



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

PEPTİK ÜLSERLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

Dr. Hakan DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Kahramanmaraş 2016



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

PEPTİK ÜLSERLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

Dr. Hakan DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Kahramanmaraş 2016

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

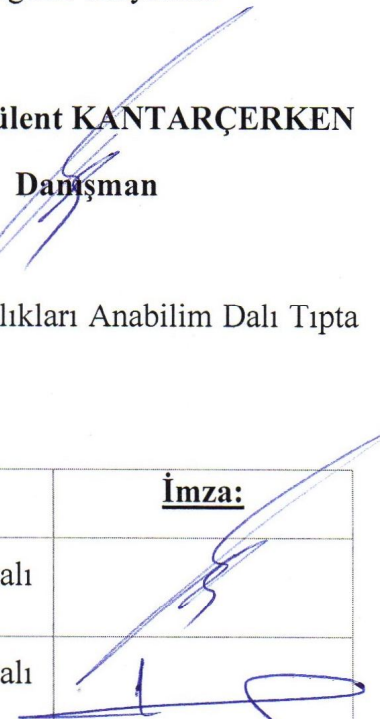


Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. **Hakan DEMİR** tarafından hazırlanan “**Peptik Ülserli Hastalarda D Vitamini Düzeyleri**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Bülent KANTARÇERKEN

Danışman

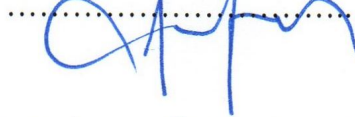
Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi olarak **19.02/2016** tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			<u>İmza:</u>
Başkan	Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Kamile GÜL	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Prof. Dr. M. Murat HARPUTLUOĞLU	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : **22/02/2016**

Prof. Dr. Tufan MERT
Dekan



Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, engin tecrübesi, sınırsız sevgi ve hoşgörüsüyle, sıcaklık ve samimiyetini her zaman hissettiğim, büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçıken'e,

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, büyük bir sabır ve anlayışla hep desteğini gördüğüm Prof. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Eğitimimde katkıları olan Doç. Dr. Kamile Gül, Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin, Doç. Dr. Özkan Güngör, Yrd. Doç. Dr. Ozan Balakan, Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün, Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öçal'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince endoskopilerin yapılması aşamasında her türlü desteği sağlayan Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi, Uzm. Dr. Murat İspir'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarım, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen en değerli varlığım aileme ve eşim Özlem Aslan Demir'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan DEMİR

PEPTİK ÜLSERLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Hakan DEMİR

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Şubat-2016

ÖZET

Peptik ülserler üst gastrointestinal sistemde görülen, muskularis mukoza boyunca uzanan, gastrointestinal mukozada defekt ile karakterizedir. PÜ etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. H.pylori enfeksiyonu ve NSAİİ tüketimi majör iki faktördür. Yapılan son çalışmalarda PÜ'de H. pylori prevalansı gelişmiş bölgelerde azalmasına rağmen, hem GÜ hem de DÜ'de yüksek oranlarda H.Pilori pozitifliği saptanmıştır.

Vitamin D hem doğal hem kazanılmış immün cevapta önemli rol oynamaktadır. Aktif VD monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirmektedir. Antimikrobial peptid katelisin üretimini aktif VD tarafından artırıldığı gösterilmiştir. Son zamanlarda VD eksikliğinin H. Piloni enfeksiyonu, kanser, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar ve bu hormonun otokrin ve / veya parakrin mekanizmalarla da bazı dokularda görev yapabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda amaç VD düzeylerini PÜ'lü hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda değerlendirmektir.

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü polikliniğine Şubat 2015-Mayıs 2015 tarihleri arasında dispeptik yakınma nedeniyle başvurup endoskopi yapılan 18-70 yaş arası 32 PÜ hastası ve 18-70 yaş arası 34 sağlıklı, toplam 66 olgu alınmıştır. Hastaların demografik verileri, deri tipi, günlük güneş maruziyeti, güneş koruyucu ürün kullanımı ve özgeçmişleri ile ilgili bilgiler anket yöntemi ile sorgulandı. Hastalardan etyolojiye yönelik ve eşlik edebilecek durumlar açısından kan tetkikleri ve iPTH bakıldı. Tüm olgularda kanda 25-OH D düzeyi bakıldı.

Hasta ve kontrol grubunda iPTH ve VD düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmamızda hasta grubunda VD düzeyi ortalama $8,92 \pm 5,636$ ng/ml, kontrol grupta ise $9,07 \pm 4,829$ ng/ml olarak saptandı. Hasta grupta VD düzeyleri daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak ($p=0,910$) anlamlı değildi. Çalışmamızda hasta grubunda serum iPTH düzeyi $75,11 \pm 42,946$ pg/mL, kontrol grupta ise $72,73 \pm 35,381$ pg/mL olarak saptandı. Hasta grubunda PTH düzeyleri VD eksikliğine sekonder yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,806$).

Çalışmamızda, 25 (OH) D düzeyleri peptik ülserli hastalarda hafif düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. VDR gen polimorfizmi VDR direncine yol açarak VD'nin etkisini azaltabileceğinden VDR gen polimorfizmi ile birlikte yapılacak daha kapsamlı çalışmalar D vitamininin peptik ülserdeki rolünü daha iyi açıklayabilecektir.

Anahtar Kelime: Peptik Ülser, Vitamin D, Helicobacter pylori

Sayfa Adedi: XI + 73

Danışman: Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER

(Specialization Thesis)

MD. Hakan DEMİR

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

February-2016

ABSTRACT

Peptic ulcers are seen in the upper gastrointestinal tract, characterized by defects in the gastrointestinal mucosa that extend through muscularis mucosa. Several factors play a role in the etiology of PU. H.Pylori and NSAIDs are two major causes of peptic ulcers. Although the prevalence of H. Pylori in peptic ulcer disease have decreased in developed regions in recent studies, H. pylori positivity was found at higher rates in both GU and DU.

Vitamin D plays an important roles in both innate and adaptive immune response. Active VD potentiate the killing of mycobacteria by monocytes. Cathelicidin antimicrobial peptide production have been shown to be enhanced by active VD. Studies have recently been shown VD deficiency associated with H.pylori infection, cancer, autoimmune diseases and hypertension and also there are studies showing that hormone can act as an autocrine/paracrine factor with specific cellular functions. In this study, we aimed to assess the vitamin D levels in patients with PU and healthy control group.

The study were included a total of 66 subjects which is composed of 32 diagnosed with PU and 34 healthy subjects between the ages of 18-70 who admitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University The Hospital of Medical School Department of Gastroenterology outpatient clinic because of dyspeptic symptoms and underwent endoscopy between February 2015 and May 2015. Demographic data, skin type, daily sun exposure, sunscreen products use and history questioned by a survey. Blood tests and iPTH levels evaluated for the etiology and conditions that may accompany. Blood levels of 25-OH D were measured in all cases.

The iPTH and VD levels are compared in patients and healthy control group. In our study the average value of VD was found $8,92\pm 5,636$ ng/ml in patient group and $9,07\pm 4,829$ ng/ml in healthy control group. VD levels were found lower in the patient group, but it was not statistically ($p = 0.910$) significant. In our study the average value of iPTH was found $75,11\pm 42,946$ pg/mL in patient group and $72,73\pm 35,381$ pg/mL in healthy control group. iPTH levels were found secondary higher due to VD deficiency in the patient group, but it was not statistically ($p=0,806$) significant.

In our study VD levels were found lower in patients with PU, but it was not statistically significant. Relation between VD and PU will be understood clearly with further studies on VDR gene polymorphisms which associated with VD resistant that could decrease VD activity.

Keywords: Peptic Ulcer, Vitamin D, Helicobacter pylori

Page Number: XI + 73

Advisor: Prof. MD. Bülent KANTARÇEKEN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Peptik ülser hastalığı: Epidemiyoloji ve etyoloji	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.1.1. İnsidans.....	3
2.1.1.2. Prevalans.....	4
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.2.1. H. Pylori.....	6
2.1.2.2. Risk faktörleri	7
2.2. Peptik ülser hastalığı: Genetik, çevresel , psikolojik risk faktörleri ve patogenez.....	7
2.2.1. Patofizyoloji.....	7
2.2.1.1. H.pilori.....	8
2.2.1.2. NSAİİ	8
2.2.1.3. Diğer faktörler.....	8
2.2.1.4. Mide asit hipersekresyonu	9
2.2.1.5. Gastrik ülser	10
2.2.2. Genetik, çevresel ve psikolojik risk faktörleri.....	10
2.2.2.1. Ailesel kümelenme ve genetik faktörler	10

2.2.2.1. Peptik ülser seyrini etkileyen faktörler.....	12
2.2.2.1.1. Sigara.....	12
2.2.2.1.2. NSAİİ'ler.....	13
2.2.2.1.3. Hasta karakteristikleri.....	13
2.2.2.1.4. Ülser karakteristikleri.....	13
2.2.2.1.5. Alkol.....	14
2.2.2.1.6. Diyet.....	14
2.2.2.1.7. Mevsimsel faktörler.....	16
2.3. Klinik bulgular ve tanı.....	16
2.3.1. Klinik bulgular.....	16
2.3.1.1. Dispepsi.....	16
2.3.1.2. Asemptomatik.....	17
2.3.1.3. Ülser komplikasyonları.....	17
2.3.1.4. Eşlik eden semptomlar.....	18
2.3.2. Laboratuvar bulguları.....	18
2.3.3. Tanı.....	18
2.3.3.1. Üst endoskopi.....	19
2.3.3.2. Görüntüleme.....	19
2.3.4. Etyolojinin tespiti.....	20
2.3.4.1. H. pylori tanısı için testler.....	20
2.3.4.2. NSAİİ kullanımının değerlendirilmesi.....	21
2.3.4.3. Ek değerlendirme.....	21
2.3.5. Ayırıcı tanı.....	22
2.4. Peptik ülser hastalığı yönetimi.....	22
2.4.1. Başlangıç yönetimi.....	22
2.4.1.1. H. pilori eradikasyonu.....	22
2.4.1.2. Kusurlu görülen ya da katkıda bulunan faktörlerin uzaklaştırılması.....	22

2.4.1.3. Antisekretuar tedavi.....	23
2.4.1.3.1. Tedavi seçimi ve süresi	23
2.4.1.3.2. Etkinlik.....	25
2.4.2. İlk tedavi sonrası endoskopi	25
2.4.2.1. Duodenal ülser	25
2.4.2.2. Mide ülserleri	25
2.4.3. Refrakter ülserler	26
2.4.4. İdame tedavi	26
2.4.5. Hamilelik ve emzirme döneminde tedavi.....	27
2.4.6. Hastalık seyri	27
2.4. D Vitamini	27
2.4.1. D Vitamini Hormonal Sistemi	29
2.4.2. D vitamini Hormonal Sistemi ve İmmün Yanıt	33
2.4.2.1. Doğal Bağışıklık Sisteminin Güçlendirilmesi	34
2.4.2.2. Kazanılmış Bağışıklık Sistemi Yanıtının Düzenlenmesi.....	35
2.4.2.3. Dendritik Hücrelerde Tolerans Özelliklerinin İndüksiyonu	35
2.4.2.4. Effektör Lenfosit Fonksiyonlarının Modülasyonu.....	36
2.4.2.5. Treg Fonksiyonlarının İndüksiyonu	37
2.4.3. Vitamin D ve infeksiyon hastalıkları.....	37
2.4.4. Vitamin D eksikliği	38
3. MATERYAL VE METOD	40
3.1. Olgular	40
3.2. Biyokimyasal ölçümler	41
3.3. İstatistiksel değerlendirme	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55

7. TABLO DİZİNİ.....	57
8. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	58
9. KAYNAKLAR.....	59
10.EKLER	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APC	Antijen sunan hücre
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroksivitamin D
25 (OH) D	25-hidroksivitamin D
7-DHKK	7-dehidrokolekalsiferol
CAMP	Katolisidin antimikrobial peptid
CBP(CREP)	Cyclic amp-response element binding protein
CMV	Sitomegalovirüs
COX-2	Siklooksijenaz-2
DC	Dendritik hücre
DM	Diabetes mellitus
DÜ	Duodenal Ülser
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GH	Büyüme hormonu
GÜ	Gastrik Ülser
H.pylori	Helicobacter pylori
HSV	Herpes simpleks virüsü
IDBP-3	Intracellular vitamin D Binding Protein 3
IGF1	İnsülin benzeri büyüme hormonu 1
IFN- γ	İnterferon-y
LBD	Ligand bağlanma domaini
MAPK	Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz
NCOA-62 /Ski	Nuclear coactivator-62 kDa/Ski-interacting protein
NcoR-1	Nükleer reseptör ko-repressör 1
NF-AT	Aktive T hücreleri nükleer faktörü
NF-Kb	Nükleer Faktör kappa-B
NK	Natural Killer - Doğal katil
NSAİİ	Non Steroid Antienflamatuar İlaç
NÜD	Non-Ülser Dispepsi
PPI	Proton Pompa İnhibitörü

PTH	Paratiroid hormon
PÜ	Peptik Ülser
PÜH	Peptik Ülser Hastalığı
RXR	Retinoik asit X reseptörü
SMRT	Retinoik asit ve tiroit hormonu reseptörü susturma aracı
SRC-1	Steroid reseptör ko-aktivator 1
TBC	Tüberküloz
TIF2	Transkripsiyonel ara faktör 2
TLR	Toll-like reseptör
Tregs	T regülatör hücreleri
UVR	Ultraviolet radyasyon
VD	Vitamin D
VDBP	Vitamin D bağlayıcı protein
VDR	Vitamin D reseptörü
VDRE	Vitamin D yanıt elemanı
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Peptik ülser (PÜ) üst gastrointestinal sistemde görülen mukozada meydana gelen ve submukozaya veya daha derinlere kadar inebilen patolojik lezyonlardır. PÜ etyolojisinde *Helicobacter pylori* (H.pylori), mide asidinde artış, non steroid antienflamatuar ilaç (NSAİİ), stres, O kan grubu, sigara gibi birçok faktör rol oynamaktadır.

H.pylori; midede lokalize, spiral şekilli, gram-negatif mikroaerofilik bakteridir. Gastrit, peptik ülser hastalığı (PÜH), gastrik adenokarsinom ve gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması gibi bir dizi gastrointestinal bozukluğa yol açar. Konak savunması ağırlıklı olarak nötrofil ve lenfositlerin aracılığıyla doğal immün sistem yanıtı ile olmaktadır. Antimikrobiyal aktivitede vitamin D reseptörü (VDR) rolü bazı bakterilere karşı bildirilmiştir. Vitamin D'ye (VD) ait reseptörler birçok dokuda (hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler) tanımlanmıştır. VDR üzerinden 1,25 (OH) 2D3 sinyalleri, VD tepki elemanı olarak adlandırılan özel DNA dizileri tanıyan bir ligand ile uyarılmış transkripsiyon faktörlerini içermektedir. 1,25 (OH) 2D3; VDR aktivasyonu ve upregülasyonu yoluyla antimikrobiyal doğal bağışıklık yanıtının doğrudan düzenleyicisidir [1].

VDR; nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir, sıkıca heterodimerik RXR ile ilişkilidir ve sadece VDR-RXR heterodimer ligandı DNA moleküllerinin derin bölgelerine geçebilir ve DNA sekansında bulunan VD ile aktiviteleri düzenlenen genlerin vitamin D yanıt elemanlarını (VDRE) tanır. VDR / RXR kompleksi kalsiyum homeostazisi, büyüme kontrolü, birçok hücre tipinin farklılaşması ve apoptozisi, bağışıklık yanıtının ve sitokin üretiminin düzenlenmesi gibi fizyolojik fonksiyonları düzenleyen birçok geni kontrol eder [2]. Ayrıca, VD eksikliği otoimmün hastalıklar ve inflamasyon ile ilişkilidir.

VDR sinyal yolunun hedef genleri; CYP24 enzimi ve antimikrobiyal peptitler olan b-defensin ve katelisidini içermektedir (LL37, CAP18 veya FALL39 olarak da bilinen katelisidin antimikrobiyal peptid (CAMP)). Katyonik antimikrobiyal peptitlerin farklı kombinasyonları a- ve b-defensinler ve katelisidinler memelilerde doğal immün sisteminin önemli bir bileşenini oluştururlar [3]. Çünkü bakteriler antimikrobiyal peptitlere karşı zor direnç geliştirebilmekte ve antimikrobiyal peptit varlığında hızlıca

öldürülebilmektedir, bu sınıf antimikrobiyal maddeler peptid antibiyotiklerin kaynağı olarak ticari geliştirilmektedir.

CAMP gen; promoterinde bulunun VDRE'ye doğrudan VDR'nin bağlanması ile düzenlenir ve ekspresyonu epitel hücreleri de dahil olmak üzere bir çok hücre tarafından VDR sinyal yolu ile upregüle edilmektedir [4]. CAMP bakterisidal etki, antiseptik etki, kemoatraksiyon, anjiyogenezin desteklenmesi ve yara iyileşmesi gibi çeşitli önemli faaliyetlerde rol almaktadır [4]. H. pylori enfeksiyonu mide epitelini aracılığıyla CAMP üretim upregülasyonuna yol açar; bu durum CAMP'nin konak mukozal savunma ile kronik enfeksiyona neden olan H. pylori sağkalım mekanizmaları arasındaki dengeyi düzenlemede katkıda bulunduğu anlamına gelebilir [5]. Daha önceki çalışmalarda, VD agonisti olan 1,25 (OH) 2D3'ün izole edilen insan keratinositlerinde, monositlerde ve nötrofillerde ve insan hücre dizilerinde antimikrobiyal peptid gen ekspresyonunu indüklediği ve lipopolisakkarit ile birlikte nötrofillerde CAMP molekülü ekspresyonunu sinerjistik indüklediği gösterilmiştir. Analizler 1,25 (OH) 2D3'ün NK tarafından sitokin üretiminin güçlü bir düzenleyicisi olduğunu göstermektedir; Bu durum D vitamininin immüno-regülasyonda potansiyel rolünü de göstermektedir.

Çalışmalarda; H.pylori'nin immün cevapta artmış VDR ekspresyonunu indüklediği saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında serum 25-OH vitamin D ile serum H.pylori spesifik Ig G antikor titre seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. VD eksikliği, yaygın olarak bilinmesine rağmen PÜ'lü hastalarda net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada; klinikte tedaviye ve hastalık seyrine yönelik önemli yararlar sağlayabileceğini düşündüğümüz, immüno-modulator özelliği olduğu düşünülen VD düzeylerini PÜ'lü hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Peptik ülser hastalığı: Epidemiyoloji ve etyoloji

PÜ; üst gastrointestinal sistemde görülen, muskularis mukoza boyunca uzanan, gastrointestinal mukozada defekt ile karakterize lezyonlardır. Peptik ülser hastalığı (PÜH) morbidite ve sağlık maliyetlerinin önemli bir nedenidir; Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) iş kaybı, hastaneye yatış ve ayakta tedavi (ilaç giderleri hariç) maliyetleri yaklaşık olarak yılda 5.65 milyar dolardır [6].

2.1.1. Epidemiyoloji

PÜ 1800'lerden önce nadirdi. Gastrik ülser (GÜ) patolojisi ilk kez 1835 yılında tanımlanmıştır; 1800'lerin sonlarında GÜ genç kadınlarda daha sık saptanmıştır. Duodenal ülser (DÜ) yaklaşık 1900 yılına kadar nadirdi ve 20. yüzyılın ilk yarısında yaygınlaşmıştır. PÜH epidemiyolojisinin büyük ölçüde çevresel faktörleri, öncelikle H.pylori enfeksiyonunu, NSAİİ ve sigara kullanımını yansıttığı açıktır. Özellikle, H.pylori enfeksiyonu 1800'lerin sonlarından önce yaygındı, dolayısıyla tek başına ülser prevalans artışını ve DÜ artışını açıklayamamaktadır [7]. Halen tartışmalı olmasına rağmen, ülser hastalığı ve H.pyloriye bağlı gastrit paternindeki şift çevresel nedenlerin etkisini göstermektedir. 1900'lerin başlarında ulaşımın ve soğutmanın gelişmesi gıda koruyucu ihtiyacını azaltmıştır [7]. En belirgin değişiklik tuzun kullanıldığı mevsimlik diyetle olmuştur. Taze meyve ve sebze yıl boyunca ulaşılabilir olmuştur. Hijyen ve genel sağlık durumunun iyileştirilmesi ile çocukluk enfeksiyonlarında azalma olmuş bu durum ise H. pylori pangastritine karşı direnç artışı ilişkili olabilir [7]. Gelişmekte olan ülkelerde, çocukların çoğu 10 yaşından önce H. pylori ile enfekte olmakta ve yetişkinlerde % 80 oranında 50 yaşından önce prevalans piki olmaktadır. Buna karşılık, ABD gibi gelişmiş ülkelerde, H. pylori serolojik pozitifliği 10 yaş öncesi nadirdir, 18 ve 30 yaş arasındaki kişilerde % 10 ve 60 yaş ve daha yaşlı olanlarda % 50'dir [8].

2.1.1.1. İnsidans

Komplike olmayan PÜH'ün insidans tahminleri yılda yüzde 0,09-0,3 aralığındadır. Gelişmiş ülkeleri kapsayan sistematik literatürün incelenmesi sonucunda hekim tarafından tanı konmuş PÜH için yıllık insidans tahminleri 0.1 ile 0.19 arasında

ve hastanede yatan hastalar baz alındığında ise 0.01 ile 0.17 arasında saptanmıştır [9]. GÜ ve DÜ kanama oranları (0.019 ve 0.024, sırasıyla) benzer saptanmış. Bunun aksine perforate DÜ'lerin insidans oranları perforate GÜ'ler (sırasıyla yüzde 0.0055 ve 0.0014) ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır. Hem DÜ hem de GÜ'nün yaşla birlikte insidansı artıyor fakat DÜ, GÜ'den (özellikle erkeklerde) 2 dekat daha önce ortaya çıkıyor [9-13]. PÜH kanama insidansı >70 yaş bireyler ile <40 yaş bireyler karşılaştırıldığında yaşlılarda 13 kat fazladır [12]. Komplikasyonsuz PÜH insidansı yaşla birlikte plato yapıyor oysa komplike PÜH insidansı yaşla birlikte katlanarak artmaktadır. Hastalık yükü H.pylori'nin varlığına bağlı değişmektedir. H. pylori ile enfekte kişilerde ülser insidansı yılda yaklaşık yüzde 1'dir. Bu oran bulaşmamış kişilerden 6 ile 10 kat daha yüksektir [14, 15].

2.1.1.2. Prevalans

Popülasyon temelli gelişmiş ülkelerden bir yıllık yedi çalışmanın sistematik olarak gözden geçirilmesi sonucunda hekim tarafından tanı koyulan PÜH prevalansı yüzde 0.12 ile 1,5; hospitalize hastalarda ise yüzde 0,1-0,19 oranında saptanmış [9]. ABD'de asemptomatik H. pylori pozitif yetişkin hastalarda yapılan endoskopik temelli bir çalışmada PÜH prevalansı yüzde 2 saptanmış [16]. H. pylori durumu bilinmeyen asemptomatik bireylerde endoskopik temelli diğer çalışmalarda PÜH prevalansı yüzde 1-6 arasında saptanmış [17-20]. Bu oran, H. pylori-negatif bireylerdeki prevalansın 4-10 katı ancak dikkatli karşılaştırmalı çalışmalar rapor edilmemiştir. Ülser tanısının endoskopik kriterleri, semptomların değerlendirmesi ve endoskopi endikasyon kriterleri, nüfus ve örnekleme yöntemleri gibi çeşitli faktörler bu değişikliklere katkıda bulunmaktadır. H. pylori enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerde çok daha yüksek oranlar saptanmış. Yaşam boyu PÜH prevalansı H. pylori pozitif bireylerde yüksektir (yaklaşık yüzde 10-20 oranında, genel nüfus içinde yüzde 5-10'a göre) [11,16].

2.1.2. Etiyoloji

PÜH iki büyük faktörle ilişkilidir: H.pylori enfeksiyonu ve NSAİİ tüketimidir. H. pylori prevalansının düşüş gösterdiği gelişmiş ülkelerde önem teşkil eden bir dizi tanımlanmış çok daha az yaygın mekanizmalar mevcuttur. Tablo 1'de PÜ etiyojisi ve ilişkili hastalıklar özetlenmiştir.

Tablo 1: Peptik ülser etyolojisi ve ilişkili hastalıklar

Tanımlanan Mekanizmalar
Enfeksiyonlar
Helicobacter pylori
HSV
CMV
Helicobacter heilmannii
Diğer nadir enfeksiyonlar: TBC, frengi, mukormikoz, vb
İlaç maruziyeti (NSAİİ ile kombine edildiğinde veya yüksek riskli kişilerde)
NSAİ ve aspirin (düşük doz dahil)
Bifosfonatlar (muhtemelen NSAİİ ile kombine edildiğinde)
Klopidogrel (NSAİİ ile kombine edildiğinde veya yüksek riskli kişilerde)
Kortikosteroidler (NSAİİ ile kombine edildiğinde)
Sirolimus
Spironolakton (muhtemelen, NSAİİ kombinasyonu ile ilgili veri yok)
Mikofenolat mofetil
Potasyum klorür
Kemoterapi (örneğin, 5-fluorourasil ile karaciğer infüzyonu)
Hormonal ya da mediator kaynaklı, asit hipersekresyonu yapan durumlar
Gastrinoma (Zollinger-Ellison sendromu)
Sistemik mastositoz
Miyeloproliferatif hastalıklardan bazofili
Antral G hücre hiperfonksiyon (H. pyloriden bağımsız varlığı tartışmalıdır)
Cerrahi sonrası
Antral eksklüzyon
Post-Gastrik bypass
Crack kokain kullanımı da dahil olmak üzere vasküler yetmezlik
Mekanik: Duodenal obstrüksiyon (örneğin, annüler pankreas)
Radyasyon tedavisi
İnfiltratif hastalıklar
Sarkoidoz
Crohn hastalığı
İdiopatik Peptik Ülser
Helicobacter pyloriye ve NSAİİ kullanımına bağlı olmayan peptik ülser
Dekompanse kronik hastalık veya akut multisistem yetmezliği ile ilişkili komorbid ülserler
Yoğun bakım ünitesi stres ülserleri
Siroz
Organ nakli
Böbrek yetmezliği
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (sigaraya sekonder)
HSV: Herpes simpleks virüsü; CMV: sitomegalovirüs; NSAİİ: non steroid antiinflamatuvar ilaç; TBC: Tüberküloz

PÜH olan hastaları değerlendirirken ve nedenleri tartışırken iki nokta kritik öneme sahiptir.

1-) H. pylori tanısı bazı hastalarda zor olabilir, yanlış negatif testler önemli bir noktadır. Yanlış negatif serolojik testler hastaların en az yüzde 10'unda ortaya çıkar. H. pylori bakteri yüküne bağlı testlerde; antibiyotik, PPI ve bizmut kullanımının ardından yanlış negatif sonuçlar yaygındır. Benzer şekilde akut gastrointestinal kanama üreaz testinin duyarlılığını azaltır.

2-) Rastgele NSAİİ kullanımı refrakter ve karmaşık ülserde şaşırtıcı derecede yaygındır [21].

Sonuç olarak toplum veya hastaları değerlendirirken yanlış negatif H. pylori durumunun ve belirtilmemiş ya da rastgele NSAİİ kullanımının dışlanması önemlidir.

2.1.2.1. H. Pylori

H. pylori prevalansı gelişmiş bölgelerde hem genel popülasyonda hem de PÜ hastalarında hızla azalmaktadır. Bu durum hijyenin iyileştirilmesi ve erken çocukluk döneminde H. pylori geçişinin azalmasına bağlıdır.

Hem GÜ hem de DÜ'de H. pylori prevalansının yüzde 90'ın üzerinde olduğu Güney Avrupa ve Japonya gibi bölgelerde; H. pylori prevalansının toplumda ve PÜ'de özellikle genç hastalarda azaldığına dair kanıtlar mevcuttur [22]. Bu durumun daha matür olduğu bölgelerde Avrupa ve ABD'de PÜH'de H. pylori prevalansı (NSAİİ kullanımı dışlanmış) yüzde 50 ve 75 arasında değişmektedir ve hızla düşmeye devam etmektedir [23-25]. H. pylori tedavisi sonrası düşük reenfeksiyon oranları ayrıca düşen H. pylori prevalansını yansıtmaktadır. Buna karşılık prevalans ve reenfeksiyon oranları hijyen ve sosyoekonomik koşulların değişmediği bölgelerde yüksek kalmaktadır. H. pylori prevalansının hızla azalmakta olduğu alanlar içinde prevalansının yüksek olduğu nüfus kesimleri mevcuttur. Bunların tıbbi tedavisinde özellikle dikkat edilmelidir. Zihinsel ya da gelişimsel engelli bireylerde H. pylori enfeksiyonu yüksek oranda görülüyor ve üçlü ilaç tedavisinden sonra daha yüksek oranlarda nüks ediyor [26]. Ayrıca şehir içi yoksul ve kırsal nüfus içinde genellikle H. pylori prevalansı değişiyor gibi görünse de aslında yüksektir. Batı Virjinyada tek kurumda H. pylori ve PÜ prevalansı; 11 yılda 263 hastada yüzde 66 dan, 251 hastada yüzde 7'ye düşmüştür [27]. Buna paralel olarak, endoskopide PÜ sıklığı yüzde 39'dan yüzde 6'ya düştü. Çeşitli faktörler bu durumu etkilemiş olsa da, endoskopi öncesi H. pylori tedavisi ve antisekretuar ilaç kullanımı H. pylori ve PÜ prevalansında önemli bir azalma nedenidir hatta bu azalma kırsal toplumlarda da görülebilmektedir.

2.1.2.2. Risk faktörleri

NSAİİ alan hastalarda PÜH riskini etkileyen çeşitli faktörler vardır bunlardan en önemlileri ülser hastalığı veya ülser komplikasyon öyküsü olmasıdır. Diğer risk faktörleri şunlardır; doz, etki süresi, NSAİİ tedavi süresi, ileri yaş (genellikle >75 yıl), toksisiteyi arttırabilen ilaçlar ile birlikte tedavi ve özellikle kardiyovasküler hastalıklarla komorbidedir. Sitokrom P450 2C9 polimorfizmine genetik yatkınlık birkaç NSAİİ metabolizmasını geciktirebilir bunun sonucunda ülserojenik etki artar [28]. Gastrointestinal komplikasyon riski zamanla artar fakat risk başlangıç NSAİİ kullanımı takiben erken dönemde en yüksektir. Bazı çalışmalar NSAİİ ve aspirin kullanırken kanama komplikasyonları gelişen hastaların bir alt grubunda kanama sürelerinin reversibl uzadığını ortaya koymuştur. Tek raporda, daha önce gastrointestinal kanama öyküsü olan 61 hasta ile 61 kontrol grubu karşılaştırıldığında kanama süreleri başlangıçta benzerdi [29]. Ancak, 375 mg aspirin gastrointestinal kanama öyküsü olan hastaların yaklaşık yüzde 30'unda kontrol grupta ise sadece yüzde 9'unda kanama zamanının abartılı uzamasını indüklemiştir [29].

2.2. Peptik ülser hastalığı: Genetik, çevresel , psikolojik risk faktörleri ve patogenezi

PÜ'ler gastrik sıvıdaki asit ya da peptik aktivitenin bir sonucu olarak persiste olmaktadır. PÜH morbidite ve sağlık maliyetlerinin önemli bir nedenidir. PÜ doğal seyrinde spontan iyileşme olabilir ya da kanama veya perforasyon gibi önemli morbidite ve mortalite nedeni olan komplikasyonlar gelişebilir.

2.2.1. Patofizyoloji

Tüketilen sağlığa zararlı maddeler ve mide asit-peptik ortamı göz önüne alındığında, şaşırtıcı bir şekilde ülserler nadir görülmektedir, bu durum gastrik mukozal fonksiyonu ve onarımı düzenleyen koruyucu mekanizmaların etkinliğini yansıtmaktadır. Bu sekresyon, savunma ya da tamir mekanizmalarının primer bozukluğu ülserin çok nadir nedenidir. Normal mekanizmalar H.pylori enfeksiyonu ve NSAİİ alımı gibi süperempeze süreçler ile bozulduğu zaman çoğu ülserler oluşur. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde H. Pylori'nin azalan prevalansı ülser hastalık yükü üzerinde önemli bir etkisi olmuştur. Yaşlı hastalarda yaşam beklentisinin artması, aspirin ve

NSAİİ kullanımının yaygınlaşmasıyla NSAİİ ile ilişkili ülserler artarken; ABD gibi gelişmiş ülkelerde gençlerde ülser hastalığı prevalansı düşmüştür.

2.2.1.1. H.pilori

H. pylori'nin gastrik asit salgılanması, gastrik metaplazi, bağışıklık yanıtı ve mukozal savunma mekanizmaları da dahil olmak üzere bağırsak ve mukozal fizyoloji açısından bir dizi etkileri vardır.

2.2.1.2. NSAİİ

NSAİİ'ler prostaglandin sentezi inhibisyonu yoluyla, üretilen gastrik asit miktarını, mukozal bariyerin bütünlüğünü, oluşturulan bikarbonat ve glutatyon miktarını ve mukoza kan akım hızını etkiler.

2.2.1.3. Diğer faktörler

PÜH'ün büyük çoğunluğu, H. pylori veya NSAİİ ile ilişkili olmasına karşın, gastroduodenal ülserler hala peptik aktiviteye bağlıdır. Çok az istisna dışında, asit sekresyonunun tamamen farmakolojik inhibisyonu ülser iyileşmesini uyarır ve nüksü önler. Sonuç olarak, PÜ'lerin çoğunun patofizyolojisinde bir çok faktör söz konusudur. Bu yüzden, tek başına H. pylori varlığı ya da NSAİİ'lerin tek başına kullanımı, ülser oluşumu için yeterli değildir. Gastrit, H. pylori enfeksiyonuna ve NSAİİ'ler tarafından sürekli mukozal prostaglandin üretiminin inhibisyonuna bağlı olarak görülmesine rağmen; risk altındaki bireyler arasında klinik ülser hastalığının yıllık insidansı her iki kategoride sadece yaklaşık yüzde 1'dir [14, 30, 31]. Ülser hastalığı için, sigara, artmış asit ve duodenal bikarbonat salgılanmasının azalması gibi birtakım risk faktörleri vardır. Bu faktörler kesinlikle patojeniteyle ilişkili olmasına rağmen, bu üç mekanizmanın hangisinin; H.pylori'ye maruz kalanların ülser gelişen küçük bir alt grubu ile maruz kalan ülser gelişmeyen benzer büyük grubu, hangi oranda etkilediği henüz belirlenmemiştir. Travmaya bağlı mukozal hasar, asit-peptik aktivite ve çevresel toksinlere maruz kalma günlük yaşamda herkeste meydana gelir ve gastrointestinal mukozanın kendini tamir etmede olağanüstü bir yeteneği vardır. Kronik PÜ'ler, genellikle aynı yerde persiste olabilen veya zamanla tekrarlayabilen istisnai fokal mukozal lezyonlardır. Ne yazık ki, H.pylori pozitif ülserli bireyleri, H. pylori pozitif kontroller ve enfekte olmayan kontrollerle kar-

şılaştıran sınırlı veri mevcuttur. NSAİİ'lere bağlı ülseri olanlarla NSAİİ kullanan ve ülseri olmayan bireylerde patojenik mekanizmaları karşılaştıran neredeyse hiçbir veri bulunmamaktadır. Benzer şekilde, H.pylori ve NSAİİ'lere bağlı olmayan ülserli bireylerde patojenik mekanizmalar ile ilgili çok sınırlı çalışma vardır.

2.2.1.4. Mide asit hipersekresyonu

DÜ'yü olan deneklerin sadece küçük bir kısmında gerçek asit hipersekresyonu olmasına rağmen, yüksek-normal veya ılımlı yüksek değerler H. pylori ile enfekte olsun ya da olmasın DÜ'li hastaların tanımlayıcı özelliği olarak görünür. DÜ'yü olan H. pylori pozitif bireylerde; yüksek, normal veya yüksek düzeyde asit salgılanmasına üç faktör katkıda bulunur:

- Enfeksiyonun tedavisi ile asit sekresyonunda azalma görüldüğünden, H. pylori bağımlı hipergastrinemi.
- Muhtemelen vagal hiperaktivite ile ilgili H.pylori bağımsız asit salgısı.
- DÜ'lü hastalarda asit-salgılama fonksiyonu olan mide kısmı gastrit ve atrofi-den korunmuştur böylece parietal hücreler intakt kalarak, güçlü asit sekresyon kapasitesi genellikle korunmuştur.

Göreceli hipergastrinemi, DÜ'yü olan veya olmayan H. pylori ile enfekte kişilerde görülür; nedeni gastrin salgılayan hücrelerde bir artıştan ziyade somatostatin baskılanması gibi görünmektedir. DÜ'lü kişilerde görülen asit salgısında anormallik doğrudan H. pylori enfeksiyonundan ziyade daha çok konağın yatkınlıklığı ile bağlantılıdır. Asit salgılanması regülasyonunda bozuk inhibitör mekanizmalar DÜ'yü olmayan kişilerde görülüyor olmasına rağmen DÜ'de asit salgılanması regülasyonunda bozukluk inhibitör mekanizmaların bozulmuş kontrolü ilişkili görünmektedir [32]. Gastrin, somatostatin salgılanmasındaki anormallikler ve asit salgılanmasındaki anormalliklerin büyük bir kısmı H. pylori eradikasyonundan sonra bir yıl içinde normale gelmektedir [32, 33]. Başarılı H. pylori eradikasyonu sonrası ülser nüksü beklenenden daha sık olabilir. Küçük bir çalışmada tekrarlayan ülseri olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, tekrarlayan ülseri olan hastalarda başarılı H. pylori eradikasyonu sonrasında daha yüksek bazal ve pentagastrin ile uyarılan yüksek asit sekresyonu saptandı [34]. H.pylori negatif bireylerin bir kısmında hipergastrinemi olmadan asit hipersekresyonu vardır. Bu hastalarda asit hipersekresyonuna neden olan mekanizmalar henüz tanımlanmamıştır. H.pylori ve NSAİİ'lere bağlı olmayan DÜ'yü olan 6 hastayı kapsayan bir çalışmada, yemeğe artmış

gastrin yanıtı (ancak açlık hipergastrinemi saptanmadı) ve artmış pik gastrik asit salgısı saptandı [35]. H.pylori ve NSAİİ'lere bağlı olmayan hipersekresyonu olan bazı bireylerde, bu unsuru ölçmek zor olmasına rağmen vagal hiperaktivite gibi muskarinik bağımlı bir bileşen olabilir. H. pylori veya gastrinoma yokluğunda, açlık hipergastrinemi nadiren hipersekretuar DÜ'lü hastalarda bulunur, bazen antral G hücre hiperfonksiyonuna bağlıdır. Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde artmış asit salgılanması başarılı H.pylori eradikasyonu sonrası bazı hastalarda ve H.pylori ve NSAİİ'lere bağlı olmayan DÜ'lü hastalarda ülser nüksünde önemli bir faktördür.

2.2.1.5. Gastrik ülser

Mide proksimalinden distal antrum ve prepylorik bölgeye kadar meydana gelen bir GÜ; düşük-normal parietal hücre kütlelerini yansıtan düşük-normal veya düşük asit salgılanması ile genellikle ilişkilidir [31]. Bu bulgular oksintik bez atrofisi ve antrum iltihabının ilerlemesine bağlı oksintik mukozanın zedelenmesine karşılık gelmektedir. Gastrik gövdeyi ilgilendiren GÜ aksine, distal antrum ülserleri veya eşzamanlı DÜ ile ilişkili GÜ'yü olan hastalar, normal ya da daha yüksek düzeyde asit salgılanmasına sahiptir.

2.2.2. Genetik, çevresel ve psikolojik risk faktörleri

2.2.2.1. Ailesel kümelenme ve genetik faktörler

H.pylori döneminden önceki çalışmalarda PÜH'ün polijenik kalıtım paterni olduğunu düşündüren ailesel kümelenme fark edildi. Hem DÜ'de hem de GÜ'de ailesel kümelenme belirgin çıkmıştır. DÜ hastalarının birinci dereceden yakınlarında DÜ yaygınlığında üç kat artış saptanmış fakat GÜ'de saptanmamış; bununla birlikte, GÜ'lü hastaların yakınlarında GÜ yaygınlığında üç kat artış saptanmış ancak DÜ'de saptanmamış [36]. Hiperpepsinojeminin, PÜ'ye yakınlık markırı olarak otozomal dominant kalıtım gösterdiği ileri sürülmüştür. Bu durumun sonraki takiplerinde H.pylori enfeksiyonunun ailesel kümelenmesine bağlı olarak hiperpepsinojemi paterninin gerçek olduğu gösterilmiştir [37]. H. pylori için bu soruların yeniden değerlendirilmesi gerekir: İlk olarak, genetik faktörler H. pylori enfeksiyonuna yakınlıkta veya enfekte kişilerde belirli hastalıklara yakınlıkta etkili midir?, İkinci olarak, H. pylori'yi bağımsız olarak etkileyen genetik faktörler var mı? Bireysel faktörler, H.pylori enfeksiyonuna ve DÜ ve mide

kanseri gibi hastalık sonuçlarına yatkınlıkta önemli gibi görünmektedir. Ancak, ortaya çıkan aday sayısı göz korkutucudur ve hiçbir çalışma henüz tek bulgu evrenselliğine neden olmamıştır. Değişkenliğin bir kısmı çalışma popülasyonlarının farklı genetik yapısı ve çalışmaların nispeten küçük boyutu nedeniyle olabilir. Bununla birlikte, birden çok konak faktörü birden fazla bakteriyel faktör ile etkileşim halindedir, bu alanı araştırmak ve entegre etmek için büyük olasılıkla zorlu hale getirmektedir. Konak (TNF-alfa promoter) ve bakteriyel faktörler (epitel ile temas veya iceA1 geni tarafından uyarılan) arasındaki sinerji ile ilişkili genetik polimorfizm çocuklarda DÜ ile ilişkilendirilmiştir [38]. H.pylori enfeksiyonu olan bireylerde, IL-1 beta sitokini içeren ancak IL-6 içermeyen konak polimorfizmleri, DÜ ile bağlantılıdır, muhtemelen bu durum H. pylori ile ilişkili enflamasyon ve asit salgılanması etkileri ile ilgilidir. Japonlarda yapılan bir çalışmada IL-1 betadan ziyade TNF-alfa konak polimorfizmleri artmış GÜ ve mide kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur ancak DÜ’de saptanmamıştır [39]. Çalışmaya 110 GÜ, 94 DÜ ve 105 mide kanseri hastası ile 172 H. pylori negatif kontrol grubu dahil edilmiştir. Diğer çalışmalar DÜ’de her iki faktör açısından negatif olmuştur. IL-1 beta sitoprotektif etkileri rapor edilmiş olmasına rağmen, sitokin polimorfizmlerinin diğer PÜH formları ile PÜH olan hastalarda etkilerinin olup olmadığının açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. DÜ’lü ve GÜ’lü 200 hasta ve 342 sağlıklı kontrol örnekleri içeren bir çalışmada, TGFB1 + 869C/C genotipi DÜ oluşma riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur [40]. COX-1 ve prostoglandin üretimi ile ilgili genetik polimorfizm dikkate alınması gereken bir başka faktördür. Toplamda 93 GÜ ve 44 DÜ içeren 480 Japon hastadan stoklanmış DNA’yı içeren bir araştırmada, T1676C COX-1 polimorfizmi NSAİİ kullananlarda GÜ ve NSAİİ kullananlarda GÜ ve DÜ ile ilişkili saptanmış [41]. İkiz çalışmalar PÜH için H. pyloriye herhangi bir yatkınlık yaratan durumdan bağımsız net bir genetik yatkınlık için kanıt sağladılar. Bir örnek raporda kendinden bildirilen ülser öyküsü olan ikizlerin birlikte ya da ayrı yetiştirilmelerine bakılmaksızın dizigotikler ile karşılaştırıldığında monozigotiklerde yüksek uyum saptanmış [42]. Monozigotik ve dizigotik ikizlerde çapraz ikiz ve çapraz karakter korelasyonunda PÜ için genetik etkilerin H. pylori için genetik etkilerden bağımsız olduğunu gösterdi. Başka bir ikiz çalışmada, genetik faktörlerin çevresel değişkenlerden bağımsız olarak DÜ ile bağlantılı olduğunu gösterdi [43]. Hiperpepsinojemi H. pylori ile ilişkili olsa da, İtalyan araştırmacılar H.pylori enfeksiyonu yokluğunda yüksek serum pepsinojene bağlı PÜ’yü olan aile tespit etmiştir [44]. PÜ ve çok sayıda dolaylı "genetik" belirteçler arasında birliklik rapor edilmiştir. Kan grupları 0 ve A, Lewis fenotip Le (a + b) ve özellikle ABH anti-

jeni olmayanlar artmış PÜ riski için ilişkili bulunmuştur. Ancak, diğer çalışmalar H. pylori enfeksiyonu ya da PÜ ile 0 kan grubu arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Böylece, Lewis antijen ekspresyonu ile H. pylori ve PÜH arasındaki ilişki belirsizdir.

2.2.2.1. Peptik ülser seyrini etkileyen faktörler

Bir dizi risk faktörlerinin; ülser iyileşme oranına, komplikasyonlara ve rekürrens eğilimine potansiyel etkisi vardır.

2.2.2.1.1. Sigara

Öncelikle H.pylori öncesi dönemde gerçekleştirilen çalışmalar sigaranın PÜH için önemli bir kolaylaştırıcı rol aldığı bulunmuştur. Sigara içenlerde, ülser gelişme olasılığı daha fazla, ülser tedavisi daha zor ve yüksek rekürrens oranı ile ilişkili bulunmuştur. Hawaii'de Japon kökenli 7624 Amerikalı erkekte yapılan bir prospektif çalışmada, ülser riski sigara paket-yıl ile orantılı bir şekilde giderek artmıştır [45]. İngilizce yayınlanan çalışmaların meta-analizinde genel nüfus içinde sigara içiciliği riski yüzde 23 saptanmış [46]. Negatif çalışmalar yayınlanmış olmasına rağmen, kanıtlar H. pylori ile enfekte kişilerde PÜH ile sigara arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Ancak, H. pylori bir defa eradike edildikten sonra ülser nüksü için sigara bir risk faktörü olarak görünmüyor [47, 48]. Bir tane raporda, başarılı H.pylori eradikasyonu ve ülser iyileşmesi sonrası DÜ'lü 256 ve GÜ'lü 31 hasta 18 ay kadar takip edilmiş [47]. Ülser nüksü 204 sigara içmeyen hastada 4 kişide (yüzde 2) buna karşılık 83 sigara içen hastada 3 kişide (yüzde 3,6) ortaya çıkmış, klinik olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Aynı zamanda, sigara içmek H. pylori enfeksiyonunun nüksetmesini etkilememiştir. H.pilori enfeksiyonu nüksü sigara içenlerde yüzde 4.8, içmeyenlerde yüzde 4.4 gözlenmiş. Sigaranın, antibiyotik kürüne H.pilori'nin başarılı yanıt verme durumunu bozmadığı konusunda çelişkili veriler mevcut [47, 48]. Bu durumda, genel bilgi sigaranın H.pilori eradikasyonu öncesi PÜH için risk faktörü olduğudur. Sigaranın mukozal agresif ve koruyucu faktörler üzerine altta yatan zararlı etkileri ile ilgili birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Bir örnek olarak; sigara içme ve kronik nikotin tedavisi, DÜ öyküsü olmayan sigara içen kişilerle karşılaştırıldığında DÜ öyküsü olan sigara içenlerde daha büyük ölçüde bazal asit salgısı ile ilişkili bulunmuştur [49].

2.2.2.1.2. NSAİİ'ler

NSAİİ'ler, H. pyloriye bağılı olmayan PÜ'lerin büyük bir kısmından sorumludur ve PÜ'nün artmış komplikasyon riski ile ilişkilidir. NSAİİ'ler de novo PÜ'ye neden olur ve H.pyloriye bağılı PÜH'ü alevlendirirler. Örnek bir çalışmada, PÜH olan 494 hastanın medikal geçmişleri seçilen 972 kontrol grubu ile karşılaştırıldı [50]. NSAİİ kullanan hastalarda GÜ ve DÜ gelişmesi için risk oranı kontroller ile karşılaştırıldığında sırasıyla 5.9 ve 4.9'du. PÜ'nün kanama komplikasyonu gelişmesi için risk faktörü 5.2 idi, aynı zamanda perforasyon riski oranıdır. NSAİİ'ler ayrıca konvansiyonel tedaviye dirençli PÜ'lerin önemli kısmından sorumludur [21]. Dahası hastaların yüzde 40 kadarı NSAİİ kullanmadığını rapor etmiş, bu da yüksek oranda şüpheli bir durum olduğunu düşündürmektedir.

2.2.2.1.3. Hasta karakteristikleri

Hastanın ülser iyileşmesini etkileyebilecek birkaç özelliği vardır.

- Yaşlı hastalarda ülserler genç bireylere göre daha yavaş iyileşir. Ayrıca yaşlı hastalarda kanama, tekrar kanama daha yüksektir, daha fazla transfüzyon gerekir ve muhtemelen eşlik eden hastalıklara bağılı olarak hastanede daha uzun yatış gerekir [51].
- Eşzamanlı DÜ'yü ve GÜ'yü olan hastalarda iyileşmede gecikme ve daha komplike bir seyir olabilir.
- İlk olarak hastanede (stres ülseri) ülser komplikasyonları gelişen hastalar tıbbi ve cerrahi tedaviye kötü cevap verir. Stres ülserleri net bir şekilde altta yatan tıbbi ya da cerrahi bir hastalığın oluşturduğu patofizyolojik bozukluklar ile ilişkilidir; altta yatan hastalık tedaviye yanıt vermediği ya da gerilemediği sürece ülser kötü gider. H. pylori pozitif hastalarda artmış belirgin mukoza hasarı değişikliğini gösteren rapor olmasına rağmen, stres ülserlerinin H. pylori ile ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

2.2.2.1.4. Ülser karakteristikleri

Diğer bir dizi faktör PÜ doğal seyrini etkileyebilir:

- Ülser boyutu açık bir şekilde iyileşme oranı ile ilişkili önemli bir faktördür. Dev ülserler iyileşmesi çok yavaştır ve sürekli tedavi gerektirir, ameliyat bazen medikal tedavi uygulanmadan önce komplikasyona yol açan dev ülserler için gerekli olabilir. Büyük ve küçük GÜ'ler antiasitler ile, aynı oranda yaklaşık haftada 3 mm iyileşir [52].

Bu nedenle büyük ülserler iyileşmek için daha fazla zaman gerektirecektir. Aynı zamanda ülser boyutu DÜ iyileşme oranını da etkiler. Bir çalışmada, örneğin, dört haftada iyileşmeyen DÜ ile ilişkili üç risk faktörü olduğu tespit edilmiştir: önceden ülser öyküsü, ülser büyüklüğü ve sigara [53]. Ülser çapı ≥ 10 mm olan ile (yüzde 62) daha küçük ülserler (yüzde 76) karşılaştırıldığında ülser iyileşmesinin büyük ülserlerde daha az olduğu saptanmış.

- Yoğun skar, ülser yatağının deformitesi ve iyileşmeyi çevreleyen bozulmuş mukoza uçları artmış nüks oranları ile ilişkilidir. Radyolojik veya endoskopik olarak tespit edilmiş stenoz veya duodenal bulbus deformitesi, iyileşme bozukluğunu ve artmış nüks oranını düşündürür.

2.2.2.1.5. Alkol

Alkol yüksek konsantrasyonlarda gastrik mukozal bariyere hasar verir ve mukozal hemoraji ile tanımlanan akut gastrik lezyonlar ile bağlantılıdır. Ayrıca alkol asit sekresyonunu stimüle eder. Buna ek olarak, alkol dışındaki alkollü içecekler de asit sekresyonunun güçlü uyarıcılarıdır. Bu akut etkilerine karşın, alkol alımının kronik PÜH'e neden olabileceğine veya kronik PÜH'ü şiddetlendirebileceğine dair hiçbir kanıt yoktur [47, 54]. İlimli alkol alımı bile ülser iyileşmesini teşvik edebilir. Buna karşılık, alkol bağımlılığı hasta uyumunu ve ülser iyileşmesini engeller.

2.2.2.1.6. Diyet

Halk bilimi dikkatsiz diyetin ülser nedeni olabileceğini belirtmiştir. Belirli gıdalar, içecekler ve baharatlar dispepsi nedeni olsa da, PÜ'ye neden olan, PÜ'nün aktif kalmasını sağlayan veya PÜ'yü tekrar aktifleştiren belirli gıdalar olduğunu dair ikna edici bir veri yoktur. Bununla birlikte, diyetin PÜ patogenezini etkilediğine dair bazı veriler mevcut.

- Diyet faktörleri, ülser hastalığının bazı bölgesel farklılıklarını açıklamak için ileri sürülmüştür, muhtemelen bazı gıdaların saklanmasıyla ortaya çıkan veya koruyucu maddelerden kaynaklanan toksinlere bağlıdır. DÜ'nün, Hindistanın buğday yiyen kuzey bölgeleri ile karşılaştırıldığında pirinç yiyen güney bölgelerinde çok daha yaygın olduğu rapor edilmiştir [55]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, taze öğütülmüş pirinç ve öğütülmemiş pirincin alkol gibi zararlı maddelere karşı koruyucu iken, depolanmış pirinç kepeği ve yağı mukozal hasarı şiddetlenir [56]. Benzer bir şekilde, rafine edilmemiş

buğday veya buğday kepeği hasara karşı koruyucuyken oysa rafine buğday ve buğday tohumu koruyucu değildi. Güney Afrika'da, evde dövülmüş mısırın başlıca diyet olduğu yerler ile kentsel alanlar karşılaştırıldığında DÜ'nün kırsal alanlarda çok nadir olduğu rapor edilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, evde dövülmüş mısırın DÜ'ye karşı koruma sağladığı oysa ticari üretilen mısırın sağlamadığı saptanmıştır [57]. Hayvan modellerinin insan hastalıkları ile alakalı olup olmadığı spekülasyon olabilir, bu teoriler doğrudan insan çalışmalarında test edilmemiştir. Diğer diyet faktörleri de koruyucu olabilir. Bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DÜ hastaları tarafından acı biber tüketimi çok daha düşük bulundu. Hasarlara karşı acı biber, muhtemelen mukozal adaptasyonu etkinleştirerek koruma sağlıyor [58].

- Esansiyel yağ asitlerinin alım azlığı muhtemelen mukozal prostanoidlerin tükenmesi sonucunda DÜ için patojenik faktör olarak ileri sürülmüştür [59]. Ayrıca, diyet ile alınan çoklu doymamış yağ asitlerindeki artış *H. pylori*ye karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür. Bu hipotezleri destekleyen kanıtlar zayıf kalmaktadır. Bir çalışmada PÜ ve *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda çoklu doymamış yağ asitleri içeren diyet etkileri plasebo ile karşılaştırılmış [60]. Yağ asitlerinin hem *H. pylori*'nin mide kolonizasyonu hem de antral prostaglandin seviyeleri üzerine hiçbir etkisi saptanmamış. Benzer şekilde, 47.806 kişilik erkeklerden oluşan prospektif kohort bir çalışmada, yağ alımının miktarı veya türü ile DÜ riski arasında bir ilişki bulunamamış [61]. Ancak, meyve ve sebzelerin, lifli gıdaların ve A vitamini yüksek tüketimi ülser hastalığı riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir.

- Kahve asit salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarır ve bir çok kişide genellikle artmış özefajial reflü sonucu dispepsi oluşturur. Sadece kafein sorumlu değildir çünkü kafeinsizleştirme kahvenin bu etkilerini azaltmamaktadır. Artan kahve tüketimi yüksek *H. pylori* enfeksiyon oranı ile ilişkili olmasına rağmen; kahve tüketiminin ülser hastalığı için bir risk faktörü olduğuna dair bir kanıt yoktur [47, 62]. Bir seride, kahve kontroller ile karşılaştırıldığında non-ülser dispepsisi olan bireylerde dispepsiyi arttırmış ancak DÜ'yü olanlarda arttırmamış [63].

- Klinik deneyimler gıda intoleransının DÜ'yü ve diğer asit peptik bozuklukları ve fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu olan hastalarda sık olduğunu göstermektedir. Bu belirtiler gıdalardaki maddelere karşı hassasiyeti yansıtmaktadır, ülser oluşumu ile doğrudan ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Gıda İntoleransı genel popülasyonda yaygın ve çok değişkendir.

- Genellikle geçmişte tavsiye edilmesine rağmen, yumaşak diyet gibi diyet manipülasyonlarının iyileşmeyi artırdığına dair hiçbir kanıt yoktur [64]. Küçük öğünlerin daha az mide distansiyonuna neden olduğu esasına göre sık beslenme aynı düzeyde asit salgılanmasına neden olur. Uyku zamanı atıştırmalar gece asit salgılanmasını uyarır.

2.2.2.1.7. Mevsimsel faktörler

Çalışmalar ülser hastalığı insidansı üzerinde mevsimsel bir etki olduğunu göstermiştir. Ancak, altta yatan patofizyolojik mekanizmalar bilinmemektedir.

2.3. Klinik bulgular ve tanı

PÜ dispeptik yakınma, kanama ya da perforasyon gibi komplikasyonlar veya diğer gastrointestinal semptomlar ile presente olabilir veya asemptomatik olabilir.

2.3.1. Klinik bulgular

2.3.1.1. Dispepsi

Üst abdominal ağrı ya da rahatsızlık hissi PÜ olan hastalarda en belirgin semptomdur. Endoskopik tanı almış ülserli hastaların yaklaşık yüzde 80'inde epigastrik ağrı var [65]. Bazen rahatsızlık hissi hipokondriyumda, sağ veya sol üst kadranda lokalizedir. Ağrı sırta vurabilir ama sırt ağrısı temel semptom olarak atipiktir. Tedavi edilmeyen hastalarda haftalarca veya aylarca semptomsuz periodu takiben birkaç hafta içinde semptomlar oluşabilir. DÜ ağrısı klasik olarak yemek tamponizasyonu yokluğunda yemekten iki ila beş saat sonra asit salgılanmasına bağlı ve geceleri (yaklaşık ÖS:11 ve ÖÖ:2 saatleri arasında) asit salgılanmasının sirkadiyen stimülasyonu maksimum olduğunda oluşur [66]. PÜ'lü ve özellikle pilor kanalı ülseri olan hastaların visseral duyarlılık ve gastroduodenal dismotilite nedeniyle gıda ile provake olan belirtileri olabilir. Bu belirtiler, yemek yeme ile kötüleşen epigastrik ağrı, yemek sonrası geğirme ve epigastrik dolgunluk hissi, erken doyma, yağlı gıda intoleransı, mide bulantısı ve ara sıra kusma şeklindedir.

2.3.1.2. Asemptomatik

PÜ hastalarının yaklaşık yüzde 70'i asemptomatiktir [67]. Sessiz PÜ olan hastalar daha sonra ülserle bağı gelişen komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilir. PÜ kanaması olan hastaların yaklaşık yüzde 43-87'i dispepsi olmadan ya da başka bir gastrointestinal semptom olmadan presente oluyor [68-70]. Yaşlı yetişkinlerin ve NSAİİ kullanan bireylerin asemptomatik olması daha muhtemeldir ve daha sonra ülser komplikasyonları ile presente olmaktadır.

2.3.1.3. Ülser komplikasyonları

Komplikasyonlar yeni ülser semptomları veya semptomlarda değişiklik veya tipik semptomların yokluğu şeklinde ortaya çıkabilir.

- **Kanama**

PÜ kanaması olan hastalar bulantı, hematemez (ya kırmızı kan ya da kahve telvesi şeklinde) veya melena (siyah, katran dışkı) şeklinde belirti verebilir. Nadir durumlarda hastalarda masif kanama olabilir ve hematokezya (dışkıda kırmızı veya vişne çürüğü) ve ortostatik hipotansiyon şeklinde belirti verirler.

- **Gastrik çıkış obstrüksiyonu**

Pilor kanalı veya duodenumda bulunan ülserler mide çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir. Mide retansiyon belirtileri erken doyma, şişkinlik, sindirim güçlüğü, anoreksi, mide bulantısı, kusma, yemekten kısa bir süre sonra epigastrik ağrı ve kilo kaybıdır.

- **Penetrasyon ve fistülizasyon**

PÜ'ler perforasyon veya periton boşluğuna kaçak olmadan barsak duvarından dışa doğru penetre olabilir. Penetre ülseri olan hastalar komşu yapıların semptomatik tutulumu nedeniyle sıklıkla belirtilerde değişiklik ile başvururlar. Ağrı tipik olarak, uzun süreli olmakla beraber daha yoğun hale gelir ve sık sık alt torakal veya üst lomber bölgede hissedilir. Posterior penetran ülseri olan hastalarda klasik olarak tipik belirsiz visseral rahatsızlıktan yiyecek ve antiasitlerle rahatlamayan, daha lokalize, şiddetli ve sırtta hissedilen ağrı şeklinde semptomlarda değişiklik olur. Semptom paternindeki bu değişim yavaş yavaş veya ani olabilir. Gastrokolik veya duodenokolik fistüller, ağız kokusu, fekaloid kusma, potprandial diare, dispepsi ve kilo kaybı ile kendini gösterebilir. Diğer nadir komplikasyonlar perivisseral abse ve kanamaya yol açabilen damar yapılarına erozyondur (örneğin, aortoenterik fistül veya sistik artere erozyon). PÜ'nün nadir safra yolları komplikasyonları; koledokoduodenal fistül, ekstrahepatik safra yolu tıkanıklığı

veya hemobiliayı içeren safra yolları erozyonudur [71]. Pankreatik kanal içine fistülizasyon penetre olan duodenum ülserlerinde bildirilmiştir [72]. Hafif hiperamilazemi, mide veya duodenum ülserlerinin posterior penetrasyonu ile gelişebilir ancak klinik pankreatit nadirdir.

- **Perforasyon**

Ülser perforasyonu; aniden, şiddetli, yaygın karın ağrısı gelişen hastalarda şüphelenilmelidir. PÜH olan hastaların yüzde 2-10'unda perforasyon komplikasyonu gelişmektedir [73]. PÜH nedeniyle perforasyon gelişenlerde duodenal, antral ülserler ve mide ülserleri sırasıyla yüzde 60, 20 ve 20'sini oluşturuyor [74, 75].

2.3.1.4. Eşlik eden semptomlar

PÜ'ler sıklıkla gastroözofageal reflü ile ilişkilidir. 33 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede endoskopik tanı almış PÜH olan hastaların, retrosternal yanma veya asit regürjitasyonu ortalama prevalansı yüzde 46 saptanmış [65].

2.3.2. Laboratuvar bulguları

PÜ'yü olan hastaların çoğunda normal tam kan sayımı mevcut. Ancak, hastalarda gastrointestinal kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi olabilir.

2.3.3. Tanı

PÜH'ten dispepsi öyküsü olan hastalarda, özellikle NSAİİ kullanımı veya H. pylori enfeksiyonu öyküsü olduğunda şüphelenilmektedir. Kontrastlı görüntüleme PÜH teşhisi için gerekli olmasa da yapıldığı takdirde tanının destekleyici olabilir. PÜH'ün tanısı kesin olarak üst endoskopide ülserin direkt olarak görülmesiyle konur. Ancak, kontrastlı görüntüleme yapılmış olan hastalarda kesin tanı gerekliliği klinik hastalığa bağlıdır. Radyolojik olarak tanımlanan benign görünümlü DÜ'yü olan hastalarda ve alarm özellikleri yokluğunda (Tablo 2), endoskopi tanıyı doğrulamak için gerekli değildir. Buna karşılık, radyolojik görüntülemelerde GÜ tanısı alan tüm hastalara üst endoskopi yapılmalıdır. Ancak, üst endoskopi alarm özelliklerinin yokluğunda tedaviden sonra 12 hafta ertelenebilir [76].

2.3.3.1. Üst endoskopi

Üst endoskopide, iyi huylu mide ve duodenum ülserleri; düz bir zeminde, pürüzsüz, düzenli, yuvarlak kenara sahip, ülser tabanı genellikle eksuda ile doludur. Endoskopi PÜH için en doğru tanı yöntemidir. Gastroduodenal lezyonların saptanmasında üst endoskopi duyarlılığı yaklaşık yüzde 90'dır ancak ülserin yerine göre ve endoskopistin deneyimine göre değişir.

Ülserin malign olabileceğini düşündüren bazı endoskopik özellikleri şunlardır:

- Ülsere kitle lümenine çıkıntı yapmışsa
- Ülser kraterini çevreleyen kıvrımların nodüler, şişkin, kaynaşmış veya ülser kenarında kısa sonlanması
- Sarkık, düzensiz veya kalınlaşmış ülser kenarı

Malign özelliklere sahip tüm ülserlerden biyopsi alınmalıdır. Benign görünümlü duodenum ülserlerinden rutin biyopsi önerilmez çünkü malign olma olasılıkları düşüktür. Crohn hastalığının duodenum tutulumu şüphesi olduğunda duodenum ülserinden biyopsi endikasyonu vardır. Biyopsi alınabiliyorsa ülserin dört kadranından alınmalıdır [77]. Malignite açısından şüpheli endoskopik özellikler, ülser kenarlarında nodülarite, ülseri çevreleyen dokuda infiltrasyon veya ülser kenarında kümeli görünüm varsa; jumbo forseps kullanılarak ülser kenarlarından daha geniş örnekleme ile biyopsi alınmalıdır. Sitolojinin tanıya katkısı azdır ve rutin olarak önerilmez. Bununla birlikte, benign görünümlü mide ülserlerinde biyopsi kararı tartışmalıdır ve bireysel olmalıdır. Örneğin, ABD'de NSAİİ kullanan genç bireylerde ortaya çıkan küçük antral ülserlerden biyopsi gerekli değildir. Mide kanseri insidansının yüksek olduğu dünyanın diğer bölgelerinde tüm mide ülserlerinden biyopsi almak mantıklı olabilir. Genellikle benign görünümlü mide ülserleri, malignite barındırabileceğinden üst endoskopi endeksine göre biyopsi yapılmalıdır; diğer uzmanlar hastanın öyküsü ve demografik özellikleri mide kanser riskini düşük gösterdiği durumlarda mide ülserlerinden biyopsi önermemektedir (örneğin, NSAİİ kullanım öyküsü olan ve yüzeysel düzgün antral ülserli genç hasta) [77].

2.3.3.2. Görüntüleme

Endoskopinin yaygınlaşması, hastanın aldığı radyasyon miktarını sınırlama ve radyografinin H. pylori testi ve histopatoloji için biyopsi alamama gibi doğasında olan sınırlamalar nedeniyle baryumlu grafi nadiren PÜH tanısı için kullanılır. Baryumlu grafide azalan uzmanlık birçok kurumda aynı zamanda bir endişe kaynağıdır. Baryumlu

grafide ülser nişi genellikle yuvarlak ya da ovaldir ve pürüzsüz bir ödem tümseği tarafından çevrili olabilir [78, 79]. Mide ülserlerinde kratere doğru yayılan kıvrımlar ve spazm, ödem ve skara sekonder deformiteler sekonder değişikliklerdir. Duodenum ülserlerinde üst veya alt fornikslerin düzleşmesinin kanıtı olan duodenal bulbus deformitesi, pilor kanalının ekzantritisitesi, psödodivertikül veya bulbusun tabanındaki girintilerin abartılı dışa genişlemesi sekonder belirtilerdir [79]. Baryumlu grafinin duyarlılığı ülser konumu ve boyutuna, tekniğe, üst gastrointestinal radyografi uzmanının olmasına bağlıdır. DÜ'ler çift kontrast, sıkıştırma veya hipotonik duodenografi işlemleri ile yaklaşık yüzde 80 tespit edilebilir [78, 79]. Ancak, çapı 0.5 cm'den küçük olan yüzeysel lezyonlar ve deforme duodenal bulbus veya ödemli mukoza kıvrımları komşuluğunda olanlar gözden kaçabilir. Yanlış pozitif sonuçlar baryum kıvrımlar arasında sıkıştığı zaman ortaya çıkabilir.

2.3.4. Etiyolojinin tespiti

2.3.4.1. H. pylori tanısı için testler

PÜH tanısı alan tüm hastalara H. pylori enfeksiyonu için test yapılmalıdır.

- Akut üst gastrointestinal kanama olmayan, üst endoskopi ile PÜ tanısı alan hastalara endoskopik mide biyopsisi yapılmalıdır. Biyopsi üreaz testi, antibiyotik veya bir PPI almayan hastalarda yapılabilir. H. pylori enfeksiyonu tanısı için diğer seçenekler üre nefes testi ve dışkıda antijen testleridir.

- Akut gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda, kanama kontrol altına alındıktan sonra yapılabilirse üre nefes testi yapılmalıdır. Akut kanama nedeniyle hospitalize hastalarda üre nefes testi hassas gibi görünmektedir, H. pylori pozitif hastaları yüzde 86 oranında tespit etmektedir [80]. Ancak, üre nefes testi mümkün olduğunca hospitalizasyon sırasında erken yapılmalıdır, duyarlılığı antisekretuar tedavinin artan süresi ile azalmaktadır. Gaitada kan mevcut olduğu zaman, kan bileşenleri ile çapraz reaktiviteden dolayı gaita H.pylori antijen testi özgüllüğü düşüktür. Üre nefes testi temin edilemediği veya mümkün olmadığı durumlarda, seroloji kullanılabilir. Test pozitif olan hastalara hastaneden ayrılmadan önce tedavi başlanmalıdır. İlk test özellikle aktif gastrointestinal kanama varlığında yapıldı ise ve ülser hastalığı için (örn NSAİİ kullanımı) bir neden olmaması durumunda seronegatif olan hastalarda H. pylori testi dört hafta içinde yapılmalıdır.

• H. pylori tedavisi verilen hastalarda, tedavinin tamamlanmasından en az dört hafta sonra enfeksiyon eradikasyonu teyit edilmelidir [81]. Kür sağlanması tekrarlayan ülserasyon ve kanamayı önlemek için en iyi yoldur.

2.3.4.2. NSAİİ kullanımının değerlendirilmesi

NSAİİ kullanım öyküsü sorgulanmalıdır. İdrar salisilat düzeyleri, düşük doz aspirin kullanımı veya diğer yaygın kullanılan NSAİİ tespiti için yararlı değildir. Bireysel kullanılan ajanların test edilmesi mümkündür ama maliyet ile sınırlıdır.

2.3.4.3. Ek değerlendirme

H. pylori ve NSAİİ kullanımı dışlandığında PÜH'ün diğer nedenleri düşünülmelidir (Tablo 3) (örneğin, olağandışı yerlerde [duodenum ikinci kısmı ve proksimal jejunum] ve aynı anda birden çok ülseri olan hastalarda gastrinoma). Net etyolojisi olmayan mide ülseri olan hastalarda, medikal tedavi başladıktan 12 hafta sonra bir üst endoskopi yapılabilir (ülser devam ediyorsa biyopsi alınmalı). Bu üst endoskopi neoplastik, infiltratif veya enfeksiyöz ülser nedenlerini dışlamak için ülserden ek biyopsi için olanak sağlar.

Tablo 3: Görünürde H. pylori negatif, NSAİİ negatif ülserlere yaklaşım

Etyolojik faktör	Eylem
Sigara içme	▪ Dikkatli anamnez
Komorbid hastalıklar	▪ Klinik değerlendirme
Testlerde saptanamayan H.pilori	▪ H. pylori için en az iki test uygulayın ▪ Test yapıldığında hastanın PPI, antibiyotik, bizmut almadığından emin olun ▪ İzole duodenal kolonizasyonu tespit etmek için dört duodenal mukoza biyopsisi almayı düşünün
NSAİİ, aspirin, diğer potansiyel ülserojen ilaçlar	▪ Dikkatli anamnez ▪ Gizli aspirin / NSAİİ kullanımını dışlamak için idrar salisilat düzeyi bakmayı veya trombosit fonksiyon testi uygulamayı düşünün
Neoplazi, enfeksiyon, infiltratif hastalıklar	▪ Ülserden ve çevresindeki mukozadan duodenum dahil olmak üzere biyopsi alın
Asit hipersekresyonu	▪ PPI almıyorken açlık serum gastrin düzeyini ölçün ▪ Bazal asit düzeyini ölçün ▪ Normal açlık serum gastrin düzeyleri olan hastalarda sekretin stimülasyonu sonrası açlık serum gastrin düzeylerini ölçmeyi düşünün
İskemik mekanizmalar	▪ Crack kokain ve metamfetamin kullanımını dışlayın

H. pylori: Helicobacter pylori; NSAİİ: steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç; PPI: proton pompa inhibitörü.

Adapted from: Gisbert JP, Calvet X. Review article: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease.

Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:791.

2.3.5. Ayırıcı tanı

PÜH ayırıcı tanısı diğer dispepsi nedenlerinden oluşur ve çölyak hastalığı, gastrik kanser, kronik pankreas iltihabı, safra hastalığı ve ilaca bağlı dispepsiyi içerir.

2.4. Peptik ülser hastalığı yönetimi

PÜH'ü olan hastaların yönetimi etyolojiye, ülser özelliklerine ve beklenen doğal seyrine dayanmaktadır.

2.4.1. Başlangıç yönetimi

2.4.1.1. H. pylori eradikasyonu

PÜ'yü olan tüm hastalara H. pylori infeksiyonu için test yapılmalı ve pozitif olan hastalar tedavi edilmelidir. H. pylori tedavisi alan hastalarda, enfeksiyon eradikasyonu tedavinin tamamlanmasından dört hafta sonra teyit edilmelidir. PÜH olan hastalarda H. pylori eradikasyonu duodenum ve mide ülseri olan hastalarda daha yüksek iyileşme oranları ile ilişkilidir. PÜH olan 2102 hastayı içeren 24 randomize çalışmanın meta-analizi; mide ve duodenum ülserleri için 12 aylık ülser remisyon oranları, inatçı enfeksiyonu olanlar ile karşılaştırıldığında başarılı H. pylori eradikasyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla , yüzde 61 ve 65 karşı yüzde 97 ve 98) [82]. Buna ek olarak, H. pylori eradikasyonu, mide ülseri ve DÜ'yü olan idame antisekretuar tedavi almayan hastalarda daha düşük ülser nüks oranları ile ilişkili bulunmuştur [83].

2.4.1.2. Kusurlu görülen ya da katkıda bulunan faktörlerin uzaklaştırılması

PÜ'yü olan hastaların NSAİİ kullanımından kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Katkıda bulunan faktörlerin (örneğin, tıbbi komorbiditeler, kötü beslenme durumu, iskemi) ele alınması ve tedavi edilmesi gerekir. Belirli yiyeceklerin PÜH riskinde artış ile ilişkili olduğuna dair ikna edici bir veri olmamakla birlikte, hastalar dispeptik semptomları arttıran yiyeceklerden kaçınmalıdır. Sigarayı bırakmanın birçok faydası göz önüne

alındığında, hastalara sigarayı bırakmaları ve alkol alımının günde bir alkollü içeceklerle sınırlandırması tavsiye edilmelidir [84].

2.4.1.3. Antisekretuar tedavi

PÜ'yü olan tüm hastalar ülser iyileşmesini kolaylaştırmak amacıyla antisekretuar tedavi almalıdır (Tablo 4).

Tablo 3: Asit ile ilişkili hastalıkların tedavisinde PPI dozları için öneriler

İlaç	Doz (Yetişkin), oral
Gastroduodenal ülser aktif ve idame tedavisi *	
Dexlansoprazole	30-60 mg
Esomeprazole	20-40 mg
Lansoprazol	15-30 mg
Omeprazol	20-40 mg
Pantoprazol	20-40 mg
Rabeprazole	20 mg
Hepsi günlük kahvaltıdan önce uygulanır	
NSAİİ kaynaklı ülserlerden primer ve sekonder korunma	
Yukarıdaki tüm PPI'lar	
Erozif veya non-erozif gastroözofageal reflü hastalığı tedavisi	
Dexlansoprazole	30 mg günlük ya da 30 mg günde iki kez
Esomeprazole	20 ya da 40 mg günlük
Lansoprazol	30 mg günlük ya da 30 mg günde iki kez
Omeprazole	20-40 mg günlük ya da 20 mg günde iki kez
Pantoprazol	40 mg günlük ya da 40 mg günde iki kez
rabeprazole	20 mg günlük ya da 20 mg günde iki kez
Hepsi kahvaltıdan önce günlük uygulanır, İkinci doz gerekirse akşam yemeği öncesinde verilmelidir ¶	
PPI: proton pompa inhibitörü; NSAİİ: steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç.	
* Genel bir kural olarak, aktif duodenal ülser dört hafta ve gastrik ülser ise sekiz hafta boyunca tedavi edilmelidir.	
¶ Yemekler parietal hücre uyarımını arttırmak için ideal protein içermelidir.	

Adapted from: Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. Gastroenterology 2000; 118:S9.

2.4.1.3.1. Tedavi seçimi ve süresi

Antisekretuar tedavinin seçimi ve süresi ülser özelliklerine, rekürren PÜH için risk faktörlerine (örneğin, devam eden NSAİİ kullanımı, H. pylori eradikasyonunda başarısızlık) ve ülser komplikasyonlarının varlığına (örneğin, kanama, gastrik çıkış obstrüksiyonu, ülser penetrasyonu, perforasyon) göre değişir [85].

• H. pilori pozitif ülser

• Komplikasyonsuz DÜ'yü olan hastalarda H. pylori tedavisi için PPI ile antibiyotik rejimi birlikte 10 ila 14 gün süre verilir, iyileşmeyi teşvik etmek için yeterli olup tedavi sonrasında asemptomatik olduğu sürece ilave antisekretuar tedavi gerekli değildir. Asit süpresyon tedavisi verilmeden H. pylori eradikasyon tedavisi ile duodenal ülserlerin yüzde > 90 iyileşir [86, 87].

• Komplike DÜ'yü ve mide ülseri olan hastalarda, antisekretuar tedavi PPI kombinasyonu ile birlikte sırasıyla 4 ile 8 hafta ve 8 ile 12 hafta önerilmektedir. Mide ülseri olan hastalarda, ülser iyileşmesi üst endoskopi ile teyit edildikten sonra antisekretuar tedavi kesilmelidir.

• H. pylori enfeksiyon kürü eradikasyon tedavisinin tamamlanmasından dört hafta sonra teyit edilmelidir.

• NSAİİ kaynaklı ülser

NSAİİ ilişkili ülseri olan hastalar PPI ile en az sekiz hafta tedavi edilmelidir (Tablo 4). NSAİİ veya aspirin kullanması gereken PÜ'lü hastalarda PPI ile antisekretuar tedavi ülser komplikasyon veya nüks riskini azaltmak için düşünülmelidir [88].

• H. pilori ve NSAİİ ilişkili olmayan ülserler

NSAİİ kullanımıyla ilişkili olmayan H. pylori-negatif ülserleri olan hastalarda, ülser konumu (gastrik ya da duodenal) ile komplikasyonlara göre dört ila sekiz hafta PPI tedavisi önerilmektedir. Bu ülserlerin doğal seyri belirsiz olsa da, H. pylori testi yeterliliğinin gözden geçirilmesi ve NSAİİ kullanım öyküsünün değerlendirilmesi amacıyla hastanın geçmişinin gözden geçirilmesi önemlidir. Bu ülserlerin doğal seyrine ilişkin sınırlı veri; iyileşmelerinin daha zor ve nüks oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. NSAİİ kullanımı ve H. pylori yokluğunda, PPI ile asit süpresyon tedavisine uzun süre devam edilmelidir [89].

2.4.1.3.2. Etkinlik

• PPI'lar ile H2RA'lar karşılaştırıldığında PPI'lar ile NSAİİ ilişkili ülserler daha etkili bir şekilde iyileşmektedir ve bu nedenle özellikle NSAİİ devam edenlerde, NSAİİ ile ilişkili ülserlerin tedavisinde antisekretuar ilaç olarak tercih edilmektedirler. NSAİİ ile ilişkili ülseri olan 541 hasta içeren prospektif bir çalışmada, omeprazol (40 veya 20 mg) veya ranitidin (150 mg günde iki kez) ile tedavi edilen hastalarda, sekiz haftada ülser iyileşme oranları H2RA ile karşılaştırıldığında omeprazol ile tedavi edilen hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(sırasıyla yüzde 79, 80, ve 63) [90].

- PPI ile H2RA kombinasyonu iyileşmeyi arttırmadan maliyeti artırır.
- PPI'lar ile daha hızlı ve daha yüksek bir oranda ülser iyileştiğinden, antasitler ve sukralfat ile DÜ iyileşmesine rağmen rutin PÜ tedavisinde önerilmezler.

2.4.2. İlk tedavi sonrası endoskopi

2.4.2.1. Duodenal ülser

DÜ'yü olan hastalarda malignite riskinin düşüklüğü göz önüne alınarak, ilk tedaviden sonra tekrar bir üst endoskopi rutin semptomlar devam etmedikçe ya da tekrarlamadığı sürece tavsiye edilmez. Bu gibi durumlarda, üst endoskopi refrakter PÜ'yü ve non-peptik nedenlere bağlı ülserleri ekarte etmek için kullanılır.

2.4.2.2. Mide ülserleri

Mide ülseri olan hastalarda endoskopiye tekrarlama kararı bireyselleştirilmelidir. GÜ hastalarında 12 haftalık antisekretuar tedavi sonrasında ve aşağıdakilerden herhangi biri varlığında kontrol endoskopi (ülser mevcut ise biyopsi ile) yapılması önerilmelidir:

- Medikal tedaviye rağmen semptomların devam etmesi
- Belirsiz etyoloji
- Dev ülser (> 2 cm)
- Üst endoskopi endeksine göre biyopsi yapılmamış veya yetersiz örnekleme durumunda (malign gastrik ülser endoskopik özellikleri varsa, ülserin dört kadranından ve jumbo forseps ile kenarlardan alınan ek biyopsi ile biyopsilerin toplamı <4)
- Ülser üst endoskopi endeksinde malignite açısından şüpheli ise (kitle lezyonu, yüksek düzensiz ülser kenarları veya anormal komşu mukozal kıvrımlar)

- İlk endoskopi kanama nedeniyle gerçekleştirilmişse
- Mide kanseri risk faktörleri varlığı (örneğin, yaş > 50 yıl, H. pylori, mide kanser sıklığının yüksek olduğu bir bölgeden gelen göçmenler [örneğin, Japonya, Kore, Tayvan, Kosta Rika], mide kanseri aile öyküsü, gastrik atrofi, adenom, displazi, intestinal metaplazi)

NSAİİ kullanımına bağlı küçük benign görünümlü antral mide ülserleri olan hastaların takibinde; mide kanseri için risk faktörü taşıyorsa, yeterince biyopsi alınmış ve displazi ya da malignite bulgusu yok ise bir üst endoskopi yapılmamalıdır. Kontrol endoskopi yapılması gereken PÜ hastalarını belirlemek için sınırlı prospektif sonuç verisi bulunmaktadır. Öneriler Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği 2010 kılavuzuyla uyumludur. Endoskopide, görünümü iyi huylu mide ülseri olanlarda takipte mide kanser insidansı yüzde 0.8 ile 4,3 arasında değişmektedir. GÜ'yü olan bir hastanın endoskopik takibinin arkasındaki mantık, semptomların yokluğunun maligniteyi güvenilir bir şekilde dışlayamaması ve takip endoskopinin erken evrede mide kanserli hastaları tespit edebileceğidir [91, 92]. Bununla birlikte, endoskopik takibin kost efektif olup olmadığı ya da sağkalımı artırdığı belli değildir.

2.4.3. Refrakter ülserler

Refrakter PÜ; endoskopide çapı 5 mm 'den daha büyük, bir PPI ile 12 haftalık tedaviden sonra iyileşmeyen ülser olarak tanımlanır. Ülserler yaklaşık olarak yüzde 5 ile 10 oranında PPI başlangıç tedavisine dirençli bulunmaktadır.

2.4.4. İdame tedavi

Bir PPI ile idame antisekretuar tedaviye PÜH olan hastaların yüksek riskli alt gruplarında devam edilmelidir (Tablo 4) [93-98].

- Dev (> 2 cm) ülser ve yaş > 50 yıl veya birden fazla komorbidite varlığı
- H. pylori negatif, NSAİİ negatif ülser hastalığı
- Refrakter PÜ
- H. pylori eradikasyonunda başarısızlık
- Sık tekrarlayan PÜ (> 2 yılda belgelenmiş rekürrens)
- Devamlı NSAİİ kullanımı

2.4.5. Hamilelik ve emzirme döneminde tedavi

PÜH hamile bir kadında teşhis edildiğinde tedavinin odak noktası genellikle PPI ile asit süpresyonudur. H. pylori varsa antimikrobiyal tedavi genellikle doğum sonrasına kadar ertelenir. Ancak, H. pylorinin gebelikte hiperemezis gravidarum dahil şiddetli bulantı, kusmaya neden olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır [99, 100]. Böylece, endikasyon varsa H. pylori tedavisi gebelikte düşünülebilir. Güvenilir çalışmaların bir meta-analizinde gebelerde PPI kullanımının anlamlı olumsuz sonuçları olmadığını göstermiştir [101]. Gebelikte klinik çalışmalara dayalı mevcut kanıtlar omeprazol ve pantoprazol gibi eski PPI'ların güvenli olduklarını desteklemektedir, yeni PPI'lar ile ilgili mevcut veriler çok az miktarda mevcuttur. Benzer şekilde, sınırlı sayıda veri omeprazol ve pantoprazolün, düşük düzeyde sütte atılımı olduğunu göstermektedir.

2.4.6. Hastalık seyri

PÜH'ün yüzde 60'ı kendiliğinden iyileşir fakat H. pylori eradikasyonu ile ülser iyileşme oranları yüzde 90'nın üzerindedir [18, 82, 102-104]. Hatta devamlı PPI kullanımını ile H. pylorinin başarılı eradike olup olmamasına bağlı olarak PÜ ilk yıl içinde yaklaşık yüzde 5 ile 30 oranında tekrarlayabilir [105, 106]. Ülserlerin yaklaşık yüzde 5 ile 10'u bir PPI ile antisekretuar tedaviye dirençlidir. Kronik PÜH olan hastalarda komplikasyon riski yılda yüzde 2 ile 3 oranındadır.

2.4. D Vitamini

1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) ya da kalsitriol, vitamin D'den (VD) türetilen serum kalsiyum ve fosforun yeterli düzeyde korunmasında önemli bir rol oynayan steroid hormondur [107]. VD'nin iki ana prekürsörü D3 vitamini (kolekalsiferol) ve vitamin D2'dir (ergokalsiferol). VD öncüleri; güneşe maruz kalma sonucu 7-dehidrokolekalsiferoldan (7-DHKK) deride oluşan (D3) ve diyetle alınan (D2) karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye (25 (OH) D) (kalsidiol) dönüşür. Serum ölçülebilir 25 (OH) D'nin 95%'den fazlasının tipik hali 25 (OH) D3 iken 25 (OH) D2 sadece VD alan hastalarda ölçülebilir konsantrasyonlara ulaşır [108]. 25-hidroksilaz CYP2R1 tarafından sentezlenen, aktif olmayan, vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ile bir kompleks olarak kanda taşınan kalsidiol proksimal nefronlara megalin aracılıklı endositoz ile alınarak ve daha sonra 1 α -hidroksilaz CYP27B1 enzimi ile hidroksile edilerek böbreklerde 1,25

(OH) 2D'ye dönüştürülür [108, 109]. Böbreklerde paratiroid hormonu (PTH), kalsiyum ve fosfor plazma düzeyleri tarafından üretimi kontrol edilen 1,25 (OH) 2D; kalsiyumun bağırsaklardan transportu, kemik metabolizmasının düzenlenmesi, renal kalsiyum reabsorpsiyonunda artış, kan basıncının düzenlenmesi ve insülin salgılanması gibi sistemik endokrin olayları kontrol eder [107].

Diğer hücre tipleri aktif hormonu üretmek amacıyla bünyelerinde enzimlere sahiptir. Ekstrarenal 1,25 (OH) 2 D spesifik hücresel fonksiyonları yerine getirir. Proliferasyonun inhibisyonu, diferansiyasyonun teşvik edilmesi ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi ilk olarak bir otokrin / parakrin faktör olarak işlev görmektedir [107, 110]. 1 α -hidroksilaz proksimal nefron dışındaki en az on dokuda mevcuttur (Tablo 5), ancak ekstrarenal alanlarda regülasyonu çok farklı ve 1,25 (OH) 2D ile in situ gerçekleştirilen otokrin / parakrin fonksiyonlar ile uyumlu olarak gerçekleştirilir. Kalsitriolün sentezi ve katabolizması, henüz bilinmeyen mekanizmalar aracılığı ile spesifik hücresel eylemler için hormon seviyelerini optimize eden lokal faktörler, sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Bu hormon; steroid hormon reseptörü süper familyasının bir parçası olan D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla, hedef genin bir transkripsiyon faktörü şeklinde hareket ederek etkisini gerçekleştirir [109]. Mineral homeostasis içinde yer almayan dokulardaki VDR varlığı D hormonu tarafından kontrol edilen diğer fonksiyonların sayısız keşfine neden olmuştur (Tablo 6). Kalsitriolün büyümeyi önleme kabiliyeti ve bazı hücre tiplerinin farklılaşmasını teşvik etmesi; tümörlerin önlenmesinde, bağışıklık sistemi regülasyonunda ve diğer endokrin sistemlerinin modülasyonunda çok önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir. Bu durum son zamanlarda VD eksikliğinin kanser, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve şeker hastalığı ile ilişkili olduğunu saptayan gözlemsel çalışmalar ve bu hormonun otokrin ve / veya parakrin mekanizmalarla da bazı dokularda görev yapabileceğini gösteren çalışmalar ile gösterilmiştir [111, 112]. Neredeyse her yerde ekspresse edilen 24-hidroksilaz (CYP24A1) enzimi ile gerçekleştirilen 25 (OH) D ve 1,25 (OH) 2D katabolizması sonucunda biyolojik olarak aktif olmayan ve suda çözünür olan kalsitroik asit oluşur. 1,25 (OH)2D kendi katabolizmasını sağlayan 24-hidroksilaz sentezinin çok güçlü bir indükleyicisidir. Bu durum genin promoterinde vitamin D yanıt elemanlarının (VDRE) iki sekansının varlığı anlamına gelmektedir. Negatif geribildirim 1,25 (OH) 2D aşırı seviyelerinden korunma amaçlıdır. VD'nin en iyi bilinen etkisi kemik metabolizması üzerine iken; bugün bu hormonun diğer fonksiyonları olan otoimmün hastalıklar üzerinde potansiyel terapötik etkileri ile esas olarak bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde, sedef hastalığı ve

neoplazımların tedavisinde yararlı anti-proliferatif etkisi ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesindeki etkisi açık bir şekilde gösterilmiştir [113].

Tablo 4: İnsanlarda böbrek dışı 1,25 (OH) 2D üretim yerleri

Doku
Kolon
Dendritik hücreler
Endotel hücreleri
İnsan beyni
Meme
Pankreas adacıkları
Paratiroid bezleri
Plasenta, desidua
Prostat
Cilt, keratinositler

Tablo 5: D vitamini reseptörü doku dağılımı

Yağ dokusu	Aktive T hücreleri
Adrenal	Kalp kası
Kemik	Aort endotel hücreleri
Kemik iliği	Osteoblastlar
Beyin	Adacık hücresi
Meme bezi	Paratiroid hücreleri
Neoplastik hücreler	Parotid
Kondrositler	Hipofiz hücreleri
Kolon enterositleri	Plasenta
Yumurtalık hücreleri	Prostat hücreleri
Epididim	Retina
Saç folikülü	Cilt keratinositler
Bağırsak hücreleri	Mide
Distal renal hücreler	Testis
Karaciğer hücreleri	Timus
Akciğer hücreleri	Tiroid
Transföme B hücreleri	Uterus

2.4.1. D Vitamini Hormonal Sistemi

D hormonal sistemi; kemik metabolizması üzerindeki etkisini ve aktivitesini ve görev aldığı diğer birçok doku fonksiyonlarını regüle eden intrinsik mekanizmalar ile

modüle edilir. İlk düzenleme dolaşımdaki 1,25 (OH) 2D konsantrasyonunun yakın kontrolü ile gerçekleşir, üretimi vücut kalsiyumu ve diğer hormon gereksinimlerine göre modüle edilir ve aynı aktif bileşikler tarafından inhibe edilir. Diğer düzenleyici faktörler kanda transport, böbrek tübüllerinde yakalama, böbrek ve böbrek dışı 1 α -hidroksilaz aktivitesi ve spesifik reseptör ile etkileşimdir. VD sirküle olan metabolitlerinden, VDBP'ye yüksek bir afinite ile bağlanan özellikle 25 (OH) D plazma seviyeleri diğer metabolitlerden 20 kat daha yüksek bulunmaktadır. Bağlanmış bileşiklerin hedef hücrelere sınırlı erişimleri olduğundan bu durumun farmakokinetikleri üzerinde etkisi vardır ve hepatic metabolizmaya karşı duyarlılıkları azdır, bunun sonucu olarak ortalama sirkülasyon ömürleri artar [114]. VDBP; taşıyıcı ve kan konsantrasyonuna bağlı olarak VD metabolizmasının bir modülatörü olarak hareket eder, bu nedenle serbest hormonların konsantrasyonuna bağlı olarak hücrel katabolizmayı optimize eder ve / veya biyolojik aktivitesini düzenler ve VD toksik seviyelerinden dokuları korur. VDBP konsantrasyonu; hepatic hastalıklar, nefrotik sendrom ve malnütrisyonunda azalmaktadır. Bu durumlarda VD intoksikasyon riski yüksektir, öte yandan hamilelik ve östrojen tedavisi sırasında konsantrasyonu artmaktadır [110]. VDBP'ye bağlanan 25 (OH) D, 1 α -hidroksilaz içeren proksimal renal tübül fırça kenarlı hücrelere megalin aracılı endositoz yoluyla aktif transport ile taşınır. Megalin; böbrek tarafından filtrelenmiş kalsidiol-VDBP kompleksi reabsorbsiyonunu yapan, proksimal renal tübül hücrelerinin yüzeyinde yer alan protein kompleks grubunun(kubilin reseptörü ile ilişkili protein) bir parçasıdır. VDBP lizozomlarda (legumin) yıkılır ve 25 (OH) D hücre içi vitamin D bağlayıcı protein-3 (IDBP-3) ile 1 a-hidroksilaza yönlendirilir ya da aktif hormon konsantrasyonuna bağlı olarak VDBP ile tekrar bağlanacağı kana geri döner. Megalin seviyeleri, aktif hormon üretimi için bir pozitif kontrol mekanizması yoluyla 1,25 (OH) 2D tarafından artırılır. Renal 1 α -hidroksilaz regülasyonu, 1,25 (OH) 2D sınırlı düzgün konsantrasyonunu sağlar. 1 α -hidroksilaz CYP27B1 aktivitesi kalsiyum-fosfor-paratiroid hormonu güçlü aksı ile düzenlenir. Diyet kaynaklı kalsiyum; dolaylı olarak PTH düzeylerini değiştirerek, serum varyasyonları vasıtasıyla veya proksimal tübül hücreleri üzerindeki hareketiyle doğrudan enzimi düzenler. Öyle ki hipokalsemi 1 α -hidroksilazı uyarıcı etkisiyle dolaşımdaki hormonların seviyesini artırır [115]. Aynı zamanda fosfat diyet kısıtlamaları; kalsiyum ve PTH konsantrasyonundan bağımsız, muhtemelen enzim aktivitesi üzerinde fosfat regülasyonunun mediatörü olarak hareket ve / veya gen üzerinde kontrol yeteneğine sahip fosfatoninlerin etkisi aracılığıyla (fibroblast büyüme faktörü 23, kıvrık-bağlantılı protein 4, hücre dışı matriks fosfoglikoproteinleri) böbrek enzim aktivitesini artırır

[109]. Kalsitonin, GH ve IGF1 1α -hidroksilazın pozitif düzenleyicileri olarak kabul edilir. Kalsitriol; promoter gen aktivitesinin PTH aracılıklı uyarımının engellenmesi yoluyla, negatif bir feedback mekanizması olarak kendi dolaşım düzeylerini sınırlar. Klotho genin ürünü; 1,25 (OH) 2D tarafından indüklenir, ayrıca 1α hidroksilazın negatif regülatörü olarak kabul edilir [116]. Ekstrarenal dokularda 1α -hidroksilaz aktivitesini ve ekspresyonunu kontrol eden gen, böbrek içindeki regülasyonu sağlayan gen (kromozomal lokusu 12q13.1q13.3) ile aynı olmasına rağmen, ekstrarenal dokularda (Tablo 5) bulunan 1α -hidroksilazın düzenlenmesi renale kıyasla çok farklıdır. Lokal olarak üretilen 1,25 (OH) 2D tarafından gerçekleştirilen otokrin / parakrin fonksiyonlar ile sağlanır [109]. Spesifik hücresele eylemler için kalsitriol düzeylerini optimize eden sentez ve katabolizma, henüz tam olarak anlaşılammış mekanizmalarla; lokal faktörler, sitokinler ve büyüme faktörleri ile kontrol edilir. Özellikle, makrofajlarda 1α -hidroksilaz ekspresyonu lipopolisakkaritler, viral enfeksiyonlar ve interferon- γ (IFN- γ) tarafından aracılık edilen immün sinyaller tarafından belirgin bir şekilde stimüle edilir ve dendritik hücrelerde p38 MAPK ve aynı hücrelerin NF- κ B-bağımlı maturasyonu ile ilişkilidir [117]. 1,25 (OH) 2D lokal üretimini dolaşımdaki prekürsör düzeylerine bağlıdır (VD eksikliği ve otoimmün hastalıklar / neoplazmlar arasındaki potansiyel ilişkiyi açıklayan koşul), renal enzim için meydana gelen 1,25 (OH) 2D'nin aracılık ettiği bir negatif feedbacke maruz kalmaz ve aktif hormonun dolaşımdaki konsantrasyonu artmaz. Son veriler, T-hücrelerinin de 1,25 (OH) 2D üretiminden sorumlu enzimleri eksprese ettiğini göstermektedir [118]. 1,25 (OH) 2D'nin hedef organlarda nükleer reseptöre ve/veya bir plazma membran reseptörüne bağlanması sonucunda, genetik transkripsiyonu düzenleme yoluyla (genomik eylem) uygun biyolojik cevap yeteneği oluşur ya da plazma zarına yakın ya da üzerinde hızlı bir şekilde çeşitli iletim sinyalleri aktif hale getirilir (hızlı non-genomik eylem) [119]. Kalsitriol, en önemli gen düzenleyicilerinden biridir ve etkisi yüksek afiniteli reseptör olan VDR'ye bağlanmasına bağlıdır. VDR, hücrelerin genetik ekspresyonunu modüle eden [120] ve birçok dokuda mevcut olan (Tablo 6) steroid hormon nükleer reseptörleri süper familyasına aittir. 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 [109].

VDR; RNA polimeraz II ile gerçekleştirilen mRNA'nın DNA'dan transkripsiyonunu düzenler, mRNA sitoplazmada hareket ederek protein sentezi için ribozomlara bilgi iletir [121], dört ana ve bunu izleyen aşamaları kontrol eder: VDR C terminal alanına (LBD) 1,25 (OH) 2D bağlanır, bu reaksiyon, LBD'de retinoik asit X reseptörü (RXR) ile heterodimerizasyonu ve çekirdeğe translokasyonu kolaylaştıran reseptörde konformasyonel değişikliklere neden olur; DNA bağlanma domaini olan yeni oluşan 1,25 (OH) 2D-VDR / RXR bağlantı kompleksi VDR spesifik dizilerine bağlanır ve genomik DNA'da konformasyonel değişikliğe neden olur; VDR genetik transkripsiyonu modüle etmeye yardımcı olan ko-aktivatör ve / veya ko-represör çekirdek proteinleri içerir [122].

En önemli ko-aktivatör proteinler, steroid hormon reseptör ko-aktivatörleri ailesinin bir parçası olan; SRC-1, SRC-2 ve SRC-3 ile CBP / p300 proteindir. Kromatini yapılandıran enzimleri [123] ve transkripsiyon genin DNA transkripsiyon mediatör komplekslerini içerir [124, 125]. Kromatini yoğunlaştıran ve gen transkripsiyonunu inhibe eden; NcoR-1, NcoR-2 ve Hairless ana ko-repressörlerdir [124, 126]. VDR ko-modulatörü, NCOA-62 /Ski, NcoR ve CBP / p300 seviyelerine bağlı olarak transkripsiyon aktivitesinin hem promoteri hem de de inhibitörü olarak hareket edebilir [127]. Kalsitriol; TIF2'nin (P160), ko-aktivatör ve / veya SMRT bölgesinin seçici indüksiyonu, NcoR ailesinin ko-repressörü yoluyla kendi iletimini modüle edebilir, fizyolojik veya patolojik uyarının varlığına bağlı olarak ko-aktivatörler ve ko-repressörler arasındaki dengeye göre genetik transkripsiyonun kontrolü sağlanır [128].

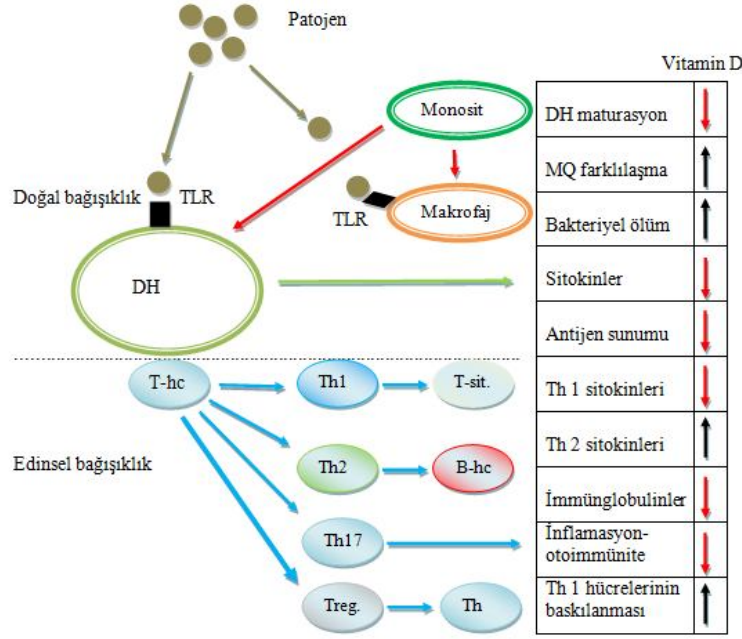
VD genomik etkileri klasik olan ve olmayan olarak (Tablo 7) ayrılır. Klasik etkileri ile ilgili olarak D vitamini endokrin sistemi; normal hücre fizyolojisi ve iskelet bütünlüğü için hayati bir süreç olan hücre dışı kalsiyum seviyelerini normal değerlerde korumak amacıyla böbrek, kemik, paratiroid ve bağırsak etkileşimleri arasında temel bir aktör olarak hareket eder. Klasik olmayan genomik eylemler ile ilgili olarak, VDR son olarak bağışıklık sistemi hücrelerinde keşfedildi ve bu hücrelerin çoğunun hormon üretebilen bir enzim koleksiyonuna sahip olması gerçekte VD'nin önemli immün düzenleyici özellikleri yürütebildiğini göstermektedir [109, 118].

Tablo 6: D vitamini Genomik Etkileri

Klasik genomik eylemler
Hücre dışı kalsiyum seviyelerini normal sınırlar içinde korumada anahtar oyuncu
Diyet ile alınan kalsiyum ve fosfatın intestinal emilimini artırır
Kemik gelişimi ve minerilizasyonunun regülatörü
Paratiroid fonksiyonunun güçlü modülatörü
Eşzamanlı 1 alfa-hidroksilaz baskılanması ve 24 hidroksilaz stimülasyonu ile proksimal tübül kalsiyum reabsorbsiyonu
Klasik olmayan genomik eylemler
Hücre çoğalmasının engellenmesi,
Apoptozisin düzenlenmesi
Hücre farklılaşmasının kontrolü
İmmün yanıtın modülasyonu
Neoplastik dönüşümün önlenmesi
Renin-anjiyotensin sisteminin kontrolü
İnsülin salgılanmasının kontrolü
Kas fonksiyonlarının kontrolü
Sinir sisteminin kontrolü

2.4.2. D vitamini Hormonal Sistemi ve İmmün Yanıt

1,25 (OH) 2D bağışıklık sistemini modüle eder, B ve T lenfosit fonksiyonları üzerinde doğrudan düzenleyici etkilere neden olur ve antijen sunan (APC) ve dendritik hücrelerin (DC) fonksiyonu ve fenotipini etkiler, T efektör yerine T regülatör hücrelerin indüksiyonunu (Tregs) kolaylaştırarak tolerojenik özellikleri geliştirir [129]. Bu regülasyona D vitamini; NF-AT(aktive T hücreleri nükleer faktörü) ve NF-kB (nükleer faktör kappa B) gibi nükleer transkripsiyon faktörlerini etkileyerek ya da sitokin genlerinin promoter bölgelerinde VDRE ile doğrudan etkileşim ile aracılık eder. Vitamin; makrofajlar, DC, T ve B hücreleri tarafından üretilir kendi çekirdeklerinde eksprese edilen VDR aracılığıyla hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta otokrin ve parakrin regülasyonla fizyolojik durumlarına katkı sağlar [130, 131]. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi hücreleri tarafından hormon üretiminin sıkı kontrolü sağlıklı veya hasta kişilerde bağışıklık yanıtını modüle eden D endokrin sisteminin önemini göstermektedir. (Şekil 2.1’de Vitamin D’nin doğal ve edinsel bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri özetlenmiştir)



Şekil 1: Vitamin D'nin doğal ve edinsel bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri

2.4.2.1. Doğal Bağışıklık Sisteminin Güçlendirilmesi

Doğal bağışıklık yanıtı; epidermin epitel hücreleri, dış eti, bağırsak, vajina, mesane ve akciğerlerde bulunan polimorfonükleer granülositler, monositler, makrofajlarda Toll-like reseptörlerin (TLR) aktivasyonunu içerir. TLR; etyolojik ajanlara bağlı ekspresse edilen, spesifik membran paternleri ile reaksiyona giren, patojenleri tanıyan ve konağın doğal immün yanıtını açığa çıkaran transmembran reseptörlerdir [132]. Kalsitriol, doğal bağışıklık sisteminin antibakteriyel yanıtı ve TLR'lerin aktivasyonu arasında anahtar kilit konumundadır. Özellikle TBC durumunda yanıt olarak oluşan antimikrobiyal peptit üretimi, katelisin primer gen tarafından kodlanır ve VD ile güçlü bir şekilde düzenlenir [133]. Bu durum, aktif hormonunun yeterli miktarının enfeksiyona duyarlılığın azalmasına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Diğer çalışmalar, keratinositlerin yara tamir işlemini enfeksiyonlardan savunmasına VD'nin olanak verdiğini göstermiş ve hormonun bakteriyel saldırılara karşı doğal immün yanıtta anahtar bir role sahip olduğunu teyit etmiştir [118, 134]. Bundan başka DC'ler tarafından 1,25 (OH) 2D'nin otokrin üretimi, dokuda oluşan proinflamatuvar etkiler ile mücadele yeteneğine sahip Treg'ler dahil deri ile ilişkili T hücre hedef programlama yeteneğine sahiptir. Ayrıca hormon, aktive edilmiş T-hücrelerinde epidermotropik kemokin CCR10 reseptörünün ekspresyonunu düzenler, VD'ye yanıt olarak primer gen tarafından kodlanır. Bu durum, keratinositler tarafından üretilen epidermal ke-

mokin CCL27'ye yanıt olarak CCR10 + T hücrelerin doku etkilerini gerçekleştirebildikleri deriye göçlerine olanak sağlar [135]. Bu nedenle, doğal bağışıklık sistemi büyük ölçüde dağıtılır ve sadece lenfopoetik sistem hücrelerinde çalışmaz aynı zamanda dış etkenlere maruz kalan bu dokuların epitel hücrelerinde temel bir koruyucu bariyer olarak çalışır.

2.4.2.2. Kazanılmış Bağışıklık Sistemi Yanıtının Düzenlenmesi

1,25 (OH) 2D adaptif bağışıklık sistemi üzerinde inhibisyon yapar. Proliferasyonu ve immünoglobulinlerin üretilmesini baskılar ve prekürsör B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını geciktirir [136]. IFN- γ ve interlökin 2 (IL-2) üretebilen Th1 proliferasyonunu inhibe eder ve makrofajları aktifleştirir [137]. Aynı zamanda IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini kolaylaştıran DC'ler / APC'ler üzerine etki eder ve T farklılaşmasını fenotip Th2 lehine yönlendirir [118].

Hormon etkisi ile aynı zamanda Th1 gelişimini bloke eden IL10 üreten Tregs CD4 + / CD25 + sayısı artar ve T efektörler tarafından IL-17 salgılanmasını inhibe eder [138]. Bu eylemler APC sistemi tarafından lenfositlere antijenlerin daha sonraki sunumlarını regüle eder ve buna bağlı olarak T efektör hücrelerin seçimi (IFN- γ kolaylaştırılmaktadır) ve proliferasyonu sağlanır (IL-2 tarafından kolaylaştırılır).

2.4.2.3. Dendritik Hücrelerde Tolerans Özelliklerinin İndüksiyonu

DH'ler, APC'nin son derece spesifik bir sistemidir, CD4 + T hücreleri yanıtının başlatılması için kritiktir. Lenfoid ve non-lenfoid organlarda mevcut olduğu gibi farklı maturasyon aşamalarında bulunurlar ve koruyucu olarak hareket ederler. Antijen ile temas ettikten sonra, DH'ler afferent lenf düğümlerinde doğal T hücrelerini Th1'e dönüştürebildikleri T-bağımlı alanlara doğru göç ederler [139].

CD11c ekspresyonuna göre DH'lerin iki alt popülasyonu kabul edilmektedir:

(a) M-DH'ler; miyeloid hattına ait, monosit morfolojisi ile karakterize, miyeloid-benzeri belirteçler barındırmakta (CD13, CD33, β 2-integrin, CD11c, immünoglobülin benzeri transkript (ILT) 1 aktivasyon reseptörü) ve IL-3 için CD123 reseptör seviyeleri düşüktür.

(b) P-DH'ler; lenfoid hattına ait, miyeloid belirteçler olmadan plazma hücre morfolojisi özelliğine sahip, CD4 ve CD123 yüksek seviyelerde ekspresse edilmektedir.

P-DH'ler IFN-a yüksek seviyelerini üretirken, M-DH'ler IL-12 yüksek seviyelerini üretmektedir, T hücrelerinin farklılaşması ve aktivasyonunda farklı etkilere sahiptirler. Bu nedenle DH'ler hem timus hem de periferde immünojenik olabilir aynı zamanda toleransı indükleyebilir ve T hücrelerinin gelişmesini modüle edebilirler. Özellikle immatür DH'ler toleransı indükleme ve Tregs proliferasyonunu sağlama kapasitesine sahip görünmektedir [139].

VDR agonistleri tolerans özellikleri ile DH'lerin çoğalmasını kolaylaştırır [140], DH'lerin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını durdurur, CD40, CD80 ve CD86 kostimülasyon moleküllerinin ekspresyonunun azaltır, önemli ölçüde IL-12 üretimini azaltır, IL-10 üretiminin arttırır [141] ve son olarak ILT3 ekspresyonunu indükler. Tolerans indüksiyonu ile ilişkili bir önleyici molekül mevcuttur. Deneysel çalışmalar VDR agonistleri tarafından indüklenen tolerans özelliğine sahip DC'ler CD4 + CD25 + Tregs farklılaşmasını indükleme kapasitesine sahip, bunun otoimmün diyabet gelişimini durdurmaya yeterli (T1DM) olduğu gösterilmiştir [140].

DH'ler içindeki 1,25 (OH) D aktif sentezi, monosit prekürsörlerinden olgun olmayan DH'lere farklılaşmayı sadece önlemez aynı zamanda maturasyon stimülasyonuna yanıt olarak nihai farklılaşmaya geçme yeteneğini bloke eder çıkarımını yapabiliriz. Son çalışmalar kalsitriolün inflamatuvar süreçlerde, parakrin mekanizma ile ve ligandla indüklenen histon deasetilaz aracılığı ile negatif regüle edilir olduğunu, NF-kB ekspresyonunun esas olarak hem DH'lerin farklılaşması hem de olgunlaşması için ve inflamatuvar yanıtı başlatmak için gerekli olduğunu vurgulamaktadır. Bu durum aktif hormonun DH'lerin olgunlaşmasında ve proinflamatuvar mediatör üretimlerinde inhibitör etkisini açıklar [142]. Kalsitriol ve VDR agonistleri sadece M-DH'lerde etkilerini gerçekleştirir; sitokin ve kemokin üretimlerini düzenler ve T helper gelişimini inhibe etmek ve Treg fonksiyonunu arttırmak amacıyla yeteneklerini modüle eder [139]. Aksine aktif hormon tarafından P-DH'ler tolerans indüklenmesi regülasyonuna maruz kalmaz [118].

2.4.2.4. Effektör Lenfosit Fonksiyonlarının Modülasyonu

VDR agonistleri DH işlevlerini modüle ederek T hücrelerinin aktivasyonunu ve farklılaşmasını düzenler [118]. Aynı zamanda B ve T hücreleri üzerinde doğrudan bir etkiye sahip, Th1 ve Th17'yi gelişimini (a) seçici olarak [137] ve tip 1 sitokinleri örneğin IL-2 ve IFN- γ gibi (b) doğrudan inhibe ederler [143]. Ayrıca 1,25 (OH) 2D'nin doğal CD4+ hücreler üzerine doğrudan etki ile Th2 sayısını arttırdığı kanıtlanmıştır [144].

Dolayısıyla aktivasyonları ve farklılaşmaları ile ilgili olarak hem Th1 hem de Th2 VDR agonist etkisi ile düzenlenir. Ayrıca kalsitriolün B hücre yanıtı üzerinde güçlü ve doğrudan etkileri vardır; apoptozisin indüklenmesine, proliferasyonun inhibisyonu, B bellek hücrelerinin üretimi, plazma hücre farklılaşması ve immünoglobulin üretimine neden olur [136].

B hücreleri, makrofajlar, DH'ler ve T hücreleri VDR expresse edebilir ve otokrin/parakrin düzenleyici işlemleri gerçekleştirebilmek amacıyla aktif hormon sentez edebilirler. VDR agonistleri ile tedavi T hücreleri tarafından IL-17 üretimini inhibe eder. IL-17 patojenik T hücreleri tarafından üretilen birçok organa özgü otoimmün hastalıklarda beyin, kalp, sinovya ve bağırsakları etkileyen proinflamatuvar sitokindir [138, 145]. IL-17 üretimi IL-12 aile üyesi olan, p19 ve p40 zincirleri tarafından oluşturulan IL-23 ile devam ettirilir, ikincisi VDR agonistleri tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir [146].

2.4.2.5. Treg Fonksiyonlarının İndüksiyonu

1,25 (OH) 2D ile kısa bir tedaviden sonra tolerans indükleyici DH'ler üretiliyor, transplantlarda tolerans yeteneğine sahip ve Tip 1 Diabetes mellitus (DM) gelişimini durduran CD4+ CD25+ Tregs gelişmesine neden olmaktadır [147]. VDR agonistleri sadece Tregs indüksiyonunu kolaylaştırılmaz ve bunların inhibe edici etkinliğini artırmaz aynı zamanda inflamatuvar bölgelerde seçilmelerini kolaylaştırabilir. Dolaşımdaki M-DH'ler aynı zamanda yüksek seviyelerde CCL17 ve CCL22 kemokinleri üretir, CD40 ligandına bağlanma artar [139], selektif olarak CD4+ CD25+ CCR4+ Foxp3+ Tregs seçebilme yeteneğine sahiplerdir. Özellikle immatür M-DC tarafından CCL22 yüksek üretimi bu tür Tregs tercih edilmesine sebep olur [148]. Bu kemokin üretimi 1,25(OH) 2D tarafından kan M-DC'ler içerisinde önemli ölçüde arttırılmaktadır, bu durum VDR agonistlerinin DH alt grupları tarafından Tregs seçimini kolaylaştırabildiğini göstermektedir [139].

2.4.3. Vitamin D ve infeksiyon hastalıkları

1,25(OH)2D3 güçlü bir immünmodülatördür. Yakın zamanlı insan araştırmaları VD sitokin sisteminin, antimikrobiyal peptidlerin monosit-makrofaj sisteminden jenerasyonunda gerekli olan bir ara madde olduğu olasılığını gündeme getirmiştir [149]. İnsan monosit-makrofajlarındaki deneylerle bugün, insan monosit-makrofaj TLR yola-

ğının, patojenle ilişkili membran örneklerinin (PAMP) aktivasyonu, TBC'deki gibi mikrobik ajanlarla dökülmesi, bu hücrelerde CYP27 B1 hidroksilaz ve VDR genlerinin ekspresyonunu başlatır [150]. VD'nin immünmodülatör etkisi ile ilgili ilk deliller; düşük 25(OH)D3 düzeyleri olanların TBC infeksiyonuna daha hassas ve hastalığı daha ağır geçiriyor olmalarının fark edilmesiyle gündeme gelmiştir [151]. Başka bazı araştırmalarda belli VDR polimorfizmi olanların TBC infeksiyonuna daha hassas oldukları saptanmıştır. Bu gerçek, zenci Amerikalıların neden sıklıkla VD eksikliği nedeniyle, TBC'ye daha yatkın olduklarını izah edebilir. Monositler ve makrofajlar lipopolisakkaritlerle veya TBC ile karşılaştırıldıklarında, VDR genini ve 25(OH)2D3 CYP27B1 alfa hidroksilaz genini "up-regule" eder. Artmış 1,25(OH)2D3 yapımı, "cathelicidin" senteziyle sonlanır. Bu madde infeksiyon ajanlarını tahrip edebilecek bir peptiddir. VD yetmezliği veya eksikliğinde makrofajlar, CYP27B1 hidroksilaz için yetersiz substrat 25OHD3 varsa, lokal olarak yetersiz 1,25(OH)2D3 oluşur ve bu 1,25(OH)2D3'ün, makrofaj VDR'ye bağlanmasını azaltır, sonunda 1,25(OH)2D3- VDR'nin antimikrobiyal genlere yöneltilmiş aktivasyonunu kısıtlar. Serum 25OHD3 düzeyleri, 20 ng/mL altına indiğinde monosit ve makrofajlar bu immün yanıtı başlatamazlar. Diğer mikrobiyal hastalıklarda da 25OHD3 düzeylerinin etkileri araştırılmıştır. Örneğin; üst solunum yolu infeksiyonlarının yılın hangi mevsimi olursa olsun serum 25OHD3 düştüğünde veya 25OHD3 düzeylerinin daha fazla düştüğü kış aylarında en sık görüldüğü gösterilmiştir [152].

2.4.4. Vitamin D eksikliği

Güneşe maruziyetin çeşitli nedenlerle azalması, endüstriyel kirlenme, hava kirliliği (fabrika ve egzoz dumanları), sisli havaların sık oluşu, geleneksel giyim tarzları (tesettür tarzı kapalı giyim), yaşlanma, kutuplara yakın yerlerde yaşama (örn. İsveç'te), yüksek rakımda bulunma, güneşin dünya ile olan konumundaki değişiklikler (mevsimsel değişiklikler, kış ayları), güneş ışınlarının gerekli dalga boylarının deriye yeterli ulaşmamasına neden olur [153, 154]. Güneş ışınlarının etkisi ekvatorдан uzaklığa bağlıdır, kuzey ülkelerinde 40° enlemde UVR 7-DHKK'yi VD3'e yedi ay boyunca dönüştürmekte etkilidir, örneğin 50-55° olan İsveç'te beş ay süreyle UV-B etkili olmaktadır. Etkin UVR'ye maruziyetin süresi güneşin hangi açıdan geldiği ve atmosferik kirlilikle ilgilidir, güneşin etkili olması için enlemin 35° üzerinde olması gerekir, dolayısıyla çoğ-

rafi olarak kuzey küre yakın olma bu olasılığı artırır. Bütün bu nedenler VD eksikliği veya yetersizliği yapabilir.

25 (OH) D3'nin optimal serum seviyeleri üzerinde tam bir mutabakat yoktur, hormon seviyeleri 20 ng / ml'den daha düşük olduğu zaman eksiklik olarak tanımlanır. Geçtiğimiz on yıl içinde gerçekleştirilen çalışmalarda, genel popülasyonda VD eksikliği ve / veya yetersizliği prevalansının yüksek olduğu ve bu düşük konsantrasyon otoimmün hastalıklar, kemik patolojileri ve kanser insidansında artış ile korele olduğu saptanmıştır [113]. Epidemiyolojik çalışmalar hormonun yeterli konsantrasyonunun (> 30 ng / ml) multipl skleroz, T1DM, kronik intestinal enflamatuar hastalıklar, romatoid artrit, osteoartrit, sistemik lupus eritematoz riskini net bir şekilde azalttığını göstermiş, D vitamini düzeyinin otoimmün hastalıkların prevalansı üzerinde bir etkiye sahip olduğunu teyit etmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bölümü polikliniğine Şubat 2015-Mayıs 2015 tarihleri arasında dispeptik yakınma nedeniyle başvurup endoskopi yapılan 18-70 yaş arası 32 peptik ülser tanısı konulmuş ve 18-70 yaş arası 34 sağlıklı, toplam 66 olgu alınmıştır. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 02.02.2015 tarih ve 2015/2 oturum, 17 nolu karar ile izin alınmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

3.1. Olgular

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Olur formunu kabul etmiş olmak,
2. 18-70 yaş arası olmak

Dışlanma kriterleri:

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

2. Kalsiyum ve D vitamini metabolizmasını etkileyebilecek sistemik bir hastalığa (karaciğer ve böbrek hastalığı, Cushing sendromu, diabetes mellitus, tiroid patolojileri, kemik hastalıkları, malnütrisyon, malabsorpsiyon durumları, otoimmün ve romatolojik hastalık) sahip olmak,

3. Gebelik, laktasyon durumuna sahip olmak,

4. Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 ve < 18 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, günlük güneş maruziyeti, güneş koruyucu ürün kullanımı, deri tipleri, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi. Başvuru sırasındaki endoskopi raporları not edildi. VKİ Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun

boyunun karesine bölünmesi ile (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. Kriterleri karşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Biyokimyasal ölçümler

Tüm hastalar ve kontrol grubundan KSÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında incelenmek üzere venöz kan örnekleri alındı. Etiyolojiye yönelik; tam kan sayımı, glukoz, BUN, kreatinin, Na, K, AST, ALT, albumin, kalsiyum, fosfor, iPTH değerleri kaydedildi. Tüm hastalarda kanda 25 (OH) D vitamini düzeyi, D vitamini kiti ile kemiluminesans yöntemi ile Siemens marka Advia Centaur XP cihazı ile çalışıldı. Laboratuvar verileri hastane standart değerlerine uymayanlar çalışmaya alınmadı.

D vitamini değerleri; 10 ng/mL'nin altında ciddi eksiklik, 20 ng/mL 'nin altında eksiklik, 20-30 ng/mL arasında yetmezlik ve >30 ng/mL arasında yeterlilik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların D vitamini değerleri bu sınıflamaya göre kaydedilmiştir.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22 programı ile yapılmıştır. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında student t testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası korelasyonu değerlendirmede Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kahramanmaraş Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalardan, üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonu alan ve işlem sonucunda peptik ülser hastalığı saptanan (n=32) hastalar ile peptik ülser hastalığı olmayan (n=34) ve çalışma kriterlerini karşılayanlar alınmıştır. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin demografik özellikleri tablo 8'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubunun 22'si (%68,75) erkek, 10'u (%31,25) kadın, yaş ortalaması 39,22±11,7, alkol kullanan yok, alkol kullanmayan 32 (%100), sigara kullanan 7 (%21,9), sigara kullanmayan 25 (%78,1), vücut kitle indeksi 25,33±3,372 kg/m² idi. Kontrol grubunun ise 14'ü (%41,2) kadın, 20'si (%58,8) erkek, yaş ortalaması 34,59±12,913, alkol kullanan 1 (%2,9), alkol kullanmayan 33 (%97,1), sigara kullanan 6 (%17,6), sigara kullanmayan 28 (%82,4), vücut kitle indeksi 24,91±3,780 kg/m² idi. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, alkol ve sigara kullanımı yönünden karşılaştırıldı. Her iki grupta karşılaştırılan bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.133, 0.402, 0.632, 0.328, 0.666) (Tablo 8).

Hasta ve kontrol grubu meslek ve öğrenim durumu bakımından karşılaştırıldı. Hasta grubunun 21'i (%65,6) çalışıyor, 11'i (%34,4) çalışmıyordu, 25'i (%78) ilköğretim, 1'i (%3) ortaöğretim, 5'i (%16) üniversite eğitimi görmüş ve 1'i (%3) okur yazar değildi. Kontrol grubunun 25'i (%73,5) çalışıyor, 9'u (%26,5) çalışmıyor, 15'i (%44,1) ilköğretim, 9'u (%26,5) ortaöğretim, 10'u (%29,4) üniversite eğitimi görmüş ve okur yazar olmayan yoktu. Her iki grup meslek ve öğrenim durumu bakımından karşılaştırıldığında meslek bakımından (p=0,485) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken öğrenim durumu bakımından (p=0,009) anlamlı istatistiksel fark saptandı (Tablo 8).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, meslek, öğrenim durumu, VKİ, alkol, sigara bakımından değerlendirilmesi

		Kontrol grubu (n=34)	Hasta grubu (n=32)	p
Yaş	Ort.	34,59	39,22	0,133
	St. Sapma	12,913	11,700	
Cinsiyet	Kadın (kişi/%)	14 (%41,2)	10 (%31,25)	0,402
	Erkek (kişi/%)	20 (%58,8)	22 (%68,75)	
Meslek	Çalışan (kişi/%)	25 (%73,5)	21 (%65,6)	0,485
	Çalışmayan (kişi/%)	9 (%26,5)	11 (%34,4)	
Öğrenim Durumu	Okur-yazar olmayan (kişi/%)	0	1 (%3)	0,009
	İlköğretim (kişi/%)	15 (%44,1)	25 (%78)	
	Ortaöğretim (kişi/%)	9 (%26,5)	1 (%3)	
	Üniversite (kişi/%)	10 (%29,4)	5 (%16)	
VKİ	Ort.	24,91	25,33	0,632
	St. Sapma	3,780	3,372	
Alkol	Kullanan (kişi/%)	1 (%2,9)	0	0,328
	Kullanmayan (kişi/%)	33 (%97,1)	32 (%100)	
Sigara	Kullanan (kişi/%)	6 (%17,6)	7 (%21,9)	0,666
	Kullanmayan (kişi/%)	28 (%82,4)	25 (%78,1)	

Hasta ve kontrol grubu deri tipi, güneş maruziyeti ve güneş kremi kullanımı bakımından karşılaştırıldı. Hasta grubunda Fitzpatrick cilt tipi skalasına göre deri tipi; 1 (%3,1) kişinin tip 1, 9 (%28,1) kişinin tip 3, 22 (%68,8) kişinin tip 4, kontrol grubunda ise; 4 (%11,8) kişinin tip 2, 18 (%52,9) kişinin tip 3, 12 (%35,3) kişinin tip 4 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında deri tipi bakımından (p=0,012) anlamlı istatistiksel fark saptandı. Bununla birlikte güneş maruziyeti süresi bakımından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun hiçbiri güneş kremi kullanmıyordu (Tablo 9).

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun deri tipi, güneş maruziyeti, güneş kremi kullanımı bakımından incelenmesi

		Kontrol grubu (n=34)	Hasta grubu (n=32)	p
Deri Tipi	Fitzpatrick deri tipi 1 (kişi/%)	0	1 (%3,1)	0,012
	Fitzpatrick deri tipi 2 (kişi/%)	4 (%11,8)	0	
	Fitzpatrick deri tipi 3 (kişi/%)	18 (%52,9)	9 (%28,1)	
	Fitzpatrick deri tipi 4 (kişi/%)	12 (%35,3)	22 (%68,8)	
Güneş Maruziyeti (günlük)	10 dakikadan az (kişi/%)	6 (%17,65)	5 (%15,625)	0,486
	10-20 dakika arası (kişi/%)	6 (%17,65)	10 (%31,25)	
	20-30 dakika arası (kişi/%)	5 (%14,70)	2 (%6,25)	
	30 dakikadan fazla (kişi/%)	17 (%50)	15 (%46,875)	
Güneş Koruyucu Kullanımı	Yok (kişi/%)	34 (%100)	32 (%100)	
	Var (kişi/%)	0	0	

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri incelendiğinde normal sınırlarda bulunan kalsiyum, fosfor ve albumin açısından anlamlı istatistiksel fark olduğu saptandı (Sırasıyla p=0.020, p=0.046, p=0.026). Diğer laboratuvar parametreleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Parathormon düzeyleri hasta grupta daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak (p=0,806) anlamlı değildi (Tablo 10).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri açısından incelenmesi

PARAMETRE	GRUP	N	Ort.	St. Sap- ma	
WBC (3,5-10,5 K/uL)	Vaka	32	7,15	1,738	p=0,693
	Kontrol	34	7,34	2,225	
HGB (12,2-18,1 g/dl)	Vaka	32	14,09	2,090	p=0,615
	Kontrol	34	14,35	2,081	
PLT (142-424 K/uL)	Vaka	32	253,09	67,263	p=0,186
	Kontrol	34	274,47	62,790	
GLUKOZ (74-106 mg/dL)	Vaka	32	87,72	11,400	p=0,107
	Kontrol	34	83,76	8,076	
BUN (6-20 mg/dL)	Vaka	32	13,19	3,496	p=0,520
	Kontrol	34	12,65	3,283	
CREATİNİN (0,2-1,3 mg/dL)	Vaka	32	0,74	0,179	p=0,209
	Kontrol	34	0,69	0,153	
AST (13-40 U/L)	Vaka	32	23,69	5,948	p=0,697
	Kontrol	34	24,24	5,411	
ALT (7-45 U/L)	Vaka	32	22,72	9,152	p=0,772
	Kontrol	34	23,44	10,847	
SODYUM (132-146 mEq/L)	Vaka	32	142,84	2,157	p=0,256
	Kontrol	34	143,44	2,077	
POTASYUM (3,5-5,5 mEq/L)	Vaka	32	4,65	0,406	p=0,811
	Kontrol	34	4,63	0,283	
KALSİYUM (8,4-10,2 mg/dL)	Vaka	32	9,22	0,413	p=0,026
	Kontrol	34	9,44	0,361	
ALBUMİN (3,5-5,5 g/dl)	Vaka	32	4,44	0,358	p=0,020
	Kontrol	34	4,62	0,273	
FOSFOR (2,4-5,4 mg/dL)	Vaka	32	3,52	0,550	p=0,046
	Kontrol	34	3,78	0,492	
PARATHORMON (10-65 pg/mL)	Vaka	32	75,11	42,946	p=0,806
	Kontrol	34	72,73	35,381	

Hasta ve kontrol grubu kronik hastalık varlığı açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda sadece 1 (%3,1) kişide hipertansiyon varken kontrol grubunda yoktu ve ($p=0,299$) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol grubunun hiçbirinde diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı yoktu (Tablo 11).

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun kronik hastalık varlığı açısından değerlendirilmesi

		HİPERTANSİYON		DİABETES MELLİTUS		KORONER ARTER HASTALIĞI		Toplam Kişi Sayısı
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	
Grup	Hasta Grubu (kişi/%)	1 (%3,1)	31 (%96,9)	0	32 (%100)	0	32 (%100)	32
	Kontrol Grubu (kişi/%)	0	34 (%100)	0	34 (%100)	0	34 (%100)	34
Total		1	65	0	66	0	66	66
		p=0,299						

Hasta ve kontrol grubu biyopsi sonucuna göre H. pilori varlığı açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunun 14'ünde (%43,8) pozitif, 5'inde (%15,6) negatif ve 13'ünde (%40,6) biyopsi yapılmamıştı. Kontrol grubunun ise 19'unda (%55,9) pozitif, 9'unda (%26,5) negatif ve 6'sında (%17,6) biyopsi yapılmamıştı. H. pilori varlığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ($p=0,110$) anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun H. Piloni varlığı açısından incelenmesi

		H. PİLORİ			Toplam Kişi Sayısı	
		Pozitif	Negatif	Bilinmiyor		
Grup	Hasta Grubu (kişi/%)	14 (%43,8)	5 (%15,6)	13 (%40,6)	32	p=0,110
	Bx Yapılan Hasta Grubu (kişi/%)	14 (%73,7)	5 (%26,3)		19	
	Kontrol Grubu (kişi/%)	19 (%55,9)	9 (%26,5)	6 (%17,6)	34	
	Bx Yapılan Kontrol Grubu (kişi/%)	19 (%67,9)	9 (%32,1)		28	
Total		33	14	19	66	

Hasta ve kontrol grubu üst gastrointestinal endoskopi bulguları açısından incelendi. Hasta grubunda 24 hastada DÜ, 9 hastada GÜ, 1 hastada hem DÜ hem de GÜ vardı. Hasta ve kontrol grubu arasında pangastrit ve bulbit açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmazken antral gastrit açısından anlamlı istatistiksel fark saptandı (Sırasıyla p=0.591, p=0.852, p=0.017) (Tablo 13).

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunun üst gastrointestinal endoskopi bulguları açısından incelenmesi

		D.ÜLSER		G.ÜLSER		PANGASTRİT		ANTRAL GASTRİT		BULBİT		Toplam Kişi Sayısı
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	
Grup	Hasta Grubu	24	8	9	23	31	1	4	28	12	20	32
	Kontrol Grubu	0	34	0	34	32	2	13	21	12	22	34
Total		24	42	9	57	63	3	17	49	24	42	66
						p=0,591		p=0,017		p=0,852		

Hasta ve kontrol grubu vitamin D düzeyi ve referans aralıkları açısından incelendi. Hasta grupta vitamin D düzeyi ortalama $8,92 \pm 5,636$, kontrol grupta ise $9,07 \pm 4,829$ olarak saptandı. Hasta grupta vitamin D düzeyleri daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak ($p=0,910$) anlamlı değildi. Vitamin D referans aralıkları açısından incelendiğinde hasta grubunun 23'ünde (%72) ciddi eksiklik, 7'sinde (%22) eksiklik, 2'sinde (%6) yetmezlik, kontrol grubunun 23'ünde (%68) ciddi eksiklik, 10'unda (%29) eksiklik, 1'inde (%3) yetmezlik saptandı ancak istatistiksel olarak ($p=0,669$) anlamlı değildi (Tablo 14, 15).

Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeyleri açısından incelenmesi

Hasta Türü	VİTAMİN D DÜZEYLERİ (10-100 ng/ml)		Toplam Kişi Sayısı	p=0,910
	Ort.	St. Sapma		
Kontrol Grubu	9,07	4,829	34	
Hasta Grubu	8,92	5,636	32	

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunun vitamin D referans aralıkları açısından incelenmesi

Grup	Hasta Grubu (kişi/%)	VİTAMİN D REFERANS ARALIĞI			Toplam Kişi Sayısı	p=0,669
		Ciddi eksiklik <10	Eksiklik <20	Yetmezlik 20-30		
	Kontrol Grubu (kişi/%)	23 (%68)	10 (%29)	1 (%3)	34	
	Hasta Grubu (kişi/%)	23 (%72)	7 (%22)	2 (%6)	32	
Total		46	17	3	66	

5. TARTIŞMA

PÜ'ler; üst gastrointestinal sistemde görülen, muskularis mukoza boyunca uzanan, gastrointestinal mukozada defekt ile karakterize lezyonlardır. PÜ en sık duodenum ve midede görülmektedir. PÜ'ye ömür boyunca yakalanma riski erkeklerde % 11-14, kadınlarda ise % 8-11'dir. Aktif ülser sıklığı ise ortalama % 1 civarındadır. DÜ, GÜ göre 3-4 kat daha siktir. Genel olarak yaş ilerledikçe PÜ insidansı artmaktadır [155]. H. pylori, aspirin, NSAİİ, mide asidinde artış, stres, 0 kan grubu, sigara gibi birçok faktör rol oynamaktadır.

H. pilori, dünya nüfusunun yaklaşık yarısının insan mide epitelinde kolonize olarak bulunmaktadır. H. pilori; motilite için flagellaya sahip, spiral yapıda, mikroaerofilik (%1'den az oksijenli ortamda yaşayabilen) gram (-) bir bakteri olup yaklaşık 3 mikrometre uzunluğunda ve 0.5 mikrometre çapındadır. H. pylori enfeksiyonu PÜH, atrofik gastrit, non-ülser dispepsi, mide kanseri ve MALT lenfoması etiyolojisinde rol oynamaktadır [156]. H. pylori prevalansı bölgelerin sosyoekonomik düzeyi ile ilişkilidir [23]. PÜ ve H. pylori ilişkisi açığa çıktıktan sonraki yıllarda, PÜ'lü hastalarda %100'e ulaşan oranda H. pylori pozitifliği saptanan çalışmalar yayınlanmıştır [14]. H. pylori enfeksiyonunun 1982'de keşfinden beri tanı testlerinde büyük gelişmeler olmuştur [157]. Ancak kültür dışında duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek test H. pylori'nin histopatolojik olarak gösterilmesidir.

1,25(OH)₂D ya da kalsitriol, VD'den türetilen serum kalsiyum ve fosforun yeterli düzeyde korunmasında önemli bir rol oynayan steroid hormondur [107]. Serum ölçülebilir 25 (OH) D'nin 95%'den fazlasının tipik hali 25 (OH) D₃ iken 25 (OH) D₂ sadece VD alan hastalarda ölçülebilir konsantrasyonlara ulaşır [108]. VD etkisinin ortaya çıkması aktif VD-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Ekstrarenal 1,25 (OH) 2 D spesifik hücrel fonksiyonları yerine getirir. Proliferasyonun inhibisyonu, diferansiyasyonun teşvik edilmesi ve immün yanıtın düzenlemesi gibi ilk olarak bir otokrin / parakrin faktör olarak işlev görmektedir [107, 110].

PÜ etiyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda PÜ'de yüksek oranlarda H. Piloni pozitifliği saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda mineral homeostasis içinde yer almayan mide dahil birçok dokudaki VDR varlığı D

hormonu tarafından kontrol edilen diğer fonksiyonların sayısız keşfine neden olmuştur. VD hem doğal hem kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Örneğin TBC gibi bazı enfeksiyonlara VD eksikliği eşlik etmektedir. Aktif VD monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirmektedir. Antimikrobial peptid katelisinidin üretiminin aktif VD tarafından arttırıldığı gösterilmiştir [158,159]. Yapılan çalışmalarda VD'nin 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, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir [160]. Son zamanlarda VD eksikliğinin H. pilori enfeksiyonu, kanser, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar ve bu hormonun otokrin ve / veya parakrin mekanizmalarla da bazı dokularda görev yapabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [111,112]. Çalışmamızda PÜ'lü hastalarda VD düzeylerini saptamayı amaçladık.

Besinlere VD katılmadıkça besinlerle alınan VD'nin büyük bir önemi yoktur. Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışınının deriye ulaştığı açıdır. Bu açıdaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine neden olmaktadır. Deride vitamin D3 sentezini melanin pigmenti de etkilemektedir. Melanin pigmenti vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınları absorbe eder. Bu yüzden koyu tenli olanların aynı miktarda VD sentezi için daha uzun süre (10 kat) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir. Coğrafi konum (>35. paralel), mevsimler, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, kullanılan koruyucu krem (>koruma faktörü 8) ve giyinme tarzı gibi pek çok faktör deriden VD sentezini etkilemektedir [161,162].

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu deri tipi ve güneş maruziyeti bakımından karşılaştırıldığında; hasta grubunda Fitzpatrick cilt tipi skalasına göre deri tipi; 1 (%3,1) kişinin tip 1, 9 (%28,1) kişinin tip 3, 22 (%68,8) kişinin tip 4, kontrol grubunda ise; 4 (%11,8) kişinin tip 2, 18 (%52,9) kişinin tip 3, 12 (%35,3) kişinin tip 4 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında deri tipi bakımından (p=0,012) anlamlı istatistiksel fark saptandı bununla birlikte güneş maruziyeti süresi bakımından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Koyu deri tipinin hasta grupta daha sık saptanması, hasta grupta daha düşük saptanan VD düzeylerine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda biyopsi yapılan hasta grubunda H. pilori sıklığı %73,7, kontrol grubunda ise %67,9 saptanmıştır. Her iki grup meslek ve öğrenim durumu yönünden karşılaştırıldığında meslek bakımından (p=0,485) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken öğrenim durumu bakımından (p=0,009) anlamlı istatistiksel fark saptandı. Çalışmamızda; H. pilori sıklığı son yıllardaki çalışmalara göre yüksek saptanmıştır. Bu durumun

bölgenin ve çalışmaya alınan hastaların sosyoekonomik durumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hamid Nasri ve ark. [163] 25-OH vitamin D serum seviyelerinin kronik hemodiyaliz hastalarında H.pylori enfeksiyonuna etkisinin olup olmadığını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada serum 25-OH vitamin D düzeyleri ve serum H. Pylori spesifik IgG antikor titreleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmış. Serum 25-OH vitamin D düzeyi ve serum H. Pylori spesifik IgG antikor titreleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüş. 21 erkek ve 15 kadın olmak üzere 36 hasta incelenmiş. Çalışma grubunun yaş ortalaması 47(±17) yıl. Serum 25-OH D vitamini düzeyi ortalaması 0.5 ± 18.7 nmol / L (medyan: 3.5) iken serum H. pylori spesifik IgG antikor titresi ortalama değeri 7,7(±9.9) u / ml (medyan: 2 u / ml) saptanmış. Serum 25-OH vitamin D ve serum H. pylori spesifik IgG antikor titre düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmış ($r = 0.36$, $p = 0.043$). Çalışmanın sonucunda D vitamininin diyaliz hastalarında kronik inflamatuvar durumu olumlu etkileyebileceği ve bu tür hastalarda immün yanıtın potansiyalize olabileceğini belirtmişlerdir.

Daha önce yapılan bir çalışmada vitamin D3 analogu replasmanı yapılan yaşlı kadınlarda yapılmayanlara göre daha düşük H. pilori enfeksiyon oranı saptanmış bunun yanında uygulanan vitamin D3 analogunun H. pilori'ye karşı direk antibakteriyel etkisinin olup olmadığının belirsiz olduğu belirtilmiş aynı zamanda hem 25 OH-D3 hem de 1,25 OH-D3'ün intakt formlarının serbest kolesterol olmadan H. pilori'ye karşı antibakteriyel etkilerinin olduğunu göstermiştir. Kouichi Hosoda ve ark. [164] yaptıkları çalışmada her iki vitamin D3 metabolitinin serbest kolesterol içeren H. pilori enfeksiyonunu eradike edebildiğini teyit etmiş. Bunun sonucu olarak 25 OH-D3 ve 1,25 OH-D3'ün memeliler üzerinde hormonal eylemden farklı olan yeni bir biyolojik eylemi olduğunu saptamışlar. D3 vitamini ayrışma ürünü VDP1'in H. pylori'ye karşı antibakteriyel etki sergilediği gösterilmiş fakat diğer bakterilere karşı gösterilememiştir. VDP1 ile tedavi H. pylori membran yapılarında kollaps ve sonuç olarak bakteriyel hücrede lizis ile sonuçlanmış. H. pilori mide kolonizasyonu çocukluk çağında gerçekleşmektedir çünkü bağırsak immünitisi çocuklarda halen tam gelişmemiştir. Çocukluk çağında serum 25 OH-D3 düzeylerinin incelenen pediatrik nüfus arasında değiştiği saptanmış ve çocuklarda son derece yaygın düşük 25 OH-D3 düzeyleri gözlenmiştir.

VDR transkripsiyon faktörleri ailesi nükleer reseptör üyesi olup doğal bağışıklık sisteminde kritik bir rol oynamaktadır. Lihua Guo ve ark. [165] yaptığı çalışmada gastrik patojen H. pylori'ye karşı gastrik doğal bağışıklık savunmasında VDR rolü incelen-

miştir. On yedi *H. pylori* ile enfekte hasta ve on altı kontrol çalışmaya 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. VDR mRNA ekspresyon düzeyleri *H. pylori* ile enfekte hastalarda anlamlı 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 CAMP ekspresyonunu arttırmış ve *H. pylori* ile enfekte edilmiş GES-1 hücrelerinde sitokin aktivasyonunu azaltmıştır. 1, 25 (OH) 2D3 replike olan bakterilerin hücre içi öldürülebilme yeteneğini arttırabilmiş ama siVDR ve siCAMP varlığı bakterisidal yeteneğin azalmasına yol açmıştır. *H. pylori* enfeksiyonu durumunda gastrik epitelde VDR ve cAMP ekspresyonu up-regüle edilmektedir; bu şekilde VDR gastrik mukoza homeostazında ve konağın *H. pylori* enfeksiyonundan korunmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Juan Kong ve ark. [166] yaptığı çalışmada instestinal mukozal bariyerin bütünlüğünün sağlanmasında VDR rolünü araştırmak amacıyla dekstran sülfat sodyum ile indüklenen kolit modeli kullanmışlardır. VDR+/+ fareler çoğunlukla %2.5 dekstran sülfat sodyuma dirençli iken; VDR-/- farelerde %2.5 dekstran sülfat sodyum şiddetli ishal, rektal kanama, belirgin kilo kaybı ve 2 haftada ölüme yol açmıştır. Histolojik incelemede, dekstran sülfat sodyum ile tedavi edilen VDR-/- farelerde kolonik epitelde geniş ülserasyon ve bozulmuş yara iyileşmesi saptanmış. Geniş ülserasyon VDR-/- farelerde VDR+/+ farelere kıyasla bağırsak transepitelyal elektrik direncinin daha büyük bir kaybı ile başlamaktadır. Konfokal ve elektron mikroskopi ile VDR-/- farelerde dekstran sülfat sodyum tedavisinden 3 gün sonra epitel bağlantılarda ciddi bozulma saptanmıştır. 1,25 (OH) 2D3, hücre kültürlerinde sıkı bağlantıları belirgin bir şekilde arttırmış ve dekstran sülfat sodyum varlığında sıkı bağlantılar yapısal bütünlüğünü korumuştur. Ayrıca in vitro 1,25 (OH) 2D3 epitel hücre migrasyonunu uyarabilmektedir. Bu gözlemler VDR'nin kavşak komplekslerinin bütünlüğünü ve kolon epitel iyileşme kapasitesini koruyarak mukozal bariyer homeostazında kritik rol oynadığını düşündürmüştür.

25 (OH) D, hücre büyümesi ve yara iyileşmesi için gerekli olan hücre farklılaşmasını stimüle eder ve hücre çoğalmasını azaltır. Ancak plazma düşük 25 (OH) düzeyi ile diyabetik ayak sendromu arasındaki ilişki ile ilgili veriler kısıtlıdır. Mohammad Zubair ve ark. [167] yaptığı hastane tabanlı prospektif kohort çalışmasında ülserli diyabetik hastalarda (n = 162) ve ülser olmayanlarda (n = 162) 25 (OH) D dolaşımdaki plazma

seviyeleri ölçülmüş. Hastaların % 85.1'inde tip 2 diyabet vardı. Diyabetik ayak ülseri olan deneklerde daha düşük plazma medyan 25 (OH) D ((28.0 ng / ml (21,4-37,0) karşı 6.3 ng / ml (4,2-11,1), p <0.005)) seviyeleri saptanmış. Vaka ve kontrollerde 25 (OH) D düşük seviyeleri VKİ (kg / m²), A1c (%), hipertansiyon, nefropati, ayak ülseri, retinopati, KAH, PAH, HDL-C (mg / dl) ve LDL-C (mg / dl) gibi karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak nöropati, cinsiyet (kadın), ülser iyileşme süresi ve sigara içme durumu ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada diyabetik ülser patogenezinde VKİ, cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak düşük 25 (OH) D düzeyleri önemli bir rol oynamaktadır hipotezi güçlü bir şekilde desteklenmiştir. Düşük 25 (OH) D düzeyleri ülserasyon şiddeti ve ayak mikrobiyal enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Claudine Juliana Cristina Caznoch Burkiewicz ve ark. [168] bacak ülseri iyileşmesinde VD ve deri onarımı ile ilgili yaptıkları prospektif, plasebo kontrollü, çift-kör çalışmada; bacak ülseri olan 26 hasta ve cinsiyet, yaş, sistemik arteriyel hipertansiyon ve tütün kullanımına bakılmaksızın 26 hasta seçilmiştir. Venöz ülser grubu iki alt gruba ayrılmış: Plasebo alan grup (dokuz hasta) ve iki ay boyunca haftada 50.000 IU VD alan diğer grup (13 hasta). 25-OH-D vitamini için tedavi öncesinde ve sonrasında kan alınmıştır. Ülser grubunda bacak ülseri boyutu ve ağrı şiddeti gibi demografik veriler analog görsel skala ile ölçülerek elde edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda VD yetersizliği saptanmıştır. Ülser grubunda ortalama VD seviyesi 17,05 ng / dl iken, ülser olmayan grupta ise 22,75 ng / dl (p = 0,0182) saptanmıştır. Ülser büyüklüğü ve tedavi öncesi VD düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır. VD alan hastalarda tedavi sonrası ülser medyan boyutu 25 cm²'den 18 cm²'ye, plasebo grubunda ise 27 cm²'den 24,5 cm²'azalmıştır (sırasıyla, p = 0,7051 ve p = 0,7877). Ülser boyutunun çeşitliliği göz önüne alındığında tedavi grubunda medyan boyut -0,75 cm²'ye eşit iken plasebo grubunda + 4cm²'ye eşit saptanmıştır (p = 0,0676).

VD eksikliği yaşlılarda yaygın ve normal deri proliferasyonu için gereklidir. Bası ülserleri ve yara iyileşmesinde VD'nin rolü tam olarak bilinmemektedir. Usha R Kalava ve ark. [169] VD düzeyleri ve bası ülserleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptıkları vaka-kontrollü çalışmada VD eksikliği (düzeyleri 25 ng / ml) bası ülserleri ile ilişkili bulunmuştur (odds oranı: 1,871, p = 0.0154). Bası ülseri olan ve çalışmaya katılanların ortalama yaşı 80.46(±8.67) yıl, ortalama VD seviyeleri 30.92 ng / mL(±12.46) saptanmıştır. Komorbiditeler Charlson komorbidite indeksi kullanılarak hesaplanmış, bası ülserleri ile ilişkili bulunmuştur (odds oranı: 1,136, P<0.001). Lojistik regresyon analizinde VD ve bası yarası arasındaki ilişki komorbid hastalıklar için düzeltme yapıl-

dıktan sonra anlamsız hale gelmiştir. Tıbbi komorbiditeler bası ülseri riskini artırmıştır. VD eksikliği, bası ülseri için bağımsız bir risk faktörü olmadığı ve eşlik eden hastalık için bir belirteç olabileceği sonucuna varılmış.

Claudine Juliana C Burkievcz ve ark. [170] yaptığı çalışmada 25OH-D3'ün serum düzeyleri, kronik venöz ülseri olan 27 hastada ve 58 kontrolde kemiluminesans ile çalışmışlardır. 25 OH-D3 vitamini düzeyleri ülser hastalarının % 11.1'inde ve kontrollerin % 3.4'ünde 8 ng/dl altında; ülser hastalarının % 46.1'inde ve kontrollerin % 25.8'inde 8-20 ng/dl arasında; ülser hastalarının % 22.2'inde ve kontrollerin % 27.5'inde 21-30 ng/dl arasında ve kontrollerin % 43.1'inde ve ülser hastalarının % 18.5'inde 30 ng/dl üstünde bulmuşlardır (p = 0.04). Kronik venöz bacak ülseri olan hastalarda VD eksikliğinin artmış prevalansı olduğu saptanmıştır.

Katelisidin antimikrobiyal proteini, hCAP18, geniş bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. hCAP18 lökositlerde mevcuttur ve doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak epitel arayüzlerinde üretilir. Johan D. Heilborn ve ark. [171] yaptıkları çalışmada UVB'ye maruz kalmanın vitamin D3 üretimi için yeterli olduğu ve in vivo olarak, insan derisinde hCAP18'i artırdığı gösterilmiştir ayrıca akut deri hasarı sonrası hCAP18 mRNA, protein düzeylerinin ve hCAP18 / LL-37 upregülasyonunun D3 vitamini analog kalsipotriol topikal tedavi sonrası daha da arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu VD düzeyi ve referans aralıkları açısından incelendiğinde hasta grupta VD düzeyi ortalama $8,92 \pm 5,636$ ng/ml, kontrol grupta ise $9,07 \pm 4,829$ ng/ml olarak saptandı. Hasta grupta VD düzeyleri daha düşük saptandı ancak istatikselsel olarak (p=0,910) anlamlı değildi. VD referans aralıkları açısından incelendiğinde hasta grubunun 23'ünde (%72) ciddi eksiklik, 7'sinde (%22) eksiklik, 2'sinde (%6) yetmezlik, kontrol grubunun 23'ünde (%68) ciddi eksiklik, 10'unda (%29) eksiklik, 1'inde (%3) yetmezlik saptandı ancak istatikselsel olarak (p=0,669) anlamlı değildi. Serum PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)D konsantrasyonu normal VD düzeyi olarak kabul edilmektedir. Optimal 25(OH) VD düzeyi ortalama 30 ng/ml olarak kabul edilmektedir. VD düzeyinin ortalama 30 ng/ml altında olduğu durumlarda serum PTH düzeyleri sekonder olarak yükselmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda serum PTH düzeyi $75,11 \pm 42,946$ pg/mL, kontrol grupta ise $72,73 \pm 35,381$ pg/mL olarak saptandı. Hasta grubunda PTH düzeyleri VD eksikliğine sekonder yüksekti ancak istatikselsel olarak anlamlı değildi (p=0,806).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya üst gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonu alan ve işlem sonucunda PÜH saptanan (n=32) hastalar ile PÜH'ü olmayan (n=34) ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalar alınmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu VD düzeyi ve referans aralıkları hasta grupta VD düzeyi ortalama $8,92 \pm 5,636$ ng/ml, kontrol grupta ise $9,07 \pm 4,829$ ng/ml olarak saptandı. Hasta grupta VD düzeyleri daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak ($p=0,910$) anlamlı değildi.

VD referans aralıkları açısından incelendiğinde hasta grubunun 23'ünde (%72) ciddi eksiklik, 7'sinde (%22) eksiklik, 2'sinde (%6) yetmezlik, kontrol grubunun 23'ünde (%68) ciddi eksiklik, 10'unda (%29) eksiklik, 1'inde (%3) yetmezlik saptandı ancak istatistiksel olarak ($p=0,669$) anlamlı değildi.

Çalışmamızda hasta grubunda serum PTH düzeyi $75,11 \pm 42,946$ pg/mL, kontrol grupta ise $72,73 \pm 35,381$ pg/mL olarak saptandı. Hasta grubunda PTH düzeyleri VD eksikliğine sekonder yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,806$).

Çalışmamızda biyopsi yapılan hasta grubunda H. pilori sıklığı %73,7, kontrol grubunda ise %67,9 saptanmıştır. Her iki grup meslek ve öğrenim durumu yönünden karşılaştırıldığında meslek bakımından ($p=0,485$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken öğrenim durumu bakımından ($p=0,009$) anlamlı istatistiksel fark saptandı. Çalışmamızda; H. pilori sıklığı son yıllardaki çalışmalara göre yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda Fitzpatrick cilt tipi skalasına göre deri tipi; 1 (%3,1) kişinin tip 1, 9 (%28,1) kişinin tip 3, 22 (%68,8) kişinin tip 4, kontrol grubunda ise; 4 (%11,8) kişinin tip 2, 18 (%52,9) kişinin tip 3, 12 (%35,3) kişinin tip 4 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında deri tipi bakımından ($p=0,012$) anlamlı istatistiksel fark saptandı bununla birlikte güneş maruziyeti süresi bakımından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Koyu deri tipinin hasta grupta daha sık saptanması, hasta grupta daha düşük saptanan VD düzeylerine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

PÜ etyolojisinde H. pilori sıklığı son yıllarda azalmasına rağmen halen önemini korumaktadır. H. pylori prevalansı bölgelerin sosyoekonomik düzeyi ile ilişkilidir. H. pylori'nin eradikasyonu PÜ'nün iyileşme oranlarını çok yüksek düzeye çıkarmakta ve tekrar etme oranını oldukça azaltmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda VD

eksikliğinin H. Pileri enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiş ayrica VDR'nin gastrik mukoza homeostazında ve konağın H. pylori enfeksiyonundan korunmasında önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur.

Sistemik hastalığı olan kişilerin çalışmaya alınmaması, gruplar arası farklılıkları azaltmak amacıyla oluşturulan çalışma gruplarında hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerin sayılarının az olması ayrica dispeptik yakınmaları olmayan ve üst gastrointestinal sistem endoskopisinde anormal bulguları olmayan bireylerin kontrol grubu olarak çalışmaya alınmaması çalışmanın kısıtlılığı olmuştur.

VD'nin etkisi VDR üzerinden olmaktadır. VDR gen polimorfizmi VDR direncine yol açarak VD'nin etkisini değiştirebileceğinden VDR gen polimorfizmi ile birlikte yapılacak daha kapsamlı alışmalar VD'nin P'deki rolünü daha iyi açıklayabilecektir.

7. TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Peptik ülser etyolojisi ve ilişkili hastalıklar	5
Tablo 3: Görünürde H. pylori negatif, NSAİİ negatif ülserlere yaklaşım	21
Tablo 3: Asit ile ilişkili hastalıkların tedavisinde PPI dozları için öneriler	23
Tablo 4: İnsanlarda böbrek dışı 1,25 (OH) 2D üretim yerleri	29
Tablo 5: D vitamini reseptörü doku dağılımı.....	29
Tablo 6: D vitamini Genomik Etkileri.....	33
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, meslek, öğrenim durumu, VKİ, alkol, sigara bakımından değerlendirilmesi.....	43
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun deri tipi, güneş maruziyeti, güneş kremi kullanımı bakımından incelenmesi	44
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri açısından incelenmesi ...	45
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun kronik hastalık varlığı açısından değerlendirilmesi.....	46
Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun H. Piloni varlığı açısından incelenmesi	47
Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunun üst gastrointestinal endoskopi bulguları açısından incelenmesi.....	47
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeyleri açısından incelenmesi	48
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunun vitamin D referans aralıkları açısından incelenmesi	48

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Vitamin D'nin doğal ve edinsel bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri.....34

9. KAYNAKLAR

1. Krutzik SR, Hewison M, Liu PT, Robles JA, Stenger S, Adams JS, Modlin RL. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol* 2008;181:7115–20. .
2. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770–3.
3. Hase K, Murakami M, Iimura M, Cole SP, Horibe Y, Ohtake T, Obonyo M, Gallo RL, Eckmann L, Kagnoff MF. Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2003;125:1613–25.
4. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005;19:1067–77.
5. Leszczynska K, Namiot A, Fein DE, Wen Q, Namiot Z, Savage PB, Diamond S, Janmey PA, Bucki R. Bactericidal activities of the cationic steroid CSA-13 and the cathelicidin peptide LL-37 against *Helicobacter pylori* in simulated gastric juice. *BMC Microbiol* 2009;9:187.
6. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:614. .
7. Graham DY. Changing patterns of peptic ulcer, gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:571. .
8. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33.
9. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:938.
10. Kurata JH. Epidemiology: Peptic ulcer risk factors. *Semin Gastrointest Dis* 1993; 4:2.
11. Rosenstock SJ, Jørgensen T, Bonnevie O, Andersen LP. Does *Helicobacter pylori* infection explain all socio-economic differences in peptic ulcer incidence?

- Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:823.
12. Lin KJ, García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Systematic review of peptic ulcer disease incidence rates: do studies without validation provide reliable estimates? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20:718.
 13. Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:3. .
 14. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:59.
 15. Sipponen P, Varis K, Fräki O, et al. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:966. .
 16. Anand BS, Raed AK, Malaty HM, et al. Low point prevalence of peptic ulcer in normal individuals with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1112. .
 17. Akdamar K, Ertan A, Agrawal NM, et al. Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:78.
 18. Kaneko E, Ooi S, Ito G, Honda N. Natural history of duodenal ulcer detected by the gastric mass surveys in men over 40 years of age. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:165.
 19. Bernersen B, Johnsen R, Straume B, et al. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sørreisa gastrointestinal disorder study. *Gut* 1990; 31:989.
 20. Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, et al. Peptic ulcer disease in a general adult population: the Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol* 2006; 163:1025. .
 21. Hirschowitz BI, Lanás A. Atypical and aggressive upper gastrointestinal ulceration associated with aspirin abuse. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:523.
 22. Pérez-Aisa MA, Del Pino D, Siles M, Lanás A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:65. .
 23. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(2):205-14. .

24. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998; 93:574.
25. Chiorean MV, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, et al. Changing rates of *Helicobacter pylori* testing and treatment in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3015.
26. Kitchens DH, Binkley CJ, Wallace DL, Darling D. *Helicobacter pylori* infection in people who are intellectually and developmentally disabled: a review. *Spec Care Dentist* 2007; 27:127.
27. McJunkin B, Sissoko M, Levien J, et al. Dramatic decline in prevalence of *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease in an endoscopy-referral population. *Am J Med* 2011; 124:260.
28. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007; 133:465.
29. Lanas AI, Arroyo MT, Esteva F, et al. Aspirin related gastrointestinal bleeders have an exaggerated bleeding time response due to aspirin use. *Gut* 1996; 39:654.
30. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:241.
31. Sipponen P, Varis K, Fräki O, et al. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:966.
32. Olbe L, Hamlet A, Dalenbäck J, Fändriks L. A mechanism by which *Helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996; 110:1386.
33. el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109:681.
34. Harris AW, Gummett PA, Phull PS, et al. Recurrence of duodenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication is related to high acid output. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:331.

35. McColl KE, el-Nujumi AM, Chittajallu RS, et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34:762.
36. Rotter JI. Peptic ulcer. In: *The principles and practice of medical genetics*, Emery AEH, Rimoin DL (Eds), Churchill Livingstone, New York 1983. p.863.
37. Mertz HR, Peterson WL, Walsh JH. "Familial hyperpepsinogenemia" and *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:943. .
38. Wilschanski M, Schlesinger Y, Faber J, et al. Combination of *Helicobacter pylori* strain and tumor necrosis factor-alpha polymorphism of the host increases the risk of peptic ulcer disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:199.
39. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta on development of peptic ulcer and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:51.
40. Garcia-Gonzalez MA, Strunk M, Piazzuelo E, et al. TGFB1 gene polymorphisms: their relevance in the susceptibility to *Helicobacter pylori*-related diseases. *Genes Immun* 2006; 7:640.
41. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. Association between genetic polymorphisms in the cyclooxygenase-1 gene promoter and peptic ulcers in Japan. *Int J Mol Med* 2007; 20:373.
42. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, et al. Are genetic influences on peptic ulcer dependent or independent of genetic influences for *Helicobacter pylori* infection? *Arch Intern Med* 2000; 160:105. .
43. R ih a I, Kemppainen H, Kaprio J, et al. Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: a nationwide twin cohort study. *Arch Intern Med* 1998; 158:698.
44. Del Bianco T, Borgoni R, Del Bianco P, et al. Peptic ulcer inheritance in patients with elevated serum pepsinogen group A levels and without infection of *Helicobacter pylori*. *Dig Liver Dis* 2000; 32:12.
45. Kato I, Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol, and diet. *Am J Epidemiol* 1992; 135:521.
46. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:2.

47. Chan FK, Sung JJ, Lee YT, et al. Does smoking predispose to peptic ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori*? *Am J Gastroenterol* 1997; 92:442.
48. Bardhan KD, Graham DY, Hunt RH, O'Morain CA. Effects of smoking on cure of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer recurrence in patients treated with clarithromycin and omeprazole. *Helicobacter* 1997; 2:27.
49. Maity P, Biswas K, Roy S, et al. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer--recent mechanistic update. *Mol Cell Biochem* 2003; 253:329.
50. Savage RL, Moller PW, Ballantyne CL, Wells JE. Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Arthritis Rheum* 1993; 36:84.
51. Permutt RP, Cello JP. Duodenal ulcer disease in the hospitalized elderly patient. *Dig Dis Sci* 1982; 27:1.
52. STEIGMANN F, SHULMAN B. The time of healing of gastric ulcers: implications as to therapy. *Gastroenterology* 1952; 20:20.
53. Reynolds JC, Schoen RE, Maislin G, Zangari GG. Risk factors for delayed healing of duodenal ulcers treated with famotidine and ranitidine. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:571.
54. Armstrong D, Arnold R, Classen M, et al. RUDER--a prospective, two-year, multicenter study of risk factors for duodenal ulcer relapse during maintenance therapy with ranitidine. RUDER Study Group. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1425.
55. Tovey FI, Hobsley M, Kaushik SP, et al. Duodenal gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in high and low duodenal ulcer-prevalent areas in India. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:497.
56. Jayaraj AP, Tovey FI, Clark CG, Hobsley M. Dietary factors in relation to the distribution of duodenal ulcer in India as assessed by studies in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:501.
57. Tovey FI, Hobsley M, Segal I, Jayaraj AP. Duodenal ulcer in South Africa: home-pounded versus milled maize. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1008.
58. Kang JY, Yeoh KG, Chia HP, et al. Chili--protective factor against peptic ulcer? *Dig Dis Sci* 1995; 40:576.
59. Hollander D, Tarnawski A. Dietary essential fatty acids and the decline in peptic ulcer disease--a hypothesis. *Gut* 1986; 27:239.

60. Duggan AE, Atherton JC, Cockayne A, et al. Clarification of the link between polyunsaturated fatty acids and Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer disease: a dietary intervention study. *Br J Nutr* 1997; 78:515.
61. Aldoori WH, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Prospective study of diet and the risk of duodenal ulcer in men. *Am J Epidemiol* 1997; 145:42. .
62. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori infection: cross sectional study. *BMJ* 1997; 315:1489.
63. Elta GH, Behler EM, Colturi TJ. Comparison of coffee intake and coffee-induced symptoms in patients with duodenal ulcer, nonulcer dyspepsia, and normal controls. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1339.
64. Baron HH, Wastell C. Medical treatment. In: *Chronic duodenal ulcer*, Wastell C (Ed), Butterworths, London 1972. p.117.
65. Barkun A, Leontiadis G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *Am J Med* 2010; 123:358.
66. Kang JY, Yap I, Guan R, Tay HH. Acid perfusion of duodenal ulcer craters and ulcer pain: a controlled double blind study. *Gut* 1986; 27:942.
67. Lu CL, Chang SS, Wang SS, et al. Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to "silence," and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:34.
68. Gururatsakul M, Holloway RH, Talley NJ, Holtmann GJ. Association between clinical manifestations of complicated and uncomplicated peptic ulcer and visceral sensory dysfunction. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1162.
69. Matthewson K, Pugh S, Northfield TC. Which peptic ulcer patients bleed? *Gut* 1988; 29:70.
70. Wilcox CM, Clark WS. Features associated with painless peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1289.
71. Van Steenberg W, Ponette E, Marchal G, et al. Distal common bile duct stenosis secondary to benign duodenal ulceration: report of a case. *Gastrointest Radiol* 1990; 15:215.
72. Merrill JR. Fistulation to the pancreatic duct complicating duodenal peptic ulcer. *Gastroenterology* 1984; 87:957.

73. Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *Arch Surg* 2005; 140:201.
74. Graham DY. Ulcer complications and their nonoperative treatment. In: *Gastrointestinal Disease*, 5th ed, Sleisenger M, Fordtran J (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1993. p.698.
75. Gunshefski L, Flancbaum L, Brolin RE, Frankel A. Changing patterns in perforated peptic ulcer disease. *Am Surg* 1990; 56:270.
76. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006; 295:1566.
77. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.
78. Levine MS. Role of the double-contrast upper gastrointestinal series in the 1990s. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24:289.
79. Glick SN. Duodenal ulcer. *Radiol Clin North Am* 1994; 32:1259.
80. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2007; 12:231.
81. 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; 56:772.
82. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1949.
83. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1833.
84. Li LF, Chan RL, Lu L, et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). *Int J Mol Med* 2014; 34:372.
85. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646.

86. Lam SK, Ching CK, Lai KC, et al. Does treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotics alone heal duodenal ulcer? A randomised double blind placebo controlled study. *Gut* 1997; 41:43.
87. Sung JJ, Chung SC, Ling TK, et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1995; 332:139.
88. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346:2033.
89. McColl KE. How I manage *H. pylori*-negative, NSAID/aspirin-negative peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:190.
90. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338:719.
91. Eckardt VF, Giessler W, Kanzler G, Bernhard G. Does endoscopic follow-up improve the outcome of patients with benign gastric ulcers and gastric cancer? *Cancer* 1992; 69:301.
92. Stephens MR, Lewis WG, White S, et al. Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2005; 92:840.
93. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:617.
94. Dammann HG, Walter TA. Efficacy of continuous therapy for peptic ulcer in controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7 Suppl 2:17.
95. Bianchi Porro G, Parente F. Long term treatment of duodenal ulcer. A review of management options. *Drugs* 1991; 41:38.
96. Lauritsen K, Andersen BN, Laursen LS, et al. Omeprazole 20 mg three days a week and 10 mg daily in prevention of duodenal ulcer relapse. Double-blind comparative trial. *Gastroenterology* 1991; 100:663.
97. Penston JG, Wormsley KG. Review article: maintenance treatment with H₂-receptor antagonists for peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6:3.
98. Penston JG. A decade of experience with long-term continuous treatment of peptic ulcers with H₂-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7 Suppl 2:27.

99. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110:695.
100. Mansour GM, Nashaat EH. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:843.
101. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47:1526.
102. Jorde R, Bostad L, Burhol PG. Asymptomatic gastric ulcer: a follow-up study in patients with previous gastric ulcer disease. *Lancet* 1986; 1:119.
103. Howden CW, Hunt RH. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4:25.
104. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990; 99:345.
105. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110:1244.
106. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1409.
107. Norman AW (2008) From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 88:491S–499S.
108. Cappelletti P, Tozzoli R (2010) Laboratory and hypercalcemia. In: Lumachi F, Basso SMM (eds) *Hypercalcemia pathophysiology and treatment*. Bentham Science, Sharjah, pp 45–61.
109. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A et al (2010) The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 25:2850–2865.
110. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R et al (2004) Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 215:31–38.
111. Griffin MD, Xing N, Kumar R (2003) Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr* 23:117–145.
112. Norman AW, Mizwicki MT, Okamura WH (2003) Ligand structure–function relationships in the vitamin D endocrine system from the perspective of drug

- development (including cancer treatment). *Recent Results Cancer Res* 164:55–82.
113. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281.
 114. Cooke NE, Haddad JG (1989) Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 10:294–307.
 115. Adams JS, Chen H, Chun RF et al (2003) Novel regulators of vitamin D action and metabolism: lessons learned at the Los Angeles zoo. *J Cell Biochem* 88:308–314.
 116. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T et al (2003) Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 17:2393–2403.
 117. Dong X, Lutz W, Schroeder TM et al (2005) Regulation of relB in dendritic cells by means of modulated association of vitamin D receptor and histone deacetylase 3 with the promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:16007–16012.
 118. Adorini L, Penna G (2008) Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4:404–412.
 119. Norman AW, Mizwicki MT, Norman DPG (2004) Steroid hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat Rev Drug Discov* 3:27–41.
 120. Pinette KV, Yee YK, Amegadzie BY et al (2003) Vitamin D receptor as a drug discovery target. *Min Rev Med Chem* 3:193–204.
 121. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E (1999) Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 277:F157–F175.
 122. Cheskis B, Freedman LP (1994) Ligand modulates the conversion of DNA-bound vitamin D₃ receptor (VDR) homodimers into VDRretinoid X receptor heterodimers. *Mol Cell Biol* 14:3329–3338.
 123. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R (2005) Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 26:662–687.
 124. Rachez C, Suldan Z, Ward J et al (1998) A novel protein complex that interacts with the vitamin D₃ receptor in a ligand-dependent manner and enhances VDR transactivation in a cell-free system. *Genes Dev* 12:1787–1800.
 125. Chiba N, Suldan Z, Freedman LP et al (2000) Binding of liganded vitamin D receptor to the vitamin D receptor interacting protein coactivator complex

- induces interaction with RNA polymerase II holoenzyme. *J Biol Chem* 275:10719–10722.
126. Carvallo L, Henríquez B, Paredes R et al (2008) 1 α , 25-Dihydroxy vitamin D₃-enhanced expression of the osteocalcin gene involves increased promoter occupancy of basal transcription regulators and gradual recruitment of the 1 α , 25-dihydroxy vitamin D₃ receptor- SRC-1 coactivator complex. *J Cell Physiol* 214:740–749.
 127. Zhang C, Dowd DR, Staal A et al (2003) Nuclear coactivator- 62 kDa/Ski-interacting protein is a nuclear matrix-associated coactivator that may couple vitamin D receptor-mediated transcription and RNA splicing. *J Biol Chem* 278:35325–35336.
 128. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C et al (2004) The genes of the coactivator TIF2 and the corepressor SMRT are primary 1 α , 25(OH)2D₃ targets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89–90:257–260.
 129. Adorini L, Penna G (2009) Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum Immunol* 70:345–352.
 130. Cutolo M (2009) Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 48:210–212.
 131. van Etten E, Mathieu C (2005) Immunoregulation by 1, 25- dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:93–101.
 132. Liu PT, Stenger S, Li H et al (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311:1770–1773.
 133. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau Vet al (2004) Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 173:2909–2912.
 134. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB et al (2007) Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 117:803–811.
 135. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF et al (2007) DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to ‘program’ T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 8:285–293.
 136. Chen S, Sims GP, Chen XX et al (2007) Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 179:1634–1647.

137. Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F et al (2000) Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* 30:498–508.
138. Penna G, Amuchastegui S, Cossetti C et al (2006) Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol* 177:8504–8511.
139. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N et al (2007) 1, 25- Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 178:145–153.
140. Adorini L, Giarratana N, Penna G (2004) Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. *Semin Immunol* 16:127–134.
141. Penna G, Adorini L (2000) 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 164:2405–2411.
142. Griffin MD, Dong X, Kumar R (2007) Vitamin D receptor-mediated suppression of RelB in antigen presenting cells: a paradigm for ligand-augmented negative transcriptional regulation. *Arch Biochem Biophys* 460:218–226.
143. D’Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG et al (1998) Inhibition of IL-12 production by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 101:252–262.
144. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C et al (2001) 1alpha, 25- Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 167:4974–4980.
145. Steinman L (2007) A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 13:139–145.
146. Lemire JM, Archer DC, Beck L et al (1995) Immunosuppressive actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 125:1704S–1708S.
147. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S et al (2002) A 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 51:1367–1374.

148. Curiel TJ, Coukos G, Zou L et al (2004) Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 10:942–949.
149. Liu PT, Stenger S, LI H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Activation of human TLR 2/1 triggers a vitamin D receptor-dependent antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3.
150. Adams JS, Hevison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:80-90.
151. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis:a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:113-9.
152. 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.
153. Gullu S, Erdogan MF, Uysal AR, Baskal N, Kamel AN, Erdogan G. A potential risk for osteomalacia due to sociocultural lifestyle in Turkish women. *Endoc J* 1998; 45:675-8.
154. Finch PJ, Ang L, Colstan KW, Nispet J, Maxwell JD. Blunted seasonal variation in serum 25 hydroxy vitamin D and increased risk of osteomalacia in vegetarian London Asians. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46:509-15.
155. Chan FKL, Leung WK. Peptic Ulcer disease. *Lancet* 2002; 360:933-41.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11030-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11030-0)
156. Williams MP, Pounder RE. Helicobacter pylori: from the benign to the malignant. *Am J Gastroenterol* 1999;94:11-6.
157. Calvet X, Lehours P, Lario S, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2010;15:7-13.
158. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
159. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
160. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)₂D: interacting drivers of epidermal differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:355-360.

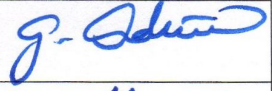
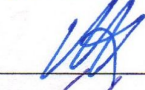
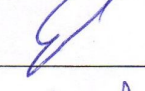




161. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2062-72.
162. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet*. 2003 Oct 25; 362 (9393):1389–400
163. Nasri, H., and A. Baradaran. "The influence of serum 25-hydroxy vitamin D levels on Helicobacter Pylori Infections in patients with end-stage renal failure on regular hemodialysis." *Saudi journal of kidney diseases and transplantation* 18.2 (2007): 215.
164. Hosoda, Kouichi, et al. "Identification and characterization of a vitamin D3 decomposition product bactericidal against Helicobacter pylori." *Scientific reports* 5 (2015).
165. Guo, Lihua, et al. "Helicobacter pylori induces increased expression of the vitamin D receptor in immune responses." *Helicobacter* 19.1 (2014): 37-47.
166. Kong, Juan, et al. "Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 294.1 (2008): G208-G216.
167. Zubair, Mohammad, et al. "25-Hydroxyvitamin D [25 (OH) D] levels and diabetic foot ulcer: Is there any relationship?." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 7.3 (2013): 148-153.
168. Burkiewicz, Claudine Juliana Cristina Cazonoch, et al. "Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers." *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* 39.5 (2012): 401-407.
169. Kalava, Usha R., Stephen S. Cha, and Paul Y. Takahashi. "Association between vitamin D and pressure ulcers in older ambulatory adults: results of a matched case-control study." *Clinical interventions in aging* 6 (2011): 213.
170. Burkiewicz, Claudine Juliana C., et al. "Vitamin D deficiency in patients with chronic venous ulcers." *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* 39.1 (2012): 60-63.
171. Heilborn, Johan D., et al. "Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin in vivo." *Experimental dermatology* 19.4 (2010): 332-338.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Peptit Ülserli Hastalarda D Vitamin Düzeyleri		
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN		
	Başvuru Tarihi	10.01.2015		
	Protokol No	16		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş; kan, idrar, doku, radyolojik görüntü ve benzeri materyalle yapılacak araştırmalar,			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2015/02	Karar No: 17	Tarih: 02.02.2015	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Ekrem KİREÇÇİ Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nurten SERİNGEÇ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							