



**MEDİPOL**  
UNV İSTANBUL  
MEDİPOL  
ÜNİVERSİTESİ

T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**25-HİDROKSİ VİTAMİN D KONSANTRASYONLARININ  
GASTRİK VE DUODENAL MUKOZA ÜZERİNE OLAN  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

WUMAİER GULİGEİNA

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. MUKADDES ÇOLAKOĞULLARI

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi CÜNEYD PARLAYAN

İSTANBUL-2018

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren ve vizyonumu genişleten, gerek akademik gerekse kişilik olarak örnek aldığım saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nesrin Emekli'ye,

Tez çalışmamın yürütülmesi ve içeriğinin düzenlenmesinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmamı yapmam için tüm olanakları sağlayan ve akademik alanda örnek aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Mukaddes Çolakoğulları'na,

Çalışmamın başlangıcından bitişine kadar yardımını ve destekğini esirgemeyen ikinci tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Cüneyd Parlayan'a,

Laboratuvar çalışmalarını yapmamda yardımcı olan, her türlü destek ve yardım sağlayan laboratuvar teknikeri, öğretim görevlisi Abdullah Demir'e ve laboratuvar teknikeri arkadaşım Hatice Esra Korkmaz'a,

Tez çalışma sırasında tüm çizim işlerimde yardım eden canım arkadaşım Amannisa Ablikim'e,

Tüm kalbiyle her zaman yanımda hissettiğim, maddi manevi her türlü desteğini esirgemeyen, bana en iyi ortamı hazırlamaya çalışan ve benim için en çok dua eden canım annem Bahargül Ömer'e, çok sevdiğim bölümü seçmeme sebep olarak eğitim hayatımda maddi manevi destek olan, başarıya ulaşmama sonsuz güvenen ve güvendirilen babam Ömerjan Yasın'a, her zaman yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan, tüm destekleriyle beni daha da güçlendiren ablam Gülmire Ömer'e,

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

Apendiks ortası	:AO
Duodenum	:DD
Dendritik Hücreler	:DC
Enflamatuvar bağırsak hastalığı	:IBD
Gastrointestinal sistem	:GIS
Gastrik korpus	:GC
Gastrik antrum	:GA
Helikobakter pylory	:H. pylori
İrritabl Bağırsak Sendromu	:IBS
Paratiroid hormonu	:PTH
Sitokrom P450	:P450/CYP
Sigmoid kolon	:SC
Tümör baskılayıcı gen	:APC
Terminal ileum	:TI
Vitamin D reseptörü	:VDR
Vitamin D bağlayıcı protein	:DBP
Yükselen kolon	:AC
Vücut kitle indeksi	:VKİ
Farklılaşma kümesi	:CD
CD8+ Hücre yüzey molekülü	:CD8+T
Internasyonal ünite	:IU
Elektrokemilüminesans	:ECL
Doku plazminojen aktivatörü	:TPA

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1.2.1. Vitamin D3 (solda) ve vitamin D2 (sağda) kimyasal yapısının gösterimi .....	8
Şekil 4.1.3.1. Vitamin D aktif şeklinin 1,25-(OH) <sub>2</sub> - D <sub>3</sub> sentezi. ....	11
Şekil 4.1.4.2.1. 25-hidroksikolkalsiferol metabolizması .....	14
Şekil 4.1.4.3.1. 1,25-dehidroksikolkalsiferol metabolizması. ....	16
Şekil 4.1.8.1. Örnekleme şeması. ....	24
Şekil 4.2.1.1. Hedef DNA ile tam insan RXR / VDR nükleer reseptör heterodimerik kompleksinin yapısı. ....	29
Şekil 12.5.1.1. Streptavidin-kaplı mikropartikül. ....	45
Şekil 12.5.1.2. Rutenium kaplı antikor. ....	45
Şekil 12.5.1.3. Biotin kaplı antikor. ....	45
Şekil 12.5.1.4. 25-OH vitamin D. ....	46
Şekil 12.5.1.5. 25-OH vitamin D, biyotin kaplı antikor ve rutenium kaplı antikor kompleksi. ....	46
Şekil 12.5.1.6. 25-OH vitamin D, biyotin kaplı antikor ve rutenium kaplı antikor kompleksinin katı faza bağlı halı. ....	47
Şekil 12.5.1.6. Manyetik ölçüm hücresi .....	47
Şekil 12.5.1.7. ProCell M ile yıkanarak uzaklaştırılması. ....	47
Şekil 12.5.1.8. Voltaj uygulanması döngüsü. ....	48
Şekil 12.5.1.9. Yayılan ışığın foto çoğaltıcı tarafından algılanması. ....	48
Şekil 5.11.1. Mide endoskopik biyopsi örneklerinde Helicobacter pylori görüntüsü. ....	54
Şekil 5.11.2. Normal görünümlü gastrit gastroendoskopi görüntüsü .....	55
Şekil 5.11.3. Eritamatöz gastropati gastroendoskopi görüntüsü .....	55
Şekil 5.11.4. Eritamatöz- Eroziv gastropati gastroendoskopi görüntüsü .....	55
Şekil 5.11.5. Atrofik gastropati gastroendoskopi görüntüsü .....	56
Şekil 5.11.6. Eroziv gastropati ve gastrit ülserler Gastroendoskopi görüntüsü .....	56
Şekil 6.2.1. Vücut Kitle İndeksine göre 4 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu dağılımının incelenmesi. ....	60



<b>Şekil 6.3.1.</b> Gastroendoskopideki mide mukuzasının görünümü sonuçlarına göre hastaların 25-OH vitamin D, yaş, VKİ dağılımı. ....	63
<b>Şekil 6.4.1.</b> Gastroendoskopideki duodenal mukuzasının görünümü sonuçlarına göre hastaların 25-OH vitamin D, yaş, VKİ dağılımı. ....	65
<b>Şekil 6.5.1.1.</b> Patolojik inceleme sonrasında H. pylori varlığına göre 25-OH Vitamin D, yaş ve VKİ dağılımı. ....	67



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 6.1.1.</b> Cinsiyet farklılığına göre 25-OH Vitamin D, Yaş ve VKİ dağılımı. ....	58
<b>Tablo 6.2.1.</b> Vücut Kitle İndeksine göre 4 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu dağılımının incelenmesi. ....	60
<b>Tablo 6.3.1.</b> Gastroendoskopideki mide mukuzasının görünümü sonuçlarına göre hastaların 25-OH vitamin D, yaş, VKİ dağılımı. ....	62
<b>Tablo 6.4.1.</b> Gastroendoskopideki duodenal mukuzasının görünümü sonuçları ..... na göre hastaların 25-OH vitamin D, yaş, VKİ dağılımı. ....	65 65
<b>Tablo 6.5.1.1.</b> Patolojik inceleme sonrasında H. pylori varlığına göre 25-OH Vitamin D, yaş ve VKİ dağılımı. ....	67

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU .....	i
BEYAN .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
TABLolar LİSTESİ .....	vii
1. ÖZET .....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
4. GENEL BİLGİLER .....	6
4.1. Vitamin D .....	6
4.1.1. Tarihiyesi .....	6
4.1.2. Kimyasal yapısı .....	7
4.1.3. Vitamin D'nin metabolizması ve ürünleri .....	9
4.1.4. Vitamin D'nin sindirimi ve emilimi .....	12
4.1.5. Vitamin D'nin kullanım dozu .....	19
4.1.6. Vitamin D'nin kan düzeylerinin gastrik ve duodenal mukoza üzerine etkisi .....	23
4.1.7. Vitamin D metabolizması üzerine etkili faktörler .....	26
4.2. Vitamin D reseptörü polimorfimi .....	28
4.2.1. Vitamin D Receptor .....	28
4.2.2. VDR geni ve polimorfizmi .....	30
4.2.3. Sitokrom P450(CYP) enzim sistemi .....	32
4.2.4. H.pylori .....	36
4.3. Endoskopik değerlendirme .....	38
4.3.1. Mide .....	38
5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	41
5.1. Kullanılan aletler .....	41
5.2. Kullanılan kimyasal maddeler .....	42
5.3. Kullanılan ticari kitler .....	43

5.4. Hastalar	44
5.5. Materyal ve Metod	45
5.5.1. Test prensibi:	45
5.6. Yöntem	49
5.6.1. Kan alma	49
5.6.2. Ön hazırlık	50
5.6.3. Çalışma	52
5.7. Çalışma grubu	53
5.8. Bilgilendirilmiş olur formu	53
5.9. Etik kurul onayı	53
5.10. Laboratuvar	53
5.11 Histopatolojik inceleme	54
5.11. Patoloji raporu	55
5.12. İstatistik analiz	57
6. BULGULAR	58
6.1. 25-OH vitaminD konsantrasyonu, yaş ve VKİ'lerin Cisiyet farklılığına göre dağılımının incelenmesi	58
6.2. Vücut Kitle İndeksine göre 4 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu dağılımının incelenmesi.	60
6.3. Gastrit vakalarını, gastroendoskopi sonuçlarına göre 5 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu, yaş ve VKİ dağılımının.	61
6.4. Duodenal mukozaya göre 3 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu, yaş ve VKİ dağılımının incelenmesi.	64
6.5. Histopatolojik inceleme	66
6.5.1. Patolojik inceleme sonrasında H. pylori varlığına göre 25-OH vitamin D, yaş ve VKİ dağılımının incelenmesi.	66
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	68
8. KAYNAKLAR	74
9. EKLER	95
10. ETİK KURUL ONAYI	97
11. ÖZGEÇMİŞ	98

## 1. ÖZET

### 25 OH VİTAMİN D KONSANTRASYONLARININ GASTRİK VE DUODENAL MUKOZA ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada, 25-OH vitamin D'nin kan düzeylerinin gastrik ve duodenal mukozaya üzerine olası bir koruyucu fonksiyonunun olup olmadığını araştırılması hedeflenmiştir. Medipol Üniversitesi, Esenler Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji bölümüne, Mart 2016-Mart 2017 zaman diliminde mide yakınması şikayeti ile gelen ve dışlama kriterleri sonrasında seçilen, 208 vaka ile serumdaki 25-OH Vitamin D analizini gerçekleştirildi. 25-OH Vitamin D, serum, COBAS e601 otoanalizöründe analiz edildi. Veri analizi için, SPSS v.20 ve Microsoft Excel programları kullanıldı. Gastrit vakalarına, gastroendoskopi sonuçlarına göre 5 grupta tanı konuldu. Bu gruplar ve onların 25-OH Vitamin D sonuçları şöyledir: Normal görünüm(grup1) (21 vaka), 23,5±14,75 ng/mL; Eritamatöz gastrit(grup2) (146 vaka) 16,25±9,36 ng/mL; Erosive Gastrit(grup3) (19 vaka) 16,12±10,56 ng/mL; Gastrit ülser(grup4) (16 vaka) 18,79±8,80 ng/mL; Atrofik Gastrit(grup5) (6 vaka) 15,09±9,86 ng/mL. Bu gruplar arasında, Normal görünümlü mide mukozasına sahip olan grup, eritamöz gastrit(grup2) ve erosive gastrit(grup3) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla, p=0,002 ve p=0,022, One Way ANOVA-LSD istatistik testi). Gastrik ülser(grup4) olguların serum 25-OH Vitamin D konsantrasyonu, normal mukozaya sahiplerden daha düşük olmak ile birlikte, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Duodenum mukozası görünümü ile vitamin D arasında bir fark saptanmıştır. 25-OH Vitamin D serum konsantrasyonlarının, mide mukozası üzerindeki koruyucu etkinliğini bu çalışma ile göstermiş bulunmaktayız. Bu çalışmanın sonucunda, bu alanı daha iyi göstermek amacıyla, mide doku kesitlerinde Vitamin D reseptörü ekspresyonuna ve genetik testleri ile Vitamin D'nin aktif forma dönüştüren enzim polimorfizmlerinin incelenmesi uygun olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Gastrit, 25-OH Vitamin D, Helikobakter pylori, duodenum

## 2. ABSTRACT

### **Investigation on the effect of 25-OH vitamin D concentration on gastric mucosa and duodenal mucosa**

In this study, we aimed to investigate whether blood levels of 25-OH vitamin D have protective function on the gastritis and duodenal mucosa. We performed an analysis of 25-OH Vitamin D in serum with 208 cases in the Medipol University, Esenler Training and Research Hospital, Department of Gastroenterology, in one year period (2016.3-2017.3) with gastric complaints and after the exclusion criteria. 25-OH Vitamin D, serum, was analyzed in the COBAS e601 autoanalyzer. For data analysis, SPSS v.20 and Microsoft Excel programs were used. Gastritis cases were diagnosed in 5 groups according to gastroendoscopy results. These groups and the results of 25-OH Vitamin D are as follows: Normal appearance (21 cases), 23,5±14,75 ng/mL; Erythematous gastritis (146 cases) 16,25±9,36 ng/mL; Erosive Gastritis (19 cases) 16,12±10,56 ng/mL; Gastric ulcer (16 cases) 18,79±8,80 ng/mL; Atrophic gastritis (6 cases) 15,09±9,86 ng/mL. Among these groups, the group with normal appearance of gastric mucosa was found to be significantly higher ( $p = 0.002$  and  $p = 0.022$ , One Way ANOVA-LSD statistic test) than the erythamous and erosive gastritis groups. The concentration of 25-OH Vitamin D in the gastric ulcer group was lower than that of the normal mucousa owners, but was not statistically significant. We demonstrate the protective effect of 25-OH Vitamin D serum concentrations on gastric mucosa. As a result of this study, it may be appropriate to examine the expression of vitamin D receptors in gastric tissue sections and the enzyme polymorphisms that convert genetic tests into active form of vitamin D, to better illustrate this area.

**Key words:** Gastritis, 25-OH Vitamin D, Helicobacter pylori

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin D organizmaya çoğunlukla hayvansal ve bitkisel besinlerle provitamin olarak alınan bir sterol türevi olup, ayrıca immun ve antioksidan sistemlerinin üzerinde etkinliği olduğu uzun süreden beri araştırılan bir vitamin hormonudur. Vücutta diyet ve deride epidermal tabakasındaki UV aracılı ile iki kaynaktan başlanan sentezi, önce karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile ilk kez hidroksillenip D vitamininin birincil dolaşım formu olan 25-(OH)D<sub>3</sub>'e metabolize edilip daha sonra, böbrekte sitokrom P450 enzimleri ile ikinci kez hidroksillendikten sonra D vitamininin aktif formu olan 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e metabolize edilmesiyle sonuçlanmaktadır. Vitamin D bitkisel kaynaklı gıdalarda mantar ve mayada bulunur, hayvansal kaynaklı gıdalarda balık yağı zengin kaynağıdır. Vitamin D'nin genel sağlık ve esenlik üzerine olan olumlu rolü iyi bilinmektedir. Bazı hastalıkların sürecinde vitamin D suplementasyonunun faydalı olduğu gösterilmiştir.

Vitamin D kalsiyum homeostazi ve kemik metabolizmasının merkezi düzenleyicisi olarak kabul edilmiştir (1). VitaminD'nin başlıca işlevi kalsiyum homeostazını korumak olup, böylece bağırsaktaki kalsiyumun emilimini arttırmak için bağırsak verimini arttırarak işlevini başarıyor (2). Bununla beraber, asil etkilerini immün ve kardiyovasküler sistem üzerine, sık görülen kanserler, bulaşıcı hastalıklar ve patojenik mikroorganizmalara karşı vücudun savunması dahil olmak üzere birçok kronik hastalığın riskini azaltmada büyük rol oynamaktadır (3).

Dünyanın pek çok yerinde, UV yetersizliği veya yeterince yararlanmadığı ve diyetle alınmasına bağlı olarak, vitamin D konsantrasyonlarının yeterli seviyede olmadığı (<20 ng/mL serum) (4), bununla beraber geliri düşük grupta, kronik alkolizmde, katı vejeteryenlerde de vitamin D eksikliği (<5 ng/mL serum) görülür. Vitamin D yağda çözünür ve yağ, kas, karaciğer, seruma dağıtılır. Yağ emilimini azaltan sebepler, ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı, yaşlanma gibi durumlarda eksikliği ortaya çıkar. Yeterli konsantrasyondaki vitamin D'nin IBD, Tip1 diyabet ve romatoid hastalık gibi otoimmün hastalıkların riskini azalttığı ve ayrıca tüberküloz ve hepatit C gibi enfeksiyon hastalıkların görülme eksikliğini etkilediğine dair veriler vardır (5).

Vitamin D ve aktif metabolitlerinin bağımsıklık fonksiyonlarını modüle etmede rolünün var olduğuna ait kanıt var olup, yüksek dozdaki vitamin D bağımsıklık sistemini iyileştirebilir, otoimmüniteyi önleyebilir ve enfeksiyona karşı savunmayı geliştirebilir (6). Serum Vitamin D seviyelerini 42 ng/mL'ye yükselterek, çeşitli kanserlerde, kardiyovasküler hastalıklarda, diabetes mellitus ve enfeksiyonlarda %10-50 azalma beklenmektedir ve genel ölüm oranının yıllık %18 azalması beklenmektedir (7).

Son yıllarda, VDR (Vitamin D Reseptörü) ve vitamin D aktive edici enzimlerin keşif edilmesiyle, VDR'in aktivasyonu Vitamin D'nin bağımsıklık yanıtlarının düzenlenmesinde, kardiyovasküler süreçleri ve kanserin önlenmesinde rolünün olduğunu açığa çıkarıyor (8,9). Tüm bağımsıklık hücrelerinde VDR'lerin keşfiyle vitamin D'nin rolü bilinmiştir. Tüm bağımsıklık hücreleri, aktive edilmiş CD4 ve CD8+T hücreler, β-hücre, nörofiller, makrofajlar ve DC hücreler gibi antijen sunan hücreler(APC'ler)dahildir (10,11). Vitamin D'nin hormonal etkisini Vitamin D Reseptörü (VDR) ekspresyonu üzerinden yaptığı bilinmektedir. VDR ekspresyonunun, diğer immun hücreler ile karşılaştırıldığında en çok CD8+ T hücrelerinde olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca CYP27B1 enzimi Vitamin D'yi aktive ettiği için önemlidir. VDR ve CYP27B1, böbrek, kas ya da prostat gibi çeşitli hücre tiplerinde ve immun sistem hücrelerinde bulunmaktadır (12,13). Vitamin D'nin bağırsak ve mide homeostazisinde ve immunitesinde rolü olduğuna dair destekleyici veriler bulunmaktadır (12).

Vitamin D'nin üst Gastrointestinal sistem mikrobiotası üzerine olan etkisini Bashir ve ark. (2016) yılında göstermişlerdir. Onların, çalışmasına göre, Vitamin D, gastrik mukoza üzerinde CD8+ T hücre sayısını arttırarak, zararlı bakterilere karşı savunma sistemini güçlendirir iken diğer faydalı bakterilerin GIS'te yaşamaları için olanak sağlamaktadır. Böylece üst GIS'teki floranın çeşitliliği sağlanmaktadır (14).

Literatür eşliğinde, bizim çalışmamızdaki hedefimiz, endoskopik muayene sırasında görülen gastrik ve duodenal mukoza değişikliklerine göre sınıflandırılan hastalarda, Serum Vitamin D konsantrasyonları ile olan olası ilişkisini araştırmaktır.

Elde edilen veriler, Vitamin D'nin konsantrasyonunun duodenal mukoza ve gastrik mukoza üzerine etkisi olup olmadığı yönünde bilgi vererek, Vitamin D suplementi kullanma konusunda fikir verebilecektir. Ayrıca, toplanan örneklerden Vita-



min D reseptörü polimorfimi ve CYP21B enzimi genetik polimorfizm çalışmaları yapabilmek için ön bir zemin sağlayabilecektir.

Bu çalışmada, 25-OH vitamin D'nin kan düzeylerinin gastrik ve duodenal mukozaya üzerine olası bir koruyucu fonksiyonunun olup olmadığını araştırılması hedeflenmiştir.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Vitamin D

Vitamin D organizmaya çoğunlukla hayvansal ve bitkisel besinlerle provitamin olarak alınan bir steroid türevidir. Bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (D<sub>2</sub>) ve hayvansal kaynaklı kolekalsiferol (D<sub>3</sub>) olmak üzere iki formu vardır. Ergokalsiferolün kolekalsiferolden farkı, yan zincirinde çift bağ ve bir metil grubu içermesidir. UV etkisi ile ergosterolden ergokalsiferol oluşur. D vitamininden vücutta sentezlenen 1,25-dihidroksikolekalsiferol hormon olarak etkilidir. Hayvansal kaynaklı olan D<sub>3</sub> vitamini(kolekalsiferol) zengin kaynağı olarak balık yağı, karaciğer, tereyağı, krema, yumurta sarısı ve az miktarda olmak üzere sütte bulunur. Tam tersine insan ve inek sütü zayıf vitamin D kaynağıdır (15). Bitkisel kaynaklı D<sub>2</sub> vitamini (ergokalsiferol) en çok yosun ve mantarlarda bulunur.

#### 4.1.1. Tarihçesi

Raşitizmlerin keşfi, D vitamini keşfinden çok daha erken geldi. 1600'lerin ortalarında: "raşitizm" terimi henüz belirlenmemiştir, ancak Whistler ve Glisson adında iki bilim adamı bağımsız olarak araştırmış ve hastalığı tanımlayan bir bilimsel makale yayınlamışlardır. Bu raporların hiçbiri diyet veya güneşe maruz kalma gibi önleyici yöntemlere değinmedi (16).1840: Sniadecki, Polonyalı bir doctor, az güneş ışığı alan ortamda yaşayan çocuklarda daha fazla güneş ışığına sahip bir çevrede yaşayan çocuklara göre raşitizm haslalığının daha sık görüldüğünü bildirdiler (16).

1880'lerde: İngiltere'li Theobald Palmiye, raşitizmin güneş ışığı eksikliğinden kaynaklandığını belirtti (17).

1905: İngiltere'li William Fletcher, bazı faktörleri (vitaminleri) gıdalardan uzaklaştırarak hastalıkların meydana geldiğini fark etti (18).

1912: Polonya'nın Cashmir Funk'ı, gıdaların özel bileşenlerini "vitamin" ("vita" = hayat ve "amine" = pirinç kabuklarından izole edilen tiaminde bulunan bileşiklerde bulunan "amin") olarak tanımladı (18).

1932: Ergosterolün ultraviyole ışınlanması ile üretilen D<sub>2</sub> vitamini kimyasal olarak karakterize edildi.

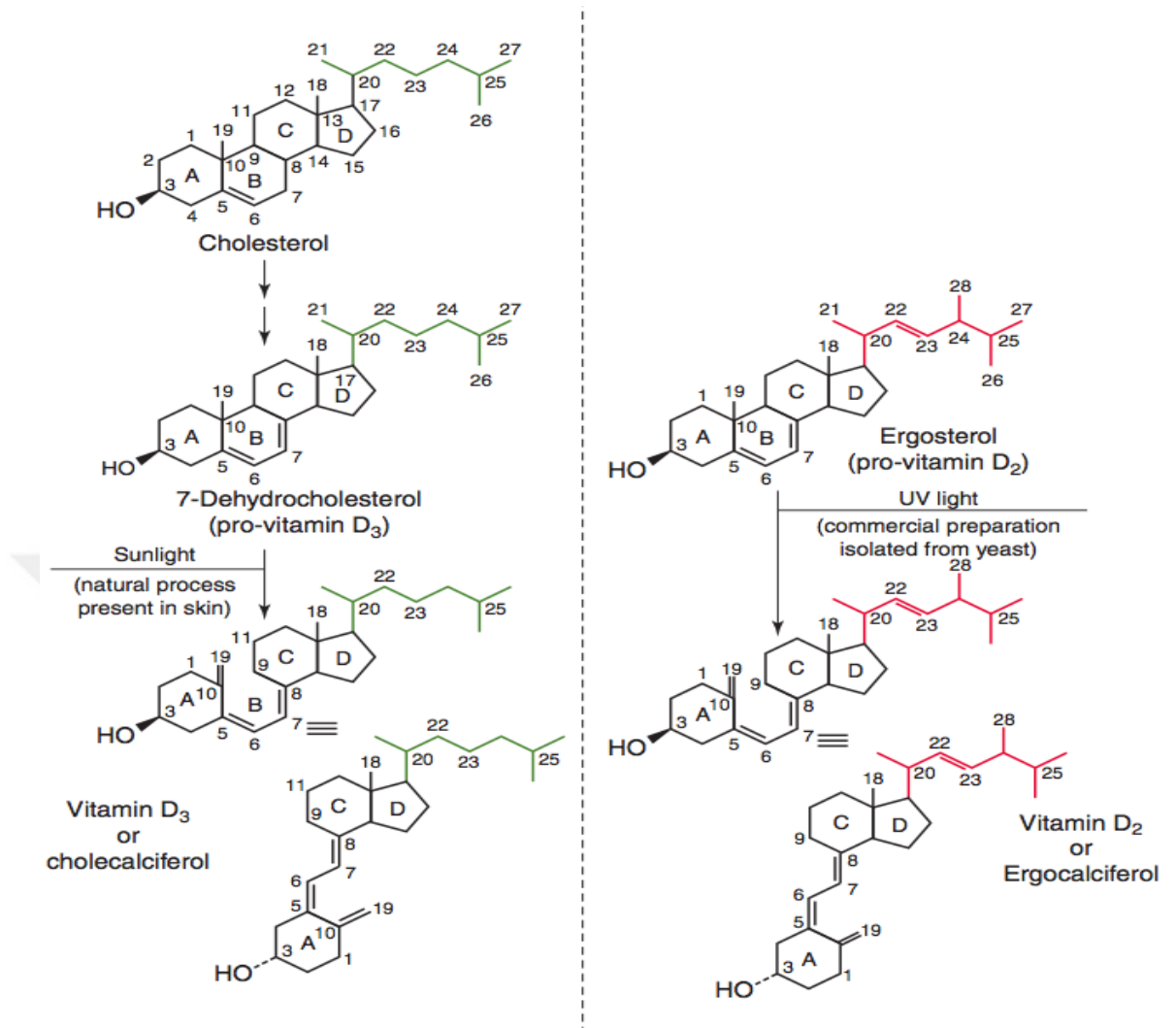
1936: D<sub>3</sub> D vitamini ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalmanın bir sonucu olarak deride üretildi (16). 1979: Stumpf ve arkadaşları, vitamin D reseptörlerinin, mide-bağırsak sistemi, kemikler ve böbrekler de dahil olmak üzere vücudun birçok bölgesinde bulunduğunu keşfettiler (16).

1990'dan günümüze kadar: Çeşitli ülkelerden yapılan birçok çalışma, D vitamini eksikliğini arttığını göstermektedir (16).

#### 4.1.2. Kimyasal yapısı

Klasik steroid hormonlarda A, B, C ve D olmak üzere dört kapalı halka bulunur. Kolekalsiferoldeki B halkası ise açıktır. Bu nedenle D vitamini değişik konformasyonlar alabilen dinamik bir moleküldür. A halkası ters sandalye şeklini alabilirken, B halkasındaki 6. ve 7.karbonları çevreleyen çift bağların izomerizasyonu ile 6-s-cis formu oluşur. Bir sonraki izomerizasyonla pre-1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> oluşabilir. CD halkaları nispeten rijittir, fakat yan zincirin çok sayıda rotasyonel konformasyonu olabilir (şekil 4.1.2.1.). In vivo en çok bulunan ve aktif formu olduğu düşünülen trans konformasyonu olduğu halde, diğer konformasyonların da var olduğu ve değişik biyolojik aktiviteler gösterebildiklerine dair bulgular vardır.

D<sub>3</sub> vitamininin oluşabilmesi için 7-dehidrokolesterolün iç halkasının fotolizi gerekir. Fotoliz, 290-315nm dalga boyundaki ultraviyole radyasyonuyla indüklenir. Koruyucu kremler gibi güneş ışığının cilde ulaşmasını engelleyen maddeler 7-dehidrokolesterolün fotolizini azaltır. Derin pigmentasyonu olan deride de fotoliz azdır. 7-dehidrokolesterol'ün fotolizi ile previtamin D, bunun izomerizasyonu ile de D<sub>3</sub> vitamini oluşur. Bu izomerasyon sıcaklık ve ışık ile kontrol edilir, dolayısıyla ışığın fazlası D vitamini intoksikasyonuna değil, bol miktarda inaktif bileşiklerin oluşumuna yol açar (19).



Şekil 4.1.2.1. Vitamin D<sub>3</sub> (solda) ve vitamin D<sub>2</sub> (sağda) kimyasal yapısının gösterimi

### 4.1.3. Vitamin D'nin metabolizması ve ürünleri

İnsan vücudunda Vitamin D diyetten ve cilden epidermal tabakasındaki UV aracılı sentezinden olarak iki kaynaktan elde edilebilir.

Deride: UV ışınları 7-dehidrokolekalsiferolü fotoliz edip, provitamin D<sub>3</sub>'e dönüyor sonra spontantermal izomerizasyonu ile Vitamin D<sub>3</sub>' dönüyor (2).

Sentezden sonra, D vitamini ve metabolitleri, sistemik transportu için vitamin D bağlayıcı protein'a bağlanıyor (20).

Vitamin D biyolojik olarak aktif hale gelmesi için 2 kez hidroksile edilmesi gerekir (21). (şekil 4.1.3.1.'de gösterilmiştir.) Bu iki kez hidroksile ayrı ayrı halde karaciğerdeki metabolizma ve böbrek metabolizmalarıyla gerçekleşir.

#### 4.1.3.1. Karaciğerdeki metabolizma

D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri inaktiftirler ve karaciğer ile böbrekte meydana gelen iki hidroksilasyonla aktive edilmeleri gerekir. Kolekalsiferolün ilk hidroksilasyonu (25. karbondan) karaciğerde olur ve kolekalsiferol 25-hidroksilaz tarafından katalizlenir. Bu enzim karaciğer mikrozomlarında bulunur ve moleküler oksijen, NADPH ve magnezyuma ihtiyaç duyar. Enzim fazla miktarda bulunur ve D vitamini sentezinin kontrol basamaklarından biri gibi görünmemektedir. 25-hidroksikolekalsiferol kolekalsiferolün sabit bir fraksiyonu gibi durmaktadır. 25-hidroksivitamin D'nin yarı ömrü yaklaşık 15 gündür. Dolayısıyla biyolojik olarak daha aktif olan, ancak yarı ömrü yaklaşık 15 saat olan 1,25-dehidroksivitamin D'nin depo formu gibidir.

#### 4.1.3.2. Böbreklerdeki metabolizma

D vitamini metabolizmasının esas aktivasyon basamağı böbreklerde yer alır ve 25-hidroksikolekalsiferol-1  $\alpha$  -hidroksilaz tarafından katalizlenir. Mitokondride bulunan bu enzim bir sitokrom P<sub>450</sub> 'mixed function' oksidazdır. Moleküler oksijen ve NADPH'ye ihtiyaç duyar. Bu hidroksilasyon sonucu oluşan 1,25-dihidroksikolekalsiferol D vitamininin en aktif formudur ve bütün etkilerinden sorumludur. Bu enzimin PTH (paratiroid hormonu) tarafından kontrol edilmesi sürpriz değildir. PTH yok iken enzimin aktivitesi düşüktür. Enzim aynı zamanda plazma

inorganik fosfat düzeyleri ile de kontrol edilir. Yüksek inorganik fosfat düzeyleri enzim aktivitesini azaltır, düşük fosfat düzeyleri ise uyarır. Plazma kalsiyum düzeyleri bu enzimin aktivitesini doğrudan etkilemez. Ancak diyetteki kalsiyumun azaltılması veya çoğaltılması, 24 saatte dolaylı olarak PTH üzerinden plazma 1,25-dihidroksivitamin D düzeylerini birkaç kat değiştirir.

25-dehidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D, böbreklerde 24-hidroksilaz enzimi ile sırasıyla 24,25-dihidroksivitamin D ve 1,24,25-trihidroksivitamin D oluştururlar. Aslında 24-hidroksilasyon 1 $\alpha$ -hidroksilasyondan baskındır, ancak fizyolojik rolü bilinmemektedir. Bu metabolitler öncüllerinden daha zayıf etkili olduklarından, 24-hidroksilasyon 1,25-hidroksivitamin D'nin inaktivasyonunda ilk basamak olabilir. Bu kolekalsiferoller, yan zincirlerinin 23- ve 26- pozisyonlarından metabolize olarak da inaktive edilebilirler.

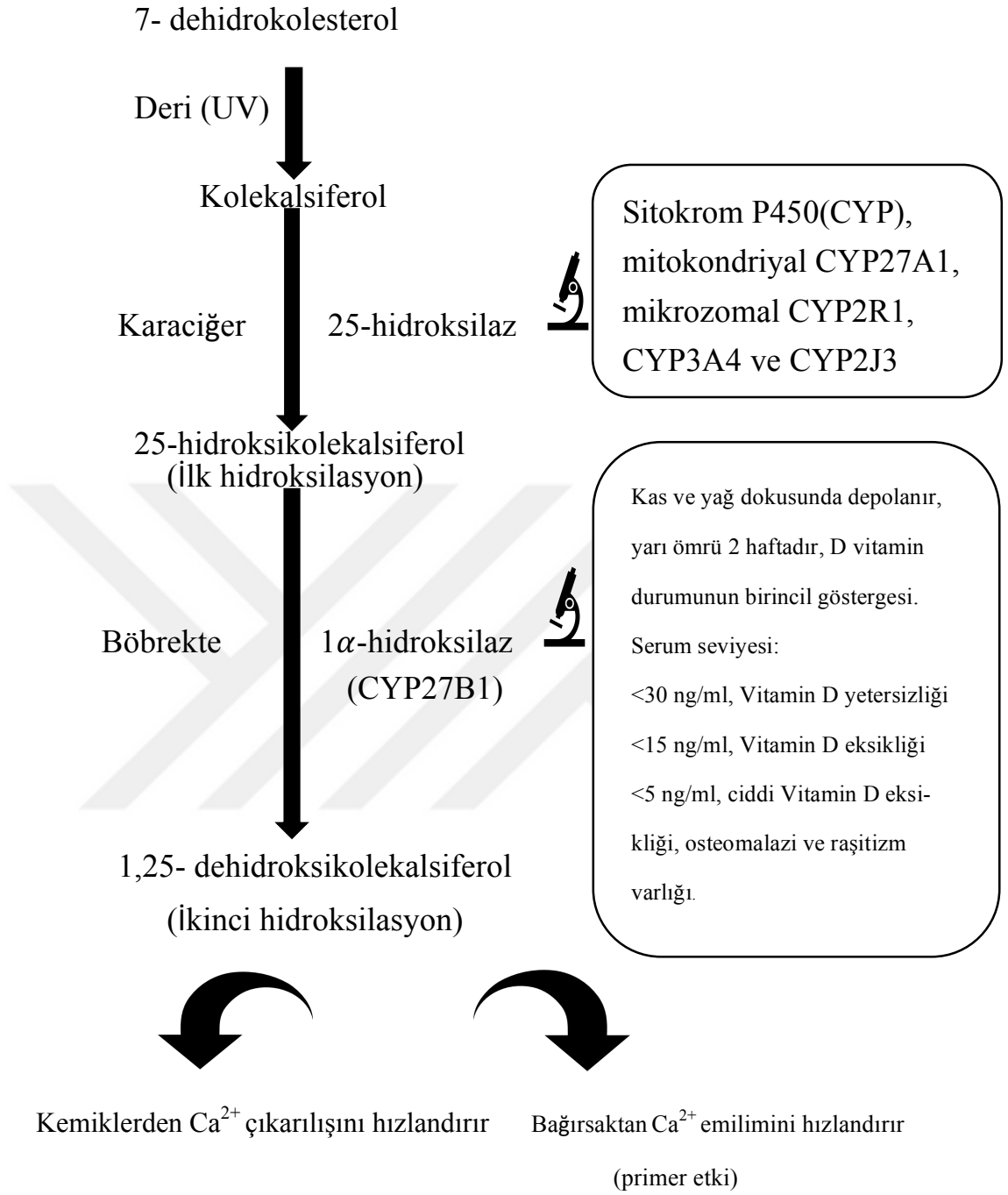
Düşük serum Ca<sup>2+</sup> seviyesi, paratitoid bezleri tarafından PTH salınımına neden olur. Böbrek CYP27B1 aktivitesini ve 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> üretimini uyarır.

1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> serum kalsiyum seviyesini düzeltici mekanizmalar:

1. Böbrek kalsiyum atılımının azaltılmasını
2. Bağırsak kalsiyum emiliminin artmasını
3. Kemiklerden kalsiyumu serbest bırakmak için osteoklast olgunlaşmasının uyarılmasını içerir.

Normal Ca<sup>2+</sup> seviyesi elde edildiğinde, PTH salınımı ve CYP27B1 aktivitesi kapanır. Önemli olan, 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, 24-hidroksilaz (CYP24)'i uyararak kendi aktivitesini durdurur.

Bu, vitamin D katabolizmasının ilk adımını gerçekleştirir, böylece aşırı D vitamini sinyalini engeller.



Şekil 4.1.3.1. Vitamin D aktif şeklinin 1,25-(OH)<sub>2</sub>- D<sub>3</sub> sentezi.

#### **4.1.4. Vitamin D'nin sindirimi ve emilimi**

D vitamini büyük oranda serumdaki spesifik bağlayıcı proteinine bağlıdır. 56 000 molekül ağırlığında olan bu protein bütün kolekalsiferoller için tek bir bağlanma bölgesi içerir. 25-hidroksivitamin D'ye olan afinitesi, 1,25-dihidroksivitamin D'ye olandan yüksektir. Bu durum tiroksin-bağlayan globülindekine benzer; her iki durumda da daha aktif olan hormonun serbestleştirilmesi daha kolaydır. In vivo olarak, D vitamini bağlayan protein sadece %2 oranında doygunudur. Fonksiyonu ise, değişik D vitamini formlarını metabolizmadan ve böbrekler yoluyla atılmaktan korumak ve hidroksillenmemiş kolekalsiferollerin sulu ortamdaki çözünürlüklerini arttırmaktır. Ancak, bazı fizyolojik veya patolojik durumlarda D vitamini bağlayan protein düzeylerinin değişmesi kalsiyum homeostazını fazla etkilemez.

##### **4.1.4.1. Emilimi:**

Kolekalsiferoller hidrofobik oldukları için, diyetdeki D vitamini ince barsaklardan yağlarla birlikte emilir. Emildikten sonra D vitamini başlangıçta plazmanın şilomikron fraksiyonunda bulunur. Daha sonra yavaşça spesifik bir D vitamini-bağlayan proteine geçer. Yağ malabsorbsiyonu durumunda D vitamini de emilmez ve eksikliği ortaya çıkabilir. Nadiren fazla miktarda emilmeyen yağ alan hastalarda D vitamini dahil yağda çözünen vitaminlerin eksikliği görülebilir. Ancak bu vitaminler yağ dokusunda bol miktarda depo edildikleri için eksikliğin ortaya çıkması aylar alabilir.

##### **4.1.4.2. 25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol)**

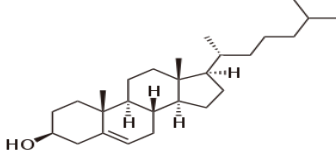
D vitamini, kanda D vitamini bağlayıcı protein (karaciğerde D vitamini ve metabolitlerini bağlayan DBP) tarafından nakledilir. Karaciğerde, (şekil 4.1.4.2.1.'de gösterilmiştir) D vitamini 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> [25 (OH) D<sub>3</sub>] üretmek için C-25'te hidroksile edilir. 25 (OH) D<sub>3</sub>, D vitamininin başlıca dolaşım formudur (22). Serumdaki konsantrasyonu D vitamini durumunun en güvenilir biyobelirteçlerinden biri olarak hizmet etmiştir (3, 23, 24) 25 (OH) D<sub>3</sub> sentezinin yüksek düzeyde düzenlendiği bildirilmemiştir (25) CYP2R1, CYP27A1 ve CYP2D25 dahil olmak üzere



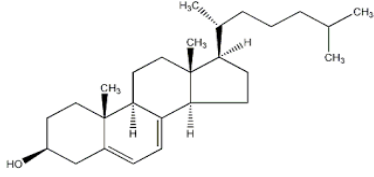
birçok sitokrom P-450 enzimi (CYP), D vitamininin 25 (OH) D<sub>3</sub>'e (26) dönüştürülmesinden sorumlu enzim için aday olarak kabul edilmiştir. İlk olarak Cheng ve ark. tarafından bir mikrozomal vitamin D 25-hidroksilaz olarak tanımlanan CYP2R1'in önerildiği öne sürülmüştür (27). CYP2R1 mutasyonu olan hastaların 25 (OH) D<sub>3</sub> eksikliği ve D vitamini bağımlı rikets belirtilerine (28, 29, 30, 31, 32) sahip olmasından dolayı önemli vitamin D 25-hidroksilazdır. CYP2R1'in D<sub>3</sub> vitaminiyle kompleks halinde kristal yapısı, aktif bölgede, D vitamininin 17-alifatik yan zincirinin, 25-hidroksilasyon için uygun heme levhasının üstünde bulunduğunu bildirmiştir (33). CYP2R1'in fizyolojik rolüne ilişkin kanıtların daha da güçlendirilmesi, CYP2R1 boş mutant farelerin CYP2R1'in D vitamininin 25-hidroksilasyonundan sorumlu ana enzim olduğunu gösteren yeni çalışmalardır (34). Cyp2r1 boş farelerinde, 25 (OH) D<sub>3</sub> seviyeleri önemli ölçüde azalmasına rağmen, 25 (OH) D<sub>3</sub> sentezi ortadan kaldırılmamakta, henüz tanımlanabilecek diğer D vitamini 25-hidroksilazların varlığını göstermektedir (34).

25 (OH) D<sub>3</sub>, DBP tarafından böbreğe taşınmakta ve glomerulus tarafından filtrelenmektedir. Bir 600-kDa transmembran proteini ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü süper familyasının bir üyesi olan böbrek megalininde, DBP için hücre yüzey reseptörü görevi görür ve endositik içselleştirme ile tübüler epitelyal hücrelerde 25 (OH) D<sub>3</sub> alınmasını sağlar (35).

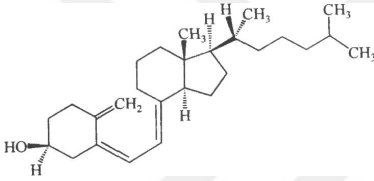
Kolesterol



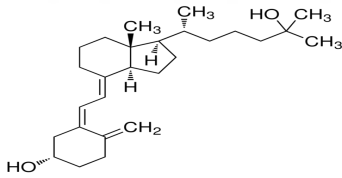
7-dehidrokolesterol



Deri ↓ UV  
Kolkalsiferol



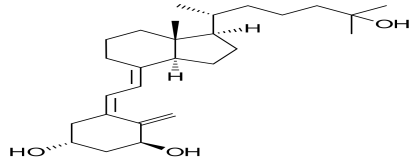
25-hidroksilaz ↓ karaciğer  
25-hidroksikolkalsiferol



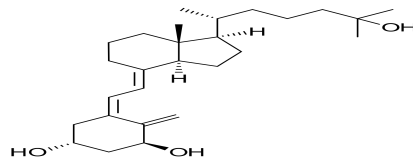
Kanda D Vitaminini bağlayıcı protein globüline bağlanır



Düşük serum  $Ca^{2+}$  düzeyinde  
PTH sentezi uyarılır  
1-C hidroksilaz aktivitesini artırır  
1,25-dehidroksi kolkalsiferol



Yüksek serum  $Ca^{2+}$  düzeyinde  
PTH sekresyonu durur  
25- hidroksi formu,  
24,25-dehidroksi şeklinde döner.



Şekil 4.1.4.2.1. 25-hidroksikolkalsiferol metabolizması

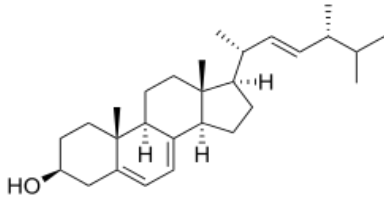
#### 4.1.4.3. 1,25-dehidroksikolekalsiferol

Steroid hormonları gibi vitamin D ürünü olup, özgül çekirdek reseptör proteinleri ile etkileşerek gen ifadesini düzenler. Hormon olarak etkilidir. 24-hidroksilaz aktivitesini uyarıp, 1-hidroksilaz aktivitesini baskılayarak kendi sentezini kontrol eder.

İnce bağırsakta, (şekil 4.1.4.3.1.'de gösterilmiştir)1,25-dehidroksikolekalsiferol  $Ca^{2+}$  absorpsiyonunu özellikle duodenumda, P absorpsiyonunu jejunum ve ileumda uyarır. Bağırsakta  $Ca^{2+}$  transportu için intrasellüler protein olan kalbindin sentezini uyararak kalsiyum emilimini artırır. Aynı zamanda iskelet homeostazında da rol oynar (1). Kemikte, 1,25-dehidroksikoekalsiferol PTH ile sinerjik etki gösterir. Yüksek konsantrasyonlarda kemik iliğinde kök hücrelerin osteoklast şeklinde farklılaşmasını uyayarak, osteoklastik aktiviteyi etkileyen sitokinlerin ve diğer uyarıların osteoblastlarda sentezlenmesini sağlayarak kemiğin organik ve anorganik fazının çözünmesine yol açar.

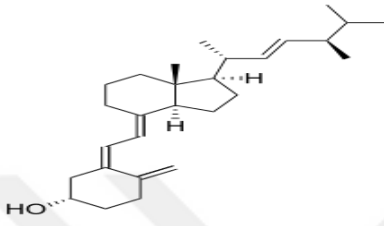
1,25-dehidroksikolekalsiferol  $Ca^{2+}$  un ince bağırsaktan emilimini artırarak, kemiğe daha fazla  $Ca^{2+}$  gitmesini sağlayarak kemikten kalsiyum kaybını önler. Vitamin D ve PTH hormonu distal tunulus hücrelerinde  $Ca^{2+}$  geri emilimini artırır,  $Ca^{2+}$  eksresyonunu inhibe eder. 1,25-dehidroksikolekalsiferol, paratiroidlerde PTH sentezini ve sekresyonunu inhibe eder.

Ergosterol



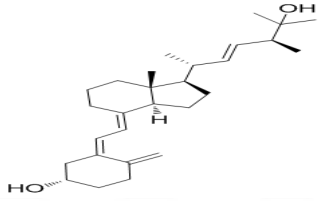
UV ↓ fotoliz

Prehidroksi ergokalsiferol



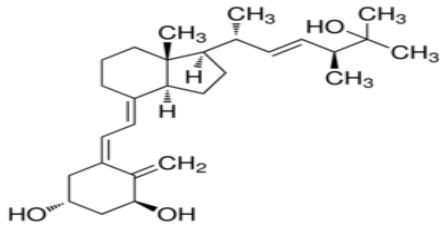
karaciğerde ↓ 25-hidroksilaz

25-hidroksi ergokalsiferol



böbrekte ↓ 1-hidroksilaz

1,25-dehidroksi ergokalsiferol



Şekil 4.1.4.3.1. 1,25-dehidroksikolkalsiferol metabolizması.

1,25-OH<sub>3</sub>D<sub>3</sub>, monosit, makrofaj, dentritik hücre, T-lenfosit ve B-lenfositler gibi çeşitli bağışıklık hücreleri hedefleyerek immunomodülatör rolü var olup, böylece doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkilerini düzenliyor ve bu hücreler, D vitaminini aktif eden enzimlerinde ifade edip, bağışıklık sistemindeki inaktif D vitaminini 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşünü sağlar (1).

Düşük serum Ca<sup>2+</sup> seviyesi, paratitoid bezleri tarafından PTH salınımına neden olur.

Böbrek CYP27B1 aktivitesini ve 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> üretimini uyarır.

1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> serum kalsiyum seviyesini düzeltici mekanizmalar:

1. Böbrek kalsiyum atılımının azaltılmasını
2. Bağırsak kalsiyum emiliminin artmasını
3. Kemiklerden kalsiyumu serbest bırakmak için osteoklast olgunlaşmasının uyarılmasını içerir.

Normal Ca<sup>2+</sup> seviyesi elde edildiğinde, PTH salınımı ve CYP27B1 aktivitesi kapanır. Önemli olan, 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, 24-hidroksilaz (CYP24) ile uyararak kendi aktivitesini durdurur (38). Bu vitamin D katabolizmasının ilk adımını gerçekleştirir, böylece aşırı D vitamini sinyalini engeller.

#### **4.1.4.4. Doğuştan gelen bağışıklık modülasyonu**

1. 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, monositler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin anti-mikrobiyal özelliklerini artırır.
2. 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, makrofajların kemotatik ve fagositik kapasitesini artırır.
3. 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, monositik ve epitelyal kaynaklı hücrelerde NOD2 /CARD15 /IBD1'i kodlayan genin olduğu gösterilmiştir (39).

#### 4.1.4.5. Adaptif bağışıklığın modülasyonu

VDR sinyal yollarının aktivasyonu, DC belirleyicilerinin (40) DC olgunlaşmasını da inhibe etmiştir (40, 41, 42, 43, 44).

1.  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ , DC'den türetilmiş sitokin ve kemokin ifadesini modüle eder. 1L-12 ve 1L-23 üretimini inhibe ederek 1L-10 ve kemokin MIP-3a'nin salınımını artırır (40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48).
2. Monositler/Makrofajların antijen sunumu ve T-hücresi uyarıcı kapasiteleri  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 'e maruz kaldığında azalır (49,50).
3.  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ , monositlerde inflamatuvar sitokinlerin ifadesini inhibe eder (50, 51, 52).
4. DC'lerin  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$  aracılı modülasyonu, adaptif bağışıklık yanıtları üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir (53).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , aktif D vitamini metaboliti, bağışıklık sisteminin hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin büyüme, farklılaşma durumu ve işlevinin bir modülatörü olarak yeniden keşfedilmiştir.

Hücresele düzeyde,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün hem doğrudan gelen hem de adaptif bağışıklık bölmeyle hedeflediği gösterilmiştir (1).

#### 4.1.5. Vitamin D'nin kullanım dozu

Vitamin D bitkisel kaynaklı ergokalsiferol ( $D_2$ ) ve hayvansal kaynaklı kolekalsiferol ( $D_3$ ) olmak üzere iki formu vardır. Yaygın olarak hayvansal kaynaklı olan  $D_3$  vitamini (kolekalsiferol) balık yağında zengindir, karaciğer, tereyağı, krema, yumurta sarısı ve az miktarda olmak üzere sütte bulunur. Süt ve diğer takviye edilmiş içecekler tipik olarak 100 IU / 8-oz porsiyon içerir (54). Tam tersine insan ve inek sütü zayıf vitamin D kaynağıdır (15). Bitkisel kaynaklı  $D_2$  vitamini (ergokalsiferol) en çok yosun ve mantarlarda bulunur. Vitamin $D_2$ , kısmen daha hızlı temizlendiği için,  $D_3$  vitaminden daha az etkilidir (54).

Serum 25 (OH)  $D_3$  seviyeleri, D vitamini durumunu değerlendirmek için yararlı bir vektördür, çünkü D vitamininin 25 (OH)  $D_3$ 'ye dönüşümü, 25 (OH)  $D_3$ 'nin sonraki 1,25 (OH)  $D_3$ 'ye dönüşümünden daha iyi kontrol edilir (yani, esas olarak substrat bağımlı). 1,25 (OH) $D_3$  seviyeleri, 25 (OH)  $D_3$  seviyelerinin aksine, sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle D vitamini eksikliğinin aşırılıklarına kadar iyi korunur ve bu nedenle, en azından ilk aşamalarda D vitamini eksikliğini değerlendirmek için yararlı bir indeks sağlamaz (54). Tarihsel olarak yeterli vitamin D, erişkinlerde, çocuklarda raşitizm ve osteomalazi oluşumunu önleyecek olan 25 (OH)  $D_3$  düzeyi ile tanımlanmıştır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde, güneş ışığının ve düşük D vitamini alımının olmamasından dolayı, çocuklarda serum 25 (OH)  $D_3$  seviyeleri genellikle 10 ng / ml'nin altında (55,56), erişkinlerde 25 (OH)  $D < 5$  ng / ml (veya 12 nM)'lik seviyeler, raşitizm veya osteomalazi prevalansı ile ilişkilidir. Bu da bağırsak kalsiyum emilimini kontrol etmek için 25 (OH)  $D_3$ 'nin eşik değeri olarak kabul edilir (57, 58). 25 (OH)  $D_3$  10 ng / mL'nin altında, substrat eksikliğinin serum 1,25 (OH) $_2D_3$  düzeylerinde azalmaya ve bağırsak kalsiyum emiliminde azalmaya neden olduğu bulunmuştur (58). En uygun seviyelerde bir fikir birliği bulunmamasına rağmen, çoğu uzman D vitamini eksikliğini 25 (OH)  $D < 30$  ng / mL olarak tanımlamaktadır (3).

D vitamini eksikliğinin tanımına göre hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki çoğu insanlarda vitamin D eksiktir. Geliri düşük gurupta, kronik alkolizmde, katı vejetaryenlerde ve güneş ışığı ile az temas edenlerde D vitamini eksikliği görülür. Yetişkinlerde, klinik vitamin D ile ilişkili osteomalazi genellikle düşük güneşe maruz

kalan kişilerde veya bağırsak yağı malabsorpsiyonunun bir parçası olarak bağırsakta D vitamini emilimi olan hastalarda, bariatrik cerrahi veya inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte bulunur (59). Yağ emilimini azaltan sebepler, ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı, yaşlanma gibi durumlar da eksikliğin ortaya çıkmasına yol açar. Yaşlanan bireylerde sıklıkla bir negatif kalsiyum dengesi bulunur ve düşük kalsiyum alımı, vitamin D eksikliği ve bağırsakta kalsiyum emiliminin azalmasına neden olan bağırsakta VDR düzeylerinde bir azalma ile açıklanır. Ayrıca bazı ilaçların uzun süreli kullanımı D vitamininin inaktif şekilde dönüşümünü uyararak eksiklik belirtilerine sebep olur.

Eksikliğinde primer olarak etkilenen kemik dokusudur. Ortaya çıkan klinik tablo çocuklarda raşitizm, erişkinlerde ise osteomalazi olarak adlandırılır. Bu hastalıkların her ikisinde de kemiklerin mineralizasyonu tam olmaz ve kırıklara eğilim artar. Kırılma riskini azaltmak için D vitamini dozu yeterli (400 IU) olmalı ve birkaç klinik çalışma arasında dozaj farklı olmuştur (60). Genel olarak, D vitamininin plaseboya kıyasla tek başına etkisinin kırık riski üzerinde hiçbir etkisi bulunmazken, vitamin D ve kalsiyum kombinasyonundaki bazı meta-analizlerde günde 600-800 IU arasında bir D vitamini takviyesi, kırık riskinde%12-26 azalma olduğunu ve düşmelerin azaldığı gösterilmiştir (61, 62, 63, 64).

D vitamini eksikliği tip 1 diabetes mellitus, çoklu skleroz ve Crohn hastalığı dahil olmak üzere bir dizi otoimmün hastalık ile ilişkilidir (65). 25 (OH) D düzeyleri de tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom ile ters ilişkilidir ve bazı çalışmalar, D vitamini ve kalsiyum desteğinin, glukoz intoleransı olan bireylerde diabetes mellitusa ilerlemeyi önleyebileceğini göstermiştir. 25 (OH) D seviyesinin, enlem veya D vitamini alımının kanser insidansı ile ters korelasyonunu belgelemektedir (3). Vitamin D eksikliği şizofreni ve depresyonun artmış bir insidansı ile ilişkilendirilmiştir (66,67) Alternatif olarak, günde 1000 IU D3 vitamini (çoğu eczanede mevcuttur) veya günde 3000 IU vitamin D2 etkilidir (68, 69, 70, 71).

D vitamini eksikliği insülin direncini artırdı, insülin üretimini azalttı ve metabolik sendromla ilişkiliydi (72). 1200 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamininin günlük alımının tip 2 diyabet riskini azalttığını gösterdi (3).



D vitamini eksikliği, konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir (73) ve Kreatik protein ve interleukin dahil olmak üzere inflamatuvar faktörlerin kan seviyeleri ile ilişkilidir (74, 75, 76).

Ca<sup>2+</sup> absorpsiyonu ve kemik rezorpsiyonunun artması hiperkalsemi ve metastatik kalsifikasyonlara sebep olabilir. Hiperkalsemi, kalsiüri ve böbrek taşları oluşumu artar. D vitamini desteğinin neden olduğu toksitesi <10,000 IU / d (77) dozlarında gözlenmemiştir. Günde 50.000 IU'luk dozlar 25-hidroksivitamin D düzeylerini mililitrede 150 ng'den (litrede 374nmol) artırır ve hiperkalsemi ve hiperfosfatemi ile ilişkilidir (78, 79, 80, 81, 82, 83). Günde 10,000 IU D3 vitamini dozu Bununla birlikte, 5 aya kadar, toksisiteye neden olmaz (81). Kronik granümatöz bozukluğu olan hastalar, hiperkalsiüri ve hiperkalsemiye neden olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin makrofaj üretimi nedeniyle mililitrede 30 ng'nin üzerinde serum 25-hidroksivitamin D seviyelerine daha duyarlıdır (78, 79, 80, 84). Bu hastalarda, D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizmi önlemek için 25-hidroksivitamin D seviyelerinin mililitrede yaklaşık 20 ila 30 ng arasında tutulması gerekir (78, 79, 80, 84).

Güneş ışığına, özellikle güneş yanığına neden olan güneş ışığına aşırı maruz kalmak, cilt kanseri riskini artıracaktır (85, 86). Bu nedenle, vücudun D vitamini gereksinimini karşılamak için hassas güneşe maruz kalma (veya ultraviyole B ışınlanması) ve eklerin kullanılması gerekir (3).

Kas fonksiyonu, doğuştan gelen bağışıklık, hücrel büyüme ve olgunlaşma, immünomodülasyon, insülin sekresyonu, kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının düzenlenmesi, D vitamini tarafından etkilenir veya kontrol edilir (87). Bu nedenle 1940'larda, bebekler için önerilen D vitamini alımı raşitizmi önlemek için 100 IU / d idi (88). Günümüzde D vitamini eksikliği olan bebekler, önerilen ABD yeterli alımı (200 IU / d) (89) veya hatta 400 IU / gün almaktansa, daha çok D vitamininin farmakolojik dozlarıyla agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, raşitizmları etkili bir şekilde tedavi etmek için en iyi yöntem, yeterli diyet kalsiyumu ile birlikte ağızdan 5–15 mg (200,000 - 600,000 IU) D2 vitamini veya D3 vitamini vermektir (90). Bu dozlar, tek günlük bir tedavi olarak veya 3-6 ay boyunca günlük 2,000–4,000 IU / d (50–100 ng/ d) günlük doz olarak verilebilir (91, 92, 93 ).

Serum 25(OH)D, Kas ve yağ dokusunda depolanır, yarı ömrü 2 hafta olup, D vitamin durumunun birincil göstergesidir. Çocuklarda ve yetişkinlerde serum 25 (OH) D'deki mevsimsel değişimler iyi belgelenmiştir, seviyeleri kuzey ve güney yarıkürelerin her ikisinde de yaz ortasında en üst seviyeye ulaşır ve kışın sonunda en düşük düzeydedir (94, 95, 96, 97, 98). Serum seviyesi <30 ng/ml ise, Vitamin D yetersizliği; <15 ng/ml ise Vitamin D eksikliği; <5 ng/ml, ise ciddi Vitamin D eksikliği, osteomalazi ve raşitizm varlığı olarak sonuçlandırılır.

Günlük D vitamini takviyesi için güncel öneriler çocuklar ve genç yetişkinler için 200 IU, yetişkinler için 51-70 yaşları için 400 IU ve > 71 yaş yetişkinler için 600 IU (54).



#### **4.1.6. Vitamin D'nin kan düzeylerinin gastrik ve duodenal mukoza üzerine etkisi**

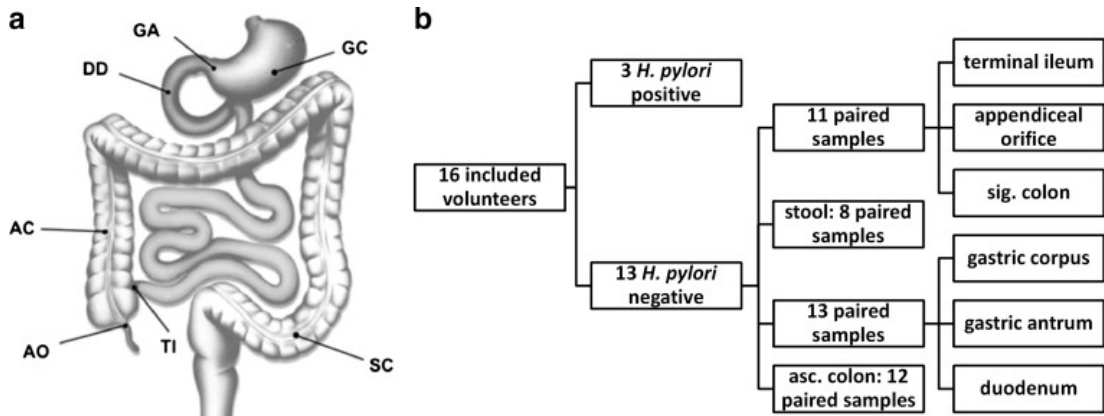
Vitamin D'nin üst Gastrointestinal sistem mikrobiotası üzerine olan etkisini Bas-hir ve ark. (2016) yılında göstermişlerdir (Şekil 4.1.8.1.'de gösterilmiştir). Onların, çalışmasına göre, Vitamin D, gastrik mukoza üzerinde CD8+ hücre sayısını arttırarak, zararlı bakterilere karşı savunma sistemini güçlendirir iken diğer faydalı bakterilerin GIS'te yaşamaları için olanak sağlamaktadır. Böylece üst GIS'teki floranın çeşitliliği sağlanmaktadır (9).

İnsan bağırsağında yaklaşık 1014 mikroorganizma vardır, bunlar toplu olarak bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılır. Bu mikroorganizmalar, biyokimyasal fabrikalar olarak çalışarak, besin alımında, vitamin üretiminde ve toksin yıkımında konakçıya yardımcı olurlar. Bakteriyel enzimler de bir dizi metabolik yolda yer alırlar (9), amino asitleri, karbonhidratları ve diğer yutulmuş maddeleri biyoaktif bileşenlere dönüştürerek merkezi sinir sistemini bile etkileyebilirler (100). Enerji edinimi, özellikle karbonhidrat metabolizması söz konusu olduğunda, insan genomu oldukça sınırlıdır ve farklı karbonhidratları etkili bir şekilde sindirmek için sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomu gereklidir (101).

İnsan bağırsak mikrobiyomunun bağırsak patojenlerine karşı kolonizasyon direnci üzerinde (102), bağırsak bağışıklık sisteminin (103) ve konakçı metabolizmasında (104, 105) modülasyon üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Şu anki bilgi aşamasında, bağırsak mikrobiyomunun bileşimi, diyet dahil (106, 107, 108), konakçı genetiği (109), çevresel koşullar (110) ve antibiyotikler gibi ilaçlar gibi bazı faktörler tanımlanmıştır. veya laksatifler (111, 112). Bağırsak homeostazında bozulma, inflamatuvar barsak hastalıkları (IBD), bağırsak enfeksiyonları, irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve kolon kanseri (113, 114, 115, 116) gibi birçok gastrointestinal hastalığa ve aynı zamanda obezite gibi ekstra intestinal hastalıklara da, diabetes mellitus, otoimmün hastalıklar ve nörolojik bozukluklara da bağlanmıştır (117). Genel sağlık yararları için ve aynı zamanda bir dizi hastalık için, D vitamini takviyesi faydalı olduğu gösterilmiştir. D vitamini, kemik mineralizasyonu üzerindeki rolü ile iyi bilinir, fakat aynı zamanda immün sistem ve kardiyovasküler sistem üzerinde ve aynı zamanda patojenik mikroorganizmalara karşı konak savunmasında da önemli etkiye

sahiptir (113, 118, 119, 120). Dünyanın birçok yerinde, UV maruziyetinin olmaması ve D vitamini eksikliği olan bir diyetle ilgili olarak popülasyonun yaklaşık yarısının vitamin D düzeylerinin yetersiz olduğu (20 ng / mL'den düşük serum) olduğu kabul edilmektedir (121). Yeterli D vitamini seviyeleri, IBD, tip 1 diabetes mellitus ve romatizmal hastalıklar gibi daha düşük otoimmün hastalık riski ile ilişkili olmakla birlikte, aynı zamanda neoplazi ve tüberküloz ve hepatit C gibi enfeksiyonlarla da ilişkilidir (119). Serum D vitamini düzeylerinin 42 ng / mL'ye yükselmesi, çeşitli kanserlerde, kardiyovasküler hastalıklarda, diyabetes mellitus ve enfeksiyonlarda hastalık oranlarını% 10-50, genel mortalite oranını ise%18 oranında azalttığı tahmin edilmektedir (122).

D vitamininin hormonal aktivitesi, diğer immün hücreleri(123) ve D vitamini aktive edici enzim CYP27B1'e kıyasla CD8 + T hücrelerinde en yüksek ekspresyona sahip olan D vitamini reseptörünün (VDR) ifadesine atfedilmiştir. VDR ve CYP27B1, böbrek, kas, orprostat dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipinde bulunur, fakat aynı zamanda bağışıklık sisteminin hücrelerinde de bulunur (123,124), bağırsak homeostazında ve immünyetide D vitamininin önemli bir rolünü destekler (124).



**Şekil 4.1.8.1.** Örnekleme şeması.

a: Biyopsi yapılan vücut bölgeleri. b: Eşleştirilmiş örnekler kaliteli filtrelemeden geçti. 3 gönüllünün bir alt grubu midelerinde *H. pylori* enfeksiyonu nedeniyle ayrı ayrı analiz edildi. GC gastrik korpus, GA gastrik antrum, DD duodenum, TI terminal ileum, AO apendiks ortası, AC yükselen kolon, SC sigmoid kolon (9).

İnsan GI kanalının farklı bölgeleri, işlev, geçirgenlik, tip ve bağışıklık hücrelerinin sayısına göre değişir (125, 126). Alt GI bölgeleri ile karşılaştırıldığında üst GI'da (GC ve GA) belirgin olarak daha yüksek sayıda CD8 + T hücreleri (125), gıda kaynaklı patojenlere karşı ilk savunma hattının bir parçasıdır. CD8 + T hücreleri, diğer bağışıklık hücreleri ile karşılaştırıldığında VDR'nin en yüksek ekspresyon seviyesine sahiptir (123), bu da CD8 + T hücresi fonksiyonunun da D vitamini tarafından düzenlendiğini gösterir. Yüksek D vitamini seviyeleri, naif CD8 + T hücrelerinde azalma ve CD8 + efektör T hücrelerinde artış ile ilişkili bulunmuştur (127). D3 vitamini tarafından mukozal CD8 + T hücrelerinin stimülasyonu, antimikrobiyal peptitlerin (örn. Cathelicidin) (128) indüklenmesi ve mukoza dendritik ile belirli sitokin üretiminin uyarılması gibi D vitamininin bilinen diğer etkileri ile birlikte Gammaproteobacteria üzerindeki etkilere katkıda bulunabilir (129). Ek olarak, murin CD8 + T hücreleri (130) ve insan tarafından aktive edilmiş T hücrelerinin (131), vitektandın aktif hormonal durumu olan kalsitriol üretimine olanak veren 1 $\alpha$ -hidroksilazı (CYP27B1) eksprese ettiği bulunmuştur. İnsan CD8 + T hücrelerinde sitokin üretimindeki kalsitriol (132) ve ammatuvar süreçlerde durma sinyali olarak kullanıldığı bilinmektedir (133,134). CD8 + T hücreleri ayrıca zarar görmüş veya enfekte konakçı hücreleri doğrudan yok edebilir, böylece proin amatuvar hücrelerin sayısını azaltabilir (135).

Vitamin D3 ile bunun gibi bir ortamın azaltılması, *Escherichia / Shigella* spp. Gibi fırsatçı patojenlerin rekabet avantajını azaltabilir veya *Pseudomonas* spp. evrimsel, uyarılmaya daha iyi adapte olan ve komensal bakterileri aşabilenler (136).

Bakteriyel zenginlikteki bir artış, azalan bakteri zenginliği, düşük D vitamini seviyeleri ve patojenlerin aşırı büyümesi ile karakterize edilen alkolsüz steatohepatit veya IBD gibi gastrointestinal problemler için özellikle yararlı olabilir (115, 137-141,143). Çalışmalar IBD hastalarında bir D vitamini tedavisinin yararlı etkilerini bildirmiştir (142). Bu durum, Gammaproteobacteria sınıfına ait Enterobacteriaceae gibi fırsatçı patojenlerin azalması ile belirtilen bağırsak mikrobiyomu homeostazının restorasyonu nedeniyle bir dereceye kadar olabilir (115,138-140, 144).

#### 4.1.7. Vitamin D metabolizması üzerine etkili faktörler

##### 4.1.7.1. Kalsiyum

Oksijen, karbon, hidrojen ve azottan sonra insan vücudunda en çok bulunan 5. element olup, vücudun fizyolojik dengesinin sağlanmasında görev alan iyonlardan biridir. Sütteki kalsiyum fosfokazeinat, kemiğin yapısında tersiyer kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat halinde bulunur. Hayvansal proteinlerde, baklagiller, lahana, karnabahar gibi sebzelerde, incir ve erik gibi meyvelerde boldur. Günlük kalsiyum gereksinimi yaş, gebelik ve laktasyona göre değişiklik gösterir. Erişkinlerde günlük kalsiyum ihtiyacı ortalama 800 mg/gün kadardır. Hızlı büyüme döneminde, gebelik ve laktasyonda günlük kalsiyum ihtiyacına yaklaşık 400 mg ek yapılmalıdır. Besinlerle alınan kalsiyum tüm ince bağırsaklar boyunca hem aktif transportla, hem de pasif difüzyonla emilir. Emilim özellikle duodenumda gerçekleşir. Kolondan da az miktarda kalsiyum emilimi gerçekleşir.

Kalsiyum bağırsaklardan aktif transportla emilimini 1,25-dihidroksikolekalsiferol (D<sub>3</sub> vitamini) düzenler. D<sub>3</sub> vitamini ince bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır. Ayrıca kalsiyum emiliminde çeşitli besinsel faktörler de rol oynar.

Kalsiyum metabolizması üç hormon tarafından düzenlenir.

- ✧ 1,25-Dihidroksikolekalsiferol: kemikten kalsiyumu mobilize ederek kan kalsiyum düzeyini arttıran bir hormondur. Ayrıca Ca<sup>2+</sup> ve PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>'in bağırsaktan emilimini artırır, böbrekten kaybını azaltır.
- ✧ Parathormon: 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini uyarmak suretiyle dolaylı olarak kan kalsiyum düzeyini artırır; kemikten kalsiyumun plazmaya geçişini ve bağırsaklardan Ca<sup>2+</sup> ve PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> emilimini artırır. Böbreklerden Ca<sup>2+</sup>'un geri emilimini artırırken, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>'ise geri emilimini azaltır.
- ✧ Kalsitonin: kanda kalsiyum düzeyini düşürücü ve kemiğe kalsiyum yerleştirici etkisi vardır.

Kalsiyum metabolizması ile ilgili bozukluklardan osteoporoz, raşitizm ve osteomalazi, kemik mineralizasyonunda D vitamini eksikliği sonucunda ortaya çıkan klinik tablo olup, çocuklarda raşitizm, yetişkinde osteomalazi olarak adlandırılmaktadır.

#### 4.1.7.2. Paratiroid hormon (PTH)

Paratiroid bezleri boyunda tiroid bezi kapsülü üzerinde veya yakınında bulunur. PTH 115 amino asitlik preprohormon olarak sentezlenir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini de PTH geninin aktivitesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynar.

PTH'nin başlıca rolü Ca<sup>2+</sup> metabolizması üzerinedir. Hipokalsemi de PTH kemik ve böbrek üzerine direkt etkiyle, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini uyararak bağırsak üzerine indirekt etkiyle düzenler. Ayrıca, PTH böbrekte 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini uyararak 1-25(OH)<sub>2</sub> vitamin D sentezini artırır, böylece indirekt olarak bağırsaktan kalsiyum ve fosfatın emilimini artırır.

Hiperparatiroidi nedenleri primer, sekonder ve tersiyer olarak gruplanır. Kronik böbrek yetmezliğinde D vitamininin renal aktivasyonundaki yetersizliğe bağlı olarak, ortaya çıkması beklenen kalsiyum eksikliği genellikle oluşmaz. Düşme eğilimindeki kalsiyum etkisiyle oluşan sekonder hiperparatiroidi kalsiyum açığını kompanse ederek serum kalsiyum miktarını normal düzeye çıkarır. Ancak bu süreçte kemik kalsiyumu yitirildiğinden osteomalazinin hafif formu olan renal osteodistrofi görülebilir. Bu durumun tedavisinde aktif D vitamini kullanılır. Kalsiyum metabolizması bozulmuş olsa da, böbrek hastalığının şiddetini anlamada kalsiyum tayininin bir anlamı yoktur. Ancak D vitamini tedavisinin etkisinin takibi ve hipokalsemi riskinin önlenmesi bakımından yararlıdır.

## 4.2. Vitamin D reseptörü polimorfimi

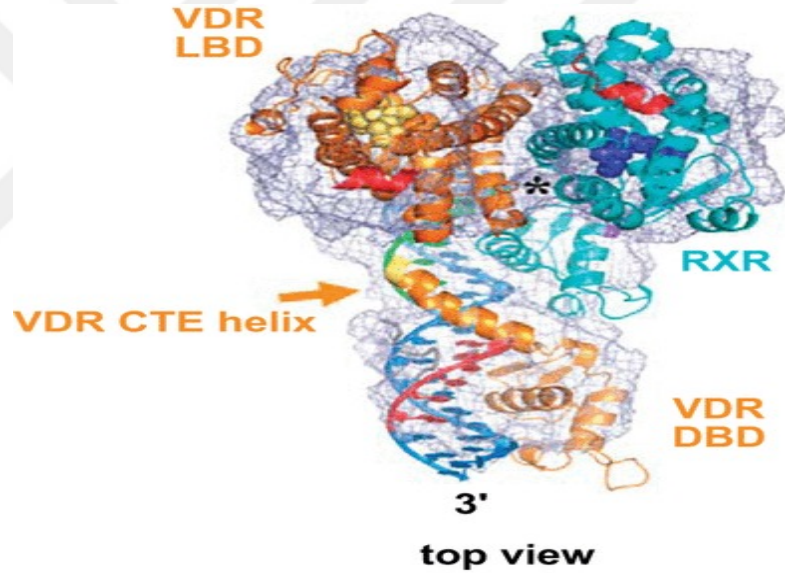
### 4.2.1. Vitamin D Receptor

VDR, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün biyolojik etkilerini gerçekleştiren, retinoik asit, tiroid hormonu, cinsiyet hormonları ve adrenal steroidler için reseptörleri içeren steroid reseptör ailesine ait nükleofilik proteindir (145). VDR geni balıklar, kuşlar ve memeliler arasında evrimsel olarak korunur (146). İnsan ve fare VDR genleri sırasıyla 12 ve 15 kromozomları üzerinde lokalize edilir (147). Hem insan hem de fare genleri sekiz kodlama ekzonundan oluşur (147). Fare geninde iki kodlanmamış ekson bulunur insan geninde en az altı kodlanmamış ekson bulunur. İnsan geninde ayrıca en az iki promoter vardır. Doku spesifik promoter kullanımı önerilmiştir (148, 149). Steroid hormonu / tiroid reseptörü süper ailesine ait olan VDR proteini [423 amino asit (fare VDR) veya 427 amino asit (insan VDR)] 1.25- (OH) 2D<sub>3</sub>'e bağlanarak oluşan bu kompleks, hedef genin üst kısmındaki promoter bölge veya düzenleyici bölge için spesifik olabilir. DNA dizileri, hedef genlerin transkripsiyonel ifadesini düzenlemek için birleşir. Böylece VDR, D vitamini hedef genlerinin aktivasyonu için RXR ile bir zorunlu heterodimer olarak işlev görür (147, 150, 151). VDR'nin iki temel fonksiyonel alanı, yüksek ölçüde korunmuş NH<sub>2</sub>-terminal DNA bağlama alanı (DBD) ve daha değişken COOH-terminal ligand bağlama bölgesidir (LBD). DBD, sistein açısından zengin bir çinko parmak bölgesidir. LBD en az 12 sarmaldan [H1-H12; ligand bağımlı aktivasyon fonksiyonu (AF2) H12] ve 3 yaprak (S1-3) karşılık gelir (152). VDR, DBD'den LBD'ye kadar altı fonksiyonel bölgeye (A'dan E'ye) sahiptir. Her bir fonksiyon farklı bir bölüme sahiptir, fakat birbiri ile koordineli olup, A / B bölgesi bir NH<sub>2</sub>-terminali kısa bölgesidir ve bir ligandan bağımsız doku hücrelidir. Spesifik transkripsiyonel aktivasyon, fonksiyonel bölgeleri otonom olarak düzenler. C-bölgesi, VDR eksonları II ve III tarafından kodlanan DNA bağlanma zararıdır (DBD) ve iki çinko parmak yapısı aracılığıyla hedef gendeki D vitamini tepki elementini (VDRE) seçici bir şekilde tanır. D- bölgesi, yüksek derecede immünojenik olan Menteşe bölgesidir, ancak kesin yapısı ve işlevi belirsizdir ve nükleer lokalizasyonla ilgili olabilir. E-Bölgesi, VDR geninin V-IX eksonu tarafından kodlanan ligand bağlama bölgesidir (LBD) Bu bölge 1,25- (OH) 2D<sub>3</sub> için daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Ek olarak, bu



bölge ayrıca retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşumuna aracılık eder ve VDRE'ye bağlanma yeteneğini artırır.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bağlanması, hedef genlerin transkripsiyonu için gerekli olan RXR ve yardımcı regülatör kompleksleri ile etkileşimi kolaylaştıran bir konformasyonel değişikliği uyarır. VDR'nin LBD'sinde diğer koaktivatör arayüzleri tanımlanmış olsa da, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bağlanmasından sonra H12'nin yeniden konumlandırılmasının, koaktivatör proteinlerinin işe alınması için kritik olduğu rapor edilmiştir. DBD ve LBD bir menteşe bölgesi ile bağlanmıştır. Son zamanlarda, ligand VDR / RXR DNA kompleksinin yapısı kriyoelektron mikroskobu (153) kullanılarak karakterize edildi (Şekil 4.2.1.1.'de gösterilmiştir).



**Şekil 4.2.1.1.** Hedef DNA ile tam insan RXR / VDR nükleer reseptör heterodimerik kompleksinin yapısı.

Küçük açılı X-ışını saçılımı ve hidrojen-döteryum değişim teknolojisini kullanan son çalışmalar, VDR / RXR DNA kompleksinin karakterizasyonunu ve benzer şekilde VDR DBD ve VDR LBD arasındaki kooperatif etkilerini ortaya koydu, bu da ligandların ve DNA'nın iyi bir şekilde birlikte hareket edebileceği mekanizmalar olduğunu gösterdi gen ifadesinin ayarlanması (154,155).

#### 4.2.2. VDR geni ve polimorfizmi

İnsan VDR geni 12q12-14 autosomunda yer alır ve 14 ekson ve birkaç introndan oluşan steroid reseptör süper ailesinin bir üyesidir, toplam uzunluk yaklaşık 75kb'dir. 5 'kodlayıcı olmayan bölge eksonları 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F ve diğer 8 ekson (ekson 2-9) kodlanmış genin protein ürünü.

VDR gen polimorfizmleri ile ilgili olarak, bireysel büyüme ve gelişme ve insan hastalıkları ile ilgili genetik polimorfizmlerin, sırasıyla TaqI, BsmI, ApaI ve FokI kısıtlama alanlarına 8. intron, 8. intron, 9. ekzon ve 2. ekzonda karşılık geldi bulunmuştur. Genelde t, b, a, f kullanarak dört endonükleaz polimorfik bölgenin varlığını temsil eder, T, B, A, F ile dört endonükleaz polimorfik alanın eksikliğini belirtir.

##### 4.2.2.1. VDR'ın immün sistem üzerine olan ilişkisi

1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve VDR'nin esas hareketi bağırsak kalsiyum emilimidir. Kalsiyum emilim kapasitesi duodenumda en hızlıdır. Bununla birlikte, duodenumda sadece %8-10 oranında kalsiyum emilimi gerçekleşir (156).

D vitamini ve 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile düzenlenmiş kalsiyum taşınımı ileum, çekum ve kolonda ve duodenumda bildirilmiştir (157).

Helicobacter pylori, insan midesinde olumsuz koşulları olmasına rağmen, mide mukozasının özelliklerini etkileyen ve bu tür bir ortamda yapışma ve sağkalımını belirleyen birçok mekanizma ve spesifik virülans faktörleri gösteren Gram-negatif bir bakteridir (158).

Posterior kronik gastrit indüksiyonu ile H. pylori tarafından uzun süreli kolonizasyon, mide mukozasında yaşayan suşlara ve konağın bağışıklık sistemi ile nasıl etkileşime girdiklerine bağlıdır (159). Ayrıca, insan genetik polimorfizmleri de kısmen enfeksiyonun duyarlılığına ve klinik evrimine katkıda bulunur. Enfeksiyon oranları, H. pylori eradikasyon, daha çok virülan suşlar tarafından kolonizasyonu, gastrik inflamasyon artışı ve hücre hasarı ile ilgili immün sistem mediyatörlerinin farklı ekspresyon seviyelerini üretebilirler (160).

Son zamanlarda H. pylori ile enfeksiyonun gastrik epitelyumda D vitamini reseptörü (VDR) ekspresyonunda bir iyileşmeye neden olabileceği öne sürülmüştür.

Vitamin D,  $1\alpha$ , 25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'ün aktif formunun, bu patojene karşı, katelidsin antimikrobiyal peptitlerin uyarılması ve azalan inflamatuvar sitokin ve kemokin seviyeleri yoluyla immün modölatör özellikleri sergilediği in vitro gözlemlenmiştir (161).



### 4.2.3. Sitokrom P450(CYP) enzim sistemi

#### 4.2.3.1. CYP enzim sistemi ve özellikleri

Sitokrom P450'ler (CYP'ler), vücuttaki ilaçların ve yabancı kimyasalların ilk geçiş metabolizmasında yer alan geniş bir heme içeren monoksijenaz enzimleri ailesidir. Aynı zamanda hemoproteinlerin süper familyası olan sitokrom P450 (CYP), hem VD<sub>3</sub>'ün aktivasyonunda hem de inaktivasyonunda rol oynar. CYP27B1'in, VD<sub>3</sub>'ün bir 1 $\alpha$ -hidroksilazı olarak hareket ettiği ve CYP2R1, CYP24A1 ve CYP27A1 içeren yan zincir hidroksilazların 23-27 pozisyonlarında VD<sub>3</sub>'ün yan zincirini hidroksile ettiği tanımlanmıştır (162). Daha yakın zamanlarda, diğer mitokondriyal CYP'lerin (örn., CYP11A1) ve bazı mikrozomal CYP'lerin (örn., CYP3A4) VD<sub>3</sub>'ün metabolizmasına katıldığı ve farklı biyoaktivitelere sahip metabolitleri ürettiği de gösterilmiştir (163, 164). Karaciğer dışında, bağırsak ve kolon oral ilaçların ve besin maddelerinin biyoyararlanımını belirleyen diğer metabolik organlardır. Yüksek düzeyde farklı CYP izoformları kolon hücrelerinde eksprese edilir, bu da VD<sub>3</sub>'ün gıda alımından veya sistemik dolaşımdan biyotransformasyonunu manipüle eder (165).

CYP reaksiyonları, ilaç geliştirmede kurşun bileşiklerinin CYP aktivitesi için taranmasıyla birlikte, farmasötik endüstrisine büyük ilgi göstermektedir. İn vivo CYP reaksiyonu, bir elektron kaynağı olarak bir kofaktör NADPH ve bir elektron transfer ortağı olarak ek bir enzim olan sitokrom P450 reduktaz (CPR) gerektirir; Sonuç olarak, CYP'lerin herhangi bir laboratuvar veya endüstriyel kullanımı, NADPH ve CPR sağlama gereği ile sınırlıdır. Ancak, CYP'leri bir elektrot üzerinde hareketsiz kılmak, enzimin elektrondan doğrudan elektrodu kabul edebilmesi koşuluyla NADPH ve CPR'ye olan ihtiyacı ortadan kaldırabilir (166).

Karaciğer, D vitamininin 25OHD üretimini tek kaynağı olmasa da, majör olarak kurulmuştur. Hepatik 25-hidroksilazın ilk çalışmaları, hem mitokondriyal hem de mikrozomal fraksiyonlarda aktivite bulmuş ve sonraki çalışmalar, 25-hidroksilaz aktivitesi ile bir dizi CYP'yi ortaya çıkarmıştır. CYP27A1, mitokondriyalın tek 25-hidroksilazdır (167). Başlangıçta safra asidi sentezinde rol alan bir sterol

27-hidroksilaz olarak tanımlandı. Bu CYP, sadece karaciğerde değil, vücutta yaygın olarak dağıtılır. Bununla birlikte, CYP27A1, 25-hidroksilat D2 değildir (167).

İnsanlarda CYP2R1'deki bir leu99pro mutasyonu, düşük bir 25OHD, ancak normal 1,25 (OH) 2D3 dahil olmak üzere riketslerin biyokimyasal kanıtlarıyla ilişkili olan ciddi kemik hastalığı olan bir Nijerya'da bulunmuştur. İn vitro test edildiğinde, bu mutasyon CYP2R1 aktivitesini ciddi ölçüde azaltmıştır (167).



#### 4.2.3.2. CYP27B1

Proksimal böbrek tübülünde, 25 (OH) D<sub>3</sub> A halkasının 1. karbon pozisyonunda hidroksile edilir, sonuçta D vitamininin biyolojik aktivitelerinin hepsinden sorumlu olmasa bile D vitamininin hormonal olarak aktif formu olan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oluşumu ile sonuçlanır. 25 (OH) D<sub>3</sub> ile 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ü metabolize eden renal 25 (OH) D 1 $\alpha$  hidroksilaz (mitokondriyal CYP27B1), bir sitokrom P-450, bir ferredoksin ve bir ferredoksin reduktaz içerir, esas olarak böbrekte (proksimal düz tübüller) bulunur ve 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün dolaşım konsantrasyonuna katkıda bulunur (168, 169). Normal vitamin D alınmasına rağmen, CYP27B1'in inaktivasyonu veya CYP27B1 eksikliği ile sonuçlanan mutasyonları, CYP27B1 enziminin önemini gösteren D vitamini bağımlı tip 1 raşitizm ile sonuçlanır (VDDR1) (aynı zamanda psödovitamin D eksikliği raşitizmi olarak da bilinir) (170).

CYP27B1, sıçan, fare ve insandan klonlanmış olup (171, 172), insan ve kemirgenlerde, CYP27B1 genleri dokuz ekzondan oluşmuş olup, 5 kbp üzerinde uzanır (170, 173). Sağlıklı insan ve hayvanlarda CYP27B1 sadece böbrekte bununla beraber hamilelik sırasında, plasentada da ifade edildiği öne sürülmüştür (25). Böbreğe ek olarak, CYP27B1'in bir dizi ekstrarenal bölgede mevcut olduğu bildirilmiştir. Sarkoidozlu hastalarda CYP27B1'in ekstrarenal üretimi ikna edici olarak gösterilmiştir (174,175). Makrofajlar, bu hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile sonuçlanan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün ekstrarenal üretimi kaynağı olarak tanımlanmıştır. Böbrek CYP27B1'in aksine, makrofajlar tarafından üretilen CYP27B1, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün seviyesinin artmasıyla baskılanamaz, ancak bağışıklık uyarımı [interferon- $\gamma$  ve lipopolisakkarit (LPS)] ile yukarı regüle edilmektedir. Bağışıklık uyarıcıları tarafından yapılan düzenlemenin, çoklu yollar (JAK / STAT ve NF $\kappa$ B dahil) içerdiği ve C / EBP $\beta$  transkripsiyon faktörünün fare ve insan CYP27B1 genlerine bağlanmasını gerektirdiği bildirilmiştir (176,177). Bağışıklıktan türetilmiş CYP27B1'in daha fazla kanıtı, Cyp27b1 nakavt farelerinde yabancı tip (WT) farelerden alınan hematopoietik hücre popülasyonunun sulandırılmasının fareleri kolitten koruduğunu gösteren son çalışmalarla sağlanmıştır (130). Kanser hücrelerinin de CYP27B1 ifade ettiği gösterilmiştir. Ek olarak, paratiroid bezinde ve diğer bazı dokularda CYP27B1 ifadesi kaydedilmiştir. Bununla birlikte, CYP27B1 aktivitesinin fonksiyonel bir etkisi olup olma-

dığı, normal fizyolojik koşullar altında, böbrek ve plasenta dışındaki bölgelerde in vivo işlevsel bir etkisi olup olmadığı belirlenmeye devam etmektedir.



#### 4.2.4. H.pylori

Helicobacter pylori (H.pylori) insan midesinde kolonize eden gram negatif bir bakteridir; Gelişmiş ülkelerde% 25'ten gelişmekte olan ülkelerde% 90'a varan oranlarda daha yaygındır(178).

H. pylori, kronik gastrit, peptik ülser, mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT) ve mide kanseri gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklarda ana nedensel faktördür (179). Kronik gastritli hastaların yaklaşık%60-80'i ile enfektedir. H. pylori ağızdan vücuda kirlenmiş su ve yiyecekler ya da oral tükürük yoluyla yayılıyorlar, gıdadaki üre ile karşılaştıklarında amonyak ve karbondioksit üretirler. Amonyak ve suyla buluştuğunda zayıf bir bazdır (PH= 8,5).

Eğer midede helicobacter pylori varsa, H. pylori mideden atılmadığı sürece, mide mukozası inflamasyonu önleyemez, böylece üre amonyak ve işaretlenmiş karbon dioksite hidrolize olur, bu karbondioksit akciğerleri kanla karıştırarak ve daha sonra atılacak.

H. pylori bağışıklık sistemi bulaşıcı hastalığı olup, taşıyıcıları ile aynı sofrada, diş fırçası vs. paylaşıldığında bakteriler kolayca bulaşır. Konak bağışıklığı, H. pylori enfeksiyonu gibi bulaşıcı hastalıklara karşı da önemli bir rol oynar (180). Tedavisi için, önce anti- H. pylori tedavisi uygulanır ve ilaç alınması gerekir. Anti- H. pylori tedavisinden sonra H. pylori 'nin tamamen ortadan kaldırıldığını doğrulamak için ilaç almayı bıraktıktan sonra hastaya bir ay sonra karbon 14 nefes testi yapılması gerekir.

H. pylori eradikasyon terapisi, kronik gastrit ve peptik ülser gibi çeşitli gastroduodenal hastalıkların iyileşmesini hızlandırır ve ayrıca mide kanseri insidansını azaltır (180). H.pylori eradikasyonu hem peptik ülserlerin hem de mide lenfomasının tedavisinde önemli ölçüde etkilidir(181). H.pylori eradikasyon tedavisinde bakteriyel ve konakçı faktörler arasında antibiyotik direnci, virülans faktörleri ve konak ile ilişkili genetik bozukluklar (CYP2C19, IL-1B, çoklu ilaca dirençli taşıyıcı-1) sayılabilir (182). H. pylori enfeksiyonunun başarılı bir şekilde ortadan kaldırılması, mide kanserinin gelişmesini engelleyebilir. Bu bakteri ve bununla ilgili risk faktörlerini ortadan kaldırmak önemlidir (180).

25-OH D vitamini eksikliği, H. pylori'nin eradikasyonundan önce vitamin D takviyesine ihtiyaç duyabilen, H. pylori'nin eradikasyon başarısızlığına bağlı bir risk



faktörü olabileceğini düşündürmektedir (180). Ayrıca antibiyotik direnci, virülans faktörleri ve konağa bağlı genetik bozukluklar gibi bakteriyel ve konak ile ilişkili risk faktörleride H.pylori eradikasyon başarısızlığı ile ilişkilidir.

2017 yılında yapılan araştırmada D vitamini eksik olan hastalarda H.pylori'nin eradikasyonunun düşük olduğu ispat edilmiştir (180).



### 4.3. Endoskopik değerlendirme

#### 4.3.1. Mide

Mide, vücudun kaburgasının sol kenarına yerleşen büyük bir bezelye gibi olup, üst ve alttan ibaret iki ağız vardır, giriş ağızı olan kardial yemek borusuna bağlıdır ve çıkış ağızı duodenuma bağlıdır. Mide duvarının en iç tabakasını tunica mucosa oluşturur, bunun dışında bağdokusu yapısında olan tela submucosa, bunun da dışında tunica muscularis bulunur. Diğer intraperitoneal organlarda olduğu gibi en dışta tunica serosa bulunur. Gastrit, mukoza zarının en iç tabakası olan tunica mucosa da oluşan inflamasyondur. Mukoza tabakalarda katmanlı olup, en iç tabaka epitel tabakasıdır, esas olarak mukusun salgılanmasından sorumlu olup, mideyi bir yağlayıcı katmanı ile kaplamak gibi olup aksi halde, mide ve yiyecek kuru sürtünme halinde olurlar. Epitel tabakasının altındaki ise lamina propriadır, tüm gastrik bezlerin saklandığı yer aynı zamanda sürekli olarak gastrik sıvı üretirler. Kronik gastrit genellikle yukarıda belirtilen iki tabakayı etkiler, gıdaya doğrudan maruz kaldığında, epitel önce inflamasyon haline gelir ve "kronik yüzeysel gastrit"e neden olur. Zaman geçtikçe, inflamasyon derinleşir ve nüfuz eder, lamina propria yavaş yavaş küçülür, inflamasyon "kronik atrofik gastrit" haline gelişir.

#### Mide metabolizması

Yemek önce ağızdan girerek kardiyalardan geçip mideye ulaşır, mide hızla mide sıvısını salgılayarak, mide sıvısı ile küçük parçacıkları karıştırır ve sonunda yiyecekler bir püre haline gelir, bu mide sindirim işlevidir. Daha sonra karıştırılan parçacıklar sırayla duodenuma geçecektir.

Midenin besinleri sindirebilmesinin sebebi mide sıvısıdır, hidroklorik asit yüksek asitliğe sahiptir, mide inflamasyonu ise mide sıvısının aşırı salgılanmasına yol açar.

Kronik gastritin esas üç nedeni vardır, başlıca nedeni H.pylori olup, yaklaşık %60-80'i H.pylori ile enfektedir. H.pylori amonyak ve suyla buluştuğunda zayıf bir bazdır (PH= 8,5), canlı olduğu sürece alkali koruyucu örtü gibi amonyak üretmeye devam edecektir ve mideden atılmadığı sürece mide mukozası inflamasyonu önleyemezdir. İkinci olarak, mide sıvısı salgılanması ve mide öz korunması arasındaki dengesizlik. Mide sindirimi mide sıvısı üzerinde olup, gastrik asit ve her türlü enzim

içerir. Midede çok fazla mide sıvısı varsa veya koruyucu kapak sağlam değilse, mide doğrudan sıvıyla temas edecek, mide inflamasyon olacaktır. Üçüncü sebep ise, duodenal içeriğinin reflü. Pilonun yakınında, tıbbi olarak pilorik sfinkter olarak bilinen bir grup güçlü kas grubu var olup, görevi gıdaların diğer bölümlere değil, duodenum'a girebilmesini sağlamaktır. Mide mukozası buna karşı korunamaz ve sakatlanır, sonra inflamasyon ortaya çıkar.

### **Kronik gastrite yol açan kötü alışkanlıklar**

1. Kötü hijyen uygulamaları / Kötü sağlık alışkanlıkları
2. Kötü beslenme alışkanlıkları
3. İçki alışkanlığı ve sigara içmek
4. Uzun süreli zihinsel stres.

### **Kronik gastrit tanısı**

İlk olarak endoskopi, içi küçük bir kamera ile uzun ince bir tüp olan bir endoskop kullanarak içi boş bir organın görsel olarak incelenmesidir. Ağızdan önce yemek borusu, sonra mide, daha sonra duodenuma girer. Böylece doktor, organları doğrudan doğruya gözlemleyebilir, eğer yanlış bir şey bulursanız, doktor da mikroskop altında gözlem için bir bölüm yapmak için mide mukoza doku bir parça alabilir. Genel olarak, kronik gastrit, endoskopi ve patolojik raporların kombinasyonu ile teşhis edilebilir. İkinci olarak karbon 14 nefes testi, H.pylori ile enfeksiyon olup olmadığını teşhis etmek için, en sık kullanılan yöntem karbon 14 nefes testi. Muayeneye girerken, önce üre içeren bir kapsül alınması ve böylece üre içindeki karbonun işaretlenmesi gerekir. Midede H.pylori varsa, üre amonyak ve işaretlenmiş karbon dioksit hidrolize olur, bu karbondioksit akciğerleri kanla karıştırarak ve daha sonra atılacak.

### **Kronik gastrit tedavisi:**

Her şeyden önce anti- H.pylori tedavisi kullanılacaktır, eğer H.pylori enfeksiyonu tanısı konursa, ilacı alınması gerekir. Anti- H.pylori tedavisinden sonra H.pylori'nin tamamen ortadan kaldırıldığını doğrulamak için ilaç almayı bıraktıktan sonra hastanın bir ay sonra karbon 14 nefes testi yapmak için hastaneye gitmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Kronik gastrit tedavisi için bazı düzenli ilaç tedavileri vardır. İlk kategori, antasitler ve asit inhibitörleri. Aşırı gastrik asit sekresyonu olan hastalar için antasitler ve asit

inhibitörleri kullanılacaktır. Antasitler, mide mukozasının erozyonunu azaltmak için gastrik asidi nötralize ederek ağrıyı hafifletebilen alkali maddelerdir. Asit inhibitörleri, mide asidinin salgılanmasını direkt olarak inhibe etmesi için daha etkilidir ve kronik gastriti tedavi etmek için ana ilaçlardan biri. İkinci kategori, mide mukozası koruyucu. Gastrik mukoza kronik gastrit tarafından en çok etkilenir. Mide mukozası koruyucu, mide suyu uyarımını azaltmak için ve mide mukozasının yenilmesini ve onarımını da teşvik edebilir. Üçüncü kategori, gastrik hareketlilik uyarıcısı. Gastrik motilite uyarıcı sadece motiliteyi arttırmakla kalmaz, aynı zamanda yemek sindirimi ve duodenuma akıntıyı giderir, aynı zamanda duodenumun içeriğinin mideye geri akmasını engeller.



## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Kullanılan aletler

- UĞUR Buzdolabı (Türkiye)
- Roche HİTACHI Cobas 6000&Cobas e601 (Japonya)
- ALTUS A<sup>+</sup> Enerji - 18.2 °C Derin Dondurucu (Türkiye)
- NÜVE NF800R, Soğutmalı santrifüj (Türkiye)
- KROS KRS-M-20, Distile su cihazı (Türkey)
- SCIOGEX MX-S, Vorteks cihazı (A.B.D.)
- Greiner-bio-one VACUETTE, sarı kapaklı aktivatörlük tüp (Almanya)
- SOCOREX ACURA825, autoclavable 20-200mL & 100-1000mL'lik pipetler (İsviçre)

## 5.2. Kullanılan kimyasal maddeler

- PreClean M, MODULAR ANALYTICS E170, COBAS e601 & COBAS e602 analyzers, 600mL, 15-25°C Roche (Almanya)
- Procell M, MODULAR ANALYTICS E170, COBAS e601 & COBAS e602 analyzers, 2L, 15-25°C Roche (Almanya)
- Cleancell M, MODULAR ANALYTICS E170, COBAS e601 & COBAS e602 analyzers, 2L, 15-25°C Roche (Almanya)
- Prob wash M, MODULAR ANALYTICS E170, COBAS e601 & COBAS e602 analyzers, 70mL, 15-25°C Roche (Almanya)
- ISE Cleaning Solution/ Elecsys Sysclean, 100mL, 2-8°C, Roche (Almanya)
- PP STERİC Distile su, 500mL, 25°C, Polifarma (Türkiye)
- Sarı kapaklı aktivatörlü tüp
- Endopendorf tüp

### 5.3. Kullanılan ticari kitler

- Elecsys Vitamin D total, REF 05894913, LOT 255965, 100 test, Roche (Almanya).
- PreciControl Varia, REF 05618860 190, LOT 252058, 4 ×3.0mL, Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, Roche (Almanya)  
PC V1: 2 şişe, her biri 3.0 mL; LOT (247116)  
PC V2: 2 şişe, her biri 3.0 mL; LOT (247117)
- Vitamin D total Calset, REF 05894913 190, LOT 24310402, 4×1.0mL Roche (Almanya)  
VIT-D TOTAL Cal1: 2 şişe, her biri 1.0 mL kalibratör 1 için; LOT (24310402)  
VIT-D TOTAL Cal2: 2 şişe, her biri 1.0 mL kalibratör 2 için; LOT (24310402)

#### 5.4. Hastalar

Medipol Üniversitesi Esenler Hastanesi'nin Gastroenteroloji Polikliniği'ne gelen ve gastroendoskopi endikasyonu alan hastalardan proje kapsamında toplandı. Çalışmaya sadece katılım onam formunu doldurarak, kişisel bilgi paylaşımı yapan ve kan numunesinin proje amaçlı kullanılmasına izin veren kişiler dahil edildi. Hasta örnekleme olarak 292 denekten örnek toplandı. Toplanan örneklerden yandaş hastalığı, ilaç kullanımı ve operasyonu olan olgular ile kanser vakaları araştırmadan dışlandı. Son olarak toplam 208 vaka ile serumdaki 25-OH vitamin D analizi yapıldı.

Araştırmamız kesitsel bir çalışma olup gastrit tanısı almış ya da şüphesi taşıyan olguların; Gastroendoskopi muayenesi sırasında alınan kan örnekleri kullanılarak serumda 25-OH vitamin D konsantrasyonu ölçüldü.

Hastalar, gastroendoskopik mukoza görüntülerine göre gruplandı. Gastrik mukozanın gastroendoskopi incelenmesine göre 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar, Normal görünüm (21 vaka); Eritamatöz gastrit (146 vaka); Erosive Gastrit (19 vaka); Gastrik ülser (16 vaka); Atrofik Gastrit (6 vaka) olarak belirlendi. Duodenal mukozaya göre gruplamaya göre 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar, Normal mukoza (171 vaka); Bulbit (6 vaka); Ülser (30 vaka) olarak 3 grup halinde yapıldı.



## 5.5. Materyal ve Metod

### 5.5.1. Test prensibi:

1. Ön işlem reaktifleri: PT1, PT2

PT1 Ön işlem reaktif 1 (beyaz kapaklı), 1 şişe, 4mL; PH 5.5; DDT, Ditiyotreitol ( $C_4H_{10}O_2S_2$ ) 1g/L.

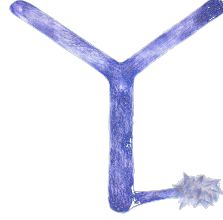
PT2 Ön işlem reaktifi 2 (gri kapaklı), 1 şişe, 4mL; NaOH 55 g/L.

2. Reaktif rak paketleri: M, R1, R2



Şekil 12.5.1.1. Streptavidin-kaplı mikropartikül.

M: Streptavidin-kaplı mikropartiküle (saydam kapaklı), 1 şişe, 6.5 mL; Streptavidin-kaplı mikropartiküller 0.72mg/mL; koruyucu madde.



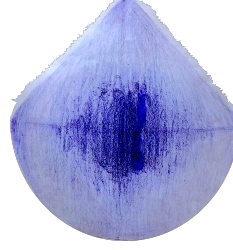
Şekil 12.5.1.2. Rutenium kaplı antikor.

R1: Vitamin D-bağlayıcı protein-BPRu (gri kapaklı), 1 şişe, 9 mL;



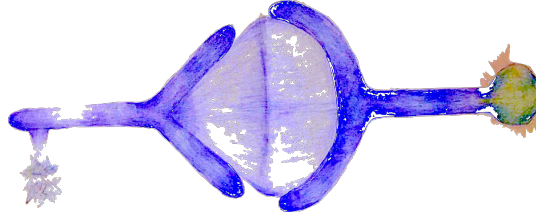
Şekil 12.5.1.3. Biyotin kaplı antikor.

R2: 25-hidroksivitamin D-biyotin (siyah kapaklı), 1 şişe, 8.5 mL; Biotinli vitamin D (25-OH) ( $14 \mu\text{g}/\text{L}$ ); bis-tris propan tamponu 200mmol/L; pH 8.6; koruyucu madde.



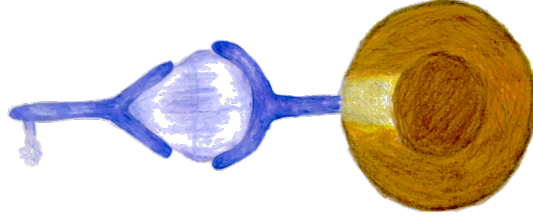
**Şekil 12.5.1.4.** 25-OH vitamin D.

- i. İnkübasyon:  $15 \mu\text{L}$  numune ön işlem reaktifi PT1 ve PT2 ile inkübe edilmesiyle, vitamin D (25-OH) (şekil 12.5.1.4.'de gösterilmiştir) ve vitamin D bağlayıcı protein (VDR) bağlanmış halinden ayrılır.
- ii. İnkübasyon: ön işleme tabi tutulmuş numunenin R1 (şekil 12.5.1.2.'de gösterilmiştir) ile inkübe edilmesiyle vitamin D (25-OH) ile R1 arasında bir kompleks oluşur.
- iii. İnkübasyon: M (şekil 12.5.1.1.'de gösterilmiştir) ve R2 (şekil 12.5.1.3.'de gösterilmiştir) eklendikten sonra, 25 (OH)-D<sub>3</sub> ile bağlanmayan, R1 doldurulur.



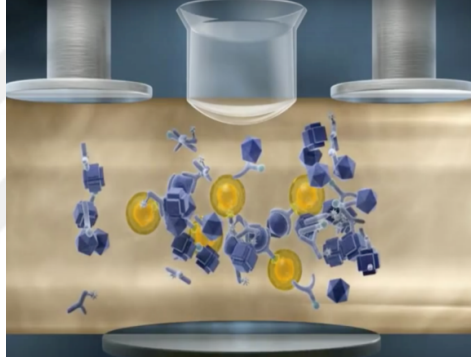
**Şekil 12.5.1.5.** 25-OH vitamin D, biyotin kaplı antikor ve rutenyum kaplı antikor kompleksi.

R1 ve R2'den oluşan bir kompleks (şekil 12.5.1.5.'de gösterilmiştir) oluşur ve biyotin ile streptavidin arasındaki etkileşim aracılığıyla katı faza bağlı hale gelir (Şekil 12.5.1.6.'de gösterilmiştir).

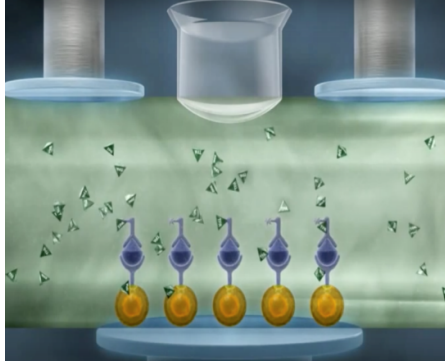


**Şekil 12.5.1.6.** 25-OH vitamin D, biyotin kaplı antikor ve rutenyum kaplı antikor kompleksinin katı faza bağlı halı.

- iv. Reaksiyon karışımı,  $M'$ lerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir (şekil 12.5.1.6.'de gösterilmiştir). Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır (şekil 12.5.1.7.'de gösterilmiştir).



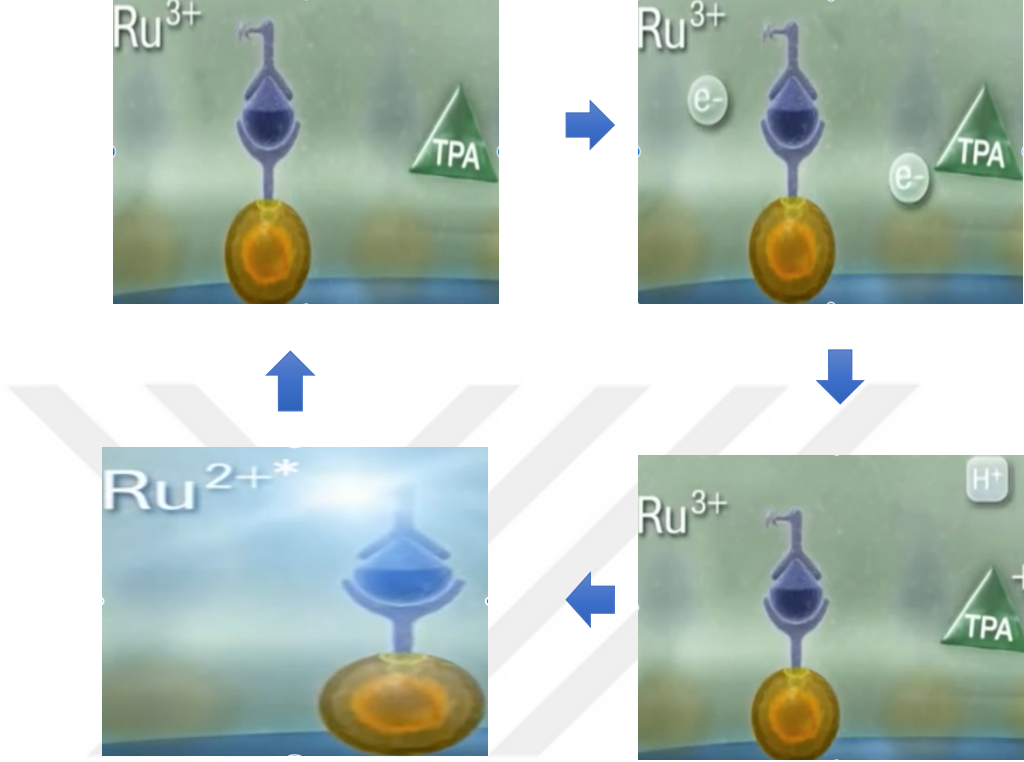
**Şekil 12.5.1.6.** Manyetik ölçüm hücresi



**Şekil 12.5.1.7.** ProCell M ile yıkanarak uzaklaştırılması.

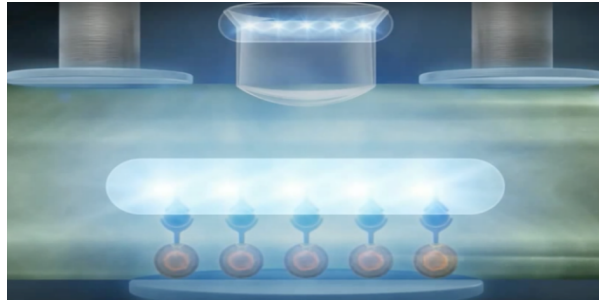
ProCell M ile yıkanarak hücre dışı çözelti komplekslerini serbest kalan paracıklar-dan uzaklaştırıp, ECLreaksiyonu için gerekli olan TPA'yı sağlıyor. TPA, rutenyum'u ısıktta serbest bırakarak baz durumune geri dönmesini sağlayıp, indirgeyici görevi yapar.

- v. Elektrod üzerine voltaj uygulanması (şekil 12.5.1.8.'de gösterilmiştir) kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı(photomultiplier) ile ölçülür.



**Şekil 12.5.1.8.** Voltaj uygulanması döngüsü.

Voltaj uygulandığı sürece bu döngü tekrar edecektir. Yayılan ışık foto çoğaltıcı tarafından algılanıyor (şekil 12.5.1.9.'de gösterilmiştir), ECL işlem bittikten sonra tespit edilen ışık sinyali, hedef edilen analitin konsantrasyonuna eşdeğerdir.



**Şekil 12.5.1.9.** Yayılan ışığın foto çoğaltıcı tarafından algılanması.

- vi. Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

## 5.6. Yöntem

### 5.6.1. Kan alma

1. Gastroendoskopi planı öncesi medikasyon ve anestezi için damar yolu açılır.
2. Açılan damar yolundan, sıvı verilmeden ve ilaç uygulama öncesinden kan alındı.
3. Bunun için hemşire tarafından aşadaki işlemler yapıldı.
4. Uygun hissedilen venöz damardan almamız gerekiyor. Damarı belirledikten sonra %70'lik alkollü swab ile bulduğumuz alanı temizlenir, sonra alkollün kalmaması için gazlı nonsteril swab ile hafif bir şekilde kuruluyoruz.
5. Çalışmamıza göre sarı kapaklı aktivatörlük (kanın pıhtılaşmasını sağlar) tüpü kullanıyoruz.
6. Tüpümüzü ayarladıktan sonra, vaküümlü iğnemizi damara girdikten sonra tüpümüzü takıyoruz. Tüpler 8mL'lik kalın hormon tüp ve 5mL'lik ince biyokimya tüpü olup, dolmuş çizgisine kadar almamız gerekiyor. Tüp dolmaya başladıktan sonra tırnakemizi hastanın kolundan çıkarıyoruz, tüpümüzü iğneden çektikten sonra damardan iğneyi çıkarıp, swab ile hastanın kolunu tampon yapıyoruz.
7. Kan alma işlemi bittikten sonra, 10-15dk arası, içindeki aktivatörden dolayı pıhtılaşması sağlanır.
8. Santrifüj edildikten sonra serum elde ediliyor.
9. Üst kısmındaki serumları boş ependof tüplere ayrıldı, sonra çalışma sırasına kadar -45°C de buzdolabında saklandı.

### 5.6.2. Ön hazırlık

1. Cihaza önce kalibrasyon verildi

Kalibratörler: **Vitamin D total Calset**, Elecsys ve cobas e immünolojik test analizörlerinde kantitatif Elecsys Vitamin D total testini kalibre etmek için kullanılır.

#### **Reaktifler – çalışma solüsyonları**

- VIT-D TOTAL Cal1: 2 şişe, her biri 1.0 mL kalibratör 1 için
- VIT-D TOTAL Cal2: 2 şişe, her biri 1.0 mL kalibratör 2 için

İnsan serum matriksi içinde iki konsantrasyon aralığında (sırasıyla 2 ng/mL yaklaşık 45 ng/mL) 25-OH D<sub>3</sub> Vitamini; koruyucu madde.

#### **Saklanma ve stabilite**

2-8°C'de saklandı.

Sulandırılmış kalibratörlerin stabilitesi:

-20°C'de :90 gün

2-8°C'de: 120 saate kadar

COBAS e 601 analizörlerinde 20-25°C'de: sadece bir kez kullanıldı

2. Hazırlanmış kalibratörleri (barkodlu etiketli, sistemle uyumlu şişelerde) numune alanına yerleştirildi.

3. Testin kalibre edilmesi için gerekli tüm bilgileri okutuldu.

4. Ölçümden önce kalibratörler 20-25°C'de 15-20dk bekletildi.

5. Sonuçlar açıklandıktan sonra, okunmuş değer ve grafiğe göre cihaza kontrol verildi

Kontroller: **PreciControl Varia**, Elecsys immünolojik testlerinin kalite kontrolü için doğruluğu ve hassasiyetini izlemek için kullanıldı.

#### **Reaktifler – çalışma solüsyonları**

- PC V1: 2 şişe, her biri 3.0 mL kontrol serumu için
- PC V2: 2 şişe, her biri 3.0 mL kontrol serumu için

İnsan serumunda madde: 25-hidroksivitamin D

Koruyucu madde hedef değerler:

- PC V1: yaklaşık 20 ng/mL ile yaklaşık 50 ng/mL
- PC V2: yaklaşık 40 ng/mL ile yaklaşık 100 ng/mL

#### **Saklama ve stabilite**

2-8 °C'de saklandı.

Hazırlanmış kontrol serumu içindeki bileşenlerin stabilitesi:

-20 °C'de: 31 gün

2-8 °C'de: 72 saat

20-25 °C'de analizörlerde: 5 saate kadar

6. Sulandırmak için bir şişenin içeriğini tam olarak 3.0 mL distile su ekleyerek çözdürüldü ve 30dk süreyle kapalı olarak bekletildi. Köpük oluşmasından kaçınılarak dikkatle karıştırıldı.
7. Hazırlanan kontrolleri verilen boş etiketli geçme kapaklı şişelere aktarıldı. Verilen etiketler bu ek şişelere yapıştırıldı. -20°C'de saklanması gereken kısımlar hemen donduruldu.
8. Her kısım için sadece bir kontrol prosedürü gerçekleştirildi.
9. Ölçümden önce kontrollerin 20-25°C'de bekletildi.
10. Analiz için sistemle uyumlu etiketli şişelerde bulunan hazırlanmış kontrol serumunu, hasta numuneleriyle aynı şekilde işleme tabi tutuldu.
11. Veriler analizöre okutuldu. Böylece cihazımızı test çalışmaya hazırladık.

### 5.6.3. Çalışma

1. Öncede hazırlanmış olan  $-45^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmış olan hasta serumlar buzdolabından çıkartıldı.
2. Oda ısısında yaklaşık 30-45dk bekletildi.
3. Yeni ependof tüplerine sırasıyla aktarıldı.
4. Vorteks cihazında vorteksleyip gri renkli cobas cihazının çalışma kaplarına  $300-350 \mu\text{L}$  aktarılıp cobas e601cihazına verildi.
5. Numuneler cobas e601 cihazına manuel olarak verildi, sonuçlar ng/mL biriminden cihaz ekranından okuldu.
6. Çalışma toplam 3 gün sürdü.



### 5.7. Çalışma grubu

Araştırmamızda yer alan hastalar İstanbul Medipol Üniversitesi, Esenler Sağlık Uygulama Merkezi (SUAM), Gastroenteroloji polikliniği'ne gelen gastroendoskopi edikasyonu alan hastalardan bilgi ve materyal proje kapsamında toplandı. Çalışmaya sadece katılım onam formunu doldurarak, kişisel bilgi paylaşımı yapan ve kan numunesinin proje amaçlı kullanılmasına izin veren kişiler dahil edildi. Yandaş hastalığı ve opereasyon olan olgular ile kanser vakaları araştırmadan dışlanmıştır. Hasta örnekleme olarak 208 denekten örnek toplanmıştır.

### 5.8. Bilgilendirilmiş olur formu

Araştırmamıza katılan bireylere, araştırmanın içeriği hakkında EK.1'de verilen **“25-Hidroksi Vitamin D Konsantrasyonlarının Gastrik ve Duodenal Mukoza Üzerine Etkisinin İncelenmesi”** başlıklı bilgilendirilmiş onam formu ile kısaca bilgilendirme yapıldı. Gönüllü hastaların aileleri ve kendilerinin bilgileri dâhilinde yazılı onayları alındı. Araştırmaya katılan hastalarda gönüllülük olur formunu imzalamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

### 5.9. Etik kurul onayı

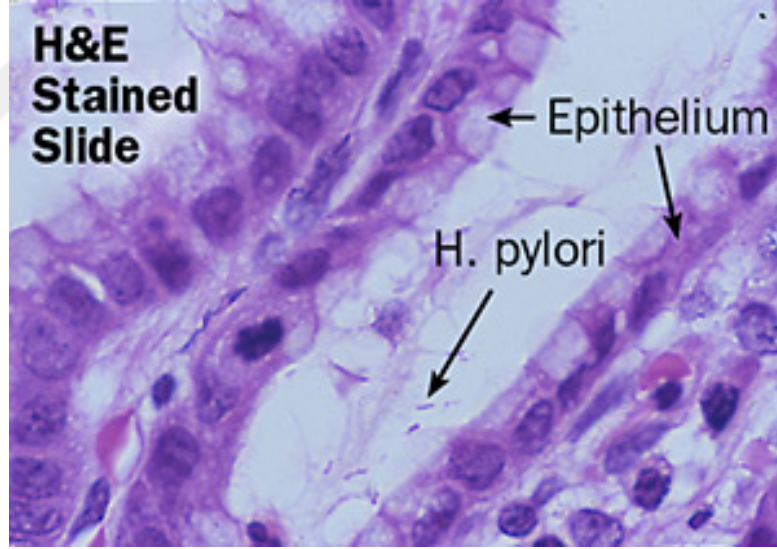
Araştırmamız, İstanbul Medipol Üniversitesi Grişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının etik kurulu tarafından “10840098-604.01.01-E.28917” sayılı yazı ile onay alınarak yapılmıştır.

### 5.10. Laboratuvar

Araştırmanın analizi ve sonuçları, İstanbul Medipol Üniversitesi, Esenler Sağlık Uygulama Merkezi (SUAM) Biyokimya laboratuvarında, Gastroendoskopi ünitesinde, ve PATOMER patoloji Laboratuvarlarında yürütülüp, tamamlandı.

## 5.11 Histopatolojik inceleme

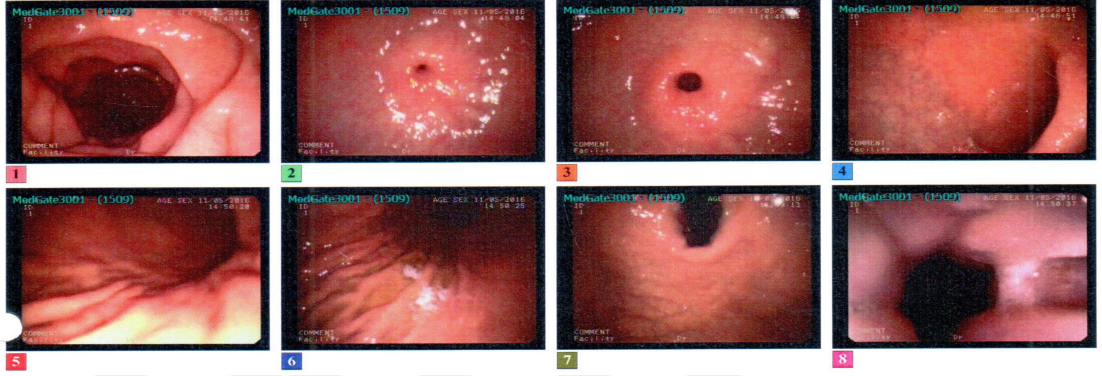
Gastroendoskopi sırasında mideden alınan mukoza biyopsi dokusu, önce %10'luk formalinde fikse edildi, sonra 4-6 mm'lik parçalara ayrıldı, daha sonra etanol içinde dehidre edildi, parafin balmumu içine gömüldü, 5 mikron kalınlığında kesildi, *H. pylori* tanımlamak ve histolojik incelemek için hematoksilin ve eozin (H & E) ile giemsa lekeli için boyandı. Kesitler halinde yapısının incelenmesi Patoloji Uzmanı Dr. Zeynep Tatar tarafından tüm örnek vakaları aktif veya kronik gastrit olarak incelendi. Böylece mukozal atrofi, glandüler doku kaybıyla tanımlandı; mide mukozasının iltihabı, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan bir enflamatuar sızıntının varlığı ile tanımlanmıştır; gastrik mukozanın aktivitesi, yüzeysel veya derin tabakalarda nötrofil hücrelerinin varlığıyla tanımlandı. Aktivite derecesi, inflamasyon, atrofi ve *H. pylori* varlığının yoğunluğu, pozitif ve negatif olarak sınıflandırıldı.



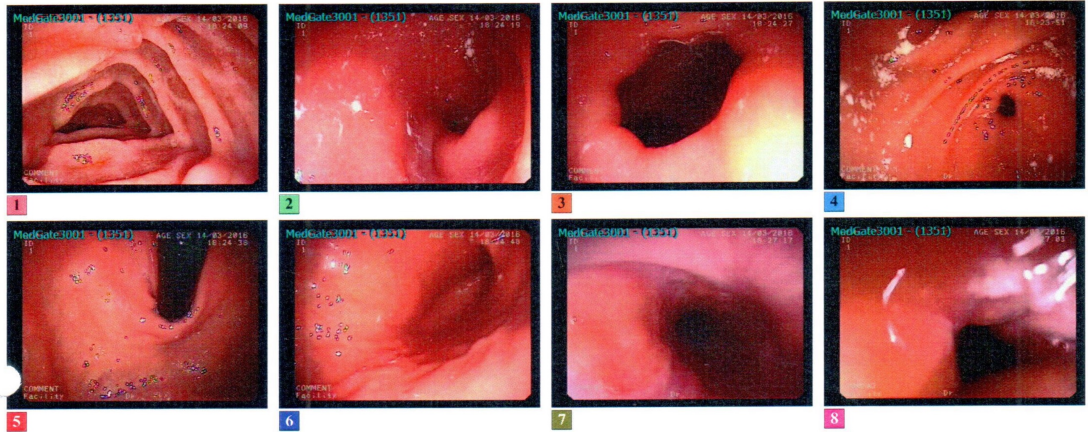
Şekil 5.11.1. Mide endoskopik biyopsi örneklerinde *Helicobacter pylori* görüntüsü.

## 5.11. Patoloji raporu

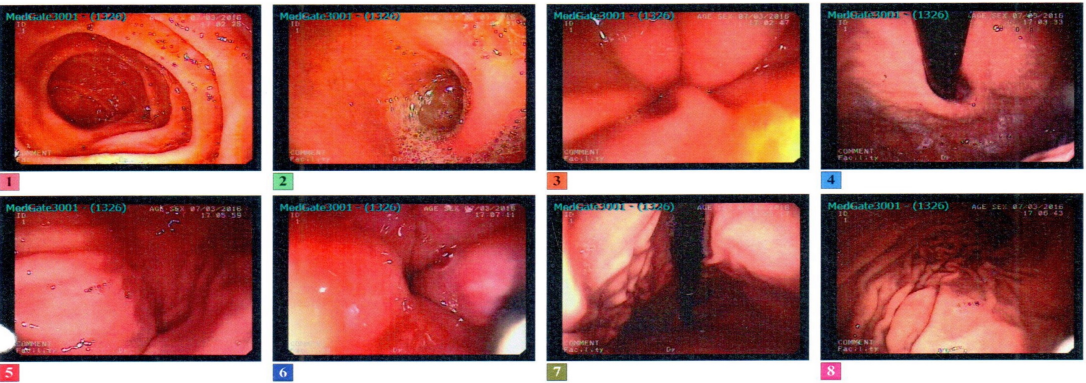
Tüm muayene ve prosedürler, Uzm. Dr. Enver Akbaş tarafından, Medipol Üniversitesi, Esenler SUAM, Gastroendoskopi ünitesinde gerçekleştirildi. Her hastaya gastroendoskopi endikasyonu var ise işlem gerçekleştirildi. Hasta raporlarından örnek görüntüler aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 5.11.2. Normal görümlü gastrit gastroendoskopi görüntüsü

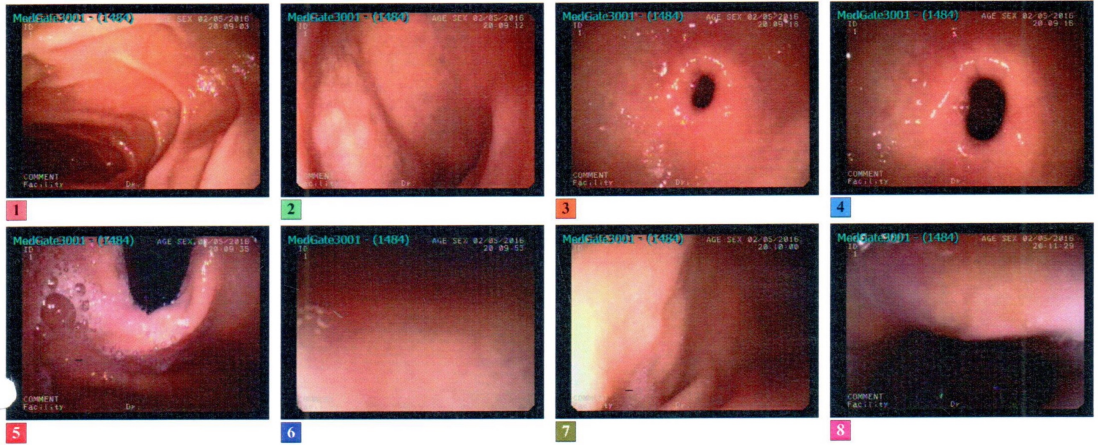


Şekil 5.11.3. Eritamatöz gastropati gastroendoskopi görüntüsü

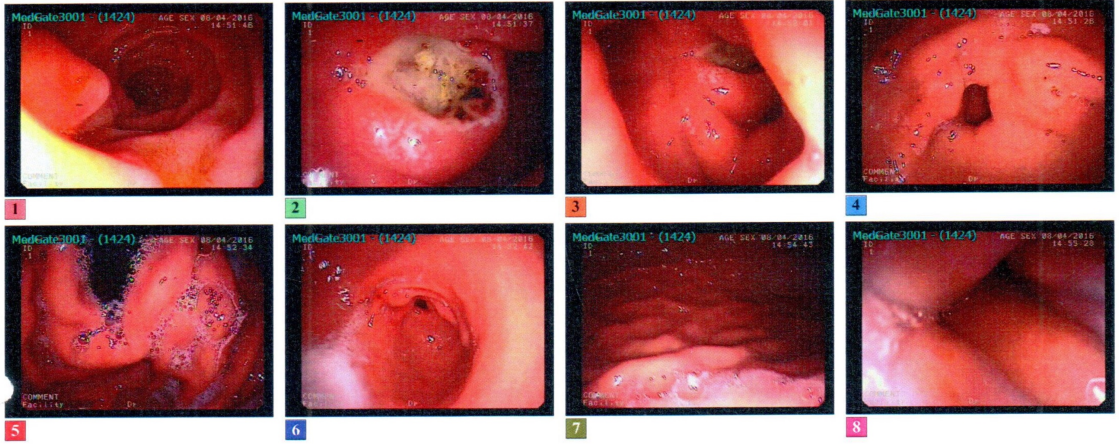


Şekil 5.11.4. Eritamatöz- Eroziv gastropati gastroendoskopi görüntüsü





Şekil 5.11.5. Atrofik gastropati gastroendoskopi görüntüsü



Şekil 5.11.6. Eroziv gastropati ve gastrit ülserler Gastroendoskopi görüntüsü

## 5.12. İstatistik analiz

Çalışmamızda kullanılan istatistiksel analizler SPSS V.20 ve Mikrosöft Excle kullanılarak yapıldı. Hasta grupları arasında serum 25-OH vitamin D konsantrasyonlarının karşılaştırılmasında One Way ANOVA-LSD Testi uygulandı. Kullanılan analizlerde anlamlılık sınırı  $p<0,05$  olarak belirlendi.



## 6. BULGULAR

Gastroendoskopi polikliniğine başvuran hastalardan 292 olgu araştırmaya katılmak için bilgilendirmiş onam formu vermiştir. Bu vakalardan, yandaş hastalığı olan ve ilaç kullanana vakalar dışlanmıştır. Bu dışlama sonrasında, 208 vaka ile serumdaki santrifüj cihazında serumu ayrıldıktan sonra 25-OH vitamin D analizi Cobas e601 hormon cihazında yapıldı. Hastalar Mart 2016- Şubat 2017 zaman diliminde 12 aylık bir süre ile toplanmıştır.

### 6.1. 25-OH vitaminD konsantrasyonu, yaş ve VKİ'lerin Cinsiyet farklılığına göre dağılımının incelenmesi

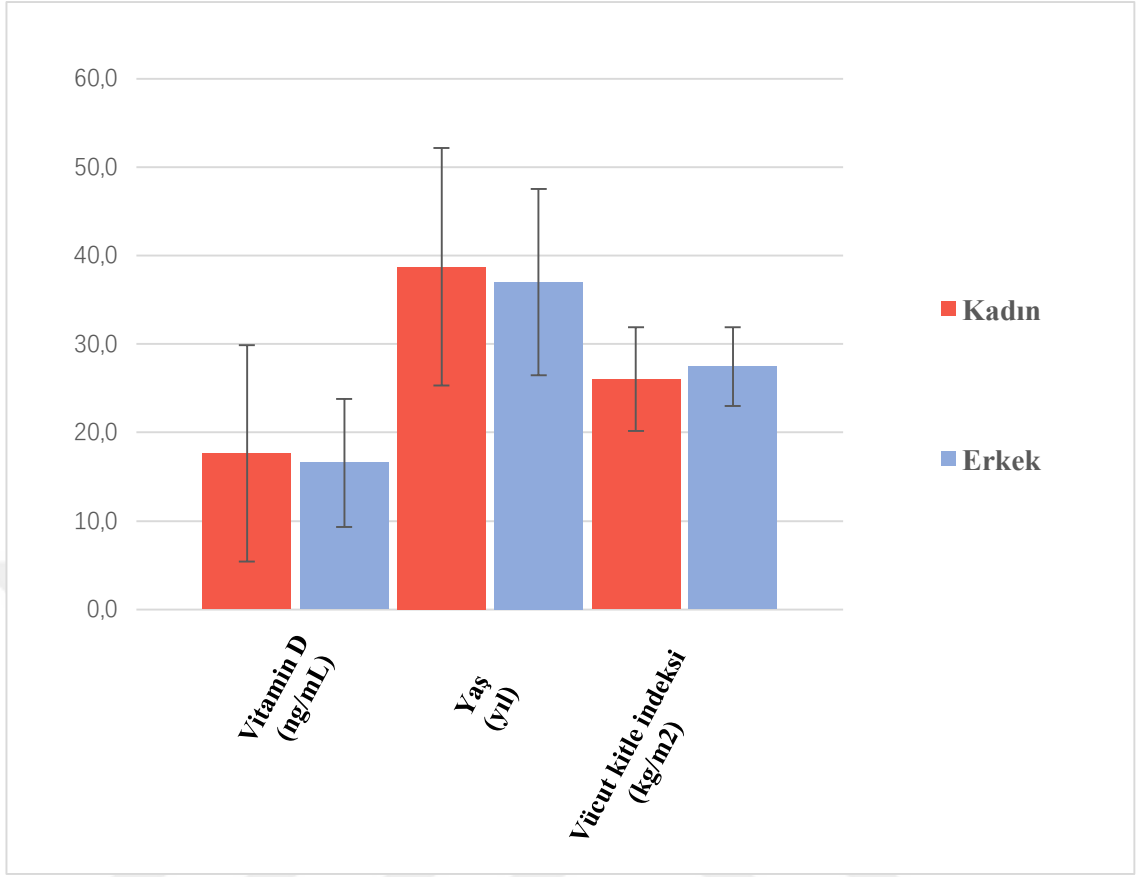
25 OH Vitamin D'nin cinsiyete (erkek ve kadın) dağılımı Tablo 6.1.1'de görülmektedir. Yapılan incelemeye göre: gruplar arasında 25 OH Vitamin D konsantrasyonu, yaş ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (SPSS istatistik veri programı One Way ANOVA Testi kullanarak analiz edilmiştir).

**Tablo 6.1.1.** Cinsiyet farklılığına göre 25-OH Vitamin D, Yaş ve VKİ dağılımı.

( One Way ANOVA-LSD'ye göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. )

Hasta grupları (Vaka sayısı)	Vitamin D (ng/mL) Ortalama± Standart sapma	Yaş (yıl) Ortalama± Standart sapma	Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) Ortalama± Standart sapma	P
Kadın (113 vaka)	17,62±12,23	38,74±13,41	26,02±5,88	0.454
Erkek (95 vaka)	16,55±7,26	37,00±10,53	27,46±4,45	
Toplam (208 vaka)	17,13±10,25	37,91±12,20	26,66±5,55	

\*25-OH vitamin D konsantrasyonlarının P değerleri ile karşılaştırılıp yapılmıştır.



**ŞEKİL 6.1.1.** CİNSİYET FARKLILIĞINA GÖRE 25-OH VİTAMİN D, YAŞ VE VKİ DAĞILIMI.

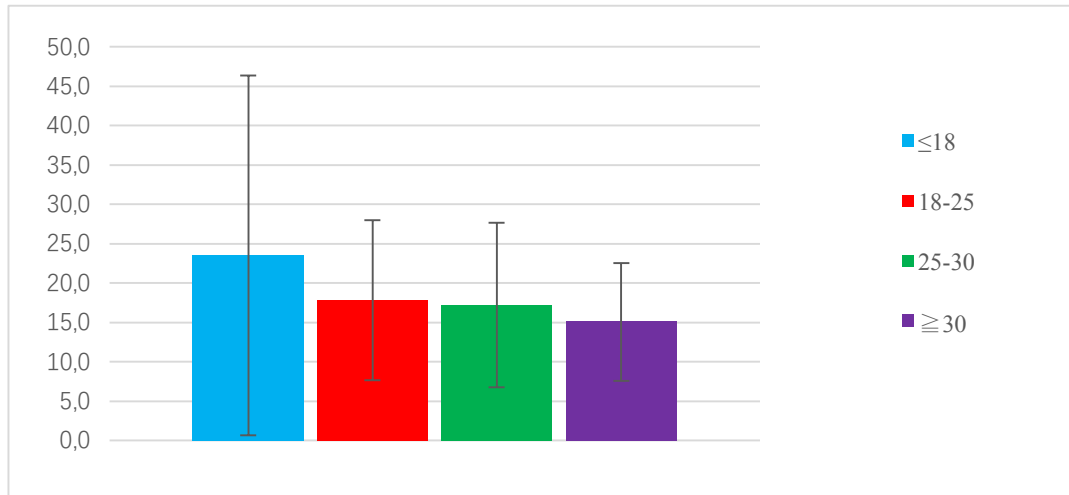
## 6.2. Vücut Kitle İndeksine göre 4 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu dağılımının incelenmesi.

VKI'ne göre vakaları 4 farklı gruba ayırdık. VKI <18 kg/m<sup>2</sup> (Grup 1), VKI 18-25 kg/m<sup>2</sup> arasında (Grup 2), VKI 25-30 kg/m<sup>2</sup> arasında (grup 3), VKI >30 kg/m<sup>2</sup> (grup 4) olarak hastaların 25 OH vitamin D, serum konsantrasyonları Tablo 6.2.1'de verilmiştir. Yapılan incelemeye göre: gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (SPSS istatistik veri programı One Way ANOVA Testi kullanılarak analiz edilmiştir).

**Tablo 6.2.1.** Vücut Kitle İndeksine göre 4 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu dağılımının incelenmesi.

Grup	Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Hasta sayısı	Vitamin D (ng/mL) Ortalama± Standart sapma	P
1	≤18	6	23,5±22,8	
2	18-25	84	17,8±10,2	0.190
3	25-30	69	17,2±10,4	0.149
4	≥30	49	15,1±7,5	0.058
Toplam		208	17,1±10,3	

\*25-OH vitamin D konsantrasyonlarının P değerleri, grup1 (<18) ile karşılaştırılıp yapılmıştır.



**Şekil 6.2.1.** Vücut Kitle İndeksine göre 4 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu dağılımının incelenmesi.



### **6.3. Gastrit vakalarını, gastroendoskopi sonuçlarına göre 5 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu, yaş ve VKİ dağılımının incelenmesi.**

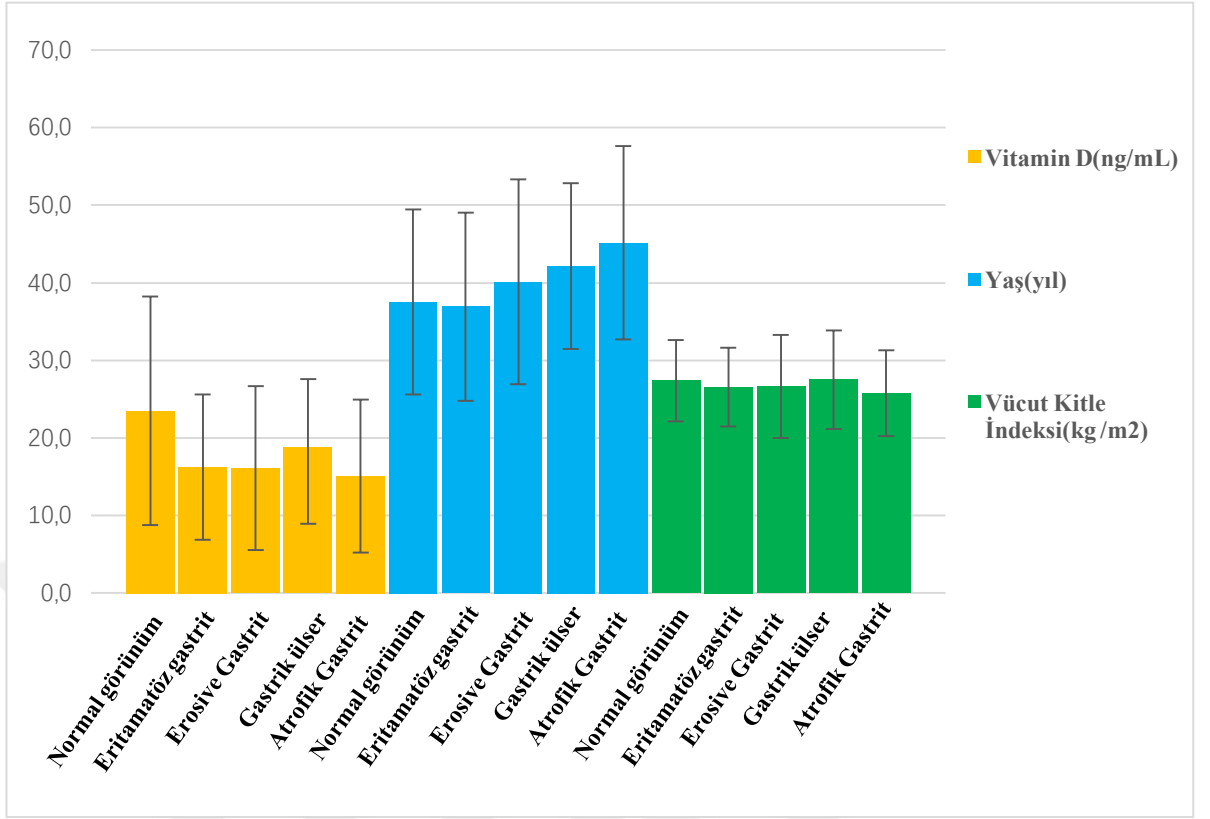
Gastrit vakalarını, gastroendoskopi sonuçlarına göre 5 grupta tanı konulan vakaların 25-OH Vitamin D sonuçları yapılan incelemeye göre: \* $p < 0,05$ , Normal gastroendoskopi raporlu hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (SPSS istatistik veri programı One Way ANOVA-LSD Testi kullanarak analiz edilmiştir).

Bu gruplar arasında, Tablo 6.3.1’de görüldüğü gibi, Normal görünümlü mide mukozasına sahip olan grup, eritamöz ve erosive gastrit gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla,  $p=0,002$  ve  $p=0,022$ , One Way ANOVA-LSD Testi). Gastrik ülser grubunun (grup 4) ve atrofik gastrit grubunun (grup 5) da 25-OH Vitamin D konsantrasyonu, normal mukozaya sahiplerden (grup 1) daha düşük olmak ile birlikte, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

**Tablo 6.3.1.** Gastroendoskopideki mide mukuzasının görünümü sonuçlarına göre hastaların 25-OH vitamin D, yaş, VKİ dağılımı.

Grup	Hasta grupları (Vaka sayısı)	Vitamin D (ng/ mL) Ortalama± Standart sapma	Yaş (yıl) Ortalama± Standart sapma	Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) Ortalama± Standart sapma	P
1	Normal görünüm (21 vaka)	23,5±14,75	37,52±11,9	27,36±5,22	
2	Eritamatöz gastrit (146 vaka)	16,25±9,36*	36,92±12,15	26,53±5,07	0.002
3	Erosive Gastrit (19 vaka)	16,12±10,56*	40,11±13,19	26,64±6,62	0.022
4	Gastrik ülser (16 vaka)	18,79±8,80	42,13±10,68	27,51±6,33	0.160
5	Atrofik Gastrit (6 vaka)	15,09±9,86	45,14±12,46	25,74±5,53	0.073

\*p<0,05, 25-OH vitamin D konsantrasyonlarının P değerleri, grup1 (Normal görünüm) ile karşılaştırılıp yapılmıştır.



**Şekil 6.3.1.** Gastroendoskopideki mide mukuzasının görünümü sonuçlarına göre hastaların 25-OH vitamin D, yaş, VKİ dağılımı.

#### **6.4. Duodenal mukozaya göre 3 gruba ayrılmış hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu, yaş ve VKİ dağılımının incelenmesi.**

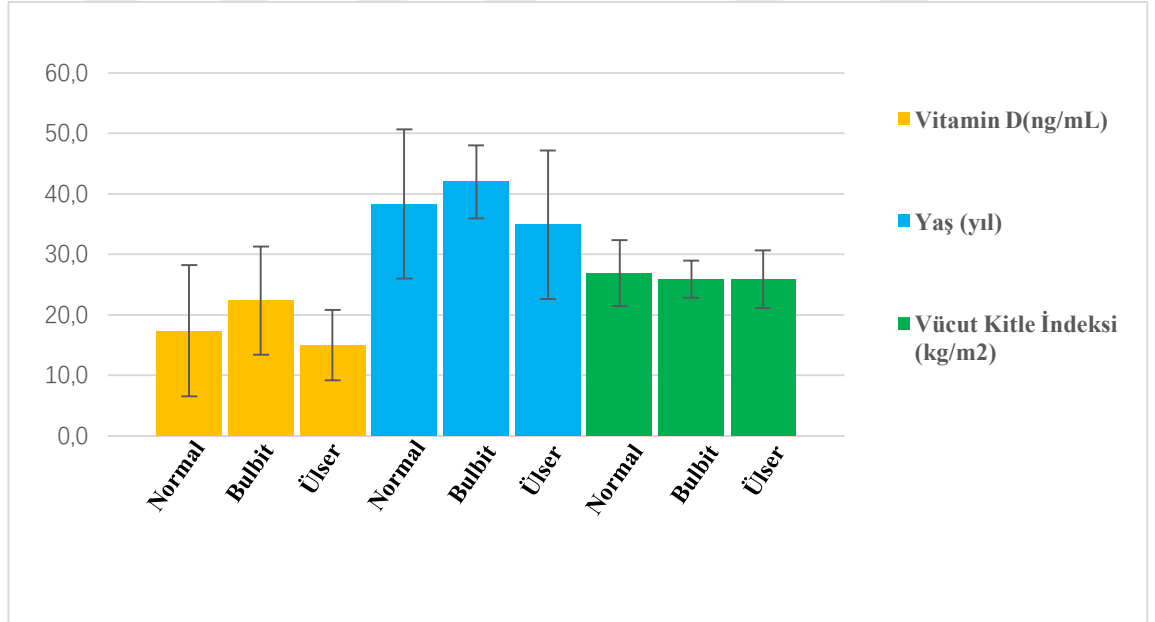
Gastroendoskopi raporu sonuçlarına göre, duodenal mukozaya göre gruplama sırasıyla: 1.Normal mukoza, 2.Bulbit, 3.Ülser olarak 3 grup halinde yapıldı. Tablo 6.4.1 'de 25 OH Vitamin D, Yaş ve VKİ değerleri görülmektedir. Duodenalincelemeye göre: Gruplar arası sonuçlarında anlamlı fark bulunmamıştır. (SPSS istatistik veri programı One Way ANOVA Testi kullanarak analiz edilmiştir).



**Tablo 6.4.1.** Gastroendoskopideki duodenal mukuzasının görünümü sonuçları na göre hastaların 25-OH vitamin D, yaş, VKİ dağılımı.

Grup	Hasta grupları (Vaka sayısı)	Vitamin D (ng/mL) Ortalama± Standart sapma	Yaş (yıl) Ortalama± Standart sapma	Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) Ortalama± Standart sapma	P
1	Normal görünüm (171 vaka)	17,38±10,84	38,34±12,32	26,88±5,45	
2	Bulbit (6 vaka)	22,38±8,95	42,00±6,06	25,89±3,09	0.241
3	Ülser (30 vaka)	14,97±5,83	34,90±12,28	25,95±4,76	0.235
Toplam	207 vaka	17,17±10.26	37,91±12,23	26,71±5,31	

\*25-OH vitamin D konsantrasyonlarının P değerleri, grup1 (Normal görünüm) ile karşılaştırılıp yapılmıştır.



**Şekil 6.4.1.** Gastroendoskopideki duodenal mukuzasının görünümü sonuçlarına göre hastaların 25-OH vitamin D, yaş, VKİ dağılımı.

## **6.5. Histopatolojik inceleme**

### **6.5.1. Patolojik inceleme sonrasında H. pylori varlığına göre 25-OH vitamin D, yaş ve VKİ dağılımının incelenmesi.**

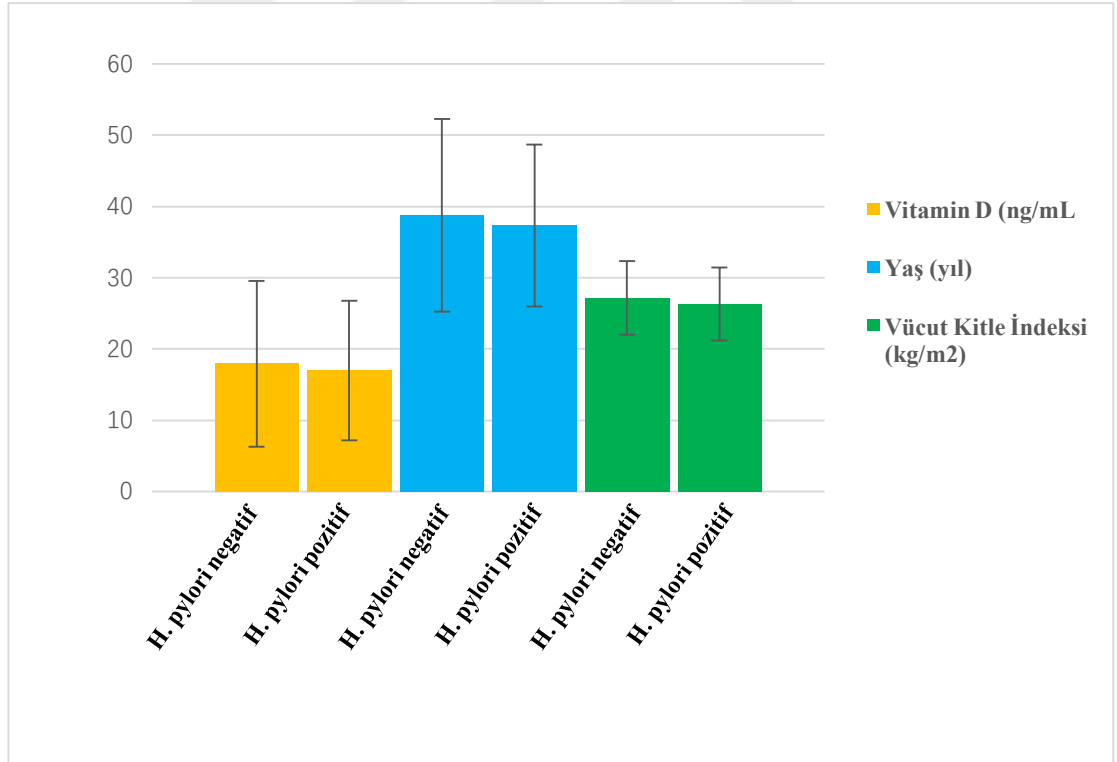
Mide antrum bölgesinden alınan biyopsi materyallerinde, patolojik inceleme sonrasında H. pylori varlığına göre 25-OH vitamin D, yaş ve VKİ dağılımı Gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (SPSS istatistik veri programı One Way ANOVA Testi kullanarak analiz edilmiştir).



**Tablo 6.5.1.1.** Patolojik inceleme sonrasında *H. pylori* varlığına göre 25-OH Vitamin D, yaş ve VKİ dağılımı.

Grup	Hasta grupları (Vaka sayısı)	Vitamin D (ng/mL) Ortalama± Standart sapma	Yaş (yıl) Ortalama± Standart sapma	Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) Ortalama± Standart sapma	P
1	<i>H. pylori</i> negatif (56 vaka)	17,9±11,61	38,74±13,51	27,19±5,18	0.562
2	<i>H. pylori</i> pozitif (148 vaka)	16,98±9,80	37,32±11,34	26,30±5,11	

\*25-OH vitamin D konsantrasyonlarının P değerleri ile karşılaştırılıp yapılmıştır.



**Şekil 6.5.1.1.** Patolojik inceleme sonrasında *H. pylori* varlığına göre 25-OH Vitamin D, yaş ve VKİ dağılımı.

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada amacımız, Vitamin D'nin vücuttaki daha stabil formu olan 25-OH Vitamin D'nin serum konsantrasyonlarının, gastrit şikayeti ile gelmiş hasta gruplarındaki farklılıkları değerlendirerek, gastrit ve duodenal mukoza üzerine olası bir koruyucu fonksiyonunun olup olmadığını araştırılmasıdır.

Bu çalışmanın verilerinin sonucunda, gastrik mukozanın dış etkenlere karşı korunma fonksiyonunun serum, 25 OH Vitamin D konsantrasyonlarından etkilendiğini bulduk. Ancak, duodenum mukozasındaki değişiklikler ise 25 OH Vitamin D konsantrasyonlarından etkilenmemiştir. Bu çalışmada gastrit nedeni olan etkenlerin irdelemesi yapılmamıştır. Sadece H. Pylori gibi gastrit ve ülser etkeni üzerinde veri toplanmıştır. Verilerimiz, H. Pylori varlığı ya da yokluğunun da 25 OH Vitamin D, serum düzeylerinden bağımsız olduğunu göstermiştir.

Bireylerin D vitamini takviyesi ve metabolizmasını etkileyebilecek birçok faktör vardır. Bizim çalışmamızda mevcut olan faktörler ise bireysel özellikler ve biyolojik parametreler ile ilişkili faktörler var olup, bunlar 25-OH vitaminD konsantrasyonu, yaş, VKİ ve cinsiyetleri içerir. Bu nedenle, çalışmamızda ilk olarak 25-OH vitaminD konsantrasyonunu, yaş ve VKİ'lerin cinsiyet farklılığına göre dağılımının incelenmesi yapıldı. Yapılan incelemeye göre, kadın ve erkek cinsiyetleri grupları arasında istatistik olarak VKİ ve 25 (OH) Vitamin D serum konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan bazı araştırmalarda yüksek VKİ ile 25 (OH) vitamin D konsantrasyonu arasında bir ters orantılı ilişki olduğu bilinmiştir (183).

Blum ve ark. (2008),  $\geq 65$  yaş arasındaki sağlıklı erkek ve kadınlara günde ortalama 700 IU vitamin D ilave etmişler. Bir yıl sonra, 25 (OH) vitamin D konsantrasyonları, VKİ  $< 25 \text{ kg / m}^2$  olan kişilerde, VKİ  $\geq 30 \text{ kg / m}^2$  (sırasıyla  $57.0 \pm 14.0$  ve  $40.8 \pm 5.3 \text{ nmol / L}$ ) olanlardan 25 (OH) D konsantrasyonu daha yüksek çıkmıştır; Sonuç olarak 25 (OH) vitamin D konsantrasyonundaki değişiklik, VKİ, merkezi vücut yağı, ağırlık ve bel çevresi ile anlamlı olarak ters ilişkili bulunmuş (184).

Bizim çalışmamızda, hastaları VKİ göre hastaları 4 gruba ayırdık, bunlar sırasıyla  $18 \text{ kg/m}^2 <$  (grup1) (6 vaka),  $18-25 \text{ kg/m}^2$  (grup2) (84 vaka),  $25-30 \text{ kg/m}^2$  (grup3) (69 vaka),  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (grup4) (49 vaka) olup, hastaların 25-OH vitamin D konsantrasyonu dağılımının istatistiksel incelenmesi yapıldı. Yapılan incelemeye göre, 4 grup



arasındaki 25-OH vitamin D konsantrasyonlarının ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla  $18\text{kg/m}^2$  (grup1) ( $23,5\pm 22,8$ );  $18-25\text{kg/m}^2$  (grup2) ( $17,8\pm 10,2$ );  $25-30\text{kg/m}^2$  (grup3) ( $17,2\pm 10,4$ );  $\geq 30\text{kg/m}^2$  (grup4) ( $15,1\pm 7,5$ ) olup, yüksek VKİ ile 25 (OH) vitamin D konsantrasyonu arasında bir ters orantılı ilişki olduğu bilinmiştir. Elde edilen bu sonucumuz ile Blum ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmasıya aynı sonuç elde etmiş olsakda, ancak bizim çalışma sonucumuz ile istatistiksel analiz yapıldığında, gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (SPSS istatistik veri programı One Way ANOVA Testi kullanarak analiz edilmiştir).

Bazı çalışmalarda antropometrik ölçümler ve tedaviye yanıt arasında herhangi bir ilişki göstermemiştir. Bu çalışmalar, farklı VKİ kategorilerinde ( $29.5 \pm 4.0 \text{ kg / m}^2$ 'lik ortalama BMI ve  $0.5 \text{ kg / m}^2$ 'lik standart sapma), küçük örneklem ( $n < 50$ ) yeterli sayıda katılımcı bulunmaması ile sınırlanmıştır (183). Vücut kompozisyonu / vücut yağının daha güvenilir ölçümleri ve vitamin D takviyesi  $800 \text{ IU / gün}$  dozundan daha düşük kullanarak vücut ağırlığını kullanarak yapılmış olabilirler, daha yüksek dozda vitamin D takviye edildiğinde obeziteye olan etkisi daha belirgin olabilir (185).

Yağ dokusunun, D vitamini desteğine dolaşımdaki 25 (OH) vitamin D yanıtını etkilediği mekanizma yolu, D vitamininin yağda çözünen bir vitamin olduğu ve daha sonra kullanılmak üzere vücut yağ depolarında depolandığı şeklindedir. Yağ dokusu hacmi ne kadar büyükse, D vitamini depolanma olasılığı artar (185).

Wortzman ve arkadaşları. (2000), başlangıçta benzer 25 (OH) vitamin D konsantrasyonuna sahip zayıf ve obez bireyler üzerinde tüm vücudu UV'ye maruz kalarak veya  $50,000 \text{ IU}$  oral vitamin D<sub>2</sub> takvim ederek yapılan çalışmasında, 24 saat sonra obez kişilerde 25 (OH) vitamin D konsantrasyonları, UV'ye maruz kalan zayıf kişilerin %57'sine ulaşmış ve oral D vitamini alan kişiler ile VKİ ters ilişkili olarak sonuç elde etmişler (185).

Yaşlanmanın dolaşımdaki 25 (OH) vitamin D'nin düşük seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (186, 187). Epiderminin vitamin D'yi sentezleme kapasitesinin (pre7-dehidrokolesterolün azalmasına bağlı olarak) (188) ve vitamin D bağlayıcı proteinin (189) ekspresyonunun yaşlanma ile etkilendiği öne sürülmüştür.

Bununla birlikte, yaşlanmanın takviye yanıtına çok az etkisi olduğu ya da hiç olmadığı görülmektedir.

Harris ve Dawson-Hughes (2002), Yaşları 18-35 arasında olan sağlıklı erkeklerin 62-79 yaşlarındaki erkeklerle karşılaştırılması üzerinde yapılan çalışmada, 8 hafta boyunca günde 800 IU D vitamini takviyesi sonucunda her iki yaş grubunda ortalama 25 (OH) vitamin D konsantrasyonunda anlamlı ve karşılaştırılabilir bir artışa neden olmuştur (190). Diğer çalışmalar, yaşlanmanın 25 (OH) vitamin D ile D vitamini desteğinin cevabı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını bildirmiştir (183).

Bu çalışmada, gruplar arasında istatistik olarak 25-OH vitamin D konsantrasyonu, yaş ve VKİ'lerin cinsiyet farklılığına göre dağılımının incelenmesinde anlamlı bir fark bulunmaması istatistik analiz etme sırasında daha yararlı bir sonuç olup, istatistik analiz etme sırasında erkek ve kadın gruplarını ayırt etmeden, hastaları rahatça gruplara ayırarak karşılaştırma yapıldı ve böylece hiçbir sonuç ayırt edilmeden istatistik analizi yapıldı.

Vitamin D, kemik oluşumu için gerekli olan kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleme rolünün ötesinde, çeşitli immün hücrelerinde immünomodülatör rolüne sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, vitamin D eksikliği bağışıklık sistemi bozukluklarının insidansını artırabilir ve bulaşıcı hastalıkları için bir risk faktörü olabilir.

H.pylori, kronik gastrit, peptik ülserler, mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT) ve mide kanseri gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklarda ana nedensel faktördür (191). H.pylori eradikasyon tedavisi, kronik gastrit ve peptik ülser gibi çeşitli gastroduodenal hastalıkların iyileşmesinde ve ayrıca mide kanseri insidansını azaltmasında etkisi vardır (192). Açıkçası, bu bakteri ve bununla ilişkili risk faktörlerini ortadan kaldırmak önemlidir (193).

Oguzhan Yildirim ve Tulay Yildirim'ler (2017). tarafından 25-OH vitamin D'nin H.pylori eradikasyonundan önce D vitamini takviyesine ihtiyaç duyabilecek şekilde H.pylori'nin eradikasyon başarısızlığı ile ilişkili bir risk faktörü olabileceği düşünülerek yapılan, 25-OH vitamin D serum düzeylerinin H.pylori eradikasyon oranı ile ilişkisi olup olmadığı hedeflenen araştırmasında, düşük D vitamini düzeyleri olan hastalarda H.pylori eradikasyon oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuş-

lar. Böylece vitamin D eksikliği, H.pylori enfeksiyonu tedavisi başarısızlığı ile ilişkili bir risk faktörü olabilirliği ve H.pylori eradikasyon tedavisi öncesinde D vitamini takviyesi gerektirebilirliğini ispatlamışlar. Serum CagA'yı belirteç olarak kullanmışlardır.

Bizim çalışmamızda H. Pylori negatif ve pozitif olan vaka grubunda, 25-OH Vitamin D konsantrasyonları arasında bir farklılık saptanmamıştır. Farklılık saptamamızın nedenlerinden biri, histopatolojik olarak H. Pylori'yi kesitteki örneklemede saptanamıyor olması olabilir.

Vitamin D, bir hormon vitamin olarak vücudumuzda pek çok rol oynamaktadır. Bu alanda yapılmış pek çok çalışma ve veri bulunmaktadır. Bu verilerin bazıları bir-biri ile çelişkili de olmaktadır. Bunun nedenlerinden birisi Vitamin D'nin çok yönlü etkilerinin olması, diğeri ise çalışmaların dizaynları arasındaki farklılıklardır.

D vitamini, kemik mineralizasyonu üzerindeki etkileri ile iyi bilinir, fakat aynı zamanda bağışıklık sistemleri üzerinde immünomodülatör özellikleri atfedilmiştir. İnsan bağırsağı, topluca bağırsak mikrobiyomu olarak adlandırılan yaklaşık 1014 mikroorganizmaya sahiptir. Bu mikroorganizmalar besin alımında, vitamin üretiminde ve toksin yıkımında konakçıya yardımcı olurlar.

İnsan bağırsak mikrobiyomunun bağırsak patojenlerine karşı kolonizasyon direnci üzerinde, bağırsak bağışıklık sisteminin ve konakçı metabolizmasında modülasyon üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir (194). Bağırsak homeostazında bozulma, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD), bağırsak enfeksiyonları, irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve kolon kanseri gibi birçok gastrointestinal hastalığı ve obezite, diyabe, otoimmün hastalıklar ve sinir sistemi hastalıkları gibi hastalıklarla ilişkilidir (194). Serum D vitamini düzeylerinin 42 ng / mL'ye yükselterek, çeşitli kanser, kardiyovasküler hastalıkları, diabetes mellitus ve enfeksiyonlar gibi hastalık oranlarını %10-50, genel mortalite oranını ise %18 oranında azalttığı tahmin edilmektedir (195).

Mina Bashir ve Barbara Prietl'lerin (2016) tarafından, sağlıklı gönüllülerde oral vitamin D<sub>3</sub> takviyesinin insan mukozası ile ilişkili ve dışkı mikrobiyomu, CD8 + T hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlayarak yapılan araştırmasında, 16 (7 kadın, 9 erkek) sağlıklı gönüllünün toplam 7 bölgesinden (GC gastrik korpus, GA

gastrik antrum, DD duodenum, TI terminal ileum, AO apendiks orifisi, AC yükselen kolon, SC sigmoid kolon) parçalar alıp endoskopik olarak incelemişler. 8 haftalık D<sub>3</sub> vitamini takviyesi öncesinde ve sonrasında mide, ince bağırsak, kolon ve dışkı örnekleri almışlar. Bakteriyel bileşim, 16S rRNA geninin (V1-2) pirokökmesi ile değerlendirmiş ve CD8 + T hücre sayımı, ow sitometrisi ile belirlemişler. Sonuç olarak vitamin D<sub>3</sub> takviyesinin üst GI yolundaki (gastrik korpus, antrum ve duodenum) bağırsak mikrobiyomunu değiştirdiğini bulmuşlar (194).

Bu çalışmada, tüm GI kanalının kapsamlı örnekleme ile, D vitamininin insan gastrointestinal mikrobiyom üzerindeki başlıca etkilerinin yalnızca üst GI sisteminde mevcut olduğunu, ancak kolon, ileum veya dışkıların mukozal örneklerinde olmadığını göstererek, Vitamin D<sub>3</sub>'ün, üst GI kanalının bağırsak mikrobiyomunu modüle ederek, bağırsak hastalığı veya bakteriyel enfeksiyonlar gibi gastrointestinal hastalıklar üzerindeki pozitif etkilerinin olduğunu açıklamışlar. Gelecekteki mikrobiyom çalışmaları, D vitamini takviyesi gibi müdahalelerin GI sisteminin farklı bölgeleri üzerinde önemli ölçüde farklı etkilere sahip olabileceğinin ve bu etkilerin mutlaka dışkılarda tespit edilemeyeceğinin farkında olmalı olduğunu ve bununla beraber, D vitamini lokal etkilerinin, insan mikrobiyomunun gelecekteki çalışmalarında gastrointestinal mikrobiyomun dış etkenlere tepkisinde bölgesel farklılıklar gösterir olmasını dikkate alınması gerektiğini açıklamışlar (195).

Bizim çalışmamızda gastrit vakalarını, gastroendoskopi sonuçlarına göre 5 grupta tanı konulmuştur. Bu gruplar ve onların 25-OH Vitamin D sonuçları sırasıyla, Normal görünüm (21 vaka), 23,5±14,75 ng/ mL; Eritamatöz gastrit (146 vaka) 16,25±9,36 ng/mL; Erosive Gastrit (19 vaka) 16,12±10,56 ng/mL; Gastrik ülser (16 vaka) 18,79±8,80 ng/mL; Atrofik Gastrit (6 vaka) 15,09±9,86 ng/mL.

25-OH Vitamin D sonuçları yapılan incelemeye göre, bu gruplar arasında Normal görünümlü mide mukozasına sahip olan grup, eritamöz ve erosive gastrit gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla, p=0,002 ve p=0,022). Gastrik ülser grubunun da 25-OH Vitamin D konsantrasyonu, normal mukozaya sahiplerden daha düşük olmak ile birlikte, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Gastrit mukozanın görünümüne göre yaptığımız değerlendirmede, duodenal mukozaya göre gruplama sırasıyla: 1.Normal mukoza, 2.Bulbit, 3.Ülser olarak 3 grup halinde yapıldı. Duodenal incelemeye göre, gruplar arası 25-OH vitamin D sonuçları  $p=0,038$  olarak anlamlı çıkmıştır, ancak yaş ve VKI, gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Mide ülseri olan kişilerde de bu farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak saptanamamıştır. Mide ülseri oluşmasında, başka faktörlerinde devrede olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmamızda, 25-OH Vitamin D serum yüksek konsantrasyonlarının, mide mukozası üzerinde koruyucu etkinliğini göstermiş bulunmaktayız. Çalışmanın sonucunda, bu alanı daha iyi göstermek amacıyla, mide doku kesitlerinde Vitamin D reseptörü ekspresyonuna ve genetik testleri ile Vitamin D'nin aktif forma dönüştüren enzim polimorfizmlerinin incelenmesi uygun olabilir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Baeke F1, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*. 10:482–496,2010.
2. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 88(2);296-307,2003.
3. Michael F. Holick, M.D., Ph.D. Vitamin D Deficiency. *The new england journal of medicine*. 357(3); 266-281,2007.
4. Michael F Holick, Tai C Chen. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition (Issue 4)*. 87: 1080S–1086S,2008.
5. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 79(3):362-71,2004.
6. Vanherwegen AS1, Gysemans C2, Mathieu C1. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 46(4);1061-1094,2017.
7. William B. Grant, Cedric F. Garland. The vitamin D revolution. *Mol. Nutr. Food Res*. 54:1053,2010.
8. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 94:26-34,2009.
9. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010.
10. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*. 221:1181-1183,1983.

11. Takahashi K, Nakayama Y, Horiuchi H, Ohta T, Komoriya K, Ohmori H, Kamimura T. Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 24:335-347,2002.
12. Veldman CM<sup>1</sup>, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D (3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 374(2);334-338, 2000.
13. Battault S<sup>1</sup>, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr.* 52(2);429-41,2013.
14. Bashir M, Prietl B, Tauschmann M, Mautner IS, Kump KP, Treiber G, Wurm P, Gorkiewicz G, Högenauer C, Pieber RT. Effects of high doses of vitamin D<sub>3</sub> on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr.* 55:1479–1489,2016.
15. Lamberg-Allardt C1. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol.* 92(1); 33-38,2006.
16. Mary Norval. A Short Circular History of Vitamin D from its Discovery to its Effects. *Res Medica, Journal of the Royal Medical Society.* 268: (Issue 2), 2005.
17. Royal Society of Chemistry. Chemistry in its element: compounds (vitamin D). Podcast transcript (Meera Senthilingam, David Lindsay, Simon Cotton). 2016.  
<http://www.rsc.org/chemistryworld/podcast/CIIEcompounds/transcripts/VitaminD.asp>
18. Mary Bellis. Vitamins Production Methods. The History of Vitamins. About.com  
Inventors. [http://inventors.about.com/library/inventors/bl\\_vitamins.htm](http://inventors.about.com/library/inventors/bl_vitamins.htm)
19. Bikle DD<sup>1</sup>. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 21(3);319-29,2014.

20. Zhang J, Habiell DM, Ramadass M, Kew RR. Identification of two distinct cell binding sequences in the vitamin D binding protein. *Biochim Biophys Acta.* 1803(5);623-629,2010.
21. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 289(1); F8-28,2005.
22. Christakos Sy, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of action, and pleiotropic effects. *the American Physiological Society Physiol Rev.* 96:365–408,2016.
23. Bikle D, Adams J, Christakos S. Vitamin D: production, metabolism and clinical requirements. In: *Primer Metab Bone Dis*, edited by Rosen C. Hoboken, NJ: Wiley, 235–245,2013.
24. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D<sub>3</sub> distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 28:252–256, 2009.
25. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev.* 66: S73–87, 2008.
26. Zhu J, DeLuca HF. VitaminD25-hydroxylase: four decades of searching, are we there yet? *Arch Biochem Biophys.* 523:30-36,2012.
27. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem.* 278:38084-38093,2003.
28. Al Mutair AN, Nasrat GH, Russell DW. Mutation of the CYP2R1 vitamin D 25- hydroxylase in a Saudi Arabian family with severe vitamin D deficiency. *J Clin Endocri-nol Metab.* 97: E2022–2025,2012.
29. Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC, Holick MF, Harrison HE. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. *J Pediatr.* 124:929-932,1994.
30. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101:7711-7715,2004.



31. Dong Q, Miller WL. Vitamin D 25-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 83:197-198,2004.
32. Levine MA, Dang A, Ding C, Fischer PR, Singh R, Thacher T. Tropical rickets in Nigeria: mutation of the CYP2R1 gene encoding vitamin D 25-hydroxylase as a cause of vitamin D dependent rickets. *Bone.* 40: s60 –s61, 2007.
33. Strushkevich N, Usanov SA, Plotnikov AN, Jones G, Park HW. Structural analysis of CYP2R1 in complex with vitamin D<sub>3</sub>. *J Mol Biol.* 380: 95-106, 2008.
34. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, Deluca HF. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110:15650-15655,2013.
35. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.*144:132-137,2014.
36. Gürdöl F. *Tıbbi Biyokimya, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Yayınları, Akademi Basın Yayın, İstanbul.* sf 449, 494-495, 2015.
37. David L. Nelson, Michael M.Cox. *Lehninger. Palme yayıncılık yayınları, Akademi Basın Yayın, Ankara.* sf 360,1143, 2016.
38. Meyer MB, Goetsch PD, Pike JW: A downstream intergenic cluster of regulatory enhancers contributes to the induction of CYP24A1 expression by 1{alpha},25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Biol Chem.* 285:15599-15610, 2010.
39. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera- Mendoza LE, Dionne S, Servant MJ, Bitton A, Seidman EG et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem.* 285:2227-2231,2010.

40. Penna G, Adorini L. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired allo-reactive T cell activation. *J Immunol.* 164:2405-2411,2000.
41. Berer A, Stockl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, Geissler K, Oehler L. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol.* 28:575-583,2000.
42. van Halteren AG, van Etten E, de Jong EC, Bouillon R, Roep BO, Mathieu C. Redirection of human autoreactive T-cells upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25 dihydroxyvitamin D(3). *Diabetes.* 51:2119-2125,2002.
43. Gauzzi MC, Purificato C, Donato K, Jin Y, Wang L, Daniel KC, Maghazachi AA, Belardelli F, Adorini L, Gessani S. Suppressive effect of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on type I IFN- mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis. *J Immunol.* 174:270-276,2005.
44. Pedersen AW, Holmstrom K, Jensen SS, Fuchs D, Rasmussen S, Kvistborg P, Claesson MH, Zocca MB. Phenotypic and functional markers for 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3)- modified regulatory dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 157:48-59,2009.
45. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, Daniel KC, Vulcano M, Sozzani S, Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 178:145-153,2007.
46. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood.* 112:1557-1569, 2008.
47. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 226:205-218,2008.

48. D'Ambrosio D. Regulatory T cells: how do they find their space in the immunological arena? *Semin Cancer Biol.* 16:91-97,2006.
49. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol.* 38:535-540,1993.
50. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciapriani C, Rocchi G, Bergamini A. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine.* 45:190-197,2009.
51. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di LP, Lang R, Sinigaglia F, Panina-Bordignon P. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest.* 101:252-262,1998.
52. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 77:47-57,2007.
53. Szeles L, Keresztes G, Torocsik D, Balajthy Z, Krenacs L, Poliska S, Steinmeyer A, Zuegel U, Pruenster M, Rot A, Nagy L. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol.* 182:2074-2083,2009.
54. Bikle D, Adams J, Christakos S. Chapter 28. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. American Society for Bone and Mineral Research.141-149.
55. Glorieux FH, Pettifor JM. Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo- vitamin D deficiency rickets. *Bone Key Reports.* 3: 524, 2014.
56. Prentice A. Nutritional rickets around the world. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 136: 201–206, 2013.

57. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, Lips P. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 98: E1283–1304, 2013.
58. Need AG, O’Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BE. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res.* 23: 1859-1863, 2008.
59. Schafer AL, Weaver CM, Black DM, Wheeler AL, Chang H, Szefc GV, Stewart L, Rogers SJ, Carter JT, Posselt AM, Shoback DM, Sellmeyer DE. Intestinal calcium absorption decreases dramatically after gastric bypass surgery despite optimization of vitamin D status. *J Bone Miner Res.* 30: 1377–1385, 2015.
60. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stahelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 367: 40 – 49, 2012.
61. Lips P, Gielen E, van Schoor NM. Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *Bone Key Reports.* 3: 512, 2014.
62. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 96: 53–58, 2011.
63. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B 2005 Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 293:2257-2264.
64. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ 1992 Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 327:1637-1642.

65. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I 2002 Ultraviolet radiation and autoimmune disease: Insights from epidemiological research. *Toxicology*. 181-182:71-78.
66. McGrath J, Selten JP, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration — data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res*. 54:199-212,2002.
67. Gloth FM III, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging*. 3:5-7, 1999.
68. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research. 129-137,2006.
69. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 81:353-73,2006.
70. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr*. 77:1478-83, 2003.
71. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 77:204-10, 2003.
72. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 79:820-825,2004.
73. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 92:39-48,2006.
74. Hess, A.F., Weinstock, M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultraviolet irradiation. *J. Biol. Chem*. 62:301–313, 1924.

75. Elzouki, A.Y., Markestad, T., Elgarrah, M., Elhoni, N., Aksnes, L. Serum concentrations of vitamin D metabolites in rachitic Libyan children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 9:507–512, 1989.
76. Roth, D.E., et al. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? *Can. J. Public Health.* 96:443–449, 2005.
77. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 85:6-18,2007.
78. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 116:2062-72,2006.
79. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Washington, DC. American Society for Bone and Mineral Research :129-137, 2006
80. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology.* Philadelphia: W.B. Saunders. 1009-28,2001.
81. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D<sub>3</sub> is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 575(9); 89-90, 2004.
82. Adams JS, Lee G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. *Ann Intern Med.* 127:203-6, 1997.
83. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med.* 345:66-7,2001.
84. Adams JS, Hewison M. Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders. In: Favus, MJ, ed, *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of min-*

eral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research.200-2, 2006.

85. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol.* 120:1087-93, 2003.
86. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 54:301-17,2006.
87. Michael F. Holick. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation.* 116(8); 2062–2072,2006.
88. Eliot, M.M., and Park, E.A. Rickets. In *Brennemann's practice of pediatrics.* Hagerstown, Maryland, USA. W.F. Prior Company Inc. 1: 1–110,1938.
89. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Vitamin D. In *Dietary reference intakes.* Chapter 7. National Academy Press. Washington, DC, USA. 250–287, 1997.
90. Shah, B.R., and Finberg, L. Single-dose therapy for nutritional vitamin D deficiency rickets: a preferred method. *J. Pediatr.* 125:487–490, 1994.
91. M.F. Holick, Garabedian M, Ben–Mekhbi H. Rickets and vitamin D deficiency. In *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications.* Humana Press. New Jersey, USA. 273, 1999.
92. Shah, B.R., Finberg, L. Single-dose therapy for nutritional vitamin D deficiency rickets: a preferred method. *J. Pediatr.* 125:487–490,1994.
93. Hollis, B.W., Wagner, C.L. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 79:717–726, 2004.
94. Holick, M.F. Vitamin D. In *Modern nutrition in health and disease.* 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland, USA. 329–345, 2005.

95. Webb, A.R., Kline, L., and Holick, M.F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67:373–378,1988.
96. Holick, M.F. 2006. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 81:353–373.
97. McGrath, J.J., Kimlin, M.G., Saha, S., Eyles, D.W., and Parisi, A.V. 2001. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med. J. Aust.* 174:150–151.
98. Brot, C., et al. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br. J. Nutr.* 86:1–11, 2001.
99. Nicholson J, Holmes E, Kinross J. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 336:1262–1268,2012.
100. O’Shea EF, Cotter PD, Stanton C, et al. Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: bacteriocins and conjugated linoleic acid. *Int J Food Microbiol.* 152:189–205,2012.
101. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 136:65–80,2009.
102. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology.*138:1–11,2013.
103. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 336:1268–1273,2012.
104. Gravitz L. Microbiome: the critters within. *Nature.* 485:12–13,2012.
105. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 63:1513–1521,2014.



106. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR et al. Diets that differ in their FOD-MAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 64(1):93-100, 2014.
107. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 505:559–563,2014.
108. Matijašić BB, Obermajer T, Lipoglavšek L, et al. Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur J Nutr*. 53:1051-1064, 2014.
109. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 457:480–484,2009.
110. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*. 336:1255–1262,2012.
111. Gorkiewicz G, Thallinger GG, Trajanoski S, et al. Alterations in the colonic microbiota in response to osmotic diarrhea. *PLoS One* 8: e55817,2013.
112. Dethlefsen L, Relman D. An incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108:4554–4561,2011.
113. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS et al. Higher plasma vitamin D is associated with reduced risk of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 39:1136–1142,2014.
114. Gagliani N, Hu B, Huber S . There within: microbes in a mouse tumors. *Cell*.157:776–783,2014.
115. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 9:599–608,2012.

116. Gevers D, Kugathasan S, Denson L. The treatment naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 15:382–392,2014.
117. Qin J, Li Y, Cai Z . A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 490:55–60, 2012.
118. Kovach MA, Ballinger MN, Newstead MW et al. Cathelicidin-related antimicrobial peptide is required for effective lung mucosal immunity in Gram-negative bacterial pneumonia. *J Immunol*. 189:304–311,2012.
119. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 79:362–371,2004.
120. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *In amm Bowel Dis*. 19:1921–1927,2013.
121. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for non-skeletal health: mechanisms of action. *Mol Asp Med*. 29:361–368,2008.
122. Grant WB, Schuitmaker GE. Health benefits of higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in The Netherlands. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 121:456–458,2010.
123. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*. 374:334–338, 2000.
124. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL et al. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr*. 52:429–441, 2013.
125. Tauschmann M, Prietl B, Treiber G et al. Distribution of CD4(pos)-, CD8(pos)—and regulatory T cells in the upper and lower gastrointestinal tract in healthy young subjects. *PLoS One*. 8:e80362,2013.

126. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Permeability characteristics of human jejunum, ileum, proximal colon and distal colon: results of potential difference measurements and unidirectional fluxes. *Gastroenterology*. 83:844–850,1982.
127. Hwang YG, Hsu H, Lim FC et al. Increased vitamin D is associated with decline of naïve, but accumulation of effector, CD8 T cells during early aging. *Adv Aging Res*. 2:72–80,2013.
128. Borella E, Nesher G, Israeli E, Shoenfeld Y. Vitamin D: a new anti-infective agent? *Ann N Y Acad Sci*.1317:76–83,2014.
129. Bartels LE, Bendix M, Hvas CL et al. Oral vitamin D3 supplementation reduces monocyte-derived dendritic cell maturation and cytokine production in Crohn's disease patients. *In ammopharmacology*. 22:95–103,2014
130. Ooi JH, McDaniel KL, Weaver V, Cantorna MT. Murine CD8<sup>+</sup> T cells but not macrophages express the vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase. *J Nutr Biochem*.25:58–65,2014.
131. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to “program” T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol*. 8:285–293,2007.
132. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K et al. Regulatory effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 84:3739–3744,1999.
133. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood*. 82:1300–1307,1993.

134. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood*. 102:3314–3316,2003.
135. Murphy K .T cell-mediated cytotoxicity. In: Janeway CA, Travers JP, Walport M, Shlomchik MJ (eds) *Janeway's Immunobiology*, 8th edn. Garland Science, New York, p 888, 2011.
136. Stecher B, Robbiani R, Walker AW et al. *Salmonella enterica* serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biol*.5:2177–2189,2007.
137. Pappa H, Gordon C, Saslowsky T. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 118:1950–1961,2006.
138. Jellbauer S, Raffatellu M. An intestinal arsonist: pathobiont ignites IBD and sets the scene. *Gut*. 63:1034–1035, 2014.
139. Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM, Hold GL. IBD- what role do Proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 9:219–230, 2012.
140. Frank DN, Amand ALS, Feldman RA et al Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104:13780–13785,2007.
141. Jørgensen SP, Hvas CL, Agnholt J. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. *J Crohns Colitis*. 7: e407–e413, 2013.
142. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 32:377– 383,2010.
143. Wong VW-S, Tse C-H, Lam TT-Y. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis—a longitudinal study. *PLoS One*. 8:e62885,2013.

144. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J . A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*.139:1844–1854, 2010.
145. Margolis RN, Christakos S. The nuclear receptor super family of steroid hormones and vitamin D gene regulation. An update. *Ann NY Acad Sci*. 1192: 208–214, 2010.
146. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue Int*. 92: 77–98, 2013.
147. Zella LA, Kim S, Shevde NK, Pike JW. Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Mol Endocrinol*. 20: 1231–1247, 2006.
148. Crofts LA, Hancock MS, Morrison NA, Eisman JA. Multiple promoters direct the tissue-specific expression of novel N-terminal variant human vitamin D receptor gene transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95: 10529–10534, 1998.
149. Zella LA, Meyer MB, Nerenz RD, Lee SM, Martowicz ML, Pike JW. Multifunctional enhancers regulate mouse and human vitamin D receptor gene transcription. *Mol Endocrinol*. 24: 128–147, 2010.
150. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue Int*. 92: 77–98, 2013.
151. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 39: 255–269, 2010.
152. Rochel N, Wurtz JM, Mitschler A, Klaholz B, Moras D. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol Cell*. 5: 173–179, 2000.

153. Orlov I, Rochel N, Moras D, Klaholz BP. Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. *EMBO J.* 31: 291–300, 2012.
154. Rochel N, Ciesielski F, Godet J, Moman E, Roessle M, Peluso-Iltis C, Moulin M, Haertlein M, Callow P, Mely Y, Svergun DI, Moras D. Common architecture of nuclear receptor heterodimers on DNA direct repeat elements with different spacings. *Nature Struct Mol Biol* 18: 564–570, 2011.
155. Zhang J, Chalmers MJ, Stayrook KR, Burris LL, Wang Y, Busby SA, Pascal BD, Garcia-Ordonez RD, Bruning JB, Istrate MA, Kojetin DJ, Dodge JA, Burris TP, Griffin PR. DNA binding alters coactivator interaction surfaces of the intact VDR-RXR complex. *Nature Struct Mol Biol* 18: 556–563, 2011.
156. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr.* 134: 3137–3139, 2004.
157. Lee DB, Walling MM, Levine BS, Gafter U, Silis V, Hodsmann A, Coburn JW. Intestinal and metabolic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in normal adult rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 240: G90–G96, 1981.
158. Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS Microbiol Rev.* 37(5); 736–761, 2013.
159. Rhee KH, Park JS, Cho MJ. *Helicobacter pylori*: bacterial strategy for incipient stage and persistent colonization in human gastric niches. *Yonsei Med J.* 55(6); 1453–1466, 2014.
160. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449–490.
161. Guo LH, Chen WG, Zhu HT, et al. *Helicobacter pylori* induces increased expression of the vitamin D receptor in immune responses. *Helicobacter.* 19(1); 37–47, 2014.
162. G. Jones, D.E. Prosser, M. Kaufmann, Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D, *J. Lipid Res.* 55 (1); 13–31, 2014.

163. O. Guryev, R.A. Carvalho, S. Usanov, A. Gilep, R.W. Estabrook, A pathway for the metabolism of vitamin D<sub>3</sub>: unique hydroxylated metabolites formed during catalysis with cytochrome P450<sub>scc</sub> (CYP11A1), *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100(25);14754-14759,2003.
164. Z. Wang, Y.S. Lin, X.E. Zheng, T. Senn, T. Hashizume, M. Scian, L.J. Dickmann, S.D. Nelson, T.A. Baillie, M.F. Hebert, D. Blough, C.L. Davis, K.E. Thummel, An inducible cytochrome P450 3A4-dependent vitamin D catabolic pathway, *Mol. Pharmacol.* 81(4); 498-509, 2012.
165. O. von Richter, O. Burk, M.F. Fromm, K.P. Thon, M. Eichelbaum, K.T. Kivisto, Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein expression in human small intestinal enterocytes and hepatocytes: a comparative analysis in paired tissue specimens, *Clin. Pharmacol. Ther.* 75(3);172–183,2004.
166. Schneider E, Clark DS, Cytochrome P450 (CYP)enzymes and the development of CYP biosensors. *Biosens Bioelectron.* 39(1); 1-13, 2013.
167. Daniel D. Bikle<sup>1</sup>. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry &biology.* 21(Issue 3);319-329,2014.
168. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res.* 55: 13–31, 2014.
169. Jones G, Prosser DG. The activating enzymes of vitamin D. *Vitamin D.* 23-42, 2011.
170. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, Sato T, Okumura K, Nogami M, Hasegawa Y, Niimi H, Yanagisawa J, Tanaka T, Kato S. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med.* 338: 653– 661, 1998.
171. St-Arnaud R, Messerlian S, Moir JM, Omdahl JL, Glorieux FH. The 25-hydroxyvitamin D 1- $\alpha$ -hydroxylase gene maps to the pseudovitamin

- D-deficiency rickets (PDDR) disease locus. *J Bone Miner Res.* 12: 1552–1559, 1997.
172. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science.* 277: 1827–1830, 1997.
173. Monkawa T, Yoshida T, Wakino S, Shinki T, Anazawa H, Deluca HF, Suda T, Hayashi M, Saruta T. Molecular cloning of cDNA and genomic DNA for human 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 alpha-hydroxylase. *Biochem Biophys Res Commun* 239: 527–533, 1997.
174. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 72: 1856–1860, 1983.
175. BarbourGL, CoburnJW, SlatopolskyE, NormanAW, HorstRL. Hypercalcaemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med.* 305: 440 – 443, 1981.
176. Esteban L, Vidal M, Dusso A. 1alpha-Hydroxylase transactivation by gamma-interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBPbeta expression and activation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 89 –90: 131–137, 2004.
177. Stoffels K, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C. Immune regulation of 1alpha-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNgamma pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 103: 567–571, 2007.
178. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev.* 10(4); 720–724, 1997.
179. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 9(Suppl 1):1–6, 2004.



180. Oguzhan Yildirim, Tulay Yildirim, Yuksel Seckin, Pelin Osanmaz, Yilmaz Bilgic, Rafet Mete. The influence of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *Adv Clin Exp Med*. 26(9);1377-1381, 2017.
181. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: Perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 11(10); 628–388,2014.
182. Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 19(12); 1637–1650,2015.
183. Hajar Mazahery, Pamela R. von Hurst. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients*. 7: 5111-5142, 2015.
184. Blum M, Dolnikowski G, Syoum E, Harris S.S, Booth S.L, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B. Vitamin D<sub>3</sub> in fat tissue. *Endocrine*. 33:90–94, 2008.
185. Wortsman J, Matsuoka L.Y, Chen T.C, Lu Z, Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr*. 72:690–693, 2000.
186. Chen J.S, Sambrook P.N, March L, Cameron I.D, Cumming R.G, Simpson J.M, Seibel M.J. Hypovitaminosis D and parathyroid hormone response in the elderly: Effects on bone turnover and mortality. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 68:290–298, 2008.
187. Isaia G, Giorgino R, Rini G.B, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: Clinical consequences and risk factors. *Osteoporos. Int*. 14:577–582, 2003.
188. MacLaughlin J, Holick M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J. Clin. Investig*. 76:1536–1538, 1985.
189. Pop C.L, Chang B, Wang X, Wei S, Shapses S.A. Estrogen, vitamin D binding protein and 25-hydroxyvitamin D in healthy women and men. In *Bone and*

Mineral Metabolism; Vitamin D Metabolism and Action; Endocrine Society. p31, 2014.

190. Harris S.S, Dawson-Hughes B. Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D<sub>3</sub>. *J. Am. Coll. Nutr.* 21:357–362, 2002.
191. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 9(Suppl 1):1–6, 2004.
192. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: Perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 11(10):628–388, 2014.
193. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol.* 100:1037–1042, 2005.
194. Mina B, Barbara P, Martin T, Selma I.M, Patrizia K.K, Gerlies T, Philipp W, Gregor G, Christoph H, Thomas R. P. Effects of high doses of vitamin D<sub>3</sub> on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr.* 55:1479–1489, 2016.
195. Grant WB, Schuitemaker GE. Health benefits of higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in The Netherlands. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 121:456–458, 2010.

## 9. EKLER

### EK 1

MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA ve YAYIN ETİĞİ KURULU

### BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Sizi, **Dr. Mukaddes Çolakoğulları** tarafından yürütülen '**25-OH Vitamin D Konsantrasyonlarının Gastrik ve Duodenal Mukoza Üzerine Etkisinin İncelenmesi**' başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir.

Bu çalışmaya, Gastrit tanısı almış hastaları, gönüllülük esasına dayanarak davet etmekteyiz. Bu çalışmada, bu hastalığın ortaya çıkışı ve sürecinin değerlendirilmesinde DHEA kan seviyelerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu hastalığın tanı sürecinde alınmış olan kan ve size ait bilgiler çalışma için kullanılacaktır. Sizden bu çalışma için ayrıca kan ya da başka bir materyal talep edilmemektedir.

Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. Çalışmaya katılmamanız ya da daha sonra çalışmadan çıkmak istemeniz, hiçbir şekilde tedavi planınızı değiştirmeyecektir. Elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır ve gizliliği korunacaktır.

#### **Çalışmaya Katılım Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan vazgeçebileceğimi ve

vazgeçtiğim takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı, tedavim ile ilgili bir değişiklik olmayacağını anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

.....

İmzası:

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:.....

.....

İmzası:

**Not:** Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

## 10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.28917  
Konu : Etik Kurulu Kararı

23/08/2017

Sayın Yrd. Doç. Dr. Mukaddes ÇOLAKOĞULLARI

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “25 OH Vitamin D Konsantrasyonlarının Gastrik ve Duodenal Mukoza Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 23.08.2017 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrağınızı <https://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden F97707BDXF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)




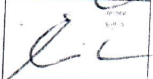
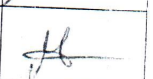
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	25 OH Vitamin D Konsantrasyonlarının Gastrik ve Duodenal Mukoza Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Mukaddes Çolakoğulları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	21.08.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	21.08.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 319		Tarih: 23/08/2017			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

<b>İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* Toplantıda Bulunma

## 11. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Guligeina	Soyadı	Wumaier
Doğum Yeri	Çin	Doğum Tarihi	07/04/1992
Uyruğu	Çin	T.C. Kimlik No	99224421272
E-mail	gine8gul@gmail.com	Tel	0539 892 05 66

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2018
Lisans	Zhejiang Normal University	2015
Lise	Xinjiang Experimental High School	2010

### İş Deneyimi

No	Görevi	Kurum	Süre(yıl-yıl)
1	Kimya öğretmeni	Bazhou No.1 Middle School	2014-2015
2	Mide ve Duodenal Mukozada 25-OH Vitamin D Konsantrasyonunun Araştırılması Üzerine Aratırmacı	Medipol Üniversitesi Esenler Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi	2017-2018

Yabancı dilleri	Okuduğunu anlama	Konuşma	Yazma	Sınav puanı
İngilizce	Orta	İyi	Orta	65
Türkçe	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	91
Çince	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	92

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
Ales Puanı	59.18	53.90	48.52

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi
SPSS	İyi