. Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AM, et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS ONE*, 2013;8;e68833. DOI: 10.1371/journal.pone.0068833
 71. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Investig*, 2004;113(3);321-33. DOI: 10.1172/JCI20925

72. Polyzos SA, Kountouras J. Novel advances in the association between *Helicobacter pylori* infection, metabolic syndrome, and related morbidity. *Helicobacter*, 2015;20(6);405-9. DOI: 10.1111/hel.12228
73. Kato M, Toda A, Yamamoto-Honda R, Arase Y, Sone H. Association between *Helicobacter pylori* infection, eradication and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2019. DOI: 10.1111/jdi.13011.
74. Bonfigli AR, Boemi M, Festa R, Bonazzi P, Brandoni G, Spazzafumo L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of *Helicobacter pylori* eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016;26(10);893-8. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.06.012
75. Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013;99(2);200-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012
76. Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Suzuki A, et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014;106;81-7. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.07.009
77. Alzahrani S, Nelson J, Moss SF, Paulus JK, Knowler WC, Pittas AG, et al. *H. pylori* seroprevalence and risk of diabetes: An ancillary case-control study nested in the diabetes prevention program. *J Diabetes Complications*, 2017;31(10);1515-20. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.05.015
78. Annibale B, Lahner E, Bordi C, Martino G, Caruana P, Grossi C, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in pernicious anaemia. *Dig Liver Dis*, 2000;32(9);756-62. DOI: 10.1016/S1590-8658(00)80351-5
79. Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, Essawi TA. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B12 deficiency. *J Infect Dev Ctries*, 2008;2(5);346-9. DOI: 10.3855/jidc.194
80. Sipponen P, Laxen F, Huotari K, Harkonen M. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*, 2003;38(12);1209-16. DOI: 10.1080/00365520310007224

81. Stettin D, Waldmann A, Ströhle A, Hahn A. Association between *Helicobacter pylori*-infection, C-reactive protein and status of B vitamins. *Adv Med Sci*, 2008;53(2);205-13.
82. Rasool S, Abid S, Iqbal MP, Mehboobali N, Haider G, Jafri W. Relationship between vitamin B 12, folate and homocysteine levels and *H. Pylori* infection in patients with functional dyspepsia: a cross-section study. *BMC Res Notes*, 2012;5(1);206. DOI:
83. Türkölmez Ş, Çayır D, Aydoğan F, Korkmaz M. The relationship of *Helicobacter pylori* positivity with age, sex and ABO/Rhesus blood groups in patients with gastrointestinal complaints in Turkey. *Helicobacter*, 2007;12;244-50.
84. Abasiyanik MF, Tunc M, Salih BA. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004;50;173-7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2004.07.005
85. Bener A, Micallef R, Afifi M, Derbala M, Al-Mulla HM, Usmani MA. Association between type 2 diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol*, 2007;18(4);225-9. DOI:
86. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoekstra JB. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Dig Dis Sci*, 1996;41(3);458-61.
87. Xia HH, Talley NJ, Kam EP, Young LJ, Hammer J, Horowitz M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*, 2001;96(4);1039-46. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03604.x
88. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, Trigidou R, Garzonis P, Ferti A. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med*, 2002;13(6);376-9. DOI: 10.1016/S0953-6205(02)00094-8
89. Linder L, Tamboue C, Clements JN. Drug-induced vitamin B12 deficiency: a focus on proton pump inhibitors and histamine-2 antagonists. *J Pharm Pract*, 2017;30(6);639-42. DOI: 10.1177/0897190016663092

90. Huang Y, Sun J, Wang X, Tao X, Wang H, Tan W. Helicobacter pylori infection decreases metformin tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*, 2015;17(2):128-33. DOI: 10.1089/dia.2014.0203
91. Marwan Awad Ahmed Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? Department of Pharmacology, Faculty of Health Sciences, University of Pretoria, Pretoria, South Africa DOI: 10.18433/J3PK7P



8. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Melih Tansel GÖKİŞİK
Doğum Tarihi : 29/09/1967
Uyruk : Türkiye Cumhuriyeti
Yabancı Dil : İngilizce, Fransızca
Medeni Durum : Evli
Görev Yeri : SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İletişim Adresi : Konyaaltı Arapsuyu Aile Sağlığı Merkezi, Antalya
Telefon : +90 505 9238642
E-Posta : melih1967@hotmail.com, melih.gokisik@saglik.gov.tr

Eğitim

2014-2020 Tıpta Uzmanlık, SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1984-1990 Lisans, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Akademik Unvanlar

2014- Asistan Doktor –Aile Hekimliği

Mesleki Deneyim

1990-2014 Zara Gümüşçevre Sağlık Ocağı, Sivas
Zara Devlet Hastanesi, Sivas
Kemer Devlet Hastanesi, Antalya
17 Nolu Ahatlı Sağlık Ocağı, Antalya
Konyaaltı Arapsuyu ASM, Antalya

9. EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

“Metformin kullanımına bağlı oluşan Vitamin B12 eksikliğinde Helicobacter Pylori'nin yeri” Araştırması

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Tip 2 Diabetes Mellitus ve prediabet hastalarında metforminin vitamin b12 profiline Helicobacter pylori mikrobunun katkısını inceleyen bir araştırma yapmaktayız. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Yaklaşık 460 gönüllüyü hedefliyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz . Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra birimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olsanız da istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilme hakkına sahipsiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde diyabet hastalığının bulunmasıdır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr Melih Tansel Gökışık tarafından kan parametrelerinizi değerlendirilecek, sizden gayta numunesi alınacak ve anket formu doldurulacaktır. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygıyla yaklaşılabilecektir. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz ihtimamla korunacaktır.

Çalışmayı yapabilmek için gönüllü olarak sizden bir anket formu doldurulacak, kolunuzdan 10-20ml (1-2 tüp) kan almamız gerekecektir. Bu kandan çalışmada kullanılacak tetkikler çalışılacaktır. Ayrıca sizden gayta numuneniz(mercimek tanesi kadar) istenecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması işlemleri yumuşak doku enfeksiyonları için risk oluşturabilir. İğne batmasına karşı az bir acı hissi duyulabilirsiniz.Biyokimyasal analiz sonuçları yorumlamak bazen güç olabilir ya da laboratuvar yönteminin belli orandaki hata payından dolayı; alınan sonuçlar kişideki gerçek durumu yansıtmayabilir. Her test yüzde yüz doğru sonuç vermeyebilir, yalancı pozitif veya yalancı negatif çıkma ihtimali bulunmaktadır. Testin negatif olması tamamen sağlıklı olduğunuz anlamını taşımamaktadır. Yapılan test var olan riske yönelik olup, sadece riskli hastalık hakkında bilgi verir. Diğer hastalıklarla ilgili herhangi bir bilgi veya fikir vermez.

Test sonuçları mutlaka hekim tarafından değerlendirilerek genelde 1(bir) hafta içinde verilir.

Tüm sorunlarınız ve anlamadığınız noktaların aydınlatılması için tanı doktorlarına bizzat başvurarak bilgi alabilirsiniz. 7/24 ulaşabileceğiniz telefon numarası 5059238642'dir.

Yukarıdaki yazıyı okudum (Dr Melih Tansel Gökışık tarafından bana okundu) ve anladım. Yazıdaki tıbbi terimler bana açıklandı.

İşlemin yapılmasına izin veriyorum . () İşlemin yapılmasına izin vermiyorum.()

TARİH :--/--/20 SAAT : ----/----

SORUMLU DOKTOR TESTİN YAPILACAĞI KİŞİ SORUMLU HEMŞİRE

İMZA VE KAŞESİ

ADI SOYADI VE İMZASI

İMZA VE KAŞESİ

Ek 2. Veri Toplama Formu

“Metformin kullanımına bağlı oluşan Vitamin B12 eksikliğinde Helicobacter Pylori'nin yeri” Araştırması

VERİ TOPLAMA FORMU

1. Kaç yaşındasınız?
2. Boy=cm
3. Kilo=kg
4. VKİ=kg/m²
5. Aylık geliriniz?TL
6. Kaç yıldır diabet hastası? yıl
7. Metformin kullanıyor musunuz?
Kullanıyorsanız kaç yıldır? yıl Hangi dozda kullanıyorsunuz? Gündekez mg
8. İnsülin kullanıyor musunuz? Kullanıyorsanız kaç yıldır? yıl
9. Başka antidiabetik kullanıyorsunuz? Evet-Hayır
10. Kolestrol-trigliserid düşürücü kullanıyor musunuz? Evet-Hayır Kullanıyorsanız kaç yıldır? yıl
11. Tansiyon düşürücü kullanıyor musunuz? Evet-Hayır Kullanıyorsanız kaç yıldır? yıl
12. Kan sulandırıcı kullanıyor musunuz? Evet-Hayır Kullanıyorsanız kaç yıldır? yıl
13. B12 vitamini kullanıyor musunuz? Evet-Hayır
Kullanıyorsanız ne kadar zamandır? yıl
Daha önceden b12 eksikliğinizi var mıdır? Evet-Hayır
14. PPI (mide ilacı-mide koruyucu) kullanıyor musunuz? Evet-Hayır
Kullanıyorsanız ne kadar zamandır? (PPI-H2 reseptör blokerini 4 hafta süresince kesmeniz gerekir)
15. Kalp damar hastalığınız var mı? Evet-Hayır Varsa kaç yıldır? yıl
16. Nöropatik şikayetleriniz (uyuşma, çorap eldiven tarzı karıncalanma, unutkanlık) var mıdır? Evet-Hayır
Varsa ne kadar zamandır? yıl
17. Retinopati (göz hastalığınız) var mıdır? Evet-Hayır
Varsa ne kadar zamandır? yıl
18. Böbrek hastalığınız var mıdır? Evet-Hayır Varsa kaç yıldır? yıl
19. El ve ayaklarda kapanmayan yaralarınız var mıdır? Evet-Hayır Kaç yıldır? yıl
20. Osteoporoz (kemik erimesi) var mıdır? Evet-Hayır Varsa kaç yıldır? yıl
21. D vitamini kullanıyor musunuz? Evet-Hayır
22. Ek hastalığınız (BPD, ruh sinir hastalığı) var mı? Evet-Hayır
Bunun için ilaç kullanıyor musunuz? Evet-Hayır
23. Vejetaryen misiniz? Evet-Hayır
24. Reflü-mide ülseriniz var mıdır? Evet-Hayır Varsa kaç yıldır? yıl
25. Endoskopi yaptırdınız mı? Evet-Hayır

Ek 3. Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼ Onay Yazısı



T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼

HALK SAğLIğI GENEL M¼D¼RL¼ę¼ - HESKİM TOPLUM
SAğLIğI HİZMETLERİ VE EĞİTİM DAİRESİ BAŞKANLIğI



Sayı : 49654233-604.02
Konu : Araştırma İzin Talebi (Uzm. Dr. Seyit
UYAR)

ANTALYA VALİLİğİNE
(İl Sağlık M¼d¼rl¼ę¼)

İlgi : 21/02/2018 tarihli ve 12394646-604.02-1509 sayılı yazınız.

İlgide kayıtlı yazınızda, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniğinde Eğitim G¼revlisi Uzm. Dr. Seyit UYAR sorumluluğunda Aile Hekimliği Kliniği ve Konya altı 23 No'lu Arapsuyu Aile Sağlığı Merkezinde S¼zleřmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı Dr. Melih Tansel G¼KIŐIK tarafından yapılmak istenen "Metformin Kullanımına Bağlı Vitamin B12 Eksikliğinde Helicobacter Pylori'nin Yeri" konulu araştırma için Genel M¼d¼rl¼ę¼m¼z¼n g¼r¼ř¼n¼n istendiği anlaşılmaktadır.

Konuya ilişkin olarak, araştırma talebinin Genel M¼d¼rl¼ę¼m¼z¼ce yapılan değerlendirilmesi neticesinde,

Birinci basamak sağlık hizmetleri alanında yapılacak olan t¼m araştırmalarda Tıbbi Deontoloji T¼zt¼ę¼ne ve Hasta Hakları Y¼netmelięine uyulması gerekmektedir. Ayrıca, 25/01/2013 tarihli ve 28539 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Aile Hekimliği Uygulama Y¼netmelięi'nin 31 inci maddesi, 5 inci fıkrasında belirtilen "Aile hekimleri, bakmakla y¼k¼ml¼ olduğu vatandaşlara ait, bilgi sisteminde tuttuğu t¼m verilerin ilgili mevzuatı çerçevesinde gizliliğini, b¼t¼nl¼ę¼n¼, g¼venlięini ve mahremiyetini sağlamakla y¼k¼ml¼d¼r." h¼km¼ ile 01/08/1998 tarihli ve 23420 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Hasta Hakları Y¼netmelięi'nin "Bilgilerin Gizli Tutulması" başlıklı 23 ünc¼ maddesi 1 inci fıkrasında belirtilen "Sağlık hizmetinin verilmesi sebebiyle edinilen bilgiler, kanun ile m¼saade edilen haller dışında hiçbir Şekilde açıklanamaz" h¼km¼ne istinaden, aile hekimlerine kayıtlı n¼fusla ilgili veriler Őahsın veya yasal vasisinin izni olmadan üç¼nc¼ kişilerle paylaşılamaz" h¼km¼ne istinaden, aile hekimlerine kayıtlı n¼fusla ilgili veriler Őahsın veya yasal vasisinin izni olmadan üç¼nc¼ kişilerle paylaşılamaz. Bununla birlikte, aile sağlığı merkezinde gerçekleşecek olan araştırmalarda, aile sağlığı merkezinin işleyişi ve g¼venilirlięine zarar verilmemesi, çalışma saatlerini ve hizmeti aksatmadan bizzat araştırma sahibi tarafından araştırmanın y¼r¼t¼lmesi gerekmektedir.

Ayrıca, 27.12.2017 tarih ve 1631 sayılı yazınızla araştırma kapsamında yapılacak olan tetkik giderlerinin araştırma b¼tesinden karşılanması gerektiği belirtilmiştir. Araştırmacının 15.02.2018 tarih ve 4573 sayılı yazılı beyanı esas alınarak, araştırmanın yapılabileceği, aile sağlığı merkezi sorumlu hekiminden izin alınması, araştırmayı araştırmacının kendi imkanları ile yapması gerektiği kararla varılmıştır.

Bu değerlendirmeler doğrultusunda yukarıda yer alan ilkelere bağlı kalmak koşuluyla araştırma izin talebi uygun bulunmuştur. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Genel M¼d¼rl¼ę¼m¼z¼ce g¼nderilmesi gerekmektedir. Talep sahibine durumun bildirilmesi hususunda,

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Uzm. Dr. Bekir KESKİNKILIÇ
Bakan a.
Genel M¼d¼r Yardımcısı