



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GAZİOSMANPAŞA TAKSİM
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**GASTROSKOPİ YAPILAN HASTALARDA
HELİCOBACTER PYLORİ DÜZEYİ İLE B12
VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. İbrahim Ethem PINAR

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Osman MAVİŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2017

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum çok değerli hocam ve klinik şefimiz Sn. Uzm. Dr. İsmail EKİZOĞLU'na,

Destek ve ilgilerini hiç esirgemeyen, her konuyu rahatlıkla danışabildiğim ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum eğitim görevlilerimiz, abim ve ablam, Sn. Uzm. Dr. Osman MAVİŞ ve Sn. Uzm. Dr. Rahime ÖZGÜR'e,

Asistanlığımın son döneminde çalışma fırsatı bulduğum, engin bilgi ve tecrübesiyle mesleki gelişimime katkısı olan, klinik şefimiz Sn. Doç. Dr. Banu BÖYÜK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, Başasistanımız Sn. Uzm. Dr. Aslan ÇELEBİ'ye,

Gece gündüz beraber çalıştığım, asistanlık sürecini keyifli hale getiren, üzerimde emeği olan kıdemlilerime ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Özveri ile çalışan, elimiz ve ayağımız olan başta Fatoş hemşire olmak üzere tüm hemşire ve personelimize,

Eksiklerimizi tamamlayan ve tüm evrak işimize koşturan servis sekreterimiz Nuray ablaya,

Sadece bu dönemde değil, tüm hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü fedakarlıkla desteklerini esirgemeyen canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Bana her zaman huzur ve güç veren, hayatımı paylaştığım sevgili biricik eşim Pervin PINAR'a,

Varlığı ile hayatıma hayat katan, en değerli varlığım olan oğlum Furkan PINAR'a,

En derin sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim Ethem PINAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Helicobacter Pylori'nin Tarihçesi	4
2.2. Helicobacter Pylori'nin Mikrobiyolojisi:	5
2.3. Helicobacter Pylori'nin Epidemiyolojisi.....	6
2.4. Helicobacter Pylori'nin Patogenezi.....	8
2.4.1. Bakterinin Gastrik Epitele Tutunması	11
2.4.2. Bakterinin Virulansı.....	11
2.4.3. İnflamatuvar Yanıt	13
2.5. Helikobakter Piloni Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri	15
2.5.1. İnvaziv Testler	16
2.5.1.1. Histoloji	16
2.5.1.2. Hızlı Üreaz Testi.....	17
2.5.1.3. Kültür.....	17
2.5.1.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	18
2.5.2. Non-İnvaziv Testler	18
2.5.2.1. Üre Nefes Testi	18
2.5.2.2. Serolojik Testler.....	18
2.5.2.3. Gaita Antijen Testi.....	19
2.6. Helikobakter Piloni İle İlişkili Hastalıklar.....	19

2.6.1. Gastrit.....	19
2.6.2. Duodenal Ülser	20
2.6.3. Gastrik Ülser	21
2.6.4. Fonksiyonel Dispepsi.....	21
2.6.5. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)	21
2.6.6. Gastrik Kanser	21
2.6.7. MALT Lenfoma.....	22
2.6.8. H. Pylori ve Mide Dışı Hastalıklar	22
2.7. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Tedavi	23
2.7.1. Tedavi şemaları.....	25
2.7.2. Helicobacter Pylori Eradikasyonunda Kullanılan İlaçlar	26
2.7.2.1. H2 reseptör antagonistleri.....	26
2.7.2.2. Proton pompa inhibitörleri.....	26
2.7.2.3. Bizmut.....	27
2.7.2.4. Antibiyotikler.....	27
2.7.3. Tedavi Basamakları	28
2.7.3.1. İlk Basamak Tedavi	28
2.7.3.2. İkinci Basamak Tedavi	28
2.7.3.3. Üçüncü Basamak Tedavi	29
2.7.4. Tedavi Başarısızlığı	31
2.8. Vitamin B12.....	32
2.8.1. Vitamin B12'nin Genel Özellikleri.....	32
2.8.2. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması.....	33
2.8.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri	37
2.8.4. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	39
2.8.4.1. Hematolojik Bulgular	39
2.8.4.2. Nöropsikiyatrik Bulgular	39

2.8.4.3. Gastrointestinal Sistem (GİS) Bulguları	40
2.8.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı	41
2.8.6. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi	43
3. MATERYAL VE METOD	44
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	44
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	44
4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	45
5. BULGULAR	46
6. TARTIŞMA	53
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
8. KAYNAKLAR.....	59
9. ÖZGEÇMİŞ	78

KISALTMALAR

ATP: Adenozin Trifosfat

CagA: Sitotoksin ilişkili antijen

-CH₃: Metil

Co³⁺: Kobalamin

CLO: Campylobacter like organism

-CN: Siyanid

CO₂: Karbondioksit

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DU: Duodenal ülser

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

GIS: Gastrointestinal Sistem

GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

-GS: Glutatyonil

H₂O: Su

HLA: Human leukocyte antigen

Holo TC: Holotranskobalamin

HP: Helicobacter Pylori

Hsp A: Isı şok proteini A

Hsp B: Isı şok proteini B

IF: İntrinsik faktör

IFN: İnterferon

Ig: İmmunoglobulin

IL: İnterlökın

IRF: İnterferon regılatör faktör

ITP: İmmün trombositopenik purpura

ITT: İntention-To-Treat

KAG: Kronik aktif gastrit

kD: Kilo dalton

KIG: Kronik inaktif gastrit

KPG: Kronik panmukozal gastrit

KSG: Kronik superfisyal gastrit

LPS: Lipopolisakkarit

LT: Lökotrien

MALT: Mukozal associated lymphoid tissue

MHC: Majör histokompatibilite kompleks

MMA: Metilmalonik asit

MMCoA: Metilmalonil KoA

MPV: Mean platelet volume

MS: Metiyonin sentaz

NADH: Nicotinamide adenine dinucleotide

NF-kB: Nükleer faktör kapa B

NOD: Nükleotid oligomerization domain

NSAİİ: Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar

O₂: Oksijen

OEH: Ortalama Eritrosit Hacmi

OEHA: Eritrositlerin İçerdiği Ortalama Hemoglobin Miktarı

OEHC: Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyon Yüzdesi

-OH: Hidroksil

PA: Pernisiyöz anemi

PAI: Patojenite adası

PAF: Platelet aktive edici faktör

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

PPİ: Proton pompa inhibitörü

SAM: S-adenozilmetiyonin

TCII: Transkobalamin II

TGF: Tissue growth factor

Th: T helper

THF: Tetrahidrofolik asit

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

VacA: Vakuolizasyon yapan sitokin

vWF: VonWillebrand faktör

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

ŞEKİLLER

Şekil 1: Helicobacter Pylori.....	5
Şekil 2: Helicobacter agar ve Kanlı agarda H. Pylori kolonileri.....	6
Şekil 3: Vitamin B12 eksikliği şüphesi olan hastalarda yaklaşım.....	42
Şekil 4: Cinsiyet Dağılımı.....	46
Şekil 5: Helicobacter Pylori Düzeylerinin Dağılımı.....	46
Şekil 6: Patolojik Tanılara İlişkin Dağılımlar.....	47
Şekil 7: Nötrofil Aktivitesine İlişkin Dağılımlar.....	47
Şekil 8: Kronik İnflamasyona İlişkin Dağılımlar.....	48

TABLolar

Tablo 1: Dünya Geneline H. Pylori Prevalansı.....	7
Tablo 2: H. Pylori enfeksiyonu için risk faktörleri.....	7
Tablo 3: H. Pylori'nin virulans faktörlerinin sınıflandırılması.....	9
Tablo 4: H. Pylori patogenezinde rol alan başlıca virulans faktörleri.....	10
Tablo 5: H. Pylori tanı yöntemlerinin karşılaştırılması.....	16
Tablo 6: H. Pylori tedavisinin kesin endikasyonları.....	23
Tablo 7: H. Pylori tedavisinde önerilen rejimler.....	30
Tablo 8: B12 vitamini eksikliğinin sebepleri.....	38
Tablo 9: Tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı.....	49
Tablo 10: Tanımlayıcı ve klinik özellikler ile B12 vitamin düzeyinin karşılaştırılması.....	50

ÖZET

GASTROSKOPİ YAPILAN HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ DÜZEYİ İLE B12 VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: H. Pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan enfeksiyonlardan biridir ve her yaştan insanı etkilemektedir. H. Pylori'nin üst gastrointestinal sistemle ilgili pekçok patolojiden sorumlu tutulmasının yanında son yıllarda koroner arter hastalığı, demir eksikliği anemisi, diyabetis mellitus, otoimmün tiroidit, migren, ITP gibi hastalıklarla da ilişkili olduğu konusundaki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. B12 vitamin eksikliği H. Pylori'nin rol oynadığı ekstraintestinal hastalıklar içerisinde yerini almıştır. Bizim yaptığımız çalışmanın amacı, hastanemizde öncesinde gastroskopisi yapılmış ve H. pylori düzeyi çalışılmış hastalardaki B12 vitamin düzeyinin, bakterinin varlığı ve derecesi ile korelasyonunu saptayarak klinisyenlere pozitif veya negatif prediktif bakış açısı kazandırmaktır.

Materyal ve Metod: 01.07.2014-01.07.2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde gastroskopi yapılarak beraberinde biyopsi alınıp H. Pylori açısından değerlendirilmiş 18-65 yaş arası toplam 244 olgu, eş zamanlı olarak B12 vitamini, MCV ve folik asit düzeyi ile birlikte retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olguların B12 vitamin düzeyi ile yaş, cinsiyet, folik asit ve MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Helicobacter Pylori negatif ve pozitif olgular arasında B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Fakat H. Pylori pozitif olgularda minimum ve maksimum B12 vitamin düzeyi H. Pylori negatif olgulara göre daha düşük saptanması dikkat çekicidir. H. Pylori pozitif olan olgularda; H. Pylori düzeyi ile B12 vitamini arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Patolojik tanı, nötrofil aktivasyonu ve kronik inflamasyon skoruna göre B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Fakat nötrofil aktivasyonu ve kronik inflamasyon skoru pozitif olgularda minimum ve maksimum B12 vitamin düzeyi negatif olgulara göre daha düşük saptanması da yine dikkat çekicidir.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda H. Pylori varlığı ve yoğunluk derecesi ile B12 vitamin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Literatür ile uyumlu olarak H. Pylori varlığı ve yoğunluğu yaş ve cinsiyet faktörlerinden bağımsız olarak dağılım

göstermiştir. Yapılan çalışmalarda bazı hastalar bu ilişkiyi ortaya koyarken; niçin bazı enfeksiyonların asemptomatik seyrettiği hala net olarak bilinmemektedir. Birçok risk faktöründen etkilenen serum B12 vitamin düzeyine H. Pylori'nin etkisinin net bir şekilde değerlendirilmesi için tüm faktörler göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca mevcut çalışmalarda; H. Pylori eradikasyonu başarılı hastalarda tedavi sonrası B12 vitamini düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Uluslararası konsensus ve kılavuzlarda, B12 vitamin eksikliği olgularında H. Pylori'nin aranması ve saptanması halinde ortadan kaldırılması önerilmektedir. Ama bu her bölge için spesifik epidemiyolojik nedenlere yönelik uygun bir çalışmasının yerini alamaz.

Anahtar sözcükler: Helicobacter Pylori; B12 vitamini; gastroskopi

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN HELICOBACTER PYLORI LEVEL AND VITAMIN B12 AMONG THE PATIENTS WHOM HAD GASTROSCOPY

Objective: H. pylori infection is one of the most common infections in the world and affects people of all ages. H. pylori has been implicated in many pathologies of the upper gastrointestinal tract and has recently been associated with diseases such as coronary artery disease, iron deficiency anemia, diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, migraine, and ITP. Vitamin B12 deficiency has been implicated in the extraintestinal diseases in which H. pylori plays a role. The objective of our study is to create either a positive or negative predictive approach for the clinicians, by determining the relationship between B12 vitamin and the presence and degree of bacterium among patients whom had gastroscopy and whose H. Pylori levels have been studied in our hospital.

Material and Method: Between 01.07.2014-01.07.2015, 244 patients aged in between 18-65 whom had gastroscopy in Gaziosmanpaşa Taksim Education and Research Hospital, have been observed simultaneously with vitamin B12, MCV and folic acid levels by retrospective method.

Diagnosis: There was no statistically significant relationship between vitamin B12 levels and age, gender, folic acid and MCV levels ($p>0.05$). There was no statistically significant difference in vitamin B12 levels between Helicobacter Pylori negative and positive cases ($p>0.05$). However, it is striking that the minimum and maximum vitamin B12 levels in H. pylori positive cases are lower than H. pylori negative cases. In H. pylori positive cases; there was also no statistically significant difference between H. pylori levels and vitamin B12 ($p>0.05$). There was no statistically significant difference in B12 vitamin levels according to pathologic diagnosis, neutrophil activation and chronic inflammation score ($p>0.05$). However, it is also noteworthy that the minimum and maximum vitamin B12 levels are found to be lower than the negative cases when neutrophil activation and chronic inflammation score are positive.

Discussion and Result: In our study no significant difference has been observed between the presence and level of H. Pylori and B12 vitamin level. In accordance with the literature the presence and intensity of H. Pylori has been distributed independently from factors which are age and gender. While some patients show this relationship; it is still unclear why some infections are asymptomatic. All factors must be considered in order to clearly assess the

effect of H. pylori on serum vitamin B12 levels, which are affected by many risk factors. Also the current studies showed that H. Pylori eradication revealed a significant increase in the levels of vitamin B12 after successful treatment. International consensus and management guides recommend that H. pylori should be sought and eradicated in the event of vitamin B12 deficiency, but this does not replace a proper study of the specific epidemiological causes in each region.

Keywords: Helicobacter Pylori; vitamin B12; gastroscopy



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan mide mukozasında gram-negatif bakteri varlığı 19. yüzyılın sonlarında tespit edilmiştir. *Helicobacter pylori* (HP), kanserojen olduğu saptanan ilk bakteri olup dünya nüfusunun yarısından fazlasında midede kolonize olan bir patojendir. Gastrik ülser, gastrit, duodenal ülser, gastrik kanser, primer gastrik B-hücreli lenfoma (MALT lenfoma) gibi hastalıkların en önemli nedenidir. HP enfeksiyonu insanlarda sık görülen kronik bakteriyel bir enfeksiyondur (1,2). HP ile aterosklerotik kalp hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, hematolojik hastalıklar, insülin direnci ve nonalkolik hepatosteatoz arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (3,4).

Düşük sosyo-ekonomik durum, sağlık koşullarının yetersizliği, toplu yaşama koşulları ve su kaynaklarının yetersizliği enfeksiyon riskini arttırmaktadır. İlk kez 1982’de iki patolog Marshall ve Warren kronik gastritli bir hastanın gastrik mukozasından spiral bir mikroorganizmayı başarılı bir şekilde kültürde üretmeyi başardı, böylece bakteri ve peptik ülser ilişkisini gün ışığına çıkardılar (5).

Enfekte bireylerin çoğu asemptomatik olup %10-20’sinde peptik ülser, asemptomatik kronik gastrit ve kronik dispepsi gelişmektedir. Enfekte bireylerin 5/10,000’inde adenokarsinom, MALT lenfoma, Non-Hodgkin gastrik lenfoma geliştiği tahmin edilmektedir (6).

HP’nin bulaşma yolları kesin olarak bilinmemekle birlikte mikroorganizmanın vücuda girişi açısından kalabalık ortamlarda yaşama, kötü hijyen koşulları, düşük sosyo-ekonomik düzey, kötü beslenme, demir eksikliği anemisi, koroner kalp hastalığı, 0 kan grubunda olma, annenin eğitim düzeyinin düşük olması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (6-8).

Peptik ülserli hastalarda başarılı 3’lü eradikasyondan 6 yıl sonra yapılan çalışmada HP rekürrensının düşük olduğu, semptom ve anti-dispeptik ilaç kullanımının belirgin olarak daha az olduğu tespit edilmiştir (9).

Perfore duodenal ülserli hastaların basit tamiri ve HP eradikasyonu sonrası rezidüel ülser ve ülser rekürrensının azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı peptik ülserde eradikasyonun yararı açıktır, kesin önerilmektedir (10).

HP eradikasyonu HP ve fonksiyonel dispepsisi olan her 12 hastadan birinde uzun dönem dispepsiyi hafifletici etki gösterir, bu diğer tedavilerden daha iyidir. HP enfeksiyonu; NSAİİ ve düşük doz aspirin kullanan hastalarda artmış unkomplike ve komplike gastroduodenal ülser riski ile ilişkilidir. Eradikasyon NSAİİ ya da düşük doz aspirin kullanımı ile ilişkili komplike ve unkomplike gastroduodenal ülser riskini azaltır. NSAİİ kullanımına başlamadan önce HP eradikasyonu faydalıdır. Bu peptik ülser öyküsü olan hastalarda zorunludur (11). HP tedavisi özellikle yaşlı olgularda peptik ülser riskini anlamlı olarak azaltır. Düşük grade MALT lenfoma gastrointestinal Non Hodgkin Lenfoma vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturur, çoğu HP enfeksiyonu ile ilişkilidir ve erken evredeki düşük grade MALT lenfoma olgularının %60-80'inde HP eradikasyonu kür sağlar. Sebebi açıklanamayan demir eksikliği anemisi, ITP ve vit B12 eksikliği etyolojisini HP'ye bağlayan kanıtlar mevcuttur. Bu bozukluklar varlığında HP'nin araştırılması ve eradike edilmesi gerekir (12).

Tanı için en değerli yöntem biyopsi-histoloji ve biyopsi kültürüdür. Çeşitli boyama teknikleri arasında hem Hemotoksilen Eosin, hem de modifiye Giemsa hassas ve kolay olduğu için tercih edilmektedir (13).

Tanıda endoskopik biyopsi ile alınan örneklerden yapılan kültür ve histopatolojik incelemelerle bakterinin gösterilmesi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve üreaz testleri gibi invaziv metotların yanı sıra üre nefes testi ve serolojik testler gibi non-invaziv yöntemler de kullanılmaktadır (14-16). Tanı ve tedavi stratejisinde kullanılan esas non-invaziv testler üre nefes testi ve monoklonal gaita antijen testleridir. Onaylanmış monoklonal test kullanıldığında dışkıda antijen testi ile üre nefes testi eşit doğruluktadır (12).

Gelişmekte olan ülkelerde enfekte insanların oranı % 90'ları bulmakla birlikte, dünya nüfusunun %60'ının bu bakteri ile kolonize olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından grade I kanserojen olarak kabul edilen HP'nin eradikasyon kriterleri Maastricht III ve Maastricht IV Kılavuzları'nda belirtilmiştir. Esas sorun; kimi tedavi edelimden ziyade “nasıl tedavi edelim” üzerinde odaklanmış gibi gözükmektedir. HP tedavisinde pek çok tedavi rejimi önerilmekle birlikte halen optimal tedavi rejimi tanımlanamamıştır (17).

HP tedavisi son 25 yılda kapsamlı araştırmalara rağmen zorlu bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi ve düşen eradikasyon oranları

antibiyotiklerin yaygın ve gereksiz kullanımı sonucudur. HP'ye karşı gelişen antimikrobiyal direncin yükselen prevalansı sonucunda standart üçlü tedavi ile eradikasyon başarısı son zamanlarda kabul edilemez seviyelere düşmüştür (%80 ve altı). Üçüncü Maastricht Konsensus Raporunda HP enfeksiyonunda etkili bir tedavi elde edilmesi için eradikasyon oranının İntention-To-Treat (ITT) %80'in üzerinde olması gerektiği bildirilmiştir (18). HP tedavisinde iki antibiyotik ile beraber proton pompa inhibitörü (PPI) veya Bizmut içeren ilaçların 7-14 gün kullanılması en fazla önerilen ve en etkili tedavi rejimleridir (19,20). Ülkemizde özellikle son dönemde yapılan bazı çalışmalarda HP eradikasyon oranları (%45-60) oldukça düşük bulunmuştur (21-23).

Geleneksel üçlü tedavinin başarısındaki bu azalmadan sonra yeni eradikasyon rejimleri geliştirilmeye çalışıldı. Bu rejimlerde ardışık tedavi, dördütlü tedavi, hibrid tedavi, bizmut bazlı dördütlü tedavi ve rifabutin, rifaksimin, N-asetilsistein içeren tedavi rejimleri kullanılmıştır (24-25). Eradikasyon tedavisinin başarısına karar verirken üre nefes testi ve laboratuvar tabanlı onaylanmış monoklonal gaita antijen testi tavsiye edilen non invaziv testlerdir. HP eradikasyonunda tedavinin başarısını değerlendirmek için tedaviden sonra en az 4 hafta beklemek gerekir (11).

Çalışmamızın amacı, B12 vitamin düzeyini etkileyecek herhangi bir faktörün ve hastalığın olmadığı, önceden H.Pylori eradikasyonu yapılmamış hastalarda H.pylori varlığı ve düzeyinin B12 vitamini ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Helicobacter Pylori'nin Tarihçesi

HP 20. yy. tıbbına damgasını vuran en önemli buluşlardandır. Dr. Blaser ve arkadaşları tarafından en az 11.000 yıldır insanların mide mukozasında kolonize olduğu gösterilen HP, 1983 yılında kendisini tıp alemine tanıtan Avustralyalı Patolog Robin Warren ve Mikrobiyolog Barry Marshall'a Ekim 2005 tarihinde "Fizyoloji ve Tıp bilimleri alanında Nobel ödülü" kazandırmıştır.

Hipokrat' ın "epigastrik yanma ve şişlik" olarak tanımladığı mide-duodenum patolojisinin etiyojisi için tarih içerisinde birçok etken ilişkilendirilmiştir. İbn-i Sina "yemek-gastrik ağrı" ilişkisinden bahsetmiştir. Alman bakteriyolog G. Bottcher ve arkadaşı Fransız M. Letulla ilk kez ülser tabanında ve kenarındaki bakteri kolonilerini göstererek, kültür ortamında üretmedikleri bu bakterilerin ülserle neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (1875).

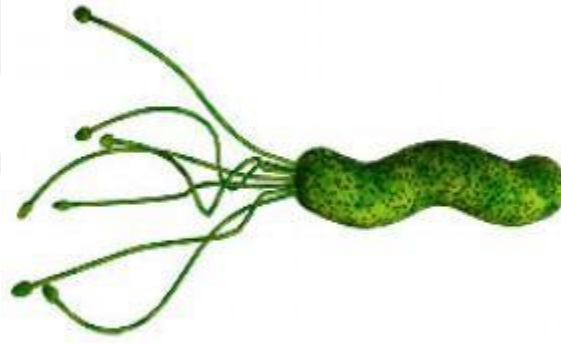
Dr W.Jarowski (1889) insandan aldığı mide yıkama suyu sedimentlerini incelemiş, sıvı içerisinde çomak şeklindeki bakterilerin yanı sıra spiral şekilli basillerin varlığını göstererek, bunlara "Vibrio regula" adını vermiştir. Bu araştırmacı tarihe "spiral bakteriler gastrit etkenidir" iddiasını ilk ileri süren araştırmacı olarak geçmiştir. Schwartz (1910) "No acid, no ulcer" aforizmasını ortaya atarak ülserle asit arasındaki ilişkiyi kurumsallaştırmıştır. H.W.Steer (1975) ve Colin Jones gastrik biyopsi örneklerinde epitele yakın konumda bakterilerin varlığını gösterirken Rollasan ve arkadaşları da (1981) gastrik spiral bakteriyi göstermişler ancak midenin yüksek asiditesi nedeniyle burada bir mikroorganizmanın yaşayabilmesine ve hastalık yapabilmesine ihtimal vermemişlerdir.

Yapılan araştırmaların çoğunlukla postmortem çalışmalar olması, hastalık etkeni olabileceği bildirilen mikroorganizmaların genellikle bulaş kaynaklı olabileceği şüphesine yol açmıştır (26,27). HP ile gastroduodenal hastalıkları arasındaki ilişki, bilimsel anlamda, Tıp dünyasına ilk olarak Marshall ve Warren'ın 1981 yılında başlayan ve sonuçlarını 1984 yılında 'Lancet' dergisinde yayınladıkları çalışmaları ile duyurulmuştur. Patolog R. Warren yıllardır gastritli 5 olgularda gözlemlediği bakteriyel yapıları gastroenteroloji asistanı B. Marshall ile birlikte değerlendirmeye başlayarak "gastrit-bakteri ilişkisi" konusundaki çalışmaların ilk adımını atmışlardır. Dr. Marshall bu bakteri ile gönüllü olarak kendisini infekte etmiş ve bir süre sonra kendisinde gastrit tablosunun geliştiğini görmüştür. Bu gözlemlere dayanan Dr. Marshall, bu bakterinin sadece mideyi infekte etmekle kalmayıp mide dokusunda inflamasyonu arttırdığını

da deneysel olarak ispatlamıştır. Bu gelişmeleri takiben Marshall ve Warren 14 Nisan 1983 tarihinde, yüzyılın en önemli keşiflerinden biri olarak kabul edilen HP' yi kültürde izole etmişler ve ilk bulgular Marshall tarafından 1984 yılında 'Lancet' dergisinde yayınlanmıştır (28).

2.2. *Helicobacter Pylori*'nin Mikrobiyolojisi:

HP, unipolar 4-6 adet kamçısı olan, gram negatif spiral şekilli bir çomakçıktır (Şekil 1). Mikroaerofilik olan bakteri, 37 °C'de %5 oksijen ve %5-10 karbondioksit içeren çok nemli ortamlarda ancak 5-7 günde ürer. Oda sıcaklığında ise canlılığını hızla kaybeder, +4 °C 2 gün, -70 °C 'da uzun süre canlı kalabilir. Besi yerinde düzgün, pigmentsiz, 0.5 mm çapında koloniler oluşturan, üreaz, katalaz ve oksidaz aktivitesi gösteren gram negatif bakteriler, HP olarak tanımlanır. Bakteri için ortamın uygun pH aralığı oldukça geniş olmakla birlikte (5.5- 8.5), en iyi üreme pH 6.9-8.0 aralığında gerçekleşir (29-33).

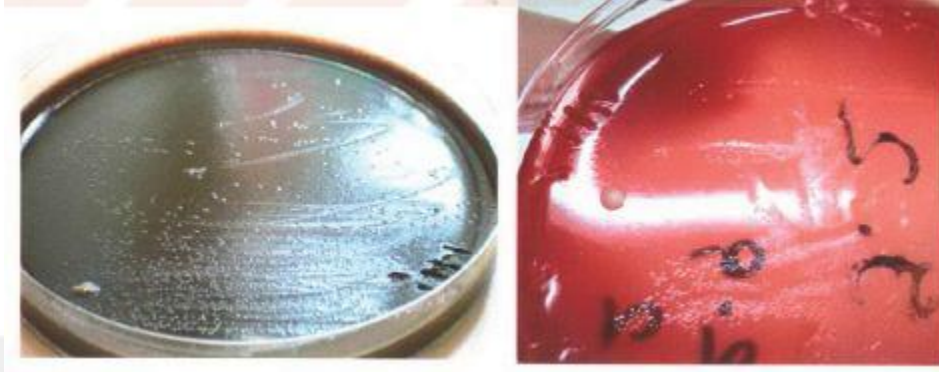


Şekil 1: *Helicobacter Pylori*

Besiyerinde üreme çok yavaştır ve 10 güne kadar uzayabilir. Biopsi örneğinin kanlı zengin besiyerine hemen ekilmesi gerekir. Bu mümkün değilse burucella broth, nutrient broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi taşıma besiyerlerinde oda sıcaklığında veya +4 °C' de 4-5 saat saklanabilir. Oldukça zor kültüre edilir. Doku kesitleri ve yaymada gümüş boyası, gram boyası, hemotoksilen eozin ve giemsa ile boyanır (34-35). (Şekil 2)

Yüksek düzeyde üreaz aktivitesine sahip olan HP ayrıca katalaz, alkalen fosfataz, sitokrom oksidaz, asit fosfataz, lösin arilamilaz, naftol-AB-B1-fosfataz, esteraz C4, esteraz C8 ve gama

glutamil transpeptidaz enzim aktivitesine sahiptir (36-37). Bunun yanı sıra organizmanın kokoid şekle dönme yeteneği uygun olmayan koşullarda hayatiyetini devam ettirmesini sağlar.



Şekil 2: Helicobacter agar ve Kanlı agarda H. Pylori kolonileri (38)

Diğer gram negatif bakterilerde görülmeyen, sadece HP'ye özgü Lewis x ve y antijenleri eksprese eden Lipopolisakkarit (LPS) tabakasına sahiptir. Diğer gram negatif bakterilerinkinden daha az toksik olan HP LPS tabakası enfeksiyonun klirensine yetecek ölçüde immün yanıt oluşumunu engeller (39).

2.3. Helicobacter Pylori'nin Epidemiyolojisi

HP, bilinen en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir (40). Dünyada HP ile enfekte olma sıklığı yaklaşık %50' dir. Ancak HP ile enfekte olanların %20' sinden azında peptik ülser hastalığı görülmektedir (41). Gelişmekte olan ülkelerde HP'ye daha erken yaşlarda maruz kalınmaktadır. Bu ülkelerde 20 yaş altındaki nüfusun % 80' e yakın kısmının HP ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise aynı yaş grubunda bu oran % 20' nin altındadır, ancak HP ile enfekte olma oranı yaşla artmaktadır. Batı ülkelerinde prevalansın artık düştüğüne dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Dünya genelinde HP prevelansı Tablo 1' de görülmektedir.

Tablo 1: Dünya Geneline H. Pylori Prevalansı

Dünya Geneline HP Enfeksiyonu	%
Meksika, Orta – Güney Amerika	70-90
Afrika	70-90
Asya	70-80
Doğu Avrupa	70
Batı Avrupa	30-50
Amerika Birleşik Devletleri – Kanada	30
Avustralya	20
Türkiye	67-72

Sosyoekonomik düzey düşüklüğü de HP enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. Ülkemiz HP prevalansı açısından gelişmekte olan ülkelerle benzerlik göstermektedir (42). Fiedorek ve ark. ailenin sosyoekonomik durumu ile HP prevalansı arasında pozitif korelasyon bulunduğunu ve siyahların beyazlara nazaran daha çok enfekte olduğunu saptamıştır(43). HP enfeksiyonu için risk faktörleri Tablo 2’ de gösterilmektedir.

Tablo 2: H. Pylori enfeksiyonu için risk faktörleri

HP Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri
Gelişmekte olan ülkelerde doğma ve büyüme
Düşük sosyoekonomik durum
Siyah ırk
Kalabalık aileler
Sağlıksız yaşama koşulları
Temiz olmayan yiyecek ve içecekler
Enfekte kişilerin mide içeriklerine maruz kalma
Erkek cinsiyet?
Helikobakter pilori pozitif ebeveyn veya kardeş
Bakımevinde kalma

İnsan HP için ana rezervuardır, bulaşma şekli tartışılmaktadır, ancak güncel kanıtlar doğrudan kişiden kişiye temas ile olduğunu düşündürmektedir. Kişiden kişiye fekal oral ve oral-oral yollar aracılığıyla da geçiş olur. Enfeksiyon genelde çocuklukta alınır. Sanayileşmiş ülkelerdeki çalışmalar HP geçişinde annelerin ve kardeşlerin önemini göstermiştir (44,45).

HP yayılımında çevresel faktörlerin yanında konağa ait genetik faktörlerin de etkili rolü olduğu bilinmektedir. Boren ve ark. gastrik mukozaya HP invazyonunda Lewis kan grubu antijeninin etkisi olduğunu göstermişlerdir (46). İnsan doku antijenlerinden HLA-DQA1 geninin HP' ye karşı konak cevabında etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (47).

Enfeksiyon oranları, kohort etkisine bağlı olarak yaş ile anlamlı derecede artar. Yaşlı bireyler arasındaki daha yüksek prevalans enfeksiyonun edinilmesi için bu bireylerin çocukken sahip olduklarından daha büyük riski göstermektedir. Edinme yaşı enfeksiyonun klinik sonucunu belirlemede önemli olabilir. Enfekte bireylerin çoğunluğu klinik olarak belirgin hastalık geliştirmezler. Ancak enfeksiyonların %6-20'sinin peptik ülserasyon ile sonuçlandığına ve daha küçük bir kısmının (%1'den az) mide kanseri ile ilişkili olduğuna dair kesin kanıtlar bulunmaktadır. Enfeksiyon ya artmış asit çıkışı ile ilişkili peptik ülserle ya da hipo veya aklorhidri ile ilişkili olan kronik atrofik gastrit-karsinomla sonuçlanır.

HP enfeksiyonu bugün, en dramatiğinin MALT lenfomanın da olduğu, birkaç başka önemli hastalıkla da ilişkilendirilmektedir. Düşük dereceli MALT lenfomaların %72-98'inde HP bulunur ve çoğu olguda eradikasyonu takiben lenfoma geriler. Bu gözlem lenfoproliferatif hastalığın HP antijenleri tarafından uyarıldığı görüşünü desteklemektedir (47).

2.4. Helicobacter Pylori'nin Patogenezi

H.pylori; akut gastrit, kronik gastrit, duodenal ülser, gastrik MALT lenfoma, gastrik adenokanser etyolojisinde rol oynadığı kanıtlanmış bir mikroorganizmadır. Gastrik epitele çok iyi bir adaptasyon sağlamış ve değişik faktörler sayesinde canlılığını ve virulansını koruyabilmektedir. Bakteri tarafından oluşturulan doku hasarı bakterinin gastrik epitele yapışması, ardından bakteri tarafından salgılanan enzimler ve diğer virulans faktörler tarafından kolaylaşmaktadır. Konakçıya ait immunolojik özellikler ve bakterinin patojenik özellikleri taşıyıcılık ve hastalık arasındaki klinik sonucu belirlemektedir.

Patogenezinde konak savunmasında korunma faktörlerinin bozulması, gastrik kolonizasyon ve hasara neden olan bakteriye ait faktörler rol oynar (48). Midede akut nötrofilik gastrite yol

açar. Başlangıç evresinde geçici hiperasidite gelişirse de birinci haftadan sonra asit salınımı belirgin olarak inhibe olur (49). Bu hipoklorhidri dönemi birkaç ay sürebilir. Bu dönemde H.pylori'nin dışkıyla atılımının maksimum olması beklenir. Çünkü bu hipoasidite döneminde araya giren viral ve benzeri ajanlarla ortaya çıkan diyare tablosu bakterinin yayılımını kolaylaştırır. Böylece konakçılar infekte olur. Bu arada inflamatuvar yanıt yerleşir ve akut nötrofilik gastrit evresinden kronik aktif süperfisiyel gastrit (nötrofil, lenfomonositer hücre infiltrasyonu ile karakterize) evresine geçer. Yaklaşık iki ay sonra mide normal asit salgılamaya başlar. İntragastrik ph=1,5-2'ye yaklaşır. H.pylori ile infekte olan kişilerin %100'ünde kronik gastrit varken, %5-20'sinde peptik ülser, %1-3'ünde mide kanseri, %0.1'inde mide lenfoması gelişme riski vardır. Görüldüğü gibi H.pylori ile infekte olan kişilerin hepsinde söz konusu patolojiler gelişmemektedir. Burada kişiye ait genetik yapının, herediter faktörlerin, beslenmenin, alışkanlıkların (alkol, sigara vs.), vitamin ve antioksidan yetersizliğinin rolü yanısıra bakteriye ait özelliklerin rolü üzerinde durulmaktadır (50).

Tablo 3: H. Pylori'nin virulans faktörlerinin sınıflandırılması (50)

Kolonizasyonu kolaylaştıran	Doku hasarını uyaran
Flagella	Lipopolisakkarid
Üreaz	Lökositleri çeken, toplayan, aktive eden
Tutunma faktörleri	faktörler Vakuolizasyon yapan
	sitokin(VacA)
	Sitotoksin ilişkili antijen (CagA)
	Dış membran inflamatuvar protein A (OipA)
	Isı şok proteinleri (Hsp A, Hsp B)

Tablo 4: H. Pylori patogenezinde rol alan başlıca virulans faktörleri

Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar
Katalaz ve superoksit dismutaz	Gastrik ortamda ve fagositik vakuolde yaşamı sürdürebilme (H ₂ O ₂ ’den korunarak)
Üreaz	Mide asit nötralizasyonu, nitrojen kaynağı, mukozal toksisite yoluyla gastrik ortamda yaşam sürdürebilmesini sağlar.
Proteaz ve lipaz	Gastrik mukus ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus tabakasının koruyucu etkisini azaltır.
Lipopolisakkaridler	Gastrik mukus sekrete eden hücrelerde kolonizasyona yol açar.
Fosfotidiletanolamin	Gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyon. GM3 gangliosid ve Lewis B antijenlerine spesifik bağlanır.
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücresine zarar verir.
Sitotoksin ilişkili gen (CagA)	Sitotoksin oluşturur ve gastrik inflamasyonla ilişkilidir.
Düşük molekül ağırlıklı kemoaktif maddeler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri kendisine çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınmasına yol açar.
Isı şok proteinler (Hsp A ve B)	Otoimmünitede rol oynar.
Nix A	Üreaz için Nikel geri alınımını sağlar.
NAP	Nötrofil aktivasyonunu sağlar.
Lewis X ,Y	Moleküler benzerlik gösterir.
Bab A	Lewis B antijeninin adezinidir.
Porinler	Nötrofilleri kendine çekerek interlökin ve reaktif oksijen bileşiklerin salınımını sağlar.
Flagella	Mukus içinde etkin hareket sağlar.

Gastrik mukoza bakteriyel infeksiyonlara karşı iyi korunabilmektedir. H.pylori’nin mukusa girebilme, mukusta serbest hareket edebilme, epitel hücrelerine tutunabilme, immun yanıtı

kaçabilme gibi özellikleri ile kolonize olup çoğalabilmesi gastrik mukozaya oldukça iyi bir uyum sağladığının kanıtıdır. Gastrik epitel üzerindeki mukus tabakası *H.pylori*'nin en önemli yerleşim yeridir. Midede bu mikroorganizmanın en önemli yerleşim bölgesi antrum bölgesidir. Bunun yanında duodenum, özofagus, rektum ve Meckel divertikülü gibi gastrik epitelin bulunabileceği diğer bölgelere de yerleşebildiği bilinmektedir(51).

Bakteri vücuda alındıktan sonra gastrik içeriğin bakterisidal etkisinden korunmak için mukozal tabakaya girer. Üreaz enzimi üreyi hidrolize edip karbondioksit ve amonyak açığa çıkmasına yol açarak ortam pH'sını artırır. Böylece bakterinin asidik ortamda canlı kalabilmesi mümkün olur. Üreaz enzim aktivitesi pH bağımlı üre kanalı ile kontrol edilir. Bu kanal düşük pH'da açılıp yüksek pH'da kapanarak ortam pH'sını stabil tutmaya çalışır. Bakterinin kolonizasyonu ve canlılığı için motilite mutlaka gereklidir. Motiliteyi sağlayan flagellalar gastrik nişlere uyum sağlamıştır (52). Flagellalarının kılıfı protein ve lipopolisakkarid içerir. Flagellar filamentleri de gastrik asiditeden koruma özelliği gösterir.

2.4.1. Bakterinin Gastrik Epitele Tutunması

Bakterinin epitele tutunmasında adezyon molekülleri ve dış membran proteinleri rol oynar. 3 tip "Hop protein" bakterinin patogeneğinde önemli rol oynar: Bab A(HopS), Oip A(HopH), Sab A(HopP) (53). Bu adezyon moleküllerinden en iyi bilineni 78 kD'lik bir dış membran proteini olan ve Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanan BabA proteindir (54). Oip A adezyonda rol almasının yanında IL-8 ekspresyonunu artırarak inflamasyonda da rol oynar (55). Sab A sialik asit içeren glukokonjugata bağlanmada görev alır (56).

2.4.2. Bakterinin Virulansı

H. pylori'nin farklı suşları farklı virulans özelliğine sahiptir. Patojenisite adasında (PAI) Cag A geni tarafından 128-140 kD'luk Cag A virulans faktörü kodlanır (57). Konak epitel hücrelerine girdikten sonra Cag A fosforile olup, SHP-2 tirozin fosfataza bağlanarak hücresel cevaba ve sitokin üretimine sebep olur (58). Cag A pozitif suşlarla maruziyet gastrik epitel hücrelerden IL-8 sekresyonunu artırır. Duodenal ülserli olguların %85-100'ünde Cag A pozitifdir (59). Cag A pozitif olanlarda tedavi öncesi gastrin aktivitesi, yüzey epitel hasarı, intestinal metaplazi ve atrofi daha belirgindir ve pozitif suşlar ile infeksiyon prekanseröz lezyonlar ile gastrik kanser sıklığında artış ile ilişkilidir (60-62). Bu malignite riskinin Cag A proteinindeki spesifik amino asid sekansı (EPIYA) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (63).

Vac A(vakuol yapıcı toksin) Vac A geni tarafından kodlanan 94 kD ağırlığındaki bu protein hücrelerde vakuolleşmeye yol açarak virulansta rol oynar. Bakteri suşlarının %60'ında 9 Vac A aktivitesi vardır (51). Vac A, mide epitelinin üreye karşı geçirgenliğini artırarak pasif üre transportu gibi davranır; H. pylori için uygun ortam oluşturmaya çalışır (64). Vac A virulansı, mide epitel hücrelerindeki tirozin fosfataz reseptör fonksiyonuna bağlıdır (65). Vac A mitokondrial membranı da kendine hedef olarak seçer, sitokrom C ortaya çıkmasına sebep olarak apoptozisi uyartabilir (66).

Cag A ve Vac A üreten suşlar sitokin salınımına sebep olup daha ciddi inflamasyona yol açarlar (67).

H.pylori mide epitel hücre yüzeyindeki Klas II majör histokompatibilite kompleks (MHC Klas II) molekülüne bağlanarak apoptozisi indükleyebilir (68).

Üreaz enzimi, bakterinin total protein ağırlığının %5'i kadardır (69). Nikel içeren bu enzim hem virulans hem de kolonizasyon faktörü özelliği taşır. Ürenin bu enzim tarafından parçalanması sonucu ortaya çıkan amonyum klorid ve monokloramin doğrudan epitel hücresinde hasara sebep olabilir. Üreaz enziminin kendisi antijenik özellik göstererek konakçıda immun yanıt oluşturarak indirekt olarak da hücre hasarına yol açar. (70).

Bakteriyel fosfolipaz mide mukozasının fosfolipid yapısının yüzey gerilimini, hidrofobisitesini ve geçirgenliğini değiştirerek mukozal bariyerde hasara sebep olabilir. Fosfolipaz A2 tarafından lesitin daha toksik bir molekül olan lisesitine dönüştürülmesi de hücre hasarına yol açar (71,72).

H.pylori diğer bakterilere göre daha fazla katalaz enzimi üretir. Katalaz enzimi nötrofiller tarafından oluşturulan toksik oksijen radikallerine karşı bakteriyi koruyarak antioksidan özellik gösterir (71). Aynı zamanda katalaz ve süperoksit dismutaz enzimleri bakterinin PMNL (polimorfonükleer lökosit)'ler tarafından fagosite edilmesini önlediği, özellikle süperoksit dismutaz enzim eksikliği olan bakterinin hayatta kalma şansı azaldığı bilinmektedir (73).

Gram negatif bakterilerin en önemli virülans faktörlerinden biri lipopolisakkarid yapısındaki endotoksindir. H.pylori'nin hücre duvarında yer alan lipopolisakkaritlerin (LPS) çok sayıda tekrarlayan özellikte yan zincirleri vardır. Hücre duvarının LPS'i grup antijenlerini, yan zincirleri ise tipe özgü antijenleri taşır. Bu LPS yapı gastrik mukozal reseptörler ve münin arasındaki ilişkiyi etkileyip gastrik mukoza örtüsünü bozar. Aynı zamanda hücre

membranındaki LPS'in proinflatuar özelliğe sahip olması sayesinde LPS'in Lipid A tabakası CD-14 'e bağlanabilir (74). H.pylori, fosfolipaz ve lipaz enzimleri ile mukozal lipid yapısını parçalayıp mukus tabakasının sindirimini ve çözünürlüğünü artırır (75).

H.pylori'nin nötrofilleri uyarma ve toplama özellikleri bakımından suşları arasında farklılık olduğu, özellikle duodenal ülserli olgularda izole edilen suşların nötrofilleri daha hızlı aktive ettiği gösterilmiştir (51, 76).

Bakterinin mukozaya tutunduğunda indüklenen Ice A geni peptik ülserli olgularda izole edilmiştir. Ice A1 ve Ice A2 olmak üzere iki alt grubu olan genin özellikle Ice A1 geninin peptik ülserle ilişkisi olduğu saptanmıştır (77). Bab A2 "kan grubu antijeni bağlayıcı protein" proteininin, duodenal ülser ve gastrik kanser ile ilişkili olduğu saptanmıştır (78). OipA "dış inflamatuvar protein" duodenal ülserle ilişkili bulunmuştur (79).

H.pylori gastritinde ülserojenik ajan olarak arttığı gösterilen "Platelet Aktive Edici Faktör" (PAF), fosfolipid mediatörüdür. Bu molekül parietal hücreler vasıtasıyla asit sekresyonunu artırır. H.Pylori'nin non-ülserojenik özelliği olan lizozomal PAF 'ı, PAF'a dönüştürmesi mukozal hasara sebep olur.

Yapılan çalışmalar sonucunda H.pylori'nin farklı suşlarının epitelde IL-8 üretimini indüklediğini ortaya koymuştur (80). Bilindiği gibi IL-8 güçlü bir kemotaktik faktör özelliği gösterir. Nötrofilleri aktive ederek mukozada akut inflamatuvar hücrelerin toplanmasına katkıda bulunur. H.pylori'nin nükleer faktör kapa B (NF-kB) transkripsiyon faktörünü aktive ederek IL-8 üretimini artırdığı gösterilmiştir (81). CagA ve Vac A ekspresyonu gösteren bakteri suşları daha fazla IL-8 artışına sebep olur. Bununla beraber IL-8 üretiminden sorumlu esas gen picB (diğer adıyla CagE) , Cag A geni üzerinde yer almaktadır (82).

2.4.3. İnflamatuvar Yanıt

H.pylori, invaziv olmayan bir bakteri olmasına rağmen çok fazla inflamatuvar ve immün yanıt oluşumuna yol açar. Bakteri epitel üzerinde mukus içinde yaşar. Bakteriyel kolonizasyon, virulans, konağın doğal ve kazanılmış immün yanıtı bakteri ile ilgili hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynar (83). Bakteriye karşı hem humoral hem hücresel düzeyde immün yanıt gelişir. Bakteriye karşı oluşturan inflamatuvar yanıtta önce bölgeye nötrofiller, ardından T, B lenfositleri, plazma hücreleri, makrofajlar gelir. Bakteri tarafından üretilen ısı şok proteini, üreaz, LPS gibi antijenik özellik gösteren birçok faktör lamina propria makrofajları tarafından alınıp T hücre aktivasyonuna yol açarlar (84). T hücre aktivasyonu ile

IL1, IL-6, TNF-alfa, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlar(85). İnflamatuvar sitokinler içinde en önemlisi IL-8 'dir. Aynı zamanda gastrik mukoza epitel yüzeyinde Klas II MHC ekspresyonu gerçekleşir. CD4, CD8 T lenfosit sayısında artış gözlenir (86). Bu sayede epitelyal hasar başlamış olur. H.pylori'ye karşı oluşan B hücre yanıtı (IgG, IgA antikoru üretilerek) gastroduodenal mukozada lokal veya sistemik olarak oluşabilir (87). Oluşan antikorlar tükürük, serum, idrarda saptanabilir. H.pylori infeksiyonunda oluşan antikorlar infeksiyonun eradikasyonuna yol açmazken, doku hasarını da tetikleyebilir. Genellikle IgG daha sensitiftir. Ancak IgA, H.pylori eradikasyonundan sonra daha hızlı düşer.

Farklı Th hücre tipleri farklı sitokin salınımı yaparak inflamasyonu başlatır. Th1 hücreler TNF-alfa ve IFN gama salınımı yaparak immun yanıt oluşturur. Th2 hücreler IL-4, IL-10, TGF-beta salınımı ile etkisini gösterir. H.pylori infeksiyonu sırasında T hücre yanıtının Th1 yönünde daha fazla ilerlediği gösterilmiştir (88). H.pylori ile infekte olan olguların tümünde hastalığın ortaya çıkmamasının konağa ait genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. IL-1 beta polimorfizmi infeksiyona inflamatuvar yanıtı, gastrik kanser riski gibi infeksiyon sürecindeki farklı klinik tabloların çeşitliliğine sebep olur (89).

Aktif infeksiyonda infekte dokuda mukus kaybı, hatta mukozal hücrelerde atrofi söz konusudur. H.pylori ile infekte duodenal ülserli olgularda gastrin düzeyi artmıştır. Gastrin stimülasyon testine ise artmış asit cevabı gözlenir (90). Eradikasyon tedavisi ile asit salgısı azalmakta, hipergastrineminin parietal hücre kitlesinde artışa sebep olması nedeniyle asit salgısının normale dönmesi bir yıl sürebilmektedir (94). Duodenal ülserli infekte kişilerde gastrin salgısının artmasının yanında somatostatin azalması görülmektedir (91,92).

H.pylori ile infekte olanların, infekte olmayanlarla karşılaştırıldığında HLA DR ve HLA-DQA1*0301 ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır (92). Bazı hastalarda gastrik parietal hücrelerin H/K ATP az enzimine karşı otoantikor gelişebilmektedir (93).

H.pylori suşları 2 grup altında incelenebilir:

1. Tip 1 (Ülserojenik Suşlar): Vac A ve Cag A genini içerir. Duodenal ülserli olgularda daha fazla izole edilir.
2. Tip 2 (Ülserojenik Olmayan Suşlar): Cag A ve Vac A geni içermezler. Peptik ülser hastalığı oluşturmazlar.

2.5. Helikobakter Piloni Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

HP tanısında kullanılan testlerden hiçbirisi tek başına %100 duyarlı veya özgül değildir (Tablo 5) (95,96). Hangi testin kullanılacağı maliyet, uygulanabilirlik, klinik durum, popülasyonda enfeksiyon prevalansı, pretest enfeksiyon olasılığı gibi faktörler göz önünde bulundurularak belirlenir. 2010 yılında Avrupa Helikobakter Çalışma Grubu HP enfeksiyonunun yönetimi açısından Maastricht IV/Floransa Konsensus Raporunu revize etti. HP enfeksiyonunun yönetimi şu şekilde olmalıdır:

Onaylanmış monoklonal test kullanıldığında dışkıda antijen testi ile üre nefes testi eşit doğruluktadır. Serolojik testlerin hepsi eşit değildir. Kullanılan serolojik testlerin doğruluğu değişken olduğundan serolojik test olarak sadece IgG kullanımı onaylanmıştır. IgG serolojisi yeni antimikrobiyal ve antisekretuar ilaç kullanımının düzenlenmesinde ya da ülser kanaması, atrofi ve gastrik malignitelerde kullanılır.

PPI ile tedavi edilen hastalarda:

- 1) Eğer mümkünse PPI kültür, histoloji, hızlı üreaz testi, üre nefes testi ya da gaita testi yapılmadan 2 hafta önce kesilmelidir.
- 2) Eğer mümkün değilse onaylanmış IgG serolojisi uygulanmalıdır.

HP antikorları supresyondan ve hatta eradikasyondan sonra aylarca kalacağından seroloji etkilenmeyen tek test olacaktır. İlk basamak tedavisinde klaritromisin içeren standart üçlü tedavi başlamadan önce klaritromisin direnci olan bir popülasyon/bölge için kültür yapmak ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin dikkate alınması önemlidir.

Ayrıca, başka bir sebeple endoskopi uygulanacaksa ve 2. basamak tedavi başarısızsa tüm bölgelerde kültür ve standart duyarlılık testleri yapılmalıdır. Eğer standart duyarlılık testi mümkün değilse gastrik biyopside HP ve klaritromisin/florokinolon direncini direkt saptayacak moleküler testler kullanılmalıdır.

Eğer gastrik biyopsi spesmeninde kültürde HP üretilecekse antibiyotik duyarlılık testi metronidazol içermelidir. Eğer klaritromisin için duyarlılık moleküler testlerle belirlenmişse ek olarak kültürde metronidazol direncinin belirlenmesi doğrulanmıştır. Temel mantık standart metronidazol duyarlılık testinin tekrarlanabilirliği yoktur ve herhangi bir moleküler alternatif yoktur (97).

Tablo 5: H. Pylori tanı yöntemlerinin karşılaştırılması

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Histopatoloji	93-98	95-98
Kültür	77-95	100
PCR	85-96	90-100
Hızlı Üreaz Testi	89-98	93-98
Üre Nefes Testi	90-95	90-95
Seroloji	88-95	86-95
Dışkı Antijen Testleri	90-94	98-99

HP tanısında kullanılan testler endoskopi işlemi uygulanıp uygulanmamasına göre 2 grupta incelenebilir:

1. İnvaziv Testler

2. Non-İnvaziv Testler

2.5.1. İnvaziv Testler

İnvaziv test yapıldığında doğru tanı için işlemde kullanılan malzemelerin dezenfekte edilmiş olması ve hastanın işlem öncesi en az 5-7 gün önce antibiyotik ve PPI'ın kesilmiş olması gereklidir (98).

2.5.1.1. Histoloji

HP daha az asit içermesinden dolayı midede özellikle antral bölgeye düzensiz yerleşme eğilimindedir. Bu yüzden biyopsi örneklerinin antrumdan alınması ve birden fazla sayıda olmasına dikkat edilmelidir. Antrumdan sonra korpuse yerleşim gösterebileceğinden dolayı korpus biyopsisi de alınmalıdır. Bakteri mukus içinde yüzey epiteline tutunmuş bir şekilde kriptin derinliklerinde yer alır. Biyopsi örnekleri formalin içine konmalıdır. Alınan biyopsi örneği Hematoksilen-eosin, Warthin Starry gümüşleme, akridin oranj veya modifiye giemsa ile boyanarak histopatolojik incelemesi yapılabilir. Histolojik değerlendirme gastrit dışında intestinal metaplazi veya MALT lenfoma gibi malign veya premalign lezyon varlığı açısından da fikir verebilmektedir (99).

Deneyimli patologlar tarafından değerlendirildiği takdirde histopatolojik tanı altın standart test olabilmektedir. İşlem öncesi PPI veya antibiyotik kullanım öyküsü, yetersiz sayıda ve uygun olmayan bölgeden biyopsinin alınması tanıda güçlükler sebeptir.

2.5.1.2. Hızlı Üreaz Testi

Endoskopi sırasında alınan biyopsi örneklerine uygulanabilen kolay, hızlı ve ucuz bir testtir. İlk geliştirilen test *Campylobacter like organism* (CLO) testidir ve hızlı üreaz testi için standard referans olarak gösterilmiştir (100). Testte alınan biyopsi örneği fenol kırmızısı ve üre içeren agar jel içine konur. Üreaz enzimi üreden amonyak ve bikarbonat oluşumuna sebep olur. Ortamdaki pH yükseldiği için renk değişikliği gözlenir. Biyopsi materyalindeki renk sarı-kahverengiden pembeye dönüşür. Pozitif sonuçların % 90' ı ilk yarım saatte ortaya çıkar. Kalan kısmı ise 24 saat içinde değerlendirilir. Testin sensitivitesi % 89-98, spesifisitesi % 93-98 civarındadır (95,96,101). Yanlış negatif sonuç yakın zamanda PPI, antibiyotik kullanımı veya biyopsi materyalinin yetersizliğinden kaynaklanabilir.

2.5.1.3. Kültür

HP tanısında kültür eğer üreme sağlanabilirse en özgül test olarak kabul edilmektedir. Kültür alındıktan sonra uygun taşıma ortamında laboratuvara iletilmeli ve en kısa sürede ekim yapılmalıdır. Ne kadar hızlı ekim yapılırsa üreme şansı o kadar artar. Alınan örnekler +4°C' de bekletilmelidir. Eğer ekimi hemen yapılamayacaksa -70°C' de saklanabilir ancak bu üreme ihtimalini %40 oranında azaltır.

HP mikroaerofilik bir bakteridir. Optimal üremesi 37°C'de, %10 CO₂, %5 O₂ varlığında olur. Kanlı zengin besiyerinde düzgün, pigmentsiz, 0,5 mm çapında koloniler oluşturur. HP in vivo ve in vitro oldukça yavaş üreyen bir bakteridir. Kültür altın standart yöntem olarak görülmesine rağmen bakterinin kültürde üretilmesinin zor olması ve pahalı olması nedeniyle daha az pozitif sonuç verir (95).

Brusella agar, Mueller Hinton gibi besiyerlerine %7-20 gibi taze kan eklenerek üremesi sağlanabilir. Vankomisin, polimiksin B, trimetoprim eklenmesi ile besiyerinde diğer mikroorganizmaların üremesi önlenmiş olur. Sikloheksimid, amfoterisin B eklenmesi ile de besiyerinde mantar üremesi engellenmiş olur (102). Besiyerinde 2-3 günde bakteri üremesi görülmeye başlar. Bu süre 10 güne kadar uzayabilir. Üreyen bakterilerde üreaz, katalaz, oksidaz pozitifliği tanı koydurucudur (98).

HP kültüründe yalancı negatif sonuç alma oranı yaklaşık olarak %5-10 civarındadır. Kültürün özgülüğü %100, duyarlılığı ise %77-95' tir (96,99,100). Kültürün en önemli kullanım alanı tedaviye dirençli olgularda antibiyotik duyarlılığını ortaya koymaktır (103). Ayrıca tedavi sonrası korpus ve antrumdan alınan biyopsi örneklerinin kültürü yapılarak eradikasyon açısından takip yapılabilir (104).

2.5.1.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

HP' nin tükrük, diş plağı, dışkı, mide sıvısı gibi farklı örneklerde varlığını göstermede, farklı suşlarının belirlenmesinde, spesifik virulans faktörlerinin belirlenmesinde, antibiyotik duyarlılığını saptamada, tedavi sonrası tekrarlayan infeksiyonların belirlenmesinde, kültürde üretilmeyen suşların gösterilmesinde kullanılmaktadır (105). Pahalı bir test olması nedeniyle daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Biyopsi materyali kontaminasyonundan etkilenmekte ve yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir.

2.5.2. Non-İnvaziv Testler

2.5.2.1. Üre Nefes Testi

Üre nefes testinde ürenin bakterinin üreaz enzimi tarafından hidrolize edilip karbondioksit (CO₂) ve amonyak açığa çıkarması esasına dayanır. Hem aktif infeksiyonun tanısında hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilen ucuz, kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren bir yöntemdir. Duyarlılığı %90-95, özgülüğü %90-95 olarak kabul edilmektedir (95,96,106). Bu testte iki tip karbon izotopu kullanılabilir. C13 veya C14 (radyoaktif karbon izotopu) içeren üre solüsyonu içirildikten 30 dakika sonra nefes örnekleri alınır. Eğer midede üreaz enzimi varsa üre parçalanır, amonyak ve bikarbonata dönüştürülür. Bikarbonat ise solunumla karbondioksit olarak solunum atılır. Toplanan nefes örnekleri ölçülür (104).

Kullanılan madde C14 ise sintilasyon sayacı ile, C13 ise kütle spektrometresi ile ölçüm yapılır. Bu test eradikasyon tedavisi sonrası uygulanabilecek en uygun test olarak kabul edilmektedir. C14 radyoaktif izotop olduğundan çocuklarda ve gebelerde kullanılmamasına dikkat edilmelidir (107). Yalancı negatif sonucun ekartasyonu açısından testin yapılmasından en az 4 hafta önce antibiyotik kullanımının ve en az 5 gün önce PPI kullanımının kesilmesi önerilmektedir (108).

2.5.2.2. Serolojik Testler

HP kronik bir enfeksiyondur. Hem lokal hem de sistemik immün yanıt oluşmasına sebep olur. Serolojik olarak en yaygın kullanılan yöntem ELISA ile antikor saptanmasıdır. Aglütinasyon, kompleman fiksasyon, western blot, immünfloresan gibi daha az kullanılan yöntemler de mevcuttur. Duyarlılığı 88-95 ve özgüllüğü % 86-95' tir (95,96,109). Serumda IgG ve IgA düzeyleri enfeksiyon süresince yüksek kalır. Takiplerde antikor titrelerinde düşme gözlenirse de IgG düzeyi hiçbir zaman negatifleşmez. Bu nedenle serolojik testler, tanıdan ziyade tarama testi olarak tercih edilir (110). Hastanın bakteri ile karşılaşmış olduğunu gösterir. Eradikasyonun değerlendirmesinde kullanılmazlar. Klinik uygulamada en çok kullanılan ELISA yöntemiyle IgG bakılmasıdır. Klavuzlar sadece IgG bakılmasını önermektedir (97,108).

Yapılmış birçok çalışmada serum IgA düzeyi bakılmasının IgG ile kıyaslandığında duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğunu göstermiştir (111). Serum IgM düzeyinin aktif hastalıkta kısa süreli yükselebilir ancak klinik kullanımda tercih edilmemektedir. Yaşlılarda, çocuklarda ve immünsüpresif kişilerde yeterli immün yanıt oluşamayacağından yanlış negatif sonuç alınabilir.

2.5.2.3. Gaita Antijen Testi

Gaita örneğinde HP antijeninin ELISA metodu ile saptanması esasına dayanan kolay, ucuz bir testtir. Monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılabilir. Monoklonal antikorların kullanıldığı ELISA testi en güvenilir olanıdır. Aktif enfeksiyonu gösteren bu testlerin duyarlılığı 90-94 ve özgüllüğü % 98-99' tür (95,96,112).

Eradikasyon tedavisinden sonra testin yapılması için PPI kesildikten sonra 4 hafta beklenilmelidir (113).

2.6. Helikobakter Piloni İle İlişkili Hastalıklar

2.6.1. Gastrit

İnflamasyonun eşlik ettiği mide mukoza hasarı gastrit olarak tanımlanmaktadır. HP akut ve kronik gastrit etyolojisinde rol oynamaktadır. Sağlıklı gönüllüler tarafından ağız yoluyla alınmasının ardından epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi semptomların gelişmesi ve yapılan mide biyopsisinde de akut inflamatuvar değişikliklerin gözlenmesi sonucu bakterinin akut enfeksiyona sebep olabileceği kanıtlanmıştır (114).

Akut infeksiyonun semptomsuz veya hafif semptomlarla seyretmesi nedeniyle ileri tetkik yapılmaması akut infeksiyonun yakalanma şansını azaltmaktadır. Endoskopik görünümü oldukça değişkenlik göstermektedir. Ciddi vakalarda lenfoma veya kanser görünümünü taklit edebilmektedir. Akut infeksiyonun erken döneminde antral bölge tutulur. Histolojik olarak nötrofilik infiltrasyonla karakterizedir. Hastalık ilerlerse küçük abseler, münin kaybı, foveolar hücre desküamasyonu gözlenir. Hem nötrofiller hem de bakterinin kendisi epitelin hasarlanmasında rol oynamaktadır. Tedavi edilmediği sürece kronik gastrite ilerlemektedir.

Kronik HP gastriti dünya nüfusunun üçte ikisinde görülmektedir. Kronik HP gastriti ile ilgili en önemli kaygı, peptik ülser gelişimi ve daha az sıklıkla rastlanılan MALT lenfoma ve mide kanseridir. Hem antrum hem de korpus tutulumu gözlenebilir. Yapılan çalışmalarda kronik HP gastritinde % 80 korpus ve antrum tutulumu, % 8' inde sadece antrum ve % 10' unda sadece korpus tutulumu saptanmıştır (115).

Önce gastrin salınımında artış ve somatostatin salınımında baskılanmaya sebep olup asit salınımının ciddi şekilde artmasına yol açar. İnflamasyonun devamında gastrin üreten G hücreleri ve asit üreten paryetal hücrelerde azalma gözlenir. Bu durumun neticesinde asit salınımındaki düşmeyi intestinal metaplazinin eşlik ettiği atrofi izler (116). Bu değişiklikler bakterinin midenin daha proksimal bölgesine ilerlemesine yardım ederek korpusa yerleşmesine sebep olur. DU'lerin, asit sekresyonunun azalmadığı, atrofinin eşlik etmediği daha çok antral yerleşimli HP infeksiyonuna sekonder gelişmesine karşın; gastrik ülser ve gastrik kanser diffüz gastrit, yaygın intestinal metaplazi ve hipoklorhidri zemininde meydana gelmektedir (117).

2.6.2. Duodenal Ülser

DU etyolojisinde birçok faktör rol oynar. Bunlar; asit sekresyonunda artma, mukozal direncin azalması, mide boşalmasında hızlılık, genetik, çevresel faktörler (stres, sigara, NSAİİ, HP vs.) ve birlikte bulunan kronik hastalıklar olarak sayılabilir. DU'lu olguların %95'inde HP saptanmıştır (118). HP'ye bağlı ülser oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik HP infeksiyonu özellikle DU etyolojisinde, gastrin salınımını artırarak bazal ve uyarılmış asit salgısını artırır. Eradikasyon tedavisinin ardından bir ay sonra asit salınımı %50 azalır ve yaklaşık bir yıl sonra da normale döner (119).

Duodenal mukozanın aşırı miktarda asite maruz kalması nedeniyle ilk kısmında meydana gelen gastrik metaplazi sonucu HP kolonizasyonu için uygun bir ortam oluşması duodenit,

duodenit de ülser gelişmesini kolaylaştırır. Ayrıca duodenal bikarbonat sekresyonunu da azaltarak artmış asite karşı mukozal korumanın yetersiz kalmasına sebep olur. HP invaziv olmayan bir bakteri olmasına rağmen DU gelişmesine sebep olabilecek IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa gibi birçok inflamatuvar sitokin salınımına sebep olur (119).

2.6.3.Gastrik Ülser

Gastrik ülser patogeneğinde, DU'e göre HP dışındaki faktörlerin daha fazla rol oynadığı kabul edilir. Bununla birlikte gastrik ülserlerin %58-94' ünde HP tespit edilmektedir. HP'nin gastrik ülsere nasıl neden olduğunun mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. HP'nin yol açtığı gastrik atrofi ülsere zemin hazırlar. HP, salgılattığı PAF aracılığıyla arteriyel tromboza yol açıp iskemik hasar oluşturmak suretiyle de ülsere yol açıyor olabilir. Başka bir nedenin bulunmadığı durumlarda HP pozitif olan bir gastrik ülserin HP' nin eradikasyonu sonucunda rekürrensının büyük oranda azaldığının gösterilmesi, HP'nin gastrik ülser etyolojisinde yeri olduğunu gösteren bir kanıt sayılabilir (120).

2.6.4.Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi; epigastrik ağrı, şişkinlik, erken doyma gibi dispeptik semptomlarla beraber endoskopide ülser, malignite olmaması durumudur. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojide suçlanan faktörlerden biri de HP enfeksiyonu olmasına rağmen fonksiyonel dispepsi ile HP enfeksiyonu arasındaki ilişki halen tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda eradikasyon tedavisinin yararları gösterilmiştir (121-123). Ancak birçok çalışmada da faydası gösterilememiştir (124-127).

2.6.5.Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)

Batı toplumlarında yapılmış epidemiyolojik çalışmalara göre HP prevalansı azaldıkça GÖRH ve özofagus adenokanser oranında artış olduğu gözlenmiştir (128). Birçok çalışmada HP pozitif olanlarda GÖRH daha az görüldüğü, görüldüğünde de HP negatiflerle kıyaslandığında özofajitin daha hafif seyrettiği saptanmıştır (129,130). Ayrıca Labenz ve Maltfertheiner tarafından hazırlanan bir derlemede, HP'nin GÖRH'e karşı koruduğu ileri sürülmüştür (131). Bu iddia epidemiyolojik verilere, fizyopatolojik düşüncelere ve duodenum ülseri bulunan hastalarda HP eradikasyonundan sonra GÖRH artış gösterdiği şeklindeki gözlemlere dayandırılmaktadır (132).

2.6.6. Gastrik Kanser

Gastrik kanser için risk faktörü olan intestinal metaplazi ve atrofik gastrit HP ile kesin ilişkilidir. Bu durum HP'nin gastrik kanser etyolojisindeki yerini ve önemini açıklamaktadır. HP infeksiyonunun antrum ve korpusla sınırlı olması sebebiyle antral korpusa ait gastrik adenokarsinomların etyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Kardiya kanserleriyle ilişkisi yoktur. Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre HP varlığında gastrik kanser riski 4-6 kat artmaktadır. 60'lı yaşlara gelindiğinde CagA geni ile gastrik kanser birlikteliği %60'ları bulmaktadır. Bu nedenle HP, Temmuz 1994'te toplanan "International Agency for Research on Cancer Group of the World Health Organization,, tarafından Grup 1 (kesin) insan karsinojeni olarak tanımlanmıştır (133).

2.6.7. MALT Lenfoma

MALT lenfoma ve HP arasındaki ilişki ilk defa 1988 yılında gösterilmiştir. Normalde mide mukozasında lenfoid doku bulunmaz. Midedeki lenfoid doku oluşumuna kronik HP infeksiyonunun sebep olduğu sürekli antijen stimülasyonunun neden olduğu düşünülmektedir (134). Zaman içinde bu hücrelerde oluşan genetik hasar sonucu mide lenfoması gelişebilmektedir. Gastrik MALT lenfoması tipik olarak düşük dereceli B hücreli lenfomadır. Düşük dereceli MALT lenfomalar genellikle iyi seyirlidir. Ancak yüksek dereceli transformasyona ilerleyebilir. Her HP gastriti olanda lenfoma gelişmez. Bundan dolayı lenfoma gelişmesinde çevresel, genetik ve mikrobiyal faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. HP'nin bazı suşları Cag A proteini eksprese eder. Bu proteini salan suşların agresif olduğu, intestinal metaplazi ve atrofiyi uyardıkları gösterilmiştir. MALT lenfomalı hastalarda anti Cag A antikorları bulunması, bu antikorların gastrik maltoma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (135). Fakat diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiş ve Cag A'nın rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (136).

HP negatif mide lenfomalarına nadiren rastlanmakta olup, bunlarda patogeneizde tanımlanan diğer bir ajan Helikobakter heilmannii'dir. Yapılan bir çalışmada mevcut ajanla infekte beş vakada yapılan eradikasyon ile histolojik tam remisyon elde edilmiş, iki yıllık takipte reinfeksiyon ve lenfomaya rastlanmamıştır (137).

Mide MALT lenfomalarında tedavi; HP eradikasyonu, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedavileri içermektedir.

2.6.8. H. Pylori ve Mide Dışı Hastalıklar

H. pylori'nin diğer hastalıklarla ilişkisine yönelik yapılmış pek çok çalışma olmakla birlikte, kesin kanıtlar bulunamamıştır. Koroner kalp hastalığı, demir eksikliği anemisi, B12 vitamin eksikliği, pernisiyöz anemi, oto-immün trombositopeni, ürtiker, skleroderma, rozasea, Raynaud fenomeni, migren, gıda allerjisi, diabetes mellitus, tiroidit H. pylori ile ilişkili olduğu ileri sürülen, ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamış hastalıklardır (138,139).

2.7. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Tedavi

H. pylori enfeksiyonu, gastrit, gastroduodenal ülser, gastrik adenokarsinom ve mukoza ilişkili doku lenfomasının (MALT) primer sebebidir. Maastricht III konsensus raporu, H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde ilk seçenek olarak 7-14 gün PPI-klaritromisin-amoksisilin veya metronidazol tedavisini önermektedir (140).

Tablo 6: H. pylori tedavisinin kesin endikasyonları

Peptik ülser hastalığı-duodenum ve mide ülseri, aktif veya değil, komplike ülser dahil
Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma)
Atrofik gastrit
Mide kanserinde rezeksiyon sonrası
Birinci derece yakınında mide kanseri olanlar
Hastanın tedaviyi istemesi

H. pylori eradikasyon tedavisinin verilmesinin önerildiği durumlar;

- İdiyopatik trombositopenik purpura
- Açıklanamayan demir eksikliği anemisi
- GÖRH (Gastroözofageal reflü hastalığı) (uzun süreli PPI tedavisi planlanıyorsa)
- Gastrointestinal toksisite açısından yüksek riskli grupta yer alan NSAİİ (nonsteroid antiinflatuvar ilaç) kullanıcıları
- Ülkemizde araştırılmamış dispepsi ve fonksiyonel dispepsi tedavisinde; etkinliği yeteri kadar gösterilemediği için ve etkili bir şema olmadığı için, seçilmiş özellikli vakalar ve klinik araştırmalar için H. pylori eradikasyonu verilebilir.

2006 yılında İtalyan Çalışma grubu *H. pylori* enfeksiyon tanısı ve tedavisi ile ilgili rehber oluşturdu ve yayınlanan rapora göre; *H. pylori* enfeksiyonunun kesin olan eradikasyon endikasyonları dışında kimlere tedavi verilmesi gerektiği belirlendi. *H. pylori* ile non-ülser dispepsi arasında ilişki net olmamakla birlikte karşılaştırmalı yapılmış 2 çalışmaya göre, enfeksiyon tedavisinin belirgin faydası olduğu görülmüş olup, eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (141). *H. pylori* ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) arasında ise ters bir ilişki olduğu ve bazı epidemiyolojik çalışmalarla enfeksiyonun prevalansının GÖRH olanlarda kontrol grubundan daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak genel olarak kabul edilen görüş, *H. pylori* ile GÖRH, birbirinden bağımsız durumlar olduğudur (142,143).

Son yıllarda birçok çalışma, *H. pylori* ile NSAİİ gastroduodenal mukoza üzerindeki zararları arasındaki ilişkiyi kabul etmekte olup, 3 aydan uzun süre NSAİİ kullanacak olan hastalarda *H. pylori* eradikasyonun verilmesi önerilmektedir. *H. pylori* eradikasyonunun, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve düşük dereceli displazinin gerilemesini indüklediği çalışmalarla gösterilmiştir (144). *H. pylori* enfeksiyonunu özellikle de CagA (+) tiplerinin kardiya dışı gastrik kanser için başlıca risk faktörü olduğu düşünülmekte olup, bakteri eradikasyonunun gastrik kanser gelişim riskini azalttığı kabul edilmektedir.

H. pylori enfeksiyonu, iskemik kalp hastalıkları, Reyno fenomeni, Sjögren sendronu, Henoch-Schönlein purpurası, otoimmün tiroidit, kronik idiyopatik ürtiker, rosea, alopesi areata gibi GIS dışı bazı hastalıklara da sebep olmaktadır. Aynı zamanda idiyopatik trombositopenik purpura ve demir eksikliği anemisine de yol açmaktadır ki, bu iki tabloyu yapabilecek sebeplerin hepsi ekarte edildikten sonra, *H. pylori* eradikasyonu önerilmektedir (145,146).

Eradikasyon tedavisi ile duodenal ve mide ülserlerinin tekrarlamasının ve komplikasyonlarının önlenbildiği ve hastalığın tamamen tedavi olabileceği kabul edilmektedir. *H. pylori* eradikasyon tedavisinin amacı; mikroorganizmanın duodenum ve mideden tamamen temizlenmesi ve tedaviden 4-8 hafta sonra yapılan testlerde mikroorganizmanın saptanamamasıdır. *Helicobacter pylori*'nin tedavisi diğer mikroorganizmaların tedavisine oranla her zaman daha güç olmuştur. Bakterinin mukus tabakasının altında mide mukozasına yapışarak yerleşmesi, bu bölgeye mukozal kan akımından antibiyotiklerin geçişini sınırlamaktadır. Ayrıca bakterinin kullanılan antibiyotiklere karşı çok hızlı direnç geliştirebilmesi tedaviyi zorlaştıran diğer bir faktördür (147).

H. pylori tedavisi hekimleri hala zorlamaktadır ve enfeksiyonu ortadan kaldıracabilecek kesin bir ilk basamak tedavisi yoktur. Çok geniş çaplı iki meta-analiz çalışması, 7-14 günlük 3'lü tedavinin eradikasyon başarısızlığının %20-25'lere yükseldiğini göstermiştir (148,149). Bu rejimin etkinliği tüm dünyada azalmaktadır. Bazı ülkelerde başarı oranları %45-60'lara kadar düşmüştür (150,151). Bu durum daha çok antibiyotiklere karşı özellikle de klaritromisine karşı olan bakteriyel direnç dayanmaktadır (152). Klaritromisin direnci, standart 3'lü tedavinin başarı oranlarını ortalama %18-44 oranında düşürmektedir. Bundan dolayı, H. pylori tedavi rehberlerinde ikinci basamak ve kurtarıcı tedaviler önerilmektedir (152,153).

2000 yılında, H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde eradikasyon oranları yüksek olan 10 günlük ardışık tedavi protokolü tasarlanmıştır (154). Ardışık tedavi, 5 gün PPI + Amoksisilin 1g. günde 2 kere ve sonraki 5 gün, PPI + klaritromisin 500 mg + tinidazol 500 mg günde 2 kere alınmasını içermektedir.

2.7.1. Tedavi şemaları

H. pylori eradikasyon tedavisi başlanmadan önce hastanın daha önce H. pylori'ye yönelik aldığı tedaviler gözden geçirilmelidir. Mutlaka H. pylori eradikasyon tedavisi alması gerekmeyen hastalarda bir kez tedavi verilip başarı sağlanamadıysa ısrarcı olunmamalıdır ve aynı kombinasyonlar tekrar uygulanmamalıdır. Hastalar tedavi şeması ve olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli, hastanın tedaviye uyumunun yüksek olması sağlanmalıdır.

a. H. pylori tedavisinde klasik 3'lü tedavinin (PPI, Klaritromisin ve Amoksisilin) etkinliği günümüzde kabul edilemez düzeyde azalmıştır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, ülkemizde 1996-2005 yılları arasında yapılmış klasik 3'lü eradikasyon tedavisi ile ilgili çalışmaların sonuçları derlenmiş ve bu tedavinin başarı oranının son yıllarda %60' lara düştüğü görülmüştür (155).

b. Bizmutlu 4'lü tedavi (Tetrasiklin (500 mg, günde 4 kere, 14 gün), Metronidazol (500 mg günde 2 kere, 14 gün), Bismuth subsitrat (300 mg, günde 4 kere, 14 gün), Proton pompa inhibitörü (pantoprazol) (40 mg, günde 2 kere,14 gün)) standart tedaviden daha iyidir, fakat uyum sorunu vardır. Bu konudaki bir çalışmada, ülser dışı dispepsili hastalarda H.pylori eradikasyonunda ilk sırada verilen bizmutlu 4'lü tedavinin başarısı, klasik 3'lü tedaviye göre anlamlı olarak yüksek(ITT analizine göre %70,%57) bulunmuştur (156).

c. Ardışık ve konkomitant tedaviler (5-7 gün süreyle Amoksisilin (1000 mg, günde 2 kere), pantoprazol (40 mg, günde 2 kere) ve ardından 5-7 gün süreyle Klaritromisin (500 mg, günde

2 kere) + Metronidazol (500 mg, günde 2 kere) + pantoprazol (40 mg, günde 2 kere) ümit vericidir ancak yeni çalışmalarla desteklenmeleri gerekmektedir.

d. Yeni antibiyotiklerin (özellikle levofloksasin ve furazolidin) ve tedavi şekillerinin etkinliği araştırılmaya devam edilmelidir.

e. Rifabutin, tüberkülozun hala ciddi bir sağlık sorunu olamaya devam ettiği ülkemizde H. pylori eradikasyon tedavisinde yer almamalıdır.

2.7.2. Helicobacter Pylori Eradikasyonunda Kullanılan İlaçlar

2.7.2.1. H2 reseptör antagonistleri

H2 reseptör antagonistleri (cimetidine, ranitidine, famotidine) peptik ülser tedavisinde standart olarak ilk tedavi seçeneği olup, kısa zamanda semptomatik iyileşme sağlar. H2 reseptör antagonistleri selektif ve kompetitif olarak histaminin H2 reseptörüne bağlanmasına engel olarak parietal hücrelerden asit salınımına engel olur. Hastaların %90'dan fazlasında sekiz hafta içinde ülserin iyileşmesi sağlanmaktadır ancak in vivo koşullarda H2 reseptör antagonistlerinin H. pylori üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Ayrıca mukoza koruyucu ajanların da (prostoglandinler, sukralfat) midede H. pylori kolonizasyonu üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

2.7.2.2. Proton pompa inhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol) midede parietal hücrelere ait proton pompasını geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek, etkili ve uzun süreli asit supresyonu sağlar. İlaç ağızdan alındıktan sonra 2-4 saat içinde plazmada tepe konsantrasyona ulaşır ve kullanıma başladıktan sonraki günler içinde ilacın biyoyararlanımı artar. İlaç mide asidinden etkilendiği için pH'nın 6'nın üzerinde olduğu ortamda etkili hale gelecek şekilde enterik kaplı formda üretilmektedir. İlaç kesildikten sonra mide asidinin normale dönmesi için bir sürenin geçmesi (3-7 gün) gerekmektedir.

Proton pompa inhibitörlerinin H. pyloriyi etkileme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu grup ilacın invivo antibakteriyel aktivite özellikleri gösterilmiştir. Daha da önemlisi mide asit sekresyonunu inhibe ederek asite hassas antibiyotiklerin özellikle klaritromisinin etkinliğini artırabilmektedir (157). Bu etkileri nedeniyle PPI'lerinin, enfeksiyonun tedavisinde

kullanılacak antibiyotiğin süresini ve sayısını oldukça kısalttıkları bildirilmiştir (158). Ayrıca hastanın yakınmalarının PPI kullanımı ile daha kısa sürede geçmesi ilaçların kullanım oranlarında belirgin artışa neden olmuştur. Proton pompa inhibitörlerinin çok ciddi yan etkileri bildirilmemiştir. Omeprazolün baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı gibi yan etkileri kendi kendini sınırlayabilen yan etkilerdir. Proton pompa inhibitörleri, polimorfik sitokrom p-450 sistemleri ile metabolizma olmaktadır. Warfarin, diazepam, fenitoinin ilaç etkileşimine neden olabileceği bildirilse de bugüne kadar hiç saptanmamıştır.

2.7.2.3. Bizmut

Bizmut tuzları, peptik ülser hastalığında 100 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. Bizmut tuzlarının etki mekanizması tam olarak bilinmiyorsa da antibakteriyel özelliklere sahip oldukları, bakteri tarafından salınan enzimleri inhibe ederek ve bakterinin dış membranına hasar vererek etki gösterdikleri ileri sürülmektedir. Kolloidal bizmut mide mucusuna bağlanarak hasarlı mide mukozasında hidrojen difüzyonuna engel olur ve lokal prostoglandin E2'yi artırırken, LTC4 ve pepsin konsantrasyonlarını azaltır. Erişkinlerde bizmut genellikle iki antibiyotik ile kombine edilir (159). Özellikle uzun süre yüksek doz kullanımı ile ilgili ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği geliştiği erişkinlerde bildirilmiştir.

2.7.2.4. Antibiyotikler

H.pylori eradikasyon tedavisinde en çok kullanılan antibiyotikler; amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin, levofloksasin ve metronidazoldür. Özellikle klaritromisin ve amoksisilin in vitro olarak H. pylori'ye karşı etkili olan antibiyotiklerdir. Tek başlarına kullanıldıklarında bile diğer antibiyotiklerden daha yüksek oranda eradikasyon sağladıkları gösterilmiştir (159). Metronidazol de mide sıvısına aktif olarak sekrete edilen ve H. pylori'ye etkili bir ilaçtır. Etkisinin pH'dan bağımsız olması önemli bir özelliğidir. Bazı antibiyotikler tek kullanıldığında eradikasyon oranı çok düşükken, kombinasyonun sağladığı etki ile başarının arttığı bildirilmiştir. Günümüzde H. pylori tedavisinde; ilaçların hem mukozaya geçişindeki güçlükler hem de direnç sorunu nedeniyle tek bir antibiyotiğin yeterli olmadığı, birden çok sayıda ilacın birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi ile hedef eradikasyon olasılığını artırırken, antibiyotiğe direnç gelişme riskini de en aza indirmektir. H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde Maasricht III Konsensus raporu, PPI, Klaritromisin-Amoksisilin veya Metronidazol 7-14 gün tedavisini ilk seçenek olarak önermektedir. Genel kural olarak diğer enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde de olduğu gibi, %90'dan fazla eradikasyon oranı hedeflenmişken, birçok geniş klinik çalışmalar da ortaya

koymuş ki, standart üçlü tedavinin eradikasyon oranları %80 altındadır. Bazı Avrupa ülkelerinde bu oran %25-60'lara kadar düşmektedir. Tedavinin etkinliğindeki bu düşüş oranlarının sebebi kesin olmamakla birlikte klaritromisin dirençli H. pylori türlerinin insidansındaki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.7.3. Tedavi Basamakları

2.7.3.1. İlk Basamak Tedavi

Eradikasyon başarısızlığının temel sebepleri; antibiyotik direnci, kompliyans bozukluğu, PPI hızlı metabolize olmasıdır. Standart 3'lü tedavide klaritromisin direnci eradikasyon başarısızlığının temel sebebidir. 20 çalışmayı kapsayan 1975 hastanın verileri sonucunda, standart 3'lü tedavi uygulanan hastalarda, klaritromisin duyarlılığı olanlarda eradikasyon %88 iken, direnci saptananlarda %18'lerde olarak tespit edilmiş. Klaritromisin direnci %10'un altında olan ülkelerde (Hollanda, İsveç, İrlanda, Almanya, Malezya) standart tedavi ile başarı oranları %90 üzerinde olarak belirtilmiştir. Klaritromisin direnci %20 den fazla olan ülkelere (İspanya, Türkiye, İtalya, Alaska, Çin, Japonya) ise bu oran %85 altına düşmektedir (160).

10 günlük ardışık tedavi sonucunda %90-94'lere ulaşan eradikasyon oranları, birçok çalışma ile gösterilmiştir. Tedavi şeması, 5 gün PPI + Amoksisilin takiben 5 gün PPI + Klaritromisin + Metronidazolden oluşmaktadır. 3271 hastanın alındığı 13 çalışmanın verilerinden elde edilen sonuca göre ardışık tedavi ile eradikasyon oranlarında %12 den fazla bir artış söz konusudur (161).

Diğer bir ilk basamak tedavi protokolü; PPI + Amoksisilin + Klaritromisin + Metronidazol 10 günlük şeklinde olup, %90 lara varan başarı oranları söz konusudur.

Maastricht III Konsensus raporu ve Asya-Pasifik Konsensus rehberine göre ilk seçenek olarak düşünülebilecek bir diğer tedavi protokolü de bizmut içeren 4'lü tedavidir. 100 hastadan fazla hasta ile yapılan 2 çalışmada bu tedavi protokolünün başarı oranları %90'ın üzerinde saptanmıştır (162,163).

2.7.3.2. İkinci Basamak Tedavi

Maastricht III Konsensus raporu; bizmut, PPI, metronidazol ve tetrasiklinden oluşan 4'lü tedaviyi ikinci basamak tedavi olarak önermektedir (153). PPI günde 2 kere, koloidal bizmut 120 mg günde 4 kere, tetrasiklin 500 mg günde 4 kere ve metronidazol 500 mg günde 2 kere, 2 haftalık kullanımı 1 haftalık kullanımından daha etkili bulunmuştur (%83-%65).

Levofloksasin temelli 3 'lü tedavi (levofloksasin + amoksisilin + PPI) diğer bir ikinci basamak tedavi protokolünü oluşturmaktadır. Bir metaanaliz sonuçlarına göre, 10 günlük levofloksasin temelli 3'lü tedavinin, 7 günlük bizmut temelli 4'lü tedaviden daha yüksek eradikasyon oranlarına sahip olduğu görülmüştür (164).

2.7.3.3. Üçüncü Basamak Tedavi

Maastricht III Konsensus raporu, üçüncü basamak tedavi rejimi için antibiyotik seçmek için antimikrobiyal duyarlılıklı bakteriyel kültür çalışılmasını önermektedir (153). Cammorata ve arkadaşları 2 eradikasyon protokolüne dirençli olan 94 hastada H. pylori izolatlarını analiz etmişler. 94 (%100)'ünde metronidazol, 89 (%95) klaritromisin, 29 (%31) levofloksasin ve 5 (%5)'inde tetrasiklin direnci saptanmış. Amoksisiline karşı hiçbir hastada direnç bulunmamış. Kültür rehber alınarak tedavi edilen hastaların %90'ında H. pylori eradikasyonu sağlanmış.

Rabeprazol 20 mg 2x1 + bizmut subsirat 300 mg 4x1 + amoksisilin 500 mg 4x1 + levofloksasin 500 mg 4x1 den oluşan dörtlü tedavi 10 gün boyunca kullanan standart üçlü ve dörtlü tedaviye cevapsız hastalarda cevap oranı %84 olarak bulunmuş.

Antitübertüloz ajan olan rifabutin PPI ve amoksisilin ile 10-14 gün kombinasyonu da üçüncü basamak tedavi protokolü olabilir. Fakat mycobacterium tuberculosisin rifabutine dirençli türlerini doğurabilir. Bu nedenle Rifabutin, tüberkülozun hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam ettiği ülkemizde H. pylori eradikasyon tedavisinde yer almamalıdır.

Furazolidon temelli tedavi şeması, refrakter H. pylori infeksiyonunda kullanılabilecek yararlı bir alternatif tedavi seçeneğidir.

Tablo 7'de H. pylori enfeksiyonunun eradikasyonu için kullanılması önerilen tedavi rejimleri basamak basamak gösterilmiştir.

Tablo 7: H. Pylori tedavisinde önerilen rejimler

Tedavi	Rejim
İlk basamak tedavi	
Standart üçlü	PPI (2x1),Klaritromisin (500 mg 2x1),Amoksisilin (1g 2x1) 7-14 gün
Ardışık tedavi	5 gün PPI (2x1)+Amoksisilin(1g 2x1), takiben 5 gün PPI (2x1)+ Klaritromisin(500 mg2x1)+Metronidazol (500 mg 2x1)
Konkomitan tedavi	PPI (2x1),Klaritromisin (500 mg 2x1),Amoksisilin (1g 2x1) Metronidazol (500 mg 2x1) 7-10 gün
Hibrid tedavi	7 gün PPI (2x1)+Amoksisilin(1g 2x1), takiben 7 gün PPI(2x1)+ Amoksisilin(1g 2x1)+ Klaritromisin(500 mg2x1)+Metronidazol(2x1)
Bizmutlu dörtlü tedavi	PPI (2x1), Bizmut (4x1), Tetrasiklin (500 mg 4x1), Metronidazol (500mg 2x1) 10-14 gün
İkinci basamak tedavi	
Bizmutlu dörtlü tedavi	PPI (2x1), Bizmut (4x1), Tetrasiklin (500 mg 4x1), Metronidazol (500mg 2x1) 10-14 gün
Levofloksasinli tedavi	PPI (2x1), Levofloksasin (500 mg 4x1), Amoksisilin (1g 2x1) 10 gün
Üçüncü basamak tedavi	
Kültür rehberliğinde tedavi	10 günlük dörtlü tedavi; PPI(2x1), Bizmut(4x1) + antibiyotik duyarlılığına göre seçilmiş 2 antibiyotik
Levofloksasinli 4'lü tedavi	PPI (2x1), Bizmut (4x1), Levofloksasin (500 mg 4x1), Amoksisilin (1g 2x1) 10 gün
Rifabutinli tedavi	PPI (2x1), Rifabutin (150 mg2x1), Amoksisiln(1 g 2x1) 14 gün
Furazolidon temelli tedavi	PPI(2x1), Bizmut (240 mg 2x1); Furazolidon (200 mg 2x1), Tetrasiklin (1g 2x1)

2.7.4. Tedavi Başarısızlığı

H.pylori birlikteliği olan peptik ülser ve diğer mide ile ilgili rahatsızlıkların tedavisinde en önemli adım, H. pylori'yi mide ve duodenal mukozadan eradike etmektir (165). H. pylorinin midedeki yaşam kabiliyeti ve etkili tedavi için birçok ilaç kullanım gerekliliği tedaviyi zorlaştırmaktadır. Tedaviye cevap vermeyen hastaların belirgin oranında, tedavi başarısızlığı ileri yaş, sigara kullanımı, yüksek intragastrik bakteriyel yük, bakteriyel genotip, PPI metabolizması ile ilgili konağın sitokrom P450 izoenzim polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur. Enfeksiyonun başarılı bir şekilde eradike olmasında, tedaviye uyum da önemli dir ki hastanın eğitimi ile sağlanabilmektedir.

Huang ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, üçlü tedavinin etkinliği H. pylori'ye bağlı peptik ülser hastalarında, ülser dışı dispepsili hastalara kıyasla daha iyi bulunmuş. Bu çalışmada, eradikasyon oranlarında %15 lik bir fark raporlanmıştır. Bu sonucun, H. pylori genotipi (CagA (+) veya peptik ülser hastalığında sitotoksik suşlar ve CagA (-) veya nonsitotoksik, nonülser dispepsi yapan suşlar) ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

İtalya'da yapılmış çalışmalar sonucunda elde edilmiş hipoteze göre, H. pylori eradikasyonunda CagA geni gerçek bir belirleyicidir (166-168). Daha önce yapılmış olan çalışmalar göstermiş ki, ardışık tedavi CagA(+) ve (-) bakterileri eşit şekilde etkilemektedir (166). Üçlü tedavinin süresinin uzamasının da tedavi başarısızlığı ile ilgili olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiş (166,167). Üçlü tedavinin süresinin 10 gün olmasının eradikasyon oranlarını bir miktar arttırdığı görülmüştür (166).

Fakat diğer enfeksiyonlarda da olduğu gibi tedavi başarısızlığının en önemli sebebi, antibiyotik direncidir. Daha çok makrolit ve 5-nitroimidazole karşı direncin varlığı, tedavi başarısızlığını etkileyen önemli sebeplerdir(165-168). Antibiyotiklerin çok sık kullanımı, H. pylori'nin antibiyotik direnç prevalansının dünya genelinde arştı ile sonuçlanmıştır. Kuzey Avrupa'da metronidazol dirençli suşlar %11-70'lere ve klaritromisin dirençli suşlar da %15'lere kadar artmıştır.

Başka bir metaanaliz sonucuna göre, makrolit direncinin varlığı tedavi oranlarını %20-55 ve nitroimidazol direncinin varlığı da %25-50'lere düşürmektedir (169). Ardışık tedavide olduğu gibi, kısa dönem ikili tedavi (PPI+amoksisilin), H.pylori'yi %50 oranında eradike eder ve bakteriyel yükteki bu azalma sonra uygulanan kısa dönem üçlü tedavinin cevabını arttırır. Aynı zamanda amoksisilin, bakteri hücre duvarını yıkarak, makrolitlerin hücre içine

difüzyonunu arttırır (166). Amoksisiline direnç çok nadirdir ve invivo olarak henüz gösterilmemiştir. Amoksisilini takip eden tedavi rejimlerinin, klaritromisin dirençli türlerin oluşmasını önlediği saptanmıştır. Klaritromisin direnci de, CagA durumunda bağımsız olarak üçlü tedavi başarısızlığının en güçlü nedeni olarak belirtilmektedir (166).

2.8. Vitamin B12

2.8.1. Vitamin B12'nin Genel Özellikleri

Vitamin B12 DNA sentezinde önemli bir koenzim ve kofaktör olarak görev yapar ve normal hematopoezin sürdürülmesi ve sinir sisteminin devamlılığı için gereklidir (170).

1925 yılında demir eksikliği olan köpeklerin besinlerine karaciğer eklenmesinin kan hücrelerinin oluşumuna yardımcı olduğu bulunmuştur. Bir yıl sonra ilk kez kırmızı kan hücrelerinin oluşumunu etkileyen bir hastalık olan pernisiyöz aneminin (PA) (Addison-Biermer hastalığı) diyetle karaciğer alınması ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği saptanmıştır. Sekiz yıl sonra, anemiye karşı karaciğer tedavisindeki çalışmalar tıp ve fizyoloji dallarında nobel ödülü kazanmıştır (171).

1930' larda normal olarak mide sıvısında yer alan intrinsik faktör (IF) bulunmuştur ve bu maddenin şiddetli anemisi olan hastaların midesinde bulunmadığı saptanmıştır. Bu hastalara düzenli olarak karaciğer yedirildiğinde iyileşme görüldüğünden IF'ün hayvanların karaciğerlerinde bulunduğunu söylemişlerdir. 1948-1949'da yapılan çalışmalar ile sığır karaciğerinden kırmızı kristalize saf vitamin B12 elde edilmiş ve tanımlanmıştır. 1955 yılında da vitamin B12'nin kristal yapısı x ışını kristallografisi kullanılarak gösterilmiştir. Bu çalışma 1964 yılında nobel kimya ödülünü kazanmıştır (171,172).

Vitamin B12 suda çözünen 8 adet B grubu vitamininden birisi olup ayrıca yapısında metal atomu ihtiva eden tek vitamindir (174). B12 vitamini jenerik ismini taşıyan, bir grup fizyolojik olarak aktif bileşik kobalt atomu içermesinden dolayı kimyasal olarak kobalamin veya korrinoidler olarak sınıflandırılırlar (173-176).

B12 vitamini merkezde yer alan kobalt atomunu çevreleyen tetrapirrol (A,B,C,D) halkalarından ve kobalt atomuna bağlı yan zincirlerden oluşmuştur (175,177,178). Kobalt ve diğer yan zincirler olmadan kobalamin tetrapirrol halkasına korrin halkası adı verilir. Kobalt, korrin halka sistemiyle yapıya bağlanmıştır. Bu yapı Hem'de bulunan porfirin halkasına benzer (179,180). Fakat korrin yapısında, dört pirrol halkasından iki tanesi (A ve D) arasında

metilen köprüsü yerine doğrudan doğruya birbirlerine bağlı olmasıyla Hem'den farklılık gösterir (181).

Korrin halkasının beta ligantında bulunan kobalta değişik R gruplarının bağlanmasıyla çeşitli vitamin B12 formları oluşmaktadır. Metil (-CH₃) grubu bağlanırsa metilkobalamin, 5'deoksiadenozin grubu bağlanırsa deoksiadenozilkobalamin, hidroksil (-OH-) grubu bağlanırsa hidroksikobalamin, su (- H₂O) bağlanırsa aquakobalamin, glutatyonil (-GS) grubu bağlanırsa glutatyonilkobalamin, siyanid (-CN) grubu bağlanırsa siyanokobalamin olarak adlandırılırlar (175,180,182).

Kimyasal olarak B12 vitamini siyanokobalamin anlamına gelir. Farmakolojik bir terim olarak insanlarda aktif olan tüm kobamidler B12 vitamini olarak adlandırılır. Hematolojik bir terim olarak da kobalamin ve B12 vitamini birbirlerinin yerine kullanılabilir (170).

Siyanokobalamin, hidroksikobalamin, glutatyonilkobalamin biyolojik olarak aktif olan metilkobalamin ve adenzilkobalamin için prekürsör görevi görürler (170,179,182). Bu aktif koenzimler metabolik reaksiyonlara katılırlar.

Siyanokobalamin bu grupta bulunan bileşikler içinde en dayanıklı formdur ve genellikle ticari olarak satılan vitamin B12 preparatları da bu bileşiği içermektedir (170,175,176,183)

Plazmada en fazla olarak metilkobalamin bulunurken (%60-80) dokularda ise en yoğun olarak 5'deoksiadenozil kobalamin bulunmaktadır (172,175,177)

2.8.2. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması

İnsanlar vitamin B12'nin denova sentezine sahip değildirler (171). Yalnızca bazı bakteriler ve küf mantarları tarafından vitamin B12 sentezi yapılabilmektedir (170,171). Kolonda bulunan bakteriler tarafından da sentez edilirse de burada üretilen B12 vitamini hem emilim alanının distalinde gerçekleşmesi hem de yetersiz miktarda sentezlenmesi nedeniyle vücudun ihtiyaç duyduğu miktarları karşılayamaz (170,180). Bu nedenle insanlar vitamin B12 prekürsörlerini gıdalarla almak zorundadırlar (170,171). Hayvansal proteinlerle yakından ilişkili olan B12 vitaminin önemli besin kaynakları arasında et ürünlerinden özellikle karaciğer, böbrek, beyin ve kas, deniz ürünleri, süt, süt ürünleri ve yumurta bulunmaktadır. Bitkiler ise vitamin B12 kaynağı değildirler (170,173,176). Ortalama bir diyetin vitamin B12 içeriği 1-15 µg/gün olmakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) birçok ülkede günlük vitamin B12 alımının 1 µg'ın altında olduğunu tespit etmiştir ve normal erişkinlerin 2,4 µg/gün vitamin B12 almasını

önermektedir (185). Ayrıca emziren ve hamile bayanların fazladan 0,4-0,5 µg/gün, süt çocuğunun ise fazladan 0.1 µg/gün almasını önermektedir (186). Gebelik sırasında kobalamin seviyeleri belirgin düşer ve doğum sonrası tekrar yükselir.

Vitamin B12 emiliminde aktif ve pasif olmak üzere iki mekanizma vardır.

İnce barsaklara suprafizyolojik dozlarda (500 µg/gün) vitamin B12 ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif emilim gerçekleşir. Yaklaşık olarak oral alımın %1 kadarı bu yolla gerçekleşebilmektedir (172,176).

Aktif mekanizma ise kısaca beş basamakta gerçekleşir;

1. Kobalaminin gıdadan ayrılması
2. Kobalofilinlere bağlanma
3. Üst sindirim sisteminde kobalofilinlerin pankreas enzimlerince sindirilmesi ve intrinsik faktöre (İF) bağlanma
4. B12-İF birleşiminin ince barsakta tutamaklara bağlanması ve B12-İF birleşiminin endositoz ile hücre içine alınması
5. Transkobalamin II'ye (TC-II) bağlı vitamin B12'nin portal dolaşım ile ana depo bölgesi olan karaciğere taşınması.

Vitamin B12'nin majör emilim yolu olan aktif mekanizma, hayvansal gıdalarda bulunan vitamin B12'nin proteinlere bağlı olarak mideye alınması ile başlar. Midedeki hidroklorik asit ve bir proteolitik enzim olan pepsin ile proteine bağlı olan vitamin B12, protein kısmından ayrılarak midede serbest hale geçer (176,178,187). Serbest haldeki vitamin B12'nin büyük bir kısmı, tükürük ve midenin parietal hücrelerinden salgılanan kobalofiline diğer adıyla R-proteinlerine bağlanır ve geriye kalan az miktar ise IF'e bağlanır (180).

R proteini, glikoprotein yapısındadır ve tükürük, süt, mide sıvısı ve safra gibi sekresyonlarda, fagositlerde ve plazmada bulunur. R proteini kendisine bağlı olan B12 vitamininin intestinal bakteriler tarafından kullanımını engelleyerek aynı zamanda immün sistem savunmasında da rol oynarlar. Duodenumda, R proteinine bağlı diyet kaynaklı kobalamine, safradan salınan kobalamin-R protein kompleksi de katılır (188).

Kobalamin pankreatik proteazların yardımıyla intestinal lümende serbest hale gelir. Serbest haldeki kobalamin, pankreatik sıvıda bulunan bikarbonatın pH değerini değiştirmesinin de etkisiyle IF'e bağlanır(176,180). Duodenal pH'da IF, R proteininden daha yüksek bir afinite ile vitamin B12 bağlar. Bu yüzden pankreatik sıvıdaki bikarbonat seviyesini etkileyen durumlar, vitamin B12 eksikliğinin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (180).

Vitamin B12-IF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. IF'den başka maddeler de B12 vitaminini bağlayabilir fakat hiçbirisi intestinal duvara götürecek taşıma işlevini yapamaz (180).

Vitamin B12-IF kompleksi ileumun distal 80 cm'lik kısmına kadar parçalanmadan gelir. Distal ileuma geldiğinde ise vitamin B12 mukoza epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan kubilin adı verilen 460 kDa'luk spesifik reseptörüne bağlanır (182,189). IF-vitamin B12 kompleksinin kubilin reseptörüne bağlanabilmesi için ortamda Ca^{+2} iyonu olması ve pH'nın 5.5-7.5 arasında olması gerekmektedir (180,189-192). Vitamin B12, IF-vitamin B12 kompleksinden reseptozom adı verilen asidik veziküllerde ayrılarak TC-II'ye bağlanır (182). IF ise lizozomlar tarafından parçalanır (192).

TCII-vitamin B12 kompleksi dolaşıma salınır. Reseptör aracılığıyla gerçekleşen endositoz, TCII-vitamin B12 kompleksi özellikle karaciğer, kemik iliği ve diğer dokuların plazma membranında bulunan TC-II reseptörleri tarafından hücre içine alınır (188). TC-II reseptörleri hem apo TC-II'ye hem de holo TC-II'ye (B12-TCII kompleksi) bağlanır, fakat reseptörün holo TC-II için ilişki sabiti (K_a) apo TC-II den 2 kat daha büyüktür (182). Hücre içine alınan TCII-vitamin B12 kompleksi lizozomlarda parçalanarak kobalamin serbest hale gelir (182,187).

Hepatosit reseptörlerinin kapasitesinden daha yüksek miktarlarda vitamin B12 alındığında böbrekler tarafından idrarla atılır. Yaklaşık 2 mg kadar olan vitamin B12 rezervi vücudun 2000 günlük ihtiyacını karşılamaya yetecek bir seviyedir. Bu nedenle vitamin B12'nin diyet kaynaklarında azalma veya emilim mekanizmasındaki bozulma ile gelişen vitamin B12 eksikliği en erken 5 yıl kadar sonra görülmektedir(175).

Gıdalardaki vitamin B12'nin % 65-75 kadarı emilir. Vitamin B12'nin günde 1.4-9 μg 'ı karaciğerden safraya geçerek barsaklara gönderilir ve 2/3'ü barsaklar tarafından tekrar geri emilir ve enterohepatik dolaşıma katılır. Safradaki vitamin B12'nin feçes ile atılımı yaklaşık 0.4 $\mu g/gün$ 'dür. Vitamin B12 enterohepatik dolaşımı IF'e bağlıdır. IF yokluğunda vitamin

B12'nin tamamı feçesle atılır. Pernisiyoz anemili kişilerde vitamin B12 eksikliğinin gelişimi hızlıdır (1-3 yıl). Fekal vitamin B12'nin kaynağı; gıda ve safradan absorbe edilmemiş vitamin B12, dökülmüş hücreler, gastrik ve intestinal sekresyonlar ve intestinal bakteriler tarafından sentezlenen vitamin B12'dir.

Farmakolojik yüksek doz alınmadığı sürece idrarla atılımı çok düşüktür. Diğer atılma yolları deri ve diğer vücut sekresyonlarıdır. İnsanda böbrek ve safra ile kayıp total vücut deposunun %0.1-0.2'dir. Bu miktar günlük diyet ile karşılanmaktadır.

Vitamin B12'nin işlevine bakıldığında; yapısında bulunan kobalt atomunun vücutta 3 farklı oksidasyon haline sahiptir. Bunlar kobaltın +1, +2, ve +3 değerlikli formlarıdır. Hem doğada bulunan hem de vitaminin ticari preparat şekillerinden biri olan siyanokobalaminde bulunan siyanid, kobalamin (Co^{3+}) atomu ile kompleks yapar. Hidroksikobalaminin de ticari preparatları bulunmaktadır. Kobaltın +3 değerlikli formundan vücutta kullanılabilecek koenzim formlarına dönüşmesi için gereken redüksiyon, NADH bağımlı redüktazlar tarafından gerçekleştirilir (180).

İnsanlarda kobalamin metiyonin sentaz (MS) ve metilmalonil KoA mutaz (MMCoA Mutaz) enzimleri için kofaktördür (171,184).

Metilkobalamin, homosisteinin metiyonine çevrilmesinde aracılık eden metiyonin sentaz enzimi için gerekli olan kobalamin formudur. Bu enzim hem insanlarda hem de bakterilerde bulunur. Bakteriler ve insanlara ait olan enzimlerin amino asit dizilerinde %55 benzerlik vardır ve kataliz mekanizmalarında da benzerlik bulunmaktadır (171).

Metilkobalamin, metiyonin oluşturmak üzere N-metil tetrahidrofolattan homosisteine metil grubu aktarılmasında ara ürün olarak görev yapar. Bu reaksiyon bozulacak olursa folat mekanizması da etkilenir. Vitamin B12 eksikliği olan kişilerde DNA sentez hataları ve megaloblastik yapılanma görülür (184). Kobalamin eksikliğinde metil transferi olmaz ve dolaşımdan alınan konjuge olmamış N5-metil tetrahidrofolattan, diğer tetrahidrofolat formlarına çevrilemez ve artmaya başlar. Kobalamin eksikliğinde normal veya yüksek serum folat düzeylerine rağmen, konjuge olan formun konjuge olmayana göre doku içinde belirgin olarak düşük olması folat tuzak hipotezi ile açıklanabilir. Bu, kobalamin eksikliği olan hastalarda yüksek doz folatın kısmi hematolojik remisyon oluşturmasını da açıklayabilir (184).

Formik Asit ve S-adenozilmetiyonin (SAM) sentezi için de metiyonin gereklidir. Deoksiürütilatın deoksitimidilata çevrilmesi gibi pürin sentezinde gerekli olan formik asit, aktif folat koenzimi üretiminde kullanılır. Kobalamin ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik değişiklikler deoksitimidilat üretimindeki eksikliğe bağlıdır.

Homosisteinin metiyonine dönüşümünün bozulması, kobalamin eksikliğinde görülen nörolojik komplikasyonlardan kısmi olarak sorumludur. Bu reaksiyon sonucu oluşan metiyonin, miyelin sentezi için gerekli olan kolin ve kolin içeren fosfolipidlerin üretimi için gereklidir. Kobalamin eksikliği folat metabolizmasından bağımsız olarak da demiyelizasyona bağlı sinir sistemi hasarı ve nörolojik bulgulara neden olabilmektedir. Metiyonin eksikliğinin sonucu olarak S-adenozilmetiyonin açığı meydana gelir. SAM aynı zamanda bir metilen THF redüktaz inhibitörüdür. THF redüktaz inhibe edilemediğinden metil THF yapımı bu yolla da artmaktadır. SAM, miyelin içinde gerekli olabilen bazı transmetilasyon reaksiyonlarında da yer alır. Bu durum B12 vitamini eksikliğinde oluşan nöropatileri açıklamada ileri sürülen hipotezlerden birini açıklamaktadır. Nöronal metabolizmada SAM' ın da büyük önem taşıdığı düşünülmektedir (184).

Kobalaminin kofaktör olarak rol aldığı bir diğer reaksiyon ise metilmalonil KoA'nın süksinil KoA'ya dönüşümü olup bu reaksiyonda adenzilkobalamin kullanılır. Bakteri ve memeli sistemlerinde adenzilkobalamine bağımlı tek enzim metilmalonil KoA mutazdır (MM-KoA Mutaz). Adenzilkobalamin bağımlı metilmalonil KoA Mutaz mitokondriyal matrikste bulunur (171). Bu kofaktörün yokluğunda metilmalonil KoA ve prekürsörü olan propiyonil KoA'nın dokudaki düzeyleri belirgin olarak artar.

2.8.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Genel popülasyondaki B12 vitamini eksikliğinin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bununla birlikte B12 vitamin eksikliği yaygındır ve önemli bir halk sağlığı problemidir. 60 yaşüstü vitamin B12 eksikliği yaklaşık %10-15 sıklıkta olduğu düşünülmektedir (193-195).

Birçok nedenden dolayı vitamin B12 eksikliği görülmektedir. Eksiklik nedenleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8: B12 vitamini eksikliğinin sebepleri

Yetersiz Alım: Kronik alkolizm Kronik Malnutrisyon Vejetaryan diyet
Yetersiz Emilim: Atrofik gastrit Pernisyöz Anemi Gastrektomi Çölyak Hastalığı Tropikal Sprue İnfiltratif hastalıklar: 1. Whipple sendromu 2. Lenfoma 3. Liposarkom Crohn Hastalığı Kronik Pankreatit
Defektif Transport: Trankobalamin 2 eksikliği
Yetersiz Depolanma: Karaciğer Yetersizliği
İlaç Etkileşimi: Malabsorbsiyon: Metformin, Antibiyotik, Fenitoin, Kolşisin , Para-aminosalisilik asit , Kolestamin Metabolik İnaktivasyon: Nitröz oksit , C vitamini Gıda-Kobalamin malabsorbsiyonu: H2 reseptör kullanımı, Proton pompa inhibitörleri Biyolojik Yarışma: Bakteri aşırı üreme sendromu Paraziter İnfestasyon

2.8.4. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Vitamin B12' nin DNA sentezinde ve nörolojik işlevlerde önemli rol üstlenmesi nedeni ile eksikliğinde hematolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklar görülür. Erken tanı ve tedavi ile bu komplikasyonlar geri döndürülebilir (178,196).

Vitamin B12 eksikliğinde görülen hematolojik, nöropsikiyatrik ve gastrointestinal belirti ve bulgular şunlardır:

2.8.4.1. Hematolojik Bulgular

Vitamin B12 eksikliğinin hematolojik etkileri folat eksikliğindekilere benzer ve DNA sentezindeki bozulma sonucunda gelişir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı hematolojik bulguları, folat eksikliğine bağlı hematolojik bulgulardan ayırmak oldukça zordur. En sık başvuru nedeni anemi ile ilgili semptomlardır. B12 eksikliğinde polimorfonükleer lökositlerin hipersegmentasyonu, makrositik ve hiperkromik eritrositler, Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH) artışı, Eritrositlerin İçerdiği Ortalama Hemoglobin Miktarı (OEHA) artışı, Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyon Yüzdesi (OEHC) artışı, alyuvar sayısında azalma, cildin soluklaşması, çabuk yorulma, hızlı soluk alma ve palpasyon bulguları gözlenir. Kemik iliği hücreleri etkilendiğinden nötropeni ve trombositopeni görülebilir.

Megaloblastik anemi vitamin B12 eksikliğinin klasik bulgusudur. Fakat yeni çalışmalarda vitamin B12 eksikliği olan kişilerde, anemi ve makrositoz bulgusunun çoğu kez olmadığı bildirilmiştir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı hematolojik komplikasyonlar, vitamin verilmesi ile tamamen düzelir (197). Hematolojik parametrelerden biri olan mean platelet volume (MPV)'nin akut miyokard infarktüsü ve akut inme gibi vasküler olaylarda arttığı gösterilmiştir (198). Vitamin B12'nin de MPV değerini etkilediği gösterilmiştir. Vitamin B12 değeri düştükçe MPV değeri artmaktadır. Bu korelasyonun hastalarda akut koroner sendrom ve inme riskinin vitamin B12 eksikliği ile de artabileceğini düşündürmektedir ancak yeterli çalışma yoktur. Uygun tedavi ile tüm hematolojik bozukluklar geri döndürülebilmektedir.

2.8.4.2. Nöropsikiyatrik Bulgular

Vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen nörolojik belirtiler aneminin süresi ve derinliği ile ilişkisizdir ve ciddi anemisi olanlarda nörolojik belirtilerin ya hiç olmadığı ya da çok az olduğu gösterilmiştir (170,197).

Nörolojik komplikasyonlar en endişe verici durumdur. Ayrıca ilerleyen olgularda tedaviden etkilenmeme riski de taşımaktadır (170). 60 yaşından büyük kimselerde sıkça nörolojik tablo ortaya çıkar (199). Yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliğinin, normal kemik iliği ve kan hücre değerlerine rağmen psikiyatrik bozukluk yapabileceği belirtilmiştir (200).

Nöropsikiyatrik komplikasyonlar vitamin B12 eksikliği olan kişilerin %35'inde bulunur (195). Nörolojik semptomları bulunan hastaların %25-33'ünde tek klinik bulgu nöropatidir (197). Vitamin B12 eksikliği çoğunlukla periferik sinirleri ve daha sonra spinal kordu etkiler (201). Erken periferik nöropati döneminde el ve ayaklarda pareteziler oluşur ve bu en erken nörolojik belirtidir (170,188). Bunu güçsüzlük ve pozisyon duyusu bozukluğu izler. Duruş bozuklukları ortaya çıkabilir (170). Reflekslerde azalma veya artma özellikle Romberg ve Babinski belirtileri pozitif olabilir ve kas güçsüzlüğü saptanabilir (170,188). Arka kordon tutulumu vibrasyon his kusuruna yol açar. Yan kordon tutulumuna bağlı olarak da spastisite, reflekslerde hiperaktivite ve ekstansör plantar yanıtlar görülebilir (170).

Psikiyatrik belirtiler arasında konfüzyon, ajitasyon, irritabilite, negativizm, hallusinyasyon, somnolans, demans, konsantrasyon kaybı, bellek kayıpları, dikkat eksikliği ve apati gibi belirtiler sayılmaktadır (195). Mesane ve barsak sfinkterleri üzerinde kontrolün bozulması, uyku problemleri ve empotans gelişebilir (188). Ayrıca olguların %0.5'inde optik atrofi ve retrobulbar nörit, oftalmopleji gibi göz bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir.

Myelopati tek başına vakaların %12'sinde mevcut iken, kombine myelopati ve nöropati olguların %41'inde mevcuttur. Bilateral serebral disfonksiyon ise nörolojik semptomlu hastaların %8.1'inde bulunur (170,196).

2.8.4.3. Gastrointestinal Sistem (GİS) Bulguları

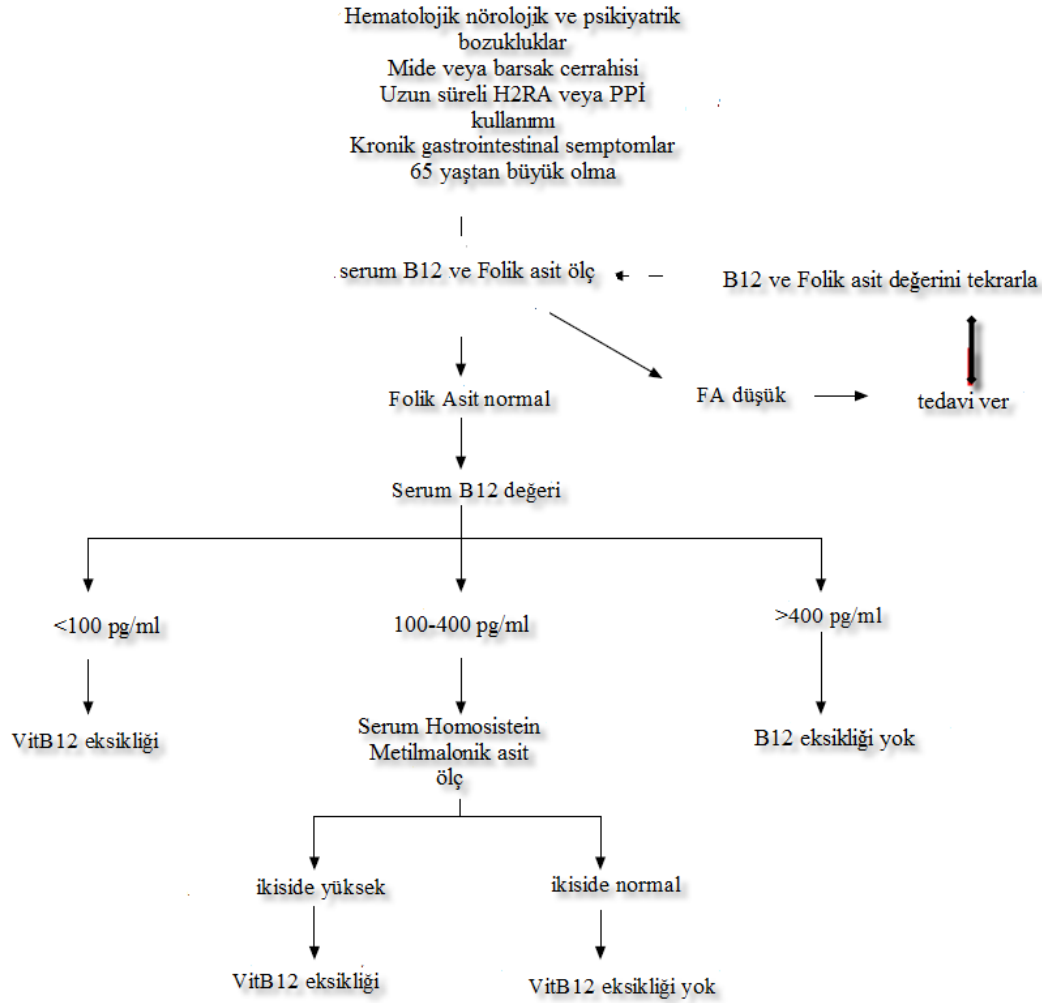
Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda GİS bulgularına oldukça sık rastlanır. GİS epiteli aynı kemik iliğinde olduğu gibi sürekli yenilenme potansiyeline sahip ve artmış DNA sentezi nedeniyle vitamin B12 eksikliğine son derece hassastır (188,202).

GİS belirtilerindeki sıklığın diğer bir nedeni de malabsorbsiyona neden olan GİS hastalıklarının çoğu zaman vitamin B12 eksikliğine de yol açmasıdır. Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik komplikasyonları GİS'de otonomik disfonksiyona neden olabilir ve sonuçta motilite bozuklukları, anoreksi, meteorizm, kabızlık, diyare, iştahsızlık, glossite bağlı dilde ağrı, şişlik, kızarıklık, tat almama, hunter dili (kırmızı, papillar atrofik dil) görülebilmektedir (188,202).

2.8.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı

Genel olarak vitamin B12 değerleri geniş bir aralıktaki normal olarak değerlendirilir, dūřuk referans aralığı ise 200-220 pg/mL dir. Vitamin B12<200pg/mL olan değerler vitamin B12 eksikliği olarak değerlendirilir. Ancak klinik bulguların görülebildiği durumlarda vitamin B12 değerleri normal veya alt sınırlarda bulunabilir. Bu gibi durumlarda metilmalonik asit değerini ölçmek gerekir. MMA tanı için sensitif ve spesifik bir markerdir ve prelinik değerlendirme de ve aradaki durumlarda kullanılabilir. Vitamin B12 değeri<200 pg/mL olduğunda MMA değeri artar (202). Ancak kronik böbrek yetmezliğinde MMA değerinin yükseldiği akılda bulundurulmalı ve kronik böbrek hastalarında buna göre değerlendirme yapılmalıdır. Vitamin B12 eksikliğinde kullanılabilecek bir diğer markerde homosisteindir. Yine marjinal zonda çıkan değerlerde homosistein de kullanılabilir ancak folik asit eksikliğinde de homosisteinin arttığı akılda bulundurulmalıdır. Tanısal yaklaşım şekil 3'te gösterilmiştir (203,204).

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ



Şekil 3: Vitamin B12 eksikliği şüphesi olan hastalarda yaklaşım (203)

MMA ve Homosisteinin yanında Holotranskobalamin (HoloTC) düzeyi bakılarak da erken dönemde vitamin B12 eksikliği tespit edilebilir. HoloTC düzeyleri vitamin B12 eksikliğinin erken döneminde düşer. Klinik ve hematolojik semptomlar ortaya çıkmadan vitamin B12 depolarının azaldığı negatif balansın olduğu dönemde HoloTC değerleri düşmeye başlar (205). Ancak maliyet açısından MMA ölçümü pahalı bir yöntemdir. HoloTC ölçümü daha ucuzdur. İlerleyen dönemlerde erken dönemde Vitamin B12 eksikliği tespit etmek için rahatlıkla kullanılabilir.

Vitamin B12 eksikliğinin nedenine yönelik yapılan eski bir testte schilling testidir. Birkaç aşamada yapılan, uygulaması zor olan bir testtir. Test sonucuna göre oral veya intramusküler vitamin B12 verilmesine karar verilebilir.

2.8.6. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Tedaviye başlama kriterleri:

- a) Serum B12 vitamin düzeyleri 200 pg/ml'nin altında olan hastalar.
- b) Serum B12 vitamin düzeyleri 200 pg/ml'den yüksek ama 400 pg/ml'den düşük ve ek olarak yüksek metilmalonik asit ve/veya homosistein düzeyleri olan hastalar.

Altta yatan hastalığın özĐün tedavisinin dışında kobalamin eksikliğinin asıl tedavisi replasman tedavisidir. Sorun büyük oranda malabsorbsiyon olduğundan hastalara genellikle siyanokobalamin formunda intramuskuler parenteral tedavi veya oral tedavi uygulanır (184).

Parenteral tedavi: Başlangıç tedavisinde 1000 µg/gün bir hafta süresince verilir ve daha sonra bir ay 1000 µg/hafta dozunda tedaviyle sürdürölür. İdame tedavisi olarak da 1000 µg/ay şeklinde eksiklik nedeni düzeltilinceye kadar veya pernisiyöz anemi gibi sebeplerde hayat boyu devam edilir (206,207).

Oral tedavinin çoğunlukla etkisiz olduğü düşünölürdü, ancak bazı çalışmalarda oral tedavinin de etkili olduğü gösterilmiştir. Oral veya intramuskuler tedaviyi karşılaştıran iki çalışmada oral tedavinin de intramuskuler tedavi kadar etkili olduğü gösterilmiştir (205,208). Bu çalışmaların birinde oral doz 2000 µg diğerinde 1000 µg kullanılmıştır. Uygulama şekli intramuskuler uygulamayla aynı dizayn edilmiş. İlk hafta herĐün, daha sonra haftada bir bir ay daha sonrada ayda bir verilmişti. İki çalışmada da oral tedavi ile nörolojik ve hematolojik etkilerin düzelidiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar 3 ve 4 aylık takibi içermektedir. Uzun dönem takibi yoktur. Ancak kısa dönemde etkili olduğü bilinmektedir.

Sonuç olarak oral yüksek doz veya emilim problemi olan hastalarda parenteral tedavi tercih edilerek etkin bir şekilde tedavi edilebilir ve komplikasyonlar geri döndürölülebilir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 01.07.2014-01.07.2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde gastroskopi yapılarak H.Pylori düzeyi araştırılmış ve eş zamanlı olarak hemogramdaki MCV değeri ve B12 vitamin düzeyi bakılmış toplam 244 olguda retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmamız Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi araştırmalar etik kurulu'nun 14/06/2017 tarih ve 53 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülmüş olup, "Gastroskopi yapılan hastalarda H.Pylori düzeyi ile B12 vitamini arasındaki ilişki" konulu tez olarak başlatıldı.

Çalışmaya hastanemiz patoloji ve endoskopi kayıtlarında mevcut olan, 18-65 yaş arası erişkinlerden; Gastroskopi yapılmış ve H. Pylori araştırılmış olgular alınmıştır. Çalışmaya alınan olgular yaş, cinsiyet, B12 vitamin düzeyi, hemogramdaki MCV değeri, patolojik tanı H. Pylori pozitif olan olgular ve H. Pylori negatif olan olgular olarak gruplandırılmıştır. Gastrit saptanan olguların mide biyopsilerinin histolojik değerlendirilmesinde Sydney sınıflamasına göre nötrofil aktivitesi ve inflamasyon skoruna göre gruplandırılmıştır. H. Pylori pozitif olan olgular kendi içinde bakteri yoğunluk derecesine göre az, orta ve yoğun olarak alt gruplara ayrılmıştır. Nötrofil aktivitesi ve inflamasyon skoru pozitif olgular ise hafif(+), orta(++) ve şiddetli(+++) olarak alt gruplara ayrılmıştır. Her bir bulguya bir değer verilerek kaydedilmiştir. Bu kayıtlama işlemi sonrasında H.Pylori saptanmayan ve saptanan olgular elimizdeki popülasyona göre randomize edilerek patoloji veri tabanından toplanmıştır. Her iki grubun bulguları karşılaştırılmış, aynı zamanda H.Pylori pozitifliği kolundaki vakaların pozitiflik derecesine göre kendi arasındaki subgruplarla da karşılaştırılmıştır.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) 18-65 yaş arası erkek ve kadın olgular
- 2) Gastroskopi yapılmış ve patolojik olarak sonuçlandırılmış olgular
- 3) Eş zamanlı olarak B12 vitamin düzeyi ve hemogramda MCV değeri ölçülen olgular

3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1) B12 vitamin eksikliği nedeniyle son 6 ayda replasman tedavisi alan olgular

- 2) 6 ay öncesine kadar H. Pylori eradikasyon tedavisi alanlar ve PPI, H2 reseptör blokeri ve NSAİİ alan olgular
- 3) Organik veya metabolik hastalık öyküsü olanlar (karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği ve malabsorbsiyon sendromlu olgular)
- 4) Gebe kadınlar
- 5) GIS kanaması geçiren veya gastrik cerrahi öyküsü olan olgular
- 6) Katı vejeteryanlar ve alkolikler
- 7) Son 6 ayda kan transfüzyonu yapılan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

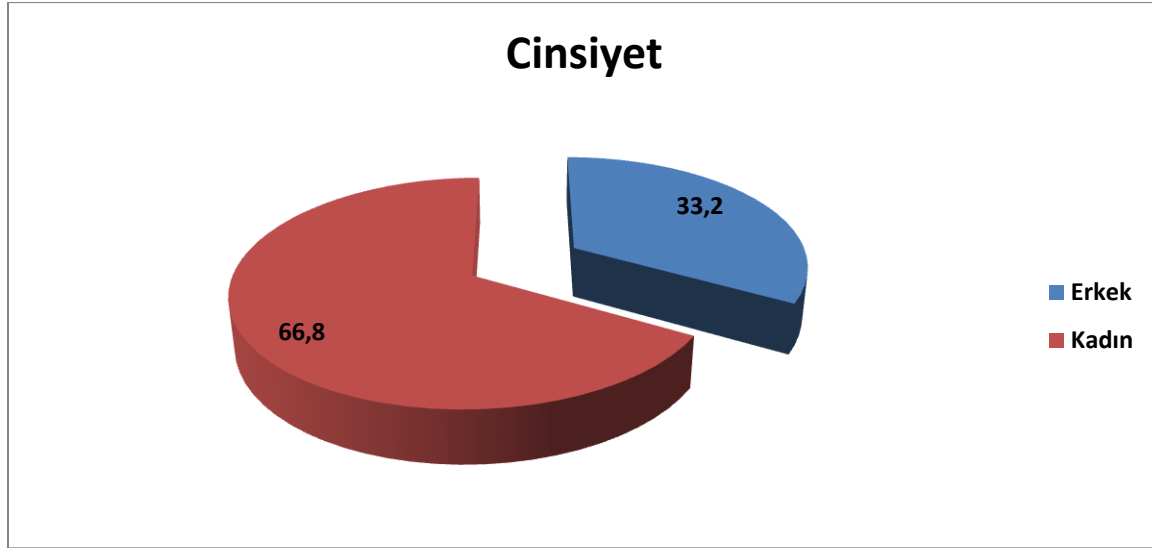
4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

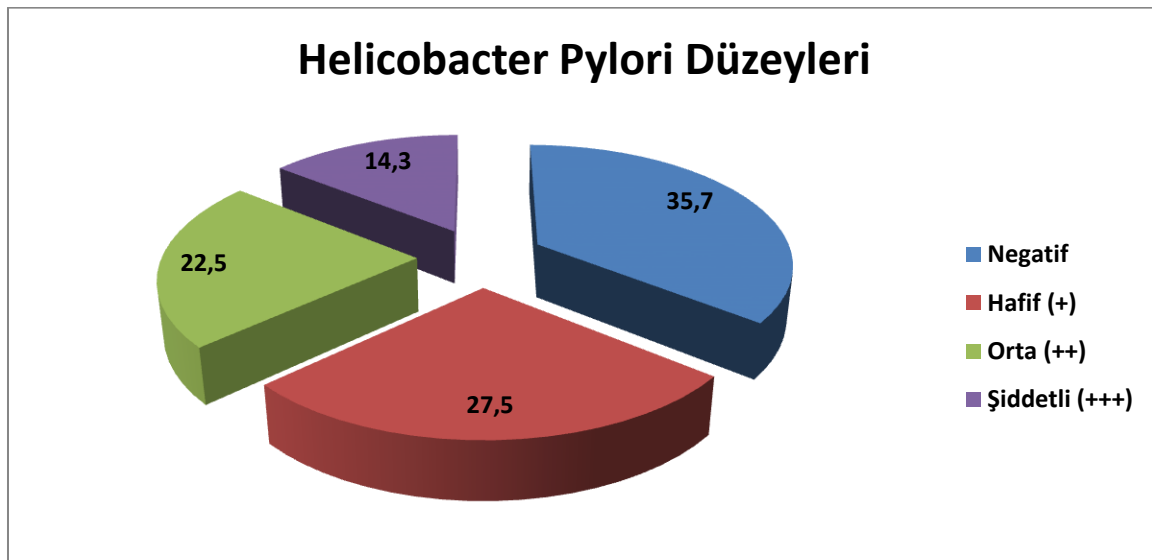
Çalışma 01.07.2014-01.07.2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplam 244 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 18 ile 65 yıl arasında değişmekte olup ortalama 47.88 ± 11.36 yıldır.

Olguların %33.2'si (n=81) erkek, %66.8'i (n=163) kadındır.



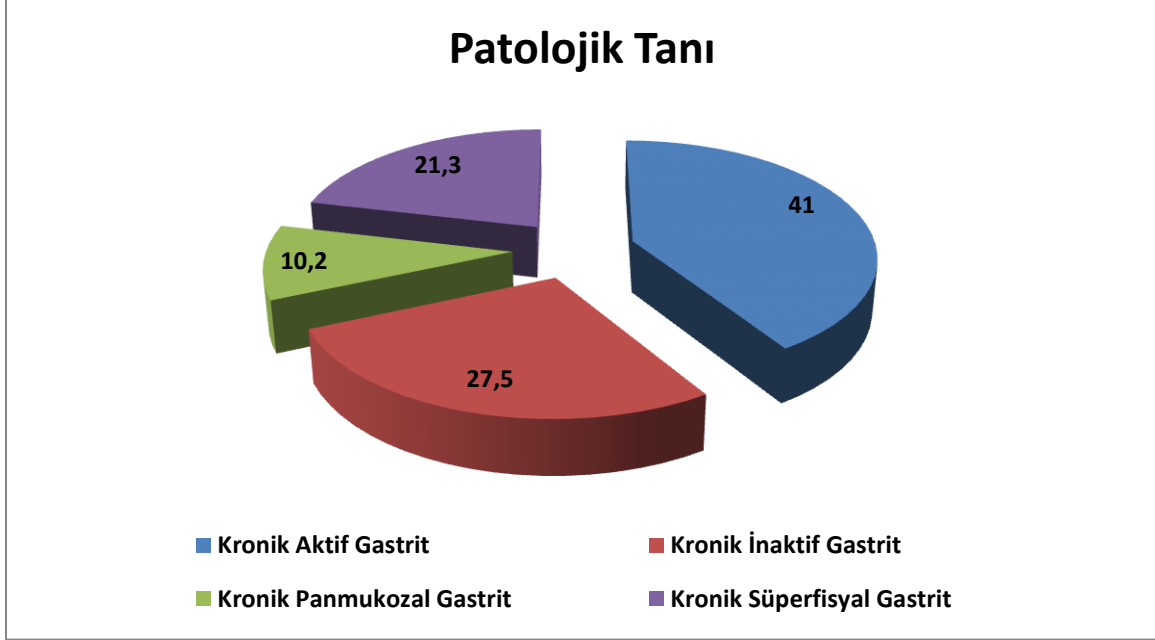
Şekil 4: Cinsiyet Dağılımı

Olguların %35.7'si (n=87) Helicobacter Pylori negatif, %64.3'ü (n=157) pozitifdir. Olguların %27.5'i (n=67) hafif Helicobacter Pylori iken, %22.5'i (n=55) orta Helicobacter Pylori, %14.3'ü (n=35) şiddetli Helicobacter Pylori olduğu saptanmıştır.



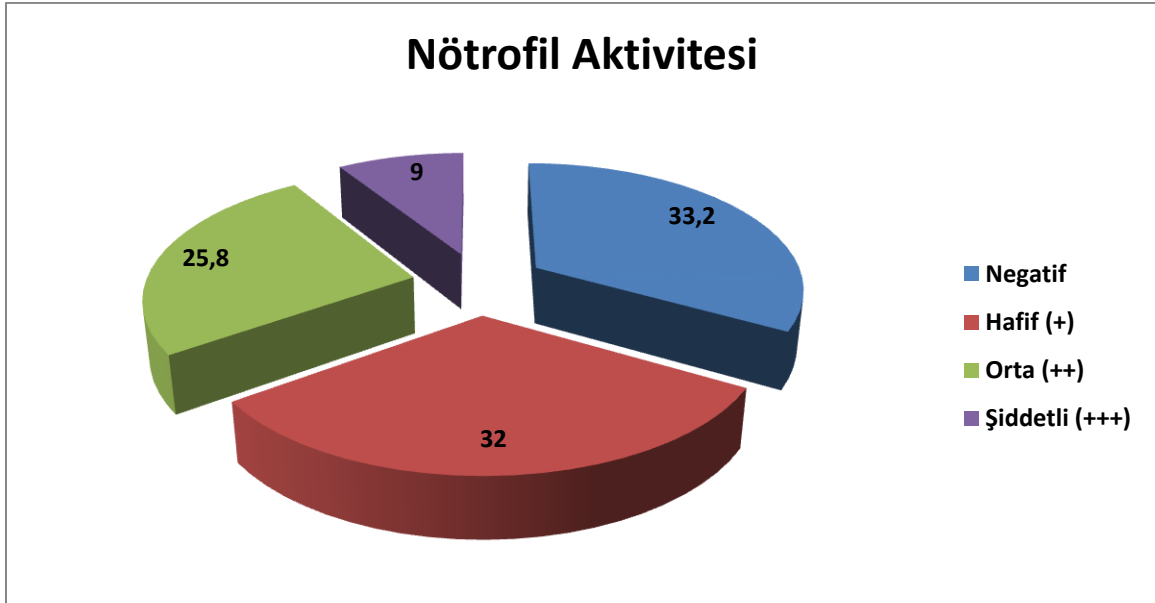
Şekil 5: Helicobacter Pylori Düzeylerinin Dağılımı

Olguların %27.5'inin (n=67) patolojik tanısı kronik inaktif gastrit iken, %21.3'ünün (n=52) kronik süperfisyal gastrit, %41.0'inin (n=100) kronik aktif gastrit, %10.2'sinin (n=25) kronik panmukozal gastrit olduğu saptanmıştır.



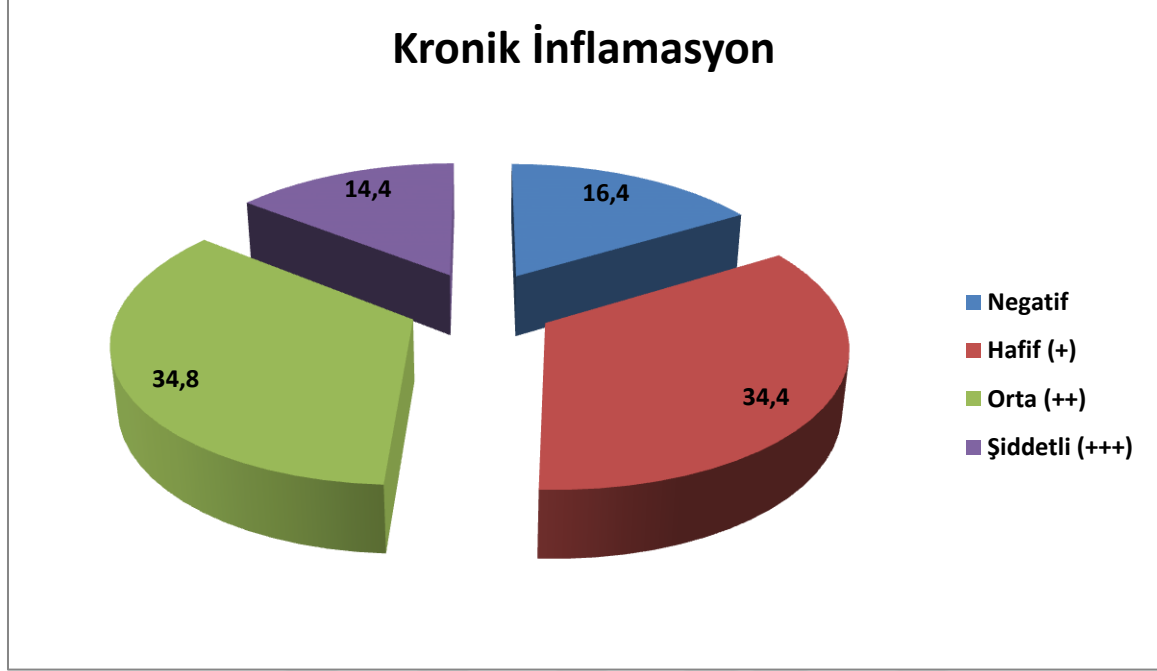
Şekil 6: Patolojik Tanılara İlişkin Dağılımlar

Olguların %33.2'sinin (n=81) nötrofil aktivitesi negatif iken, %32.0'sinin (n=78) hafif nötrofil aktivitesi, %25.8'inin (n=63) orta nötrofil aktivitesi, 9.0'unun (n=22) ise şiddetli nötrofil aktivitesi olduğu saptanmıştır.



Şekil 7: Nötrofil Aktivitesine İlişkin Dağılımlar

Olguların %16.4'inde (n=40) kronik inflamasyon negatif iken, %34.4'inde (n=84) hafif kronik inflamasyon, %34.8'inde (n=85) orta kronik inflamasyon, %14.4'sinde (n=35) ise şiddetli kronik inflamasyon olduğu saptanmıştır.



Şekil 8: Kronik İnflamasyona İlişkin Dağılımlar

Olguların folik asit düzeyi 3.06 ng/ml ile 18.89 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama 8.04 ± 3.06 ng/ml'dir.

Olguların MCV değerleri 49 fL ile 126 fL arasında değişmekte olup ortalama 85.71 ± 8.67 fL'dir.

Olguların B12 vitamin düzeyi 17 pg/ml ile 924 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama 238.14 ± 128.93 pg/ml'dir.

Tablo 9: Tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

		Min-Mak	Ort±ss
Yaş (yıl)		18-65	47.88±11.36
Folik asit (ng/ml)		3.06-18.89	8.04±3.06
MCV (fL)		49-126	85.71±8.67
B12 vitamini (pg/ml)		17-924	238.14±128.93
		n	%
Cinsiyet	Erkek	81	33.2
	Kadın	163	66.8
Helicobacter Pylori	Negatif	87	35.7
	Pozitif	157	64.3
	Hafif (+)	67	27.5
	Orta (++)	55	22.5
	Şiddetli (+++)	35	14.3
Patolojik tanı	KİG	67	27.5
	KSG	52	21.3
	KAG	100	41.0
	KPG	25	10.2
Nötrofil aktivitesi	Negatif	81	33.2
	Hafif (+)	78	32.0
	Orta (++)	63	25.8
	Şiddetli (+++)	22	9.0
İnflamasyon skoru	Negatif	40	16.4
	Hafif (+)	84	34.4
	Orta (++)	85	34.8
	Şiddetli (+++)	35	14.2

KAG: Kronik aktif gastrit, **KİG:** Kronik inaktif gastrit, **KPG:** Kronik panmukozal gastrit, **KSG:** Kronik superfisyal gastrit

Tablo 10: Tanımlayıcı ve klinik özellikler ile B12 vitamin düzeyinin karşılaştırılması

		B12 vitamini (pg/ml)		
		r	p	
Yaş (yıl)		0.015	0.819	
Folik asit (ng/ml)		0.048	0.580	
MCV (fL)		-0.096	0.134	
		Medyan (Ç1, Ç3)	Ort±ss	
Cinsiyet	Erkek	192 (160, 278)	243.62±157.86	0.638
	Kadın	199 (157, 281)	235.42±112.28	
Helicobacter	Negatif	194 (161, 263)	234.69±121.79	0.969
Pylori	Pozitif	198 (156, 282)	240.06±133.07	
Helicobacter	Negatif	194 (161, 263)	234.69±121.79	0.883
Pylori	Hafif (+)	197 (148, 285)	248.75±157.07	
	Orta (++)	203 (167, 284)	238.44±112.43	
	Şiddetli (+++)	194 (129, 281)	225.97±113.69	
Patolojik tanı	KİG	194 (159, 263)	233.42±130.83	0.474
	KSG	204 (161.5, 282.5)	247.00±133.25	
	KAG	203 (161.5, 286)	241.58±127.55	
	KPG	167 (149, 235)	218.64±125.41	
Nötrofil aktivitesi	Negatif	188 (160, 258)	226.01±122.00	0.403
	Hafif (+)	209 (168, 284)	250.13±136.12	
	Orta (++)	209 (148, 309)	249.00±140.10	
	Şiddetli (+++)	179.5 (128, 284)	209.23±86.31	
Kronik inflamasyon	Negatif	202 (160.5, 319.5)	260.35±155.21	0.653
	Hafif (+)	205 (161, 277)	237.05±113.61	
	Orta (++)	197 (163, 278)	241.12±144.78	
	Şiddetli (+++)	194 (128, 276)	208.17±79.69	

r: Spearman korelasyon katsayısı

^aMannWhitney U test^bKruskal Wallis test

Ç1: Birinci çeyreklik

Ç3: Üçüncü çeyreklik

KAG: Kronik aktif gastrit, **KİG:** Kronik inaktif gastrit, **KPG:** Kronik panmukozal gastrit,**KSG:** Kronik superfisyal gastrit

Olguların B12 vitamin düzeyi ile yaş, folik asit ve MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kadın ve erkekler arasında B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Helicobacter Pylori negatif ve pozitif olgular arasında B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Fakat Helicobacter Pylori negatif olgularda minimum B12 vitamin düzeyi 116 pg/ml iken Helicobacter Pylori pozitif saptanan olgularda minimum B12 vitamin düzeyi 17 pg/ml saptanmış olması dikkat çekicidir. Ek olarak Helicobacter Pylori negatif olgularda maksimum B12 vitamin düzeyi 924 pg/ml iken Helicobacter Pylori pozitif saptanan olgularda maksimum B12 vitamin düzeyi 785 pg/ml olarak ölçülmüştür.

Helicobacter Pylori negatif olgular ile hafif düzeyde pozitif olguların B12 vitamin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Helicobacter Pylori negatif olgular ile orta düzeyde pozitif olguların B12 vitamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Helicobacter Pylori negatif olgular ile şiddetli pozitif olguların B12 vitamin düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Helicobacter Pylori hafif pozitif olgular ile orta düzeyde pozitif olguların B12 vitamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Helicobacter Pylori hafif pozitif ile şiddetli pozitif olguların B12 vitamin düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Helicobacter Pylori orta düzeyde pozitif olgular ile şiddetli pozitif olguların B12 vitamin düzeyleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Patolojik tanıya göre B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Nötrofil aktivitesine göre B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Fakat alınan biyopsilerde, nötrofil aktivitesi saptanmayan olgularda ölçülen minimum B12 vitamin düzeyi 34 pg/ml iken nötrofil aktivitesi pozitif olgularda ölçülen minimum B12 vitamin düzeyi 17 pg/ml olması dikkat çekicidir. Ek olarak nötrofil aktivitesi negatif olgularda maksimum B12 vitamin düzeyi 924 pg/ml iken nötrofil aktivitesi pozitif olgularda maksimum B12 vitamin düzeyi 785 pg/ml'dir.

İnflamasyon skoruna göre B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Fakat alınan biyopsilerde inflamasyon skoru negatif saptanan olgularda ölçülen minimum B12 vitamin düzeyi 109 pg/ml iken inflamasyon skoru pozitif olgularda ölçülen minimum B12 vitamin düzeyi 17 pg/ml olması dikkat çekicidir. Ek olarak inflamasyon skoru negatif olgularda maksimum B12 vitamin düzeyi 924 pg/ml iken inflamasyon skoru pozitif olgularda maksimum B12 vitamin düzeyi 785 pg/ml'dir.



6. TARTIŞMA

H. Pylori'nin gastrointestinal sistemde yaptığı kronik gastrit, gastrik ülser, primer gastrik malt lenfoma gibi birçok hastalığın yanı sıra, koroner arter hastalığı, demir eksikliği anemisi, diyabetes mellitus, otoimmün tiroidit, ITP vb. gibi birçok ekstraintestinal hastalıklarda da rolü olduğu düşünülmektedir (209-212).

B12 vitamin eksikliği H. Pylori'nin rol oynadığı ekstraintestinal hastalıklar içerisinde yerini almıştır. Bizim yaptığımız çalışmanın amacı, B12 vitamin düzeyini etkileyebilecek herhangi bir hastalığı olmayan gastroskopi yapılmış hastalarda H. Pylori düzeyi ile B12 vitamini arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Yapılan birçok çalışmada da H. Pylori enfeksiyonu varlığının ve tedavisinin serum B12 vitamin düzeyi üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmuş olup bu konular halen netlik kazanmamıştır.

Birçok risk faktöründen etkilenen serum B12 vitamin düzeyine H. Pylori'nin etkisinin net bir şekilde değerlendirilmesi için tüm faktörler göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle yaptığımız çalışmada kaynaklarda bulabildiğimiz B12 vitamin eksikliği için diğer tüm risk faktörlerini gözden geçirerek çalışmayı planladık ve çalışmaya katılma kriterlerini oldukça sınırladık. Çalıştığımız hasta grubunda organik veya metabolik hastalık öyküsü olanlar, GİS kanaması geçiren veya gastrik cerrahi öyküsü olanlar, gebeler, katı vejeteryan ve alkolikler, son 6 ayda transfüzyon öyküsü olanlar ve B12 eksikliği nedeniyle replasman tedavisi alanlar, 6 ay öncesine kadar kadar H. Pylori eradikasyon tedavisi alanlar ve PPI, H2 reseptör blokleri ve NSAİİ alan olgular yoktu. Ayrıca bu çalışmada patolojik tanılarının ve nötrofil aktivasyonu ve kronik inflamasyon skorunun serum B12 vitamini ile olan ilişkisini de değerlendirdik.

O'Connor ve arkadaşları tarafından, kronik B12 vitamin eksikliğin bir sebebi olan pernisiyöz anemi; H. Pylori ile ilişkili ilk ekstra gastrik hastalık olarak öne sürülmüştür (213). Bir yıl sonra Warren ve Marshall bilim camiasına midenin bakteriler tarafından kolonize edilebileceğini bildirmişlerdir (214). Fong ve arkadaşları, 1991'de pernisiyöz anemi ile H. pylori enfeksiyonu arasındaki muhtemel ilişkiyi açıklamak için ilk kontrollü çalışmayı gerçekleştirmiştir: “Pernisiyöz anemisi olan hastalar H. Pylori enfeksiyonuna karşı korunmaktadır ve H. Pylori, ilişkisiz bir şekilde iltihaplı mukozayı pasif olarak kolonize etmez” sonucuna varmışlardır (215). Bu bulgular 2008'de Saito ve arkadaşları tarafından Japonya'da doğrulanmıştır (216).

Bununla birlikte, klinik açıdan B12 vitamin eksikliği düşünülüğünde bakterilerin, lezyonun olduğu yerde bulunmadığı görülmüştür. H. Pylori, mide kanseri olgularında gastrik mukozanın kronik atrofisine bağlı histolojik ve fizyolojik değişiklikler sonucunda ortadan kalkmaktadır (217). B12 vitamin eksikliği ve pernisiyöz anemisi olan vakalardaki değişiklikler mide mukozasında immünolojik yanıtın aracılık etmesinden kaynaklanmaktadır. Patolojik tanıda H. Pylori, mide mukozasında kaybolmasına rağmen intrinsik faktöre ve pariyetal hücrelere karşı antikorların varlığı devam etmektedir (218,219). Dahası, klasik otoimmün gastrit ile yakından bağlantılı olan H+/K+ ATPaz otoantikorları, kronik H. pylori gastritinde mukoza atrofisi için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (220,221).

H. Pylori enfeksiyonu aralarında B12 vitamininin de olduğu farklı mikro besinlerin malabsorbsiyonuna neden olabilir (222-225). 2454 hastayı kapsayan 17 çalışmanın sistematik incelemesi ve meta-analizinde; B12 vitamin düzeyi H. pylori ile enfekte hastalarda enfekte olmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır (226). Ayrıca H. Pylori eradikasyonu başarılı hastalarda tedavi sonrası B12 vitamini düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Marino ve arkadaşları 62 yaşlı hastada H. Pylori enfeksiyonu nedeniyle B12 vitamin eksikliği ile serum homosistein düzeyindeki artış arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Aynı şekilde B12 vitamin eksikliği olan hastalarda H. pylori eradikasyonu sonrası B12 vitamin düzeyleri artmış ve serum homosistein düzeyleri azalmıştır (227).

H. Pylori ile mide kanserinin bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca pernisiyöz aneminin de mide kanseri ile ilişkili olduğu bilimsel topluluklarda geniş ölçüde kabul görmüştür (228-231). Bu ilişki son zamanlarda Vanella ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır. Çalışmanın sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre pernisiyöz anemili hastalarda mide kanseri gelişme rölatif riski 6,8 oranında artmıştır (232).

Sarari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada H. Pylori enfeksiyonu nedeniyle mide hastalığı olan 60 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların endoskopisi yapılmış, histopatoloji ve üreaz testi amacıyla gastrik biyopsisi alınmıştır. Aynı zamanda B12 vitamini ve MCV düzeyinin tayini amacıyla kanları da alınmıştır. B12 vitamini düzeyleri kemiluminesans deneyi ile belirlenmiştir. Elde ettikleri sonuçlara göre; ortalama B12 vitamin düzeyi, H. Pylori saptanan ve saptanmayanlarda sırasıyla $207,7 \pm 21,9$ ve $419,7 \pm 39,8$ olarak ölçülmüştür. H. Pylori test edilen hastaların %71,7'sinde saptanmıştır. H. Pylori pozitif saptanan hastaların %67,4'ünde B12 vitamin düzeyi 200 pg/ml'nin altında görülmüştür. Sonuç olarak H.Pylori B12 vitamin eksikliğine yol açıyor gibi görünmektedir (233).

Ayesh ve arkadaşları anti-pariyetal hücre antikorları, anti-intrinsik faktör antikorları ve bunların B12 vitamin düzeyi üzerindeki etkileri ile H. Pylori enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmıştır. 100 hastanın üst GİS endoskopisi yapılmıştır. Hastalar H. pylori ile enfekte (n=81) ve H. Pylori negatif (n=19) olarak gruplandırılmıştır. Vakaların ve kontrol grubunun açlık B12 vitamin düzeyi, anti-pariyetal hücre antikor ve anti-intrinsik faktör antikorları ölçülmüştür. H. Pylori pozitif hastalarda, anti-pariyetal hücre antikor ve anti-intrinsik faktör antikorları sırasıyla %9,9 ve %18,8 pozitifdir. H. Pylori negatif hastaların hiçbirinde anti-pariyetal hücre antikor ve anti-intrinsik faktör antikor saptanmamıştır. Serum vitamin B12 düzeyi kontrol grubuna göre ($322,9 \pm 60,22$ pg/ml) H. Pylori ile enfekte hastalarda ($275 \pm 70,4$ pg/ml) daha düşüktür ($p < 0,05$). Düşük B12 vitamin düzeyinin olduğu grupta %94, normal B12 vitamin düzeyinin olduğu grupta %64,6 oranında H. Pylori pozitif saptanmıştır. Sonuç olarak H. Pylori enfeksiyonu saptanan hastalarda anti-pariyetal hücre antikor ve anti-intrinsik faktör antikorlarının olması daha muhtemel görülmüştür. Düşük B12 vitamin düzeyi ile H. Pylori enfeksiyonu arasında da bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada H. Pylori enfeksiyonunun otoimmün gastrit patogenezinde önemli bir faktör olabileceği görülmüştür (234).

Gowdappa ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda son 6 ay içinde alt extremitede güçsüzlük, ellerde ve ayaklarda uyuşukluk şikayeti olan 23 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Hastanın çekilen omurilik MR'ında subakut kombine dejenerasyon belirgin olarak saptanmıştır. Serum B12 vitamini düşük ve anti-intrinsik faktör antikorları pozitif olarak görülmüştür. Mide biyopsisinde grade 3 H. Pylori enfeksiyonu ile beraber lamina propriada yoğun inflamatuvar infiltrasyon saptanmıştır. B12 vitamin eksikliğinin nedeni olarak yapılan diğer çalışmalarda dikkat çekici bir özellik saptanmamıştır. H. Pylori enfeksiyonunun moleküler taklitin bir mekanizması ile otoantikorları tetiklediği görülmüştür. Bu olgu, omurilikte subakut kombine dejenerasyon ile sonuçlanan ve B12 vitamin eksikliğinin bir nedeni olarak H. Pylori enfeksiyonunu vurgulamaktadır. H. pylori tedavisi altta yatan patogenezi tersine çevirmiş ve seçilmiş bireylerde B12 vitamin eksikliğini düzelttiği görülmüştür (235).

Gümürdülü ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada non-atrofik gastrik mukozası olan hastalarda B12 vitamin eksikliğinin sıklığını ve vitamin B12 eksikliği ile demografik, hematolojik ve histolojik parametrelerin ilişkisini değerlendirmişlerdir. Histolojik değerlendirmede gastrik mukozal atrofisi olmayan 310 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kronik inflamasyon, nötrofil aktivasyonu ve H. Pylori yükü Sydney sınıflaması kullanılarak

skorlanmıştır. Vitamin B12 eksikliğini etkileyebilecek veya predikte edebilecek yaş, cinsiyet, hemoglobin, MCV, serum folat seviyesi ve histolojik parametrelerin skoru gibi değişiklikler univaryant/multivaryant analizlerle değerlendirilmiştir. Hastaların %67,4'ünde vitamin B12 <250 pg/ml, %46,8'inde <200 pg/ml ve %6,5'inde <100 pg/ml olarak ölçülmüştür. Hastaların yaşı ve histolojik özelliklerinin tümü ile vitamin B12 eksikliği arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Multivaryant analizde yaş ve antral H. Pylori yükü, vitamin B12 eksikliği ile bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır ($p<0,05$). Batıda yapılan çalışmaya göre; yüksek sıklıkta vitamin B12 eksikliğinin olması, H. Pylori enfeksiyonunun serum vitamin B12 düzeyine etkisini yansıtır olabilir. Bu gastrik mukozal atrofi bulunmayan hasta grubu, yaştan gastrik atrofi ile ilişkisiz olarak vitamin B12 eksikliğinin bağımsız risk faktörü olduğunu ve her halükarda gastrik mukozada H. Pylori bulunmasının vitamin B12 seviyesini etkilediğini göstermiştir. Bu vitamin eksikliğini predikte etmekte hematolojik parametreler kullanışlı bulunmamıştır (236).

Rasool ve arkadaşları fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda H. Pylori enfeksiyonunun, B12 vitamini, folik asit ve homosistein düzeylerine olan etkisini belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya fonksiyonel dispepsisi olan ve gastroskopisi yapılan 132 hasta alınmıştır. Gastroskopi öncesi B12 vitamini, folik asit ve homosistein düzeyleri için kanları alınmıştır. H. Pylori enfeksiyonu mide biyopsisinin histopatolojik incelemesi ve üre-nefes testi ile saptanmıştır. Grubun yaş ortalaması $40,3\pm 11,5$ (19-72) yıldır. Folik asit eksikliği %34,6 (n=43), B12 vitamin eksikliği %23,1 (n=30) ve hiperhomosisteinemi %46,2 (n=60) hastada görülmüştür. Fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda %61,5 (n=80), olmayan hastalarda %38,5 (n=50) H. Pylori pozitif bulunmuştur. H. Pylori pozitif gruptaki ortalama vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri; H. Pylori negatif gruptaki hastaların düzeylerinden anlamlı ölçüde farklı değildir. H. Pylori pozitif hastalarda %23,8, negatif hastalarda ise %22 oranında B12 vitamin eksikliği (≤ 200 pg/ml) saptanmıştır. H. Pylori pozitif hastalarda %33,8, negatif hastalarda ise %36 oranında folik asit eksikliği (≤ 3.5 ng/ml) saptanmıştır. H. Pylori pozitif hastalarda %46,2, negatif hastalarda ise %44 oranında hiperhomosisteinemi (>15 μ mol/l) görülmüştür. Fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda yapılan korelasyon analizi, B12 vitamini ile homosistein düzeyinin ters ilişkili olduğunu göstermektedir ($p<0,05$). Ayrıca bu tür hastalarda H. Pylori varlığının B12 vitamini, folik asit ve homosistein düzeylerine olan etkisi bulunmamıştır (237).

H. Pylori enfeksiyonunun, B12 vitamin eksikliğinin nedenlerinden biri olduğuyla ilgili patofizyolojik mekanizmalar şu anda tam olarak açıklanabilmiş değildir. Bazı hastalarda H.pylori ile B12 eksikliği ilişkisi ortaya konarken, niçin bazı hastalarda H.pylori (+)'liği varken bunlarda B12 eksikliği olmadığı hala net olarak bilinmemektedir(238)

Bu konuda birkaç açıklama ileri sürölmüştür: B12 vitamin eksikliği, mide pariyetal hücreleri ve intrinsik faktöre yönelik antikorların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak aklorhidria ve pepsinojen I ve gastrinde bir azalma görölmektedir. Bu değişiklikler tip A kronik gastrit yada otoimmün gastrit olarak bilinmektedir. Mide mukozasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelen intrinsik faktörün eksikliği, diyetten B12 vitamininin taşınmasını ve emilimini azaltmaktadır. İmmün yanıt ile tetiklenen kronik atrofik gastrit, 10-30 yıllık bir süre içinde, B12 vitamini deposunu tüketen gastrik atrofi ve pernisiyöz anemi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca kronik B12 vitamin eksikliği periferel nöropati ile omurilik lateral ve posteriorda lezyonlara yol açabilir. Bu olay subakut kombine dejenerasyon olarak bilinir ve aksiyel demiyelinizasyon, sinir dejenerasyonu ve sonunda ölüme kadar ilerleyebilir (239).

H. Pylorinin, B12 vitamin eksikliğinin tek nedeni olmadığını açıklamak önemlidir. Fakat uluslararası konsensus ve kılavuzlarda, B12 vitamin eksikliği olgularında H. Pylori'nin aranması ve saptanması halinde eradikasyon tedavisi önerilmektedir.

Çalışmamız 244 kişilik hasta grubu ile retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda B12 vitamin düzeyi ile yaş, cinsiyet, folik asit ve MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). H. Pylori pozitif ve negatif grupların karşılaştırılmasında B12 vitamin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Fakat H. Pylori pozitif olgularda minimum ve maksimum B12 vitamin düzeyi H. Pylori negatif olgulara göre daha düşük saptanması dikkat çekicidir. H. Pylori pozitif olan olgularda; H. Pylori düzeyi ile B12 vitamini arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Patolojik tanı, nötrofil aktivasyonu ve kronik inflamasyon skoruna göre B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Fakat nötrofil aktivasyonu ve kronik inflamasyon skoru pozitif olgularda minimum ve maksimum B12 vitamin düzeyinin negatif olgulara göre daha düşük saptanması da yine dikkat çekicidir.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde çalışmalardan çelişkili sonuçlar çıktığını ve halen H. Pylori varlığı veya eradikasyonunun serum B12 vitamin düzeyine etkisi ve etki mekanizması konusunun netlik kazanmadığı söylenebilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın ortaya koyduğu sonuç; B12 vitamin düzeyini etkileyebilecek herhangi bir faktörün olmadığı durumlarda H. Pylori varlığının B12 vitamin düzeyini etkilemediğidir. Bazı çalışmalar bu ilişkiyi destekler nitelikte iken; H. Pylori ile enfekte bazı hastaların asemptomatik seyretmesi, bize farklı mekanizmaların da olduğunu işaret etmektedir. B12 vitamin eksikliğinin nedeni olarak yapılan diğer çalışmalarda dikkat çekici bir özellik saptanmayan olgularda H. Pylori aranmalı ve saptanması halinde eradike edilmelidir. H. Pylori enfeksiyonunun ve B12 vitamini ile ilişkisinin daha detaylı parametreler ve geniş çaplı çalışmalar ışığında yeniden değerlendirilmesi tedavi planlanırken gerekecek önemli bir referans değer olacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100: 12-7.
2. Açık Y, Gülbayrak C, Dönder E, Yalnız M. Fırat Tıp merkezine dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve etkileyen faktörler. *OMÜ Tıp Fak Derg* 2003; 20(1): 82-8.
3. Vizzardi E, Bonadei I, Piovanelli B, et al. *Helicobacter pylori* and ischemic heart disease. *Panminerva Med* 2011; 53: 193-202.
4. Sato K, Ozawa K. The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological diseases - a review. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 358-61.
5. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-3.
6. Özkan TB. Çocuklarda *H.pylori* enfeksiyonunda seroloji, tanı ve tedavi. *Uludağ Üni Tıp Fak Derg* 2007; 33(1): 81-5.
7. Yücel T, Aygin D, Şen S, Yücel O. The prevalence of *Helico-bacter pylori* and related factors among university students in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61(1): 179-83.
8. Tünger Ö. *Helicobacter pylori* enfeksiyonları. *İnfeksiyon Dergisi* 2008; 22(1): 107-15.
9. Van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Kleibeuker JH. Sixyear follow-up after successful triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1235-9.
10. Kate V, Ananthakrishnan N, Badrinath S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the ulcer recurrence rate after simple closure of perforated duodenal ulcer: retrospective and prospective randomized controlled studies. *Br J Surg* 2001; 88: 1054-8.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Dec 4];61(5):646-64.
12. Coşkun M, Dobrucalı A. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve *Helicobacter pylori* [Non-steroid anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori*]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 26-8. 57
13. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Micro-biology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2006; 403-8.

14. Muhsen KH, Athamna A, Athamna M, Spungin-Bialik A, Cohen D. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection among healthy 3- to 5-year old Israeli Arab children. *Epidemiol Infect* 2006; 134(8): 990-6.
15. Bulut M, Armağan E, Kıyıcı M, Balcı V, Atar N, Gürel S. Acil servise epigastrik ağrı yakınmasıyla başvuran hastalar-da *Helicobacter pylori* sıklığı ve tanıda kalitatif serum IgG testinin yeri. *Uludağ Üni Tıp Fak Derg* 2004; 30(1): 7-10.
16. Ataseven H, Demir A, Keçeci M. Peptik ülserle bağılı üst gastrointestinal kanamalı olgularda *Helicobacter pylori* eradikasyonunun fekal antijen testi ile tespiti. *FÜ Tıp Fak Derg* 2004; 18(2): 199-204.
17. Bazzoli F, Bianchi-Porro G, Bianchi MG, et al. Treatment of *Helico-bacter pylori*infection. Indications and regimens: an update. *Dig Li-ver Dis* 2002; 34: 70-83.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection Report. *Gut* 2007; 56: 772 –81.
19. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, secondli-ne, *Helicobacter pylori*eradication therapies. *Aliment PharmacolTher* 2002; 16: 569-75.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori*infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
21. Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Koruk M, et al. Türkiye'de H. pilori eradikasyonunda PPI, amoksisilin ve klaritromisin tedavisinin etkinliği: meta-analiz. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15 (Suppl 1): 5-6.
22. Orhan Sezgin, Gönül Aslan, Engin Altıntaş ve ark. Detection of point mutations on 23S rRNA of *Helicobacterpylori* and resistance to clarithromycin with PCR-RFLPin gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19 (3): 163-7.
23. Önder GF, Aydın A, Doğanavşargil B, et al. *Helicobacter pylori* in-feksiyonunda pantoprazol, amoksisilin, klaritromisin (PAK) kombinasyonu ile 1 ve 2 haftalık tedavilerin etkinliği. *Turk J Gastroente-rol* 2003; 14 (Suppl 1): 157-8. 58
24. Pilotto A, Franceschi M, Rassa M. In vitro activity of rifabutin against strains of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole and clarithromycin. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 833–4.
25. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity: a review. *Chemotherapy*. 2005; 51(Suppl 1): 67–72.

26. Dunn BE, Cohen B, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 720–41.
27. Akhter Y, Ahmed I, Devi SM and Ahmed N. The co-evolved H.Pylori and gastric cancer: trinity of bacterial virulence, host susceptibility and lifestyle. Infectious agents and cancer 2007; 2: 1-5.
28. Marshall BJ and Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis, peptic ulceration. Lancet i 1984; 21:1311–5.
29. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.) Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998. p.604-17.
30. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(2):205-14.
31. Mangan TF. (Çeviri: Pınarbaşı B) Mayo Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005:47-55.
32. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:559-78.
33. Versolovic J, Fox JG. *Helicobacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Eds). Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington: American Society For Microbiology 1999. p.727-38.
34. Graham, K.S., Graham, D.Y.: Contemporary Diagnosis and Management of H. pylori associated Gastrointestinal Diseases. Newtown, Pennsylvania, USA, Handbooks in Health Care Co. 2001, 5-8
35. Özden, A.: midenizdeki Yabancı: Hp. Türk Gastroenteroloji Vakfı 2003, 26-29
36. Karasu Z, Akarca US. *Helicobacter pylori* ve gastrik kanser patogeneziindeki rolü. Güncel Gastroenteroloji 2000;4:8-18.
37. Aydın Y, Ceran F, Ateş Y, Yıldız M. HP enfeksiyonu. Progres 2003;4:123-7.

38. Dunn, B. E., Hartley C., Blaser, M. J. : *Helicobacter Pylori*, Clinical Microbiology Reviews, 10 (4): 720-741, 1997
39. Aspinall GO, Moran AP. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide structure and mimicry of Lewis blood group antigens. In: Moran AP, O' Morain CA (Eds.). Pathogenesis and Host Response in *Helicobacter Pylori* Infections. Bad Homburg: Normed –Verl; 1997. p.34-42.
40. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. Am J Med. 1996;100 (Suppl 5A): 12-7.
41. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(Suppl 2): 33-9.
42. Dooley CP. Background and Historical Considerations of *Helicobacter Pylori*. Gastro Clin North Am.1993; 22: 1-3.
43. Bujanover Y, Reif S, Yahav J. *Helicobacter Pylori* and Peptic Disease in the Pediatric Patients. Pediatr. Clin. North. Am. 1996; 43:213-29.
44. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Raminez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa OG. *Helicobacter pylori* infection in J Epidemiol. 1996;144: 290-9.
45. Malaty HM, Kumagal T, Tanaka E, Ota H, Kiyosawa K, Graham DY. Evidence from a nine-year birth cohort study in Japan of transmission pathways of *Helicobacter Pylori* Infection. J Clin. Microbiol.2000;38:1971-3.
46. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter Pylori* to Human Gastric Epithelium Mediated by Blood Antigens. Science. 1993; 262: 1892-5.
47. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y. Contribution of HLA DQA Gene to Host's Response Against *Helicobacter Pylori*. Lancet. 1994; 343: 542-3.
48. Köksal F. *Helicobacter Pylori* Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Bildiri Özet Kitabı. Ankara 2004; S.99-101.
49. Peterson WL, Graham DY: *Helicobacter Pylori*. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6th. Ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1998: 604-617
50. Özden A. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu. In: Ali Özden, editör Mikrop ve Mide Hastalıkları. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2004: 263-79.
51. Karasu Z., Akarca US: *Helicobacter Pylori* ve gastrik kanser patogenezindeki rolü. Güncel Gastroenteroloji 2000; 4:8-18

52. Permin, H. and Andersen, L. P. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter* infection. *Helicobacter*, 10 Suppl, 2005;1: 21-25
53. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter Pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006 ;19(3):449-90
54. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Borén T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histoblood group antigens revealed by retagging. *Science.* 1998;279(5349):373-7
55. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter Pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(13):7533-8
56. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, Angstrom J, Larsson T, Teneberg S, Karlsson KA, Altraja S, Wadström T, Kersulyte D, Berg DE, Dubois A, Petersson C, Magnusson KE, Norberg T, Lindh F, Lundskog BB, Arnqvist A, Hammarström L, Borén T. *Helicobacter Pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science.* 2002;297(5581):573-8
57. Blaser MJ. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 1:73-7
58. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* Cag A protein. *Science* 2002;295:683-6.
59. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, Roorda P, Feller M, Dankert J, Tytgat GN, van der Ende A. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis.* 1996; 173(5):1171-5
60. Dore MP, Malaty HM, Bilotta M. Prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in children: Comparison between industrial and rural areas in Italy. *Clin Infec Dis* 2002; 35:240-5.
61. Graham DY, Rakel RE, Fendrik AM, Go MF, Marshall BJ, Peura DA et al. : Scope and consequences of peptic ulcer disease. *Postgrad Med.* 1999;105: 100-113
62. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1636-44
63. Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, Schiavon S, Guariso G, Ceroti M, Nitti D, Rugge M, Plebani M, Atherton JC. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* gene polymorphisms. *Gastroenterology.* 2008; 135(1):91-9
64. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest.* 2001; 108(6):929-37

65. Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, Ota H, Yahiro K, Fukada M, Shintani T, Wada A, Aoyama N, Hirayama T, Fukamachi H, Noda M. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori*. *Nat Genet.* 2003; 33(3):375-81
66. Galmiche A, Rassow J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, de Thillot V, Just I, Ricci V, Solcia E, Van Obberghen E, Boquet P. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000;19:6361-70.
67. Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10 Suppl 1:79- 96
68. Fan X, Crowe SE, Behar S, Gunasena H, Ye G, Haeberle H, Van Houten N, Gourley WK, Ernst PB, Reyes VE. The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of *Helicobacter pylori* and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T helper cell type 1-mediated damage. *J Exp Med.* 1998;187(10):1659-69
69. Hu LT, Mobley HL. Purification and N-terminal analysis of urease from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun.* 1990;58(4):992-8
70. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 1:57-64
71. Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10 Suppl 1:65-71
72. Slomiany BL, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic activity of *Campylobacter pylori*: effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). *Am J Gastroenterol.* 1989;84(10):1273-7
73. Fenner MB. *Helicobacter pylori*. Review Article *Arch. Intern Med* 1994; 153: 721- 727.
74. Covacci, A., Falkow, S., Berg, D. E., and Rappuoli, R. Did the inheritance of a pathogenicity island modify the virulence of *Helicobacter pylori*? *Trends Microbiol.* 1997;5: 205-208
75. Dunn BE. Pathogenesis mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:43-57.
76. Blaser MJ: *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J. Gastroenterol.* 1994; 29: 1-5
77. Van Doorn LJ, Sanna R, Figueiredo C et al. Clinical relevance of the Cag A, Vac A and Ice A status of *H.pylori*. *Gastroenterology* 1998;115: 58-66.

- 78.** Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W, Miehle S, Classen M, Prinz C. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(22):12778-83
- 79.** Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*. 2002;123(2):414-24
- 80.** Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tompkins DS, Perry S, Lindley IJ, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol*. 1995; 48(1):41-5
- 81.** Keates S, Hitti YS, Upton M, Kelly CP. *Helicobacter pylori* infection activates NF-kappa B in gastric epithelial cells. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1099-109
- 82.** Tummuru MK, Sharma SA, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol*. 1995;18(5):867-76
- 83.** Portal-Celhay C, Perez-Perez GL. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(3):305-14
- 84.** Di Tommaso A, Xiang Z, Bugnoli M, Pileri P, Figura N, Bayeli PF, Rappuoli R, Abrignani S, De Magistris MT. *Helicobacter pylori*-specific CD4⁺ T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies. *Infect Immun*. 1995; 63(3):1102-6
- 85.** Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996; 10 Suppl 1:29-37
- 86.** Malfitano MA, Cahill R, Mitchell P, Frankel G, Dougan G, Bifulco M, Lombardi G, Lechler IR and Bamford KB: *Helicobacter pylori* has stimulatory effects on naive T cells, *Helicobacter*; 2006;11: 21-30
- 87.** Eaton KA, Krakowka S: Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*, *Infect Immun*; 1994;62(9): 3604-7
- 88.** Elliott SN, Ernst PB, Kelly CP. The year in *Helicobacter pylori* 2001: Molecular inflammation. *Curr Opin Gastroenterol Suppl*. 2001;17:S:12
- 89.** El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000; 404(6776):398-402
- 90.** McColl KEL, El-Omar E, Gillen D: *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:687-703

91. Soykan İ: Ppetik ülser patogeneğinde Helicobacter pylori infeksiyonun rolü Sivri B(Editör). Modern Tıp Seminerler'inde 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999;2:9- 13
92. Nguyen TN, Barkun AN, Fallone CA: Host determinants of helicobacter pylori infection and its clinical outcome. Helicobacter 1999; 4:185-197
93. Negrini R, Savio A, Appelmelk BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in Helicobacter pylori infection. Helicobacter 1997;2:Suppl 1:13-16.
94. Dore MP, Malaty HM, Bilotta M. Prevalence of Helicobacter Pylori infection in children: Comparison between industrial and rural areas in Italy. Clin Infec Dis 2002; 35:240-5.
95. Akyön Y. Helicobacter pylori mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35; 182-6.
96. Erdem B, Ustaçelebi S. Campylobacter ve Helicobacter İn. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 535-40
97. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut [Internet]. 2012 May [cited 2014 Dec 4];61(5):646-64.
98. Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori and Diagnosis. The Medical Journal of Kocatepe. 2003; 2:1-12.
99. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter, 2005, 10 Suppl 1: 5-13.
100. Puetz T, Vakil N, Phadnis S et al. The Pyloritek test and the CLO test: Accuracy and incremental cost analysis. Am J Gastroenterol 1997; 92:254-7.
101. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: urease test. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:871-9.
102. Altınyıldız, M. Özdemir, M. Helicobacter Pylori ve Tanısı (2003). Kocatepe Tıp Dergisi; 2:1-2.
103. Suerbaum S, Michetti. Helicobacter pylori infection. New Engl J Med 2002; 347:1175-86.
104. Goodwin SC, Mendall M, Northfield TC. Helicobacter pylori Infection, Lancet, 1997;349:265-9.
105. Goh KL, Cheah PL, Navaratnam P, Chin SC, Xiao SD. HUITAI rapid urease test: A new ultra-rapid biyopsy urease test for the diagnosis of helicobacter pylori infection. Journal of digestive Disease, 2007;8:139-42.

- 106.** Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(12):2330-8.
- 107.** Eppl HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Fromn M, Riecken EO, Schulzke JD. ¹³C urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 308-14.
- 108.** Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Prolonged effect of omeprazole on the ¹⁴C-urea breath test. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(1):89-92.
- 109.** Versolovic J, Fox JG. *Helicobacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: American Society for microbiology, 1999:727-38.
- 110.** Fidan I, Türet S. *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonunda Patogenez ve Tanı. *Enfeksiyon Dergisi*. 1999; 13: 455-60.
- 111.** Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado-Garza HJ, Pérez-Pérez GI. Comparison of endoscopy-based and serumbased methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol*. 2003;17(2):101-6.
- 112.** Makristathis A, Barousch W, Pasching E et al. Two enzyme immunoassay and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *American Society for Microbiology* 2000;3710-4.
- 113.** Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter Pylori*. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th. Ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1998: 604-17.
- 114.** Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust*. 1985;142(8):436-9.
- 115.** Paull G, Yardley JH. Pathology of *C. pylori*-associated gastric and esophageal lesions. In: *Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*, Blaser MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York 1989; 73-4.
- 116.** Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnelä H, Koskenpato J, Sotka M, Turunen M, Sandström R, Ristikankare M, Jussila A, Sipponen P. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8): 885-6.

117. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52(24):6735-6.
118. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H et al. Infection with *H.pylori* strains Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-2115.
119. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology.* 1995; 109(3):681-7.
120. Feldman M. and Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *West J Med,* 1993;159: 555-9.
121. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869–74.
122. McNamara D, Buckley M, Gilvarry J, et al. Does *Helicobacter pylori* eradication affect symptoms in nonulcer dyspepsia: A 5-year follow-up study. *Helicobacter* 2002;7: 317–21.
123. Malfertheiner P, Mossner J, Fischbach W, et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 615–25.
124. Blum AL, Talley NJ, O'Mor'ain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1875– 81.
125. Koskenpato J, Färkkilä M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2866–72.
126. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329–36.
127. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, et al. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication
128. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut.* 1998;43 (3):327-32.
129. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in reflux esophagitis: A case control study. *Gastroenterology.* 1997;112:137-9.

- 130.** Chung SJ, Lim SH, Choi J, Kim D, Kim YS, Park MJ, Yim JY, Kim JS, Cho SH, Jung HC, Song IS. *Helicobacter pylori* Serology Inversely Correlated With the Risk and Severity of Reflux Esophagitis in *Helicobacter pylori* Endemic Area: A Matched Case-Control Study of 5,616 Health Check-Up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(3) :267-8.
- 131.** Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut*, 1997;41: 277-80.
- 132.** Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 1997;112: 1442-7.
- 133.** Konturek JW. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol*, 2003;54 Suppl 3: 23-41.
- 134.** Sorrentino D, Ferraccioli GF. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut*. 1996;83:837-40.
- 135.** Eck M, Schmausser B, Haas R. MALT type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the Cag A proteine. *Gastroenterology* 1997;112:1482-6.
- 136.** De Jong B, Wander Hulst RW, Pals G. Gastric non-Hodgkin lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue are not associated with more aggressive *Helicobacter pylori* strains as identified by Cag A. *Am J Clin Pathol* 1996;106:670- 5.
- 137.** Morgner A, Lehn N, Andersen LP. *Helicobacter heilmannii* – associated primer gastric low grade MALT lymphoma: complet remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118:821-8
- 138.** Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2557-67.
- 139.** Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-9.
- 140.** Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti- *Helicobacter pylori* therapy. *World Journal of Gastroenterol* 2011;21;17: 3971-75.
- 141.** Caselli M, Zullo A, Maconi G et al. Cervia II Working Group Report 2006: Guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Digestive and Liver Disease* 39(2007): 782-89.
- 142.** Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2004;53: 312-13.

- 143.** Parente FR, Bargiggia SA, Anderloni A. Helicobacter pylori infection and antisecretory efficacy proton-pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: a liaison dangereuse or an innocent interplay? *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1121-25.
- 144.** You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS. Randomized doubleblind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 974-83.
- 145.** Fujimura K. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2005; 81: 113-18.
- 146.** Ciacci C, Sabbatini F, Cavallora R et al. Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004; 36:455-60.
- 147.** Hassal E, Dimmick JE. Unique features of Helicobacter pylori. disease in children. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 417.
- 148.** Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D et al. Meta-analysis: duration of first line proton pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med* 2007;147: 553-62
- 149.** Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2007;56: 1353-57
- 150.** Gumurdulu Y, Serin E, Özer B, Kayaselçuk F, Özşahin K. Low eradication rate of Helicobacter pylori with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 668-71
- 151.** Vakil N, Lanza F, Schwartz H and Barth J. Seven day therapy for Helicobacter pylori in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:99-107
- 152.** Vaira Dino, Zullo Angelo, Hassan Cesare. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: the time is now. *Ther Adv Gastroenterol*. 2009; 2(6): 317-22
- 153.** Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*.2007; 56: 772-81.
- 154.** A. Zullo, V. Rinaldi, S. Winn. A new highly effective short-term therapy schedule for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 715-18
- 155.** Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Cemil SM, Şimşek I. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006; 28(11): 1960-66
- 156.** Uygun A, Kadayıfçı A, Safalı M, Ilgan S, Bağcı S. The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for Helicobacter pylori. *J Dig Dis* 2007; 8(4): 211-15

157. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med.* 2004; 117:30S-35S.
158. Weil J, Bell GD, Powell K, Morden A, Harrison G, Gant PW, Jones PH, Trowell JE. Omeprazole and *Helicobacter pylori*: temporary suppression rather than true eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:309-13
159. Rowland M, Bourke B, Drumm B. *Helicobacter pylori* and peptic Ulcer Disease. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease*. (Walker WA, Sherman PM, Goulet O, Shneider BL, Kleinmann RE, Sanderson IR eds) 4th Edition. BC Decker, Ontario 2004; 491-512.
160. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti- *Helicobacter pylori* therapy. *World Journal of Gastroenterol* 2011;21;17: 3971-75
161. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-79
162. O'Morain C, Borody T, Farley A, De Boer WA et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 415-20
163. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spé- nard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 562-67
164. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 488-96
165. Peter J Jenks. Causes of failure eradication of *Helicobacter pylori*. *BMJ* 2002; 325: 3-4
166. V De Francesco, A Zullo, M Margiotta, S marangi, O Burattini et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 407-14
167. N Broutet, S Tchamgoue, E Pereira, H Lamouliatte, R Salamon. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy-results of an individual data analysis of 2571 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 99-109

- 168.** Gao XZ, Qiao XL, Song WC, Wang XF, Liu F. Standart triple, bismuth pectin quadruple and sequantial therapies for Helicobacter pylori eradication. World J Gastroenterol 2010; 14: 16(34): 4357-62
- 169.** György Miklos Buzas. First-line eradication of Helicobacter pylori: Are the standart triple therapies obsolete? A different perspective. World J Gastroenterol 2010; 16(31): 3865-70
- 170.** Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001: 33-47.
- 171.** Leal NA. B12 Metabolisms In Humans. Florida, University of Florida. 2004:1- 156.
- 172.** Üstdal M, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Biyokimya, 1. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2005:841-898.
- 173.** Onat T. Vitaminler. Çeviri Editörü: Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Beşinci Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 543-567.
- 174.** Brody T. Nutritional Biochemistry. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999:491-692.
- 175.** McCormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook Of Clinical Chemistry. 3th ed. Philadelphia: Saunders, 1999: 999-1028.
- 176.** Miller SM, Mears M. Nutritional Status Assesment. In: Anderson SC, Cockayne S. Clinical Chemistry Concept and Applications. New York: Mc Graw Hill, 2003: 579-611.
- 177.** Ersöz B, Beslenme. Çeviri Editörleri: Menteş G, Ersöz B. Harper'ın Biyokimyası. 22. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Barış kitabevi, 1993: 714-726.
- 178.** Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 Eksikliği. Güncel Gastroenteroloji 2004: 8/3: 199-204.
- 179.** Aksoy A. Beslenme Biyokimyası, 1. Baskı, Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayımları, 2000: 315-462.
- 180.** Bhavagan NV. Vitamin metabolism. In: Bhavagan NV. Medical Biochemistry. 4th ed. Florida: Hartcourt Academic Press. 2002:901-928.
- 181.** Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Vitaminler. Çeviri editörleri: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Lippincott's Biyokimya. 2.Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 1997: 319-342.
- 182.** Seetharam B. How does cobalamin (vitamin B12) enter and traverse mammalian cells? J Biosci. 1987;11:75-80.
- 183.** Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Vitaminler. Çeviri editörleri: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Lippincott's Biyokimya. 2.Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 1997: 319-342.

- 184.** Çağatay Ü, Güvenç B. Megaloblastik Anemiler. Çeviri Editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 674-680.
- 185.** Food and Nutrition Board IoM. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline: National Academy Press, Washington, D.C.; 1998. pp. 306– 348.
- 186.** Tangün Y. Hematoloji Birinci Basamak Kursu Eğitim Kitabı. İzmir: Türk Hematoloji Derneği. 2000; 37-39.
- 187.** Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004;171(3):251-9.
- 188.** Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York: McGraw Hill, 1991: 1523-1529.
- 189.** Kozyraki R, Fyfe J, Kristiansen M, et al. The Intrinsic Factor- Vitamin B12 Receptor, Cubillin, Is A High-Affinity Apolipoprotein A-1 Receptor Facilitating Endocytosis Of High Density Lipoprotein. Nature Medicine 1999; 5: 656-661.
- 190.** Verroust PJ, Christensen EI. Megalin And Cubillin- The Story Of Two Multipurpose Receptors Unfolds. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1867-1871.
- 191.** Hammad SM, Stefansson S, Twal WO, et al. Cubilin, The Endocytic Receptor For Intrinsic Factor- Vitamin B(12) Complex, Mediates High-Density Lipoprotein Holoparticle Endocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:10158-10163.
- 192.** Seetharam B, Bose S, Li N. Cellular Import Of Cobalamin (Vitamin B-12). J Nutr 1999; 129: 1761-1764.
- 193.** Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: A Critical Vitamin In The Elderly. Prev Med 2004; 39(6): 1256-1266.
- 194.** Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High Prevalence Of Cobalamin Deficiency In Elderly Outpatients. J Am Geriatr Soc 1992; 40(12): 1197-1204.
- 195.** Dankı D, Telci Ş, Dilbaz N, Okay İT. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2006; 16:109-113.
- 196.** Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. American Family Physician. 2003; 67(5): 979-986.
- 197.** Özlü SG. Ailevi Akdeniz Ateşli Olgularında Gen Mutasyonları ve Hastalık Ağırlık Skorlaması İlişkisi; Kolşisin Tedavisinin Kan B12 Vitamini Düzeylerine Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006: 1-69.

- 198.** Philip Bath, MD, FRCP; Charles Algert, MPH; Neil Chapman, MRCP; Bruce Neal, MRCP(UK), PhD; for the PROGRESS Collaborative Group. Association of Mean Platelet Volume With Risk of Stroke Among 3134 Individuals With History of Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2004;35:622-626.
- 199.** Milman N, Bergholt T, Byg K-E, Eriksen L, Hvas A-M. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol* 2007;79:39-46.
- 200.** Dommissie J. Subtle Vitamin B12 Deficiency and Psychitry: A Largely Unnoticed But Devastating Relationship? *Med hypotheses* 1991; 34(2): 131-40.
- 201.** Reynolds E. Vitamin B12, Folic Acid, and The Nervous System. *Lancet Neurol.* 2006; 5(11): 949-960.
- 202.** Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, et al. Megaloblastic Anemias Disorders Of Impaired DNA Synthesis. In: *Clinical Hematology*. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1981:559-604.
- 203.** Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1290-7.
- 204.** Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.
- 205.** Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191–8.
- 206.** Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic Anemias in: Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Thirteenth Edition. New York 1996;1726-1732.
- 207.** Lee RG. Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th edition. Egypt. 1999; 941-964.
- 208.** Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 3124–3134.
- 209.** Karin van Amsterdam, Arnoud HM van Vliet, Johannes G Kusters and Arie van der Ende. Of microbe and man: determinants of *Helicobacter pylori*-related Diseases. *FEMS Microbiol Rev* 30, 2006; 131–156.
- 210.** Dunn BE, Cohen H & Blaser MJ, 1997 *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 10:720-741.

- 211.** Haim Shmueli, Miroslava Katicic, Tajana Filipec Kanizaj and Yaron Niv, *Helicobacter pylori* and Nonmalignant Diseases, *Helicobacter* 2012 Sep;17 Suppl 1:1-8.
- 212.** Banić M, Franceschi F, Babić Z, Gasbarrini A., Extragastic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012 Sep;17 Suppl 1:49-55.
- 213.** O'Connor HJ, Axon AT, Dixon MF. *Campylobacter*-like organisms unusual in type A (pernicious anaemia) gastritis. *Lancet*. 1984;2:1091.
- 214.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1:1273–1275.
- 215.** Fong TL, Dooley CP, Dehesa M, Cohen H, Carmel R, Fitzgibbons PL, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology*. 1991;100:328–332.
- 216.** Saito M, Mori A, Irie T, Tanaka M, Morioka M. [*Helicobacter pylori* infection is not associated with pernicious anemia in Japan] *Rinsho Ketsueki*. 2008;49:1569–1571.
- 217.** Kokkola A, Kosunen TU, Puolakkainen P, Sipponen P, Harkonen M, Laxen F, Virtamo J, Haapiainen R, Rautelin H. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS*. 2003;111:619–624.
- 218.** Suter PM, Golner BB, Goldin BR, Morrow FD, Russell RM. Reversal of protein-bound vitamin B12 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology*. 1991;101:1039–1045.
- 219.** Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:546–550.
- 220.** Ma JY, Borch K, Sjöstrand SE, Janzon L, Mårdh S. Positive correlation between H,K-adenosine triphosphatase autoantibodies and *Helicobacter pylori* antibodies in patients with pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29:961–965.
- 221.** Claeys D, Faller G, Appelmelk BJ, Negrini R, Kirchner T. The gastric H⁺,K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*. 1998;115:340–347.
- 222.** Pietroiusti A, Galante A, Magrini A, Bergamaschi A. *Helicobacter pylori* interference with micronutrients and orally administered drugs: a new mechanism explaining its role in extragastric disorders. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8:135–141.

- 223.** Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gülşen M, Finci R, Yalçın A. *Helicobacter pylori*--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med*. 2000;160:1349–1353.
- 224.** Carmel R, Aurangzeb I, Qian D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, *Helicobacter pylori* infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:63–70.
- 225.** Andrès E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract*. 2007;56:537–542.
- 226.** Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012;17:1–15.
- 227.** Marino MC, de Oliveira CA, Rocha AM, Rocha GA, Clementino NC, Antunes LF, Oliveira RA, Martins AS, Del Puerto HL, D’Almeida V, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut*. 2007;56:469–474.
- 228.** Kaplan HS, Rigler LG. Pernicious anemia and susceptibility to gastric neoplasms. *J Lab Clin Med*. 1947;32:644–653.
- 229.** Zamcheck N, Grable E, Ley A, Norman L. Occurrence of gastric cancer among patients with pernicious anemia at the Boston City Hospital. *N Engl J Med*. 1955;252:1103–1110.
- 230.** Berkson J, Butt HR, Comfort MW. Occurrence of gastric cancer in persons with achlorhydria and with pernicious anemia. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1956;31:583–596.
- 231.** Payne RW. Pernicious anaemia and gastric cancer in England and Wales. *Br Med J*. 1961;1:1807–1809.
- 232.** Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:375–382.
- 233.** Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, Essawi TA. *J Infect Dev Ctries*. 2008 Oct 1;2(5):346-9
- 234.** Ayesh MH, Jadalal K, Al Awadi E, Alawneh K, Khassawneh B. *Braz J Infect Dis*. 2013 Nov-Dec;17(6):629-32.
- 235.** Gowdappa HB, Mahesh M, Murthy KV, Narahari MG. *BMJ Case Rep*. 2013 Sep 30;2013.

- 236.** Gümürdülü Y, Serin E, Ozer B, Kayaselçuk F, Kul K, Pata C, Güçlü M, Gür G, Boyacioğlu S. Turk J Gastroenterol. 2003 Mar;14(1):44-9.
- 237.** Rasool S, Abid S, Iqbal MP, Mehboobali N, Haider G, Jafri W. BMC Res Notes. 2012 Apr 30;5:206.
- 238.** Correa P, Piazuelo MB. Natural history of Helicobacter pylori infection. Dig Liver Dis. 2008;40:490–496.
- 239.** Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med. 1997;337:1441–1448.



9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler:

Adı-Soyadı: İbrahim Ethem PINAR

Doğum yeri ve tarihi: Afyonkarahisar - 29/11/1987

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Muaf

İletişim adresi ve telefonu: dr.ethem@hotmail.com - 0505 657 9113

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru): Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - 2013

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru): Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi: 2013-2014: Çobanlar İlçe Devlet Hastanesi - Acil Hekimi - Afyonkarahisar

2014-halen: Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi - İç Hastalıkları - İstanbul

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri