

Helikobakter pilori pozitif bireylerde endotel disfonksiyonu ile serum CRP ve B12 vitamin düzeyleri arasındaki ilişki

Şeref Alpsoy¹, Mustafa Oran², Rafet Mete³, Aydın Akyüz¹, Dursun Çayan Akkoyun¹, Birol Topçu⁴, Hasan Değirmenci¹

Namık Kemal Üniversitesi Kardiyoloji¹, İç Hastalıkları² ve Biyoistatistik⁴ Anabilim Dalları ve Gastroenteroloji³ Bilim Dalı, Tekirdağ

Amaç: Çalışmanın amacı Helicobacter pylori (HP) seropozitif ve negatif bireylerde, endotel fonksiyon parametrelerini, C- reaktif protein (CRP) ve vitamin B12 düzeylerini ölçmek ve endotel fonksiyon parametreleri ile CRP ve vitamin B12 arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır. **Materyal ve metod:** Dispeptik yakınmaları olan 110 kişide HP immünglobulin G antikor düzeyleri, CRP ve B12 vitamini düzeyleri ölçüldü. Brakiyal arter endotel-bağımlı (akım aracılı vazodilatasyon) ve endotel bağımsız (nitroglicerine bağlı) vazodilatasyon yanıtı ölçümleri yüksek frekanslı ultrasonografik görüntüleme ile yapıldı. **Bulgular:** HP immünglobulin G antikor 70 kişide pozitif, 40 kişide ise negatifti. HP negatif bireylere kıyasla HP pozitif bireylerde brakiyal arter akım aracılı dilatasyon yanıtı azalmış, CRP düzeyi yüksek, vitamin B12 düzeyi ise düşüktü. HP pozitif bireylerde akım aracılı vazodilatasyon yanıtı ile yaş ve CRP arasında ters yönlü ilişki varken vitamin B12 ile aynı yönde ilişki vardı. Endotel bağımsız vazodilatasyon her iki grupta da benzerdi. **Sonuç:** Kronik HP enfeksiyonunda, sistemik ve vasküler inflamasyon artışı ve vitamin B12 eksikliği endotel disfonksiyonu gelişmesinde etkili olabilir.

Anahtar kelimeler: B12 vitamin eksikliği, brakiyal arter, C reaktif protein, endotel, Helicobacter pylori

The relationship between endothelial dysfunction and serum levels of CRP and vitamin B12 in Helicobacter pylori-positive subjects

Objectives: The aim of the study was to measure the endothelial function parameters and serum levels of C-reactive protein (CRP) and vitamin B12 in Helicobacter pylori (HP)-seropositive and negative individuals and to investigate the relationship between the endothelial function parameters and CRP and vitamin B12 levels. **Materials and methods:** The serum levels of immunoglobulin G antibodies to HP, CRP, and vitamin B12 were determined in 110 subjects who had dyspeptic complaints. High-frequency ultrasonographic imaging of the brachial artery was used to determine endothelium-dependent (flow-mediated vasodilation [FMD]) and endothelium-independent (nitroglycerin-induced) vasodilation. **Results:** HP antibody was positive in 70 subjects and negative in 40 subjects. Compared to the HP negative subjects, HP-positive individuals had decreased brachial artery FMD, elevated levels of CRP and decreased level of vitamin B12. FMD was negatively correlated with age and CRP and positively correlated with vitamin B12 in HP positive subjects. Endothelium independent vasodilation was similar in both groups. **Conclusion:** Increasing in systemic and vascular inflammation, and vitamin B12 deficiency may be effective in the development of endothelial dysfunction in chronic HP infection.

Key words: Vitamin B12 deficiency, brachial artery, C-reactive protein, endothelium, Helicobacter pylori

Yazışma Adresi:

Seref Alpsoy
Namık Kemal Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

E-posta: serefalpsoy@hotmail.com

Giriş

Helicobacter pylori (HP) insan mide ve duodenumunda bulunan, kıvrımlı, gram-negatif bir bakteridir (1). HP enfeksiyonu morbidite oranı yüksek olup dünya çapında bir sorun olarak kabul edilmektedir. Kronik gastritin en sık nedenidir ve peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkilidir (2). Dünya nüfusunun yarısından çoğunda HP kolonizasyonu vardır (3). Vakaların çoğunda asemptomatik, kronik bir

inflamasyon bulunmaktadır (4). HP'nin yaptığı kronik enfeksiyonun aterosklerozla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5-8). Ateroskleroz patogeneğinde inflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir (9). Sistemik inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) artışının miyokard enfarktüsü ve stroke gelişmesi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (10). CRP artışı endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (11). HP pozitif bireylerde CRP'nin arttığı bildirilmiştir (12-14). Bunun yanı sıra, HP pozitif bireylerde B12 vitaminin azaldığı belirtilmektedir (15). HP enfeksiyonunun vitamin B12 emiliminde azalmaya neden olarak megaloblastik anemiye yol açabildiği daha önceki yayınlarda bildirilmiştir (16). Ayrıca B12 vitamin eksikliği homosistein yüksekliğine yol açmaktadır (17). Hiperhomosisteineminin endotel disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (18).

Aterosklerozun en erken belirtisi endotel fonksiyon bozukluğudur (19). Non-invaziv olarak brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı ölçümünün endotel disfonksiyonunu yansıttığı bilinmektedir (20). HP enfekte kişilerde endotel disfonksiyonu olduğunu gösteren yayınlar bulunmakla beraber (21) brakial arter akım aracılı dilatasyon yanıtı ile CRP ve vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma tespit edilebildiği kadarıyla bulunmamaktadır.

Çalışmanın amacı HP seropozitif ve negatif bireyler arasında endotel fonksiyon parametreleri açısından fark olup olmadığını incelemek ve CRP ve vitamin B12 ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Hastalar

Bu çalışma Ocak 2013-Mayıs 2013 arasında İç Hastalıkları, Gastroenteroloji ve Kardiyoloji kliniklerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dispeptik yakınmaları olan, son 2 ayda antibiyotik, proton pompa inhibitörü, H2 reseptör antagonisti, antiinflammatuar tedavi almamış olan 110 kişi dahil edildi. Anti-helicobacter pylori IgG pozitif olanlar hasta, olmayanlar kontrol grubuna alındı. Yetmiş kişi hasta (39 kadın 31 erkek) ve 40 kişi kontrol grubu (22 kadın, 18 erkek) olarak ayrıldı. İki grubun yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi (Tablo 1). Koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmak, son 2 ayda antibiyotik, proton pompa inhi-

bitörü, H2 reseptör antagonisti, antiinflammatuar tedavi almış olmak dışlama kriterleri idi. Katılımcılardan yazılı onam ve yerel etik kurul onayı alındı.

Çalışma protokolü

Hastaların iç hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniğinde ilk muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ) gibi antropometrik ölçümleri yapıldıktan sonra sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirmeler yapılarak kayıt altına alındı.

Biyokimyasal analizler

12 saatlik açlık sonrası venöz kan örneği alındıktan sonra hastalardan alınarak standart oto-analizör ile (AU680 auto-analyzer [Beckman Coulter, Brea, CA]) enzimatik metod kullanılarak aşağıdaki biyokimyasal analizler yapıldı: Tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (YYL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (DYL-K), ve trigliserit (TG). CRP (normal değer: 0 - 5 mg/dl) düzeylerinin ölçümü için 0,1 mg/L duyarlılığa sahip standart nefelometri metodu kullanıldı (Cobas 311, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Serum vitamin B12 (normal değer: 193-982 pg/mL) düzeyleri mikropartikül enzim immunoassay ile ölçüldü (Abbott, IL, ABD).

Anti-Helicobacter pylori IgG ELISA

Katılımcıların açlık serum örnekleri testler uygulanıncaya kadar -20° C'de saklandı ve üreticinin verdiği talimatlar uygulanarak anti-IgG ELISA (Euroimmune, Lübeck, Almanya) ile test edildi. ELISA için sınır değeri 20 U/ml olup daha düşük antikor konsantrasyonları seronegatif, daha yüksek olanlar ise seropozitif olarak kabul edildi.

Endotel fonksiyon testi

Brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı ölçümü: Kılavuza uygun olarak (22) endotel fonksiyonu 7.5 mHz lineer transduser kullanarak, yüksek rezolusyonlu ultrason sistemi (Esaote My Lab 50, Italy, 2008) ile endotel bağımlı vazodilatasyon yanıtı (EBVY) ve nitrat aracılı endotel bağımsız vazodilatasyon yanıtı (NAVY) olarak ölçüldü. Endotel bağımlı ve bağımsız dilatasyon brakial arterin bazal çapının reaktif hiperemi ve 400 mikrogram dilalıtı nitrat sonrası yüzde değişimi olarak ifade edildi.

Her hastanın brakiyal arter ölçümü dirseğin 2 ile 10 cm üzerinden yapıldı ve bu lokalizasyon işaretlenerek ardışık ölçümler aynı bölgeden yapıldı. Brakiyal arter çap ölçümleri EKG kaydı yapılarak end-diastol anında kayda alındı. Tüm hastalarda ilk brakiyal arter çap ölçümleri alınıp kaydedildikten sonra kolun brakiyal seviyesinde tansiyon aletinin manşonu sistolik basıncın 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilerek 5 dakikalık oklüzyon sağlandı. Manşon indirildikten 2 dakika sonra ölçümler tekrarlanarak vazodilatör cevap araştırıldı. Bütün grupların yüzde artış değerleri “EBVY= 100x [Oklüzyon sonrası çap (mm) - bazal çap (mm)]/ bazal çap (mm)” formülüyle hesaplandı. 10 dakika istirahatten sonra hastalara 400 mikrogram dilaltı nitrat verildi ve 3 dakika sonra ölçüm tekrarlandı ve “NAVY= 100x [Nitrat sonrası çap (mm) - bazal çap (mm)]/ bazal çap (mm)” formülüyle hesaplandı. Grupların yüzde artış değerleri birbiriyle karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Veriler PASW istatistik Windows 18 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) programında analiz edildi. Verilerin dağılımını analiz etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Parametrik sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, non-parametrik sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler sayı ve oran olarak gösterildi. Kategorik değişkenler Ki kare testi ile analiz edildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için Student t testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. CRP ve vitamin B12 ile brakiyal arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için Sperman rank korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular

Demografik, antropometrik ve biyokimyasal parametreler

Bu çalışma 70 HP pozitif birey ve 40 kontrol olmak üzere toplam 110 kişi üzerinde yapıldı HP pozitif grubunun yaş ortalaması 47 ± 9.2 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 49.5 ± 8.4 yıl idi ($p=0.198$). Hastaların 18 (% 25.7)’i kontrol grubundaki bireylerin 10 (% 25)’u sigara kullanıyordu ($p=0.865$). Cinsiyet, bel çevresi, BKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, beyaz küre, açlık kan şekeri, TK, TG, DYL-K ve YYL-K kolesterol değerleri açısından HP pozitif ve

negatif grup arasında fark yoktu (hepsi için $p>0.05$). HP pozitif ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik karakteristikleri, ve biyokimyasal değerleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

HP negatif gruba kıyasla HP pozitif grupta hemoglobin (13 [12 - 17]’ye karşılık 14.7 [12 - 17] g/dl) ve vitamin B12 değeri (229 [170 - 355]’a karşılık 260.4 [187.6 - 546] pg/mL) anlamlı olarak daha düşükken, CRP (4.04 [0.3 - 10]’ye karşılık 1.7 [0.5 - 10] mg/L) ve ortalama eritrosit hacmi (OEH) değeri anlamlı olarak yüksekti (89 [83 - 90]’ye karşılık 85.3 [83 - 88]) (hepsi için $p<0.001$, Tablo 1). HP pozitif grupta 15 (% 21.4) kişide vitamin B12 eksikliği vardı. HP pozitif ve negatif grup arasında yaş, cinsiyet, BKİ, AKŞ, TK, TG, DYL-K ve YYL-K düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (hepsi için $p>0.05$, Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik karakteristikleri ve biyokimyasal değerleri

	Hasta, n= 70	Kontrol, n= 40	p değeri*
Yaş, yıl	47 \pm 9.2	49.5 \pm 8.4	0.198
Cinsiyet, kadın (n, %)	39 (% 55.7)	22 (% 55)	0.831
Bel çevresi, cm	86 (74 - 120)	84.8 (70 - 116)	0.075
VKİ, kg/m ²	28.7 \pm 3.2	29.13 \pm 2.8	0.243
Sigara,n	18 (25,7)	10 (25)	0.865
Sistolik KB, mmHg	126.3 \pm 8.2	124.6 \pm 10.7	0.346
Diastolik KB, mmHg	75.7 \pm 5.9	75 \pm 7	0.753
Hgb, g/dL	13 (12 - 17)	14.7 (12 - 17)	<0.001
OEH, fl	89 (83 - 90)	85.3 (83 - 88)	<0.001
Lökosit, uL	7250 (4450 - 13000)	7500 (4400 - 12500)	0.492
AKŞ, mg/dL	97 (70 - 122)	96 (70 - 117)	0.261
Total kolesterol, mg/dL	203 (119 - 266)	205 (134 - 260)	0.705
Trigliserit, mg/dL	128 (93 - 268)	125 (103 - 255)	0.354
DYL - kolesterol, mg/dL	135 (55 - 206)	136.5 (49 - 195)	0.637
YYL - kolesterol, mg/dL	48 (35 - 96)	48 (35 - 76)	0.824
Vitamin B12 (pg/mL)	229 (170 - 355)	260.4 (187.6 - 546)	<0.001
C-reaktif protein (mg/dL)	4.04 (0.3 - 10)	1.7 (0.5 - 10)	<0.001

*x², Student t testi ve Mann Whitney U testi. AKŞ: Açlık kan şekeri, VKİ: vücut kitle indeksi, DYL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, KB: Kan basıncı, YYL: Yüksek yoğunluklu kolesterol. OEH: ortalama eritrosit hacmi

Brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı

Hasta ve kontrol grupları arasında brakial arter bazal, vazodilatasyon, nitrat sonrası çapı ve nitrat sonrası vazodilatasyon yanıtı arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı HP pozitif grupta anlamlı olarak daha düşüktü (% 7.5 [5.4 – 17.2] a karşılık % 9.4 [5.6 – 13.3], $p<0.001$ Tablo 2).

Korelasyon analizi

Brakial arter akım aracılı dilatasyon yanıtı (BAADY) ile vitamin B12 arasında zayıf pozitif korelasyon varken ($r=0.28$, $p=0.019$ Tablo 3, Şekil 1) BAADY ile CRP arasında zayıf negatif korelasyon vardı ($r=-0.250$, $p=0.037$ Tablo 3 şekil 2). BAADY ile yaş arasında zayıf negatif korelasyon vardı ($r=-0.239$, $p=0.046$ Tablo 3)

Tartışma

Bu çalışmada hipertansiyonu, hiperlipidemisi ve diyabeti olmayan HP pozitif bireylerde hemoglobin ve vitamin B12 değerleri düşükken, OEH ve CRP değerleri yüksek bulundu. Brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı HP pozitif grupta düşüktü. Yaş, CRP ve vitamin B12 ile brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı arasında korelasyon vardı. HP enfeksiyonunda gastrik inflamasyonla başlayan süreç vit B12 emilimini bozukluğu ve vitamin B12 eksikliği ile sonuçlanabilmektedir. HP enfeksiyonunun B12 vitamin emilimini azaltarak megaloblastik anemiye yol açabildiği daha önceki yayınlarda bildirilmiştir (16). Bizim HP grubumuzda vitamin B12 düzeyi düşük olmasına rağmen, anemisi olan vakamız yoktu ancak hemoglobin değeri HP negatif gruba göre düşüktü ve ortalama eritrosit hacmi yüksekti. B12 vitamininin eritrosit yapımı, DNA sentezi ve nörolojik fonksiyonlarda önemli

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun brakial arter ultrasonografik bulguları

	Hasta, n= 70	Kontrol, n= 40	p değeri*
BABÇ (mm)	3.4 (2.6 – 4.3)	3.25(2.4 – 4.4)	0.24
BAVÇ (mm)	3.6 (2.8 – 4.5)	3.5 (2.7 – 4.7)	0.583
BANSÇ (mm)	4.7 (3.8 – 5.6)	4.55 (3.6 – 5.8)	0.057
BAADY, %	7.5 (5.4 – 17.2)	9.4 (5.6 – 13.3)	<0.001
BANADY, %	35.8 (29.7 – 31.25)	38 (27.3 - 50)	0.813

* Mann Whitney U testi. BABÇ: Brakial arter bazal çap, BAVÇ: Brakial arter vazodilatasyon çapı, BANSÇ: Brakial arter nitrat sonrası çapı, BAADY: Brakial arter akım aracılı dilatasyon yanıtı, BANADY: Brakial arter nitrat aracılı dilatasyon yanıtı.

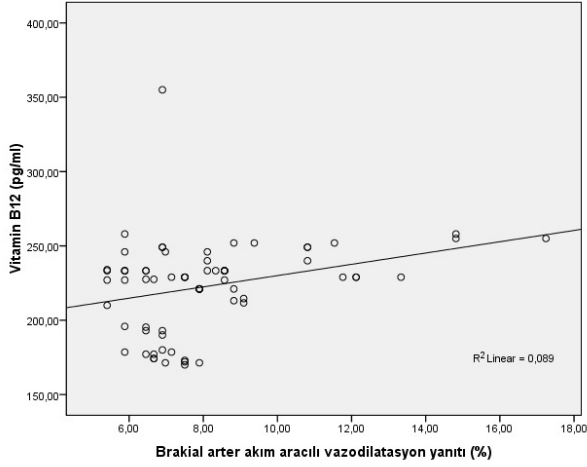
bir rolü bulunmakta ve eksikliği durumunda hematolojik, nörolojik ve çeşitli psikiyatrik belirtiler ortaya çıkabilmektedir (23). Ayrıca vitamin B12, folat ve vitamin B6 ile birlikte homosistein metabolizmasında rol oynamaktadır. Bu vitaminlerin eksikliği homosistein yüksekliğine yol açabilmektedir (24, 25). Homosistein ateroskleroz için risk faktörleri arasına girmiştir. Hiperhomosisteineminin sağlıklı orta yaşlı yetişkinlerde endotel disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (18). Folik asit, vit B12 ve B6 tedavisi ile homosisteinin düştüğü ve bunun sonucunda perkütan koroner girişim sonrası koroner olayların azaldığı kanıtlanmıştır (26). Bir çalışmada metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonu ile ilişkili olan vitamin B12 eksikliği ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğu ve vit B12 ve folik asit replasmanı ile düzeldiği gösterilmiştir (27). Bizim çalışmamızda da benzer olarak vitamin B12 düzeyi ile brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı arasında pozitif ilişki vardı. Bu bize HP enfeksiyonunun vitamin B12 eksikliğine yol açarak endotel disfonksiyonuna yol açmış olabileceğini dolayısı ile ateroskleroza zemin hazırladığını düşündürmektedir.

HP'nin yaptığı kronik enfeksiyonun aterosklerozla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5-8). CRP bir hepatik akut faz reaktandır, sentezi interlökin 6 tarafından regüle edilmektedir (28). Sistemik inflamasyon belirtici olan CRP ateroskleroz için bağımsız bir belirleyicidir (10). HP pozitif bireylerde CRP'nin arttığı belirtilmektedir (12-14). Bir çalışmada koroner arter hastalığı olanlarda CRP düzeyi ile brakial arter akım aracılı dilatasyon yanıtı arasında orta düzeyde ters ilişki gösterilmiştir (29). Çalışmamızda HP pozitif bireylerde brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı azalmıştı. Brakial arter bazal çapı, vazodilatasyon ve nitrat sonrası çapları arasında fark

Tablo 3: Hasta grubunda BAADY ve diğer değişkenler arasında korelasyon analizi

	BAADY	
	r	p*
C reaktif protein	-0.250	0.037
Vitamin B12	0.280	0.019
Yaş	-0.239	0.046
Hemoglobin	0.123	0.312
OEH	-0.156	0.198

*Spearman rank. BAADY: Brakial arter akım aracılı dilatasyon yanıtı, OEH: ortalama eritrosit hacmi.

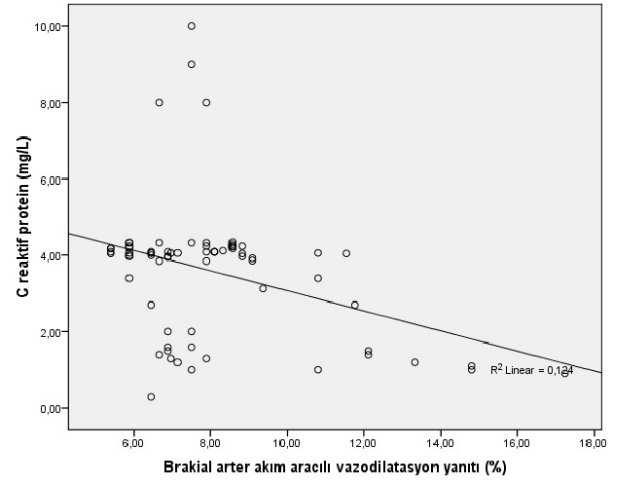


Şekil 1: HP pozitif bireylerde brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı ile vit B12 arasındaki korelasyon grafiği

yoktu. HP pozitif bireylerde CRP artışı olduğunu ve bu artışın brakiyal arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı azalışı ile ters yönde ilişkili olduğunu saptadık. Bu bulgular sonucunda HP enfeksiyonunun kronik sistemik ve vasküler inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ayrıca HP pozitif bireylerde endotel bağımsız vazodilatasyon yanıtı korunmuştu. Bu bulgular HP enfeksiyonunun damar duvarındaki düz kasları etkilemediğini düşündürmektedir. Bizim çalışma sonuçlarımız Oshima (21) ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu idi. Bir çalışmada endotel fonksiyonunun bir göstergesi olan asetilkoline koroner vazodilatör yanıtın HP pozitif bireylerde azaldığı gösterilmiştir (30). HP pozitif bireylerde endotel disfonksiyonunun çeşitli nedenleri olabilir. Endotel hücrelerinin yapı ve fonksiyonu direkt etkilenmiş olabilir veya CRP artışı nedeniyle sistemik inflamasyonun damar duvarını etkilemesi rol oynuyor olabilir. Bunun yanında, vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 gibi vitaminlerin emilimlerinin bozulması nedeniyle 5 metil tetrahidrofolik asit tarafından metilasyonun yeterli olmaması bunun sonucunda homosistein yüksekliği gelişmesi ve bunun da endotel hücrelerine toksik etkili olması endotel disfonksiyonun nedeni olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Vaka sayısının azlığı, endoskopi ve yüksek duyarlılık CRP ölçümü yapılmaması, homosistein ölçümü yapılmaması çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Klamidyia pnömonia, sitomegalovirus, Epstein-Barr, herpes simplex, hepatitis A ve B virus gibi diğer kronik enfeksiyon ajanları da çalışmaya dahil edilebilirdi. Asetilkoline ve sodyum nitroprusside



Şekil 2: HP pozitif bireylerde brakial arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı ile vit CRP arasındaki korelasyon grafiği

koroner akım cevabı da araştırılabilirdi.

Sonuç olarak, HP pozitif bireylerde artmış CRP, azalmış vitamin B12 düzeyleri ve azalmış brakiyal arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı olduğunu tespit ettik. Brakiyal arter akım aracılı vazodilatasyon yanıtı azalması CRP artışı ile ters yönlü ilişkili iken, vitamin B12 azalması ile pozitif yönde ilişkili idi. Kronik HP enfeksiyonu doğrudan, sistemik inflamasyon ve vitamin B12 azalması nedeniyle dolaylı yoldan endotel hücre fonksiyonlarını etkilemektedir.

Kaynaklar

1. Blaser MJ. Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. J Infect Dis 1990;161:626-33.
2. Malaty HM. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:205-14.
3. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:449-90.
4. Ruggiero P. Helicobacter pylori and inflammation. Curr Pharm Des 2010;16:4225-36.
5. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994;71:437-9.
6. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. BMJ 1995;311:711-4.
7. Jin SW, Her SH, Lee JM, et al. The association between current Helicobacter pylori infection and coronary artery disease. Korean J Intern Med 2007;22:152-6.

8. Rogha M, Nikvarz M, Pourmoghaddas Z, et al. Is helicobacter pylori infection a risk factor for coronary heart disease? *ARYA Atheroscler* 2012;8:5-8.
9. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
10. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
11. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-6
12. Stettin D, Waldmann A, Ströhle A, Hahn A. Association between *Helicobacter pylori*-infection, C-reactive protein and status of B vitamins. *Adv Med Sci* 2008;53:205-13.
13. Jafarzadeh A, Hassanshahi GH, Nemati M. Serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in *Helicobacter pylori*-infected peptic ulcer patients and its association with bacterial CagA virulence factor. *Dig Dis Sci* 2009;54:2612-6.
14. Ishida Y, Suzuki K, Taki K, et al. Significant association between *Helicobacter pylori* infection and serum C-reactive protein. *Int J Med Sci.* 2008;5: 224-9
15. Serin E, Gümürdülü Y, Ozer B, Kayaselçuk F, Yılmaz U, Koçak R. Impact of *Helicobacter pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter* 2002;7: 337-41.
16. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. *Helicobacter pylori*-is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-53.
17. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
18. Woo KS, Chook P, Lolin YI, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-4.
19. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997;20:II-3-10.
20. Gemignani V, Bianchini E, Fata F, et al. Ultrasound measurement of the brachial artery flow-mediated dilation without ECG gating. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:385-91.
21. Oshima T, Ozono R, Yano Y, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1219-22.
22. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 257-65.
23. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67:979-86.
24. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44:1833-43.
25. Wolters M, Hermann S, Hahn A. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:765-72.
26. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:973-9.
27. Zittan E, Preis M, Asmir I, et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H860-5.
28. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
29. Vitale C, Cerquetani E, Wajngarten M, et al. In patients with coronary artery disease endothelial function is associated with plasma levels of C-reactive protein and is improved by optimal medical therapy. *Ital Heart J* 2003;4:627-32.
30. Prasad A, Zhu J, Halcox JPI, et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:184 -90.