

Helicobacter pylori enfeksiyonlu çocuklarda vitamin B₁₂ düzeyleri

A.Avni Atay (*), A.Emin Kürekçi (*), Vural Kesik (**), Okan Özcan (**), Erdal Gökçay (**)

Özet

Bu çalışmada, çocuklarda Helicobacter pylori'nin yapmış olduğu mukozaya hasarı sonucunda oluşan vitamin B₁₂ eksikliği sıklığının saptanması ve bunun başta hematolojik olmak üzere diğer sistemler üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, karın ağrısı yakınması ile başvuran 100'ü kız, 92'si erkek ve yaş ortalaması 9.7±2.7 yıl olan toplam 192 çocuk dahil edildi. Çalışma grubundaki tüm bu hastalarda, C₁₄ üre nefes testi ve dışkıda Helicobacter pylori antijen testi ile gösterilmiş Helicobacter pylori pozitifliği mevcuttu. Hastalarda Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinden önce ve bir ay sonra olmak üzere iki kez serum vitamin B₁₂ düzeyleri ölçüldü. Eradikasyon amacıyla klaritromisin, amoksisilin ve omeprazol'den oluşan üçlü tedavi şeması kullanıldı. Hastalar, Helicobacter pylori pozitifliği açısından tedavi sonrasında tekrar araştırıldı. Helicobacter pylori pozitif olgulara benzer özellikler taşıyan fakat Helicobacter pylori negatif saptanan 40 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubundaki 192 hastanın 149'unda (%77.6), tedavi sonrasında Helicobacter pylori eradikasyonu sağlandı. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası vitamin B₁₂ değerleri karşılaştırıldığında, Helicobacter pylori eradikasyonu sonrası serum vitamin B₁₂ düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede (p=0.017) yüksek olduğu saptandı. Çalışma grubunda vitamin B₁₂ düzeyleri normal olan 179 hasta ile düşük olan 13 hastanın tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Vitamin B₁₂ seviyesi düşük saptanan bu 13 hasta, tedavi sonrasında Helicobacter pylori negatif hale gelirken, ekzojen B₁₂ tedavisi yapılmadığı halde, vitamin B₁₂ düzeylerinde normale gelecek şekilde yükselmeler oldu. Çocuklarda görülen Helicobacter pylori enfeksiyonunun, vitamin B₁₂ eksikliğine yol açabileceği ve fakat bu vitamin B₁₂ eksikliğinin, yerine koyma tedavisine

gerek kalmadan, Helicobacter pylori eradikasyonundan sonra kendiliğinden düzelebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori enfeksiyonu, çocuklar, vitamin B₁₂

Summary

Vitamin B₁₂ levels in children with Helicobacter pylori infection

In this study it was aimed to detect the incidence of vitamin B₁₂ deficiency due to mucosal injury caused by Helicobacter pylori and to investigate the effects of this deficiency on other systems and especially hematologic system in children. A total of 192 children, 100 female and 92 male, with a mean age of 9.7±2.7 years were included in the study. All these cases in the study group were Helicobacter pylori positive on the basis of C₁₄ breath test and Helicobacter pylori stool antigen test. Serum levels of vitamin B₁₂ were measured twice; before and one month after Helicobacter pylori eradication treatment. Triple drug treatment consisting of clarithromycin, amoxicillin and omeprazole was used for Helicobacter pylori eradication. Patients were reinvestigated after treatment with respect to Helicobacter pylori positivity. Forty children with characteristics similar to Helicobacter pylori positive cases but without Helicobacter pylori positivity were chosen as the control group. Helicobacter pylori was eradicated in 149 (77.6%) of the 192 patients in the study group after treatment. In the study group, serum vitamin B₁₂ levels after Helicobacter pylori eradication were significantly higher than the pretreatment levels (p=0.017). When we compared the pretreatment and posttreatment hematologic parameters of 13 cases with low vitamin B₁₂ levels to those of the 179 cases with normal vitamin B₁₂ levels, there were no statistically significant differences (p>0.05). While these 13 cases with low vitamin B₁₂ levels turned to be Helicobacter pylori negative after treatment, their vitamin B₁₂ levels increased closing to normal levels although no exogenous vitamin B₁₂ was given. In conclusion, Helicobacter pylori infection in children may cause vitamin B₁₂ deficiency, and this deficiency may resolve spontaneously after Helicobacter pylori eradication without any vitamin B₁₂ supplementation.

Key words: Helicobacter pylori infection, children, vitamin B₁₂

Giriş

B₁₂, genel olarak sinir hücreleri, eritrositler ve DNA yapısında önemli işlevleri bulunan bir vitamindir (1,2). Mukozaya hasarı oluşturan, akut gastrit ve intrinsek faktörün azalması ile sonuçlanan hastalıklar nedeni ile vitamin B₁₂ emilimi bozulmakta ve eksikliği oluşmaktadır (3-7). Erişkin hastalarda, kronik atrofik gastrite yol açan en önemli nedenlerden biri olan Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonu ile mukozal atrofi oluşmakta ve sonuçta vitamin B₁₂ eksikliği gelişmektedir (3-5,8). Mukozal atrofi ile Hp enfeksiyonunun yakın ilişkisini araştıran bir çalışmada, Hp enfeksiyon prevalansı, nodüler gastritli hastalarda %98.5, duodenal ülserli hastalarda %83 ve gastrik ülserli hastalarda %44.2 olarak bildirilmiştir (9). Nitekim, vitamin B₁₂ eksikliği olan erişkinlerin %56'sında Hp enfeksiyonunun saptanması, vitamin B₁₂ eksikliği ile Hp enfeksiyonu ilişkisini net bir şekilde ortaya koymaktadır (10).

Helicobacter pylori enfeksiyonunun görülme yaşı, giderek düşmektedir. Almanya'da Türk çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada, Hp görülme sıklığı ilk iki yaş içerisinde %36.4 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır (11). Gelişme çağındaki artmış vitamin B₁₂ ihtiyacına bir de diyetdeki yetersizlik eklendiğinde, Hp enfeksiyonunun çocuklarda neden olduğu vitamin B₁₂ eksikliğinin boyutlarının bir kat daha artacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, çocukluk çağı Helicobacter pylori enfeksiyonunda vitamin B₁₂ eksikliği görülme sıklığı ve vitamin B₁₂ eksikliğinin hematolojik sistem üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

* GATA Çocuk Hematolojisi BD

**GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Ayrı basım isteği: Dr. A.Avni Atay, GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etilik-06018, Ankara
E-mail: aatay@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 22.12.2004

Kabul edilme tarihi: 10.02.2005

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, Ocak 2002 ile Mayıs 2004 tarihleri arasında polikliniğimize karın ağrısı şikayeti ile başvuran, C₁₄ üre nefes testi ve dışkıda Hp antijen testi ile saptanmış Hp pozitifliği bulunan 100'ü kız (%52.1), 92'si erkek (%47.9) toplam 192 çocuk dahil edildi. Vitamin B₁₂ düzeyleri, tedavi öncesinde ve 15 günlük klaritromisin (20 mg/kg/gün, iki eşit dozda), amoksisilin (40 mg/kg/gün, üç eşit dozda) ve bir aylık omeprazol (beş mg/kg/gün, tek dozda) tedavisinin bitiminden bir ay sonra ölçüldü. Hastalardan vitamin B₁₂ ve diğer hematolojik parametrelerin ölçümü için, venöz kan örnekleri alındı ve aynı gün içerisinde çalışıldı. Vitamin B₁₂ ölçümleri, mikropartikül enzim immunoassay (Abbott, IL, USA) yöntemi ile ve diğer hematolojik parametreler ise standart yöntemlerle çalışıldı. Tedavi bitiminde, hastalarda hem dışkıda Hp antijen testi, hem de C₁₄ üre nefes testi ile Hp pozitifliği araştırıldı. Kontrol grubuna altı ile 16 yaşları arasında (ortalama 8.9±1.9), karın ağrısı şikayeti ile başvuran ve fakat hem dışkıda Hp antijen testi, hem de C₁₄ üre nefes testi negatif olarak saptanan, 23 kız (%57.5), 17 erkek (%42.5) toplam 40 çocuk dahil edildi. Kontrol grubundaki hastaların taramaları yapılarak herhangi bir enfeksiyonu olanlar çalışmadan çıkarıldı. Vitamin B₁₂ düzeyi için düşüklük, <200 pg/mL olarak kabul edildi. C₁₄ üre nefes testi öncesi antibiyotik, antasid ve proton pompa inhibitörü gibi ilaç alım hikayesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

C₁₄ üre nefes testi: Hastalardan, teste gelmeden önce en az altı saat aç kalmaları istendi. Her hastaya beş miliküri (185 kBq) C₁₄ ile işaretli üre, 50 ml su ile oral yoldan verildi. Hastalar, 10 dakika bekletildikten sonra renk indikatörü bulunan kartuşa, kartuştaki renk indikatör membranı turuncudan sarıya dönünceye kadar üfletildi. İndikatörün rengi değiştiğinde, analiz için hazır olan kartuş, cihaza yerleştirildi. Sonuçlar Heliprobe Type 2223A (Noster System AB, Sweden) ile otomatik olarak hesaplandı ve DPM ("Disintegrations per Minute") cinsinden verildi. Gaitada Hp antijeni, antijene spesifik antikolar ile kaplı mikrodisklerin bulunduğu ELİSA kiti (International Immuno-Diagnostics, USA) kullanılarak çalışıldı (12).

SPSS for Windows 11.0 programı, istatistiksel analizler için kullanıldı. Sonuçlar, ortalama±standart sapma şek-

linde belirtildi. Çalışma ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası vitamin B₁₂ değerleri karşılaştırmaları, paired sample t-testi ve independent sample t-testi kullanılarak, çalışma ve kontrol gruplarının değerlerinin tedavi öncesi karşılaştırmaları ki-kare testi kullanılarak yapıldı. p değeri 0.05'den küçük olan değerler, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Helicobacter pylori enfeksiyonlu çocuklarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ve kontrol grubuna ait demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreler Tablo I'de, vitamin B₁₂ düzeyi normal ve düşük bulunan hastalardaki ve kontrol grubundaki hematolojik parametreler Tablo II'de gösterilmiştir.

testi, p=0.83). Yaş ile tedavi öncesi vitamin B₁₂ seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0.201, p=0.05). Vitamin B₁₂ düzeyleri normal olan grup (179 olgu) ile düşük olan 13 hastanın tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı (p>0.05). Hiçbir hastada, B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı belirti ve bulgu gözlenmedi.

Tartışma

Vitamin B₁₂ eksikliği, çocukluk ve ergenlik döneminde asemptomatik ve subklinik olarak seyrederken, ileri yaşlarda makrositik anemi, periferik nöropati, spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu, halsizlik, baş dönmesi ve kognitif bozukluklar gibi rahatsızlıklara yol

Tablo I. Helicobacter pylori enfeksiyonlu çocuklarda (çalışma grubu) tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubuna ait demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreler

Parametre	Çalışma grubu tedavi öncesi	Çalışma grubu tedavi sonrası	Kontrol grubu
Olgu sayısı (n)	192	192	40
Cinsiyet (K/E)	100/92	100/92	23/17
Yaş (yıl)*	9.7±2.7 (6-16)	9.7±2.7 (6-16)	8.9±1.9 (6-16)
Vitamin B ₁₂ düzeyi (pg/ml)*	402.8±170.6 (149-1224)	425.7±146.8 (142-899)	379.9±124.5 (92-637)†
Hemoglobin (gr/dL)*	12.9±1.3 (7.9-16.1)	13.0±0.9 (8.2-16.1)	12.7±0.8 (11.0-14.0)
Ortalama eritrosit hacmi (fl)*	78.9±5.4 (57.9-91.3)	79.7±3.9 (65.5-88.9)	80.4±3.8 (72.6-88.9)
Vitamin B ₁₂ düzeyi düşük olgu sayısı [n (%)]	13 (%6.8)	0	1 (%2.5)
Vitamin B ₁₂ düzeyi düşük olgularda vitamin B ₁₂ düzeyi (pg/ml)*	169.0±17.1 (149-199)	-	92

*: Değerler ortalama±standart sapma (aralık) olarak verilmiştir

†: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında; p<0.05

Çalışma grubunda, tedavi sonrası vitamin B₁₂ değerlerinde, tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0.017). Tedavi öncesinde vitamin B₁₂ düzeyi düşük saptanan 13 hastanın hepsinde, tedavi sonrasında vitamin B₁₂ düzeylerinin normal düzeylere geldiği gözlemlendi. Yine tedavi öncesinde vitamin B₁₂ düzeyi düşük saptanan 13 hastanın tedavi sonrasında, C₁₄ üre nefes testi ve gaitada Hp antijen testlerinin negatifleştiği görüldü. Tedavi sonrasında Hp eradikasyonu, 149 hastada (%77.6) sağlandı.

Çalışma grubunda tedavi öncesindeki vitamin B₁₂ değerleri ile kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (χ^2

açmaktadır (13). Çalışmamızda, hiçbir hastamızda vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı semptomlar gözlenmemiştir.

Vitamin B₁₂ eksikliği, diyetle alımdaki yetersizliğe veya emilimdeki bozukluğa bağlı olarak gelişebilir (14). Özellikle Hp enfeksiyonlarında, sıkça görülen kronik atrofik gastrit ve oluşturduğu mukozal atrofi nedeni ile vitamin B₁₂ eksikliği oluşmaktadır (14-16). Serin ve ark., Hp'li hastalarda atrofik gastrit olmadan da vitamin B₁₂ eksikliği geliştiğini göstermişlerdir. Bu bulgu, Hp'nin bilinmeyen diğer mekanizmalarla vitamin B₁₂ eksikliğine yol açabileceğini göstermektedir (17). Çalışmamızda, invaziv olması nedeni ile endoskopi yapılmamış ve bu nedenle gelişmiş olabilecek mukozal atrofi ve derecesi saptanamamıştır.

Tablo II. Çalışma grubunda vitamin B₁₂ düzeyi normal ve düşük bulunan olgulardaki ve kontrol grubundaki hematolojik parametreler†

Parametre	Vitamin B ₁₂ düzeyi ≥200 pg/ml	Vitamin B ₁₂ düzeyi <200 pg/ml	Kontrol grubu
Olgu sayısı (n)	179	13	40
Hemoglobin (gr/dL)*	12.8±1.8 (7.9-16.1)	13.0±0.9 (12.1-14.5)	12.7±0.8 (11.0-14.0)
Hematokrit (%)*	38.3±3.5 (24.6-48.1)	38.2±3.0 (35.0-42.7)	37.4±2.3 (33.4-41.7)
Eritrosit (x10 ³ /mL)*	4.9±0.4 (3.6-5.9)	4.8±0.3 (4.5-5.3)	4.7± 0.4 (3.3-5.2)
Ortalama eritrosit hacmi (fl)*	78.9±5.4 (57.9-91.3)	78.7±4.09 (71.3-84.5)	80.4±3.8 (72.6-88.9)
Ortalama eritrosit hemoglobini (pg)*	26.5±2.3 (17.5-33)	26.8±1.3 (24.8-28.3)	28.2±2.4 (23.1-34.2)
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (gr/dL)*	33.7±1.2 (30.2-37.7)	33.9±0.6 (33.0-34.7)	31.7±3.6 (22.0-35.8)
Lökosit (x10 ³ /mL)*	7.1±1.9 (2.9-15.7)	8.0±2.1 (5.9-12.0)	7.5±2.1 (3.4-16.7)
Trombosit (x10 ³ /mL)*	315.5±71.9 (120.0-615.0)	344.6±767.2 (240.0-494.0)	341.2±866.4 (146.0-493.0)

†: Gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda p>0.05'dir

*: Değerler ortalama±standart sapma (aralık) olarak verilmiştir

Sağlıklı erişkinlerde, vitamin B₁₂ eksikliği %6 oranında görülmektedir ve yaş arttıkça bu oran yükselmektedir (18). Öte yandan, vitamin B₁₂ eksikliği olan erişkinlerin ise %56'sında Hp pozitifliği saptanmıştır (10). Çocuklarda ise vitamin B₁₂ eksikliğinin nedenlerini ortaya koymak amacı ile Guetamalalı 556 çocuk üzerinde Hp pozitifliği araştırılmış; kobalamin eksikliği saptanan 174 olgunun %83'ünde Hp pozitifliği saptanmış fakat Hp pozitif grup ile negatif grup arasında vitamin B₁₂ eksikliği açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (16). Demir eksikliği olan çocuklarda, demir eksikliği anemisi ile beraber %28.42 oranında vitamin B₁₂ eksikliği tespit edilmiştir. Bu da, nutrisyonel yönden çocukların vitamin B₁₂ eksikliğine yatkın bir popülasyon olduğunu göstermektedir (19). Çalışmamızda Hp enfeksiyonlu çocuklarda, vitamin B₁₂ eksikliği oranı tedavi öncesinde %6.8 iken, kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarda %2.5 olarak saptanmış, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Helicobacter pylori enfeksiyonunun, hematolojik parametreler ve klinik bulgular ile ilişkisi incelenmiş, sadece anemi ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (9). Çalışmamızda vitamin B₁₂ eksikliği ile hematolojik parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Hp tedavisinde amoksisilin, klaritromisin ve omeprazol (AKO) üçlü kombinasyonu, ilk basamak tedavisi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (20). Bu tedavide, klaritromisin direnci olduğunda ve tedavi başarısızlığında tedaviye klaritromisin yerine metronidazol (AMO) eklenerek tedavi tekrarlanmaktadır. Japon çocuklarında AKO ve AMO üçlü tedavi şemasının eradikasyon

başarısı sırası ile %77.4 ve %87.5 olarak saptanmış, AKO üçlü tedavi şeması ile tedavi edilememiş hastalara AMO tedavisi uygulandığında, tedavi başarısı %100 olarak tespit edilmiştir (21). Çalışmamızda, AKO üçlü tedavi şeması uygulanmış, C₁₄ üre nefes testi ve gaitada Hp antijen testi ile belirlenen tedavi sonrası eradikasyon oranı %77.6 olarak saptanmıştır.

Erişkinlerde, endoskopi ile mideden alınan biyopsi materyallerinin kültüründe Hp üremesi ve "polymerase chain reaction" (PCR) ile Hp'nin gösterilmesi, tanıda "altın standart" olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda, invaziv olması nedeni ile, tanıda bu tetkiklerden daha çok C₁₃ üre nefes testi ve gaitada Hp antijen testleri, sık kullanılan yöntemlerdir. Ülkemizde ise, C₁₃ üre nefes testine göre daha ucuz ve kütle spektrofotometrisine ihtiyaç göstermeyen C₁₄ üre nefes testi kullanılmaktadır. Japon çocuklarında, C₁₃ üre nefes testi ve gaitada Hp antijen testi karşılaştırılmış ve iki test arasında kesin tanı açısından herhangi bir fark tespit edilememiştir (22). Dışkıda Hp antijen testi ise Hp enfeksiyonunun tedavi öncesi ve sonrası tespitinde kullanılmış, sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları sırası ile tedavi öncesinde %80.4, %95.2 ve %84.7 ve tedavi sonrasında ise %50.0, %88.9 ve %86.2 olarak saptanmıştır (23). Çalışmamızda, C₁₄ üre nefes testi ve dışkıda Hp antijen testi, tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında Hp eradikasyonunu belirlemek amacı ile tüm hastalara uygulanmıştır.

Sonuç olarak, çocukluk döneminde görülen Hp enfeksiyonu, erişkinlerde olduğu gibi vitamin B₁₂ eksikliğine yol açabilmekte ve fakat vitamin B₁₂ eksikliği, Hp eradikasyonundan sonra destek tedavisine gerek kalmadan, kendiliğinden düzelebilmektedir.

Kaynaklar

1. Oh R, Brown DL. Vitamin B₁₂ deficiency. Am Fam Physician 2003; 67: 979-986.
2. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. Semin Hematol 1999; 36: 35-46.
3. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. J Clin Gastroenterol 2003; 36: S29-36.
4. Avcu N, Avcu F, Beyan C, et al. The relationship between gastric-oral Helicobacter pylori and oral hygiene in patients with vitamin B₁₂-deficiency anemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92: 166-169.
5. Stopeck A. Links between Helicobacter pylori infection, cobalamin deficiency and pernicious anemia. Arch Intern Med 2000; 160: 1229-1230.
6. Brieve L, Ara JR, Bertol V, Canellas A, Del Agua C. Polyneuropathy caused by vitamin B₁₂ deficiency secondary to chronic atrophic gastritis and giardiasis. Rev Neurol 1998; 26: 1019-1020.
7. Diez-Ewald M, Torres-Guerra E, Layrisse M, Leets I, Vizcaino G, Arteaga-Vizcaino M. Prevalence of anemia, iron, folic acid and vitamin B₁₂ deficiency in two Bari Indian communities from western Venezuela. Invest Clin 1997; 38: 191-201.
8. Gümürdülü Y, Serin E, Özer B, et al. Predictors of vitamin B₁₂ deficiency: age and Helicobacter pylori load of antral mucosa. Turk J Gastroenterol 2003; 14: 44-49.
9. Kato S, Nishino Y, Ozawa K, et al. The prevalence of Helicobacter pylori in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. J Gastroenterol 2004; 39: 734-738.
10. 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: 1349-1353.
11. Rothenbacher D, Inceoglu J, Bode G, Brenner H. Acquisition of Helicobacter pylori infection in a high-risk population

- occurs within the first 2 years of life. *J Pediatr* 2000; 136: 744-748.
12. Cevrioğlu AS, Altındış M, Yılmaz M, Fençi IV, Ellidokuz E, Köse S. Efficient and non-invasive method for investigating *Helicobacter pylori* in gravida with hyperemesis gravidarum: *Helicobacter pylori* stool antigen test. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 136-141.
13. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000; 51: 357-375.
14. Van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 328-334.
15. Annibale B, Negrini R, Caruana P, et al. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2001; 6: 225-233.
16. Rogers LM, Boy E, Miller JW, et al. Predictors of cobalamin deficiency in Guatemalan school children: diet, *Helicobacter pylori*, or bacterial overgrowth? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 27-36.
17. Serin E, Gümürdülü Y, Özer 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: 337-341.
18. Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B₁₂ and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1241-1247.
19. Gomber S, Bhawna, Madan N, Lal A, Kela K. Prevalence & etiology of nutritional anaemia among school children of urban slums. *Indian J Med Res* 2003; 118: 167-171.
20. Multiple Center Study Group In Beijing Area, China. Effects of different triple therapies on duodenal ulcer-associated *Helicobacter pylori* infection and a one-year follow-up study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84: 1161-1165.
21. Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 838-843.
22. Kato S, Nakayama K, Minoura T, et al. Japanese pediatric *Helicobacter* study group: comparison between the ¹³C-urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1045-1050.
23. Kwon KT, Lee DS, Chung IK, et al. The diagnostic validity of *Helicobacter pylori* stool antigen test in the pre-and post-eradication. *Korean J Gastroenterol* 2004; 44: 199-205.