



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL
TAŐCIOĐLU SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**GASTROSKOPİSİ YAPILMIŞ HASTALARDA HELİCOBACTER
PYLORİ ENFEKSİYONU VE D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Zeynep Belten

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL
TAŞÇIOĞLU SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**GASTROSKOPİSİ YAPILMIŞ HASTALARDA HELİCOBACTER
PYLORİ ENFEKSİYONU VE D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Zeynep Belten

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Yücel Arman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince sabrı ve hoşgörüsü ile her zaman kendime örnek aldığım, bilgi ve deneyimleri ile iyi bir hekim olmam için hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında en zor durumlarda bile ilgi, anlayış ve duyarlılıkla yaklaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr Yücel ARMAN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve hekimlik sanatı adına çok şey öğrendiğim, değerli hocam Prof. Dr. Tufan TÜKEK'e,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Mine ADAŞ'a, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜK'e, Doç. Dr. Meral Gülay KADIOĞLU KOÇAK'a

Berber çalıştığımız süre boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte görev yaptığım için çok şanslı olduğumu düşündüğüm başta Uzm. Dr. Şengül AYDIN YOLDEMİR, Uzm. Dr. Mustafa ÖZCAN, Uzm. Dr. Murat AKARSU, Uzm. Dr. Orkide KUTLU, Uzm. Dr. Özgür ALTUN olmak üzere Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği bünyesindeki tüm uzman abi ve ablalarım,

Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım, tanıdığım için kendimi her zaman şanslı saydığım, başta Dr. Gamze BİLİK OYMAN, Dr. Burcu AĞIRBAŞ ÇELEN, Dr. Gökhan GÜVEN, Dr. Sedat IRMAK, Dr. Hasan ERUZUN, Dr. Uğur YILMAZ, Dr. İpek Bilge ASLAN, Dr. Özlem KANDEMİR, Dr. Mehmet Alptekin ACAR, Dr. Merve ONMAZ, Dr. Betül KÖSTEK, Dr. Büşra UZUNYAYLA, Dr. Hayrunnisa AKSOY MAYDA, Dr. Simge YILDIZ, Dr. Saliha Betül FANİ olmak üzere isimlerini tek tek yazamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Kliniğimizdeki iç hastalıkları servislerinin özveriyle çalışan değerli hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Hekimlik sanatının icrasını öğrendiğim ve tıbbi nosyonunu kazandığım, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki kıymetli hocalarıma, uzmanlarıma ve arkadaşlarıma,

Moral ve motivasyonum her düştüğünde destek ve ilgisiyle her zaman yanımda olan değerli dostum Ecz. Seyla EMRE'ye

Haklarını asla ödeyemeyeceğim, bugünlere gelmemde büyük payı olan, koşulsuz sevgi ve fedakârlıkları ile her zaman yanımda var olduklarını hissettiğim, başta annem Fehiman ELÜSTÜ ve babam Ramazan ELÜSTÜ'ye, kardeşlerime,

Her zaman ve her konuda beni destekleyen, beni sevgisiyle güçlü kılan, hayatıma yepyeni bir bakış açısı getirerek daha da güzelleşmesini sağlayan sevgili eşim Halil BELTEN'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zeynep BELTEN

İSTANBUL, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇ.....	41
7.KAYNAKLAR.....	42
8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	49
9. EKLER.....	50

KISALTMALAR

HP: Helicobacter pylori

HE: Hematoksilen-Eozin

GİS: Gastrointestinal sistem

IFA: İmmün floresan antikor

IgA: İmmünglobülin A

IgG: İmmünglobülin G

VacA: Vakuol yapıcı sitotoksin

CagA: Cytotoxin associated gene A

IL-1: İnterlökin-1

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

PAF: Platelet activating factor

CO₂: Karbondioksit

O₂: Oksijen

N₂: Azot

DNA: Deoksiribonükleik asit

C₁₃: Karbon 13

ÜNT: Üre nefes testi

PPİ: Proton pompa inhibitörü

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

RIBA: Recombinant immunoblot assey

MALT: Mucosa associated lenfoid tissue

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı

Tb: Tablet

Po: Per oral

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

VDR: Vitamin D reseptörü

D₂: Ergokalsiferol

D₃: Kolekalsiferol

25(OH)D: 25 hidroksi vitamin D

1,25(OH)₂D: 1,25 dihidroksi vitamin D

7DHK: 7-dehidrokolesterol

CC: Kolekalsiferol

EC: Ergokalsiferol

UVB: Ultraviyole-B

DBP: Vitamin D bağlayıcı protein

PTH: Parathormon

FGF-23: Fibroblast growth factor

RANK: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B

RANKL: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B Ligand

TLR2/1: Toll-like reseptör 2/1

IFN- γ : İnterferon gama

TBC: Tüberküloz

ANP: Atrial natriüretik peptidi

TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

IOF: Uluslararası Osteoporoz vakfı

WBC: White blood cell

PLT: Platelet

IU: İnternational Unit

ng/mL: Nanogram/mililitre

g/L: Gram/litre

u/L: Units/Litre

µg/L: Microgram / L

PÜH: Peptik ülser hastalığı

ITP: İmmün trombositik purpura

Th: T helper

TGF: Transforming growth factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Uyarlanmış Sdney sınıflaması

Tablo 2. D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerinin terminolojisi

Tablo 3: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Tablo 4: H. pylori varlığı durumuna göre dağılımlar

Tablo 5: Biyokimyasal ölçümlerin dağılımı

Tablo 6: Endoskopik ve histopatolojik sonuçların dağılımı

Tablo 7: H. pylori pozitif ve negatif olguların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 8: H.pylori varlığına göre 25(OH)D vitamini değerlendirmeleri

Tablo 9: H.pylori pozitif ve negatif gruplarda 25(OH)D vitamini eksiklik düzeyi değerlendirilmesi

Tablo 10: H.pylori pozitif ve negatif olguların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırmaları

Tablo 11: H. pylori pozitif ve negatif olguların endoskopik ve histolojik bulgularının karşılaştırılması

Tablo 12: Biyopside aktivasyon şiddetine göre 25(OH)D vitamini düzeyleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Helicobacter pylorinin yapısı

Şekil 2: D vitamini metabolizması

Şekil 3: Cinsiyetlere göre hastaların dağılımları

Şekil 4: Hasta gruplarının h. pylori varlığı ve biyopside H.pylori derecesine göre dağılımlar

Şekil 5: H.pylori varlığına göre intestinal metaplazi dağılımı

Şekil 6: H.pylori varlığına göre lenfoid folikül varlığı dağılımı

ÖZET:

Gastroskopisi Yapılmış Hastalarda Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Ve D Vitamini Düzeyi İle İlişkisi

Amaç: Helicobacter pylori enfeksiyonu gelişimi ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Materyal ve metod: Bu çalışma; 01.01.2016-30.12.2019 tarihleri arasında 18 yaş üzerinde herhangi bir yakınma ile başvuran ve gastroskopi yapılarak biyopsi alınmış, işlem öncesinde 25(OH)D vitamini düzeyi bakılmış ve biyopsi sonucunda H.pylori pozitif saptanan 106 hasta ile negatif saptanan 104 kontrol grubu olmak üzere toplam 210 olgu üzerinde yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmişleri ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgiler kaydedildi. Her iki gruptaki hastaların hastane yazılımı üzerinden tam kan sayımı, eGFR, demir, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu, ferritin, B12 vitamini, 25(OH)D vitamini düzeyleri ve biyopsi sonuçları elde edildi. İstatistiksel çalışmada Student t testi, Kruskal Wallis testi, Mann Whitney U testi, Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda H.pylori pozitif olan hasta ve H.pylori negatif kontrol grubunda 25(OH)D vitamini düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda 25(OH)D vitamini düzeyi ortalama $19,15 \pm 11,84$ ng/mL, kontrol grubunda ise $16,44 \pm 10,69$ ng/ml olarak saptandı. H.pylori pozitif grupta ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$). H.pylori pozitif olgular, histopatolojik olarak h.pylori saptanma derecesine göre kendi içerisinde hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılarak 25(OH)D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: 25(OH)D vitamini düzeylerinin H.pylori enfeksiyonu üzerinde etkisi olmadığını saptadık.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori, d vitamini, gastroskopi

ABSTRACT:

The Relationship Between Helicobacter Pylori Infection And Vitamin Level In Patients With Gastroscopy

Aim: To investigate the relationship between the development of Helicobacter pylori infection and vitamin D level.

Material and methods: This study; to be 104 control groups who applied with any complaints over 18 years of age between 01.01.2016-30.12.2019 and who had biopsy taken by gastroscopy, 25 (OH) vitamin D levels were examined before the procedure and 106 patients who were found to be negative with H.pylori as a result of biopsy it was performed on a total of 210 cases. Information about patients' age, gender, CVs and drug use were recorded. Complete blood count, eGFR, iron, iron binding capacity, transferrin saturation, ferritin, vitamin B12, 25 (OH) vitamin D levels and biopsy results were obtained from the hospital software of both groups. In statistical study; Student t test, Kruskal Wallis test; Mann Whitney U test, Pearson Chi-Square test were used. $p < 0.05$ level was considered significant.

Results: In our study, 25 (OH) vitamin D levels were compared in H.pylori positive patient and H.pylori negative control group. The mean 25 (OH) vitamin D level was 19.15 ± 11.84 ng / mL in the patient group and 16.44 ± 10.69 ng / ml in the control group. In the H.pylori positive group, an average of 25 (OH) vitamin D levels were found higher, but it was not statistically significant ($p = 0.084$). H.pylori positive cases were grouped as mild, moderate and severe according to the degree of h.pylori detection by histopathology, and there was no statistically significant difference when 25 (OH) vitamin D levels were compared ($p > 0.05$).

Conclusion: We found that 25 (OH) vitamin D levels had no effect on H.pylori infection.

Keywords: Helicobacter pylori, vitamin d, gastroscopy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (HP) enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan enfeksiyonlardan biridir ve her yaştan insanı etkilemektedir. HP enfeksiyonu çoğunlukla çocukluk çağında bulaşmakta olup toplumlara göre büyük farklılıklar göstermektedir. HP asemptomatik olabildiği gibi farklı klinik yansımalarla da karşımıza çıkabilir. HP'nin üst gastrointestinal sistemle ilgili pek çok patolojiden sorumlu tutulmasının yanında son yıllarda koroner arter hastalığı, demir eksikliği anemisi, tip1 diyabetes mellitus, migren, ITP, vitiligo, pernisiyöz anemi, otoimmün tiroidit gibi hastalıklarla da ilişkili olduğu konusundaki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır.

D vitamini, güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilen ve yağda çözünen, steroid yapıda bir prohormondur. D vitamininin iskelet sistemi dışındaki etkileri; temelde hormon sekresyonunun, immün fonksiyonların, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesi şeklinde sayılabilir.

D vitamini eksikliği, tüm dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de çok sık görülen bir sağlık problemidir. D vitamini eksikliğinin kas-iskelet sistemi dışındaki hastalıklara da sebep olup, otoimmün ve kronik inflamatuvar durumlara da eğilimi artırdığı bilinmektedir. İmmün sistem, cilt hastalıkları, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği ve kanser D vitamini ile ilişkisi en çok araştırılan konular arasındadır. Bunun ötesinde, klinik pratikte immünomodülatör fonksiyonlara sahip olduğu da belirlenmiştir. D vitamini, enfeksiyonlara ve sekonder malignitelere yatkınlık doğuran klasik immünosüpresif ajanlara alternatif bir immünomodülatör olarak, tedavi protokollerinde yer alabilme potansiyeli taşımaktadır. D vitamini eksikliğinin HP enfeksiyonu gelişiminde bir risk faktörü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmada HP enfeksiyonu gelişimi ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HELİCOBAKTER PYLORİ

2.1.1. Tarihçesi

1893 yılında Giulio Bizzozero tarafından ilk kez HP'nin köpek midesinde spiral bir mikroorganizma olduğu gösterilmiştir. 1983 yılında ise Barry Marshall ve Robin Warren (1) tarafından, ilk kez insan mide mukozasında *Campylobacter* benzeri spiral mikroorganizma olduğu tespit edilmiş ve *Campylobacter pyloridis* olarak adlandırılmıştır. Goodwin ve ark. (2) tarafından 1989 yılında mikroorganizmaya; helikal yapılı olması ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için "Helicobakter pylori" adı verilmiştir .

2.1.2. Epidemiyoloji

HP insanlarda dünya çapında çok sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve her yaş grubunda görülür. Dünya nüfusunun ortalama % 50'sinde HP enfeksiyonu mevcuttur. Mikroorganizma vücuda girdikten sonra enfeksiyon persistan olarak ilerler. Gastroduodenal hastalığa sebep olabilir ya da asemptomatik seyredebilir (3).

HP seropozitiflik oranı yaşla birlikte giderek artış göstermektedir. HP enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde; gelişmiş ülkelere göre daha fazla görülür (4). Türkiyede yapılan bir çalışmada; 1990 yılında HP antikoru sıklığı Türkiye genelinde %78,5, 2000 yılında ise %66,3, Doğu Anadolu Bölgesinde ise %66,7 olarak bulunmuş ve 10 yıllık dönemde Türkiye genelinde HP prevalansında düşme olduğunu gözlenmiştir (5).

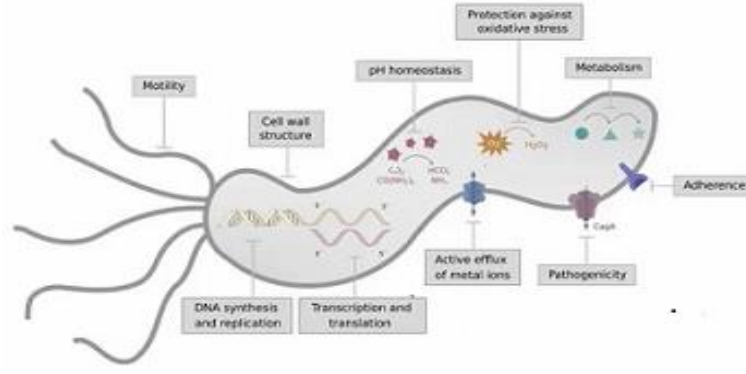
HP enfeksiyonunda; sosyoekonomik koşulların yetersizliği, kalabalık ailede yaşam, tüketilen yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması, toplumda hijyen ve sanitasyon sorununun çözümsüz kalması, anne sütü ile beslenmeme, annenin çocuğunu emzirmeden önce meme başına tükürüğünü sürmesi, çocuğa verdiği yiyecekleri çiğneyerek vermesi ve genetik faktörler risk faktörü olarak bilinmektedir (6).

HP'nin ülkemizde görülme sıklığı gelişmekte olan ülkeler ile korelasyon gösterir. Türkiye'de erişkin popülasyonda görülme sıklığı %67,6-%81,3 arasındadır (7). Bulaş kaynağı insanlar, hayvanlar ve çevre olabileceği gibi, kontamine olmuş yiyecek ya da sularla da bulaşabilir (8). HP'nin ne kaynağı ne de bulaş yolu kesin olarak ortaya konamamış olmakla birlikte geçişinin insandan insana olduğu düşünülmektedir. HP'nin insan dışı rezervuarı olabileceği tartışılmaktadır (6). Yapılan çalışmalarda erkeklerde HP prevalansı daha fazladır, ancak kadınlarda reenfeksiyon oranı erkeklere göre (%5-8) daha yüksektir.

2.1.3. Mikrobiyolojik Özellikler

HP; yaklaşık 3,5 mikron uzunluğunda ve 0,5 mikron genişliğinde olan spiral şekilli, zorunlu mikroaerofil, gram negatif bir mikroorganizmadır. Katalaz, oksidaz, proteaz ve üreaz pozitifdir. İnsanda mide veya duodenum epitelinin altına yerleşir (9). Lamina propriayı geçmez. İnvaziv değildir. Organizmanın, olağanüstü hareket kabiliyeti veren çoklu tek kutuplu kamçıları vardır. Bu sayede bakteri mide sıvısı ve mukus tabakası içinde oldukça rahat hareket edebilir (10). Süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerini üreterek nötrofillerin fagositik vakuolünde yok edilmesini önler.

HP sadece mide tipi mukozayı kolonize eder, mide asidine son derece duyarlıdır ve nötr pH'da en uygun şekilde büyür (11). HP mide dokusunda mukus altında spiral şeklinde, kültürlerde ise sirküler ve basil yapıda görülür. Doku kesitlerinde ve yaymada; gram boyama, warthin-stary gümüş boyası, hematoksil-eozin (HE) ve giemsa ile boyanarak saptanabilir. HP'nin kültürde üretilmesi güçtür. Üremesi için en uygun ortam kanlı besiyeridir (12). HP yavaş üreyen bir mikroorganizmadır. Kanlı agarda 37°C de %5 oksijen içeren ortamda inkübe edilerek 3-7 günde kültürde üretilir (2).



Şekil 1: Helicobacter pylorinin yapısı (13)

2.1.4. Patogenez

HP mide ortamına oldukça iyi uyum sağlamıştır. Bakteri genellikle mide mukoza tabakasını tahrip eder, enzimlerini ve toksinlerini serbestleştirir. Mide epiteline yapışarak dokuyu asit hasarına daha açık hale getirir. HP'ye karşı konakçı immün yanıtı, doku hasarını sürdüren inflamatuvar bir reaksiyona neden olur (14).

HP sadece mide epitelinin kolonize eder ve mide epiteline spesifiktir (15). HP'nin neden olduğu kronik inflamasyon, mide asidi salgılayan fizyolojiyi çeşitli derecelerde etkiler. Çoğu insanda asemptomatik seyreden ve ilerlemeyen kronik gastrite neden olur. Bununla birlikte, bazen, doku zedelenmesiyle birlikte değişmiş gastrik sekresyon, peptik ülser hastalığına yol açarken, bazı durumlarda gastrite, gastrik lenfoid dokunun kalıcı gastrik immün uyarımı sebebiyle gastrik atrofiye, intestinal metaplaziye ve karsinoma veya nadir de olsa lenfomaya ilerleyebilir (14,15)

HP doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla hücresel hasara neden olabilecek bazı enzimleri salgılar (15). Üre, bakteriyel üreaz ile parçalandığında, epitel hücrelerine doğrudan zarar verebilen amonyum klorür ve monokloramin gibi bileşikler oluşur. Bakteriyel fosfolipazlar, mide mukozal bariyerinin fosfolipid içeriğini değiştirerek yüzey gerilimini, hidrofobikliğini ve geçirgenliğini değiştirir. Lesitin fosfolipaz A2 ile lisesitine dönüşür. Böylece hücre yapısında hasar meydana gelir. Lipoliz ise gastrik mukus yapısının bozulmasına sebep olur. HP diğer bakterilerin birçoğuna göre daha fazla katalaz enzimi üretir. Antioksidan etkinliği

olan katalaz enzimi, bakteriyi nötrofillerin salgıladığı serbest oksijen metabolitlerinden korur. Böylece inflamasyonun olduğu hasarlı mide mukozasında hayatta kalır ve çoğalabilir (16)

Mide epiteline yerleşen HP; inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır, inflamasyonun başlamasına neden olur (17). Bu inflamasyon sistemik ve lokal hümmoral yanıtın gelişmesine sebep olur. Böylece serumda spesifik IgG ve IgA'nın, midede ise sekretuar IgA ve IgM'nin artışı gerçekleşir. Bu antikor yanıtının oluşması; HP eradikasyonunun sağlanması yerine dokuda daha fazla hasar gelişimine neden olur (18). Başlangıçta antruma daha fazla yerleşen bakteriler, daha sonra korpusa giderek yerleşir ve pangastrit yapar. Gastrik metaplazi gelişimiyle bulbusa yerleşerek bulbit de yapabilir (19).

HP'nin musin eritici bir proteaz ile epitel hücrelerinde vakuolizasyona neden olan bir sitotoksin salgıladığı gösterilmiştir. Bu vakuol yapıcı sitotoksin (VacA) HP enfeksiyonlarının %60'ında görülmektedir. VacA ile birlikte üretilen diğer bir protein, sitotoksin ilişkili antijen (CagA)'dır. CagA bakterinin mide mukozasına tutunmasına katkı sağlar. CagA(+) HP enfeksiyonu gelişenlerde, duodenal ülser ve adenokarsinom gelişimi daha fazla görülmektedir. HP bağ dokuda laminin, fibronektin ve kollajene bağlanarak bunların yapısal bütünlüğünü bozar. Boren ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HP'nin mide mukozasına tutunmasına kan grubu antijenlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (20).

2.1.5. HP Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

HP tanısında kullanılan testler; invaziv ve non-invaziv testler olarak iki gruba ayrılır. Endoskopik işlem gerektiren testler (invaziv testler); hızlı üreaz testi, histolojik inceleme, kültürde izolasyon ve moleküler tanı yöntemlerinden oluşmaktadır. Endoskopik işlem gerektirmeyen testler (non-invaziv testler) ise; gaitada HP antijen testi, serolojik testler ve üre nefes testinden oluşur (4).

Endoskopik değerlendirme; lezyonun yerine bağlı olarak klinik prognoz, mevcut gastrit formu ve tanı yöntemlerinden hangisinin daha uygun olacağına belirlenmesine yardımcı olması açısından oldukça önemlidir (21). Tanıda kullanılan testin seçilmesinde; maliyet, hastanın klinik durumu, bölgedeki HP prevalansı,

hastanın teste uyumu, ilaç kullanımı gibi birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır (4). HP enfeksiyonlarının sporadik görüldüğü gelişmiş ülkelerde tanının endoskopi ile konularak biyopsi ile desteklenmesi önerilmektedir. Bu ülkelerde non-invaziv testler ikinci seçenek olarak önerilir. Buna karşılık HP enfeksiyonunun endemik görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşından küçük, 45 yaşından büyük hastalarda, kanama, inatçı kusma, altta yatan kronik hastalığın varlığı, kilo kaybı, ailesinde üst GİS kanser öyküsü, anemi, ilerleyici disfaji gibi alarm semptomları olan tüm hastalarda tanıda endoskopik biyopsi bazlı testlerle tanının konulması önerilmektedir. Bunun dışında endoskopi yapılması pahalı ve zaman alıcı olması nedeniyle önerilmemektedir. Alarm semptomları olan hasta grubu dışında, tanının klinik bulgulara dayanarak non-invaziv testlerle desteklenmesi önerilir. Son yıllarda ilk basamak tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç; HP'nin endemik olarak görüldüğü ülkelerde de alarm semptomları olmasa dahi biyopsi bazlı tanıyı gerekli hale getirmiştir (21). HP tanısında ve eradikasyonunda kullanılacak testler farklılık göstermektedir. HP enfeksiyonunun tanısı için özenle yürütülen bir süreç gereklidir.

2.1.5.1. İnvaziv testler

2.1.5.1.1. Histopatolojik inceleme

HP midede sıklıkla antrum mukozasında yerleşmekle birlikte dağınık bir yerleşim göstermektedir. Bu nedenle gastrik biyopsilerin iki adet antrum, bir adet korpus, bir adet insisura angularis olmak üzere en az dört kadrandan alınması önerilir. Histopatolojik inceleme; alınan biyopsi örneğinin histopatolojik yöntemlerle mikroskopta incelenmesi esasına dayanır. HP gastritinin histolojik görünümü Sdney sınıflaması ile belirtilmiştir. Bu sınıflandırma; HP yoğunluğunu semikantitatif olarak hafif-orta-yoğun şeklinde ayırabilen, akut gastrit, kronik gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi varlığını ortaya koyabilen görsel bir sınıflandırma sistemidir (22).

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

Tablo 1: Uyarlanmış Sdney sınıflaması

HP tanısında kullanılan boyama yöntemleri de tanıyı kolaylaştırmaktadır. Alınan biyopsi örnekleri genellikle HE ile boyanır. Histopatolojik incelemede; immün floresan antikor (İFA) Testi ve İmmün Peroksidaz (IP) gibi immunohistokimyasal boyalar da kullanılmaktadır. Histopatolojik inceleme yönteminin farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda sensitivitesi %80–95, spesifitesi ise %99–100 oranında saptanmıştır. HP tanısında immunhistokimyasal boyalar ile histopatolojik inceleme; altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmiştir. Bu yöntemin dezavantajları; endoskopik işlem öncesinde PPI ve antibiyotik kullanıldığında yanlış negatif sonuç vermesi, pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olması, deneyimli patolog gerektirmesidir (23)

2.1.5.1.2. Kültür

Spesifitesi en yüksek ve patojen hakkında en kapsamlı bilgiyi sağlayan yöntemdir. Ancak HP'nin izolasyon güçlüğü nedeniyle duyarlılığı kötüdür. Endoskopik biyopsi ile alınan gastrik mukozal biyopsi örneğinin 37 °C'de, %80-90 N2, %5-10 CO2, ve %5 O2li bir ortamda 5-7 gün süre ile inkübasyonu yapılır. Katalaz, oksidaz, üreaz aktivitesi olan virgül veya S şeklindeki üreyen bakteriler HP

olarak tanımlanır. HP'nin kültürde izolasyonu; antimikrobiyal duyarlılık testinin yapılmasına, bakterinin patogenetik ve büyüme faktörlerinin, metabolik ürünlerinin araştırılmasına olanak sağlar. Kültürün HP tanısındaki spesifite oranı %100 iken, sensitivitesi %70-80 arasındadır (23). Kültürün laboratuara taşınmasında gecikme, aerobik ortama maruziyeti, yetersiz sayıda biyopsi materyali alınması, kültürden iki hafta öncesinde PPI ve antibiyotik kullanılması gibi faktörlerin etkisiyle kültürün sensitivite oranı düşmektedir.

2.1.5.1.3. Hızlı üreaz testi

Gastrik biyopsi materyalinde HP'nin üreaz aktivitesinin saptanmasına dayanan invaziv bir tanı yöntemidir. Endoskopik biyopsi ile elde edilen dokudaki HP'nin üreyi hidrolize etmesi sonucu açığa amonyak çıkar. Ortamda oluşan amonyak pH'yı yükselterek fenol kırmızısında renk değişikliği oluşturur, böylece tanı konulur. Testin pozitifliği için örnekte en az 10^4 bakteri varlığı gerekir (21). Test için mide korpus ve antrum bölgesinden birer adet gastrik mukozal biyopsi örneği alınması önerilmektedir. Hızlı üreaz testi; endoskopi endikasyonu olup biyopsi alınması için kontraendikasyon olmayan tüm hastalarda birinci basamak tanı testi olarak önerilir. Hızlı üreaz testinin spesifitesi %95-100, sensitivitesi ise %80-95 olarak saptanmıştır (21). Hızlı sonuç vermesi, HP eradikasyon kararı verilmesinde pratik olması ve ucuz olması diğer tanı yöntemlerine göre üstünlükleridir.

2.1.5.1.4. Moleküler tanı yöntemleri

Moleküler tanı yöntemleri; HP biyolojisi, enfeksiyonların tanısı, virülans faktörlerinin belirlenmesi, kültürde üretilmeyen kokoid formların tanımlanması, konakta meydana gelen yanıtın genetik temeli, antibiyotik direncinin belirlenmesi ve eradikasyon tedavisi sonrası yineleyen enfeksiyonların tespiti gibi amaçlar için kullanılmaya başlanmıştır (21). Yüksek hassasiyeti, özgüllüğü; özel bir taşınma gerektirmemesi antibiyotik duyarlılık testinin yapılabilir olması yöntemin avantajları iken, pahalı oluşu, özel uzmanlık gerektirmesi, ölü bakterileri parçalarının DNA'sına bağlı yanlış pozitif sonuçlar yöntemin dezavantajlarıdır (23)

2.1.5.2. Non-invaziv testler

2.1.5.2.1. Üre nefes testi

Bu test tanı ve tedavi takibinde kullanılabilen, %95 duyarlılık ve %100 özgüllük oranına sahip bir testtir. C13 veya C14 İşaretli ürenin ağızdan alındıktan sonra ekspiryum havasında işaretlenmiş karbon taşıyan CO₂'nin sintigrafik olarak tespit edilmesine dayanır. C13 atomunun nonradyoaktif olması nedeniyle çocuk ve gebelerde tanı yöntemi olarak tercih edilebilir. ÜNT noninvaziv testler içinde altın standart yöntemdir (21). Antibiyotik ve bizmut ilaçlarının testten 30 gün önce, sükralfat ve PPI'ların testten 15 gün öncesine kadar alınması, geçirilmiş mide rezeksiyonu, tokluk, test kapsülünü yutmada zorluk gibi durumlarda test yanlış negatif sonuçlar verebilirken; aklorhidri, aşırı bakteriyel çoğalmaya neden olan durumlarda yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (24). Basit, güvenli bir şekilde yapılması; yüksek hassasiyet, özgüllük ve doğruluğu; enfeksiyonun ortadan kaldırılmasının tespitinde kullanılabilir olması ÜNT'nin avantajlarıdır (23)

2.1.5.2.2. Serolojik testler

Hasta serumundan IgG antikorları tespit edilmesi ile yapılır. Ancak kullanımı sınırlıdır. Bu testler mikroorganizma ile karşılaşmayı gösterir, ancak aktif bir enfeksiyonu göstermez. HP antikorları tedavi olmuş hastaların kanında bile en az bir yıl kalmaya devam eder. Serolojik testlerin prediktif değeri diğer testler gibi bölgedeki HP prevalansına göre değişkenlik gösterir. Gaitada antijen testi ve üre nefes testine göre HP prevalansının düşük olduğu bölgelerde doğruluk oranı daha düşüktür. Testin düşük pozitif prediktif değeri Batı ülkelerinde serolojik testlerden sonra gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmuştur. Negatif serolojik test sonuçları, pozitif test sonuçlarına göre HP prevalansının düşük olduğu bölgelerde tanıda daha değerlidir (4)

2.1.5.2.3. Gaitada HP antijen testi

HP ile enfekte olmuş bireylerde, bakteri gastrik epitel duvarına yapışır ve dışkıyla atılır. Bu test, HP antijenlerinin dışkıda tespiti ile yapılır. Testin spesifite ve sensitivitesi sırasıyla %94,5 ve %88,8 olarak saptanmıştır. Gaitada antijen testi HP eradikasyonunu değerlendirmede kullanılabilir. Eradikasyon değerlendirilmesinin tedavi bitiminden en az dört hafta sonrasında yapılması gerekir (25). Hızlı, basit ve ucuz olması testin avantajları iken, düşük bakteri yükünde, antibiyotik, bizmut içeren

ilaçlar ve PPI kullanımında yanlış negatif sonuçların görülmesi, hastaların bu testi yapmaya isteksizliği; numune alındıktan sonra örneğin beklemesi ve taşıma problemleri bu testin dezavantajlarıdır (23).

2.1.6. HP enfeksiyonu ile ilgili hastalıklar

2.1.6.1. HP'nin gastrointestinal sistemde oluşturduğu hastalıklar

HP enfeksiyonu çoğunlukla çocukluk çağında bulaşmakta olup toplumlara göre büyük farklılıklar göstermektedir. HP asemptomatik olabildiği gibi farklı klinik yansımalarla da karşımıza çıkabilir. HP'nin gastrointestinal sistemde neden olduğu başlıca hastalıklar içerisinde kronik gastrit, akut gastrit, peptik ülser, MALT lenfoma, nonülser dispepsi, gastrik ülser, gastrik karsinom yer alır.

2.1.6.1.1. Kronik gastrit

Kronik gastrit histolojik olarak, başlıca plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan, çok az oranda nötrofillerin eşlik ettiği inflamatuvar hücre infiltratlarıyla karakterize bir tablodur. İnflamasyonun dağılımı başlangıçta gastrik mukozanın yüzeysel ve glandüler kesimlerini tutacak şekilde yama tarzında iken, zamanla atrofi ve metaplaziyle sonuçlanan daha ciddi bir durum ortaya çıkar. Kronik gastritler histolojik özelliklerine göre yüzeysel atrofik değişiklikleri ve gastrik atrofi şeklinde sınıflandırılır. Kronik gastritin erken dönemi olan yüzeysel gastrit döneminde inflamatuvar değişiklikler yüzeysel mukozanın lamina propriasında sınırlıdır. Ek olarak müköz hücrelerde mukus azalması ve glandüler hücrelerde mitoz görünümünde azalma saptanabilir. İkinci basamak ise atrofik gastrittir. İnflamatuvar hücreler mukozanın daha derinine yayılır, bezlerde progresif bozulma ve yıkım gerçekleşir. Sonunda glandüler yapılar tamamen kaybolur ve inflamatuvar hücreler azalır. Gastrik atrofi gelişir. Endoskopik olarak, alttaki kan damarlarının net olarak görülmesine izin verecek şekilde mukoza incelir. Kronik gastritlerde glandüler yapılar morfolojik değişime uğrar. İntestinal metaplazi gastrik bezlerin normal yapısını kaybederek, goblet hücrelerinin olduğu ince bağırsak mukozal bezlerini içeren görünüme dönüşmesini ifade eder. İntestinal metaplazi gelişimi gastrik kanser için önemli bir predispozan faktördür. Kronik gastrit, baskın tutulum bölgesine göre

de tip A korpusun baskın olduğu (otoimmün), tip B antrumun baskın olduğu (HP ile ilişkili) şeklinde sınıflandırılır

2.1.6.1.2. Akut gastrit

Akut gastrit 'Eroziv' ve 'Non-Eroziv' olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Eroziv akut gastrit; non-steroid anti inflamatuvar ilaç ya da alkol kullanımı, yoğun safra maruziyeti, iskemi, akut stres, radyasyon gibi etkenlere bağılı olarak oluşan yüzeysel, derin ya da hemorajik erozyonlarla seyreden tiptir. Non-eroziv akut gastrit ise HP'ye bağılı olduğu kabul edilen tipidir. Lezyonların şiddeti ile klinik her zaman korelasyon göstermez. Eroziv gastrik hasarda, bulgular histolojik olarak daha hafiftir. Non-erozive gastritte hem HP'nin kendisi, hem de inflamasyon alanındaki nötrofiller nedeniyle serbest oksijen radikallerinin üretimi artar. Histolojik olarak hücre disfonksiyonu ile aktive olmuş nötrofillerin interstisyuma göçü sonucu şiddetli bir inflamasyon vardır. Akut gastritte semptomlar yaklaşık 3–14 gün kadar devam eder. Benzer semptomlar görüldüğünden besin zehirlenmesi olarak değerlendirilebilir.

2.1.6.1.3. Peptik ülser

Asit ve pepsin ile olan ilişkili olarak, üst GİS'de görülen ülserlere peptik ülser denir. Bu terim duodenal ülser ile gastrik ülseri içine alan bir tanımlamadır. Duodenum ülserleri hemen her zaman bulbusta, çoğunlukla da ön duvarda görülür. Mide ülserleri genellikle antrumda ve çoğunlukla korpus-antrum bileşkesinin yakınında yer alır. Erozyonların görülme yerleri ise peptik ülser ile benzerlik gösterir. Agresif ve koruyucu/onarıcı faktörler arasındaki dengenin bozulmasına sekonder gastroduodenal mukozanın değişmesi, ülser oluşumundaki temel mekanizmadır. Mide ülserinin oluşmasında koruyucu faktörlerin azalması daha fazla önem taşırken, duodenum ülserlerinde agresif faktörlerin artışı daha çok etkilidir. HP ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların ülser oluşumunda temel işlevi, koruyucu ve onarıcı mekanizmaları bozmak yoluyla olur. Duodenal ülser mide ülserine göre 3-4 kat daha fazla görülür. Yaşla birlikte peptik ülser görülme sıklığı da artar (26). HP enfeksiyonu ile en güçlü ilişkisi olan hastalık peptik ülserdir. Başarılı HP eradikasyonu yapılan olgularda peptik ülserde kür sağlanır. Peptik ülserle bağılı

komplifikasyonlar günümüzde tedavi ile oldukça azalmıştır (27). HP enfeksiyonu duodenal ülser etyolojisinde %95, mide ülseri etyolojisinde %70-85 rol oynar (28).

2.1.6.1.4. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)

Son yıllarda HP prevalansında azalma ile birlikte gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), Barrett özefagus ve özofagus adenokarsinomu oranlarında artış olduğu gözlenmiştir (29). Yapılan araştırmalarda Barrett özefagus ile HP arasındaki ters ilişki saptanmış ve GÖRH insidansının cagA(+) suşlarda daha az olduğu gösterilmiştir (30). Bazı çalışmalarda GÖRH ve onun komplifikasyonları konusunda HP'nin koruyucu rolü olduğu saptanmış, ancak bir kısım araştırmacı tarafından bu bulgular doğrulanmamıştır. GÖRH için uzun süreli PPI tedavisi gerektiğinde HP eradikasyonu önerilmektedir. Uzun süre asit salınımının baskılanmasının HP etkisiyle atrofi gelişimini hızlandırdığı düşünülmektedir (31).

2.1.6.1.5. Mide kanseri

Gastrik adenokarsinomun sıklığının yüksek olduğu bölgelerde HP insidansının yüksek olduğu saptanmıştır. Kronik HP enfeksiyonuna bağlı zaman içinde glandüler hasar gelişir, gastrik atrofi oluşur. Mukozal koruyucu faktörlerin kaybolmasıyla gastrik ülserler ortaya çıkar. Gastrik atrofının uzun süreli devam etmesi sonucu intestinal metaplazi gelişir ve mide kanserine yol açabilir. HP ile enfekte kişilerde gastrik kanser riski yaklaşık altı kat fazla saptanmıştır (32).

Mide kanserinin hem intestinal hem de diffüz tipi HP enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. HP etkisiyle dokuda meydana gelen inflamatuvar yanıtın kronikleşmesi sonucu oluşan atrofi ve metaplazi adenokarsinom gelişim mekanizması olarak kabul edilir. Ayrıca konak ve bakteriyle ilişkili faktörler de karsinom gelişiminde önemli rol oynamaktadır (33)

2.1.6.1.6. Gastrik MALT lenfoma

Primer gastrik lenfoma oldukça nadir görülür. Mide tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Mide lenfoması, MALT 'mucosa associated lenfoid tissue' adı verilen mukozaya özgü lenfoid dokudan gelişen bir çeşit lenfoma türüdür. Primer gastrik lenfomaların yaklaşık %40'ı gastrik MALT lenfomadan oluşur (34). 1988

yılında ilk defa HP ile MALT lenfoma ilişkisi Wotherspoon ve ark. tarafından gösterilmiştir (35).

Mide lenfomalarının çoğu B lenfositlerinden kaynaklanır. Retrospektif bir çalışmada MALT lenfomanın %90'ının HP ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak mide ülseri gibi dispepsi veya GİS kanamaya neden olabilir. Yapılan çalışmalarda MALT lenfomanın erken evrelerinde HP eradikasyon tedavisi ile tümör histolojisinde düzelme olduğu saptanmıştır (2).

2.1.6.1.7. Non-ülser dispepsi (fonksiyonel dispepsi)

Fonksiyonel dispepsi (non-ülser dispepsi), üç haftadan uzun süre karın ağrısı, yemek sonrası dolgunluk, retrosternal yanma, gaz, bulantı ve kusma gibi semptomların en az birinin olduğu ve bu semptomlara rağmen herhangi bir patolojinin bulunmadığı durumdur. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda HP sıklığı yüksek oranda pozitif bulunmuştur (36). Fonksiyonel dispepside şikâyetler üst abdomende sınırlı ve tipik olarak gündüzleri ve görülür. Bu grup olgularda HP eradikasyonu fayda sağlar.

2.1.6.2. HP'nin gastrointestinal sistem dışı ilişkili olduğu hastalıklar

Son yıllarda HP, gastrointestinal sistem (GİS) dışı birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur. HP ile ilişkili olduğu düşünülen başlıca hastalıklar arasında iskemik kalp hastalığı, idiopatik trombositopeni, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, raynaud fenomeni, migren, gelişme geriliği, diabetes mellitus, skleroderma, akne rosacea, idiopatik ürtiker, tiroidit, safra taşları, gıda allerjisi yer alır. Bu hastalıkların etyopatogenizinde birçok faktör rol oynadığı için HP ile direkt olarak ilişkilendirmek oldukça zordur.

2.1.7. H.pylori Tedavisi:

Peptik ülser hastalarında HP eradikasyonu için çeşitli antibiyotik kombinasyonları kullanılmaktadır. Böylece rekürrens oranları da ciddi şekilde azalmaktadır. HP eradikasyonu yapıldığında hem duodenal hem de gastrik ülser rekürrens ihtimali 1 yıl içinde % 10'un altına inmektedir. 1994 yılında "US National Institutes of Health Consensus Conference", "Avrupa Çalışma Grubu" ve "Avrupa

Gastroenteroloji Primer Tedavi Birliği” HP saptanan tüm ülserli hastalara antibiyotik tedavisi verilmesini önermektedir. Bu yaklaşımın maliyet etkinlik açısından da oldukça faydalı olduğu vurgulanmıştır (37). HP tedavisinde çoklu antibiyotik rejimleri denenmiş ancak bunların arasında az sayıda rejim yüksek eradikasyon başarısına ulaşmıştır. HP tedavisinde kullanılacak tedavi rejimi belirlenirken bölgesel antibiyotik direnci, daha önceki antibiyotik kullanımı ve hastanın alerji durumu, maliyet, antibiyotiklerin yan etki profili ve uygulama kolaylıkları dikkate alınarak seçim yapılmalıdır (38)

2.2.D VİTAMİNİ

D vitamini, yağda eriyen hayatsal önemi fazla olan sterol türevi bir vitamindir. İskelet sistemi üzerinde etkisi oldukça fazladır. Bu etkilerini; vücutta kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) miktarlarını ayarlayarak ve kemik metabolizmasını düzenleyerek gerçekleştirir (39). D vitamini, iskelet mineralizasyon sürecinde direkt rol oynamaz. Serum Ca ve P’un kan düzeyini arttırarak kemik gelişimini sağladığı ve böylece kemik mineralizasyonunu desteklediği bilinmektedir (40). D vitamini, hedef etkilerini bağırsak, böbrekler ve kas-iskelet sistemi üzerinden gösterir. Ancak D vitamini reseptörü (VDR), vücudun başka dokularında da saptandığından, D vitamininin fonksiyonları hakkında giderek artan yeni görüşler ortaya çıkmıştır (41)

2.2.1. D Vitamini Tarihçesi

D vitamini ilk kez 1920’li yıllarda keşfedilmiştir. 1918 yılında Sir Edward Mellanby (42), rikets hastalığını balık yağı ile önleyebileceğini belirtmiş ve riketsin bazı faktörler nedeniyle olduğunu belirtmiştir. 1922’de McCollum ve ark. yaptıkları çalışmalar sonucu D vitamini olarak adlandırdıkları yeni bir vitaminin raşitizmi iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır. D₂ vitamininin yapısı 1932’de Askew ve ark. tarafından, D₃ vitamininin yapısı Windaus ve Bock tarafından 1937’de tanımlanmıştır. 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra, D vitamininin bir vitamin değil, prohormon olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (43).

2.2.2. D Vitamini Kaynakları

D vitamini diyetle dışarıdan alınır veya cildimizde güneş ışığı etkisi ile sentezlenir. Ergokalsiferol (D₂) ve kolekalsiferol (D₃) şeklinde iki formu vardır. D vitamini vücuda diyetle bitkilerde bulunan formu olan ergokalsiferol ve hayvansal dokularda bulunan formu kolekalsiferol şeklinde alınır (44). D vitamini başta somon balığı, karides gibi yağlı balıklarda ve balık yağında olmak üzere karaciğer, yumurta sarısı, peynir, süt ve süt ürünleri ile bazı kültür mantarlarında da bulunur. Diyetle dışarıdan alınan vitamin D₂ ve D₃ ince bağırsaklarda emilip şilomikron yapısına katılarak lenfatik sisteme, oradan da venöz sisteme geçer. Yağ hücrelerine giderek depolanır. Yağ hücrelerinde depolanan D₂ ve D₃ gereken durumlarda dolaşıma verilir (45). Yağ emiliminin bozulduğu Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, kistik fibrozis, pankreatik yetmezlik, kısa bağırsak sendromu gibi hastalıklarda yağda çözünen bir vitamin olan 25-hidroksivitamin D'nin (25(OH)D) serum düzeyi düşer. Diyetle alınan D vitamini vücuttaki ihtiyacın %10-20'lik bir kısmını karşılar. Yaklaşık %80-90'lık kısım ise ultraviyole B (UVB) ışınlarının etkisi ile 7-dehidrokolesterolden endojen olarak ciltte sentezlenir (45). Vücutta D vitamini sentezi için günlük yaklaşık 20 dakika güneşlenmek yeterlidir. Bu süre, cilt tipine, enlem, mevsim ve gün içinde güneşlenme saatine göre değişiklik gösterir (46). Cildin güneş ışığına uzun süreli maruziyetinde üretebileceği D vitamini miktarı belirli düzeydedir (47). Vücutta fazla miktarda oluşan D vitamini inaktif metabolitlerine dönüştürüldüğü için D vitamini toksik düzeylere ulaşmaz (48).

2.2.3. D Vitamininin Yapısı, Sentezi Ve Metabolizması

Kolesterol metabolizması yoluyla sentezlenen provitamin D (7-dehidrokolestrol) D vitamininin (kolekalsiferol) prekürsörüdür. UVB radyasyon maruziyeti sonrası ciltte provitamin D'den unstabil bir molekül olan previtamin D üretilir ve D vitaminine dönüşür. Sentezlenen D vitamini, D vitamini bağlayan protein (DBP) tarafından kan yoluyla karaciğere taşınır. Karaciğerdeki 25-hidroksilaz enzimi ile hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH)D) dönüşür. Bu enzim; aynı zamanda makrofaj, akciğer dokusu, duodenum, adrenal bezde de sentezlenir. D vitaminin, 25 hidroksilaz enzimi ile olan değişiminin %90'ı karaciğerde, %10'u ise bu enzimin olduğu diğer dokularda gerçekleşir. 25(OH)D

İsim	Klinik isim	Kısaltma	Açıklama
7-dehidrokolesterol	Provitamin D ₃	7DHK	Hücre zarında lipit yapıda bulunur.
Kolekalsiferol	Previtamin D ₃	CC	Diyetle ya da deride güneş ışığı ile oluşan formdur
Ergokalsiferol	Previtamin D ₂	EC	D vitamini prekürsörüdür.
Kalsidiol	25 hidroksi vitamin D	25(OH) D	En iyi D vitamini düzeyi göstergesidir
Kalsitriol	1,25 dihidroksi vitamin D	1,25(OH) ₂ D	Aktif D vitamindir

Tablo 2. D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerinin terminolojisi (52)

1 α -hidroksilaz enzimi aktivitesi, negatif feedback mekanizması ile sıkı bir kontrol altında tutulmaktadır. Bu enzim aktivitesinin düzenlenmesinde 1,25(OH)₂D vitamini, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), kalsitonin ve FGF-23 (fibroblast growth factor) rol oynar. D vitamini etkisiz hale getiren 24 hidroksilaz enzimi, hem karaciğerde hem de böbrekte bulunmaktadır. Aktif D vitamini, bu enzim ile etkisiz formu olan kalsitriol asite dönüşerek safra yoluyla atılır. 24 hidroksilaz enziminin miktarı ya da aktivitesinin düşük olduğu durumda 1,25(OH)₂D vitamininin miktarı artar. Vücuttaki D vitamini düzeyi arttığında negatif geri bildirim ile 1 α hidroksilaz inhibe edilir ve 24 hidroksilaz aktive olur. Böylece artan D vitamini, kendi yıkımını artırır. Bu döngünün, D vitamini artışına bağlı olarak hiperkalsemi oluşumu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonuna bağlı intramembranöz kemik mineralizasyonunun bozulmasına engel olabileceği düşünülmektedir. Çoğunlukla plazma kalsiyum seviyesindeki düşmeye bağlı olarak, PTH salgısı artar. Parathormon, 1,25(OH)₂D vitamininin sentezini artırır. Bu etkiyi 1 α -hidroksilaz enzimi üzerinden yapmaktadır. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyi düştüğünde parathormon etkisiyle 1 α -hidroksilaz aktivitesi artar, D vitamini sentezi gerçekleşir. Böylelikle kemik dokudan kalsiyum mobilizasyonu ortaya çıkar. Ayrıca PTH, direkt etki ile de böbrekten kalsiyum ve fosfor emilimini sağlar. Primer hiperparatiroidide

1,25(OH)₂D vitamininin serum düzeyi artarken, hipoparatiroidide ise azalır (53). FGF-23 ise mineralize olmuş kemikte osteositlerde sentezlenen FGF ailesine dahil bir protein olup, serum Ca-P metabolizmasının düzenlenmesinde ve kemik-böbrek-paratiroid aksında kilit role sahiptir (54). FGF-23, proksimal tübülden P emilimini azaltır. Ayrıca böbrek proksimal tübüllerde 1-alfa hidroksilaz aktivitesini sınırlandırıp, 24-alfa hidroksilaz ekspresyonunu artırır. Böylelikle aktif D vitamini sentezi azalırken, inaktif bir metabolit olan 24,25 dihidroksivitamin D oluşur (55). 1,25(OH)₂D vitamininin miktarının azalmasıyla bağırsaktan P emilimi azalır. Böylece serum P düzeyi düşer. Hem 1,25(OH)₂D hem de 25(OH)D, 24-alfa hidroksilaz enzimi ile parçalanırlar. 24-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu 1,25(OH)₂D vitamini ile artar, PTH ile azalır (56).

1,25(OH)₂D biyolojik etkisini, VDR'lerine bağlanarak gösterir. VDR, intrasellüler bir reseptördür. VDR kalsiyum ve fosfor metabolizmasının gerçekleştiği dokularda, vücutta birçok normal dokuda (beyin, prostat, akciğer, kolon, immün sistem hücreleri gibi) ve kanser hücrelerinde bulunur (45). VDR'nin 1,25(OH)₂D vitaminine afinitesi diğer D vitamini metabolitlerine göre yaklaşık 3 kat fazladır. 1,25(OH)₂D vitamini ince barsak, böbrek ve diğer dokulardaki D vitamini reseptörleri aracılığıyla kalbindini indükleyerek ince barsaktan Ca emilimini artırırken, böbreklerden Ca atılımını azaltır. Bunun yanında 1,25(OH)₂D vitamini bağırsaktan P emilimini de artırır. D vitamini olmadığında, diyetteki fosforun %60'ı emilebilirken, VDR aktivasyonu olduğunda fosfor emilimi %80'e çıkar. 1,25(OH)₂D vitamini ve PTH, reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmaktadır. RANKL, preosteoklastlar üzerindeki RANK ile etkileşime girer ve preosteoklastlar olgun osteoklastlara dönüşür. Böylelikle PTH etkisiyle kemik rezorpsiyonu artar (45). VDR, paratiroid hücreler üzerinde antiproliferatif etkinlik göstererek PTH geninin transkripsiyonunu baskılar. Böylelikle 1,25(OH)₂D vitamini, PTH sentez ve salınımını azaltmış olur. 1,25(OH)₂D vitamininin immünomodülatör etkisi oldukça iyidir. Monosit ve makrofajlar bakterilerin lipopolisakkarid yapıları ile karşılaştıklarında, TLR2/1 reseptörleri aktiflenir. Böylece VDR geni ve 1-alfa hidroksilaz upregülasyonu gerçekleşir. Serumda 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'nin üzerinde olduğunda vücutta 1,25(OH)₂D vitamini sentezi artar. Artan 1,25(OH)₂D vitamini hücrenin nukleusuna

giderek katekolamin sentezini uyarır. Katekolamin artışı ise bir taraftan T lenfositleri aktifleştirerek sitokin salınımını uyarırken diğer yandan B lenfositleri aktifleştirerek immünglobulin sentezinin artışını sağlar. $1,25(OH)_2D$ vitamini ayrıca bazı hormonların üretimi ve salgılanmasını da düzenler. Hipofizden prolaktin salgısı, pankreastan insülin salgılanması, lenfositlerde sitokin üretimi ve IL-2 salgısı, monositlerden TNF salgısı bunlardan bazılarıdır. $1,25(OH)_2D$ vitamini miyokardiyal kontraktilite ve karaciğer rejenerasyonunun düzenlenmesinde de görev alır. $1,25(OH)_2D$ vitamini keratinositler, fibroblastlar, lenfositler, timositler ve meme, iskelet, barsak, lenfatik ve miyeloid kaynaklı anormal hücreler gibi bazı hücre dizilerinin proliferasyon hızını azalttığından, D vitamini analogları psöriyazis, üremik hiperparatiroidi ve osteoporozda kullanılmakta olup bazı kanserlerin tedavisinde de denenmektedir.

2.2.4. D vitamini Etkileri

2.2.4.1. İskelet sistemine etkileri

D vitamini, iskelet sisteminin sağlığı açısından oldukça önemli yere sahiptir ve kemik yapım ile yıkımında oldukça önemli bir rol oynar. Vücutta kalsiyum dengesi; bağırsaklar ve böbrekler tarafından, fosfor dengesi ise böbrekler tarafından düzenlenir. $1,25(OH)_2D$ vitamini, bağırsaktan Ca ve P emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu sağlar. $25(OH)D$ vitamini düzeyi azalmaya başladığında kemikte yıkım özelliği daha baskın hale gelir. Ayrıca bağırsaklardan kalsiyum emilimi azalır ve buna sekonder ikincil olarak PTH miktarı artar. PTH etkisiyle 1α hidroksilaz enzimi aktifleşerek $1,25(OH)_2D$ vitamini sentezini artırır ve kemikten kana kalsiyum salınımını sağlayan osteoklastları uyararak aktivitelerini artırır. $1,25(OH)_2D$ vitamini ve PTH etkisiyle, vücut için daha önemli olan kan kalsiyum düzeyinin normal aralıkta tutulması sağlanmaktadır. PTH, böbrekten direk etki ile kalsiyum emilimini sağlarken fosfor emilimini azaltır, fosfatüri meydana gelir. Bu ortamda, kemikten preosteoklastların olgun osteoklasta dönüştürülmesinde görevli olan osteoblastlar aktiflenir. Osteoklastların görevi, kemikte mineralize kollajen matriksin parçalanmasıdır. Osteoklastlar aktifleşince kemiklerde osteopeni meydana gelir, ilerledikçe osteoporoz oluşur ve kırık oluşum riski artar. $25(OH)D$ vitamininin

olması gereken normal aralığı yeterli kalsiyum emiliminin sağlandığı ve PTH artışına neden olmayacak düzeydir (57).

2.1.4.2. İskelet sistemi dışı etkileri

D vitaminin böbrek dışı dokularda sentez edildiğine dair ilk çalışmalar, 1981 yılında hem sarkoidoz hem de hiperkalsemisi olan hastalarda 1,25(OH)₂D vitamin düzeyinin yüksek olduğunun saptanması ile başlar. D vitamini yapımının nerede olabileceğine dair yapılan çalışmalarda; deri, beyin, meme, akciğer, prostat ve bağışıklık hücrelerinde olduğu saptanır. Bu dokuların bazılarında 1 α hidroksilaz enzimi de bulunurken, ayrıca bazıları 1,25(OH)₂D vitaminine cevap verebilir.

a.) Genetik sistem üzerine etkileri

1,25(OH)₂D vitamini hücre içinde proliferasyon, diferansiasyon, apoptoz ve anjiogenez gibi basamaklarda görevli birçok fonksiyonu olan yaklaşık 900 genin kontrolünü sağlamaktadır (58). 25(OH)D hematopoietik kök hücrelerin farklılaşması ve olgunlaşmasında da rol oynar (59)

b.) İmmun sistemin düzenlenmesi

1,25(OH)₂D vitamininin güçlü bir bağışıklık sistemi düzenleyicisi olduğuna dair son yapılan çalışmalarda birçok kez gösterilmiştir. D vitamininin immunomodülatör etkisi neredeyse tüm immün sistem hücrelerinde VDR reseptörünün saptanması ile kesinlik kazanmıştır (60) Makrofaj ve dendritik hücrelerin granüllerinde 1 α -hidroksilaz enzimi sentezlenip salınır (61). Böbrek kaynaklı 1 α -hidroksilaz aktivitesi PTH ve D vitamini gibi Ca ve kemik kaynaklı sinyallerle kontrol edilirken, makrofaj kaynaklı 1 α -hidroksilaz IFN- γ ve TLR gibi immünolojik sinyaller ile kontrol edilir. D vitamini immunomodülatör etkisini özellikle T hücreler üzerinden etkisiyle gösterir. Aynı zamanda antijen sunan hücreler üzerinde de etkisi vardır.

c.) Enfeksiyon hastalıkları üzerine etkisi

D vitamini hem doğal hem de kazanılmış immünitede rol oynayan güçlü bir immün modülatördür. D vitamini, antimikrobiyal peptidlerin üretimini artırır. D

vitaminin immünmodülatör etkisi ile ilgili ilk çalışmalar; düşük 25(OH)D vitamini düzeyleri olan kişilerde, tüberküloz enfeksiyonunun daha fazla olması ve bu kişilerde hastalığın daha ağır seyrettiğinin fark edilmesiyle ortaya çıkmıştır (62). Bazı çalışmalarda ise belli VDR polimorfizmi olanların, tüberküloz (tbc) enfeksiyonuna daha yatkın oldukları saptanmıştır (63). M. tuberculosis ile enfekte olmuş kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların tedavisine 1,25(OH)₂D eklenmesi ile makrofajlarında yaşayan basil sayısında azalma tespit edilmiştir. Monositler ve makrofajlar, tbc ile karşılaştıklarında, VDR genini ve 25(OH)D vitamini CYP27B1α hidroksilaz genini up-regule ederler. Artmış 1,25(OH)₂D vitamini yapımı, katelisin sentezini sağlar. Katelisin, enfeksiyöz ajanları hasarlayan peptid yapıda bir maddedir. Serumda 25OHD vitamin düzeyleri, 20 ng/mL altına düştüğünde, monosit ve makrofajlar bu sistem üzerinde immün yanıtı başlatamazlar (64). Başka bir çalışmada; üst solunum yolu enfeksiyonlarının, serum 25(OH)D düştüğünde daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (65).

d.) Kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etki:

D vitaminin kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkisi olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur. D vitamini renin sentezini azaltır, kalp kasına bağlandığında atrial natriüretik peptidi (ANP) azaltır ve myokardial kontraktileti artırır. D vitamini düşük olan hastalarda yüksek olan gruba göre kardiyovasküler mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kuzey ülkelerinde kalp hastalıkları görülme oranı daha fazla olup, özellikle kış döneminde kalp krizinin daha çok olduğu bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarıyla D vitamini yapımının kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisinin olduğunu düşündürmektedir (66)

e.) Kanserden koruyucu etkisi

D vitamini ile kanser ve hücre proliferasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Aktif D vitaminin birçok gen üzerinden etki ederek hücre proliferasyonunu azaltabildiği dair birçok in vitro çalışmada gösterilmiştir. Bazı hayvan çalışmalarında, VDR eksikliğinin kansere yatkınlığa sebep olabileceği saptanmıştır (67). Neoplastik hücreler VDR taşır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini düzeyinin düşük olmasının meme, prostat ve kolorektal kanser riskinin

artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. D vitamini kanser hücrelerinde proliferasyonu, invazyonu, anjiogenez ve metastazı azaltıcı etki yaparken, apoptoz ile diferansiasyon üzerine arttırıcı etki yapar (68)

2.2.5. D vitamini eksikliği ve nedenleri:

Vücudumuzdaki D vitamini düzeyini gösteren en iyi parametre serum 25(OH)D vitamini'dir. 25(OH)D vitamini yarılanma ömrü yaklaşık 3 haftadır ve hem D vitamini alımını hem de endojen yapımı göstermektedir. D vitamini aktif formu olan 1,25(OH)₂D, yarı ömrünün kısa olması (4-6 saat) ve dolaşımdaki düzeyinin 25(OH)D vitamini'nden yaklaşık 1000 kat daha düşük olması sebebiyle ölçüm için uygun değildir. D vitamini normal düzeyi, PTH düzeyinin normal değerler arasında kalmasını sağlayan düzeydir, buna eşik değer denilir. Holick MF ve ark.'nın yaptığı çalışmada (69) D vitamini düzeyi ile PTH düzeyi arası ilişki değerlendirilmiş ve PTH'nin plato çizdiği D vitamini düzeyi 32 ng/mL olarak tespit edilmiştir. American Academy of Pediatrics verilerine göre yetişkinler için, D vitamini miktarının 20 ng/mL altındaki değerleri eksiklik, 20-32 ng/mL arasındaki değerleri yetersizlik olarak belirtilmiştir. Ancak çocuklar ve bebekler için referans değerler hakkında tam olarak görüş birliği mevcut değildir (70)

Endokrin Derneği (Endocrine Society) 20 ng/mL altındaki değerleri D vitamini eksikliği, 20-30 ng/mL arası değerleri D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'nin üzerindeki D vitamini düzeylerini ise optimal olarak kabul eder (71). Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, bu değerlere ek olarak 10 ng/mL altındaki değerleri ciddi eksiklik olarak kabul eder (72). D vitamini eksikliği yetersiz alım veya emilim bozukluğu, 25-hidroksilasyon defekti, DBP kaybı, 1-alfa 25 hidroksilasyon bozukluğu ve aktif D vitamini'ne hedef organ cevapsızlığı (D vitamini rezistansı) gibi nedenlerle ortaya çıkar.

D vitamini eksikliğinde klinik bulgular D vitamini eksikliğinin ciddiyeti ve süresine bağlıdır. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastaların serum Ca, P ve ALP düzeyleri normaldir. 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'nin altına indiğinde hastaların %40'ında PTH değeri artmış bulunur (73). D vitamini eksikliğine sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı bu hastalarda hızlanır (74). D vitamini

eksikliğinin ciddiyeti arttıkça; osteomalazi, kemik ve kaslarda yaygın ağrılar, kas güçsüzlüğü, kemiklerde hassasiyet, yürüme güçlüğü ve kırıklar ortaya çıkabilir.

2.2.6. Vitamin D eksikliğinin önlenmesi ve tedavisi

Uluslararası Osteoporoz Vakfı'nın (IFO) kemiklerin korunması için önerdiği minimum günlük D vitamini dozu; 19-70 yaş arası için 600 IU, 71 yaş ve üstü için 800 IU'dur. Yaşlılarda ve D vitamini eksikliği açısından riskli gruplarda daha yüksek doz gerekebilir (75). Bu nedenle, 65 yaş ve üzeri yetişkin grubunda kırık oluşum riskini azaltmak için 800-1000 IU/gün D vitamini verilmesi önerilmektedir (76)

TEMD tarafından 19-70 yaş arası yetişkinlerde kas iskelet sistemi sağlığının korunması için 600 IU/gün, serumdaki 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutmak için gereken ihtiyaç ise 1500-2000 IU/gün olarak belirlenmiştir.

Kronik karaciğer hastalarında D vitamini eksikliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen alfa-kalsidiol, KBY'de ise aktif D vitamini (kalsitriol) kullanılmalıdır. D vitamini tedavisi alan kişilerde beraberinde yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır. D vitamini tedavisi verilirken hedef, serum 25(OH)D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. eGFR>30 ml/dk olan KBY hastalarında D vitamini takviyesinin sağlıklı kişilerdeki gibi yapılması önerilmektedir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.02.2020 tarihli 39 sayılı karar nosu ile etik kurul onayı ve hastane veri tabanına erişim için hastanemiz başhekimliğinden gereken izinler alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif klinik çalışmadır.

3.1. Hastaların Seçimi, Gruplandırılması Ve Veri Analizi

Çalışmaya 01.01.2016-31.12.2019 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, gastroskopi yapılarak mide doku biyopsisi alınmış ve gastroskopi öncesi ve sonrası en fazla 3 ay içinde serum 25(OH)D vitamini düzeyi ölçülmüş olan hastalar dahil edildi. Toplam 982 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Gastroskopi yapılmış olan 982 hastadan, gastrik biyopsi örneği alınmamış ve/veya serum 25(OH)D düzeyi bakılmamış olanlar; malignite tanısı almış, aktif enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (eGFR<60 mL/dk) olan ve immünespresif tedavi alan hastalar belirlenerek çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların sistem kayıtlarından helicobacter pylori eradikasyon tedavisi aldığı veya d vitamini kullandığı tespit edilen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya uygun olan toplam 210 hasta belirlendi. H.pylori enfeksiyonu tanısı mide doku biyopsisi materyalinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eşlik eden diğer hastalıkları ve ilaç kullanımı gibi demografik verileri; serum 25(OH)D vitamini ile rutin laboratuvar sonuçları kaydedildi.

3.2. Örneklem Büyüklüğü

01.01.2016-31.12.2019 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran ve hasta kabul kriterlerine uyan toplam 210 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.3. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarında Shapiro Wilk test ve box plot grafikler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test; iki gruba göre değerlendirmelerde ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.4. Çıkar Çatışması

Bu tez çalışması “ The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies” kılavuzuna uygun olarak hazırlanmıştır ve çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır (78)

3.5. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır.

3.5.1. Helicobacter pylori tanısı

H.pylori enfeksiyonu tanısı mide doku biyopsisi sonuçlarının histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konuldu.

3.5.2. 25(OH)D vitamini düzeyi tayini

Gastroskopi yapılarak mide doku biyopsisi alınmış ve gastroskopi öncesi ve sonrası en fazla 3 ay içinde serum 25(OH)D vitamini düzeyi ölçülmüş olan hastalar dahil edildi. Hastanemizde çalışılmış olan 25(OH)D vitamini düzeyleri hastane sisteminden tarandı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında D vitamini düzeyleri Access 25(OH)D Vitamin Total testi ile tayin edilmektedir. Access 25(OH)D Vitamin Total testi, iki adımlı kompetitif bağlanan immünoenzimatik bir testtir. Başlangıç inkübasyonunda reaksiyon kabına D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) ayırıcı bir ajan ve koyun monoklonal anti-25(OH)D vitamini antikoru ile kaplı paramanyetik partiküllerin olduğu örnek eklenir. 25(OH)D vitamini DBP'ten salınır ve katı fazda immobilize monoklonal anti-25(OH)D vitaminine bağlanır. Daha sonra, immobilize monoklonal anti-25(OH)D vitamini bağlanmak için yarışan bir 25(OH)D vitamini analog-alkalin fosfataz konjugatı eklenir. İkinci inkübasyondan sonra, katı faza bağlanan maddeler manyetik alanda tutulurken bağlanmayan maddeler yıkanır. Daha sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos 530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi örnekteki 25(OH)D vitamin konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Örnekteki analit miktarı kayıtlı olan, çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

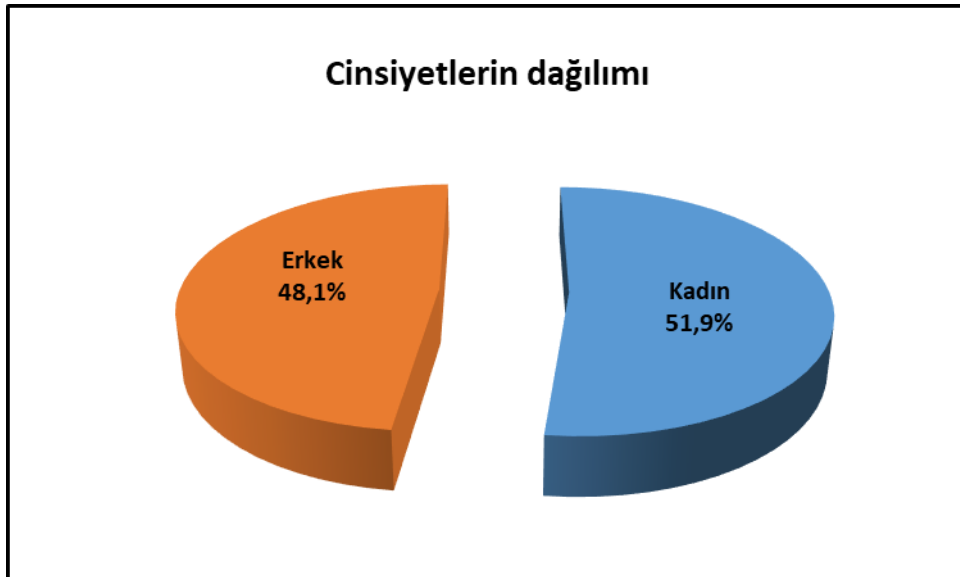
4.BULGULAR

Çalışmamıza 01.01.2016-31.12.2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran toplam 210 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kişilerin 109'u (%51,9) kadın; 101'i (%48,1) erkektir. Olguların yaşları 18 ile 91 arasında değişmektedir. Tüm olguların yaş ortalaması $52,21 \pm 17,38$ yıldır. Demografik verilere ait dağılımlar tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

n=210		
Yaş (yıl)	Ort±ss	52,21±17,38
	Min-Mak(med.)	18-91 (54)
Cinsiyet; (n;%)	Kadın	109 (51,9)
	Erkek	101 (48,1)

Şekil 3: Cinsiyetlere göre hastaların dağılımları

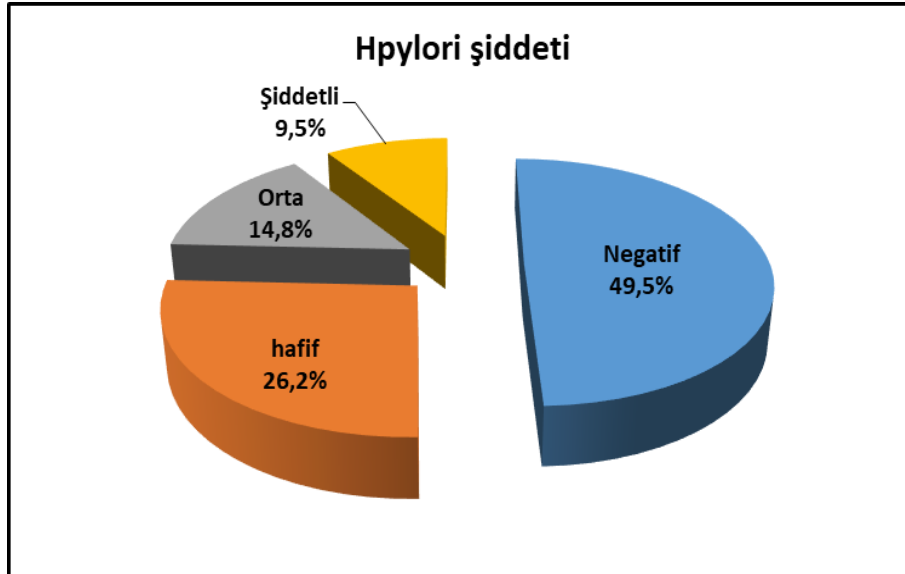


Tablo 4: H. pylori varlığı durumuna göre dağılımlar

n=210		n	%
H.pylori varlığı	Negatif	104	49,5
	Pozitif	106	50,5
H.pylori şiddeti	Negatif	104	49,5
	Hafif	55	26,2
	Orta	31	14,8
	Şiddetli	20	9,5

Biyopsi sonuçlarına göre çalışmaya dahil edilen olguların % 49,5'i (n=104) H.pylori negatif iken; %50,5'i (n=106) H. pylori pozitif olarak saptanmıştır. H.pylori pozitifliği saptanan olgular kendi içinde histopatolojik olarak H.pylori varlığının derecesine göre 3 gruba (hafif, orta, şiddetli) ayrılmış, olguların 55'inde (%26,2) hafif, 31'inde (%14,8) orta, 20'sinde (%9,5) şiddetli derecede H.pylori tespit edilmiştir.

Şekil 4: Hasta gruplarının H.pylori varlığı ve biyopside H.pylori derecesine göre dağılımlar



Tablo 5: Biyokimyasal ölçümlerin dağılımı

n=210		
25(OH)D Vit (ng/ml)	<i>Ort±ss</i>	17,19±9,93
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	1,4-46,3 (15,54)
Hb (g/dL)	<i>Ort±ss</i>	12,13±2,39
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	6,10-19,2 (12,40)
Wbc (x 10³ u/L)	<i>Ort±ss</i>	7,23±1,63
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	3,16-10,6 (7,17)
Plt (x 10³ u/L)	<i>Ort±ss</i>	261,49±107,21
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	64-776 (247)
Demir (µg/L)	<i>Ort±ss</i>	669,01±632,94
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	6-3270 (510)
Demir bağlama kapasitesi (µg/L)	<i>Ort±ss</i>	3278,06±970,49
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	1030-6730 (3358)
Transferrin saturasyonu (%)	<i>Ort±ss</i>	21,92±20,92
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	0,17-95,8 (15,99)
Ferritin (µg/L)	<i>Ort±ss</i>	102,8±174,56
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	1,5-532 (39,47)
B12 vitamini (ng/L)	<i>Ort±ss</i>	271,73±172,88
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	51-985 (215)
GFR (ml/dk)	<i>Ort±ss</i>	87,32±6,57
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	60-90 (90)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 25(OH)D vitamin düzeyleri 1,4 ile 46,3 ng/ml arasında değişmekte olup ortalaması 17,19±9,93 ng/ml'dir. Tüm hastalar içinde 25(OH)D vitamini düzeyi 20 ng/ml altında olanlar 145 kişi iken (%69,04) iken 20-30 ng/ml arasında olan 41 kişi vardır (%19,5). 25(OH)D vitamini düzeyi 30 ng/ml üzerinde olan toplam kişi sayısı ise 24'dür (%11,4).

Tüm olguların hemoglobin ölçümleri 6,10 ile 19,2 g/dL arasında değişmekte olup ortalaması 12,13±2,39 g/dL, nötrofil (wbc) sayısı 3,16-11,6x10³ u/L arasında değişmektedir. Trombosit (plt) ölçümleri 64-776 x 10³ u/L arasındadır. Serum demiri 6-3270 µg/L arasında değişmekte olup ortalaması 669,01±632,94; demir bağlama kapasitesi 1030-6730 µg/L arasındadır. Transferin saturasyonu % 0,17-95,8 değerleri aralığında, ferritin ise 1,5-532 µg/L değerleri aralığında değişmektedir. Olguların B12 vitamini değerleri 51-985 ng/L arasında olup ortalaması 271,73±172,88 dir. eGFR 60-90 aralığında olup ortalaması 87,32±6,57dir.

Tablo 6: Endoskopik ve histopatolojik sonuçların dağılımı

n=210		<i>n</i>	%
İntestinal metaplazi	Negatif	170	81,0
	Pozitif	40	19,0
İnflamasyon	Negatif	8	3,8
	Hafif	80	38,1
	Orta	104	49,5
	Şiddetli	18	8,6
Aktivasyon	Negatif	91	43,3
	Hafif	52	24,8
	Orta	56	26,7
	Şiddetli	11	5,2
Lenfoid folikül varlığı	Yok	109	51,9
	Var	101	48,1
Mide ülseri	Yok	189	90,0
	Var	21	10,0
Duodenal ülser	Yok	197	93,8
	Var	13	6,2
Ülser durum	Yok	176	83,8
	Var	34	16,2
	Bulbus	11	5,2
	Mide	21	10,0
	Mide& Bulbus	2	1,0
Gastrit durum	Yok	25	11,9
	Var	185	88,1
Antral		104	49,5
Bulbit		1	0,5
Pangasrit		80	38,1

Hastaların histopatoloji sonuçlarına göre intestinal metaplazi hastaların %19'unda (n=40) saptanmıştır. Biyopsi materyalinde inflamasyon hastaların %96,2'sinde saptanmış olup, tüm hastalar içinde hafif düzeyde inflamasyona sahip %38,1 olgu; orta düzeyde inflamasyon görülen %49,5 olgu; şiddetli inflamasyon görülen ise %8,6 olgu vardır. İnflamasyonun görülmediği %3,8 olgu vardır.

Aktivasyon görülme sıklığı tüm hastalar içinde %56,7 iken, hastaların %43,3'ünde aktivasyon saptanmamış; %24,8 düzeyinde hafif; %26,7 oranında orta ve %5,2 oranında ise şiddetli olarak saptanmıştır.

Biyopsi sonuçlarına göre lenfoid folikül varlığı olguların % 48,1'inde görülmektedir.

Endoskopik incelemede tüm hastaların %10'nunda mide ülseri, %6,2sinde ise duodenal ülser saptanmıştır. Ülser görülen %16,2 olgunun %5,2'sinde bulbus, %10'unda mide, %1'inde ise mide ve bulbus ülseri birlikte görülmektedir.

Gastrit olguların %88,1'inde mevcuttur; bunlar %49,5 oranında antral gastrit, %38,1 oranında pangastrit şeklinde gözlenmiştir, hastaların %0,5inde ise bulbit saptanmıştır.

Tablo 7: H.pylori pozitif ve negatif olguların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

N=210		Hpylori varlığı(-) (n=106)	Hpylori varlığı(+) (n=104)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	<i>Ort±ss</i>	50,41±16,39	54,05±18,22	<i>^a0,129</i>
Cinsiyet; (n;%)	Kadın	52 (50,0)	57 (53,8)	<i>^b0,584</i>
	Erkek	52 (50,0)	49 (46,2)	

^aStudent t test

^bPearson Ki kare test

Çalışmaya dahil edilen olgular değerlendirildiğinde HP pozitif olan olguların yaş ortalamalarının HP negatif olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmış, ancak gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,129-0,584).

Tablo 8: H.pylori varlığına göre 25(OH)D vitamini değerlendirmeleri

Hpylori varlığı	n	25(OH)D Vit (ng/ml)		
		Ortalama	SD	p
Pozitif	106	19,15	11,84	<i>^a0,084</i>
Negatif	104	16,44	10,69	
Seyrek	55	18,56	11,83	<i>^b0,788</i>
Orta	31	19,18	10,86	
Şiddetli	20	20,72	13,66	

^aStudent t test

^bOneway ANOVA test

H. pylori pozitif ve negatif gruplar kıyaslandığında pozitif olguların 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması 19,15±11,84 ng/mL, negatif olguların ortalaması ise 16,44±10,66 ng/mL olarak saptanmıştır. H. pylori pozitif ve negatif olguların 25(OH)D vitamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,084).

Yine histopatolojik olarak H.pylori pozitifliği saptanan olgular kendi içinde H.pylori varlığının derecesine göre hafif, orta, şiddetli şeklinde gruplandırılmıştır. H.pylori şiddet derecesine göre 25(OH)D vitamin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,788).

Tablo 9: H.pylori pozitif ve negatif gruplarda 25(OH)D vitamini eksiklik düzeyi değerlendirilmesi

25(OH)D Vit (ng/ml)	H. pylori- (n=104)	H. pylori+ (n=106)	total	p
Ciddi eksiklik	29 (%27,9)	20 (%18,9)	49 (%23,3)	<i>0,290</i>
Eksik	48 (%46,2)	48 (%45,3)	96 (%45,7)	
Yetersiz	18 (%17,3)	23 (%21,7)	41 (%19,5)	
Normal	9 (%8,7)	15 (%14,2)	24 (%11,4)	

(Ciddi eksiklik<10 ng/mL, eksiklik 10-20 ng/mL, yetersiz 20-30 ng/mL, normal>30 ng/mL)

Çalışmaya alınan kişilerin 25(OH)D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde; tüm olguların 49'unda (%23,3) ciddi eksiklik, 96'sında (%45,7) eksiklik, 41'inde (%19,5) yetersiz, 24'ünde (%11,4) normal saptandı. H.pylori negatif ve pozitif gruplar 25(OH)D vitamini düzeyleri bakımından gruplandırılarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (p=0,290)

Tablo 10: H.pylori pozitif ve negatif olguların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırmaları

n=210		H.pylori (-) (n=106)	H.pylori (+) (n=104)	p
Ferritin (µg/L)	<i>Ort±ss</i>	114±199,25	90,69±144,85	^b 0,621
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	1,5-532 (41,2)	2-467 (32,4)	
B12 vitamini (ng/L)	<i>Ort±ss</i>	285,12±196,79	257,96±143,91	^b 0,942
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	63-985 (206)	51-941 (229)	
Serum demiri (µg/L)	<i>Ort±ss</i>	593,59±545,71	753,24±712,2	^a 0,297
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	6-3070 (499,5)	15-3270 (593)	
Transferrin satürasyonu (%)	<i>Ort±ss</i>	21,23±21,43	22,70±20,46	^b 0,516
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	0,17-95,8(15,2)	1,08-95,5(18,7)	
Hemoglobin (g/dL)	<i>Ort±ss</i>	11,76±2,4	12,49±2,34	^a 0,045
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	6,10-16,00 (12)	7,50-19,2(12,8)	
Wbc (x 10³ u/L)	<i>Ort±ss</i>	7,11±1,69	7,34±1,56	^b 0,266
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	3,16-11,6(7,02)	3,24-10,8(7,36)	
Platelet (x 10³ u/L)	<i>Ort±ss</i>	253,06±110,21	269,91±103,99	^b 0,425
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	64-776(246,33)	129-768 (250)	
eGFR (ml/dk)	<i>Ort±ss</i>	86,46±7,37	87,77±6,26	^a 0,193
	<i>Min-Mak (medyan)</i>	60-90 (90)	61-90 (90)	

^aStudent t test

^bMann Whitney U test

H.pylori pozitif grupta ferritin ve B12 vitamini ortalama düzeyleri H.pylori negatif gruba göre daha düşük saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

H.pylori pozitif ve negatif gruplar arasında serum demiri, transferrin satürasyonu, hemoglobin, lökosit, trombosit ve GFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 11: H.pylori pozitif ve negatif olguların endoskopik ve histolojik bulgularının karşılaştırılması

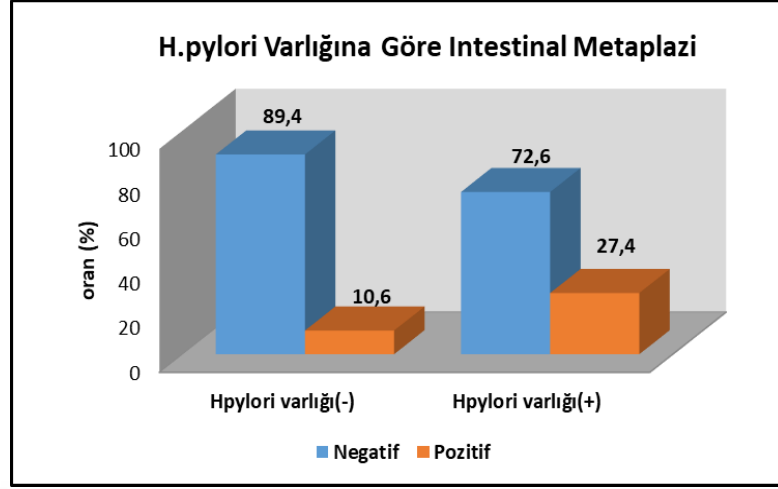
n=210		Hpylori varlığı(-) (n=106)	Hpylori varlığı(+) (n=104)	^a p
İntestinal metaplazi	Negatif	93 (89,4)	77 (72,6)	0,002**
	Pozitif	11 (10,6)	29 (27,4)	
Lenfoid folikül varlığı	Yok	66 (63,5)	43 (40,6)	0,001**
	Var	38 (36,5)	63 (59,4)	
İnflamasyon	Negatif	7 (3,8)	1 (0,9)	0,001**
	Hafif	56 (53,8)	24 (22,6)	
	Orta	37 (35,6)	67 (63,2)	
	Şiddetli	4 (3,8)	14 (13,2)	
Aktivasyon	Negatif	74 (71,2)	17 (16)	0,001**
	Hafif	15 (14,4)	37 (34,9)	
	Orta	11 (10,6)	45 (42,5)	
	Şiddetli	4 (3,8)	7 (6,6)	
Reflü özefajit	Var	8 (7,7)	6 (5,7)	0,377
	Yok	96 (92,3)	100 (93,3)	
Mide ülseri	Yok	93 (89,4)	96 (90,6)	0,783
	Var	11 (10,6)	10 (9,4)	
Duodenal Ülser	Yok	99 (95,2)	98 (92,5)	0,410
	Var	5 (4,8)	8 (7,5)	

^aPearson Ki kare test

**p<0,01

H.pylori pozitif ve negatif gruplar arasında reflü özofajit, mide ülseri ve duodenal ülser varlığı bakımından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo-6). HP pozitif olan olgularda intestinal metaplazi görülme oranı %27,4 iken HP negatif olgular içinde belirgin düşük (%10,6) olarak saptandı. Bu oranlar kıyaslandığında HP varlığı ile intestinal metaplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0,001).

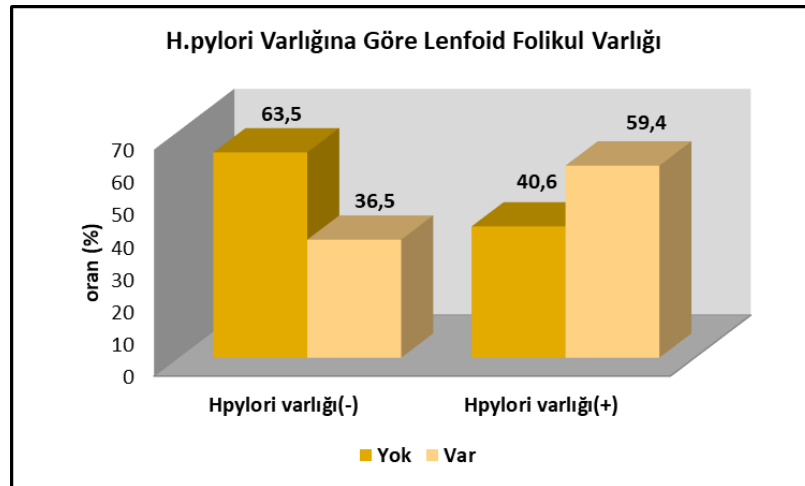
Şekil 5: H.pylori Varlığına Göre İntestinal Metaplazi Dağılımı



HP pozitif ve negatif olgular karşılaştırıldığında pozitif olgularda biyopside saptanan aktivasyon şiddeti ve inflamasyon görülme sıklığı, beklendiği gibi negatif olgulara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$).

HP pozitifliği ile biyopsi ile saptanan lenfoid folikül varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,01$). HP negatif grupta lenfoid folikül varlığı %36,5 oranında iken, HP pozitif grupta bu oran anlamlı biçimde yüksek bulundu (%59,4).

Şekil 6: HP Varlığına Göre Lenfoid Folikül Varlığı Dağılımı



Tablo 12: Biyopside aktivasyon şiddetine göre 25(OH)D vitamini düzeyleri

Aktivasyon	N	D vitamini (ng/mL)		p
		Ortalama	SD	
Negatif	91	17,14	9,29	<i>^a0,169</i>
Orta	56	19,12	13,45	
Hafif	52	18,64	12,36	
Şiddetli	11	12,77	9,54	
Total	210	17,81	11,34	

^a*Kruskal Wallis test*

Biyopside aktivasyonun şiddetine göre D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde hafif, orta ve şiddetli aktivasyon gözlenen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA

D vitamini eksikliği ve H.pylori enfeksiyonu dünyada yaygın görülen sağlık problemleri arasında yer alır. H.pylori üst gastrointestinal sistem ile ilgili pek çok patolojiden sorumlu tutulurken, son yıllarda gastrointestinal sistem dışında da birçok hastalık ile yakından ilişkili bulunmuştur. Her yaştan insanı etkileyen H.pylori enfeksiyonu 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından sınıf I kanserojen olarak tanımlanmıştır. H.pylori enfeksiyonu üzerine immüniteyi etkileyen birçok faktörün etkisi bulunmaktadır. Bunlardan biri de D vitamini'dir. Yapılan çalışmalarda D vitamininin immünomodülatör fonksiyonlara sahip olduğu saptanmıştır. D vitamini hem doğal hem de kazanılmış immünitede rol oynayan güçlü bir immünomodülatördür

Çalışmamızda H.pylori pozitif olan hastalarla H.pylori negatif olan hastalar serum 25(OH)D vitamin düzeyleri bakımından kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,084$).

D vitamini düzeyi ile H.pylori enfeksiyonu arasındaki ilişki daha önce birçok çalışma ile gösterilmiştir. 2007 yılında kronik hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, 36 hastanın serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile H.pylori spesifik IgG antikor titreleri arasındaki ilişki incelenmiş ve aralarında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Buradan yola çıkarak diyaliz hastalarında, 25(OH)D vitamininin kronik inflamatuvar durumu olumlu etkileyebileceği ve bağışıklık sistemini güçlendireceği öne sürülerek kronik hemodiyaliz hastalarında immünomodülatör etkisinden yararlanmak amacı ile kullanılabileceği belirtilmiştir (79).

Japonya'da 2005 yılında bakım evlerinde yaşayan ve yaşları 70 ile 99 arasında değişen toplam 34 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; osteoporoz için 20 yıl boyunca D vitamini tedavisi alan 15 yaşlı kadın ile D vitamini tedavisi almayan 19 yaşlı kadının H.pylori enfeksiyonu açısından spesifik IgG antikor titreleri karşılaştırılmış, enfeksiyon prevalansının D vitamini alan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır (80).

Yine 2012 yılında İtalya'da 62 otoimmün gastrit, 54 lenfositik gastrit, 21 H. pylori gastriti hastası ve 212 sağlıklı bireyin serum 25(OH)D vitamin düzeyi karşılaştırılmış, otoimmün gastritli hastalardaki 25(OH)D vitamin düzeyleri, spesifik olmayan gastritli veya sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Ayrıca D vitamini eksikliği olan hastalarda H. pylori enfeksiyonunun daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu sonuç ile D vitamini eksikliğinin H.pylori enfeksiyonu gelişiminde etkili bir faktör olabileceği düşünülmüştür (81).

2018 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 2010-2017 yılları arasında geriatri kliniğinde yatan, anemi tetkik veya dispeptik yakınmalar gibi şikayetlerle gastrokopi yapılan 65 yaş üstü hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş, 43 HP pozitif ve 211 HP negatif hastanın serum 25(OH)D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. HP pozitif olan grupta serum 25(OH)D vitamini düzeyleri negatif olan gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bu çalışma yatan hastalar üzerinde yapılmıştır ve toplum ortalamasına göre hastaların yaş ortalaması oldukça yüksektir. Ayrıca çalışmaya serum 25(OH)D vitamini düzeyini etkileyen 59 KBY hastası da dahil edilmiştir. Yine hastaların komorbideteleri HP negatif grupta daha fazla olmakla birlikte, antibiyotik ve PPI kullanımı da hastalar arasında oldukça fazladır (82).

Çalışmamızın sonuçları ile literatürdeki veriler değerlendirildiğinde farklı sonuçlar gözlenmektedir. Çalışmamızın sonuçları ile diğer çalışmaların sonuçları kıyaslandığında bu durumu açıklayabilecek pek çok faktör mevcuttur. En başta dikkat çeken nedenler arasında çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun yaşı (yaşla birlikte atrofik gastrit gelişimi artmakta ve HP enfeksiyonu görülme sıklığı azalmaktadır) ve HP tanısında kullanılan yöntemlerin farklılığını sayabiliriz. HP tanısında immunhistokimyasal boyalar ile histopatolojik inceleme; altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilir. Bizim çalışmamızda HP tanısı histopatolojik inceleme ile konulmuştur. Ayrıca diğer çalışmaların belirli bir yaş grubu üzerinde yapılması, çalışmadaki kişi sayısının az olması, çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonundaki komorbiditelerin varlığı, çalışma popülasyonun oluşturulma şekli (hastanede yatan hastalar, bakımevi hastaları, diyaliz hastaları vb. gibi) sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Bizim çalışmamızın hasta popülasyonu ayaktan polikliniğe başvuran ve yaş

grubu olarak diğer çalışmalara göre nispeten daha genç (52,21±17,38) hastalardan oluşuyordu. Çalışmamızın sonucunda serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin H.pylori enfeksiyonu gelişimi üzerine etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen kişilerin D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde olguların 49'unda (%23,3) ciddi eksiklik, 96'sında (%45,7) eksiklik, 41'inde (%19,5) yetersizlik, 24'nde (%11,4) normal saptanmıştır. Olguların yalnızca %11,4'nn D vitamini düzeyinin normal saptanması, lkemizdeki D vitamini eksikliğinin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ek olarak gastrik kanser için prekürsör bir lezyon sayılan intestinal metaplazinin HP pozitif grup içindeki oranı %27,4 iken HP negatif grupta %10,6 olarak saptanmıştır. Literatür ile benzer Şekilde, H.pylori enfeksiyonu ile intestinal metaplazi gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu durum da HP'nin mide kanseri gelişiminde ne kadar önemli rol oynadığını bir kez daha göstermektedir.

HP mide mukozasında yaygın olarak yerleşmesine karşın yamalı bir dağılım göstermektedir. Bu nedenle endoskopik biyopsi örneklerinin alındığı alan ayrıca bir öneme sahiptir. Yapılan bazı çalışmalarda biyopsilerin korpus ve antrumun ortaları ile bu iki alanın küçük ve büyük kurvatura yakın bölümlerinden alınması gerekliliği üzerinde durulmaktadır (83). Çalışmamızdaki bakılan gastroskopi sonuçlarında biyopsinin alındığı mide bölümü (antrum, korpus gibi) belirtilmekte ancak alındığı bölümün tam lokalizasyonu ve sayısı net olarak belirtilmemektedir. Histopatolojik inceleme HP tanısında altın standart tanı yöntemi olmasına rağmen bu durum ve retrospektif olarak yapılması, çalışmamıza kısıtlılık getirmektedir.

6.SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları erişkin popülasyonda D vitamini düzeylerinin H.pylori enfeksiyonu üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Ülkemizde çok sık rastlanan D vitamini eksikliği ve H.pylori ilişkisini gösteren bu çalışmanın klinik kullanımda ve pratik hayatta yer bulabilmesi ve D vitamininin H.pylori enfeksiyonuna karşı potansiyel koruyucu etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş hasta grupları üzerinde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-1315. doi:10.1016/s0140-6736(84)91816-6
2. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):5-19.
3. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:33-39.
4. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011;20(3):299-304.
5. Çiftel S, Okçu N, Dursun H, Albayrak F, Usta S. Bölgemizde Helicobacter pylori Sıklığı. 2015;(11):157-60.
6. Özden A. Helicobacter pylori Konusunda Bilmemiz Gerekenler (Eradikasyon, Rekürrens, Reenfeksiyon) Doğal Olarak Helicobacter pylori ile Enfekte Olma ve Spontan Olarak Helicobacter pylorinin Eliminasyonu. *Güncel Gastroenteroloji* 18/1, 2014
7. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi Doğu Anadolu bölgesinde halen etkilidir. *Turk J Gastroenterol* 2012; 11(1): 24-8.
8. Amieva MR, El-Omar EM. Host-Bacterial Interactions in Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterology*. 2008 Jan 1;134(1):306-23.
9. Bhattacharjee M, Bhattacharjee S, Gupta A, et al. Critical role of an endogenous gastric peroxidase in controlling oxidative damage in H. pylori-mediated and nonmediated gastric ulcer. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 731-43
10. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of Helicobacter pylori (Campylobacter pylori). Vol. 9, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. Springer-Verlag; 1990. p. 1-13.
11. Knigge KL. The role of H pylori in gastrointestinal disease: A guide to identification and eradication. In: *Postgraduate Medicine*. McGraw-Hill Companies; 2001. p. 71-82.
12. Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):21-42.

13. Salillas, S.; Sancho, J. Flavodoxins as Novel Therapeutic Targets against *Helicobacter pylori* and Other Gastric Pathogens. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, *21*, 1881.
14. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1175-1186. doi:10.1056/NEJMra020542
15. Logan RP. Adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 1:3-15. doi:10.1046/j.1365-2036.1996.22164001.x
16. Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 1:65-71. doi:10.1046/j.1365-2036.1996.22164007.x
17. Lamarque D, M Peek R Jr. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2003;8 Suppl 1:21-30. doi:10.1046/j.1523-5378.2003.00166.x
18. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 1:57-64. doi:10.1046/j.1365-2036.1996.22164006.x
19. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22(1):43-57.
20. Borén T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science.* 1993;262(5141):1892-1895. doi:10.1126/science.8018146
21. Şimşek İ, Binicier Ö. *Helicobacter pylori*. İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 13-26
22. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-1181. doi:10.1097/00000478-199610000-00001
23. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(1):55-66. doi:10.1007/s10096-018-3414-4
24. Balon H, Gold CA, Dworkin HJ, McCormick VA, Freitas JE. Procedure guideline for carbon-14-urea breath test. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1998;39(11):2012-2014.
25. Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Mégraud F, Dzierzanowska D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2006;11 Suppl 1:6-13. doi:10.1111/j.1478-405X.2006.00423.x

26. Chan FKL, Leung WK. Peptic-ulcer disease. In: *Lancet*. Elsevier Limited; 2002. p. 933–41.
27. Shiotani A, Graham DY. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. *Med Clin North Am*. 2002;86(6):1447-viii. doi:10.1016/s0025-7125(02)00083-4
28. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(7):851-856. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00546.x
29. Miftahussurur M, Doohan D, Nusi IA, et al. Gastroesophageal reflux disease in an area with low Helicobacter pylori infection prevalence. *PLoS One*. 2018;13(11):e0205644. Published 2018 Nov 14. doi:10.1371/journal.pone.0205644
30. Mungan Z, Şimşek BP. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with helicobacter pylori. *Turkish J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 1):S61–7.
31. Matysiak-Budnik T, Laszewicz W, Lamarque D, Chaussade S. Helicobacter pylori and non-malignant diseases. *Helicobacter*. 2006;11 Suppl 1:27-31. doi:10.1111/j.1478-405X.2006.00426.x
32. Wilson WR, Sande MA. *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*. International edition, USA, McGraw-Hill & Lange, 2001; 581-6.
33. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016;150(1):64-78. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.004
34. Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):504-509. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06922.x
35. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991;338(8776):1175-1176. doi:10.1016/0140-6736(91)92035-z
36. Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 2: 1-12.
37. Del Valle J: Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In; Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, eds.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition, New York: Mc Graw Hill, 2005., ch 274, pp 1746-807

38. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
39. Underwood JL, Phelps ME, DeLuca HF. Complex carbohydrate diets are not capable of maintaining normal plasma calcium and phosphorus levels in vitamin D-deficient rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(8):2352-2353. doi:10.1073/pnas.81.8.2352
40. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-148. Published 2013 Jan 10. doi:10.3390/nu5010111
41. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-F28. doi:10.1152/ajprenal.00336.2004
42. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. 1919. *Nutrition*. 1989;5(2):81-87.
43. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1689S
44. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi Biochemical. *Türk Klin Biyokim Derg*. 2008;6(1):23-31.
45. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007. doi:10.1056/NEJMra070553
46. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2130-2135. doi:10.1210/jc.2006-2250
47. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):296-307. doi:10.1002/jcb.10338
48. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 1981;211(4482):590-593. doi:10.1126/science.6256855
49. de Jongh RT, van Schoor NM, Lips P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:144-150. doi:10.1016/j.mce.2017.06.005
50. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: still adding to the noise. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(4):550-560. doi:10.1309/AJCPU2SKW1TFKSWY

51. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nütrisyonel D Vitamini Kullanımı. *Ankara Med J.* 2014 Nov 10;14(4).
52. Wolpowitz D, Gilcrest BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it?. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):301-317.
53. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res.* 2014;55(1):13-31. doi:10.1194/jlr.R031534
54. Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism--pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Intern Med.* 2008;47(5):337-343.
55. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(9):1717-1722. doi:10.2215/CJN.02680310
56. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D₃) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(3):900-902. doi:10.1073/pnas.91.3.900
57. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi;* 2003;46:224-241.
58. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662-687. doi:10.1210/er.2004-0002
59. Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):e70-e72. doi:10.1542/peds.113.1.e70
60. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):449-452. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.014
61. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol.* 2000;120(1):139-146. doi:10.1046/j.1365-2249.2000.01204.x
62. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(1):113-119. doi:10.1093/ije/dym247

63. Jafari M, Nasiri MR, Sanaei R, et al. The NRAMP1, VDR, TNF- α , ICAM1, TLR2 and TLR4 gene polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis: A case-control study. *Infect Genet Evol.* 2016;39:92-98. doi:10.1016/j.meegid.2016.01.013
64. Siswanto S, Zuhriyah L, Handono K, Fitri LE, Prawiro SR. Mycobacterium tuberculosis DNA Increases Vitamin D Receptor mRNA Expression and the Production of Nitric Oxide and Cathelicidin in Human Monocytes. *Malays J Med Sci.* 2015;22(3):18-24.
65. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. 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(4):384-390.
66. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):39-48. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001
67. Roger Bouillon. Vitamin D and extraskkeletal health – UpToDate
68. Duman İ, Ün İ. Sekosteroit bir hormon olarak D vitamini ve kanser ilişkisi. *Lokman Hekim Dergisi* 2019;9(1):19-29.
69. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-78. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001
70. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents [published correction appears in *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):197]. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-1152. doi:10.1542/peds.2008-1862
71. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3908]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
72. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019 [Internet]. [cited 2020 May 30]. Available from: <http://temd.org.tr/>
73. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3989-3995. doi:10.1210/jc.2012-2276

74. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(1):41-46. doi:10.1111/cen.12248
75. Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*. 1995;274(21):1683-1686. doi:10.1001/jama.1995.03530210037027
76. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2015 Jul;26(7):2045-7]. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. doi:10.1007/s00198-014-2794-2
77. Hughes BD. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment - UpToDate [Internet].
78. Von Elm E. et al., The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine*, 2007. 147(8): p. 573-577.
79. Nasri H, Baradaran A. The influence of serum 25-hydroxy vitamin D levels on Helicobacter Pylori Infections in patients with end-stage renal failure on regular hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2007;18(2):215-219.
80. Kawaura A, Takeda E, Tanida N, Nakagawa K, Yamamoto H, Sawada K, et al. Inhibitory effect of long term 1 α -hydroxyvitamin D3 administration on Helicobacter pylori infection. *J Clin Biochem Nutr*. 2006 Mar;38(2):103-6.
81. Antico A, Tozzoli R, Giavarina D, Tonutti E, Bizzaro N. Hypovitaminosis D as predisposing factor for atrophic type A gastritis: a case-control study and review of the literature on the interaction of Vitamin D with the immune system. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(3):355-364. doi:10.1007/s12016-011-8255-1
82. Mut Surmeli D, Surmeli ZG, Bahsi R, et al. Vitamin D deficiency and risk of Helicobacter pylori infection in older adults: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(7):985-991. doi:10.1007/s40520-018-1039-1
83. Satoh K, Kimura K, Yusht T, et al. Distribution of inflammation and atrophy in the stomach of H.Pylori (+) and patients with chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 91 (5): 963-969, 1996.

9.ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I- BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Zeynep Belten

Doğum yeri ve tarihi: Gasiosmanpaşa/18.03.1990

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Kaptan Paşa Mahallesi, Darülaceze Caddesi No:25, 34384 Şişli / İstanbul

E-posta adresi: zeynepelustu@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- EĞİTİM BİLGİLERİ

SBÜ Okmeydanı SUAM/ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu SUAM 2018-halen

SBÜ GOP Taksim SUAM 2016-2018

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2015

Pertevniyal Anadolu Lisesi 2005-2009

Dedekorkut İlköğretim Okulu 1997-2005

III- ÜNVANLARI

Tıp doktoru 2015

IV- MESLEKİ DENEYİMİ

Sultangazi Toplum Sağlığı Merkezi 2015

Ahi Evran Aile Sağlığı Merkezi 2015-2016

SBÜ GOP Taksim SUAM 2016-2018

SBÜ Okmeydanı SUAM/ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu SUAM 2018-devam ediyor