

Helicobacter Pylori Enfeksiyonunun Hematolojik Belirtileri

Hematologic Manifestations of *Helicobacter Pylori* Infection

 Can Özlü¹

 Sevil Alkan²

 Tuba Erürker Öztürk³

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kütahya Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ababilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı, Kütahya/Türkiye.

2 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., Çanakkale, Türkiye.

3 Denizli Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Denizli, Türkiye.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a worldwide bacterial infection. *Helicobacter pylori* cause many diseases ranging from asymptomatic infection to peptic ulcer, gastritis, and gastrointestinal malignancy. In recent years, this infection has been reported to play a role in the etiology of many diseases other than gastrointestinal involvement. Hematologic diseases have also been described among these diseases. In this review study, we aimed to review the relationship between *Helicobacter pylori* infection and hematologic diseases in light of the literature.

ÖZET

Helicobacter pylori dünya çapında görülen bir bakteriyel enfeksiyona yol açar. *Helicobacter pylori* asemptomatik enfeksiyondan, peptik ülser, gastrit, gastrointestinal maligniteye kadar birçok hastalığa yol açar. Son yıllarda bu enfeksiyonun gastrointestinal tutulumlarının dışında birçok hastalık etiolojisinde de rol oynadığı bildirilmiştir. Hematolojik hastalıklar da bu hastalıklar arasında tanımlanmıştır. Bu derleme çalışmasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun hematolojik hastalıklar ile ilişkisinin literatür eşliğinde gözden geçirmeyi amaçladık.

Keywords:

Helicobacter pylori
Iron deficiency anemia
ITP
Vitamin B 12 deficiency

Anahtar Kelimeler:

Helicobacter pylori
Demir eksikliği anemisi
ITP
Vitamin B 12 eksikliği

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) dünya çapında yaklaşık 4,4 milyar bireyi enfekte eden gram-negatif bir bakteridir (1). Yaygınlığı farklı coğrafi bölgelere göre değişir ve çeşitli faktörlerden etkilenir (2). *H. pylori* hareket kabiliyetini, yapışma kapasitesini ve mide mikroçevresini manipüle etme kapasitesini artıran çeşitli mekanizmalara sahiptir ve bu da oldukça asidik bir lümeneye sahip bir organın kolonizasyonunu mümkün kılar (3). *H. pylori* ilk olarak Warren ve Marshall tarafından mide mukozasında keşfedilmiştir (4).

H. pylori'nin patojenite potansiyeli, sitotoksin ilişkili antijen A (CagA), vakuolating sitotoksin (VacA), duodenal ülser teşvik edici gen A proteini (DupA), dış iltihap proteini (OipA) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) gibi belirli virülans faktörleri tarafından sağlanmaktadır (5,6). *H. pylori* gastrik ortamda başarılı bir şekilde kolonize olmak için özel mekanizmalar kullanır. İlk olarak, mide ortamına ulaştıktan sonra, *H. pylori* mide içeriğinde yüzmek için önemli flagellar hareketliliğini kullanır, bu da bakterinin mide mukus tabakasına girmesini sağlar (7). *H. pylori*'nin hareketliliği flagella'nın yanı sıra münin, sodyum bikarbonat, üre, sodyum klorür ve bazı spesifik amino asitler gibi farklı moleküllere yanıt olarak kemotaksik etkiye de bağlıdır (8,9).

Gelişmekte olan ülkelerde çocuklar çok yaygın olarak enfekte olmaktadır. *H. pylori* tükürük, kusmuk veya dışkı

ile doğrudan temas yoluyla insandan insana geçebilir. *H. pylori* enfeksiyonu için risk faktörleri şunlarla ilişkilidir: kalabalık koşullarda yaşamak, çok sayıda insanın bulunduğu bir evde yaşamak, güvenilir temiz su kaynağı olmadan yaşamak, gelişmekte olan bir ülkede yaşamak, *H. pylori* enfeksiyonu olan biriyle yaşamak (10). Enfekte olan kişilerin sıklığı bir şekilde ırkla ilişkili olabilir. Hispaniklerin yaklaşık %60'ı, Afrikalı Amerikalıların yaklaşık %54'ü ve Beyaz Amerikalıların yaklaşık %20 ila 29'unda *H. pylori* varlığı saptanmıştır (2,10).

Enfeksiyonlar tipik olarak belirti vermezken, peptik ülserler (*H. pylori* ile enfekte olan kişilerin yaklaşık %10'u) ve gastrit dahil olmak üzere başka hastalıklara yol açabilir. Non steroid anti-enflamatuvar ilaçların uzun süreli kullanımı da peptik ülser riskini artırır. *H. pylori* gastriti hem nötrofilleri ve eozinofilleri hem de mast ve dendritik hücreleri uyarak karışık bir akut ve kronik enflamatuvar reaksiyona neden olur. *H. pylori* geleneksel olarak invazif olmayan bir patojen olarak kabul edilmekle birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalar, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin fagozom olgunlaşmasına müdahale edebilen fakültatif bir hücre içi bakteri olduğunu ve bu durumun bakterinin yok edilmesindeki zorluğu açıklayabileceğini göstermiştir (11).

H. pylori'nin klinik özellikleri asemptomatik gastritten gastrointestinal maligniteye kadar uzanmaktadır. Enfeksiyonun seyri değişkendir ve büyük ölçüde konakçı

Correspondence: Can ÖZLÜ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kütahya Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D. Hematoloji B.D. Kütahya/ Türkiye. E-Mail: cozlu20@gmail.com

Cite as: Özlü C, Alkan S, Erürker Öztürk T. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Hematolojik Belirtileri. Phnx Med J. 2023;5(3):146-151.

Received: 22.02.2023

Accepted: 11.05.2023

Online Published: 24.10.2023

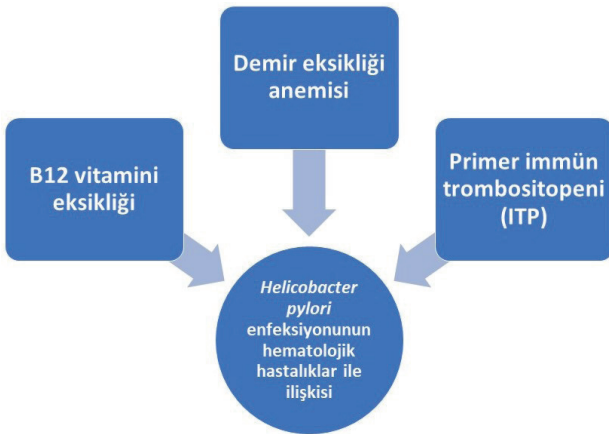


faktörlerine bağıdır. Bunun yanı sıra, gastrik mukozal tutulum paterni, farklı gastrik bozuklukların başlama ve ilerleme riski ile ilişkilidir. Antral baskın gastrit gelişimi duodenal ülserlerle ilişkilirken, korpus baskın gastrit ve multifokal atrofi gastrik ülser, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik karsinoma dönüşme eğilimindedir (12).

H. pylori'nin tespiti için antikor testleri, üre nefes testleri, dışkı antijen testleri ve endoskopik biyopsiler dahil olmak üzere birçok test mevcuttur. *H. pylori* noninvaziv yöntemlerle (13C-üre solunum testi, dışkı antijen tespiti) ve invaziv yöntemlerle (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi) tespit edilebilir. Tedavi için önemli bir husus, primer klaritromisin direncinin birçok hasta grubunda yaygın olmasıdır; Almanya'da prevalansı %10,9'dur. Birincil tedavi standart üçlü tedavi (klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol) veya bizmut içeren dördü tedavi ile olabilir. 10 ila 14 günlük tedavinin patojeni ortadan kaldırma olasılığı 7 günlük tedaviye göre daha yüksektir. *H. pylori* enfeksiyonu 50 yaşın üzerindeki bir hastada ilk kez teşhis edildiğinde, endoskopik biyopsi ve histolojik inceleme yoluyla gastrit risk sınıflandırması yapılmalıdır (13).

Son 30 yılda yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, etkili bir aşı yoktur ve hastalık gelişimine yol açan koşullar belirsizliğini korumaktadır. Buna ek olarak, *H. pylori*'de antimikrobiyal direncin yaygınlığı giderek artmaktadır (3,10).

H. pylori'nin mide dışındaki potansiyel etkilerinin olduğu, dermatolojik, hematolojik, oküler, kardiyovasküler, metabolik, alerjik ve hepatobiliyer hastalıklara neden olabildiği bildirilmiştir (14). Primer immün trombositopeni (ITP), idiopatik demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini eksikliği gibi hematolojik hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10,14)(Şekil 1).



Şekil 1: *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun hematolojik hastalıklar ile ilişkisi.

Bu derleme çalışmasında *H. pylori* enfeksiyonunun hematolojik belirtilerini literatür eşliğinde gözden geçirmeyi amaçladık.

Demir eksikliği anemisi

Demir eksikliği anemisinin (DEA) *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. 1991 yılında Blecker ve arkadaşları (15) *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı bir hemorajik gastrit vakası tanımlamış ve *H. pylori*

enfeksiyonu ile DEA arasında olası bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu vakada, daha önce gastrointestinal bulguları olmayan, *H. pylori* pozitif kronik aktif hemorajik gastrit nedeniyle DEA olan 15 yaşında bir hasta tanımlanmıştır. Enfeksiyon eradike edildikten sonra, hematolojik parametreler ve ferrokinetik normal değerlere dönmüş ve ek demir tedavileri uygulanmasına gerek kalmamıştır (15).

Daha sonra yayınlanan meta-analiz çalışmaları *H. pylori* enfeksiyonu ve DEA arasında yakın bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır (16-20). *H. pylori* enfeksiyonunun DEA ile ilişkisi yetişkin ve pediatrik popülasyonlarda kanıtlanmıştır (21,22).

Hershko ve arkadaşları (23) DEA ve *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların %64-75'inde *H. pylori* eradikasyonundan sonra DEA'nın tamamen ortadan kalktığını göstermiştir. Ayrıca birkaç metanaliz *H. pylori* enfeksiyonu ile DEA arasında güçlü bir ilişki olduğunu açıkça göstermiştir (24,25). *H. pylori* eradikasyonunun Maastricht V/Florence kılavuzları ve DEA kılavuzları tarafından şiddetle tavsiye edildiği birkaç mide dışı durumdan biridir (12).

H. pylori enfeksiyonu sırasında DEA'nın başlıca nedenlerinden biri, enfekte hastalarda kanamaya (yani ülser kanaması) bağlı kan kaybıdır. Bununla birlikte, *H. pylori* ile ilişkili DEA sağlam mukozaya sahip hastalarda da ortaya çıkabilir, bu nedenle bu ilişkinin altında yatan patofizyolojik mekanizmaları daha iyi tanımlamak için daha fazla araştırmaya yol açar. *H. pylori* enfeksiyonunun demir eksikliğine yol açabileceği yollardan biri, enterositler tarafından demir emilimini ve hepsidin seviyesinin yukarı regülasyonu yoluyla makrofajlardan salınımını etkilemektir (26). Yokota ve arkadaşları (27), *H. pylori* ile ilişkili DEA hastalarında, DEA olmayanlara kıyasla *H. pylori* suşlarının nötrofil aktive edici proteininde daha sık gen polimorfizmi olduğunu göstermiştir.

Senkovich ve arkadaşları (28), *H. pylori*'nin transferrin ve laktoferrin gibi konak glikoproteinlerinden demir alabildiğini ve bunun enfeksiyonun kalıcılığına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca, *H. pylori* ile ilişkili korpus baskın kronik gastrit nedeniyle artan intragastrik pH, diyetle alınan Fe³⁺'ün Fe²⁺'ye dönüşümünü bozabilir ve böylece demirin duodenal emilimini azaltabilir (28). Ayrıca *H. pylori*, DEA 'ne neden olabilen pro-enflamatuar bir sitokin olan TNF α 'nın ekspresyonunu artırabilir. *H. pylori*'nin DEA'ni tetiklemedeki rolünü destekler şekilde, enfeksiyonun eradikasyonunun hastaların %75'ine kadarında DEA'nın düzelmesine yol açtığı gösterilmiştir (24).

H. pylori ve DEA arasındaki ilişki, *H. pylori* ile ilişkili gastrik karsinogenez ile de ilgilidir (29).

Aslında demir eksikliğinin midenin bakteri tarafından daha fazla kolonizasyonunu destekleyebileceği ve ayrıca *H. pylori*'nin CagA'yı gastrik epitel hücrelerine enjekte ettiği Tip 4 salgı sisteminin kurulmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (30). Ayrıca CagA'nın proinflamatuar etkiler gösterdiği ve fosforilasyonunu takiben proliferasyonu uyarır ve apoptozu azaltan hücre içi yolları uyardığı, böylece mide kanseri gelişimini desteklediği iyi bildirilmiştir (31). Noto ve arkadaşları (30) demir eksikliğinin gerbil modelinde *H. pylori* enfeksiyonu bağlamında gastrik karsinogenez gelişimini artırdığını

ve hızlandırdığını ve bunun kısmen Cag T4SS'nin artan işlevinin aracılık ettiğini göstermiştir. Ayrıca yakın tarihte yayınlanmış bir çalışmaya göre, demir eksikliği bağlamında artan *H. pylori* kaynaklı hasarın, gastrik karsinogenezi teşvik edebilecek değişen safra asidi metabolizması ile sıkı bir şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir (32).

Ancak birkaç araştırma *H. pylori* ve DEA arasında ilişki olmadığı yönündedir (33,34). Ancak Qu ve arkadaşları (18), *H. pylori* enfeksiyonu ve DEA arasındaki ilişkiyi araştırmak için 15 vaka-kontrol çalışmasının meta-analizini yapmıştır. *H. pylori* enfeksiyonu, peptik ülser hastalığı ve mide kanseri olan hastaların dahil edilmediği beş çalışmada endoskopi ve histolojik inceleme ile teşhis edilmiştir. Diğer 10 çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu seroloji veya üre nefes testi ile doğrulanmıştır. Veriler, *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda 2,2'lik (%95 güven aralığı [CI]:1,5-3,2) bir olasılık oranı (OR) ile artmış DEA riski olduğunu göstermiştir (18). Bazı çalışmalarda demir takviyesi olmadan *H. pylori*'nin başarılı bir şekilde eradikasyonu ile DEA'de iyileşme olduğu gösterilmiştir (35). Yuan ve arkadaşları (22), *H. pylori* eradikasyon tedavisinin DEA üzerindeki etkisini değerlendirmek için 956 hastayı içeren 16 randomize kontrollü çalışmanın meta analizini yapmıştır. Bu çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonu tanısı, peptik ülser hastalığı olan hastaların hariç tutulduğu sekiz çalışmada hızlı üreaz testine veya histolojiye dayandırılmıştır. Diğer sekiz çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu üre nefes testi ile doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda takip süresi 1 ila 3 ay arasında değişmektedir. Meta-analizde hemoglobin, serum demiri ve serum ferritin başlangıçtan bitiş noktasına kadar olan farkı, *H. pylori* tedavisi artı oral demir ve tek başına oral demir arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olarak saptanmıştır (farklar: hemoglobin: 1,48 g/dL; serum demiri: 1,15 mol/L; serum ferritin, 1,84 ng/mL) (22).

B12 vitamini eksikliği

B12 vitamini emilimi için gerekli olan intrinsik faktör gastrik korpusta üretilir (36-40). B12 vitamini eksikliği ve *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki bağlantı ilk olarak 1984 yılında O'Connor ve arkadaşları tarafından rapor edilmiş ve A tipi gastrit ve pernisiyöz anemisi olan hastalarda *Campylobacter* benzeri organizmalar gösterilmiştir (36). Stabler (37) kronik *H. pylori* enfeksiyonu ile B12 vitamini malabsorpsiyonu arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Sarari ve arkadaşları (38), *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların %67,4'ünde B12 vitamini eksikliği olduğunu göstermiştir. Bir başka çalışmada ise, serum B12 vitamini seviyelerinin normal aralığının alt sınırındaki hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı daha yüksek bulunmuştur (39). Bununla birlikte, B12 vitamini ve *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkiye dair çalışmaların çoğu, *H. pylori* durumunun test edilmesine ve serum B12 vitamini seviyelerinin ölçülmesine odaklanmaktadır. *H. pylori* tedavisinin B12 vitamini eksikliği üzerindeki etkisini kanıtlayan yeterli girişimsel çalışma bulunmamaktadır (40).

B12 vitamini eksikliği ve *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkinin patofizyolojik mekanizması da bilinmemektedir. Korpus predominant *H. pylori* ile ilişkili gastritte B12 vitamini emilimi tehlikeye girebilir (41).

Lahner ve arkadaşları (42) 2454 hastayı içeren 17 çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir derlemede düşük serum B12 vitamini seviyeleri ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Homosistein, B12 vitamini metabolik yolunun bir bileşenidir ve bazı araştırmacılar düşük serum B12 vitamini seviyeleri ile *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili serum homosistein artışı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (43). Hatta *H. pylori* eradikasyonundan sonra serum B12 vitamini düzeylerinde artış ve serum homosistein düzeylerinde azalma bildirilen çalışmalar da mevcuttur (44).

B12 vitamini eksikliğinin en ciddi formu olan pernisiyöz anemi genellikle otoimmün gastritten kaynaklanır. Bu durumun *H. pylori* ile ilgisi olmayabilir ancak bazen başlangıçta *H. pylori* enfeksiyonu tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. Gastrik korpusun şiddetli inflamasyonu ve atrofi ile intrinsik faktör salgısının kaybı söz konusudur (45).

Primer immün trombositopeni (ITP)

İdiyopatik trombositopenik purpura ve otoimmün trombositopenik purpura olarak adlandırılan ITP, diğer nedenlerin yokluğunda izole bir trombositopeni (periferik kan trombosit sayısının $100 \times 10^9 / L$ olması) ile karakterize edilmiş otoimmün bir bozukluktur (46). *H. pylori* enfeksiyonu ve ITP arasındaki ilişkiyi gösteren ilk vaka 1999 yılında García Pérez ve ark. (47) tarafından tanımlanmıştır.

ITP primer bir hastalık olabilir veya *H. pylori* ve diğerleri gibi mikroorganizmalarla enfeksiyon gibi ikincil bir etiyoloji olarak gelişebilir. Literatürde *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyonunu takiben trombosit sayısında anlamlı bir artış %26-100 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (45,48-51). ITP hastaları sıklıkla *H. pylori* pozitif ve eradikasyon tedavisi birçok vakada trombosit sayılarını önemli ölçüde ve kalıcı olarak iyileştirir. *H. pylori*'nin ITP'deki rolü belirsizdir; ancak bu durum daha patojenik suşlarla bağlantılıdır. CagA ve trombositler arasında otoimmün bir mekanizmayı düşündüren antijenik çapraz reaksiyonlar tanımlanmıştır (45).

H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili ITP'nin patogenezinin de büyük olasılıkla multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda bu otoimmün sürece dahil olan çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır ve bir mekanizma diğerini dışlamamaktadır. Bu mekanizmalardan biri, monositlerin/makrofajların aktivasyonu ve inhibitör reseptör FcγRIIB ile ilişkisi ile ilgili olan Fcγ reseptör dengesinin modülasyonudur. *H. pylori* ile enfekte hastalardan alınan monositler artmış bir fagositik kapasite ve düşük seviyelerde inhibitör FcγRIIB sergilemiş, bu da B ve T lenfositleri ile otreaktivite ile artmış monosit fonksiyonuna yol açmıştır. Bu durum, B lenfositleri tarafından dolaşımdaki trombositlere karşı otoantikör üretimine neden olabilir. ITP'de *H. pylori*'nin eradikasyonu monositlerde FcγRIIB ekspresyonunun yukarı regülasyonuna, trombosit iyileşmesinin artmasına ve makrofajlar tarafından antijen sunumunun baskılanmasına ve ardından trombosit antijenlerine karşı T ve B hücre yanıtlarının inhibisyonuna neden olacağı bildirilmiştir (44,51).

ITP'nin 12 ay dan daha uzun sürmesi, kronik ITP olarak adlandırılır. Son sistematik incelemeler ve meta-analizler, *H. pylori* 'nin kronik ITP etiyojisinde de rol alabileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte, *H. pylori*'nin kronik ITP'yi indüklediği moleküler mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır ve konak immün yanıtı, bakteriyel suş çeşitliliği ve bakteriyel moleküllerin konak kan damarlarına iletilmesini içerebilir (52). Kronik ITP tipik olarak immünosupresan tedavi ile tedavi edilir ve tıbbi tedavi başarısız olursa splenektomi yapılabilir. Ancak antitrombosit antikörlerin nasıl üretildiği ve bu antikörlerin kronik ITP gelişimini tetikleyip tetiklemediği belirsizliğini korumaktadır (50,52). Gasbarrini ve arkadaşları (50) ilk olarak *H. pylori* eradikasyon tedavisinin *H. pylori* pozitif kronik ITP hastalarında (*H. pylori* ile ilişkili kronik ITP) trombosit sayısını iyileştirdiğini bildirerek *H. pylori* enfeksiyonu ve kronik ITP arasında patofizyolojik bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir.

O zamandan beri, çalışmalar eradikasyon tedavisinin, bazı coğrafi/bölgesel değişkenliklerle birlikte, kronik ITP'li *H. pylori* ile enfekte hastaların %50'sinden fazlasında trombosit sayısını kısmen veya tamamen düzelttiğini göstermiştir (53-55). Özellikle, Orta Doğu bölgesi/Akdeniz'de kronik ITP 'de eradikasyon tedavisine etkili yanıt oranı yaklaşık %80'in üzerindedir (56).

Kore'de yapılan bir çalışmada *H. pylori* eradikasyonun ITP'li vakalarda platelet artışını etkilediğini gösterilmiştir (57). *H. pylori* ile enfekte kronik ITP hastalarında, eradikasyon tedavisine etkili yanıt Orta Doğu, Asya ve Avrupa'da nispeten yüksek, Kuzey Amerika'da ise düşüktür. Kuzey Amerikalı kronik ITP hastalarını içeren bir çalışma, *H. pylori* ile enfekte Hispanik kronik ITP hastalarının *H. pylori* eradikasyonuna beyaz, Hispanik olmayan kronik ITP hastalarından daha etkili yanıt verdiğini göstermiştir. Birçok ülkedeki kılavuzlar, kronik ITP için geleneksel tedaviye yanıt vermeyen *H. pylori* ile enfekte kronik ITP hastalarında *H. pylori* eradikasyonunu önermektedir. Bununla birlikte, *H. pylori* enfeksiyonunun kronik ITP gelişimini etkilediği etiyojisi ve patofizyolojik mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla patofizyolojik araştırmaya ihtiyaç vardır (52).

Ülkemizden *H. pylori*'nin hematolojik tutulumları konusunda yapılan yayınlara genel bakış

Ülkemizden çocuk yaş grubunda yapılan bir çalışmada (58), *H. pylori*'nin mukozal hasarına bağlı B12 vitamini eksikliği düzeyinin saptanması ve bu eksikliğin diğer sistemler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaya ortalama yaşı 9,7±2,7 yıl olan 192 çocuk hasta dahil edilmiştir. C14 nefes testi ve *H. pylori* dışkı antijen testi ile olgulara tanı konmuştur. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası vitamin B12 değerleri karşılaştırıldığında *H. pylori* eradikasyonu sonrası serum vitamin B12 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (58).

Dilaveroğlu ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında (59) ise, endoskopik biyopsi sonucu *H. pylori* pozitif olan hastalar ve tedavi ile eradikasyon sağlanan ve üre nefes testi negatifleşen 154 hasta dahil edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tedavi ile Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), Platelet lenfosit ratio (PLR) değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (59).

Dilaveroğlu ve arkadaşlarının çalışmasına (60) 290'ı (%73) *H. pylori* pozitif ve 100'ü (%27) *H. pylori* negatif olan 390 vaka dahil edilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NLR seviyesinin *H. pylori* enfeksiyonu varlığı ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Sonuç olarak, son yıllarda, çeşitli hastalıkların *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. ITP, idiyopatik demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini eksikliği gibi bazı hematolojik hastalıklarda rolü tam olarak doğrulanmış ve mevcut kılavuzlara dahil edilmiştir. Ancak, *H. pylori* enfeksiyonunun farklı özelliklerine ilişkin bilgiler artmış olsa da altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması için hala yapılması gereken çok şey vardır. Ülkemizden yayınlanmış çalışmalar ise sınırlıdır. Son olarak, *H. pylori*'nin antimikrobiyal tedaviye karşı artan direnci, enfeksiyon prevalansını azaltmayı amaçlayan aşı uygulamasının yanı sıra bakteriyel eradikasyon için tatmin edici stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik: Etik izin gerekmemektedir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Son onay: Tüm yazarlar tarafından onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Alzahrani S, Lina TT, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cells. World J Gastroenterol. 2014;20:12767–12780.
2. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of Helicobacter pylori infection worldwide: A systematic review of studies with national coverage. Dig Dis Sci. 2014;59:1698–1709.
3. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. World J Gastroenterol. 2019;25(37):5578–5589. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578.
4. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983;1:1273–1275.
5. Fischer W. Assembly and molecular mode of action of the Helicobacter pylori Cag type IV secretion apparatus. FEBS J. 2011;278:1203–1212.
6. Shibayama K, Wachino J, Arakawa Y, Saidijam M, Rutherford NG, Henderson PJ. Metabolism of glutamine and glutathione via gamma-glutamyltranspeptidase and glutamate transport in Helicobacter pylori: Possible significance in the pathophysiology of the organism. Mol Microbiol. 2007;64:396–406.
7. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori. J Med Microbiol. 1992;37:123–127.
8. Worku ML, Karim QN, Spencer J, Sidebotham RL. Chemotactic response of Helicobacter pylori to human plasma and bile. J Med Microbiol.

- 2004;53:807–811.
9. Mizote T, Yoshiyama H, Nakazawa T. Urease-independent chemotactic responses of *Helicobacter pylori* to urea, urease inhibitors, and sodium bicarbonate. *Infect Immun*. 1997;65:1519–1521.
 10. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112–117.
 11. Ieni A, Barresi V, Rigoli L, Fedele F, Tuccari G, Caruso RA. Morphological and Cellular Features of Innate Immune Reaction in *Helicobacter pylori* Gastritis: A Brief Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(1):109.
 12. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–664.
 13. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter Pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(25):429–436. doi: 10.3238/arztebl.2018.0429.
 14. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(29):3204–3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204.
 15. Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncopes leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr*. 1991;150:560–561.
 16. Zhang ZF, Yang N, Zhao G, Zhu L, Zhu Y, Wang LX. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123:1924–1930.
 17. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2008;13:323–340.
 18. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:886–896.
 19. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J*. 2010;86:272–278.
 20. Ortiz M, Rosado-Carrion B, Bredy R. Role of *Helicobacter pylori* infection in Hispanic patients with anemia. *Bol Asso Med P R*. 2014;106:13–18.
 21. Sato Y, Yoneyama O, Azumaya M, Takeuchi M, Sasaki SY, Yokoyama J, et al. The relationship between iron deficiency in patients with *Helicobacter pylori*-infected nodular gastritis and the serum prohepcidin level. *Helicobacter*. 2015;20:11–18.
 22. Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, Ma Bin, Guan Quanlin, Wang D, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:665–676.
 23. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123:326–333.
 24. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017;22(1). doi: 10.1111/hel.12330.
 25. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–1316. doi: 10.1136/gut.2010.228874.
 26. Mendoza E, Duque X, Hernández Franco JI, Reyes Maldonado E, Morán S, Martínez G, et al. Association between Active *H. pylori* Infection and Iron Deficiency Assessed by Serum Hcpidin Levels in School-Age Children. *Nutrients*. 2019;11(9):2141. doi: 10.3390/nu11092141.
 27. Yokota S, Toita N, Yamamoto S, Fujii N, Konno M. Positive relationship between a polymorphism in *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein a gene and iron-deficiency anemia. *Helicobacter*. 2013;18(2):112–116. doi: 10.1111/hel.12011.
 28. Senkovich O, Ceaser S, McGee DJ, Testerman TL. Unique host iron utilization mechanisms of *Helicobacter pylori* revealed with iron-deficient chemically defined media. *Infect Immun*. 2010;78(5):1841–1849. doi: 10.1128/IAI.01258-09.
 29. El-Omar EM. Iron deficiency and *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer: Too little, too bad. *J. Clin. Investig*. 2013;123:113–114. doi: 10.1172/JCI67200
 30. Noto JM, Gaddy JA, Lee JY, Piazuolo MB, Friedman DB, Colvin DC, et al. Iron deficiency accelerates *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2013;123(1):479–492. doi: 10.1172/JCI64373.
 31. Sokolova O, Borgmann M, Rieke C, Schweitzer K, Rothkötter HJ, Naumann M. *Helicobacter pylori* induces type 4 secretion system-dependent, but CagA-independent activation of IκBs and NF-κB/RelA at early time points. *Int J Med Microbiol*. 2013;303(8):548–552. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.07.008
 32. Noto JM, Piazuolo MB, Shah SC, Romero-Gallo J, Hart JL, Di C, Carmichael JD, et al. Iron deficiency linked to altered bile acid metabolism promotes *Helicobacter pylori*-induced inflammation-driven gastric carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2022;132(10):e147822. doi: 10.1172/JCI147822.
 33. Annibale B, Marginani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med*. 1999;131:668–672.
 34. Bazmamoun H, Razavi Z, Esfahani H, Arefian. Evaluation of iron deficiency anemia and BMI in children suffering from *Helicobacter pylori* infection. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2014;4:167–171.
 35. Sandström G, Rödger S, Kaijser B, Börjesson M. *Helicobacter pylori* antibodies and iron deficiency in female adolescents. *PLoS One*. 2014;9(11):e113059. doi: 10.1371/journal.pone.0113059.
 36. O’Connor HJ, Axon AT, Dixon MF. *Campylobacter*-like organisms unusual in type a (pernicious anaemia) gastritis. *Lancet*. 1984;2(8411):1091.
 37. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:2041–2042.
 38. Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, Essawi TA. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B12 deficiency. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(5):346–349.
 39. Shuval-Sudai O, Granot E. An association between *Helicobacter pylori* infection and serum vitamin B12 levels in healthy adults. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(2):130–133.
 40. Tsay FW, Hsu PI. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):65. doi: 10.1186/s12929-018-0469-6.
 41. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997;337:1441–1448.
 42. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012;17:1–15.
 43. Marino MC, de Oliveira CA, Rocha AM, Rocha GA, Clementino NC, Antunes LF, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut*. 2007;56:469–474.
 44. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:12818–12838.
 45. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:123–144. doi: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949.
 46. García Pérez A, Valverde de La Osa J, Giménez Samper M, Alonso García I. Resolution of an autoimmune thrombocytopenic purpura after eradicating treatment of *Helicobacter pylori*. *Sangre (Barc)*. 1999;44:387–388.
 47. Jackson SC, Beck P, Buret AG, O’Connor PM, Meddings J, Pineo G, et al. Long term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2008;88:212–218.
 48. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, Provan D. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 2005;118:414–419.
 49. Suvajdžić N, Stanković B, Artiko V, Cvejić T, Bulat V, Bakrac M, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2006;17:227–230.
 50. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of

Özlu ve ark.

- Helicobacter pylori*. Lancet. 1998;352:878.
51. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. J Clin Invest. 2008;118:2939–2949.
 52. Takeuchi H, Okamoto A. *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Immune Thrombocytopenia. J Clin Med. 2022;11(16):4822. doi: 10.3390/jcm11164822.
 53. Vishnu P, Duncan J, Connell N, Cooper N, Lim W, Rodeghiero F, et al; Platelet Immunology Scientific, Standardization Committee. International survey on *Helicobacter pylori* testing in patients with immune thrombocytopenia: Communication of the platelet immunology scientific and standardization committee. J Thromb Haemost. 2021;19(1):287-296. doi: 10.1111/jth.15136. PMID: 33070448.
 54. O'Neill CM, Weitz IC, O'Connell C, Liebman HA. Ethnic and racial difference in *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenia treated at a major urban medical center. Platelets. 2019;30(3):413-417. doi: 10.1080/09537104.2018.1453061.
 55. Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG. *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography. Helicobacter. 2015;20(4):239-251. doi: 10.1111/hel.12200.
 56. Pezeshki SMS, Saki N, Ghandali MV, Ekrami A, Avarvand AY. Effect of *Helicobacter Pylori* eradication on patients with ITP: a meta-analysis of studies conducted in the Middle East. Blood Res. 2021;56(1):38-43. doi: 10.5045/br.2021.2020189.
 57. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Gut and Liver. 2016;10(3):356.
 58. Atay AA, Kürekçi AE, Kesik V, Özcan O, Gökçay E. Vitamin B12 levels in children with *Helicobacter pylori* infection. Gülhane Tıp Dergisi. 2005;47(2):123.
 59. Dilaveroğlu H, Şahin Ş, Taşlıyurt T. Helikobakter Piloni Eradikasyonu Öncesi ile Sonrası Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020;11(4):176-190.
 60. Sakin YS, Tanoglu A, Ozturk K, Ozcelik F, Duzenli T, Uslu SA, et al. Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio changes significantly in case of *Helicobacter pylori* infection irrelevant of inflammation degree. Advanced Research in Gastroenterology and Hepatology 2020;15(5):150-154.