



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HELİCOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONU OLAN
HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Fatih İLKAYA

KAYSERİ – 2018



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HELİCOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONU OLAN
HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih İLKAYA

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kadri GÜVEN**

KAYSERİ- 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, gerek bilimsel, gerekse sosyal konularda yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tez projemin planlanmasından gerçekleşmesine kadar bana her aşamada destek olan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr.Kadri Güven'e,

İhtisas sürem boyunca güzel bir uyum içinde çalıştığım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görevli hocalarım, tüm araştırma görevlisi, uzman doktor, hemşire ve diğer sağlık çalışanlarına,

Bana her zaman destek olan ve bugünlere getiren değerli anneme ve babama ,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu çalışmada da sonsuz hoşgörüsü, sabrı ve yardımlarıyla yanımda olan eşim Vildan Ertuğrul İlkaya 'ya

Hayatımın tatlı anlamı kızım Ebrar İlkaya'ya

Sonsuz teşekkürler ederim .

Dr. Fatih İLKAYA

Haziran-2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.GENEL BİLGİLER.....	12
2.1.HELİCOBAKTER PYLORİ.....	12
2.1.1.Tarihçesi.....	12
2.1.2.Epidemiyoloji.....	13
2.1.3.Mikrobiyolojik özellikler	13
2.1.4.Patogenez	14
2.1.5.Helikobakter pylori'ye karşı konak yanıtı.....	15
2.1.5.1. H.pylori ve Akut İnflamasyon	16
2.1.5.2. H.pylori ile İlişkili Kronik İnflamasyon ve Peptik Ülser.....	16
2.1.5.3. H.pylori ve Mide Kanseri.....	17
2.1.5.4. H.pylori ve Gastrik MALT Lenfoması	18
2.1.5.5. H.pylori ve Mide Dışı Hastalıklar	18
2.1.6 Tanı	18
2.1.6.1.İnvaziv testler	19
2.1.6.1.1.Histoloji.....	19
2.1.6.1.2.Hızlı üreaz testi	20
2.1.6.1.3.Kültür	20
2.1.6.2.Noninvaziv testler	21
2.1.6.2.1.Seroloji	21
2.1.6.2.2.Üre nefes testi.....	21
2.1.6.2.3.Dışkı antijen testi.....	21
2.1.7. Tedavi.....	21
2.2. D vitamini	22

2.2.1. D vitamini metabolizması	23
2.2.2. Vitamin D Reseptörü (VDR)	24
2.2.3. D Vitamini Etki Mekanizması ve Etkileri.....	24
2.2.4. D vitamini eksikliği ve tedavisi.....	26
2.2.5. Vitamin D ‘nin Enfeksiyon Hastalıkları ile İlişkisi.....	27
3. MATERYAL VE METOT	29
3.1. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR	44
ONAY.....	52

HELİCOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

ÖZET

Amaç: D vitamini düzeyinin H.pylori enfeksiyonu üzerine etkisinin araştırılması

Materyal ve metod: Çalışma; dispeptik yakınma ile başvuran 18-70 yaş arası gaita H.pylori antijen testi ile pozitif saptanan 47 hasta ile negatif saptanan 57 kontrol grubu olmak üzere toplam 104 olgu üzerinde yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara alışkanlıkları, alkol kullanımı, sistemik hastalık varlığı, kullandıkları ilaçlar, güneş koruyucu ürün kullanımı, deri tipleri, özgeçmişleri ile ilgili bilgiler kaydedildi. Her iki gruptaki hastalardan tam kan sayımı, glukoz, BUN, kreatinin, Na, K, AST, ALT, albumin, parathormon, kalsiyum, fosfor, D vitamini için kan bakıldı.

İstatistiksel çalışmada Spearman korelasyon analizi, ki-kare testi, t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular:Hasta ve kontrol grubunda iPTH ve VD düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmamızda hasta grubunda VD düzeyi ortalama 12,4(8,2-18,7) ng/ml, kontrol grupta ise 12,7(9,37-16,96) ng/ml olarak saptandı. Hasta grupta VD düzeyleri daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak ($p=0,724$) anlamlı değildi. Çalışmamızda hasta grubunda serum iPTH düzeyi $73,56\pm 35,70$ pg/mL, kontrol grupta ise $71,98\pm 36,83$ pg/mL olarak saptandı. Hasta grubunda PTH düzeyleri VD eksikliğine sekonder yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,706$).

Sonuç: H.pylori enfeksiyonunda hasta ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Vitamin D düzeylerinin H.pylori enfeksiyonu üzerinde, anlamlı bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler:Vitamin D, Helicobacterpylori, Dispepsi

VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION

ABSTRACT

Aim: To investigate effect of vitamin D level on H.pylori infection.

Material and Method: The study conducted on total 104 cases (between the ages of 18-70) that consult doctor for dyspeptic complaints. The cases include 47 patient that determined as positive and 57 control group that determined as negative by stool H.pylori antigen test. The patients' information about age, gender, family history, smoking habit, the usage of alcohol, systematic disease, drugs that are taken, the usage of sun-protector products, skin types and personal backgrounds is noted down. The blood is taken from the patients in both groups for complete blood count, glucose, BUN, creatinine, NA, K, AST, ALT, albumin, parathormone, calcium, phosphor and vitamin D.

In statistical study, Spearman correlation analysis, chi-square test, t-test and Mann Whitney U test are done.

Findings: The levels of iPTH and VD of patient and control group are compared. In our study, VD level of patient group is determined as approximately $12,4(8,2-18,7)$ ng/ml, while VD level of control group is determined as $12,7(9,37-16,96)$ ng/ml. VD level of patient group is determined lower, but it is not statistically significant ($p=0,724$). In our study, the serum iPTH level in patient group is determined as $73,56\pm 35,70$ pg/mL, while in control group, it is determined as $71,98\pm 36,83$ pg/mL. PTH levels in patient group are high based on VD deficiency, but it is not statistically significant ($p=0,706$).

Conclusion: We did not determine a significant difference between patient and control group in terms of vitamin D levels on H.pylori infection. It is reached the conclusion that there is no significant effect of VD levels on H.pylori infection.

Key words: Vitamin D, Helicobacter pylori, Dyspepsia

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Sydney gastrit sınıflaması	19
Tablo 2.	H.pylori'nin tanı yöntemlerinin karşılaştırılması	20
Tablo 3.	Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, VKİ, alkol, sigara bakımından değerlendirilmesi	32
Tablo 4.	Hasta ve kontrol grubu deri tipi ve güneş kremi kullanımını açısından incelenmesi.....	33
Tablo 5.	Hasta ve kontrol grubu laboratuvar parametreleri.....	33
Tablo 6.	Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırılması.	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Helikobakter pylori; elektron mikroskopik görünümü.....	14
Şekil 2.	Vitamin D-kalsiyum-fosfor metabolizması.....	23
Şekil 3.	D Vitaminin vücuttaki etkileri.....	25
Şekil 4.	Hasta grubu D vitamini düzeyi dağılım grafiği.....	35
Şekil 5.	Kontrol grubu D vitamini düzeyi dağılım grafiği.....	35



SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)2D	1,25-dihidroksivitamin D
1-25 OH DHCC	1,25-hidroksikolekalsiferol
25 (OH) D	25-hidroksivitamin D
25- OH HCC	25-hidroksikolekalsiferol
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CagA	Sitotoksin ilişkili antijen
CAMP	Katelisidin antimikrobal peptid
CD	Cluster Differentiation
D2 vitamini	Kalsiferol
D3 Vitamini	Kolekalsiferol
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GİS	Gastrointestinal sistem
H.pylori	Helicobakter pylori
Hbd-2	Human B-defensin -2
IFN	İnterferon
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
ITP	İmmun trombositopenik purpura
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
LBD	Ligand bağlanma domaini
MALToma	Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma
NK	Natural killer
PCR	Polymerase chain reaction
PPI	Proton pompa inhibitörü

PTH	Parathormon
PÜH	Peptik ülser hastalığı
TBC	Tüberküloz
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
TNF	Tümör nekroz faktör
Tregs	T regülatör hücreleri
UV	Ultraviyole
VacA	Vakuol yapıcı sitotoksin
VDR	Vitamin D reseptörü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobakter pylori, helikal yapısı ve daha sık midenin pilor bölgesinden izole edildiği için “Helicobakter pylori” adını almıştır(1,2). H.pylori spiral şekilli katalaz, oksidaz, proteaz ve üreaz pozitif, zorunlu mikroaerofil, 0.5-0.9 µm genişlikte, 2-4 µm uzunlukta, gram negatif bir mikroorganizmadır. İnsanda mide ya da duodenum yüzey epitelinin altında kolonize olur. H.pylori enfeksiyonu peptik ülser hastalığı(PÜH), atrofik gastrit, non-ülser dispepsi, mide kanseri ve MALT lenfoması etyolojisinde rol oynamaktadır(3).

H.pylori, invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınabilmesi, mide bezleri lümeninde saklanabilmesi, salgılayabildiği antijenik maddeler ve enzimler sayesinde konağın savunma sisteminden etkilenmeyerek varlığını sürdürebilmekte ve doku hasarına neden olmaktadır(4). H.pylori'nin ayrıca musin eritici proteaz ve epitel hücrelerinde vakuolizasyona neden olan bir sitotoksin salgıladığı gösterilmiştir. Bu vakuol yapıcı sitotoksin(VacA) H.pylori enfeksiyonlarının %60'ında tespit edilebilmektedir. VacA ile birlikte eksprese edilen diğer bir protein sitotoksin ilişkili antijen(CagA)'dır. CagA bakterinin mide mukozasına tutunmasına katkısı olan bir proteindir(5).

Bitkilerde bulunan ergokalsiferol(D2 vitamini) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol(D3 vitamini) biyolojik olarak aktif değildirler.İki ardışık hidroksilasyon reaksiyonu ile vücutta aktif D vitamini(1,25(OH)2D) çevrilirler. D vitamini, etkisini vitamin D reseptörü(VDR) aracılığıyla gösterir. VDR, retinoid X reseptörü ile heterodimer oluşturarak DNA-alt ünitesine bağlanır ve çeşitli fizyolojik işlemlerden sonra gen ekspresyonu indüklenir(6). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda mineral

homeostasisi içinde yer almayan, mide dahil birçok dokudaki VDR varlığı, D vitamini tarafından kontrol edilen diğer sayısız fonksiyonların keşfine neden olmuştur(7). D vitamini; hem doğal, hem kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Örneğin; TBC gibi bazı enfeksiyonlara D vitamini eksikliği eşlik etmektedir. Aktif D vitamini, monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirmektedir. Antimikrobial peptid katelisinidin üretiminin aktif D vitamini tarafından arttırıldığı gösterilmiştir(8). Yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin Th 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta) arttırdığı, Th 1 ve TH17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFNgama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir(9). Son zamanlarda D vitamini eksikliğinin; H.pylori enfeksiyonu, kanser, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ile ilişkili olduğunu saptayan ve bu hormonun otokrin ve / veya parakrin mekanizmalarla da bazı dokularda görev yapabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Helicobakter pylori enfeksiyonu ile D vitamini düzeyleri arasında ilişkiyi irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada prospektif olarak dispeptik şikayetlerle başvuran Helicobakter pylori enfeksiyonu saptanan hastalarda, D vitamini düzeylerinin incelenmesi hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HELİCOBAKTER PYLORİ

2.1.1.Tarihçesi

İlk kez 1893 yılında Giulio Bizzozero tarafından köpek midesinde spiral bir mikroorganizma tespit edilmiştir(10). 1983 yılında ise Barry Marshall ve Robin Warren tarafından, ilk kez insan mide mukozasında *Campylobacter* benzeri spiral mikroorganizmalar olduğu tespit edilmiş ve *Campylobacter pyloridis* olarak adlandırılmıştır(11). Goodwin ve ark. 1989 yılında mikroorganizmaya; helikal yapısı ve daha sık midenin pilor bölgesinden izole ettikleri için “*Helicobakter pylori*” adını vermişlerdir(12).

1991 yılında *H.pylori* ile gastrik kanser ilişkisi yönünde çalışmalar yayınlanmış ve 1994 yılında Dünya Sağlık Örgüt’ünün bir dalı olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, *H.pylori*’nin insanlarda karsinojen olduğunu, ayrıca 1994 yılında ABD’de Ulusal Sağlık Enstitüsü, *H.pylori*’nin peptik ülser hastalığının başlıca nedeni olduğunu bildirmiştir(13). *H.pylori*’nin gastrik non-Hodgkin lenfoma ve gastrik mukozada gelişen lenfoid doku lenfomasının(MALToma) gelişiminde etkisi olduğu gösterilmiş ve MALTomalı hastalarda *H.pylori* eradikasyonu ile tümör boyutunun küçüldüğü tespit edilmiştir(14).

2.1.2.Epidemiyoloji

H.pylori prevalansı ABD’de erişkinler arasında yaklaşık olarak %30 iken, gelişmekte olan ülkelerde %80’den fazladır. ABD’de prevalans yaşa göre değişmektedir, 60 yaşında kolonizasyon oranı yaklaşık %50 iken, 30 yaşında ise kolonizasyon oranı yaklaşık %20 dir. Yetişkin dönemde H.pylori’nin spontan olarak kazanılması ve kaybı nadirdir. H.pylori kolonizasyonu için güçlü risk faktörleri düşük sosyoekonomik durum, kalabalık ve kötü hijyen koşullarında yaşanmasıdır(15). Gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda düşük insidansa sahip olmasının ana nedeni, sosyoekonomik düzeyin yüksek olması ve artmış antibiyotik kullanımınıdır. Yapılan çalışmalarda ırkın belirleyici bir faktör olduğu gösterilememiştir(16). H.pylorinin ana ve en önemli rezervuarı insanlardır (17). Fekal oral veya oral oral olarak alınıp alınmadıkları tam olarak bilinmesede, H.pylori kusma örneğinden ve gastroözafagiya reflü örneğinden kolayca üretilebilirken, dışkıdan kolayca üretilememektedir(18).

H. pylori enfeksiyonuna ülkemizde sık rastlanmaktadır. Özden ve ark.’nın yapmış olduğu bir çalışmada; 7-12 yaş grubu %79, 13-18 yaş grubunda %83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda %96, 30-34 yaş grubunda %91, 35-39 yaş grubunda %83, 40-65 yaş grubunda ise %94 oranında H. pylori pozitifliği tespit edilmiştir(19).

Yapılan çalışmalarda erkeklerde H.pylori prevalansı daha fazladır, ancak kadınlarda reenfeksiyon oranı erkeklerden (%5-8) daha yüksektir(20).

2.1.3.Mikrobiyolojik özellikler

H.pylori; spiral şekilli, katalaz, oksidaz, proteaz ve üreaz pozitif, zorunlu mikroaerofil, 0.5-0.9 µm genişlikte, 2-4 µm uzunlukta, gram negatif bir mikroorganizmadır. İnsanda mide ya da duodenum yüzey epitelinin altında kolonize olur(21). Lamina propriayı geçmez. İnvaziv bir bakteri değildir. Uç kısmından çıkan 4-6 adet flagellası(kamçı) sayesinde, bakteri mide suyunda ve mukus tabakası içinde rahatça hareket eder(22). H.pylori süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerini üreterek, nötrofillerin fagositik vakuolünde yok edilmesini önlemektedir. H. pylori aside duyarlı bir bakteri olduğu için, vücuda alındıktan sonra mide epitelini ile mide yüzeyini örten mukus tabakası arasında yerleşir(23).



Şekil 1.Helikobakter pylori; elektron mikroskopik görünümü(24).

Üreaz salgılayarak üreyi parçalar ve ortaya çıkan amonyum ve bikarbonat ile bazik bir ortam oluşturur. Meydana gelen bu bazik ortam ile mide asidinin zararlı etkilerinden korunulmasını ve bakterinin yaşaması için uygun bir ortam oluşturulmasını sağlar(25). H.pylori mide dokusunda mukus altında spiral şekilde, kültürlerde ise sirküler ve basil yapısında görülür. Dokudan alınan örneklerde H.pylori görüntülemek için Warthin-Starry gümüş boyası, Gram, Hematoksilen-eozin ve Giemsa kullanılabilir. H.pylori kültürde üretilmesi zordur. En uygun ortam kanlı besi yeridir(26).

2.1.4.Patogenez

H.pylori, invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınabilmesi, mide bezleri lümeninde saklanabilmesi, salgılayabildiği antijenik maddeler ve enzimler sayesinde konağın savunma sisteminden etkilenmeyerek varlığını sürdürebilmekte ve doku hasarına neden olmaktadır. H.pylori'nin farklı fenotiplere ait alt grupları mevcut olup, suşlar farklı patojenik özellikler taşımaktadır. Ayrıca konağa ait immünolojik faktörler ve bakterinin patolojik özellikleri, konakta taşıyıcılık ve hastalık kliniğini belirlemektedir(27). H.pylori konağın savunma mekanizmasına karşı geliştirdiği en önemli faktör, katalaz ve süperoksit dismutaz üretmesidir. Bu enzimler ile bakteri, nötrofiller tarafından fagosite edilmesini önlemektedir(28). Mide epiteline H.pylori'nin hangi mekanizmalar ile hasar verdiği tam bilinmemektedir. H.pylorinin salgıladığı

ürez, lipaz, fosfolipaz A, hemolizin, sitotoksin gibi birtakım enzim ve toksinler ile olduğu düşünülmektedir(28,29). Başlangıçta antrum ağırlıklı kolonize olan bakteri, daha sonra korpuse yerleşebilmekte ve pangastripte de neden olabilmektedir. Gastrik metaplaziyle beraber bulbusa da yerleşip, bulbite de neden olabilmektedir(30,31). H.pylori'nin ayrıca musin eritici bir proteaz ve epitel hücrelerinde vakuolizasyona neden olan bir sitotoksin salgıladığı gösterilmiştir. Bu vakuol yapıcı sitotoksin(VacA) H.pylori enfeksiyonlarının %60'ında tespit edilebilmektedir. VacA ile birlikte eksprese edilen diğer bir protein, sitotoksin ilişkili antijen(CagA)'dır. CagA bakterinin mide mukozasına tutunmasına katkısı olan bir proteindir. CagA(+) H. Pylori enfeksiyonunda, duodenum ülseri ve adenokanser olguları daha sık görülmektedir(32). H.pylori epitel hücre yüzeyi ve intraepitelyal alanda; kan grubu antijenlerine, lewis A ve lewis B antijenlerine, siyalize proteinlere, bağ dokuda, laminin, fibronektin ve kollajene bağlanıp bu yapıların bütünlüğünü bozar. Boren ve ark. H. pylori'nin mide mukozasına tutunmasının kan grubu antijenleri tarafından yönetildiğini ve buna uyan adezinlerin bakterinin hücre yüzeyinde bulunması gerektiğini göstermişlerdir(33).

2.1.5.Helikobakter pylori'ye karşı konak yanıtı

H.pylori invaziv olmayan bir bakteri olması ve luminal yüzey enfeksiyonu oluşturmasına rağmen, mukozada yoğun inflamasyon oluşturmaktadır. Mukus tabakasını geçip mide yüzey epiteline ulaştığında, inflamasyon akabinde doku hasarı ve akut ya da kronik gastrit histopatolojisi gelişmektedir.

H.pylori virülans faktörleri ile konağın non-spesifik savunma mekanizmaları olan asit, pepsin, lizozin, laktoferin ve diğer antimikrobiyal ajanları etkisiz bırakmaktadır. Bu sayede mide epitelini öncesi son savunma olan mukus tabakasına ulaşır. Eğer salgıladığı enzimler sayesinde mukus tabakasını geçip epitel tabakası ile karşılaşırsa epitelyumda değişik reaksiyonlara neden olur. Mide epitelinden bu olayda IL-8 isimli proinflamatuvar sitokin salgılanmaya başlar. Bu sırada bakteriden salgılanan antijenler ve epitelden salınan sitokinler ile polimorfonükleer lökositler aktive olur, konak yanıtı başlar. Bu yanıtta makrofajlar da aktive olarak, inflamasyon sürecini kronikleştirir. Bu inflamasyon safhasında mide epitelinin lamina propia tabakasında çok sayıda inflamatuvar hücre ve TNF, IL-6, IL-8 ve IL-10'dan oluşan yüksek seviyede sitokinler bulunur. Konak savunmasında yer alan nötrofillerden salınan lökotrien(LT)-4 ve

fagositlerden salınan toksik oksidatif radikaller ve proteolitik enzimler mide için toksik etki yapar. B lenfositler H.pylori ile temasa geçince, ilk yanıt olarak IgM tipi antikor, daha sonra ise IgA ve IgG tipi antikor salgılar. IgG, bakteri eradike olmadığı sürece salgılanmaya devam ederken, IgM ise enfeksiyondan ilk birkaç ay sonra azalır. Oluşan bu hümmoral immün yanıt bakterinin eradikasyonu sağlayamaz. Normal mide mukozasında, lenfoid hücreler bir araya gelip agregat oluşturmazken, H.pylori enfeksiyonunda T ve B lenfositlerin dokuda artışı antikor sentezi ve sekresyon artışına neden olur. Bu inflamatuvar yanıt enfeksiyonu kontrol edemediğinde süreç kronikleşir. Bu kronik inflamatuvar süreç, midede atrofik gastritin oluşumuna neden olur(34-35).

2.1.5.1. H.pylori ve Akut İnflamasyon

H.pylori akut enfeksiyonu, klinikte nonspesifik bulgular(karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ishal) ile seyrettiği için tanınması zordur(36). Ancak histolojik düzeyde belirgin inflamasyon vardır. İnfeksiyonun ilerleyen sürecinde akut nötrofilik gastrit gelişir. Bakteri mukus tabakayı geçip epitele yerleşir. Aktive olduğunda salgıladığı aynı zamanda inflamasyon bölgesinde toplanan nötrofillerinde aracılığıyla üretilen serbest oksijen radikalleri üretimi artar(37). Bu serbest oksijen radikalleri, mide mukozasında nötrofiller üzerindeki adezyon molekülü CD11/CD18'in yüzey ekspresyonunu arttırarak, nötrofillerin endotelyal hücrelere yapışmasına ve infiltrasyon artışına neden olmaktadır. Bu nötrofil artışı, mide mukozasında lipid peroksidasyonu ve hemorajik erozyonların oluşumuna neden olmaktadır(38).

2.1.5.2. H.pylori ile İlişkili Kronik İnflamasyon ve Peptik Ülser

H.pylori ile kolonize olan hastaların bir kısmında; konak, bakteri ve çevresel faktörlerin etkisiyle immün yanıt, bakteriyi eradike etmeye yeterli olmaz. Bu genellikle asemptomatik kronik gastrit olarak devam eder(39). Bu tablo H.pylori eradikasyonu ile kaybolur. Bakteri öncelikle midenin antral bölgesinde gastrit yapar, daha sonra korpusa ilerleyerek pangastrit yapabilir. Gastrik inflamasyon paterni, hastalık riski ile ilişkilidir. Antral predominant gastrit duodenal ülserle, pangastrit ise gastrik ülser ve adenokarsinom ile yakından ilişkilidir. Bu farklılık duodenal ülseri olan H.pylori ile kolonize hastaların geri kalan döneminde nadiren gastrik adenokarsinom geliştirebildiklerini açıklamaktadır(40). Gastrik kolonizasyonun nasıl duodenal ülsere

sebepe olabildiği şimdilere açıklığa kavuşturulabilmektedir. H.pylori'nin tetiklediği gastrit, P hücrelerinden üretilen somatostatin miktarını azaltmaktadır. Somatostatin gastrin salınımını inhibe ettiği için bu hastalarda gastrin seviyesi artmaktadır. Bu artmış gastrin seviyesi, gastrik korpusta yemekle stimüle edilen asit sekresyonunun artmasına yol açmaktadır. Bu artmış asit sekresyonu ise duodenumda koruyucu gastrik metaplaziyi indüklemekte, duodenum H.pylori ile kolonize, inflame ve ülser olabilmektedir. Gastrik ülserasyon ve adenokarsinom patogenezi, her iki durumda pangastrit veya korpus predominant gastritte arttığı halde çok iyi anlaşılammıştır. İnflame gastrik korpus daha az asit üretmekte, hipergastrinemiye rağmen hipoklorhidri gözlenmektedir. Gastrik ülserler genellikle antral ve korpus mukoza bileşkesinde gözlenir ve bu bölge özellikle inflame olmaktadır(41,42).

2.1.5.3. H.pylori ve Mide Kanseri

Gastrik kanser, progresif DNA hasarlanmasından ve anormal epitelyal hücre klonlarının varlığını sürdürmesinden kaynaklanmaktadır. DNA hasarlanmasının; inflamatuvar hücrelerin ve hipoklorhidrik midede yaşamını sürdüren bakterilerin ürettiği, reaktif oksijen ve nitrojen türlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Histolojik olarak mide kanseri, Lauren sınıflamasına göre, intestinal ve diffüz olarak sınıflandırılır(43). Aynı hastadan farklı zamanlarda alınan ve yıllarca süren gastrik biyopsilerin uzun süren analizleri, intestinal tip gastrik adenokarsinom gelişiminin basamaklı olduğunu göstermiştir. Bunlar basit gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve displazidir. Fakat diffüz tip gastrik adenokarsinom, direkt olarak gastrik adenokarsinomdan gelişebilir(44).

Peptik ülser veya gastrik adenokarsinom gelişen hastalarda, CagA pozitif şuşlarla kolonizasyon, gelişmeyenlere göre daha fazladır. Artmış hastalık riskini en iyi tanımlayan konakçı faktörleri ise; IL-1-beta gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun, H.pylori tarafından stimülasyonunun artmasına yol açan genetik polimorfizmlerdir. Bu polimorfizme sahip H.pylori pozitif bireylerde, gastrikadenokarsinom açısından artmış risk altındadırlar(45). Buna ek olarak gastrik adenokarsinom gelişmesinde çevresel faktörlerde etkilidir. Sigara içmek; H.pylori pozitif bireylerde peptik ülser ve kanser riskini artırmaktadır. Tuzdan ve koruyucu

maddelerden hazırlanmış yiyeceklerin yüksek olduğu diyet; kanser riskini artırırken, antioksidanlar ve vitamin c ise koruyucudur(46).

2.1.5.4. H.pylori ve Gastrik MALT Lenfoması

H.pylori enfeksiyonu normalde; mide mukozasında bulunmayan mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerin infiltrasyonuna yol açar. Zamanla mide mukozasında lenfoid doku hakimiyeti gözlenir. Normalde bu lenfoid doku mide mukozasında görünmez iken, kronik H.pylori enfeksiyonunda gözlenir. MALT lenfoma olgularının %72-98'inde, H. pylori pozitifliği vardır. MALT'dan gelişen birçok düşük grade'li gastrik B-hücreli lenfomalar, T hücrelerin stimülasyonu sonucu oluşmaktadır. Buradaki dönüşüm H.pylori antijen stimülasyonu ile oluşmaktadır. H.pylori eradikasyonu sonucu, bu oluşan tümörler tamamen veya parsiyel olarak gerileyebilmektedir(46,47).

2.1.5.5. H.pylori ve Mide Dışı Hastalıklar

H.pylori'nin diğer gastrik patolojilerdeki rolü yapılan çalışmalarla aydınlatılmaktadır. Bakterinin otoimmün gastrit ve pernisiyöz anemi gelişiminde başlatıcı rolü olabileceği tartışılmaktadır. Ayrıca hipoklorhidri sonucunda azalmış demir absorpsiyonu ile demir eksikliğine neden olabileceği düşünülmektedir. Bunların haricinde kanıtları daha az olmakla beraber birkaç ekstraintestinal patolojiyle H.pylori'nin ilişkisi olabileceği tespit edilmiş. Birkaç küçük çaplı çalışmada ITP'nin H.pylori eradikasyonu ile düzelebileceği gösterilmiştir(48,49).

2.1.6. Tanı

H.pylori tanı testleri başlıca ikiye ayrılmaktadır.

1-İnvaziv testler

2-Noninvaziv testler

2.1.6.1.İnvaziv testler

İnvaziv testler testler, üst GİS endoskopisi gerektirmekte ve gastrik biyopsi örneklerinin incelenmesine dayanmaktadır. Endoskopi genç dispeptik hastaların tanısında, eğer alarm semptomu yok ise genellikle önerilmemektedir. Fakat yaşlı hastalarda ve alarm semptomları olanlarda maligniteyi dışlamak için önerilmektedir.

2.1.6.1.1.Histoloji

Endoskopi ile antrum ve korpustan alınan biyopsi materyali, modifiye giemsa veya gümüş boyama gibi özel boyama yöntemleri ile incelenir. Eğer biyopsi örnekleri; hem antrum, hem de korpustan alınabilirse, histolojik olarak inflamasyonun paterni, atrofi, metaplazi ve displazi hakkında da bilgi verir(40). Sydney sistemine göre histolojik evreleme yapılır. Akut inflamasyon, kronik inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi ve H.pylori mevcudiyetine göre 5 farklı skorlama subgrubuna göre 0-1-2-3 olarak evrelendirilir(Tablo 1).

Tablo 1. Sydney gastrit sınıflaması(50).

<u>Kronik İnflamasyon</u>		<u>Atrofi</u>	
Normal(2-5 lenfosit, plazma hc)	0	Yok	0
Hafif (40 x 10 hücreden az)	1	Hafif	1
Orta (40 x 11-20 hücre)	2	Orta	2
Şiddetli (21 hücreden fazla)	3	Şiddetli	3
<u>Akut İnflamasyon</u>		<u>İntestinal metaplazi</u>	
Yok	0	Hafif	< %30
Hafif (5'ten az PMNL)	1	Orta	%30-60
Orta (5-10)	2	Şiddetli	> %60
Belirgin (11'den fazla)	3		
<u>H. pylori</u>			
Yok	0		
Hafif (1-3 bakteri)	1		
Orta (Bakteri tabakası)	2		
Şiddetli (Bakteri kütleleri)	3		

2.1.6.1.2.Hızlı üreaz testi

Eğer endoskopi yapılabilirse, en güvenilir test biyopsi temelli üreaz testidir. Bu testte; alınan biyopsi örnekleri, üre ve indikatör içeren jel içerisine konur. H.pylori üreaz varlığında üreden amonyak oluşturur ve ortam bazikleşir. Bunun sonucunda biyopsi materyalinin bulunduğu ortamda, renk sarı kahverengiden pembeye dönüşür. Testin sensitivitesi %90-98, spesifitesi %97-100 olarak bildirilmiştir. Proton pompa inhibitörü(PPI), antibiyotik kullanımı ve biyopsi materyalinin yetersizliği yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Midede üreaz aktivitesi olan bakteri (stafilokok, streptokok vs) varlığında ise, nadir de olsa yanlış pozitif sonuç görülebilmektedir(51).

2.1.6.1.3.Kültür

En spesifik yöntemdir, ancak H.pylori'nin izolasyon güçlüğü nedeniyle duyarlılığı kötüdür. Kanlı besiyerinde kültüre edilir. H.pylori olarak tanımlanması; gram boyamadaki tipik görünümü ve oksidaz, katalaz, üreaz testlerinin pozitifliği ile sağlanır. Kültürde aynı zamanda antibiyotik duyarlılığıda tespit edilebilir ve klinik zor vakalarda bu kullanılabilir. Yakın zamanda antibiyotik ve PPI kullanımı yanlış negatif sonuçlara neden olabilir(52).

Tablo 2. H.pylori'nin tanı yöntemlerinin karşılaştırılması(53).

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Histopatoloji	93-99	95-99
Kültür	77-95	100
PCR	95-99	95-99
Hızlı Üreaz Testi	65-95	60-90
Üre Nefes Testi	90-95	89-95
Seroloji	88-95	86-95
Dışkı antijen testleri	90-94	98-99

2.1.6.2.Nonivaziv testler

2.1.6.2.1.Seroloji

H. pylori'ye karşı oluşan spesifik IgG antikorlarının tespit edilmesine dayanır. Hastanın daha önce H.pylori ile karşılaştığını gösterir. Serolojik testler erken takipte H.pylori'nin eradikasyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaz. Çünkü H.pylori'ye spesifik antikorların titresinin basamaklı düşüşü, pratik takibe göre 4-6 ay gibi uzun sürede çok yavaş olmaktadır(54).

2.1.6.2.2.Üre nefes testi

Bu testte, hastaya işaretli üre solusyonu içerildikten sonra, H.pylori varlığında üreaz ile üre hidrolize edilir ve işaretli karbondioksit solunum örneklerinde ölçülür. Üre nefes testi aktif enfeksiyonu gösterir. Test öncesinde antibiyotik ve PPI kullanımı, yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Ucuzdur ve endoskopiden basittir; %90-95 sensitif ve spesifik olması nedeniyle tedavi sonrası takip için kullanışlıdır(54).

2.1.6.2.3.Dışkı antijen testi

İnsan dışkıсында H. pylori antijenlerinin ELİSA yöntemiyle aranmasına dayanır. Basit ve ucuz bir testtir. Aktif enfeksiyonu gösterir. Spesifite ve sensitive %90'nın üzerindedir. Tedavi sonrası eradikasyon kontrolü için 4 hafta sonra test yapılmalıdır(52).

2.1.7. Tedavi

Bakteri eradikasyonu için net endikasyon, H.pylori ilişkili duodenal veya gastrik ülser veya düşük evreli gastrik B hücreli lenfomadır. Birçok rehber, basit dispepsili hastalarda da dispepsinin tedavisinde önermektedir. Gastrik kanser açısından aile öyküsü olanlarda, H.pylori tedavisi riski azaltmak için mutlaka yapılmalıdır. H.pylori yapılan çalışmalarda invitro ortamda birçok antibiyotiğe duyarlı olduğu halde, invivo ortamda monoterapi yapılan olgularda kolonizasyonun olduğu, dokuya yeterli geçiş olmadığı için yok edilememiştir. Monoterapinin başarısızlığı sonrası çoklu ilaç rejimine geçilmiştir. Üçlü veya dörtlü rejimler en başarılı olanlardır. H.pylori'nin ilk basamak tedavisinde proton pompa inhibitörü(PPI) (2x1) + klaritromisin (2x500 mg)

+amoksisilin(2x1 gr) içeren kombinasyon 7-14 gün süreyle kullanılmaktadır. Zamanla bu kombinasyonda direç gelişmesi nedeniyle, başarı oranı düşmeye başlamıştır. İlk basamak tedavide PPI yerine bizmut da kullanılabilir. Başarı oranı %72 ile %87 arasında değişmektedir.

İlk basamak tedavinin başarısız olduğu olgularda, ikinci basamak tedavi olarak; PPI (2x1)+bizmut subsitrat(3x1)+amoksisilin(2x1gr)+tetrasiyiklin(4x500 mg)kullanılabilir. Veya ardışık tedavi protokolü olarak PPI(2x1)+amoksisilin(2x1 gr) 7 gün daha sonra PPI (2x1)+klaritromisin(2x500mg)+tinidazol(2x500 mg) 7 gün olarak uygulanır. Levofloksasin, rifabutin, furazolidon içeren protokollarda mevcuttur(52).

2.2. D vitamini

D vitamini çoğunluğu deride sentezlenen, steroid yapılı yağda çözünen bir hormondur(55). Deride sentezi başladıktan sonra, karaciğer ve böbrekte biyolojik olarak aktif forma dönüştürülerek, kan dolaşımına salgılanır. Vücuttaki birçok doku ve sisteme etki göstermesi ve bu etkisinin ‘feedback’ mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle, bir vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak kabul edilir. D vitamini; diyetle bitkilerde bulunan ergokalsiferol ve hayvansal gıdalarda bulunan kolekalsiferol yoluyla da alınabilir. Kaynakları bakımından farklı olan, yapı ve oluşumları bakımından birbirine benzeyen iki farklı D vitamini formu vardır.

Kaynağı bitkisel gıdalardan alınan ve provitamini ergosterol olan Kalsiferol(D2 vitamini)dur. Deride toplanan ergosterol güneş ışınlarındaki ultraviyole (UV) etkisi sonucu kalsiferol’e(ergokalsiferol) dönüştürülür. Karaciğerde 25-hidroksilaz’ın etkisiyle, 25-hidroksikolekalsiferol (25-OH HCC) oluşur. 25-HCC; böbrekte 1- α -hidroksilazın enzim aktivitesi ile aktif form olan 1,25-hidroksikolekalsiferol (1-25 DHCC)’e dönüştürülür.

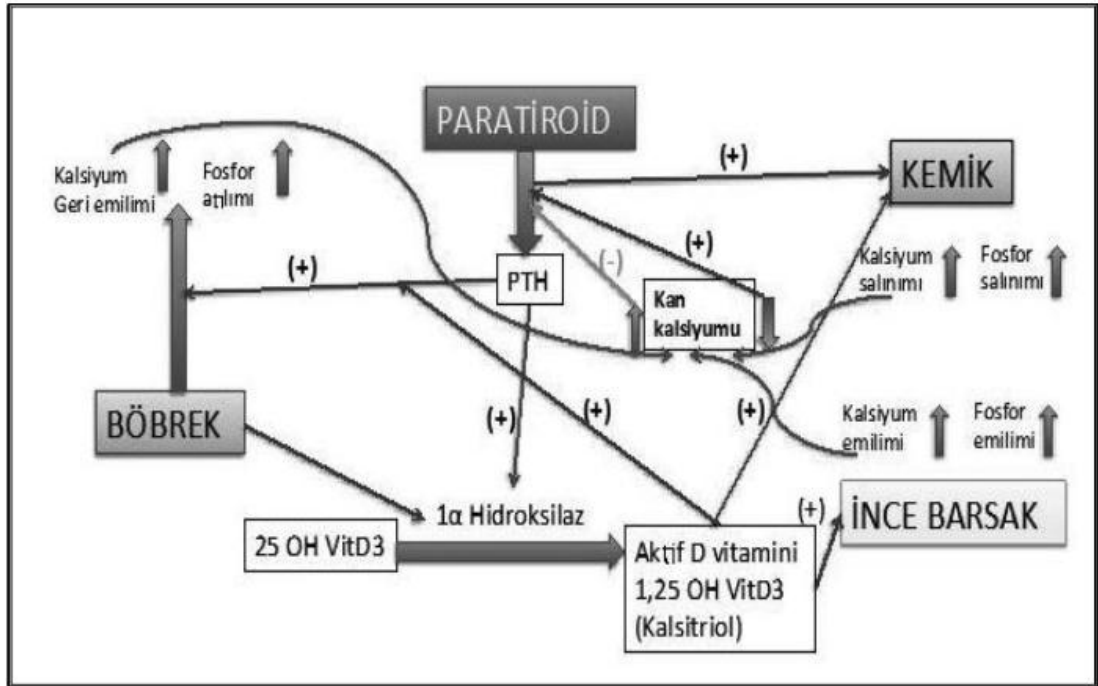
Kaynağı hayvansal gıdalar ve öncülü 7-dehidrokolesterol olan Kolekalsiferol(D3 vitamini) d vitaminin %80-90’ını oluşturur. Deride toplanan 7-dehidrokolesterol ultraviyole(UV) etkisi sonucu kolekalsiferol(D3 vitamini)’ e dönüşür. 25-hidroksilaz’ın etkisiyle karaciğerde 25-OH HCC oluşur. Böbrekte 1- α -hidroksilaz’ın etkisiyle aktif form olan 1-25 DHCC’ye dönüştürülür. Böbrekte kihidroksilasyon işlemi D vitamini

oluşumunda hız kısıtlayıcı basamaktır. Parathormon buraya etki ederek 1- α -hidroksilasyonu artırır ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlar(56).

2.2.1. D vitamini metabolizması

D vitaminin büyük çoğunluğu, D Vitamini Bağlayıcı Protein'e (DVBP) bağlanarak taşınır; D vitamininin sadece %1-3'ü serbest şekilde bulunur. D vitaminin biyolojik aktif formu, karaciğer ve böbrekte hidroksilasyon sonucu oluşan 1-25 DHCC'dır. D vitamini, vücutta 25(OH) D olarak depolanır. Yarı ömrü 3-4 haftadır, biyolojik aktif formun yarı ömrü ise 4-6 saat kadardır(57).

Serum kalsiyum seviyesi azaldığında, PTH salgınımı uyarılır. PTH böbrekte hız kısıtlayıcı enzim olan 1 α -hidroksilaz'ı uyararak aktif form olan 1,25(OH)₂D₃ sentezlenmesini artırır(58). Bu aktif form ince bağırsaklar, böbrekler ve kemikler üzerine çeşitli etkiler göstererek, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesini sağlar(Şekil-2).



Şekil 2. Vitamin D-kalsiyum-fosfor metabolizması(59).

Aktif D vitamini(1,25 OH VİTD3) bağırsak ve böbrekten kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Kalsitonin ve PTH ile birlikte vücut sıvıları ve dokularda, kalsiyum ve fosfor dengesini sağlanmasına yardımcı olur. Diğer hücre tipleri aktif hormonu üretebilecek enzimlere sahiptir. Ekstrarenal 1,25(OH)2D proliferasyonun inhibisyonu, diferansiyasyonun teşvik edilmesi ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi spesifik hücre fonksiyonları yerine getirir(58).

2.2.2. Vitamin D Reseptörü (VDR)

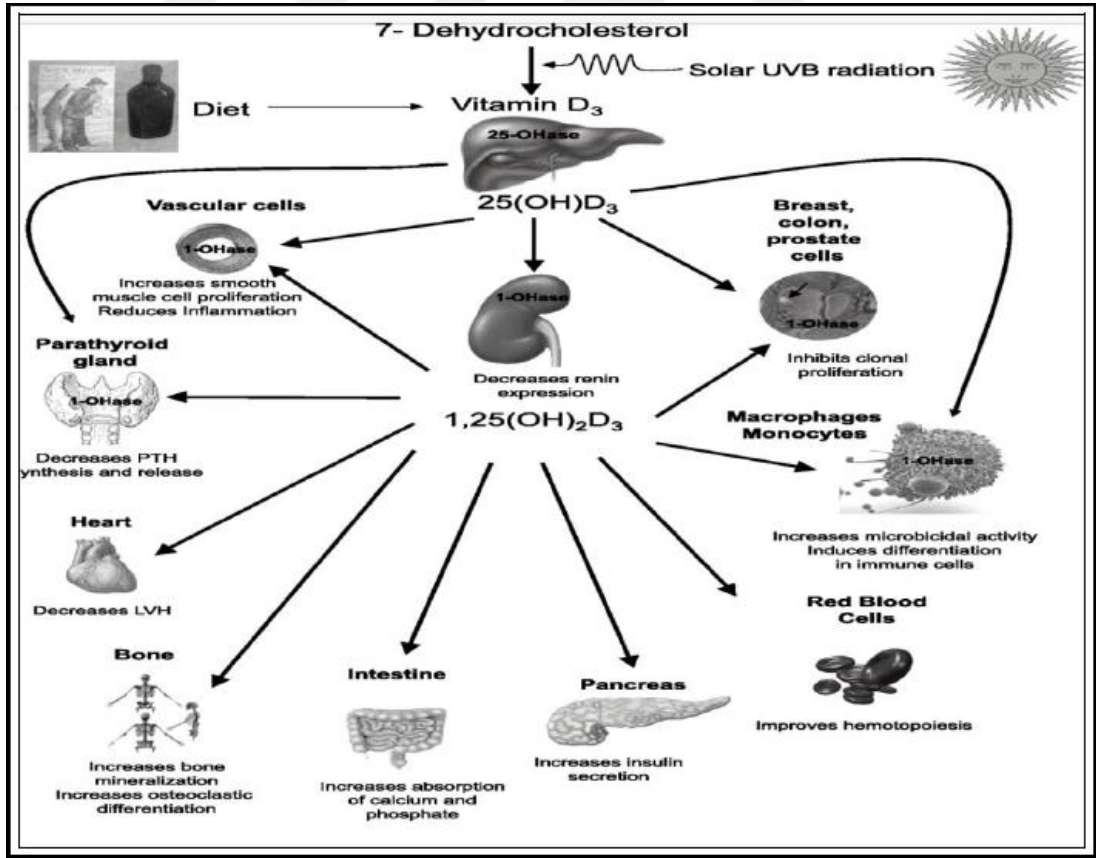
Vücutta yağ doku, kanser hücreleri, beyin, meme, akciğer, karaciğer, kolon, saç follükülü, pankreas, over, mide, retina, plasenta, deri, böbrekler, adrenal bezler, kas, kemik iliği, paratiroid, parotis, hipofiz, prostat, timus, tiroid, uterus gibi birçok dokuda vitamin D reseptörleri tespit edilmiştir(60). Aktif D vitamini(1,25 OH VİTD3) hücre membranını ve sitoplazmayı geçince, sitozolik VDR 'ye bağlanır. Reseptöre bağlanma sonucu böbrekten renin, pankreastan insülin, makrofajlardan katelisin yapımını, lenfositlerden sitokin salınımını, kardiyomyositlerle vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve büyümesini regüle etmek gibi; hücre siklusları veya humoral immün sistem ilgili birçok hücrede anahtar rol oynayan genlerin fonksiyonunu, hücre diferansiyasyonu, proliferasyonu ve protein sentezini tetikler. Reseptör üç fonksiyonel domaine sahip 427 amino asitlik tek bir polipeptitten oluşur: C terminali(ligand bağlanma domaini, LBD) A halkasına hormon bağlanmaktadır, hedef genin promoter bölgelerindeki belirli DNA dizileri ile yüksek afiniteli etkileşimlerden sorumlu iki çinko parmak DNA bağlanma yapısına sahip VDRE denilen DNA bağlanma alanı ve N terminali ise transkripsiyon işlemleri içindir(61).

2.2.3. D Vitamini Etki Mekanizması ve Etkileri

D vitamininin; kalsiyum, fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunu sağlamanın yanında, birçok organ ve sistem üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği ve yetmezliğinin, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl skleroz, tip 1 Diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklar başta olmak üzere; kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, depresyon, enfeksiyonlara yatkınlık ve bazı kanser çeşitlerinin de dahil olduğu pek çok kronik hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir(62).

D vitamini etkisini, Vitamin D reseptörü(VDR) aracılığıyla gösterir(45). VDR retinoid X reseptörü ile heterodimer oluşturarak DNA-subunitine bağlanır ve çeşitli fizyolojik işlemlerden sonra gen ekspresyonu tetiklenir(63). Vücutta birçok dokuda VDR bulunmaktadır. Bulunduğu dokuya göre etkisi değişmektedir(Şekil 3).

1,25(OH)₂D ince bağırsak epitelinde VDR ile etkileşir, kalsiyum ve fosfor emilimini artırır(64). Aktif D vitamini eğer osteoblast üzerindeki VDR ile etkileşirse osteoklast ortaya çıkar(65). Osteoklastlar kemik matriksinin çözünmesi ve dolaşıma kalsiyum depolarının mobilizasyonu sağlar, bu şekilde kalsiyum dengesi sağlanmaya çalışılır. D vitamini eksikliğinde kemik mineralizasyon kusuru ortaya çıkar. İyonize kalsiyumun serum düzeyleri azalır, sekonder hiperparatiroidizm gelişir. PTH ise; fosforun böbreklerden atılımını artırarak mineralizasyon kusurunun daha da artmasına neden olur(55). D vitamini eksikliği olan erişkinlerde, yeni oluşmuş kemik kollajen matriksin kusurlu mineralizasyonu, osteomalazi ile sonuçlanır(56).



Şekil 3. D Vitaminin vücuttaki etkileri (66)

D vitamini; immün sistem üzerindeki etkisini de, VDR üzerinden sağlamaktadır. VDR aktif T lenfositler, dendritik hücreler, monosit, makrofaj, sitotoksik natural killer(NK) hücreleri ve B lenfosit gibi hücrelerden de eksprese edilir. D vitamini bu hücrelerde VDR ile etkileşimi sonucu, regülatör T hücrelerinin(Treg) üretimi uyarılır, Th-1 ve Th-17 üretimi azaltılır, B hücre öncüllerinden plazma hücresi oluşması ve dendritik hücrelerin olgunlaşması önlenir. Bunun üzerine proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, TNF- α , IFN- γ gibi) oluşması azaltılırken, antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-10 ve TGF- β gibi) oluşması artırılmış olur(59,67,68). D vitamini eksikliğinde ise durum tam tersi olur. D vitamininin immün sistem üzerine olan bu etkisi, D vitamini eksikliği ve otoimmün hastalıklar arasındaki bağlantıyı açıklayabilir.

Yapılan çalışmalara göre; D vitamini eksikliğinin, astımlı hastalarda ve erişkin obezlerde fazla olduğu gösterilmiş ve bu eksiklik derecesine göre astım ataklarının şiddetinin korele olduğu bildirilmiştir. Adipogenezin ise 1,25(OH)2D ile inhibe olduğu iddia edilmiştir. Erişkin obezitesinin 25(OH)D eksiklik derecesine göre daha sık görüldüğü iddia edilmiştir(69,70).

2.2.4. D vitamini eksikliği ve tedavisi

Güneşe maruziyette azalma, koyu cilt, yaşlanma, obezite, malabsorpsiyon, ilaçlar (antikonvülzan, steroid, immünsüpresan, antiretroviral tedaviler) gibi nedenler D vitamini eksikliğine neden olabilir. D vitamini seviyelerine göre ağır eksiklik <10 ng/mL, eksiklik<20 ng/mL, yetersizlik 20-30 ng/mL, normalseviye >30 ng/mL (40-60 ng/mL), intoksikasyon>150 ng/mL şeklinde sınıflandırılmıştır.

Ülkemizde Uçar ve arkadaşlarının, Ankara bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; %51,8 gibi oldukça ciddi oranda D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir(71).

2016 Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMED) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu'na göre; 19-70 yaş grubundaki erişkinlere kas ve kemik sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU olup; 70 yaş üzerindekielerde ise 800 IU/gün D vitamini gereklidir. Yetişkinlerin D vitamini eksikliğinin tedavisinde serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ ml üzerine çıkarmak için 8 hafta boyunca günde 6000 IU veya 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU D2

vitamini veya D3 vitamini kullanılması önerilmektedir. 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere TEMD 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D verildikten sonra, günde 1500-2000 IU idame doz ile devam edilmesi, 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml olduğunda 400-1000 IU/gün oral yol ile idame edilmesi önerilmektedir(72).

2.2.5. Vitamin D 'nin Enfeksiyon Hastalıkları ile İlişkisi

Vitamin D hem doğal hem de kazanılmış immünitede rol oynayan güçlü bir immün modülatördür. Aktif D vitamini, epiteloid ve myeloid hücrelerde antimikrobiyal peptidlerin üretimini indükler(73). VD'nin immünmodülatör etkisi ile ilgili ilk deliller; düşük 25(OH)D3 düzeyleri olanların, TBC enfeksiyonuna daha hassas ve hastalığı daha ağır geçiriyor olmalarının fark edilmesiyle gündeme getirilmiştir(74). Başka çalışmalarda ise belli VDR polimorfizmi olanların, TBC enfeksiyonuna daha hassas oldukları saptanmıştır(75). Bu tespit ile, zenci Amerikalıların neden sıklıkla VD eksikliği nedeniyle, TBC'ye daha yatkın oldukları izah edilmiştir. M. tuberculosis ile enfekte kişilerin makrofajlarında yapılan bir çalışmada, hastaların tedavisine 1,25(OH)2D eklenmesi ile yaşayan basil sayısında azalma tespit edilmiştir. Monositler ve makrofajlar, TBC ile karşılaştırıldıklarında, VDR genini ve 25(OH)2D3 CYP27B1 alfa hidroksilaz genini "up-regule" ederler. Artmış 1,25(OH)2D3 yapımı, 'cathelicidin' senteziyle sonlanır. Bu madde, enfeksiyon ajanlarını tahrip edebilecek bir peptid maddedir. Serum 25OHD3 düzeyleri, 20 ng/mL altına indiğinde, monosit ve makrofajlar bu immün yanıtı başlatamazlar (76).

D vitamini ve İnfluenza arasındaki ilişkiye konu alan bir çalışmada; 8-15 yaş aralığındaki 167 çocuğa 1.200 İÜ/gün D vitamini, 167 çocuğa ise 3 ay boyunca plasebo verilmiştir. D vitamini almayan grupta İnfluenza A enfeksiyonu %18.6 iken, D vitamini alan grupta, bu rakamın anlamlı oranda azaldığı (%10.8) belirtilmiştir(77). Başka bir çalışmada ise; üst solunum yolu enfeksiyonlarının, serum 25(OH)D3 düştüğünde veya 25(OH)D3 düzeylerinin daha fazla düştüğü kış aylarında en sık görüldüğü tespit edilmiştir(78).

2.2.6. Vitamin D'nin Kanser ile İlişkisi

Yapılan çalışmalarda kanserli hastalarda mortalite oranı, kutuplardan ekvatora gidildikçe azaldığı bildirilmiştir(79). Güneş ışığının, deri kaynaklı olmayan kanserlerin

oluşumunu önlediği düşüncesi ilk kez 1936 yılında Amerikalı denizcilerde deri kanserlerinin fazla, ancak diğer tip kanserlerin nadir görülmesinin fark edilmesiyle ortaya çıkmıştır(80). 20.yüzyılın ortalarında yapılan çalışmalarda, UV ışınlarına maruziyet ile deri dışı kanserlerin oluşumu ve mortalite arasında ters bir ilişki olduğu tespit edilmiştir(81). Uzun yıllar yapılan çalışmalar neticesinde; D vitaminin antikanserojen etkisi; hücre çoğalmasını, büyümesini, metastazını, anjiogenezi inhibe etmesiyle ve hücre farklılaşmasını artırmasıyla açıklanmıştır(82). Giovannucinin D vitamininin kanser koruyucu olduğu etkileri ile yayınladığı çalışmalarda; yüksek doz vitamin D alımının kolon kanser riskini azalttığı ve 25-OH D3' ün serum düzeylerinin yüksek olmasının düşük kanser riskine neden olduğu ileri sürülmüştür(83). Bu çalışmanın aksine; Japonya'da 2007'de yayınlanan bir çalışmada ise; 11,5 yıl takip edilen 375 hastada; aralarında Vitamin D ve kolorektal kanser insidansı riski arasındaki anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Başka bir çalışmada ise; D vitamini yeterli olan farelerle, D vitamini eksikliği olan farelere kolon kanseri hücreleri enjekte edilmiş ve D vitamini eksikliği olan farelerde tümör büyümesinin anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta D vitaminin, kolon kanseri hücrelerinde proliferasyon ve diferansiyasyonu düzenlediği ifade edilmiştir(84).

Zhou ve arkadaşları tarafından 2005'de yapılan çalışmada; serumda yüksek D vitamini seviyesi olduğu yaz döneminde tanı alan, erken evre non-smallcell akciğer kanser hastalarının yüksek survi gösterdikleri tespit edilmiştir(85).

Launoy ve ark tarafından 1998 yılında yapılan çalışmada; yüksek doz vitamin D alımı ile özefagus kanser gelişim riskinde azalma arasında, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır(86).

Porojnicu ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada; güneş ışınlarının kuvvetli olduğu ilkbahar mevsiminde tanı alan Hodgkin lenfoma'ların, kış mevsiminde tanı alanlara göre survival oranlarının yaklaşık %30 daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür(87).

3. MATERİYAL VE METOT

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bölümü polikliniğine, Haziran 2017-Kasım 2017 tarihleri arasında dispeptik yakınma ile başvuran 18-70 yaş arası gaita H.pylori antijen testi ile pozitif saptanan 47 hasta ile negatif saptanan 57 kontrol grubu olmak üzere toplam 104 olgu alınmıştır. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan 16.06.2017 tarih ve 2017/333 karar no ile izin alınmıştır. Tüm hastalardan; çalışma öncesi imzalanmış bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri

1-Gönüllü olmak ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak

2-18-70 yaş arası olmak

Çalışma dışlanma kriterleri

1-Kalsiyum ve D vitamini metabolizmasını etkileyebilecek ilaç (kalsiyum ve D vitamini, bifosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modülatörleri, antiepileptikler, tiroid hormon ilaçları, steroidler, kolşisin) kullanmak,

2- D vitamini metabolizmasını etkileyen karaciğer ve böbrek hastalığı, Cushing sendromu, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, kemik hastalıkları, malnütrisyon vb. hastalıkları bulunmak,

3-Son bir ay içine proton pompa inhibitörü, bizmut preparatları, H2 reseptör blokeri ve antibiyotik kullananlar,

4-Mide ameliyatı geçiren hastalar,

5-Gönüllü olmama,

6-Yaş<18 , >70 olmak,

Çalışmaya alınan kişilerden; ayrıntılı anamnez alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara alışkanlıkları, alkol kullanımı, sistemik hastalık varlığı, kullandıkları ilaçlar, güneş koruyucu ürün kullanımı, deri tipleri, özgeçmişleri ile ilgili bilgiler kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Vücut kitle indeksi kilo(kg)/boy²(m²) formülü ile hesaplandı. Dispeptik yakınma ile başvuran hastalar öncelikle gaitada H.pylori antijen bakılarak pozitif çıkanlar hasta grubu, negatif çıkanlar ise kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastalardan Erciyes Üniversitesi biyokimya laboratuvarında çalışılmak üzere tam kan sayımı, glukoz, BUN, kreatinin, Na, K, AST, ALT, albumin, parathormon, kalsiyum, fosfor, D vitamini gönderildi. D vitamini Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy (LC-MS) yöntemi ile ölçüldü.

3.1.İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler; IBM SPSS Statistics 22 programı ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada nicel değişkenler için bağımsız 2 örnekleme t testi ve Mann Whitney U testi yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler için Shapiro-Wilk histogram ve q-q grafikleri yapıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi yapıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. P<0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bölümü polikliniğine dispeptik yakınma ile başvuran, çalışma koşullarını karşılayan, 18-70 yaş arası gaita H.pylori antijen testi ile pozitif saptanan (n=47) hasta ile negatif saptanan (n=57) kontrol grubu olmak üzere toplam 104 olgu alınmıştır. Çalışmaya alınan H.pylori pozitif olguların 19(%40,4) erkek ve 28(%59,6) kadındı. H.pylori negatif olguların 22(%38,6) erkek ve 35(%61,4)kadındı. Cinsiyet yönünden (p=0,849) gruplar arası anlamlı fark saptanmadı(Tablo 3).

Çalışmaya alınan H.pylori pozitif olguların yaşları 39,45±13,37, vücut kitle endeksi 24,74±2,64, sigara kullanan 14(%29,8), sigara kullanmayan 33(%70,2), alkol kullanan 0(%0), alkol kullanmayan 47(%100) idi. H.pylori negatif kontrol grubunun ise yaşları 40,68±16,28, vücut kitle endeksi 24,37±2,80, sigara kullanan 9(%15,8), sigara kullanmayan 48(%84,2), alkol kullanan 3(%5,3), alkol kullanmayan 54(%94,7) idi(Tablo 3). Hasta ve kontrol grubu yaş, beden kitle endeksi , sigara, alkol yönünden karşılaştırıldı, istatistiksel olarak bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı(p değerleri sırasıyla 0.677,0.498,0.38,0.81).

H.pylori pozitif hasta grubu ile H.pylori negatif kontrol grubu öğrenim durumu bakımından karşılaştırıldı. H.pylori pozitif grubun 10'u(%21,3) ilkokul, 14'ü (%29,8) lise, 23'ü(%48,9) üniversite, 0'ı(%0) yüksek lisans eğitimi görmüş idi. H.pylori negatif grubun 12'si(%21,1) ilkokul, 18'i(%31,6) lise, 26'sı(%45,6) üniversite, 1'i(%1,8) yüksek lisans eğitimi görmüş idi. Her iki grup öğrenim durumu açısından(p=0,822) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3.Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, VKİ, alkol, sigara bakımından değerlendirilmesi

		H.pylori pozitif grub(n=47)	H.pylori negatif grub(n=57)	p
Cinsiyet	Erkek(kişi%)	19(%40,4)	22(%38,6)	0,849
	Kadın(kişi%)	28(%59,6)	35(%61,4)	
Yaş	Ort.	39,45±13,37	40,68±16,27	0,677
Vki	Ort.	24,74±2,64	24,37±2,80	0,498
Sigara	Kullanan(kişi%)	14(%29,8)	9(%15,8)	0,382
	Kullanmayan (kişi%)	33(%70,2)	48(%84,2)	
Alkol	Kullanan (kişi%)	0(%0)	3(%5,3)	0,810
	Kullanmayan (kişi%)	47(%100)	54(94,7)	
Öğrenim durumu	İlköğretim(kişi%)	10(%21,3)	12(%21,1)	0,822
	Lise(kişi%)	14(%29,8)	18(%31,6)	
	Üniversite(kişi%)	23(%48,9)	26(%45,6)	
	Yüksek lisans (kişi%)	0(%0)	1(%1,8)	

Hasta ve kontrol grubu deri tipi ve güneş kremi kullanımı açısından karşılaştırıldı. H.pylori pozitif hasta grubunda Fitzpatrick cilt tipi skalasına göre deri tipi 0(%0) tip 1, 5(%10,6) tip 2, 23(%48,9) tip 3, 17(%36,2) tip 4 ,2(%4,3) tip 5 idi. H.pylori negatif kontrol grubunda ise 0(%0) tip1, 5(%8,8)tip 2, 19(%33,3) tip 3, 28(%49,1) tip 4, 5(%8,8) tip 5 idi. Hasta ve kontrol grubu deri tipi bakımında karşılaştırıldı anlamlı fark bulunmadı(p=0,332). Hasta ve kontrol grubunda hiçbir olgu güneş kremi kullanmıyordu(Tablo 4).

Tablo4. Hasta ve kontrol grubu deri tipi ve güneş kremi kullanımı açısından incelenmesi

		H.pylori pozitif Hasta grubu	H.pylori negatif Kontrol grubu	p
Deri tipi	Fitzpatrick Deritipi1(kişi%)	0	0	0,331
	Fitzpatrick Deri tipi2(kişi%)	5(%10,6)	5(%9,6)	
	Fitzpatrick deri tipi 3(kişi%)	23(%48,9)	19(%40,4)	
	Fitzpatrick deri tipi 4(kişi%)	17(%36,2)	28(%43,3)	
	Fitzpatrick deri tipi 5(kişi%)	2(%4,3)	5(%6,7)	
Güneş kremi kullanımı	Yok	47(%100)	57(%100)	
	Var	0	0	

Hasta ve kontrol grubu wbc, Hb, plt, bun, kre, ca, p, pth, albumin, ast, alt açısından karşılaştırıldı(Tablo 5). Her iki grup açısından anlamlı fark saptanmadı(Sırasıyla 0.771, 0.343, 0.470, 0.271,0.279,0.997, 0.706, 0.486, 0.702, 0.294, 0.857).

Tablo5. Hasta ve kontrol grubu laboratuvar parametreleri

	H.pylori pozitif Hasta grubu	H.pylori negatif Kontrol grubu	p
WBC($10^3/\mu\text{l}$)	6,87(5,68-8,85)	6,71(5,88-8,36)	0,746
HB(g/dl)	14,73±1,70	14,64±1,52	0,771
PLT($10^3/\mu\text{l}$)	271,59±51,70	284,00±75,82	0,343
BUN(mg/dl)	12,07±3,14	12,59±3,98	0,470
KRE(mg/dl)	0,76±0,16	0,72±0,16	0,271
CA(mg/dl)	9,56±0,35	9,64±0,35	0,279

	H.pylori pozitif Hasta grubu	H.pylori negatif Kontrol grubu	P
P(mg/dl)	3,31±0,42	3,31±0,47	0,997
ALB(g/dl)	4,68±0,32	4,72±0,36	0,486
AST(U/l)	17(14-22)	17(14-22)	0,702
ALT(U/l)	19(14-26)	17(12-23)	0,294
PTH(pg/ml)	73,56±35,70	71,98±36,83	0,706

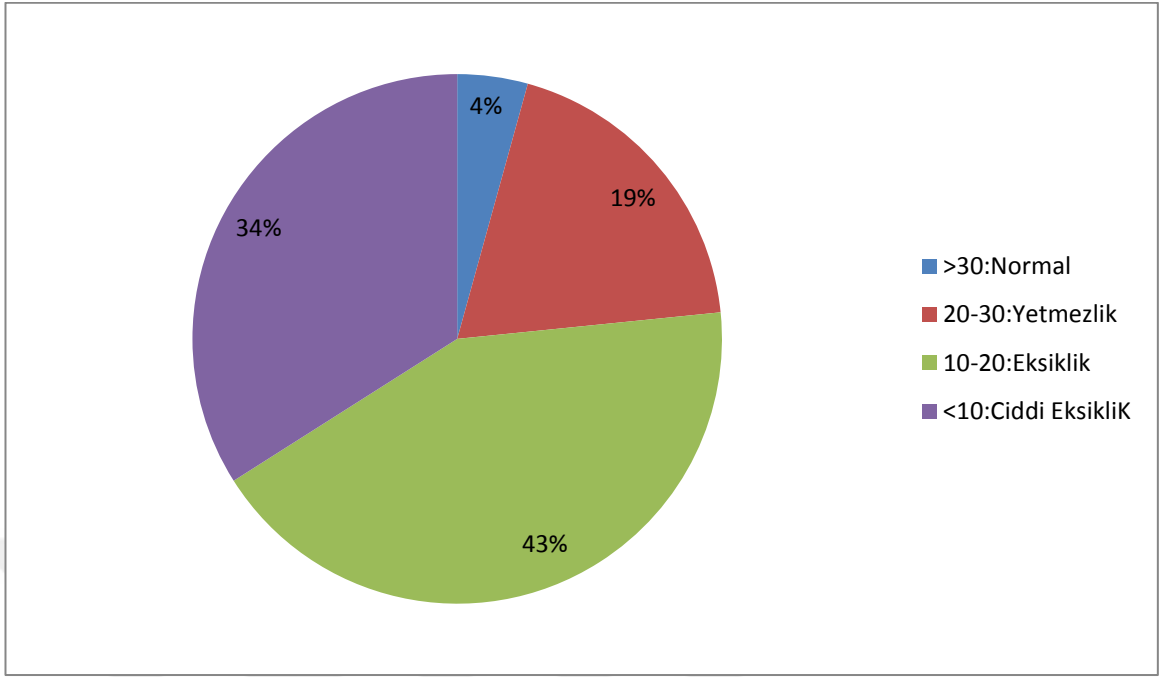
M(25-75),X±Sd

Hasta ve kontrol grubu D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Hasta grupta D vitamini düzeyi 12,4(8,2-18,7) kontrol grupta D vitamini düzeyi 12,7(9,37-16,96) olarak saptandı. Hasta grupta D vitamini düzeyleri daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak (p=0,724) anlamlı değildi(Tablo 6).

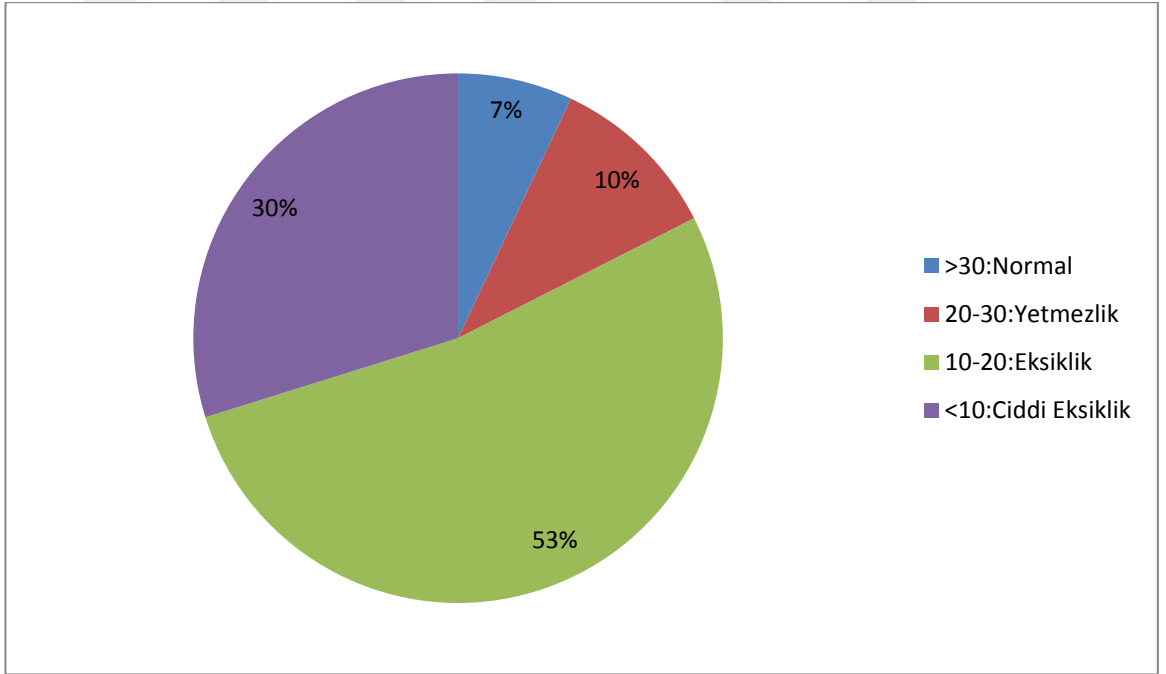
Tablo6. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırılması

	H.pylori pozitif Hasta grubu	H.pylori negatif Kontrol grubu	p
D vitamini düzeyleri (10-100 ng/ml)	12,4(8,2-18,7)	12,7(9,37-16,96)	0,724

D vitamini referans değerleri açısından karşılaştırıldığında; hasta grubun 16'sında(%34) ciddi eksiklik, 20'sinde (%42,6) eksiklik, 9'unda(%19,1) yetmezlik, 2'sinde (%4,3) normal, olarak tespit edildi(Şekil 4). Kontrol grubunun ise 17'sinde(%29,8) ciddi eksiklik, 30'unda (%52,6) eksiklik, 6'sında(%10,5) yetmezlik, 4'ünde (%7,0) normal olarak tespit edildi ancak istatistiksel olarak(p=0,500) anlamlı değildi (Şekil 5).



Şekil 4.Hasta grubu D vitamini düzeyi dağılım grafiği



Şekil 5. Kontrol grubu D vitamini düzeyi dağılım grafiği

5.TARTIŞMA

H. pylori enfeksiyonu PÜH, atrofik gastrit, non-ülser dispepsi, mide kanseri ve MALT lenfoması etiyolojisinde rol oynamaktadır. H.pylori enfeksiyonu tedavisinde amaç mikroorganizmayı tamamen eradike ederek bu durumları oluşmasını önlemek ve tedavi etmektir. Ancak ideal olarak tanımlanan tedavi protokollerine rağmen olguların %15-25'inde eradikasyon başarısız olmaktadır(88). Tedavi rejimlerinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi büyük problem oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra birçok immüniteyi etkileyen faktörün H.pylori enfeksiyonu üzerine etkisi bulunmaktadır. Bu faktörlerden biride D vitamindir. Çalışmamızda D vitaminin H.pylori enfeksiyonu ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bu çalışmada prospektif olarak dispeptik şikayetlerle başvuran H.pylori enfeksiyonu pozitif ve negatif saptanan hastalarda d vitamini düzeyleri karşılaştırıldı.

Coğrafi konum, mevsimler, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, cilt tipi, kullanılan koruyucu krem ve giyinme tarzı gibi pek çok faktör deriden D vitamini sentezini etkilemektedir(89). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu deri tipi ve güneş kremi kullanımı açısından karşılaştırıldı. H.pylori pozitif hasta grubunda Fitzpatrick cilt tipi skalasına göre deri tipi 0(%0) tip 1, 5(%10,6) tip 2, 23(%48,9)tip 3, 17(%36,2)tip 4, 2(%4,3)tip 5 idi. H.pylori negatif kontrol grubunda ise 0(%0) tip1, 5(%8,8)tip 2, 19(%33,3) tip 3, 28(%49,1) tip 4, 5(%8,8) tip 5 idi. Hasta ve kontrol grubu deri tipi bakımında karşılaştırıldı anlamlı fark bulunmadı (p=0,332). Hasta ve kontrol grubunda hiçbir olgu güneş kremi kullanmıyordu.

H.pylori kolonizasyonu için güçlü risk faktörleri düşük sosyoekonomik, kalabalık ve kötü hijyen koşullarında yaşanmasıdır(15). Çalışmamızda H.pylori pozitif hasta grubu ile H.pylori negatif kontrol grubu öğrenim durumu bakımından karşılaştırıldı. H.pylori pozitif grubun 10'u(%21,3) ilkokul, 14'ü (%29,8) lise, 23'ü(%48,9) üniversite, 0'ı(%0) yüksek lisans eğitimi görmüş idi. H.pylori negatif grubun 12'si(%21,1) ilkokul, 18'i(%31,6) lise, 26'sı(%45,6) üniversite, 1'i(%1,8) yüksek lisans eğitimi görmüş idi. Her iki grup öğrenim durumu açısından(p=0,822) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Vitamin D'nin enfeksiyon hastalıkları ile ilişkisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Vitamin D hem doğal hem de kazanılmış immünitede rol oynayan güçlü bir immünmodülatördür. VD'ninimmünmodülatör etkisi; düşük 25(OH)D3 düzeyleri olanların TBC enfeksiyonuna daha hassas ve hastalığı daha ağır geçiriyor olmalarının fark edilmesiyle anlaşılmıştır(74).

M.tuberculosis ile enfekte kişilerin makrofajlarında yapılan bir çalışmada, hastaların tedavisine 1,25(OH)2D eklenmesi ile yaşayan basil sayısında azalma tespit edilmiştir. Monositler ve makrofajlar TBC ile karşılaştırıldıklarında, VDR genini ve 25(OH)2D3 CYP27B1 alfa hidroksilaz genini “up-regule” ederler. Artmış 1,25(OH)2D3 yapımı, 'cathelicidin' senteziyle sonlanır. Bu madde enfeksiyon ajanlarını tahrip edebilecek bir peptid maddedir. Serum 25(OH)D3 düzeyleri, 20 ng/mL altındığında monosit ve makrofajlar bu immün yanıtı başlatamazlar(76).

D vitamini ve İnfluenza arasındaki ilişkiyi konu alan bir çalışmada 2008 Aralık-2009 Mart ayları arasında 8 ile 15 yaş aralığındaki 167 çocuğa 1.200 İÜ/gün D vitamini, 167 çocuğa ise 3 ay boyunca plasebo verilmiştir. D vitamin almayan grupta İnfluenza A enfeksiyonu %18.6 iken, D vitamini alan grupta bu rakamın anlamlı oranda azaldığı (%10.8) belirtilmiştir(77). Başka bir çalışmada ise üst solunum yolu enfeksiyonlarının serum 25OHD3 düştüğünde veya 25OHD3 düzeylerinin daha fazla düştüğü kış aylarında en sık görüldüğü tespit edilmiştir(78).

Yapılan başka bir çalışmada; yüksek doz D vitamini replasmanı ile Dang virüsü enfeksiyonu ve pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri üzerine etkisi incelenmiştir. Sağlıklı bireylere 10 gün boyunca 1000 veya 4000 IU/gün d vitamini replasmanı

yapılmıştır. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası periferik kan alınmıştır. Alınan kanlar monosit türevi makrofaj elde etmekte kullanılmış ve bu elde edilen makrofajlar dang virüsü ile reaksiyona sokulmuştur. Yüksek dozda D vitamini (4000 IU / gün) alan sağlıklı donörlerden elde edilen monositlerden farklılaşan makrofajların Dang enfeksiyonuna karşı daha yüksek direnç gösterdiği ve pro-inflamatuvar sitokinlerde önemli bir azalma olduğu ve interlökin-10'un yüksek üretimi tespit edilmiştir(90).

Shalaby SA. ve ark.(91) yaptıkları çalışmada d vitamini eksikliği ile çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan prospektif çalışmada üriner enfeksiyon için ek risk faktörü olmayan 50 idrar yolu enfeksiyonu olan çocuk ile 50 sağlıklı yaş ve cinsiyete uyan çocuk kontrol grubuna alınmıştır. Çalışılan tüm çocuklarda beyaz küre sayısı, serum C-reaktif protein, kalsiyum, fosfor, alkalın fosfataz, 25 (OH) D3 ve parathormon ölçülmüştür. İYE olan çocuklarda ortalama serum 25 (OH) D3 düzeyleri (10.5 ± 2.7 nmol / l)kontrol grubuna (25.9 ± 5.6 nmol / l) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur($p < 0.05$). D vitamini eksikliği İYE için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Castaneda-Delgado JE.ve ark.(92) yaptıkları çalışmada bulaşıcı hastalıklara karşı yatkın olan yaşlılarda D vitamini kullanımı ile hBD-2' i indüklenebilirliğini araştırmışlardır. Human β -defensin-2 (hBD-2), antimikrobiyal ve immünomodülatör özelliklere sahip bir antimikrobiyal peptittir. Periferik kandan mononükleer hücreler izole edilmiş ve D3 vitamini ile tedavi edilmiştir. Sonuçta, tedavi öncesi ve sonrası hBD-2 değerleri karşılaştırılmış ve tedavi ile hBD-2 değerlerinde artış gösterilmiştir($p < 0,05$). İmmun sistem baskılanmış gruptaki insanlarda enfeksiyon hastalıklarını azaltmak için profilaktik terapi olarak D vitaminin kullanılabilceğini göstermişlerdir.

Backstedt D. ve ark.(93) yaptıkları çalışmada; kronik hepatit c enfeksiyonu olan hastalarda doğrudan etkili antiviral tedavi sırasında D vitamini düzeylerini değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. 218 kronik hepatit c enfeksiyonlu hasta; tedavi başlanmadan ve tamamlandıktan sonra 25(OH) D3vitamini seviyeleri ölçülmüştür. Hastaların %79'unda($n=172$) kalıcı virolojik yanıt,% 19'unda ($n=44$) nüks saptanmış. Toplam 123 (%56.4) hasta sirozlu ve bu hastalarda D vitamini eksikliği (10-20 ng/mL) ve şiddetli eksiklik (< 10 ng/mL) prevalansı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır($P = 0.04$). Sirozlu hastalarda tedavi öncesi vitamin D düzeyleri, Son Dönem Karaciğer

Hastalığı Modeli Score(MELD), total bilirubin ve INR ile negatif korelasyona sahip olduğu görülmüş(P <0.05). Tedavi öncesi vitamin D düzeyi veya tedavi sırasında meydana gelen değişim, artmış kalıcı virolojik yanıt oranı ile ilişkilendirilmemiştir.

Kalluri HV. Ve ark.(94) yaptıkları çalışmada; renal transplantasyonlu hastalarda D vitamini düzeyi ile enfeksiyon riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan bu retrospektif kohort çalışmasında; 2005 ve 2012 yılları arasında Pittsburgh Üniversitesi'nde renal transplantasyon yapılan hastaların incelenmesine dayanmaktadır. Hastalar toplam serum bazında yeterli (≥ 30 ng/mL) veya eksik (< 30 ng/mL) D vitamini olarak gruplandırılmıştır. Bu iki grup arasında, 90 gün önce ve sonrasında enfeksiyon oranlarına bakılmış ve D vitamini yeterli olan grupta enfeksiyon oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır(p<0,001). Böbrek transplant alıcılarında yeterli D vitamini seviyesi, ilk yılda ve transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda düşük enfeksiyon riskiyle ilişkilendirilmiştir.

Hamid Nasri ve ark(95) yaptıkları çalışmada kronik hemodiyaliz hastalarında D vitamini düzeyi ile H.pylori enfeksiyonu arasında ilişki incelenmiştir. Serum 25(OH) D3 düzeyi ve serum H. pylori spesifik IgG antikor titreleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Çalışmaya 21 erkek ve 15 kadın olmak üzere toplam 36 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubunun yaş ortalaması 47 ± 17 yıl 25(OH) D3 vitamini düzeyi ortalaması 0.5 ± 18.7 nmol/L (medyan:3.5) iken serum H. Pylori spesifik IgG antikor titresini ortalama değeri $7,7 \pm 9.9$ u / ml (medyan: 2u/ml) saptanmıştır. 25(OH) D3 vitamini düzeyi ile H. Pylori spesifik IgG antikor arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Sonuçta D vitamininin kronik hemodiyaliz hastalarında immün yanıtı potansiyelize etmede kullanılabileceği çıkarımında bulunulmuştur.

Kouichi Hosoda ve ark.(96) tarafından yapılan çalışmada D vitamini metabolitlerinin, H.pylori enfeksiyonuna karşı direk antibakteriyel etkisi olup olmadığı yönünde inceleme yapılmıştır. D3 vitamini ayrışma ürünü VDP1 ile tedavi H.pylori membran yapılarında kollaps ve sonuç olarak bakteriyel hücrede lizis ile sonuçlanmıştır. Her iki D vitamini metabolitinin serbest kolesterol içeren H.pyloriye karşı antibakteriyel etkinliği olduğu tespit edilmiştir. Ancak diğer bakterilere karşı antibakteriyel etki gösterilememiştir. Bunun sonucunda; D vitamininin hormonal aktivitesi dışında yeni bir biyolojik etkisi olduğu öne sürülmüştür.

LihuaGuo ve ark.(97) yaptıkları çalışmada H.pylori'ye karşı doğal bağışıklıkta VDR'nin rolünü incelemişlerdir. VDR; doğal bağışıklıkta önemli bir rol oynayan nükleer reseptörlerden biridir. Çalışmaya 17 H.pylori ile enfekte hasta ile 16 kontrol olgu alınmıştır. GES-1 hücreleri, siRNA ile transfekte edildikten sonra 1,25(OH)2D3 (100 nmol/L) ile veya olmadan inkübe edilip H. pylori ile enfekte edilmiştir. Normal ve H. pylori ile enfekte mide mukozası ve GES-1 hücrelerinde VDR, katelisinidin antimikrobiyal protein(CAMP) ve sitokin mRNA ekspresyon seviyeleri PCR ile belirlenmiştir. VDR ve mRNA ekspresyon düzeyleri, H.pylori ile enfekte hastalarda anlamlı derecede yüksek ve kronik inflamasyon skorları ile pozitif korele saptanmıştır. H. pylori pozitif gastrik mukozada VDR ve CAMP mRNA ekspresyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. VDR siRNA H. pylori kaynaklı CAMP üretimini azaltmış, bunun aksine IL-6 ve IL8 / CXCL8 ekspresyon seviyelerini arttırmıştır. VD agonisti olan 1, 25 (OH) 2D3 ve H. pylori ile inoküle edilmiş GES-1 hücrelerinde CAMP ekspresyonunu artmış sitokin aktivasyonunu azalmıştır. 1,25(OH)2D3 replike olan bakterilerin hücre içi öldürülebilme yeteneğini arttırabilmiş ama siVDR ve siCAMP varlığı bakterisidal yeteneğin azalmasına yol açtığı tespit edilmiş. H. Pylori enfeksiyonunda, gastrik epitelde VDR ve CAMP ekspresyonu up-regüle edilmektedir; bu şekilde VDR gastrik mukoza homeostazında ve konağın H. pylori enfeksiyonundan korunmasında önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu D vitamini düzeyleri açısından incelendiğinde hasta grupta D vitamini düzeyi 12,4(8,2-18,7) , kontrol grupta ise 12,7(9,37-16,96) olarak saptandı. Hasta grupta D vitamini düzeyleri daha düşük saptandı, ancak istatistiksel olarak (p=0,724) anlamlı değildi. D vitamini referans değerleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubun 16'sında(%34) ciddi eksiklik, 20'sinde (%42,6) eksiklik, 9'unda(%19,1) yetmezlik, 2'sinde (%4,3) normal olarak tespit edildi. Kontrol grubunun ise 17'sinde(%29,8) ciddi eksiklik, 30'unda (%52,6) eksiklik, 6'sında(%10,5) yetmezlik, 4'ünde (%7,0) normal olarak tespit edildi ancak istatistiksel olarak(p=0,500) anlamlı değildi. Çalışmamızda hasta grubunda PTH düzeyi 73,56±35,70, kontrol grubunda ise 71,98±36,83 olarak saptandı. Her iki grubu arasında PTH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,706). PTH yüksekliği D vitamini eksikliğine sekonder olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak; H.pylori enfeksiyonunda hasta ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Vitamin D düzeylerinin H.pylori enfeksiyonu üzerinde, anlamlı bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1-Çalışmaya alınan H.pylori pozitif olguların 19(%40,4) erkek ve 28(%59,6) kadındı. H.pylori negatif olguların 22(%38,6) erkek ve 35(%61,4) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,849).

2- Çalışmaya alınan H.pylori pozitif olguların yaşları $39,45\pm 13,37$, vücut kitle endeksi $24,74\pm 2,64$, sigara kullanan 14(%29,8), sigara kullanmayan 33(%70,2), alkol kullanan 0(%0), alkol kullanmayan 47(%100) idi. H.pylori negatif kontrol grubunun ise yaşları $40,68\pm 16,28$, vücut kitle endeksi $24,37\pm 2,80$, sigara kullanan 9(%15,8), sigara kullanmayan 48(%84,2), alkol kullanan 3(%5,3), alkol kullanmayan 54(%94,7) idi. Hasta ve kontrol grubu yaş, beden kitle endeksi, sigara, alkol yönünden karşılaştırıldı istatistiksel olarak bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı(p değerleri sırasıyla 0.677, 0.498, 0.38, 0.81).

3- H.pylori pozitif hasta grubu ile H.pylori negatif kontrol grubu öğrenim durumu bakımından karşılaştırıldı. Her iki grup öğrenim durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir(p=0,822).

4- Hasta ve kontrol grubu, deri tipi ve güneş kremi kullanımı açısından karşılaştırıldı. H.pylori pozitif hasta grubunda Fitzpatrick cilt tipi skalasına göre deri tipi 0(%0) tip 1, 5(%10,6) tip 2, 23(%48,9) tip 3, 17(%36,2) tip 4, 2(%4,3) tip 5 idi. H.pylori negatif kontrol grubunda ise 0(%0) tip1, 5(%8,8) tip 2, 19(%33,3) tip 3, 28(%49,1) tip 4, 5(%8,8) tip 5 idi. Hasta ve kontrol grubu deri tipi bakımında karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,332).

5- Hasta ve kontrol grubu D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Hasta grupta D vitamini düzeyi 12,4(8,2-18,7) kontrol grupta D vitamini düzeyi 12,7(9,37-16,96) olarak saptandı. Hasta grupta D vitamini düzeyleri daha düşük saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,724$).

6- D vitamini referans değerleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubun 16'sında(%34) ciddi eksiklik, 20'sinde (%42,6) eksiklik, 9'unda(%19,1) yetmezlik, 2'sinde (%4,3) normal, olarak tespit edildi. Kontrol grubunun ise 17'sinde(%29,8) ciddi eksiklik, 30'unda (%52,6) eksiklik, 6'sında(%10,5) yetmezlik, 4'ünde (%7,0) normal olarak tespit edildi ancak istatistiksel olarak($p=0,500$) anlamlı değildi.

7- H.pylori enfeksiyonunda hasta ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilememiştir.

8-Vitamin D düzeylerinin H.pylori enfeksiyonu üzerinde, anlamlı bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Marshall B. Helicobacter pylori: 20 years on. Clin Med. 2002 Mar-Apr;2(2):147-52. (Review)
2. Usta Y, Özen H. Helicobacter pylorienfeksiyonu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50:136-45.
3. Bank S, Greenberg RE. The prevalence of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. Arch Intern Med 1990;150: 2053-57.
4. Moran AD. Pathogenic properties of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 1996;31: 22-31.
5. Hazell SL, Lee A, Brady L, et al. Campylobacter pyloridis and gastritis associated with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus important factors in colonization of the gastric epithelium. J Infect Dis 1986;153(4):658-63.
6. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. Physiol Rev 1998;78(4):1193-231.
7. Norman AW. Receptors for 1,25(OH)2D3: past, present and future. J Bone Miner Res 1998; 13:1360-9
8. Sato E, Imafuku S, Ishii K, et al. Vitamin D-dependent cathelicidin inhibits Mycobacterium marinum infection in human monocytic cells. J Dermatol Sci. 2013;70(3):166-72.
9. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol 2007; 179(3): 1634-47.
10. Bizzozero G: Ueber die schlauchformigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch f Mikr Anat 1893; 42: 82-152
11. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984 16;1(8390):1311-5.
12. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22: 5-19

13. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65-9.
14. Anonymous. Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 1-241.
15. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22: 73-88.
16. Graham DY, Malaty HM, Go MF. Are there susceptible hosts to *Helicobacter pylori* infection? Scand J Gastroenterol 1994;205:6-10.
17. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter.2007 Oct;12 Suppl 1:1-3. (Review)
18. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter Pylori*. In Feldman M, Scharschmidt and Sleisenger (eds). Gastrointestinal and Liver Disease. Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2004: 732-45
19. Özden A, Dumlu S, Soylu K ve ark. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. Gastroenteroloji 1992; 3: 664-8.
20. Court M, Robinson PA, Dixon MF, et al. The effect of gender on *Helicobacter felis*-mediated gastritis, epithelial cell proliferation, and apoptosis in the mouse model. J Pathol 2003; 201: 303-11
21. Bhattacharjee M, Bhattacharjee S, Gupta A, et al. Critical role of an endogenous gastric peroxidase in controlling oxidative damage in *H. pylori*-mediated and nonmediated gastric ulcer. Free Radic Biol Med 2002; 32: 731-43
22. Goodwin, C.S., Armstrong, J.A.: Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). Eur. J. Clin. Microbiol., 9:1-13, 1990.
23. Özden A. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu. Ali Özden,(editör) Mikrop ve Mide Hastalıkları.: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2004: 263-79.
24. Yamada T. Atlas of Gastroenterology: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 242
25. Knigge KL. The role of *Helicobacter pylori* in gastrointestinal disease. Postgrad Med 2001; 110: 71-2.
26. Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22: 21-42.

27. Moran AD. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996;31: 22-31.
28. Fennertry MB. *Helicobacter pylori*. Review Article *Arch Item Med* 1994;153:721-7.
29. Monteiro L, Gras N, Megraud F. Magnetic immuno-PCR assay with inhibitor removal for direct detection of *Helicobacter pylori* in human feces. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3778-80.
30. Blaster MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:1-5.
31. Dunn BE. Pathogen mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 43-57.
32. Hazell SL, Lee a, Brady L, et al. *Campylobacter pyloridis* and gastritis associated with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;153:658.
33. Boren T, Falk P, Roth KA et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993;262:1892-5.
34. Kichner T Steininger H, Faller G. Immunopathology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Digestion* 1997; 58:14-6.
35. Calam J. *Helicobacter pylori*, acid and gastrin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:310-7
36. Atherton JC, Cao P. Mosaicism in vaculating cytotoxin alleles of *H.pylori*. *J Biol Chem* 1995;270:17771-77.
37. Choi J, Yoon SH, Kim JE, et al. Gene-specific oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Int J Cancer* 2002; 99: 485-90
38. Nakajima N, Kuwayama H, Ito Y, et al. *Helicobacter pylori*, neutrophils, interleukins, and gastric epithelial proliferation. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 198-202.
39. Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 2: 1-12.
40. Sakagami T, Vella J, Dixon MF, et al. The endotoxin of *Helicobacter pylori* is a modulator of host-dependent gastritis. *Infect Immun* 1997; 65: 3310-6

41. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. Aliment Pharmacol Ther 1999;13: 851-6
42. Memik F. Her yönüyle peptik ülser.,2003: 49-89
43. Sugiyama T. Development of gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection. Cancer Chemother Pharmacol 2004; 54: 12-20.
44. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J,et al. The association of Helicobacter pylori with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. Cancer 1993; 71: 297-301.
45. Fidan I, Türet S. H.pylori enfeksiyonunda patogenez ve tanı. Enfeksiyon Dergisi;1999; 13: 455-60.
46. Carlson SJ, Yokoo H, Vanagunas A. Progeression of gastritis ta monocional B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of Helicobacter pylori. JAMA 1996;275:937-89.
47. Ferraccioli GF, Sorrentino D, De Vita S,et al. B-cell clonality and infection with Helicobacter pylori: implications for development of gastric lymphoma. Gut 1996; 83: 837-40.
48. Titiz A, Ozcakir O, Ceyhan S, ve ark. The presence of *Helicobacter pylori* in the larynx pathologies. Auris Nasus Larynx. 2008 Mar 5. [Epubahead of print]
49. Koç C, Arikan OK, Atasoy P, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyps: a preliminary report. Laryngoscope. 2004; 114(11):1941-4.
50. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-81.
51. Rogge JD, Wagner DR, Carrico R.J at al. Evaluation of a new urease regent strip for detection of Helicobacter pylori in gastric specimens. Am j gastroenterol., 1995 ;90(11): 1965-69.
52. Usta Y, Özen H. Helicobacter pylorienfeksiyonu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 136-45.
53. Akyön Y. Helicobacter pylori: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi2004; 35; 182-86.
54. Özdemir M. Dispeptik hastalarda Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısında Helicobacter pylori gaita antijeninin tanı değerinin diğer yöntemlerle

- karşılaştırılarak incelenmesi (Uzmanlık Tezi), Konya: S. Ü. Meram Tıp Fakültesi, 2004.
55. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, et al, Kemik ve mineral metabolizması bozuklukları. (Çeviri Akçay T, Çeviri editörü: Biberoglu K.) Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (17. baskı).; 2013. S.2365-77.
 56. www.turkendokrin.org
 57. Cappelletti P, Tozzoli. Laboratory and hypercalcemia. In: Lumachi F,Basso SMM (eds) Hypercalcemia pathophysiology and treatment. Bentham Science, Sharjah,2010 pp 45–61.
 58. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr 2008, 88:491S–499S
 59. www.drismetuludag.com/paratiroid/
 60. Norman AW. Receptors for 1,25(OH)2D3: past, present and future. J Bone Miner Res 1998; 13:1360-9
 61. Tümay Sözen. Hacettepe Tıp Dergisi D hormonu. 2011, 42:14-27.
 62. Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: Who, in What Form, and How Much?. Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 198–209. (doi:10.1093/ecco jcc/jju004)
 63. Kim S, Shevde NK, Pike JW. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 stimulates cyclic vitamin D receptor/retinoid X receptor DNA-binding, co-activator recruitment, and histone acetylation in intact osteoblasts. J Bone Miner Res 2005; 20: 305–17.
 64. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of intestinal calcium absorption. Arch Biochem Biophys 2011; 523: 73–6.
 65. Takeda S, Yoshizawa T, Nagai Y,et al. Stimulation of osteoclast formation by 1,25-dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: studies using VDR knockout mice. Endocrinology 1999; 140: 1005–8.
 66. <http://insanemedicine.com/tag/vitamin-deficiency>
 67. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Vitamin D and inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 125–136.

68. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010;88:441–50.
69. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126, 52–58.(doi:10.1016/j.jaci.2010.03.043)
70. Parikh SJ, Edlman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25 dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-9
71. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, ve ark. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5.
72. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016.
73. Bikle D; Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 26-34.
74. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:113-9.
75. Jafari M, Nasiri MR, Sanaei R, et al. The NRAMP1, VDR, TNF- α , ICAM1, TLR2 and TLR4 gene polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis: A case-control study. *Infect Genet Evol*, 2016 ;39:92-98.
76. Siswanto S, Zuhriyah L, Handono K, et al. Mycobacterium tuberculosis DNA increases Vitamin D Receptor mRNA expression and the production of nitric oxide and cathelicidin in human monocytes. *Malays J Med Sci.* 2015 May-Jun;22(3):18-24.
77. Mitsuyoshi Urashima, Takaaki Segawa, Minoru Okazaki, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children *Am J Clin Nutr.* 2010, 91(5);1255-60.
78. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr Ca. Association between serum 25 hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third

National Health and Nutrition examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-90.

79. Cuomo RE, Garland CF, Gorham ED, et al. Low cloud cover-adjusted ultraviolet B irradiance is associated with high incidence rates of leukemia: Study of 172 Countries. *PLoS One*. 2015 4;10(12):e0144308.
80. Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Cancer chemoprevention using natural Vitamin d and synthetic analogs. *Annu, Rev, Pharmacol, Toxicol*, 2001;41:421–442.
81. Schwartz GG. Vitamin D and the epidemiology of prostate cancer. *Seminars in Dialysis* 2005; 18:276-89.
82. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and Cancer: A review of molecular mechanisms, *Biochem J*, 2012 1; 441(1): 61–76.
83. Trude Eid Robsahm, Steinar Tretli, Arne Dahlback, et al. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast, colon and prostate cancer (Norway) Trude Eid Robsahm Article *Cancer Causes & Control* March 2004, 15(2), pp 149-158.
84. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Br J Cancer*. 2007 6;97(3):446-51.
85. Zhou W, Suk R, Liu G, Park S, et al. Vitamin D is associated with improved survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(10):2303-9.
86. Launoy G, Milan C, Day NE, et al. Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study. *Int J Cancer*, 1998 30;76(1):7-12.
87. Porojnicu AC, Robsahm TE, Ree AH, et al. Season of diagnosis is a prognostic factor in Hodgkin's lymphoma: a possible role of sun-induced vitamin D *Br J Cancer*. 2005 5;93(5):571-4.

88. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81.
89. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2062-72.
90. Giraldo DM, Cardona A. High-dose of vitamin D supplement is associated with reduced susceptibility of monocyte-derived macrophages to dengue virus infection and pro-inflammatory cytokine production: An exploratory study. *Clin Chim Acta* 2018 1;478:140-151.
91. Shalaby SA, Handoka NM, Amin RE .Vitamin D deficiency is associated with urinary tract infection in children. *Arch Med Sci* 2018;1:115-21.
92. Castaneda-Delgado JE, Araujo Z, Gonzales-Curiel I, et al. Vitamin D and L-Isoleucine promote antimicrobial peptide hBD-2 production in peripheral blood mononuclear cells from elderly individuals. *Int J Vitam Nutr Res* ,2017; 20:1-6.
93. Backstedt D, Pedersen M, Choi M, et al. 25-Vitamin D levels in chronic hepatitis C infection: association with cirrhosis and sustained virologic response. *Ann Gastroenterol* 2017;30(3):344-348.
94. Kalluri HV, Sacha LM, Ingemi AI . Low vitamin D exposure is associated with higher risk of infection in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017 May;31(5).
95. Nasri H, A. Baradaran. The influence of serum 25-hydroxy vitamin D levels on *Helicobacter Pylori* Infections in patients with end-stage renal failure on regular hemodialysis.. *Saudi J Kidney Dis Transp*. 2007; 18(2): 215-9.
96. Kouichi H, Hirofumu S, Kiyofumi W, et al. "Identification and characterization of a vitamin D3 decomposition product bactericidal against *Helicobacter pylori*." *Sci Rep*. 2015;5:88-60.
97. Guo L, Chen W, Zhu H, et al. *Helicobacter pylori* induces increased expression of the vitamin D receptor in immune responses. *Helicobacter* 2014;19(1): 37-47.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Fatih İLKAYA'a ait “**Helicobakter Pylori Enfeksiyonu Olan Hastalarda D Vitamini Düzeyleri**” adlı çalışma, jürimiz tarafından **İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

08/06/2018

Başkan : Prof. Dr. Kadri GÜVEN



Üye : Doç. Dr. Erkan ÇAĞLAR



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Gülten Can SEZGİN

