

# Helikobakter pilori eradikasyonu-serum B12 ve folik asit düzeyinde artışa neden oluyor mu?

*Helicobacter pylori* eradication-does it increase serum B12 and folic acid levels?

Ertuğrul KAYAÇETİN<sup>1</sup>, Erdal KURTOĞLU<sup>2</sup>

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Hematoloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Konya

**Giriş ve amaç:** Vitamin B<sub>12</sub> (kobalamin) yetmezliğinin en genel sebebi besin-kobalamin malabsorbsiyonudur. Vitamin B<sub>12</sub> yetmezliği 60 yaşından ileri popülasyonda %10-15 oranında görülmektedir. *Helikobakter pilori* (*Hp*) atrofik gastrite neden olan kronik süperfisial gastritin en önemli nedenidir. *Hp* ile besin-kobalamin malabsorbsiyonu arasında nedensel ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada *Hp* eradikasyonunun serum B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyinde artışa neden olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya, *Hp* pozitif, dispeptik şikayeti olan 44 hasta alındı. İki hafta süreyle Helikobakter pilori eradikasyon tedavisi uygulandı. *Hp* eradikasyonu sağlanan 32 hasta ile, *Hp* eradikasyonu sağlanamayan 12 hastada (kontrol grubu) serum B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri saptandı. **Bulgular:** *Hp* eradikasyonu sağlanan 32 hastada tedavi öncesi serum B<sub>12</sub> düzeyi 315.84±164.13 iken tedavi sonrası 332.96±147.96, folik asit düzeyi ise tedavi öncesi 8.72±4.13 tedavi sonrası ise 9.22±4.15 bulundu. Aradaki fark anlamsızdı, sırasıyla (p=0.66, p=0.69). *Hp* eradikasyonu sağlanamayan 12 hastada ise tedavi öncesi serum B<sub>12</sub> düzeyi 301.69±74.78 ve folik asit düzeyi 7.91±2.74 iken tedavi sonrası serum B<sub>12</sub> düzeyi 246.69±100.35 ve folik asit düzeyide 6.85±2.40 bulundu. Aradaki fark anlamsızdı, sırasıyla (p=0.12, p=0.27). **Sonuç:** *Hp* eradikasyonu, tek başına serum B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyi üzerine etkisizdir.

**Anahtar sözcükler:** *Helikobakter pilori*, serum B<sub>12</sub> düzeyi, folik asit düzeyi

**Background and aims:** The most common causes of cobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>) deficiency is food-cobalamin malabsorption. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency is estimated to affect 10% to 15% of people older than 60 years. *Helicobacter pylori* is a major cause of chronic superficial gastritis leading to atrophy of gastric glands. It is suggested that there may be a causal relationship between *Helicobacter pylori* and food-cobalamin malabsorption. The aim of this study was to evaluate whether *Helicobacter pylori* eradication increases serum B<sub>12</sub> and folic acid concentration. **Material and methods:** Forty-four patients with *Helicobacter pylori* positivity and dyspeptic complaints were included in this study. *Helicobacter pylori* eradication was applied for 2 weeks. Serum B<sub>12</sub> and folic acid levels of 32 patients with successful *Helicobacter pylori* eradication and of 12 patients (control group) without *Helicobacter pylori* eradication were measured. **Results:** Serum B<sub>12</sub> and folic acid levels of 32 patients with eradication were 315.84±164.3, 8.72±4.13 before treatment and 332.96±147.96, 9.22 ±4.15 after treatment, respectively; the difference was not significant (p=0.66, p=0.69 respectively). Serum B<sub>12</sub> and folic acid levels of 12 patients without eradication were 301.69±74.78, 7.91±2.74 before treatment and 246.69±100.35, 6.85±2.40 after treatment, respectively; the difference was not significant (p=0.12, p=0.27 respectively). **Conclusions:** *Helicobacter pylori* eradication itself has no effect on serum B<sub>12</sub> and folic acid levels.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, serum B<sub>12</sub> level, folic acid level

## GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin B<sub>12</sub> yetmezliği 60 yaşın üzerinde yaklaşık %10-15 sıklıkta görülür. Vitamin B<sub>12</sub> yetmezliğinin en önemli sebebi, pernisiyöz anemi ve gıda kobalamin malabsorbsiyonudur (1). Pernisiyöz anemi ve gıda-kobalamin malabsorbsiyonunun prevalansı, yaşla artmakta ve her ikisinde genellikle kronik gastrit ile birliktedir, ayrıca her ikisinde de *Hp*'nin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Kobalaminin en önemli kaynağı hayvansal proteinlerdir. Yetişkin günlük kobalamin gereksinimi yak-

laşık 1 mikrogramdır (1, 2). Kobalamin yiyeceklerimizdeki enzimlere bağlıdır. Hayvansal besinlerdeki, metilkobalamin, adenosilkobalamin, gastrik proteazlar ve özellikle pepsin ve mide asidinin etkisi ile parçalanarak R-proteinlerine bağlanır. Duedonumda alkalen pH da pankreatik proteazlar ile serbest hale gelir ve intrinsek faktör ile birleşir. İntrinsek faktör-kobalamin kompleksi ileumdaki reseptörlere bağlanarak endostoz yolu ile absorbe olur (3, 4).

Pernisiyöz anemiye beyaz ırkta 60 yaşın üstünde %3 sıklığında rastlanır (1, 5). Besin kobalamin malabsorbsiyonunda, besindeki proteine bağlı kobalaminin absorpsiyonunda kusur vardır, görülme sıklığı yaşla artar, yaşlılarda bu sıklık %43'lere kadar çıkabilir (6). *Hp* enfeksiyonu B tipi (antrum) kronik aktif gastrite neden olur ve zamanla korpusta enfeksiyona eşlik eder. *Hp*'ye bağlı kronik B tipi gastritte besin-kobalamin malabsorbsiyonunun görülebileceği ileri sürülmektedir (7).

Çalışmamızda, *Hp* enfeksiyonu ile plazma vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit (folat) seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 2001 ve Mayıs 2002 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde yapıldı. Dispeptik şikayeti olan ve Pentax FG 29V marka endoskopi, gastroduodenoskopi yapılan hastalardan, *Hp* pozitif olan 44 hasta (19 kadın, 25 erkek, ortalama yaş 39.2±11.6) çalışmaya dahil edildi. Antrumdan, korpustan ve insisura angularisten 2'şer adet olmak üzere, jumbo biopsi forsepsi ile toplam 6 adet biopsi örneği alındı. *Hp* için, hızlı üreaz testi (CLO testi) uygulandı. Biopsi örnekleri histopatolojik tanı için patoloji bölümüne gönderildi ve Sydney klasifikasyonuna göre değerlendirildi (8). Serum B<sub>12</sub> ve folat düzeylerini saptamak için serum örnekleri sabah aç karnına alındı ve radyoimmünassay yöntemiyle çalışıldı. *Hp* eradikasyonu için, Omepril kapsül 2x1 (40 mgr), klaritromisin (1gr/gün) ve amoksisilin 2 gr/gün hastalara 14 gün süreyle verildi. Tedavi bitiminden 2 ay sonra hastaların endoskopileri tekrar edildi ve antrum, korpus ve insisura angularisten toplam 3 adet biyopsi örneği alınarak CLO testi uygulandı ve serum B<sub>12</sub> ve folat düzeyini saptamak için sabah aç karnına serum örnekleri alındı.

Tedaviden sonra *Hp*'si negatifleşen 32 hasta, *Hp*'si pozitif kalan 12 hasta (kontrol grubu) ile karşılaştırıldı. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar, gebeler, daha önce *Hp* eradikasyon tedavisi alanlarla, serum B<sub>12</sub> ve folat düzeyini etkileyen ilaç alanlar çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel analiz; gruplar arası karşılaştırılmalarda student-t testi, uygulandı. p<0.05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların genel özellikleri ve patoloji sonuçları Tablo 1'de gösterildi. *Hp* eradikasyonu sağlanan 32 hastanın (14 erkek, 18 kadın yaş ortalaması 40.09±10.2), tedavi öncesi serum B<sub>12</sub> düzeyi 315.84±164.13, folik asit düzeyi 8.72±4.13 iken tedavi sonrası serum B<sub>12</sub> düzeyi 332.96±147.96, folik asit düzeyi 9.22±4.15 bulundu. Tedavi sonrası değerleri tedavi öncesine göre yüksek olmasına

**Tablo 1.** Hastaların özellikleri

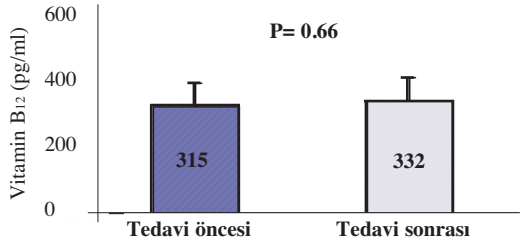
	Helikobakter pilori Eradike Edilenler (n=32)	Helikobakter pilori Eradike Edilmeyenler (n=12)
Yaş (yıl)	40.09±10.2	38.42±9.6
Erkek/kadın	14/18	5/7
Atrofik gastrit	4	2
İntestinal metaplazi	3	1

rağmen aradaki fark istatistiki olarak anlamsızdı, (sırasıyla, p=0.66, p=0.69). (Şekil 1) (Tablo 2). *Hp* eradikasyonu sağlanamayan 12 hastanın (5 erkek, 7 kadın, ortalama yaş 38.42±9.6) tedavi öncesi serum B<sub>12</sub> düzeyi 301.69±74.78, folik asit düzeyi 7.91±2.74 iken tedavi sonrası serum B<sub>12</sub> düzeyi 246.69±100.35, folik asit düzeyi 6.85±2.40 değerleri ile tedavi öncesine göre düşük olmasına rağmen aradaki fark anlamsızdı, (sırasıyla, p=0.12, p=0.27) (Şekil 2) (Tablo 2). Diğer hematolojik parametrelerde Tablo 2'de gösterildi.

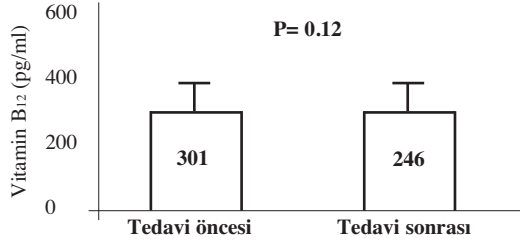
**Tablo 2.** Hastaların Hematolojik Parametreleri

	Helikobakter pilori Eradike Edilenler (n=32)		Px	Helikobakter Pilori Eradike Edilmeyenler (n=12)		Px
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Hb	14.29±1.99	14.07±1.3	0.67	14.01±1.49	13.76±1.33	0.66
Hct	41.83±4.82	41.68±4.81	0.90	40.24±3.75	40.25±3.00	0.99
Mcv	86.49±7.40	85.88±7.69	0.75	87.09±5.91	105.93±70.2	0.34
PLt	276.58±62.01	290.43±63.9	0.38	296.46±67.8	266.64±80.4	0.32
Serum B <sub>12</sub>	315.84±164.13	332.96±147.96	0.66	301.69±74.78	246.69±100.35	0.12
Serum Folat	8.72±4.13	9.22±4.15	0.69	7.91±2.74	6.85±2.40	0.27

Hb:12.1-17.2 g/dL, Hct:36.1-50.3 %, Mcv:82.2-99 f<sub>3</sub>, PH:150-400µL, serum B<sub>12</sub>:220-960 pg/ml Folik asit(folat):3-17 ng/ml



Şekil 1. *Helicobacter pylori* eradike edilenlerde tedavi öncesi ve sonrası Serum B<sub>12</sub> düzeyleri



Şekil 2. *Helicobacter pylori* eradike edilemeyenlerde tedavi öncesi ve sonrası Serum B<sub>12</sub> düzeyleri

## TARTIŞMA

*Hp* enfeksiyonu dünyada çok yaygındır. Gelişmiş ülkelerde %20-40 iken, gelişmemiş ülkelerde %80-90 oranında görülür (9-11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda *Hp* prevalansı 1990'lı yıllarda %78.5-81 iken 2000'li yıllarda %66.3 bulunmuştur (12, 13). İnfekte bireylerin büyük bir kısmı asemptomatiktir. Gastrit, peptik ülser, lenfoma, mide kanseri nedeni olabilirler (14, 15). Yine mide glandlarında atrofiye neden olan kronik süperfisiyal gastrite neden olurlar. *Hp* ile enfekte bireylerde yıllık atrofik gastrit gelişme insidansı %1-3 arasındadır (16). Atrofik gastritte asit sekresyonunda azalma ile birlikte, mide pariyetal hücreleri ve intrinsek faktöre karşı antikor gelişmektedir. *Hp* ve pariyetal hücreler arasında immün reaksiyon vardır. Bu reaksiyon sonucu mukozal atrofi gelişir. Yine bir görüşe göre, *Hp* enfeksiyonu mide otoantijenlerine karşı antikor gelişimini stimüle eder ve sonunda atrofik tutulum olur. Gastrik atrofi ilerledikçe, *Hp* kolonizasyonu azalmaktadır, çünkü intestinal metaplazi *Hp* için uygun bir ortam değildir (17-19). *Hp* ile intestinal metaplazi arasında ters korelasyon gösterilmiştir (6). *Hp* diğer bakterilerde olduğu gibi, sellüler antijenlerle

kross reaksiyona girerek, sellüler ve humoral immün cevabı indükler. *Hp*'ye karşı oluşan antikolar, *Hp*'nin antijenik birimlerine benzer normal mukozal yapılar ile reaksiyona girer. Pernisiyöz anemide en sık ortak antijen, H+/K+ adenosin triostat proteinine karşı antikor oluşumudur (20). *Hp*'ye karşı gelişen mukozal hücresel immün yanıt ile makrofajlar ve T lenfositler aktive olur, sonuçta aşırı inflamatuvar sitokin oluşumu ile destrüktif pangastrite neden olurlar (21). Mide mukozasındaki sürekli inflamatuvar değişiklikler, mide glandlarında kayba neden olmaktadır fakat bu çok yavaş gelişen bir süreçtir. *Hp* pozitif olanlarda yıllık atrofik gastrit gelişme insidansı %1.8 iken, *Hp* negatiflerde bu oran %0.3 bulunmuştur (22). Atrofik gastritin *Hp* ile enfekte bireylerin %28-30'unda geliştiği gösterilmiştir (23-25). 65 yaşın üzerinde, *Hp* pozitif bireylerin %50'sinde multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi varlığı gösterilmişken (26, 27) çalışmamızda 42 hastanın 6'sında atrofik gastrit ve 4'ünde intestinal metaplazi saptadık. Bu durum bizim hastalarımızın yaş ortalamasının daha genç olması ile izah edilebilir. Fong ve arkadaşları pernisiyöz anemili hastaların %18'inde *Hp* pozitifliği tesbit ettiler ve aklorhidrinin, *Hp* kolonizasyonuna engel olduğunu gösterdiler (28). Pernisiyöz anemililerde, *Hp* pozitifliğinin her yıl serolojik olarak %6 sıklığında negatifleştiği gösterilmiştir. *Hp*'ye bağlı olarak gelişen kronik atrofik gastritte, pariyetal hücre kaybına bağlı olarak asit sekresyonunda azalma sonucu besin-kobalamin malabsorbsiyonu oluşmaktadır (29).

Besin-kobalamin malabsorbsiyonunun yaşla ilişkili atrofik gastrit nedeniyle geliştiği bilinmektedir, kronik *Hp* enfeksiyonunda mide mukozasında askorbik asit sekresyonu azalmakta ve mide pH'sı artmaktadır, buna bağlı olarak gıdalardan folik asit absorpsiyonu azalmaktadır (30). Yine aynı şekilde atrofik gastrit nedeniyle gelişen hipoklorhidri, aklorhidri, pepsin yetersizliği besindeki proteine bağlı B<sub>12</sub>'yi dijesyona uğratamamakta ve sonuçta B<sub>12</sub> yetmezliği ortaya çıkmaktadır (29, 31).

Erdil A ve arkadaşlarının çalışmasında (32) olduğu gibi bizim çalışmamızda da *Hp* eradikasyonu ile serum B<sub>12</sub> ve folat düzeyindeki artış anlamlı değildi. Gülşen M ve arkadaşları ise *Hp* eradikasyonundan sonra serum B<sub>12</sub> ve folat düzeyindeki artışı anlamlı buldular (33). Kaptan ve arkadaşları, serum B<sub>12</sub> düzeyi düşük 77 hastada, gastrik biopsi ile *Hp* saptadılar, hastaların % 40'ında *Hp*

eradike edildi ve serum B<sub>12</sub> düzeylerinde düzelme saptandı (34). Japonya'da yapılan bir çalışmada, 24 pernisiyöz anemili hastada, *Hp* hem patolojik olarak hem de serumda saptanmadı (35). Yine *Hp* negatif olgularda antibiotik tedavisinden sonra besin-kobalamin malabsorbsiyonunun düzelmesi, intestinal floranın, kobalamini kullandığını göstermektedir.

Atrofik gastritte, mide asit sekresyonunda azalma sonucu, gastrit ve intestinal bakteri çoğalması olur ve antibiotik tedavisi ile besin kobalamin malabsorbsiyonu düzelir.

Sonuç olarak, *Hp* pozitif olanların hepsinde B<sub>12</sub> yetmezliği görülmeyebilir. Burada kişinin immünojenetik ve genetik özelliklerinin rolü olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Stopeck A. Links between *Helicobacter pylori* infection, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. *Arch intern Med* 2000; 160: 1229-30.
2. Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA: Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1441-48.
3. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1994: 1726-32.
4. Perez-Perez G. Role of *Helicobacter pylori* infection in the development of pernicious anemia. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 1020-22.
5. Mc Coll KE. What remaining questions regarding *Helicobacter pylori* and associated diseases should be addressed by future research? *Gastroenterology* 1997; 1113: 158-62.
6. Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone Inc: 1995; 552-86.
7. Suter PM, Golner BB, Goldin BR, et al. Reversal of protein bound Vitamin B<sub>12</sub> malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1039-45.
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley SH, et al. Classification and grading of gastritis: the updated sydney system-International workshop on the histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
9. Graham DY, Malathy HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
10. Heuberger F, Pantoflickova D, Gassner M, et al. *Helicobacter pylori* infection in Swiss adolescents: prevalence and risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 179-83.
11. Graham DY, Adam E, Reddy GT, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of Developing and developed countries. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1084-88.
12. Göral V, Dool W, Hans-Ulrich Klör ve ark. Sağlıklı kişilerde *Helicobacter Pylori* sıklığı. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995; 6: 26-8.
13. Özden A, Bozdayı G, Koç Ö ve ark. Ülkemizde *Helicobacter pylori* görülme sıklığında 10 yıllık bir peryotta değişim olup olmadığının epidemiyolojik verilerle araştırılması. *Ulusal Gastroenteroloji Haftası 3-8 Ekim Antalya, Bildiri Kitabı* 2000, 11.
14. Graham DY. Can therapy even be denied for *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997; 113: 113-7.
15. Graham DY. Evaluation of concepts regarding *Helicobacter pylori* from a cause of gastritis to a public health problem. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 469-72.
16. Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol E, Vandenbrouche-grauls CMSE, et al. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 223: 28-34.
17. Deluca VA. *Helicobacter pylori* gastric atrophy and pernicious anemia. *Gastroenterology* 1992; 102: 744-5.
18. Klinkenberg-Knol E, Maton PN, Riddell RH, et al. Pathophysiological effects of long-term acid suppression in man. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 96-120.
19. Valle OVJ, Surala M. pathogenesis of the gastritis characteristic of pernicious anemia? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 705-8.
20. Claeys D, Faller G, Appelmek BJ, et al. The gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology* 1998; 115: 340-7.
21. Deluca VA Jr. Is pernicious anemia caused by *Campylobacter pylori* gastritis? *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 584-5.
22. Villako K, Kekki M, Maaros HI, et al. Chronic gastritis: Progression of inflammation and atrophy in a six-year endoscopic follow-up of a random sample of 142 estonian urban subjects. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 suppl 186: 135-41.
23. Flejou, JE, Bahame P, Smith AC, et al. Pernicious anemia and *Campylobacter* like organisms: is the gastric antrum resistant to colonisation? *Gut* 1985; 30: 60-4.
24. Kekki M, Varis K, Pohjanpalo H, et al. M, Course of antrum and body gastritis in pernicious anemia family *Dig Dis Sci* 1983; 28: 698-704.
25. Haruma K, Kamoto K, Kawaguchi H, et al. Pernicious anemia in a country with high prevalence of infection. *Am. J. Gastroenterol* 1995; 90: 1107-10.
26. Kuiper SEJ, Uytendinck AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-8.
27. Craaner ME, Blok P, Dekker W, et al. Subtypes of intestinal metaplastic and *Helicobacter Pylori*. *Gut* 1992; 33: 597-600.
28. Fong TI, Dooley CP, Dehesa M, et al. *Helicobacter* infection in pernicious anemia: A prospective controlled study. *Gastroenterology* 1991; 100: 328-32.
29. Del Corral A, Carmel R, Transfer of cobalamin from the cobalamin-binding protein of egg yolk to R binder of human saliva and gastric juice. *Gastroenterology* 1990; 98: 1460-6.
30. Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of *Helicobacter pylori* Infection to Plasma Vitamin B<sub>12</sub>, Folic Acid, and Homocysteine Levels in Patients Who Underwent Diagnostic Coronary Arteriography. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 861-66.

31. Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97: 357-63.
32. Erdil A, Uygun A, Tüzün A ve ark. *Helicobacter pylori* eradikasyonunun hematolojik parametreler üzerine etkisi. *Ulusal Gastroenteroloji Haftası 3-8 Ekim Antalya, Bildiri Kitabı* 2000, 41.
33. Gülşen M, Battal A, Uyguner C ve ark. *Helicobacter pylori* ve kobalamin noksanlığı. *Türk J Gastroenterol* 1998; 2: 126-32.
34. Kaptan K, Beyan C, Uğur Ural A, et al. *Helicobacter pylori*-is it a novel causative agent in Vitamin B<sub>12</sub> deficiency? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1349-53.
35. Haruma K, Kamoto K, Kawaguchi H, et al. Pernicious anemia in a country with high prevalence of infection. *Am. J. Gastroenterol* 1995; 90: 1107-10.