



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**NORMAL KİLOLU ve OBEZ VAKALARDA D VİTAMİNİ
EKSİKLİĞİ TEDAVİSİNE OLAN YANITIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Sinan GÜZEL
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Yücel UYSAL**

MERSİN - 2018

TEŐEKKÜR

İhtisasım süresince eğitimim ve tezimin her aşamasında benden bilgi, deneyim ve sabrını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Yücel Uysal'a,

Uzmanlık eğitimim süresince gerek mesleki bilgi ve deneyim kazanmamda gerekse kişisel gelişim sürecimde değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, her konuda desteğini bizlerden esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Ertan Mert'e,

Uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteğini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Başhan'a,

Üç yıl boyunca huzurlu ve aile sıcaklığında bir ortamda çalışmamda büyük katkıları olan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve Mersin Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniği çalışanlarına,

Bugüne kadar varlıklarıyla bana hep güç veren, sonsuz sevgi ve özverileriyle güçlüklerin üstesinden gelmemde desteklerini esirgemeyen ailem ve sevgili eşim Melek GÜZEL'e en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sinan GÜZEL

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
1. GİRİŞ ve AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Obezite	9
2.1.1. Obezitenin Tanımı	9
2.1.2. Obezitenin Saptanması	9
2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi	10
2.1.4. Obezitenin Etyolojisi	11
2.1.4.1. Fiziksel Aktivite	11
2.1.4.2. Sosyo-Ekonomik Düzey	12
2.1.4.3. Cinsiyet	13
2.1.4.4. Yaş	13
2.1.4.5. Genetik	14
2.1.4.6. Çevresel faktörler	14
2.1.4.7. Endokrin faktörler	15
2.1.4.8. Davranışsal faktörler	16
2.1.4.9. Obeziteye neden olan ilaçlar	17
2.1.5. Obezite İle İlişkili Hastalıklar	17
2.1.5.1. Obezite ve kardiyovasküler sistem hastalıkları	18
2.1.5.2. Obezite ve metabolik-hormonal komplikasyonlar	19
2.1.5.3. Obezite ve solunum sistemi hastalıkları	21
2.1.5.4. Obezite ve kanser	22
2.1.5.5. Obezite ve cilt hastalıkları	23
2.1.5.6. Obezite ve polikistik over sendromu	23
2.1.5.7. Obezite ve psiko-sosyal komplikasyonlar	24
2.1.5.8. Obezite ve sindirim sistemi hastalıkları	24
2.1.5.9. Obezite ve mekanik komplikasyonları	25
2.1.5.10. Obezite ve D vitamini eksikliği	26
2.2. D Vitamini	27
2.2.1. D Vitamini tanımı	27
2.2.2. D Vitamini Kaynakları	28
2.2.2.1. Güneş	28
2.2.2.2. Besinsel	28
2.2.3. D Vitamini Sentez Ve Metabolizması	28
2.2.4. D Vitamini Reseptörleri	29
2.2.5. D Vitamini Oluşumuna Etki Eden Faktörler	30
2.2.5.1. Enlem ile Mevsimsel Değişiklikler	31
2.2.5.2. Melanin	31
2.2.5.3. Yaş	31
2.2.5.4. Güneş Gören Cilt Alanı	31
2.2.5.5. Güneş Koruyucu Kremler	32
2.2.6. D Vitamininin Fonksiyonları	32
2.2.7. D Vitamini Düzeyleri	34
2.2.8. D Vitamini Gereksinimi	35

2.2.9. D Vitamini (25(OH)D) Ölçüm Yöntemleri	36
2.2.10. D Vitamini Eksikliği	36
2.2.11. Dünya'da Ve Türkiye'de D Vitamini Durumu	39
2.2.12. D Vitamini Eksikliğinin Klinik Sonuçları	39
2.2.12.1. D Vitamini eksikliğinde enfeksiyon riski artışı	39
2.2.12.2. D Vitamini eksikliğinde artmış insülin direnci ve Diyabetes mellitus gelişimi	40
2.2.12.3. D Vitamini eksikliğinde artmış solunum yolu hastalıkları	40
2.2.12.4. D Vitamini eksikliğinin kemik gelişimi üzerinde etkisi	41
2.2.12.5. D Vitamini eksikliğinde artmış kanser riski	41
2.2.12.6. D Vitamini eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri	42
2.2.12.7. Vitamini eksikliğinin romatolojik etkileri	43
2.2.12.8. D Vitamini eksikliğinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri	43
2.2.12.9. D Vitamini eksikliğinin immün sistem üzerindeki etkileri	43
2.2.12.10. D Vitamini eksikliğinin üreme sistemi üzerindeki etkileri	43
2.2.12.11. D Vitamini eksikliğinin cilt üzerindeki etkileri	44
2.2.12.12. D Vitamini ve Hashimoto tiroiditi	44
2.2.13. D Vitamini Eksikliğinin Klinik Tanısı	45
2.2.14. Vitamin D eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi	45
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	47
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	69
8. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	83
9. TABLOLAR DİZİNİ	86
10.ŞEKİLLER DİZİNİ	87

ÖZET

Obezite, fiziksel sağlık ve psikolojik iyilik hali üzerine olumsuz etkileri olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda Avrupa ülkeleri ve ABD başta olmak üzere Türkiye’de de görülme sıklığının giderek arttığı ve ciddi boyutlara vardığı çalışmalarla gösterilmiştir. Vitamin D; kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezleri üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse (raşitizm) yol açarken, erişkinlerde ise, osteoporozu (kemik erimesi) artırmaktadır. Ayrıca, ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır. D vitamininin, sağlıklı kemik gelişiminin yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. D vitamini yağda eriyen bir vitamindir. Bu nedenle de, obez insanlarda yağ dokusunda birikerek, dolaşımdaki düzeylerinin azalabileceği düşünülmektedir. Yapılmış olan birçok çalışmada, obezlerde D vitamini düzeyinin düşük olarak görülmesi ve D vitamini eksikliği sıklığının, obezlerde normal popülasyona göre daha fazla bulunması arasında önemli bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir.

Bu tez çalışmasında; kliniğimizdeki vaka dosyaları retrospektif olarak taranarak vitamin D eksikliği tespit edilmiş ve vitamin D tedavisi verilmiş vakaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve uygulanan replasman tedavisine olan yanıtın vakaların vücut kitle indeksi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda D vitamini replasman tedavisine yanıt ile yaş, cinsiyet, fizik aktivite ve tütün kullanımı gibi faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Replasman tedavisine yanıt ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ve en iyi yanıtın normal kilolu vakalarda görüldüğü belirlenmiştir. Vücut kitle indeksi arttıkça replasman tedavisine yanıtın azaldığı tespit edilmiştir. Çalışmadaki değerlendirme süresi olan iki ayın sonunda 199 vakadan 43’ünde (%21,6) eksiklik ve yetersizliğin devam ettiği ve bu 43 vakanın 41’inin (%95,3) fazla kilolu veya obez olduğu belirlenmiştir.

D vitamini replasmanı planlanan vakalarda replasman dozu hesaplanırken vakaların obezite derecelerinin göz önüne alınması, buna göre yükleme ve idame dozlarının ayarlanmasının tedaviye yanıtı iyileştireceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Obezite, D vitamini

ABSTRACT

Comparison of Responses to Vitamin D Replacement Treatment in Normal Weight and Obese Patients

Obesity is an important problem affecting physical and mental health negatively. In recent years obesity prevalence has increased mainly in United States and Europe as well as Turkey. Vitamin D regulates calcium and phosphorus metabolism by its physiological effects on bone, bowel, kidney and parathyroid glands. Vitamin D insufficiency causes rickets in children and leads to osteoporosis in adults. Moreover it causes osteomalacia which is a painful bone disorder. In many studies it was found that vitamin D is necessary for healthy bone growth, and moreover it has positive effects preventing many cancer types, autoimmune diseases, cardiovascular diseases and infectious diseases. Vitamin D is a fat-soluble vitamin. So it accumulates in adipose tissue in obese individuals leading low levels in circulation. In many studies vitamin D level was found lower and prevalence of vitamin D insufficiency was higher in obese individuals compared to normal weight population.

In this study medical records of our outpatient clinic cases were reviewed. Patients in whom vitamin D insufficiency was determined and to whom replacement treatment was given were included to the study. The aim of the study was to evaluate the results replacement treatment and to search the relationship between obesity and answer to replacement treatment.

We found that the correlation between replacement treatment and age, gender, physical activity and smoking was not statistically significant. It was determined that the correlation between the answer to replacement and body mass index was statistically significant. As body mass index increased the answer to replacement treatment decreased. After two months of beginning replacement treatment it was found that 43 of 199 patients (21,6%) were still in vitamin D insufficiency state. 41 of these 43 patients (95,3%) were overweight or obese.

In obese patients while planning vitamin D replacement the degree of obesity must be considered. Adjusting the loading and maintenance dose according to obesity would improve response to treatment.

Keywords: Obesity, vitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şişmanlık (obezite), sağlığı bozacak düzeyde, uzun bir süre ihtiyacın üzerinde enerji alınması sonucu ve vücutta yağ dokusunun artması ile ortaya çıkmaktadır. Daha basit bir tanımla BKİ'nin (Beden Kitle İndeksi) 30kg/m²'den yüksek değerlerde olması şeklinde tanımlanmaktadır¹.

Beden kitle indeksi, kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilir². Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu sınıflandırmaya göre, BKİ'nin 25-29.9 arasında bulunması fazla kilolu olmak, 30-34.9 arasında bulunması 1.derece obezite, 35-39.9 aralığında olması 2. derece obezite, 40 ve üzerinde olması ise 3. derece (morbid) obezite olarak değerlendirilir^{3,4}.

Obezite, fiziksel sağlık ve psikolojik iyilik hali üzerine negatif etkileri olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda Avrupa ülkeleri ve ABD başta olmak üzere Türkiye'de de görülme sıklığının giderek arttığı ve ciddi boyutlara vardığı çalışmalarla gösterilmiştir^{5,6}.

Dünyadaki erişkin nüfusun 2014'te %39'unun fazla kilolu, %13'ünün obez olduğu saptanmıştır. Obezite sıklığı dünya genelinde 1980- 2014 yılları arasında iki kattan daha fazla arttığı gözlenmiştir⁷. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 (TBSA2010) istatistiklerine göre ise Türkiye'de tüm yetişkinlerde obezite görülme sıklığı %30,3 iken, fazla kilolu görülme sıklığı %34,6 olarak saptanmıştır⁷.

Obezitenin, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, metabolik sendrom, hormon bağımlı bazı kanserler ve obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) gibi çeşitli hastalıklar için risk oluşturduğu bilinmektedir. Obezitenin oluşumunda yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, sosyo-kültürel etmenler, fiziksel inaktivite ve genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Obezite sıklığını etkileyen faktörlerin belirlenmesi, olası sağlık sorunlarının çözümü ve gereken önlemlerin alınması için önem taşımaktadır⁸.

D vitamini, doğada vitamin D3 (kolekalsiferol) ve vitamin D2 (ergokalsiferol) olmak üzere iki formda bulunur. İnsanlar için ana kaynak, deride ultraviyole B ışını (UVB) etkisiyle 7-Dehidrokolesterolden sentezlenen vitamin D3'tür. Özellikle ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında gündüz saat 10.00 ile 15.00 arasında, cildin direkt güneş ışınlarına maruz kalması sonucu ciltte vitamin D3 sentezi gerçekleşir. Bunun dışında, az miktarda bazı doğal hayvansal kaynaklarla D3 formunda ve ihmal edilebilecek

kadar da bitkisel kaynaklarla D2 formunda vücuda alınabilir. Bu ekzojen kaynaklar arasında somon, uskumru gibi bazı yağlı balıklar, mantar ve yumurta sarısı sayılabilir⁹.

Vitamin D; kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezleri üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse (raşitizm) yol açarken, erişkinlerde ise, osteoporozu (kemik erimesi) artırmaktadır. Ayrıca, ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır. D vitamininin, sağlıklı kemik gelişiminin yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir¹⁰.

D vitamini eksikliği ve obezite, tüm toplumlarda sık görülmektedir. D vitamini yağda eriyen bir vitamindir. Bu nedenle de, obez insanlarda yağ dokusunda birikerek, dolaşımdaki düzeylerinin azalabileceği düşünülmektedir¹¹. Yapılmış olan birçok çalışmada, obezlerde D vitamini düzeyinin düşük olarak görülmesi ve D vitamini eksikliği sıklığının, obezlerde normal popülasyona göre daha fazla bulunması arasında önemli bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir. Obezite ile D vitamini arasında hangisinin hangisine neden olduğu konusu netleştirilememiştir¹².

Bu tez çalışmasında; kliniğimizdeki vaka dosyaları retrospektif olarak taranarak vitamin D eksikliği tespit edilmiş ve vitamin D tedavisi verilmiş vakaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve uygulanan replasman tedavisine olan yanıtın vakaların vücut ağırlığı ve/veya vücut kitle indeksi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun yanında kliniğimize D vitamini eksikliği ile başvuran vakaların mercek altına alınması ve kliniğimizde uygulanan D vitamini replasman tedavisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezitenin Tanımı

Obezite sözcüğünün kökeni Latince'de yemek yeme anlamında kullanılan obesus'tan gelmektedir. Geçmiş yıllardan yakın tarihe kadar obezite güçlü olmayı, zenginliği, güzelliği ve gösterişi ifade ederdi¹³.

Günümüzde ise obezite morbidite ve mortalitesi yüksek pek çok patolojiye yol açan, tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmektedir. Obezite modern toplumların en yaygın olarak görülen kronik fiziksel hastalığıdır¹⁴.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezitenin tanımı "yediklerimizden alınan enerjinin vücudun harcanan enerjisinden daha fazla olduğu durumda vücutta sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir" şeklinde tanımlanmaktadır⁵.

Erişkin kadınlarda vücut ağırlığının %20-25'i, erişkin erkeklerde ise %15-18'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Bu oranın kadınlarda %30, erkeklerde ise %25'un üstüne çıkması obeziteyi meydana getirmektedir¹⁵.

2.1.2. Obezitenin saptanması

Obezitenin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında kullanılan bir çok yöntem mevcuttur. Bunlar arasında en güvenilir ve yaygın olarak kullanılan BKİ ve bel çevresi ölçümüdür¹⁶.

BKİ (Beden Kitle İndeksi) (kg/m²): Dünya Sağlık Örgütü'nün obeziteyi belirlemek ve sınıflandırmak için en yaygın olarak kullandığı ölçüt BKİ'dir. Beden Kitle İndeksi (BKİ), kilogram cinsinden bireyin vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır².

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün BKİ Sınıflandırması.

BKİ(kg/m²)	DSÖ Sınıflandırması	Genel tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı, normal
25.0-29.9	Pre- obez	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez	Şişman
≥40	Morbid obez	Aşırı şişman

Bel çevresi ve bel / kalça oranı: Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda vücuttaki toplam yağ miktarından çok, yağın vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı üzerinde durulmaktadır. Karın çevresindeki yağ birikimi, kalça ve vücudun diğer bölgelerindeki yağ birikiminden daha fazla oranda hastalık risklerine sebep olur. DSÖ'ye göre erkeklerde bel çevresi 102 cm ve üzerinde ise, kadınlarda ise 88 cm ve üzerinde ise santral obezite varlığını göstermektedir. Yine DSÖ'ye göre bel/kalça oranı erkeklerde 1,0'den ve kadınlarda ise 0,85'den fazla ise obezite olarak kabul edilmektedir¹⁷.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, "normal kilolu obezite" olarak tanımlanan yeni bir kavram ortaya koyulmuştur. Normal kilolu obezite, BKİ'nin 25'in altında olmasına rağmen vücut yağ yüzdesi oranının %30'un üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Sonuç olarak, normal kilolu obezite normal BKİ ve normal vücut ağırlığı ile beraber olan fazla miktarda vücut yağı ile karakterize bir durumdur⁴.

2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite dünya çapında 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır. Hem gelişmiş ülkelerde, hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite sıklığı giderek artmaktadır. DSÖ tarafından Afrika, Asya ve Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA çalışmasında obezite prevalansında 1980-1990 yılları arasında %10-30 arasında bir artış olduğu gösterilmiştir¹⁸.

Tüm Dünya'da obezite prevalansı 1980-2008 arasında iki katına çıkmıştır. 1980'de tüm dünyada erkeklerin %5'i, kadınların ise %8'i, obez (BKİ≥30 kg/m²) iken 2008'de erkeklerin %10'u, kadınların ise %14'ü obez olarak saptanmıştır. 2008'de 20

yaş üzeri yaklaşık olarak 205 milyon erkeğin ve 297 milyon kadının obez olduğu tespit edilmiştir. Bu rakamlar ise dünya çapında yarım milyardan fazla yetişkinin obez olduğunu göstermektedir¹⁹.

Türkiye’de de obezite prevalansı tüm dünyada olduğu gibi giderek artmaktadır. 24.788 kişinin tarandığı Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP) çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde erkeklerde %13, kadınlarda %30, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı olduğu belirlenmiştir. Yaş dağılımına göre incelendiğinde prevalansın 30’lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında zirve yaptığı tespit edilmiştir. Obezite prevalansı kentsel alanda %23,8 iken, kırsal alanda %19,6 olarak tespit edilmiştir. Türkiye’ye bölgesel olarak bakıldığında ise Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha az obezite sıklığına rastlanmıştır²⁰.

TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda 1998’de %22,3 olan obezite prevalansının %40 artarak 2010’da %31,2’ye ulaştığı görülmüştür. Erkeklerde obezite prevalansı %27, kadınlarda ise %44 olarak saptanmış ve son 12 yılda prevalansın erkeklerde %107, kadınlarda ise %34 oranında arttığı yapılan çalışma sonucunda gösterilmiştir²¹.

2.1.4. Obezite Etiyolojisi

Obezitenin kompleks ve multifaktöriyel bir etiolojisi vardır²². Temelde, alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olduğu durumlarda, harcanamayan enerji vücutta yağ olarak depolanır ve obezite oluşumuna neden olur. Fiziksel aktivite azlığı, yanlış ve aşırı beslenme en önemli obezite etkenleri olarak kabul görmektedir²³.

Konuyla ilgili bugüne kadar yapılan araştırmalar yaş, cinsiyet, genetik ve biyolojik etmenlerin yanında, kişilerin medeni durumu, sosyoekonomik düzeyi, eğitim düzeyi ve beslenme alışkanlıklarının da obezite gelişmesinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Fiziksel aktivite azlığı ve aşırı beslenme en önemli etkenlerdir. Ayrıca, fizyolojik, biyokimyasal, sosyokültürel, genetik, çevresel, nörolojik ve psikolojik pek çok faktörün birbiriyle etkileşimi obezite oluşumuna katkı sunmaktadır²⁴.

2.1.4.1. Fiziksel Aktivite

Gün içerisinde işlerinde, oturarak sedanter bir iş ortamında çalışan kişilerde obeziteye eğilim daha fazla görülmekte iken, ayakta aktif olarak çalışan kişilerde

obeziteye daha az rastlanıldığı görülmektedir. Yemek miktarının her iki grupta aynı olmasına rağmen, obezite sıklığının farklı olması fiziksel aktivitenin kilo alımı üzerine etkisini göstermektedir²⁵.

Günümüzde İnsanların çalışma ortamlarının teknolojinin giderek artması ile birlikte daha hareketsiz bir hale gelmesi obezite sıklığı üzerinde etkili bir faktördür. İnsanlar televizyon, cep telefonu, internet kullanımının yaygınlaşması, bilgisayar oyunları gibi gün içerisinde enerji harcanmasının daha az olduğu aktiviteler ile boş zamanlarını değerlendirmektedir²⁶.

Fiziksel aktivitenin azlığı, obezitenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır²⁷. Günlük harcanan enerjinin azalması ve hareketsiz bir yaşam tarzı ile birlikte fazladan alınan kalori vücuttaki yağ depolarının artmasına sebep olmaktadır²⁸.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 7 coğrafik bölgeden seçilen 7 ilde 30 yaş üstü 15.468 bireyde yapılan "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" çalışmasında kişilerin fiziksel aktivite durumları sorulmuş ve yalnızca %3,5'inin düzenli, yani haftada en az 3 gün ve 30 dakika orta şiddette fiziksel aktivite yaptıkları bildirilmiştir²⁹.

2.1.4.2. Sosyo-Ekonomik Düzey

Obezite hem gelişmiş ülkeler hem de az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkeler içerisinde giderek artış göstermektedir. Az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde, karbonhidrattan zengin besinlerin fazla miktarda tüketimi, halkın doyma isteğini tatmin etmeye bağlı olarak öğün atlanması ve bazı öğünlerde aşırı besin tüketilmesi, yani düzensiz beslenme nedenlerinden dolayı obezite ortaya çıkmakta iken, gelişmiş ülkelerde ise, sağlıklı beslenme alışkanlığının yeterince benimsenmediği düşük sosyoekonomik gruplarda, hatalı beslenmenin yanısıra teknolojinin gelişmesi ile birlikte birçok işin makinelerle yapılabilir oluşu sonucunda oluşan fiziksel aktivite azlığı obezitenin oluşumunda önemli bir role sahiptir³⁰.

Sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocukları dengesiz beslenmeye bağlı olarak kilo almakta iken, sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocuklarının obeziteye yatkınlıkları aşırı beslenmeye bağlı olarak gerçekleşmektedir. Dengeli beslenme alışkanlığı kazanmamış özellikle okul

çağındaki çocuklar ve gençlerin yağ ve şeker içeriği yüksek, hazır gıda (fast-food) gıdalarla beslenmeye eğilimleri erişkinlere göre daha fazla olmaktadır³¹.

2.1.4.3. Cinsiyet

Küresel ölçekte yapılan araştırmalarda fazla kiloluluk ve obezite oranının kadın ve erkeklerde farklı düzeylerde olduğu gözlemlenmiştir. Obezitenin kadın ve erkeklerde farklı düzeylerde çıkması, obezite gelişiminde cinsiyet faktörünün önemini ortaya çıkarmaktadır³². Yapılan araştırmalarda kadınlarda obezitenin ve aşırı kilonun gebelik, evlilik, multiparite ve menapoz dönemleri, fiziksel ve metabolik değişikliklerden dolayı daha sık olduğu ortaya çıkarılmıştır³³.

TÜİK'in 2012 yılında yapılan araştırmasının sonuçları incelendiğinde kadınlarda obezite sıklığının erkeklerden fazla olduğu fakat fazla kiloluluk sıklığının ise erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu belirlenmiştir. Kadınlarda obezite oranı %20,9 fazla kiloluluk oranı %30,4 iken erkeklerde ise obezite oranı %13,7 fazla kiloluluk oranı ise %39,0 olarak saptanmıştır³⁴.

2.1.4.4. Yaş

İnsan vücudundaki yağ yüzdesi yaş ile beraber artış göstermektedir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda obezite oranı yaş ile birlikte artış görülmektedir. Yaş ile birlikte yükselen bu oran kadınlarda erkeklere göre daha fazla olarak tespit edilmiştir³⁵.

2010 yılında, dünya üzerinde 5 yaş altındaki obez çocukların sayısının 42 milyondan fazla olduğu düşünülmektedir. Bu çocuklarında yaklaşık olarak 35 milyonu gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır³⁶. Türkiye'ye bakacak olursak, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)-2010 ön çalışma raporunda 0-5 yaşta fazla kilolu ve şişman olanlar %26,4, 6-18 yaşta ise fazla kilolu ve şişman olanlar %22,5 olarak tespit edilmiştir⁷.

Yaş ilerledikçe hem fiziksel aktivite azalması hem de bazal metabolizma hızının yavaşlaması enerji dengesini negatif yönde etkilemektedir. Sonuç olarak yaş ile vücut ağırlığının artması arasında korele bir ilişki mevcuttur³⁷.

2.1.4.5. Genetik

Aşırı kilo veya obezite üzerine yapılan genetik araştırmalarda, iştah, vücudun enerji kullanımı, yağ hücre sayısı ve büyüklüğü, yağın bedenin belirli bölümlerine dağılımının genlerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir³⁸.

Obeziteye, genetik faktörünün katkısını göstermek için yapılan ikiz ve evlat edinilmiş çocuklarla gerçekleştirilen çalışmalarda, evlat edinilmiş çocuklarda %10-30, çekirdek ailede obezite geçişinin %30-50, , ikizlerde ise %50-80 aralığında olduğu belirlenmiştir. Obezite gelişmesinde en önemli faktörlerden birisi ebeveynlerin obez olmasıdır. Her iki ebeveyni de obez olmayanlarda %7, ebeveynlerden birisi obez olanlarda %40, her iki ebeveyni de obez olan çocuklarda ise obezite görülme olasılığı %80 olarak tespit saptanmıştır³⁹.

Obezitenin genetik yönü ile ilgili çalışan bazı çalışmalar sadece diyabete eğilimi değil, aynı zamanda şişmanlamaya yatkınlığı da neden olduğu sanılan bir geni (OB geni) tanımlamıştır. Bu araştırmada tanımlanan genin bulunduğu farelerin, fazla miktarda yemelerine rağmen doymadıkları, şişmanlıkla ve yüksek yağ içerikli diyetle yakından ilişkili olan tip 2 diyabetin semptomlarını göstererek kilo aldıkları tespit edilmiştir. Bu araştırmaların ışığında insanlarda da aynı gen mevcut ise yalnız diyabet için değil, obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar için de iyi bir hedef oluşturacağı düşünülebilir⁴⁰.

Beden kitle indeksi temel alınarak yapılan araştırmalarda, ayrı yumurta ikizlerinin, aynı yumurta ikizlerinin veya ayrı ayrı büyütülmüş olan aynı yumurta ikizlerinin BKİ varyasyonu ele alındığında, %70 oranında benzerlik göstererek yüksek kalıtım etkisi oluşturdukları tespit edilmiştir. Aile çalışmalarında ise genellikle ikiz ve evlat edinilmiş çocuklarla yapılan çalışmalar arasında orta düzeyde bir kalıtım etkisi görülmektedir. Bazı çalışmalarda ise, BKİ için kalıtılabilirlik düzeyi %25-40 arası bir oranda olduğu görülmüştür⁴¹.

2.1.4.6. Çevresel faktörler

Bugünkü çevremiz oldukça ucuz, çok lezzetli, enerji yüklü ve limitsiz olarak kolaylıkla elde edilebilen besinlerle doludur. Buna düşük fiziksel aktiviteli yaşam stili de eklenmiştir. Bu çevresel şartlar yüksek enerji alımına ve düşük enerji kullanımına sebep olur. Bu koşullar altında obezite kolaylıkla oluşur. Endüstrileşmiş ülkelerde,

eğitim ve gelir d¼zeyi d¼ř¼k ¼lkelere g¼re obezite sıklığı y¼ksektir. Evlilik sonrası d¼nemde de evlilik ¼ncesine oranla obezite sıklığında artış g¼zlenmiřtir¹⁵.

2.1.4.7. Endokrin fakt¼rler

Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birliktelik g¼sterenler Cushing sendromu, hipotiroidi, PCOS (Polikistik Over Sendromu) ve GH (B¼y¼me Hormonu) eksikliğidir. Hipotalamik obezite çok nadir olarak g¼r¼lmektedir. Cushing sendromu olan vakaların yaklaşık yarısı hekime santral obezite nedeniyle başvurmaktadır. Hipotiroidide ise semptomlar çok silik olabilmektedir. Cushing sendromu santral obezite ile karakterizedir. Hiperins¼linizmi Ins¼linoma vakalarında muhtemel hiperfajinin stim¼lasyonu ile metabolik etki sonunda obezite oluşmaktadır. Obezitede açlık plazma ins¼lini artırmıştır ve oral glukoza karşı aşırı ins¼lin yanıtı vardır. Ayrıca hepatik ins¼lin ekstrasyonunun azalmış olması da periferik ins¼lin seviyesini artırmaktadır. Gerek ins¼lin resept¼r¼ gerekse post resept¼r kademelerdeki defekt sonucunda ins¼lin duyarlılığı da azalmaktadır. Hiperins¼linemi ve ins¼lin rezistansında ins¼lin duyarlı subkutan adipozitlerde lipoliz inhibe olmakta ve visseral adipozitlerden kaynaklanan serbest yağ asidinin (SYA) seviyesi artmaktadır. Portal SYA artışı ile karaciğere aşırı SYA gelmesi de ins¼lin direncini daha da arttırmaktadır. Ayrıca ins¼linin seks hormonu bağlayıcı globulin sekresyonunu inhibe edip serbest testosteronu arttırması ve overlerden de androjen yapımını uyarması da ¼nemlidir. Ins¼lin rezistansında adipozitlerdeki lipolizin inhibisyonu sonunda obezite meydana gelmektedir. Hipotiroidizmde katabolizma azalmıştır. Ayrıca Klinefelter, Turner sendromları ve erkek hipogonadizmde de obezite g¼r¼lebilmektedir. Obezitede periferde glukokortikoid resept¼rleri artmıştır. Kortizol, ins¼linin adipoz h¼crelerdeki antilipolitik etkisini inhibe eder. Adrenokortikal fonksiyonlardaki hızlanma ve periferik klirens artışı adrenal androjen yapımının artışı ile sonuçlanırken, DHEA (dehidroepiandrosterone) yapımın artışı ¼zellikle abdominal visseral adipoziteyi arttırmaktadır. Kadınlarda estradiol, androjen resept¼r yoğunluğunu azaltıp adipozitleri androjenlerin etkisinden korurken, postmenapozal d¼nemde bu etkinin kaybedilmesi ile santral obezite oluşmaktadır. GH eksikliği olan çocuklarda abdominal yağ depolanması vardır. GH eksikliği veya duyarsızlığı ile uyarılara karşı GH yanıtı da azalmıştır. Obezitede GH sekresyonunun değişmesi bağlayıcı proteinlerdeki ve IGF-1 (Ins¼lin Benzeri B¼y¼me Fakt¼r¼) deki değişiklikler nedeniyle

olmaktadır. IGF 1; GH ve insülin; preadipozitlerin adipozitlere dönüşmesinde rol almaktadır^{42,15,43}.

2.1.4.8. Davranışsal faktörler

Aşırı yemek yeme ve kötü beslenme: Diyet bilgisinde eksiklik, genetik ve psikolojik nedenler yeme davranışında bozukluklara neden olmaktadır. Obez bireylerin büyük bir bölümü neden ne olursa olsun fazla yemekte veya kötü beslenmektedir. Özellikle diyetle yağ alımının artmasının obezite ile birlikte olduğuna dikkat çekilmiştir. Zira yağ içeriği yüksek gıdaların daha lezzetli olması aşırı tüketime neden olmaktadır. Yeme davranış bozuklukları da aşırı ve dengesiz beslenme nedeniyle obeziteye neden olur. Sık rastlanılan yeme davranış bozuklukları aşağıda anlatılmıştır:

Gece yeme sendromu: Birey enerjisinin % 25-50'sini gece ile ertesi sabah arasında tüketir. Obezlerde bozulmuş yemenin en sık rastlanan sebebidir.

Kafeterya diyet: Genellikle yağ içeriği yüksek (ketçap, mayonez vb) yiyecekler alınır. Son yıllarda yaşam biçimi fast-food yeme tarzını arttırmıştır.

Sosyal yiycilik: Görevi gereği sık toplantı yemeklerine katılanların fazla alkol ve yağ içeriği yüksek mezeler tüketmesi sonucu obezite gelişebilir.

Aşırı yeme bozukluğu: Psikolojik nedenlerle kişide kontrolsüz yemek yeme isteği vardır.

Atıştırma: Gün boyunca ana öğünler dışında sık sık bir şeyler yenilmektedir.

Sigara bırakılması: Çalışmaların çoğu hem erkek, hem de kadınlarda sigara bırakılması sonucu kilo artışının olduğunu desteklemektedir.

Alkol tüketimi: Kesin kanıt olmamasına karşın orta ve aşırı alkol alımı ile kilo artışı arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir.

Aktivite azlığı: Fiziksel aktivite azalmasının obezite gelişiminde önemi büyüktür. Ağır işte çalışanlar arasında obez kimselere az rastlanmasına karşılık, oturarak iş yapan kişilerde obezitenin daha sık görülmesi, fiziksel hareketlerin enerji alımı ve vücut ağırlığı üzerindeki etkisini açıkça göstermektedir. Aerobik egzersizler enerji harcanmasını arttırarak, direnç egzersizler ise kas kitlesini arttırarak istirahatte metabolizma hızını arttırarak obeziteye engel olmaktadır¹⁵.

2.1.4.9. Obeziteye neden olan ilaçlar

Kilo artışı birçok ilacın kullanımı sırasında yaygın olarak görülen fakat genellikle dikkat edilmeyen önemli bir yan etkidir. Oysa tedavi sırasında artan kilo tedaviye uyumu zorlaştırabilir. Bu tedavilerin birçoğu iştah merkezindeki nörotransmitterleri etkilerken bir kısmı da enerji kaybında azalmaya neden olarak obeziteye neden olurlar. Antipsikotikler, antidepresanlar(trisiklik antidepresanlar, lityum, MAO inhibitörleri), antikönvülzanlar(valproat, karbamezepin), antimigren ve antihistaminikler(kriptohseptadin, flunarizin, pizotifen), antidiabetik ilaçlar(insülin, sülfanilüre grubu, glitazonlar), glukokortikoidler, β -blokerler(propranolol), seks hormonları(yüksek doz östrojen, megestrol asetat, tamoksifen) bazı antineoplastik ajanlar obeziteye neden olması yönünden en sık karşımıza çıkan ilaçlardır¹⁵.

2.1.5. Obezite ile ilişkili Hastalıklar

Obezite, morbidite ve mortalitede ciddi bir artışa neden olmaktadır. Obezite prevalansının artması beraberinde obeziteye bağlı hastalıkların da sıklığının artmasına neden olmaktadır^{44,45}.

Tablo 2. Obezite ile ilişkili hastalıklar⁴⁵.

Kardiyovasküler sistem hastalıkları	Serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon (HT)
Metabolik-hormonal komplikasyonlar	Metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve tromboembolik hastalık
Solunum sistemi hastalıkları	Obezite-hipoventilasyon sendromu (OHS), uyku apnesi, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)
Kanser	Meme, kolon, safra kesesi, prostat, serviks, endometrium ve over kanserleri
Cilt hastalıkları	-
Polikistik Over Sendromu	-
Psiko-sosyal komplikasyonlar	-
Sindirim Sistemi Hastalıkları	Safra kesesi, karaciğer ve gastroözofajiyal reflü hastalığı
Obezitenin mekanik komplikasyonları	Osteoartrit, artmış karın içi basıncı ve herni
D Vitamini eksikliği	-

2.1.5.1. Obezite ve kardiyovasküler sistem hastalıkları

Obezite major bir halk sağlığı problemi olup prevalansı tüm dünyada artış göstermektedir. Obezite ile ilişkili kardiyovasküler bozukluklar sıralanacak olursa; sol ventrikülün sistolik ve diastolik fonksiyonlarında bozulma, restriktif kardiyomiopati, venöz yetmezlik, venöz tromboembolizm, endotel disfonksiyonu, sistemik hipertansiyon, pulmoner HT, inme, kalp yetmezliği, aritmi şeklinde sıralanabilir. Pek çok çalışma ile gösterilmiştir ki obezite koroner arter hastalığı ile de bağımsız olarak ilişkilidir. Koroner arter hastalığı olanlarda VKİ ile mortalite oranları arasında doğru orantılı ilişki bulunmaktadır. Obez hastalarda kilo kaybı, obezite ile ilişkili koroner kalp hastalığı için birçok risk faktörünü düzeltebilir veya önleyebilir. Kilo kaybı ve insülin duyarlılığının düzeltilmesi ile risk faktörlerinin azalması, kardiyovasküler hastalık gelişimini azaltacaktır. Obeziteyle, HT ve kalp hastalığı riski artmaktadır. Dolaşan kan hacminin artması, artmış vazokonstriksiyon ve kalp atım hacmindeki artış obezitede HT gelişiminde rol oynamaktadır. Serbest yağ asitlerinin vazokonstriksiyonu arttırdığı ve nitrik okside bağlı damar gevşemesini azalttığı yine bazı çalışmalarda artmış sempatik aktivitenin bu duruma katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Hiper insülinemiye bağlı olarak böbrek sodyum emiliminin artması da obez kişilerde kan basıncını yükselmesine yol açmaktadır. Kilolu kişilerde HT varlığında ventrikül duvar kalınlığı, kalp boşluklarının hacmi ve bunun sonucunda kalp yetmezliği riski artmaktadır^{44,45}.

2008 yılı Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre tüm dünyada ölen 57 milyon kişinin 7,3 milyonunun Koroner Kalp Hastalığı (KKH) nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TİK) 2011 verileri incelendiğinde ülkemiz için de en sık rastlanılan ölüm nedenlerinin başında her iki cinsiyet için de yine kalp damar hastalıklarının geldiği bildirilmektedir. Bu nedenle kalp kadar kalbe kan taşıyan damarın da sağlığı önemlidir. Bu konuda kolesterol taşınımı vücut için önemlidir. Bilindiği gibi kolesterol vücutta yağ olarak muamele gören sterol ailesine ait bir maddedir ve kanda lipoproteinlerle taşınmaktadır. Bu kolesteroler HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol, LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol ve VLDL (Çok düşük dansiteli Lipoprotein) kolesterol fraksiyonlarıdır. Ayrıca total kolesterol ve trigliseridler obez kişilerde kalp, damar hastalıklarının oluşumuna neden olan önemli moleküller olarak değerlendirilmektedir. Bunun sebebi obez olan kişilerde çeşitli lipid bozuklukları meydana gelmesidir. HDL kolesterol düzeyinde düşme ve LDL kolesterol değerinde yükselme bunun en tipik özelliğidir. Oysa Medline / PubMed portalında

kolesterol seviyeleri hakkında yayınlanmış olan yaklaşık 3600 bilimsel araştırma ve rapordan elde edilen bulgulara göre sağlıklı bir insan için toplam kolesterol değerinin üst sınırının 200 mg / dL ve LDL kolesterol değerinin ise 100 mg / dL'den düşük olması gerektiği ortaya konulmuştur. Ayrıca sağlıklı bir vücut için trigliserid değerinin 150 mg / dL'den az ve HDL kolesterol değerinin yaklaşık 40 mg / dL'den fazla olması gerektiği bildirilmektedir. Ancak obez bireylerde lipid anormallikleriyle birlikte koroner kalp hastalığı gelişme riskini artmaktadır. Örneğin; yeni doğan bebeğin kalp damarından alınan kesite bakıldığında; damar boşluğunun (lümen) temiz ve açık görülmesi, damar duvarının iç çeperinde oksitlenmiş düşük dansiteli lipoproteinlerin birikimi ve parçacıklarının olmaması gereklidir. Ancak kalpteki kan damarları gençlik dönemlerinden itibaren yanlış beslenme alışkanlıkları, obezite ve yağlı gıdalarla beslenme sonucu yağlanmaya başlamakta ve biriken yağ, kalp damarlarının çeperlerinde plak oluşumuna yani damarların daralmasına (arteroskleroz), kalp damar hastalıklarının oluşmasına sebep olmaktadır⁴⁶.

2.1.5.2. Obezite ve metabolik-hormonal komplikasyonlar

Glukoz ve insülin metabolizma bozukluğu, obezite ve özellikle de abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birkaç kardiyovasküler risk faktörü birleşimi 1988'den beri bilinen "Sendrom X" kavramını oluşturmuştur. Reaven'a göre insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi metabolik sendromu oluşturan kriterlerin altında yatan en önemli mekanizmadır ve Sendrom X'de kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür. Zaman içinde bu sendroma örneğin metabolik sendrom, öldürücü dördü, plurimetabolik sendrom, insülin rezistans sendromu, dismetabolik sendrom gibi çeşitli isimler verilmiştir (Isomaa, 2003). Metabolik sendrom insülin rezistansı visseral obezite, aterojenik dislipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperkoagülabilité ile ilişkilidir. Metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı kriterlerinden en az üçünün bir arada bulunması yeterlidir. Ülkemizde metabolik sendromun en sık rastlanan şekli hipertansiyon ve HDL düşüklüğüdür. Metabolik sendromun görülme sıklığı; erkeklerde 40-49 yaş grubunda % 44, kadınlarda ise 60-69 yaş grubunda % 56 dır^{47,48}.

Dislipidemi, abdominal obezite, yüksek kan basıncı, prediyabet ve serum HDL düzeylerindeki düşüklük metabolik sendromun önemli bileşenleridir. Bunlar

arasında hiperkolesterolemi, açlık ve tokluk trigliserid düzeyleri yüksekliği, HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü ve apolipoprotein B düzeyi yüksekliği sayılabilir. Ağırılıkta meydana gelen her % 10'luk artışın kan kolesterol düzeyini 10-15 mg / dL arttırmaktadır. Obez bireylerin hiperkolesterolemi riskleri normal kişilerle karşılaştırıldığında riskin 20-75 yaş grubunda 1.5 kat, 20-45 yaş grubunda 2 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir⁴⁷.

Obezite endokrin sistemde çok sayıda etkilere sahiptir. Kas ve karaciğerde insülin direncine neden olur ve insülin salınımında artışa yol açar. Bu sürece yağ dokusundan salınan bazı adiposit ürünleri de katkıda bulunur. İnsülin direnci hiperinsülinemi ile kompanse edilemediğinde glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet gelişir. İnsanlarda insülin, adipositlerde leptin üretimini uyarır. Yakın zamanlardaki çalışmalar insülin direnci ve leptin arasında karmaşık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Leptin, yağ hücreleri tarafından üretilen ve vücut ağırlığının kontrolünde anahtar bir rol oynadığı düşünülen hormondur. Leptin'in keşfi şişman bireylerin ümitlerini artırmıştır. Leptin beslenmeyi inhibe eder, termogenezi uyarır, hedef organlardaki farklı reseptörler aracılığı ile besin alımını ve enerji metabolizmasını kontrol ederek vücut ağırlığını azaltır. Leptinin insülin duyarlılığını artırdığı ve glukoz metabolizmasını düzelttiği gösterilmiştir. Ağırlık kaybı insülin duyarlılığını arttırarak insülin direncinin iyileşmesine yardımcı olur^{49,50,51}.

Obezite dünya çapında yaygın, pekçok insanı etkileyen, kronik ve tekrarlayıcı bir hastalık olup tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ile hipertansiyon gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite derecesi, süresi ve vücut yağ dağılımı (santral tip yağ dağılımı) ile tip 2 diyabet ve hipertansiyon gelişme riski arasında doğru orantıda ilişki olduğu belirtilmiştir. Vücut kitle indeksi normal olanlarda diyabet riski çok düşükken VKİ arttıkça riskin yükseldiği ve 35 kg / m² ve üzerinde olanlarda risk 40 misli arttırdığı iddia edilmiştir. Tip 2 diyabetli olguların % 85'i kilolu ya da obez olduğu ve insülin düzeyi obezitenin şiddeti ve süresi ile paralellik gösterdiği söylenmiştir. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direnci varlığı ileri yaşlarda Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini arttırmaktadır^{52,53}.

Hipertansiyona neden olan en önemli risk faktörlerinden birisi obezitedir. Obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda VKİ değeri 27 kg / m²'nin üzerinde olan aşırı kilolu bireylerin hipertansiyon risklerinin, aşırı kilolu

olmayan bireylerden üç kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Beden ağırlığı olması gerekenin % 20 üzerinde olanlarda hipertansiyon sıklığı normal ağırlıktakilerin 2 katıdır. Özellikle bel / kalça oranı kan basıncı ile önemli korelasyon göstermektedir. Obez bireylerde ağırlıktaki % 5-10 düzeyindeki azalma kan basıncında belirgin düşüş sağlamaktadır. Zayıflamanın kan basıncı üzerine etkisi bir tansiyon ilacının etkisine yakındır. Ağırlık kaybının kan basıncı üzerine olan düşürücü etkisi büyük oranda kan hacmini ve kalbin ön yükünü azaltmak gibi hemodinamik etkileri üzerinden gerçekleşmektedir⁵¹.

2.1.5.3. Obezite ve solunum sistemi hastalıkları

Obezitenin solunum sistemi üzerine etkisi basit obezite ve OHS'de (Obezite hipoventilasyon sendromu) farklılık gösterir. Basit obezite klinik bulgu verecek patolojik değişikliklere yol açmamış obeziteyi ifade eder. OHS, obezlerin % 10'unda karşımıza çıkar ve hiperkapni (kanda aşırı karbondioksit bulunması) ile karakterizedir. Sıklıkla tabloya obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) eklenir. Basit obezitede ise olgular normokapniktir ve nadiren OSAS eklenir. "Neden bazı obezlerde alveoler hipoventilasyon gelişiyor da diğerlerinde gelişmiyor?" sorusuna bugün hala kesin bir cevap bulunamamıştır. OHS patogenezinde solunum sistemi mekaniğinin, solunum merkezinin, solunum kas yorgunluğunun ve daha pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. OHS patogenezinin, hem basit obezitenin hem de OHS'nin solunum sistemi üzerindeki etkilerini açıklayarak irdelemek daha uygun olacaktır⁵⁴.

Obezite ile astımın sebep sonuç ilişkisini açıklayabilecek çalışmalar az sayıda olmasına rağmen bazı spesifik mekanizmalar açıklanmıştır. Obezite, astım fenotipini direkt mekanik etkilerle, immun cevapları arttırarak, genetik mekanizmalarla ve hormonlar aracılığı ile etkilemektedir. Obez kişilerde akciğerde tidal solunum hareketleri azalmıştır, fonksiyonel reziduel kapasite karın içi yağlarının diyafram kasını yukarı kaldırması nedeni ile düşüktür⁵⁵.

Obezite, Obstrüktif uyku apne sendromu için önemli bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar, OSAS ile obezite arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur. OSAS prevalansı obez hastalarda % 30 ve morbid obezlerde % 50-98 arasındadır. Bu ilişkinin nedenleri arasında, obezitenin üst solunum yolunda yaptığı yapısal değişikliklerin rolü olduğu düşünülmektedir. OSAS olgularının yaklaşık % 60-90'ı obezdir ve obezite, OSAS gelişimi için, geri dönüşümü olan tek risk

faktörüdür. Bazı araştırmacılar, VKİ ≥ 30 kg / m²'yi OSAS için risk faktörü kabul etmektedirler. Genel populusyona göre, morbid obez hastalar arasında OSAS insidansı 12-30 kez daha yüksektir. Birçok çalışma, kilo alma ile OSAS'ın kötüleştiğini, verme ile de düzeldiğini göstermektedir. OSAS gelişiminde, kilo artışı yanında vücut bölgesel yağ dağılımı da önemli rol oynar. Santral (visseral) obezite, diğer obezite formlarına göre, OSAS ile daha sık ilişkilidir. Periferik dokulardan ziyade, karın ve boyun bölgesine yağ birikiminin büyük önemi vardır. OSAS'ı olan hastaların boyunları daha kalındır. Boyun çevresi ölçümü VKİ ve diğer obezite indekslerine göre apne indeksiyle daha iyi korelasyon gösterir. Bu gözlem birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Boyun çevresi ölçümünün artması OSAS'lı hastaların en önemli fiziksel özelliği olarak kabul edilmektedir⁵⁶.

2.1.5.4. Obezite ve kanser

Adipoz doku sadece yağ depolayan adipositlerin oluşturduğu bir depo olmayıp aynı zamanda salgıladığı hormonlar ile çok sayıda fizyolojik süreci etkileyen aktif bir dokudur. Obez bireylerde kanser sıklığının fazla görölmesi ya da bir diğer deyişle zayıf bireylerin obez bireylere göre kansere daha az yakalandığının belirlenmesi obezite ve kanser arasında bir ilişki olduğunu akla getirmektedir. Yapılan moleküler çalışmalar obezite oluşumunda rol oynayan adipoz doku hormonları ve adipokinlerin çoğu zaman hücre içi sinyal yolaklarını doğrudan ya da aracı moleküller ile etkileyebildiğini göstermiştir. Etkilenen sinyal yolakları ise hücre döngüsünü düzenleyen onkogen ya da tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini düzenlemektedir. Ayrıca birçok araştırmada obezitenin erkeklerde özefagus, kolon, böbrek, tiroid, karaciğer ve prostat kanseri, kadınlarda endometrium, özefagus, böbrek, over, safra kesesi, postmenapozal meme, pankreas ve tiroid kanseri ile ilişkili olduğu saptanmış olup bu nedenle obeziteyi önlemeye yönelik çabalar arttığı takdirde, kilo kontrolünün sağlanması ile kanser sıklığı da azalacağı iddia edilmektedir. Ayrıca birçok insanın kilo verme konusundaki başarısızlığının sebepleri de daha ciddi tartışılmış olacaktır^{57,58}.

2.1.5.5. Obezite ve cilt hastalıkları

Obezite, deri fizyolojisini, derinin bariyer fonksiyonunu, sebum (yağ bezlerinin meydana getirdiği salgı) üretimini, ter bezi fonksiyonunu, lenfatikleri, kollajen yapısını, yara iyileşmesini, subkutan yağ dokusu yapısını etkiler. Obezite birçok sisteme

olduğu gibi deri üzerinde de olumsuz etkileri olabilen önemli bir halk sağlığı problemidir. Obezite ile ilişkili dermatozların önlenmesi bakımından kişilerin aşırı kilo alımından sakınması önerilmelidir. Obez hastalarda izlenen deri bulguları başka bir sistemik hastalığın göstergesi olabileceği gibi obezite ile direkt ilişkili de olabilir. Hastaların kilo verme açısından cesaretlendirilmesi bu dermatozların tedavisinde yarar sađlayabilir⁵⁹.

Obez bireylerin derilerinde kontrol gruplarına oranla daha yüksek oranda transepidermal (deriden su buharlaşması) su kaybının olduğu, morbid obezlerin daha kuru deriye sahip oldukları ve deri bariyer tamirinin bozuk olduğu bildirilmiştir. Obez hastalarda androjen, insülin, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü seviyeleri sıklıkla yüksektir ve bu faktörlerin sebese bezleri aktive ettikleri ve akneyi şiddetlendirdikleri gösterilmiştir. Obezite lenfatik akımı engelleyerek subkutan yağ dokusunda proteinden zengin bir lenfatik sıvı birikimine neden olur. Lenfödem dokuda dilatasyona ve doku oksijenasyonunda azalmaya, ileri dönemlerde azalmış oksijen basıncı ile kronik inflamasyon ve fibrozise neden olur. Hayvan çalışmalarında obezitenin kollajen yapı ve fonksiyonlarını değiştirerek yara iyileşmesini bozduğu gösterilmiştir. Obezlerde gelişen leptin direnci bozulmuş yara iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Obezite mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna neden olarak mikroanjyopati ve hipertansiyon oluşumuna katkı sağlamaktadır^{60,61}.

2.1.5.6. Obezite ve polikistik over sendromu

Obezitede doğurganlık negatif şekilde etkilenebilir. Kadınlarda obezitenin erken dönemde ortaya çıkması mens düzensizliklerine, kronik oligo-anovülasyona ve erişkin yaşta infertiliteye yol açar. Anovulasyon ve polikistik over olan kadınlarda obezite sıklığı % 35-60 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda obezite düşük riskini arttırabilir ve vücut kütle indeksi 30 kg / m²'yi aştığında yardımcı üreme teknolojileri ile elde edilen gebeliğin sonuçlarını çok olumsuz etkiler. Bu birliktelikte bahsedilen temel faktörler insülin fazlalığı ve insülin direnci olabilir. Artmış insülin seviyeleri de over stromasında androjen üretiminin teşvik edilmesiyle ilişkilidir. Obezitenin bu istenmeyen etkileri polikistik over sendromunda özđün olarak belirgindir. Obezitenin bu istenmeyen etkileri polikistik over sendromunda daha da belirgindir. PCOS'lu kadınların % 35-60'ı obezdir ve VKİ normal PCOS'lu kadınlarda da abdominal obezite daha fazladır. Hiperandrojenemi ve insülin rezistansı genellikle bu tip obezite ile bağlantılıdır. PCOS'lu kadınlarda insülin direnci, oligo amenore, hiperandrojenemi,

diyabet ve infertilite sık görülen metabolik komplikasyonlardandır. Erkeklerde obeziteye düşük testosteron düzeyleri eşlik eder. Masif şekilde obez olan bireylerde, ağır hipotestosteronemiye eşlik eden spermatogenez azalması infertiliteyi destekleyebilir. Ek olarak, ereksiyon işlev bozukluğunun sıklığı vücut kütle indeksi artışıyla birlikte yükselmektedir^{62,63,64}.

2.1.5.7. Obezite ve psiko-sosyal komplikasyonlar

Obezite ve psikopatoloji ilişkisi çok araştırılmış olsa da bu konu yeterince anlaşılmış değildir. Şişmanlık, bireylerde psikolojik sorunlar yaratmaktadır. Özellikle genç bireyler dış görünüşlerindeki bozukluk nedeniyle utanç duymakta ve bunun sonucu kendilerini suçlama ve herkes tarafından gülünç buldukları düşüncesine saplanmaktadır. Bu nedenle bireylerde çeşitli psikolojik bozukluklar oluşur ve bazı hallerde hastalarda nevrozis gelişir. Şişmanların birçoğunda da huzursuz uyumalar tespit edilmiştir. Ayrıca obezite ve psikopatoloji ilişkisini inceleyen araştırmalarda, obez bireylerde depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları özellikle posttravmatik stress bozukluğu, sigara bağımlılığı ve yeme bozukluklarının sık görüldüğü bildirilmiştir. Özdel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez kadınlarda psikopatolojinin, özellikle depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar obezite nedeniyle tedavi arayışında olan kadınlarda mutlaka psikiyatrik değerlendirmenin yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu bireylere psikiyatrik tedavi ve destek verilmesi obezite tedavisine de katkı sağlayacaktır^{65,66}.

2.1.5.8. Obezite ve sindirim sistemi hastalıkları

Yapılan çalışmalarda obezitenin safra kesesi, karaciğer ve gastroözofajiyal reflü hastalığına sebep olduğunu bildirilmiştir. Az rastlanan bir hastalık olan Gut hastalığı da şişman bireylerde daha sık görülür. Hemen hemen tüm araştırmalarda obezlerde safra taşı sıklığında artış gösterilmiştir. Obezlerde yüksek kolelitiazis riski, artmış kolesterol üretimine bağlı artan biliyer sekresyon ile açıklanmaktadır. Hızlı kilo vermenin de artmış safra kesesi taşı riskine neden olduğu gösterilmiştir. Bunun, artan hepatik kolesterol sekresyonu ve azalan safra asidi sekresyonu sonucu oluşan safra süper saturasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Obez kişilerde karaciğer steatozu en sık rastlanan bozukluklardan birisidir. Hepatositlerde trigliseridlerin depolanmasından dolayı gelişir. Bu yağlanma steatohepatite (karaciğer yağlanması),

fibroze ve siroza da ilerleyebilmektedir. Kilo verme ile steatozda belirgin düzelmeye olabilmektedir. Obezitenin non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişiminde önemi büyüktür. Obezlerde subkutan yağ dokusundan ziyade visseral yağlardan mobilize olan serbest yağ asitlerinin portal ven ile karaciğere taşınması, adipositlerden sitokinlerin salınması insülin direncini arttırmakta ve NAYKH gelişmektedir. Artan karın içi basıncının, hiatus hernisine (mide fıtığı) ve özafajial reflüye sebep olabilecek önemli bir faktör olabileceği düşünülse de zayıflamanın bu konudaki faydaları hakkında çelişkili raporlar vardır. Fazla kilo ile bu hastalıklar arasında ilişki kuran çalışmalar yanında, böyle bir etkileşimin ortaya konmadığı verilerde mevcuttur^{15,65,45}.

2.1.5.9. Obezite ve mekanik komplikasyonları

Obezitenin kas iskelet sistemi sağlığı üzerine etkileri osteoartrit, lomber omurga ve yumuşak doku sorunlarını içeren geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Obezitenin kas iskelet sistemi üzerine olumsuz etkilerinde eklemlerde aşırı yüklenme yanında nöroendokrin anormal aktivite ve artmış proinflatuvar sitokinlerin de rolü olduğu önerilmektedir. İnsan iskeletinin yapısı her zaman fazla yük taşımaya uyum sağlamaz. Bunun sonucu olarak düztabanlık, diz ve kalça artrozları, sıkça görülmekte olup varisler ve varis yaraları kolayca gelişmektedir. Şişmanlarda karın ve bacak kaslarının, yağ ile kaplanması sonucu karında fıtık ve varis, bacaklarda selülit oluşur^{65,67}.

Osteoartroz, özellikle yük taşıyıcı eklemlerde aşırı vücut ağırlığına bağlı travmayla gelişip sık olarak diz ekleminde görülür. Diğer yandan ağırlık taşımayan eklemlerde de osteoartrit sıklığı artmıştır. Bel ağrısı ve karpal tünel sendromu, obez kimselerde daha sık görülmektedir. İskelet sistemi gözden geçirilirken, obezitenin osteoporoz riskini azalttığı, kemik mineral yoğunluğu, kemik gücü ve kemik kitlesi üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar olduğunu belirtmek gerekir. Topuk dikenini gelişmesinde de fazla kiloların olumsuz etkisi vardır. Pürin sisteminin bir hastalığı olup, ürik asit artritiyle kendini gösteren gut hastalığıda obezitede sık görülmektedir¹⁵.

2.1.5.10. Obezite ve D vitamini eksikliği

Vücut kitle indeksi ile 25-Hidroksivitamin D arasında ters kolerasyon vardır. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için kilolu kişilerde artan yağ dokusu ile orantılı olarak depolama oranı da artar. Böylelikle dolaşımdaki miktarı azalır. Fazla miktarda sentezlenen D vitamininin toksik etkisi yoktur. Nedeni ise güneş ışığına maruz kalındığında Ultraviole B ışınları öncül molekül olan preD vitaminini, D vitaminine dönüştürdüğü gibi vücuttaki D vitaminini inaktif metabolitlere çevirir. Bu durum neden fazla güneşlenmenin D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklamıştır⁶⁸.

Aktif D vitamini ve metabolitleri yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınımını artırır. Yağ hücresi içine kalsiyum geçişini artırarak lipogenez uyarıp lipolizi ise azaltır. 5-12 yaş arası çocuklar üzerine yapılan 3 yıllık bir araştırmada VKİ, cilt kalınlığı ve bel çevresi parametreleri kullanılarak, başlangıç D vitamini düzeyi düşük olanlarda ilerleyen yıllarda yağ dokusunda artış olduğu saptanmıştır. Erişkinlerde ve fazla tartılı çocuklarda yapılan birçok çalışmada şişmanlık düşük serum 25-Hidroksivitamin D ve yüksek Parathormon düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Lipogenez ve lipoliz dengesinin obezite ve metabolik sendrom gibi metabolik durumlarda ne kadar önemli olduğu göz önüne alınırsa, kalsiyum dengesini düzenleyen hormonların bu alanda kritik rolü olduğu söylenebilir. Kalsiyumdan zengin diyetle beslenme, eksojen obezite gelişimini yavaşlatabilir. Nitekim insanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, D vitamini alımı ve kalsiyumdan zengin diyetle kilo alımının durduğu gösterilmiştir. D vitamini eksikliğine bağlı yükselen parathormon da obezite riskini artıran başka bir nedendir. PTH, 1- α -hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25-Dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) sentezini ve hücre içine Ca⁺⁺ girişini artırması yanı sıra kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu da baskılar D vitamini eksikliği ve obezite tüm toplumlarda sıklıkla görülmektedir. Yapılmış olan birçok çalışmada obezlerde D vitamini düzeyinin düşük olarak belirlenmesi ve D vitamininin eksikliği sıklığının obezlerde normal populasyona göre fazla bulunması arasında önemli bir ilişkinin olduğunu belirtilmektedir. Obezite ile D vitamini arasında hangisinin hangisine neden olduğu konusu netleştirilememiştir. D vitamini yağda eriyen bir molekül olduğu için obez bireylerde yağ dokusunda tutularak dolaşımdan çekilebilmekte ve vücutta yeterli miktarda bulunmasına rağmen kullanılamamakta ve serum düzeyi düşük olarak belirlenebilmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı PTH yükselmesi obeziteyi artırıcı

nedenlerden biridir. PTH, 1- α hidroksilaz enzimi aktive ederek 1,25-Dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)₂D₃) sentezini ve hücre içerisine kalsiyum girişini artırması ile kas hücrelerinde lipit oksidasyonunu da baskılamaktadır¹².

Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve VDR (Vitamin D reseptörü) bulundurlar. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Obezite de artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir. Eşit olarak güneş ışığı ile karşılaşmaya bırakılan obez bireyler, obez olmayan bireylerin yarısı kadar D vitamini üretebilmektedir. Obezlerde serum 25-Hidroksivitamin D düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun D vitamini sekresyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu bildirilmiştir. Diğer yandan düşük D vitamini düzeyinin kaslarda oluşturacağı hipotonisite ve bunun yaratacağı hipoaktif yaşam da obeziteye katkıda bulunan bir faktör olabilir⁶⁹.

Gürsoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastaların kontrollere oranla düşük 25 hidroksivitamin D3 düzeylerine sahip olduklarını gösterdi. 25 Hidroksivitamin D3 seviyelerine sahip olan diyabetik hastalar daha yüksek glukoz, trigliserid, kan basıncı, insülin rezistansı, C-reaktif protein (CRP) seviyelerine sahip ve daha obezdiler, fakat farklı homosistein düzeylerine sahip olmadıkları iddia edilmiştir⁷⁰.

2.2. D Vitamini

2.2.1.D Vitamini tanımı

Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetdeki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir. İnsan sağlığı ile D vitamini arasındaki ilişki, 1900'lü yılların başlarında raşitizm tedavisinde D vitamininin etkili olduğunun gözlenmesi ile kurulmuştur. D vitamini kemik, barsak, böbrek, paratiroid bezleri üzerine gösterdiği fizyolojik etkileriyle kalsiyum, fosfor metabolizmasını düzenleyen hormon yapıda bir vitamindir. D vitamini, yağda eriyen, sekosteroid yani hormon olup, kalsiyum ve fosfatın barsaklardan emilimini artırarak ve osteoidin olgunlaşmasını ve mineralizasyonunu uyararak kemik yapımında rol alır. Vitamin D'nin temel görevi çocuklarda büyüyen kemik dokusunun, erişkinlerde ise kemik

yeniden yapımı ile mineralizasyonu için gerekli kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu idame ettirmektedir^{71,72,73,74,75}.

2.2.2. D Vitamini Kaynakları

2.2.2.1. Güneş

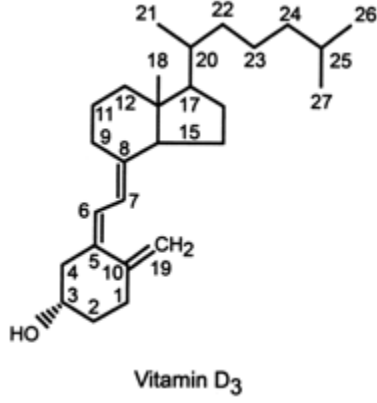
Sentez için cilde direkt güneş ışını teması gereklidir. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (ciltte hafif pembelik) şekilde karşılaşması (~1 MED) durumunda, deride, oral alınan yaklaşık 20.000 IU vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde vitamin D sentezi gerçekleşir⁷⁶. Sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması (~0.5 MED) durumu ise yaklaşık 3000 IU vitamin D sentezi sağlar. Cilt rengi açık olan bir insanda minimal eritem dozuna 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu ciltli bir kişide bu süre 3-4 kat daha uzun olabilir. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D sentezini engeller^{77,78}.

2.2.2.2. Besinsel

D vitamini açısından zengin olan çok fazla besin yoktur, ancak somon, uskumru, ringa balığı gibi yağlı balıklar, balık ciğeri ve yumurta sarısı D vitamini açısından zengin sayılabilecek besinlerdir⁷⁹.

2.2.3. D Vitamini Sentez Ve Metabolizması

D vitamini; dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol (D2 vitamini; 25(OH)D2) ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden (7DHC) türeyen kolekalsiferoldür (D3 vitamini; 25(OH)D3). İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir⁸⁰.



Şekil 1. D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması⁸⁰.

Previtamin D3 deride bulunan provitamin D3 olan 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole (UV) ışınları tarafından katalize edilen bir reaksiyon ile sentezlenir^{81,82}. Diyetle alınan D vitamini ise proksimal ince barsaktan emilir, şilomikronlara eklenerek lenfatik sisteme, buradan da venöz sisteme geçer^{77,83}. Diyetle alınan veya endojen olarak vücutta yapılan vitamin D2 ve vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte, gerektiği vakitte dolaşıma salınmaktadır⁷⁷. D vitamini metabolitleri kanda "Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP) ile taşınır⁸². Ciltte sentezlenen ve ya diyetle vücuda alınan D vitamini biyolojik olarak etkisiz olduğundan aktive olması gerekmektedir. Previtamin D2 ya da D3 karaciğerde vitamin D-25-hidroksilaz tarafından hidroksilasyonuna uğrayarak 25(OH)D'ye (25Hidroksikolekalsiferol=kalsidiol) dönüşür. 25(OH)D böbrekte bulunan 25(OH)D 1- α -OHaz (CYP27B1) enzimi ile tekrar hidroksilasyona (D vitamininin-halkasının 1. karbon atomunun α pozisyonuna bir OH grubu katılır) uğrayarak biyolojik olarak aktif formu olan 1,25 (OH)2D (=1,25-dihidroksikolekalsiferol=kalsitriol) haline dönüşür^{77,83,84}.

Fazla miktardaki 1,25(OH)2D vitamini, 24-hidroksilaz (CYP24R) salınımını arttırmakta ve 1,25(OH)2D vitamini inaktif formuna çevrilip safraya atılmaktadır⁸⁵. 1,25(OH)2D3 metaboliti, 25(OH)D'den 100–500 kez daha aktiftir. 25(OH)D dolaşımdaki esas formdur, inaktiftir ve plazma miktarı 1,25(OH)2D3'ün yaklaşık 1000 katıdır⁸¹.

2.2.4. D Vitamini Reseptörleri

D vitamini metabolitleri, etkilerini hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleusda bulunan Vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir. Vitamin D reseptörü, steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler ailesindedir. 1,25(OH)2D3, intrasellüler reseptör proteinleri ile non-kovalent bağlanır. Bu kompleks hedef hücrelerin nükleusunun DNA'sı ile birlikte bulunur ve gen transkripsiyonunu selektif tarzda

hızlandırır^{77,86}. VDR'ler; Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda (barsak, kemik, böbrek), normal dokularda (beyin, prostat, akciğer, kolon, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde) ve kanser hücrelerinde bulunur^{77,81,86}.

2.2.5. D Vitamini Oluşumuna Etki Eden Faktörler

Ciltte D vitamini yapımını etkileyen faktörler dış etkenler ve kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (10.00–15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoller ve albedo (yüzeyden ışınların yansımaları) şeklinde, kişisel etkenler ise; cilt tipi, yaş, giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı olarak sayılabilir⁸⁷.

Vücutta 1.25(OH)2D3 sentezini arttıran etkenler:

Parathormon

Kalsitonin

Büyüme Hormonu

Östrojen

Gebelik

Laktasyon

Proksimal tubulide Ca ve P düzeyi düşüklüğü

Vücutta 1.25(OH)2D3 sentezini azaltan etkenler:

Kanda Ca ve P düzeyinin artması

Alüminyum

Kurşun

Kadmiyum

2.2.5.1. Enlem ile Mevsimsel Değişiklikler

Ekvator'un 23° 27' kuzey ve güneyinden geçen enlemlerine dönence denir. Bu iki enlem arasındaki bölge tropikal kuşak dır (Zon 1). Tropikal bölgede yıl boyunca D vitamini sentezi için yeterli UV ışığı alır. Ekvator'un 66,5° kuzey ve güney enlemlerine de Kutup Daireleri denir. Dönencelerle kutup daireleri arasındaki bölge de orta kuşaktır (Zon 2). Orta derecede melaninli cilt yapısındaki Zon 2 bölgesinde deki halk D vitamini sentezi için yeterli UV ışığını alamamaktadır (Ülkemiz bu zondadır). Kutup dairelerinin 66,5° kuzey ve güney enlemleri ile Kuzey ve güney kutupları arasında kalan bölgeye kutup kuşağı (Zon 3) denir. Zon 3 bölgesinde bütün yıl D vitamini sentezi için UV ışık yetersiz kalır. Ülkemizin bulunduğu enlemde D vitamini sentezi daha çok Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir⁸⁰.

2.2.5.2. Melanin

Ciltte bulunan melanin güneşe karşı ilk koruyucu tabakadır. Melanin doğal bir filtre özellikte olup D3 vitamini sentezlettiren 280-315nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder. Ciltteki melanin miktarının artmasıyla aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D3 üretilmektedir⁸⁸.

2.2.5.3. Yaş

Yaşın ilerlemesine bağlı epidermisteki 7-dehidroksikolesterol miktarı azalır. 70 yaşındaki bir kişi ile 20 yaşındaki biri karşılaştırıldığında aynı sürede güneş ışığına maruz kalma durumunda, 70 yaşındaki bir kişinin 20 yaşındakine oranla %25 daha az D vitamini sentezlediği bilinmektedir. Yeteri miktarda güneş ışığına maruz kalındığında yaşlılarda bu açık kapanmaktadır⁸⁹.

2.2.5.4. Güneş Gören Cilt Alanı

Vücudun % 70'inin 1 minimal eritem dozunda (ciltte pembeleşme olacak şekilde) güneşlenmesi ile yaklaşık 10.000–25.000 IU D vitamini sentezlenebilir. Yalnız kol ve bacakların 0,5 eritem dozunda güneşlenmesi yaklaşık 3000 IU D vitamini sentezine sebep olur. Uygun saatlerde 30 dakika süre ile güneşlenme sonucu, beyaz tenli bir kişinin vücudundaki D vitamini sentezi 50.000 IU/gün'e kadar artabilmektedir. D vitamini sentezi maksimuma ulaştıktan sonra D vitamini öncüleri inaktive olduğundan daha fazla aktif D vitamini metaboliti sentezlenmemektedir. Yani fazla güneşlenmeye bağlı D

hipervitaminozu olmamaktadır^{90,91}. Godar ve arkadaşları tarafından değerlendirilen on dört araştırmadan sadece ikisinde güneş-kanser arasında pozitif ilişki bulunmuş, beşinde UV ışınlarının melanomdan koruduğu, diğer yedi çalışmada ise güneş-kanser arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir⁹².

Düzenli olarak güneş ışığına maruz kalma melanom tehlikesini azaltırken arada bir fakat yoğun olarak güneş ışığına maruz kalma melanom riskini artırmaktadır. Melanomların ancak %10–15 kadarı güneş ışınlarına bağlı olarak gelişmektedir⁹³. Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer görevi yapmaktadır. Özellikle Arap ülkelerinde, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engellediği ve D vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir⁹⁴.

2.2.5.5. Güneş Koruyucu Kremler

Güneş koruyucu kremler deri kanseri, deri yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte, ciltten D vitamini sentezini de engellemektedir. Sekiz koruma faktörlü güneş koruyucular dahi dolaşımdaki 25-OH vitamin D miktarındaki artışın önüne geçmektedir⁹⁵. Örneğin 30 koruma faktörlü bir güneş kremi D vitamini sentezini %95 oranında azaltmaktadır⁹⁶.

2.2.6. D Vitamininin Fonksiyonları

D vitamini, kalsiyum değerlerinin normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder. Bunlar:

a)Bağırsaklarda 1,25-Dihidroksivitamin D vitamininin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

b) 1,25-Dihidroksivitamin D vitamininin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi PTH ile sinerjiktir yani matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25-Dihidroksivitamin D reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25-Dihidroksivitamin D osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde reseptör aktivatör nükleer kapp B (RANK) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

c) 1,25-Dihidroksivitamin D'nin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir^{10,97}.

Kalsitriol, ileumdan P emilimini artırmaktadır. Fosfatın bağırsak epitelinden geçişi D vitamini ile hızlandırılmaktadır. D vitamini olmadığında diyetten kalsiyumun % 10-15'i, fosforun % 60'ı emilebilmektedir. Vitamin D reseptör aktivasyonu olduğunda ise kalsiyum emilimi % 30-40, fosfor emilimi ise % 80 oranında artmaktadır¹².

Kalsitriol, böbrekten kalsiyum kaybını azaltırken kemik rezorpsiyonunu ise arttırmaktadır. Düşük D vitamini de kemik kalsifikasyonunu sağlamaktadır. Vitamin D'nin en dramatik fizyolojik etkisi intestinal Ca transportunu ve absorpsiyonunu sağlamaktır. Vitamin D reseptörünün, 1,25-Dihidroksivitamin D3 ile buluşması sonrasında, kalsiyum absorpsiyonu % 30-40 ve fosfor absorpsiyonu % 80 artar^{12,98}.

1,25-Dihidroksivitamin D, paratiroid bezlerinden PTH sentezini ve salınımını azaltmaktadır. Ayrıca 1,25-Dihidroksivitamin D, 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezis üzerine odaklanmaktadır¹².

1,25-Dihidroksivitamin D, iyi bir immunomodülatördür. Monosit ve makrofajlar Mycobacterium tuberculosis veya bakteri lipopolisakkaridleri ile karşılaştıklarında Toll-likereceptor 2/1 (TLR2/1) reseptörleri aktive olmaktadır. Böylece Vitamin D reseptör geni ve 1-alfa hidroksilaz up-regüle olmaktadır. Serum 25-Hidroksiksi vitamin D düzeyi 30 ng / ml olduğunda 1,25-Dihidroksivitamin D yapımı artmaktadır. 1,25-Dihidroksivitamin D nukleusa giderek kateksin proteini salınımını arttırmakta, kateksin ise T lenfositleri aktifleyerek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktifleyerek Ig sentezini arttırmaktadır. D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. D vitamini T hücre aktivitesi ve antijen sunucu hücreler (APCs) yoluyla direkt etki eder. T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar. D vitamini, T hücre aktivitesinde önemli rolü olan T hücre antijen reseptörünü düzenler. Bunların çoğunu da VDR ve Vitamin D bağlayıcı protein aracılığı ile yapar. Aktif D vitamini; epiteloid, myeloid seri hücreleri, naturel killer hücreleri ve solunum yolunun epitelyal hücrelerinden antimikrobiyal peptid-kateksin sentezini uyarır. Epidermiste bir enfeksiyon olduğunda keratinositlerde Toll-Like Reseptör (TLR) uyarılır ve kateksin ekspresyonu olur. Böylece D vitamini ve doğal immün sistem etkileşimi ile organizma çevresel patojenlere karşı bir ölçüde korunmuş olmaktadır^{12,99}.

1,25-Dihidroksivitamin D, insülin yapımını da arttırmaktadır. 2001 de yapılan bir araştırmaya göre, D vitamini takviyesi ile Tip 1 diyabet frekansının azalması arasında ilişkinin olduğu iddia edilmiştir. Yaşamının ilk yılında rikets şüphesi olanlarda olmayanlara göre diyabet 3 kat daha fazladır¹⁰⁰. Vaka-kontrollü bir meta analiz çalışmasında Tip 1 diyabet riski D vitamini takviyesi alan bebeklerle almayan bebekler karşılaştırıldığında % 29 oranında azaldığı gösterilmiştir. Kuzeyde ve daha yüksek enlemlerde yaşayanlarda D vitamini eksikliğine paralel olarak Tip 1 diyabet insidansının yüksek olduğu bulunmuştur. Tip 2 diyabet’de ise pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma ve dolayısı ile insülin direnci ve sistemik enflamasyon sık görülür. D vitaminin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine etkisi doğrudan ve dolaylı olarak gerçekleşmektedir. Doğrudan etkiye en önemli kanıtlardan birisi; beta hücrelerinde VDR geni ve 1- α hidroksilaz geni eksprese olmasıdır. Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini durumu ile Tip 2 diyabet prevalansı arasında nispeten tutarlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. D vitamini ve kalsiyum takviyesinin, Tip 2 diyabet riskinin yüksek olduğu toplumlarda diyabeti önlemede rolü olabileceği bildirilmiştir^{12,99}.

1,25-Dihidroksivitamin D, renin sentezini azaltıp miyokardial kontraktiletiyi arttırdığı iddia edilmektedir. Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini göstermektedir. Kardiyovasküler etkilerinden vasküler müküler kontraksiyon fonksiyonlarını arttırdığı ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırdığı gösterilmiştir. Serum D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında % 53 daha fazla geliştiği bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarıyla D vitamin yapımına etkisinin olduğunu düşündürmektedir^{10,12}.

2.2.7. D Vitamini Düzeyleri

Vücudun D vitamini durumunu gösteren en iyi parametre serum 25(OH) vitamin D düzeyidir. 1 25(OH) vitaminin D’nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte çoğu otör D vitamininin:

30 ng/ml’nin (75 nmol/L) üzerindeki düzeyini yeterli,

20 ile 30ng/ml (50-75 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik,

20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir⁷⁷.

25(OH) D düzeyi >150 ng/ml olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonundan bahsedilir^{77,78}. Serum 25(OH) D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönünden veriler güçlüdür^{101,102}. Buna rağmen, kemik sağlığı için en uygun 25 (OH) D düzeyi konusunda görüş birliği yoktur. Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) 25 (OH) D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli bulurken, Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) ve Amerika Geriatri Derneği (American Geriatric Society) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25 (OH) D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır^{103,104}.

25 (OH) vitamin D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerinde, düşme riskinin azalması ve Osteometabolik hastalıklar ile ilişkili yararları nedeniyle TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, 25 (OH) D düzeyinin 30 ng /ml'nin üzerinde olmasını yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml arası vitamin D yetersizliği, <20 ng/ ml olması vitamin D eksikliği ve <10 ng/ml olması ciddi eksiklik olarak kabul etmektedir¹⁰⁵.

2.2.8. D Vitamini Gereksinimi

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, az miktarda doğal gıdalarda bulunurken ihtiyacın büyük bir kısmı ciltte mor ötesi ışınlarının etkisi ile sentezlenerek karşılanmaktadır. Yıl boyunca D vitamin üretiminin uygun olduğu zamanlarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur^{106,86}. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre bebekler için günlük D vitamini gereksinimi 400 ünedir¹⁰⁷. Fakat diğer yaş grupları için önerilen D vitamini gereksinimi için tam bir görüş birliği yoktur. Kanada Pediatri Topluluğu bir yaşına kadar olan tüm çocuklar için yaz aylarında günlük 400 IU, kış aylarında ise günlük 800 IU D vitamini almalarını önermektedir. Kanada Osteoporoz Cemiyeti 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 IU/gün D vitamin desteği önermektedir¹⁰⁸. Hamilelere ve emziren annelere de (A sınıfı güçlü kanıt) günlük 2000 IU D vitamini almaları önerilmektedir¹⁰⁹. Amerika Birleşik Devletleri'nde de yeni doğan, çocuklar ve 50 yaş altı erişkinler için 200 IU/gün, 51-70 yaş arasına için 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri erişkinlere 600 IU/gün D vitamini desteği önerilmektedir¹¹⁰. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne göre ise 19–70 yaş

arası kemik ve kas sağlığı için günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH)D düzeyini >30 ng/ml tutacak günlük ihtiyaç ise 1500–2000 IU'dir. 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş üzeridekilerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir¹⁰⁵.

T.C. Sağlık Bakanlığı Bebeklerde D vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması projesi kapsamında Mayıs 2005 tarihinden hayatın ilk haftasından başlayarak beslenme tarzı ne olursa olsun tüm bebeklere en az bir yaşına kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400 U/gün (3 damla) D vitamini verilmesini önermektedir. Yine Sağlık Bakanlığı tarafından Mayıs 2011'de başlatılan program doğrultusunda 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay süreyle, annelere 1200 IU (9 damla) D vitamini desteği uygulanmaktadır¹¹¹.

2.2.9. D Vitamini (25(OH)D) Ölçüm Yöntemleri

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 1977'de geliştirilmiştir ve UV absorpsiyon yolu ile ölçüm yapılmaktadır. 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'ü ölçümünde İnterferans veren lipidleri ve vitamin D metabolitlerini uzaklaştırması en önemli avantajdır. Ancak iyi bir donanım ve deneyim gerektirmektedir. RIA (Diasorin) 1985'te geliştirilmiş örnek saflaştırması gereken bir yöntemdir. Uygulaması kolay ve sonuçları HPLC ölçüm ile uyumludur. RIA (IDS) yöntemi ise 25(OH)D₃'e % 100, 25(OH)D₂'ye % 75 spesifiktir^{81,112,113}. Günümüzde rutin kullanımda HPLC yöntemi D vitamini ölçümünde yaygın kullanılan güvenilir bir yöntemdir.

2.2.10. D Vitamini Eksikliği

D vitaminin sadece % 10'luk kısmı besinler ile sağlanır. Güneş ışınları ile deride sentez olmaksızın, besinler ile günlük D vitamini ihtiyacı karşılanamaz. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin ana nedeni yetersiz güneş ışını maruziyetidir. Ev içinde daha çok vakit geçirilmesi, geleneksel giyim tarzı, yüksek faktörlü güneş kremi kullanımı, yüksek rakımlı bölgelerde yaşama, hava kirliliği gibi nedenler ile güneş ışığı alımı azalmakta ve bu da D vitamini yetersizliğine yol açmaktadır¹¹⁴.

Vitamin D eksikliği basit bir biyokimyasal bozukluk olmayıp; beraberinde kemik yapım-yıkım hızında artma, kemik kırık olasılığında artma gibi fizyolojik, klinik ve patolojik bulgulara yol açmaktadır. Aynı zamanda proksimal kas güçsüzlüğüne ve nöromusküler koordinasyonda bozulmaya da neden olduğundan düşmelere yatkınlığı artırıp, ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığa neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir¹¹⁵.

D vitamini eksikliğinin nedenleri;¹¹⁶

Deride sentezin azalması

Koyu tenli kişiler

Yaşlılar

Güneşe az maruz kalma

Biyoyararlanımın azalması

Obezite

Malabzorbsiyon

Çölyak hastalığı

Crohn Hastalığı

Kistikfibrozis

Yağ malabzorbsiyonu

Katabolizmayı artıran ilaçlar

Antikonvülsan ilaçlar

Glukokortikoidler

25(OH)D sentezinin azalması (Karaciğer yetmezliği)

25(OH)D atılımının artması (Nefrotik sendrom)

1,25(OH)₂D sentezinin azalması (Kronik böbrek yetmezliği)

Hiperfosfatemi

Genetik hastalıklar

D vitamini bağımlı rikets

Otozomal dominant hipofosfatemik rikets

X-bağımlı hipofosfatemik rikets

Tümör nedenli (osteomalazi, Tümörün fibroblast büyüme faktörü salgılaması)

Granümatöz hastalıklar

Sarkoidoz,

Tüberküloz,

Bazı Lenfomalar

Makrofajlarda 1α - aktivitesinin artışı

Hipertiroidizm

D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilmemekle beraber riskli kişilerde 25(OH)D düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Yukarıda bahsedilen düşük D vitamini düzeyi için etyolojik faktörlere sahip olanlar ile beraber aşağıdaki risk faktörlerine sahip kişiler de D vitamini eksikliği taranmalıdır;¹⁰⁵

Yaşlılar

Koyu cilt rengine sahip olanlar

Obezite

Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı

Güneşe yetersiz maruziyet

Osteoporoz

Nontravmatik (spontan) kırık oluşumu

Osteomalazi

Malabsorbsiyon sendromları

Kronik böbrek yetmezliği

Kronik karaciğer hastalıkları

Hiperparatiroidi

2.2.11. Dünya’da Ve Türkiye’de D Vitamini Durumu

Dünya’da ki D vitamini durumu 6 bölgede yapılan çalışmalarda özetlenmiştir. Bu bölgeler; Avrupa, Orta Doğu, Afrika, Asya, Okyanusya, Kuzey-Güney Amerika’dır. Bölgelere göre % 90’dan daha fazla insanın 25-Hidroksivitamin D konsantrasyonu 50 nmol / L (20 ng / ml)’nin altındadır. En düşük D vitamini düzeyi Güney Asya ve Orta Doğu bölgelerinde olduğu iddia edilmiştir¹¹⁷.

Türkiye’de beslenme, güneş ışınlarından yeterince faydalanamama gibi nedenlerden dolayı D vitamini yetersizliği ve eksikliği söz konusudur. Ankara’da bir hastanede yapılan çalışmanın verilerine göre; hastaların ortalama serum 25-Hidroksivitamin D değeri 30 ng / ml (74.8 nmol / L)’nin altında bulunmuştur. % 72.5 oranında D vitamini eksikliği ve yetersizliği tespit edilmiştir (Uçar vd., 2012). Isparta’da yapılan çalışmada kadınların % 44.1’nin serum 25-Hidroksivitamin D düzeyi 20 ng / ml (49.9 nmol / L)’nin altında, % 55.9’nun ise 20 ng / ml (49.9 nmol / L)’nin üzerinde bulunmuştur (Yener, 2007). İzmir’de yapılan çalışmada ise katılımcıların yaklaşık % 54.6’ında D vitamini yetersizliği ve eksikliği bulunmuştur¹¹⁸.

2.2.12. D Vitamini Eksikliğin Klinik Sonuçları

2.2.12.1. D Vitamini eksikliğinde enfeksiyon riski artışı

D vitamininin anti mikrobiyal etkisi PAMPs (Pathogen associated molecular patterns) diye bilinen bakteriyel ürünlerin toll-like reseptörler tarafından tanınması ile başlar. Aktif D vitamini makrofaj içine alınarak bakteriler üzerinde direkt öldürücü etkisi olan defensin ve katelisidin proteinlerinin üretimini artırır. D vitamininin çocuklarda solunum yolları enfeksiyonu riskini azalttığı iddia edilmiştir. Kış aylarında güneş ışınlarının azalması nedeniyle D vitamini konsantrasyonlarının düştüğünü, buna bağlı immün fonksiyonların azaldığını ve influenza enfeksiyonlarına duyarlılığının arttığı ileri sürülmektedir. Aktif D vitamini aktive T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktive B lenfositlerden immün globülinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun bölgede kontrol edilmesine katkıda bulunacağı konusunda çalışmalar vardır^{69,99}.

2.2.12.2. D Vitamini eksikliğinde artmış insülin direnci ve diyabetes mellitus gelişimi

Yapmış olduğumuz literatür taramaları sonucunda D vitamini yetersizliğinin glukoz tolerans bozukluğu için risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Tip 2 diyabetiklerde 25-Hidroksivitamin D düzeyi diyabetik olmayanlardan düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda glukoz toleransı normal olan normal tartılı kişilerde de 25-Hidroksivitamin D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır ve 25-Hidroksivitamin D'nin düşük düzeylerinin geniş populasyonlarda metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. DM açısından riskli hastalarda 25-Hidroksivitamin D düzeyi risk taşımayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. D vitamini yetersizliği diyabet için yüksek risk faktörü olan bozulmuş insülin salınımı ile ilişkilidir. D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği metabolik sendrom ve tip 2 diyabet için risk faktörüdür ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve β hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinin doğrudan etkisi olmasa da tip 2 diyabet, metabolik sendrom oluşumuna yardımcı olduğu belirlenmiştir. Yetişkinlerde yapılmış bir çalışma da 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki bulunmuş, D vitamini eksikliği pankreatik β hücre disfonksiyonuna insülin direncine yatkınlığa neden olduğu belirlenmiştir. D vitamini yetersizliği bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur. Kuzeyde ve daha yüksek enlemlerde yaşayanlarda D vitamini eksikliğine paralel olarak Tip 1 diyabet insidansının yüksek bulunduğu belirtilmiştir^{12,69,99}.

2.2.12.3 D Vitamini eksikliğinde artmış solunum yolu hastalıkları

Vitamin D'nin immünmodülatör özelliği nedeniyle astım ve solunum sisteminin diğer hastalıklarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca D vitamini düşüklüğünün bronkodilatör cevabı azalttığı da bilinmektedir. İmmün sistem hücrelerine ek olarak solunum sistemi epitelyal hücrelerinin de aktif D vitamini sentezleyebildiği ve böylece yerel olarak immün sistemin güçlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Kas zayıflığı (özellikle diyafram ve interkostal kaslar) ve D vitamini yetersizliği ile solunum sekresyonlarının atılmasında güçlük yaşanmakta ve

enfeksiyonun gelişmesine neden olmaktadır. Riketsli ve D vitamini eksikliği olan çocuklarda pnömoninin daha sık geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise vitamin D düşüklüğünün bronşiyal hiperaktivite, eozinofili ve serum IgE yüksekliği ile ilişkili olduğu bulunduğu iddia edilmiştir. Yüksek vitamin D düzeyinin astım atakları nedeniyle hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca vitamin D' nin üst solunum yolu enfeksiyonları, ağır pnömoni, respiratuvar sınırsız virüs (RSV) ve mevsimsel influenza risklerini de azalttığı belirtilmiştir^{69,99}.

2.2.12.4. D Vitamini eksikliğini kemik gelişimi üzerinde etkisi

Vitamin D, kemik mineralizasyon yetersizliğini önleyen, antirakitik bir ajan olarak keşfedilmiş ve vitamin D uygulaması ile bozulmuş kemik mineralizasyonunun düzeldiği bilinmektedir. D vitamininin direkt olarak osteoblastik kemik yapımı ve mineralizasyonunu uyardığı öne sürülmüştür fakat günümüzde hala bunun direkt kanıtı yoktur. Aslında vitamin D'nin iskelet mineralizasyon sürecinde direkt rol oynamadığı, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini artırarak kemik gelişim ve mineralizasyonunu desteklediği gösterilmiştir. 1,25-Dihidroksivitamin D'nin osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını da uyarmaktadır. Bu durum normal kemik döngüsünü devam ettirmek dışında normokalsemiyi sağlayan mekanizmalardan biridir ve özellikle 1,25-Dihidroksivitamin D'nin suprafizyolojik düzeyleriyle ilişkilidir. Vitamin D3' ün metabolitleri kemik üzerinde direkt etkilidir ve kırık iyileşmesi ve kemik metabolizmasında önemlidir. Erken iyileşme döneminde periosteal kallus kılıfının yapımı ile kallusun hacmi artırılarak kırığın gücü artırılır. Yüksek doz D vitamini kırık iyileşmesini artırır. Kansirkülasyonu, kolejen fiberlerin düzenlenmesi ve sentezi, osteoprogenitör hücrelerin diferansiyasyonu ve proliferasyonu ve matriksin kalsifikasyonunda pozitif etkiye sahiptir^{69,97}.

2.2.12.5. D Vitamini eksikliğinde artmış kanser riski

Son yıllarda, D vitamini eksikliği durumlarında birçok kanser türüne karşı eğilimin arttığı yönünde görüşler ve yayınlar yapılmaya başlamıştır. D vitamini eksikliğinde, kemik ve kaslarda oluşan güçsüzlük, kansere bağlı halsizliği, düşme ile kırık riskini, dolayısıyla morbitideyi artırır ve mobiliteyi kısıtlar. 175 ülkede yapılan başka çalışmalar, kanser riskinin coğrafik olarak kutuplara yakın yerlerde arttığı, güneş ışınlarının lenfoma, akciğer kanseri, over, beyin, mesane, prostat ve pankreas kanserine karşı koruyucu olduğunu ortaya çıkardığı iddia edilmiştir¹¹⁹. Aktif D vitamini

hem in vivo hem de in vitro olarak birçok malign hücre serisinde büyümeyi durdurur. Bu kanser hücre serileri arasında prostat, akciğer, pankreas, karaciğer, böbrek, miyeloma yer alır. D vitamini düzeyindeki 20 ng / ml'lik bir artışın rektal kanser riskinde % 59 ve kolon kanser riskinde % 22 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir¹²⁰.

Aktif D vitamini, bazı ilaçların (Cisplatin, Gemcitabine) anti tümör etkilerini artırmaktadır. Glukokortikoidler ise aktif D vitamininin anti tümör etkilerini artırmaktadır. Anti tümör aktivite için ileri sürülen mekanizmalar arasında, D vitamininin anti proliferatif ve apoptotik etkileri, hücre siklusunun durdurulması, p27'nin indüksiyonu, p73, p38, MAPK (mitogen activated protein kinase) ekspresyonu ve kaspazların yıkılması bulunur. Aktif D vitamininin aynı zamanda, güçlü anti 38 inflamatuvar ve anti-anjiyogenik etkileri de vardır. Bu nedenle tümörün anjiyogenezisini, invazyon ve metastazını engeller. Bu etkiler dikkate alındığında, vitamin D ve analogları, kemoprevantif ve anti tümör ajan olarak kabul edilmiştir. Aktif D vitamininin anti tümör etkilerin ortaya çıkması için yüksek dozda alınması gereklidir. Klinik veriler göstermektedir ki, D vitamini yüksek dozlarda güvenle kullanmak mümkündür. Vitamin D reseptörü, steroid reseptör ailesi içerisinde yer almaktadır. Hem sitoplazmada hem de hücre çekirdeğinde bulunur. Ancak, hücre çekirdeğindeki sayısı göre daha fazladır. D vitamini, anti kanser etkilerini, bu reseptör aracılığıyla yürütür. Hastalığın evresi ilerledikçe, VDR düzeyleri azalır. VDR'nin polimorfizm göstermesi, kanser riskini de artırır. VDR'nin görevini eksiksiz yerine getirmesi, karsinogenezin engellenmesinde önemlidir¹¹⁹.

2.2.12.6. D Vitamini eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri

VDR kalp kası hücrelerinde mevcuttur ve 1,25-Dihidroksivitamin D'nin ventriküler pompalama fonksiyonunda rolü olabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda plazma 25-Hidroksivitamin D düzeyi düşüktür. Epidemiyolojik çalışmalarla, plazma 25-Hidroksivitamin D ile Akut Myokart İnfarktüsü (AMI)'nin görülmesi arasında ters bir ilişki olduğu ve koroner kalp hastalığı riskinin VDR polimorfizmle bağlantısı gösterilmiştir⁹⁹. D vitamini düzeyi ile kan basıncı arasında ilişki bulunmasından çok daha önceleri, 25-Dihidroksivitamin D'nin renin gen ekspresyonunu baskıladığı saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin hipertansiyon riskini artırdığı bilinmektedir, dolayısıyla D vitamini desteği kalp damar sistemi üzerinde yararlı olabilir. Bu verilerden yola çıkılarak D vitamini analoglarının yeni antihipertansif ajanlar olarak

kullanımıyla ilgili yapılan uzun dönemli çalışmalar bu konuda yeni bir alan oluşturduğu ayrıca D vitamini eksikliği koroner kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, inme ve total mortalite ile de önemli derecede ilişkili olabileceği iddia edilmiştir⁶⁹.

2.2.12.7. Vitamini eksikliğin romatolojik etkileri

Epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini alımındaki artışın Romatoid Artrit (RA) gelişimini azaltacağı gösterilmiştir. Vitamin D reseptörünün, bu hastalarında romatoid lezyonlardaki endotelial hücre, fibroblast, makrofaj ve lenfositlerde ifade edildiği ancak sağlıklı insanlarda sinoviyada ifade edilmediği iddia edilmiştir¹²¹. D vitamini iskelet sisteminin sağlıklı mineralizasyonu için hayati öneme sahiptir. D vitamini eksikliği kas iskelet sistemi ile ilgili semptomlara neden olmakta ve bu durum bazı kas iskelet sistemi hastalıkları ile karışıklığa neden olmaktadır⁶⁹.

2.2.12.8. D Vitamini eksikliğin gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri

Selimoğlu'nun yaptığı bir çalışmada aktif D vitamini, İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) patogenezinde önemli olan IL-12 ve IFN- γ üretimini inhibe ettiği İBH sıklığı ve özellikle alevlenmelerinin kış aylarında fazla olması, kutuplara yakın yaşayanlarda daha sık görülmesi bu durumu desteklediği iddia edilmektedir^{120,69}.

2.2.12.9. D Vitamini eksikliğin immün sistem üzerindeki etkileri

D vitamini lenfosit proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca dendritik hücrelerin diferansiyasyonunu ve yaşamını inhibe etmektedir. Böylece IL-12'de azalmaya ve IL-10 düzeyinde artışa neden olmaktadır¹²². Bu nedenle başta Multipl Skleroz (MS) olmak üzere immün sisteme ait birçok hastalığın ortaya çıkmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir⁶⁹.

2.2.12.10. D Vitamini eksikliğin üreme sistemi üzerindeki etkileri

Birçok fizyolojik olayı gerçekleştirmesi yanında, D vitamininin üreme fizyolojisinde de kritik rol aldığı düşünülmektedir. Vitamin D'nin fertilité ve üreme kapasitesindeki önemini araştıran çalışmalarda, başarılı kadın üremesi için kritik bir rolü olmadığına inanılsa da, vitamin D eksikliği oluşturulan farelerde çiftleşme sıklığının azaldığı, fertilité oranlarının düştüğü, Litre bezlerinin atrofiye uğradığı ve neonatal büyümenin yavaşladığı iddia edilmiştir. Yine benzer kanıtlar erkek ratlarda

da saptanmıştır. Diğer taraftan biriken veriler, sağlıklı populasyonda D vitamini eksikliğinin yüksek oranda bulunduğunu, vitamin D depolarının dolu olmasının birçok fizyolojik olayın gerçekleştirilmesine yararlı katkılar sağladığını ve bu vitaminin eksikliğinde birçok hastalığın ortaya çıktığını göstermektedir. Bütün bu kanıtlar göz önüne alındığında, rutin infertilite nedenlerinin araştırılmasında D vitamini durumunun da göz önünde tutulması ve olası yararlı etkilerinden dolayı uygun suplementasyon tedavisinin yapılması büyük önem arz etmektedir¹²³.

2.2.12.11. D Vitamini eksikliğinin cilt üzerindeki etkileri

Epidermis sadece D vitamini sentezlendiği bir organ olmayıp aynı zamanda 1,25-Dihidroksivitamin D'ye dönüştürüldüğü tek organdır. Deride bulunan 24-hidroksilaz enzimi deride yapılan D vitamini ve metabolitlerini inaktif hale getirir. D vitamini, keratinositlerin diferansiyasyon ve proliferasyonu üzerinde etkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar, atopik dermatitli hastaların D vitamini alımlarının düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca D Vitamini analogları, in vitro ortamda IgE üretimini ve IgE bağımlı kutanöz reaksiyonları suprese etmektedir. D vitamini bu immünomodulator etkisi, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde ve bu hastalıklardan korunmada etkili olabileceğini akla getirmektedir. Güneş ışığı vitamin D3 üretir ve aktivasyondan sonra melanositleri melanin üretimi için stimüle eder. Artan melanin aşırı vitamin D3 üretimini kontrol etmek için UVB'yi absorbe eder. Kuzeyde yaşayanlar daha çok vitamin D3 üretmek için UVB'yi daha çok absorbe ederken, tropikal bölgede yaşayanlarda ise güneş hasarından korunmak için daha az UVB absorbe edilir Vitamin D, dermatolojik hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Vitamin D'nin dermatolojik tedavilerde kullanılan takalsitol, kalsipotriol ve maksakalsitol olmak üzere 3 analogu bulunmaktadır^{69,99}.

2.2.12.12. D Vitamini ve Hashimoto tiroiditi

D vitamini kalsiyum homeostazı, hücre proliferasyonu ve otoimmunitede rol almaktadır. 1,25(OH)₂ D vitamini, D vitamini en aktif formu olup hayvan modellerinde otoimmün tiroidit gelişmesini etkili bir şekilde önlediği¹²⁴ ve endokrin hücrelerde HLA class II ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir¹²⁵. Almanlarda yapılan bir çalışmada intron 6 da lokalize vit D 1 α -hidroksilaz geninin C/T polimorfizminin Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu görüldü¹²⁶. Yine Tayvanlı Çinlilerde yapılan çalışmada exon 2'deki C/C homozigot

VDRFok I gen polimorfizmi olanlarda Hashimoto tiroiditi gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur¹²⁷.

2.2.13. D Vitamini Eksikliğinin Klinik Tanısı

D vitamini eksikliği çoğu zaman asemptomatiktir. Derin ve uzamış D vitamini eksikliğinde klinik bulgular kalsiyum düşüklüğü ile ilişkilidir (uyuşma, tetani, kasılma vb).

Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyi bu hastalarda normaldir. 25 (OH) D düzeyi <20 ve 10 ng/ml'nin altında olan hastaların sırasıyla %40 ile %51'inde artmış serum PTH düzeyi rapor edilmiştir¹²⁸. Bu hastalarda sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı hızlanmış olup, osteoporoz gelişir^{129,130}. Ağır ve uzamış vitamin D eksikliğinde kemik mineral yoğunluğunda azalmanın yanı sıra osteomalazi, yaygın kemik-kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu ve kırıklar gelişebilir.

Tanı ve takipte 25(OH)D düzey ölçümleri kullanılmaktadır.

2.2.14. Vitamin D eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

TEMD tarafından vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları 19-70 yaş arası IOF'nin kemikleri korumak için minimum günlük D vitamini (kolekalsiferol) önerisi 600 IU, 71 yaş ve üstü için 800 IU'dir¹³¹.

Yaşlılarda ve vitamin D eksikliği yönünden diğer riskli kişilerde daha yüksek günlük D vitamini dozu gerekebilir^{132,133}. Bu nedenle, 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerde kırık riskini azaltmak için daha yüksek vitamin D dozları (800-1000 IU/gün) önerilir¹³⁴.

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından 19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir. 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş ve üzeridekilerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir. Günlük ihtiyacın karşılanması gıda ve güneşe maruz kalmanın yanında D vitamin takviyesi

gerektirir. D vitamin eksikliği yönünden riskli kişilerde önerilen dozlarda takviye yapılmalıdır.

25(OH) vitamin D düzeyi >88 ng/ml çıktığında hiperkalsiüri izlenir. Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dur. Verilen her 100 IU (2.5mikrogram) D vitamini serum 25(OH) D düzeyini 0,7-1 ng/ml artırır¹³⁵.

Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen al fakalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde aktif D vitamini (kalsitriol) (0.25-0.50 mikrog/gün) kullanılmalıdır. Kalsitriolün yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemi riski yüksektir. Serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir.

D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır (19-70 yaş: 1000 mg/gün, >70 yaş: 1200 mg/gün)¹³⁶ tedavide hedef, serum 25(OH) D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide vitamin D2 ve D3 tipleri kullanılabilir ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D3 kullanımı tercih edilmelidir. D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez.

25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır.

Vitamin D eksikliği olanlara (<10-20 ng/ml) 50.000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile vitamin D tedavisi verilmeli ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaştıktan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda vitamin D tedavisine 50.000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir. Malabsorbsiyon sendromlu hastalarda 10.000 – 50.000 IU/gün gibi daha yüksek dozlar verilmelidir. Bu dozlara rağmen hala vitamin D eksikliği/yetersizliği devam ediyorsa daha iyi emilen hidroksile D vitamini formları verilmelidir¹³⁶. Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, obez hastalarda yükleme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır (yükleme dozu: 6-8 hafta 100.000 IU/hafta, idame dozu: 3000-6000 IU/gün¹³⁷. Kronik böbrek yetmezliğinde tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) <30 ml/dk olanlarda kalsitriol kullanılmalıdır. eGFR>30 ml/dk olanlarda vitamin D suplementasyonu normal böbrek fonksiyonu olanlardaki gibi yapılması önerilir¹³⁵.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07/12/2017 tarihli ve 2017/340 numaralı onayı ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Ağustos 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Vakalar Mersin üniversitesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran hastalar içerisinde; 18-65 yaş arasında D vitamini bakımından test edilmiş, D vitamini eksikliği veya yetersizliği bulunarak tedaviye başlanmış vakalara ait dosyalar incelenerek ve hastane bilgi işlem sistemi taranarak çalışmaya alındı.

Çalışmada dışlanma kriterleri; 18 yaş altı ve 65 yaş üzerinde olmak, dosya kayıtlarında yeterli süre takip verileri (vitamin D düzeyleri ve obezite parametreleri) kaydedilmemiş olması, direk vitamin D metabolizmasına ilişkin endokrin-metabolizma hastalığı olması (hipertiroidi, hipotiroidi, hiperparatiroidi, hipoparatiroidi, Rickets), gebelik olarak belirlendi. Çalışmaya dahil olan vakalardan şu veriler toplandı; yaş, cinsiyet, medeni durum, fiziksel aktivite durumu, tütün kullanımı, boy, vücut ağırlığı, başvuru anındaki D vitamini düzeyi, 2 aylık D vitamini tedavisi sonrası kontrol D vitamini düzeyi.

Elde edilen veriler ile vakaların vücut kitle indeksleri hesaplandı. VKİ; vücut ağırlığının kg cinsinden, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine göre oranlanması (ağırlık/boy^2 , kg/m^2) formülünden elde edildi. Vakalar vücut kitle indeksine göre normal kilolu (VKİ:18,5-24,9), fazla kilolu (VKİ:25,0-29,9), klas 1 obez (VKİ:30,0-34,9), klas 2 obez (VKİ:35,0-39,9) ve klas 3 obez (VKİ: \geq 40) olarak sınıflandırıldı³.

Vakaların D vitamini düzeyleri <20 ng/ml(eksiklik), 20-29 ng/ml(yetersizlik) ve \geq 30 ng/ml(normal sınırlarda) olarak sınıflandırıldı. D vitamini eksikliği tespit edilen vakalara D vitamini replasman tedavisi uygulandığı tespit edildi. Tedavi protokolünün vakaların tamamında;8 hafta boyunca 50000 IU/hafta D3 formunda olacak şekilde yükleme tedavisi uygulandığı belirlendi. Vakalara uygulanan tedaviyi takiben 2 ay sonrasındaki kontrol vitamin D düzeyleri kaydedildi. Vakaların başlangıç ve kontrol vitamin D düzeyleri arasındaki fark ng/ml olarak artış ve yüzde(%) artış olarak hesaplandı. Vakaların vitamin D tedavisine verdikleri yanıtın diğer verilerle ilişkisi belirlendi, aradaki korelasyon istatistiksel olarak analiz edildi.

İstatistik

Veriler önce Microsoft Excel tablosuna kaydedildi, daha sonra IBM Statistics programı ile istatistiksel analizler yapıldı. Çalışmada, tanımlayıcı özellikler, kategorik verilerde n ve % değerleri ile, sürekli verilerde ise dağılım özelliklerine göre uygun yerlerde ortalama \pm standart sapma değerleri ile incelendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, Fisher kesin olasılık testi kullanıldı. Sürekli verilerin dağılımı, Kolmogrov-Smirnov/ShapiroWilk testleri ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen sürekli verilerin karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanım alanına uygun yerlerde kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli verilerin karşılaştırılmasında, bağımsız gruplarda Tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Mersin üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı polikliniğine başvurusu bulunan 199 vaka dahil edildi. Çalışmaya alınan vakalardan 173'ü kadın(%86,9), 26'sı ise erkek(%13,1) idi. Vakaların yaş ortalaması $44,16 \pm 12,94$ (19-66 aralığında) idi. Kadın vakaların yaş ortalaması $44,42 \pm 12,91$ (19-66 aralığında) iken erkek vakaların yaş ortalaması $42,42 \pm 13,23$ (23-64 aralığında) olarak tespit edildi. Vakaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Vakaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş	Cinsiyet	
	Kadın n (%)*	Erkek n (%)*
18-39	60 (34,7)	11 (42,3)
40-49	46 (26,6)	7 (26,9)
50-59	43 (24,9)	5 (19,2)
60-69	24 (13,9)	3 (11,5)
Toplam	173 (100,0)	26 (100,0)

* Sütun yüzdesi

Vakalar eğitim durumu bakımından incelendiğinde, kadınlarda(%37,6) ve erkeklerde(%57,7) en büyük grubu üniversite mezunları oluşturmakla beraber, ilkokul mezunu oranının kadınlarda(14,5) erkeklere göre belirgin yüksek olduğu saptandı(%3,8). Vakaların eğitim durumu ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4. Vakaların eğitim durumu ve cinsiyete göre dağılımı.

Eğitim Durumu	Cinsiyet	
	Kadın n (%)*	Erkek n (%)*
ilkokul mezunu	25 (14,5)	1 (3,8)
ortaokul mezunu	45 (26,0)	3 (11,5)
lise mezunu	38 (22,0)	7 (26,9)
üniversite mezunu	65 (37,6)	15 (57,7)
Toplam	173 (100,0)	26 (100,0)

* Sütun yüzdesi

Vakalar medeni durumuna göre incelendiğinde kadınların %76,9, erkeklerin ise %65,4'ünün evli olduğu görüldü. Erkeklerin %34,6'sı ve kadınların %22,5'u ise bekar idi. Sadece 1 vaka(%0,6) dul idi(Tablo 5).

Tablo 5. Vakaların medeni durumu ve cinsiyete göre dağılımı.

Medeni Durumu	Cinsiyet	
	Kadın n (%)*	Erkek n (%)*
Evli	133 (76,9)	17 (65,4)
Bekar	39 (22,5)	9 (34,6)
Dul	1 (0,6)	0 (0,0)
Toplam	173 (100,0)	26 (100,0)

* Sütun yüzdesi

Vakalar egzersiz durumlarına göre incelendiğinde düzenli fiziksel aktivite yapan kadınların oranı %46,8, düzenli fiziksel aktivite yapan erkeklerin oranı ise %53,8 olarak görüldü. Hiç fiziksel aktivite yapmayan kadınların oranının(%37) ise erkelere göre(%30,8) fazla olduğu görüldü. Düzensiz fizik aktivite yapanların oranının ise her iki cinste birbirine yakın olduğu tespit edildi(Tablo 6).

Tablo 6. Vakaların fiziksel aktivite (egzersiz) durumu ve cinsiyete göre dağılımı.

Fiziksel aktivite (egzersiz) durumu	Cinsiyet	
	Kadın n (%) [*]	Erkek n (%) [*]
fizik aktivite yapmıyor	64 (37,0)	8 (30,8)
düzensiz fizik aktivite yapıyor	28 (16,2)	4 (15,4)
düzenli fizik aktivite yapıyor	81 (46,8)	14 (53,8)
Toplam	173 (100,0)	26 (100,0)

* Sütun yüzdesi

Vakaların tütün kullanımı cinsiyete göre incelendiğinde ise erkeklerin(%69,2) kadınlara(%20,2) göre çok daha fazla oranda tütün kullanımı olduğu tespit edildi.Tüm vakalar göz önünde bulundurulduğunda ise tütün kullananların, kullanmayanlara göre azınlıkta olduğu tespit edildi(Tablo 7).

Tablo 7. Vakaların tütün kullanım durumu ve cinsiyete göre dağılımı.

Tütün kullanım durumu	Cinsiyet	
	Kadın n (%) [*]	Erkek n (%) [*]
tütün kullanmıyor	138 (79,8)	8 (30,8)
tütün kullanıyor	35 (20,2)	18 (69,2)
Toplam	173 (100,0)	26 (100,0)

* Sütun yüzdesi

Vakalar vücut kitle indeksi bakımından Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği ve Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin (TEMED) kılavuzlarında yer verdiği vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması sınır değerleri göz önünde bulundurularak analiz edildi ve normal kilolu, fazla kilolu, birinci derece obez, ikinci derece obez, üçüncü derece obez olarak gruplandırıldı.

Vakalar cinsiyet ve çalışma başlangıcındaki vücut kitle indeksi bakımından değerlendirildiğinde çalışmaya alınan 173 kadın vakanın %30,6'sı normal kilolu, %15,6'sı fazla kilolu, %26'sı birinci derece obez, %17,3'ü ikinci derece obez, %10,4'ü ise üçüncü derece obez olarak saptandı. Erkeklerde ise çalışmaya alınan 26 vakanın %61,5'i normal kilolu, %3,8'i fazla kilolu, %23,1'i birinci derece obez, %7,7'si ikinci derece obez, %3,8'i ise üçüncü derece obez olarak belirlendi(Tablo 8).

Tablo 8. Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve cinsiyete göre dağılımı.

Vücut kitle indeksi	Cinsiyet	
	Kadın n (%)*	Erkek n (%)*
normal kilolu (18,50-24,99)	53 (30,6)	16 (61,5)
fazla kilolu (25,00-29,99)	27 (15,6)	1 (3,8)
birinci derece obez (30,00-34,99)	45 (26,0)	6 (23,1)
ikinci derece obez (35,00 39,99)	30 (17,3)	2 (7,7)
üçüncü derece obez (≥ 40)	18 (10,4)	1 (3,8)
Toplam	173 (100,0)	26 (100,0)

* Sütun yüzdesi

Vakaların D vitamini düzeyindeki değişimin yaşa göre dağılımı incelendiğinde 18-39 yaş aralığındaki 71 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyindeki değişim $29,7 \pm 12,1$ (13-64 aralığında) idi ve oransal olarak %332,7'lik artış görüldü. 40-49 yaş aralığındaki 53 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyindeki değişim $24,9 \pm 11,4$ (8-63 aralığında) idi ve oransal olarak %298,3'lük bir artış tespit edildi. 50-59 yaş aralığındaki 48 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyindeki değişim $24,2 \pm 9,0$ (8-47 aralığında) idi ve oransal olarak %215,1'lik artış belirlendi. 60-69 yaş aralığındaki 27 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyindeki değişim $23,1 \pm 9,2$ (9-41 aralığında) idi ve oransal olarak % 225,1'lik artış gözlemlendi. Tüm yaş gruplarının ortalaması ele alındığında ise $26,2 \pm 11,1$ (8-64 aralığında) artış görüldü ve oransal olarak %280,6'lık bir artış tespit edildi.

Vakalar başlangıç D vitamini düzeyleri açısından ele alındığında 199 vakanın 62'sinde ciddi eksiklik (< 10 ng/ml), 137 vakada ise eksiklik gözlemlendi. Tüm yaş gruplarında birbirine yakın oranlarda ciddi eksiklik olduğu görüldü.

Çalışmada başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki artış miktarının artan yaş ile birlikte azaldığı görülmekle birlikte bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Vakaların yaş ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.

Yaş grupları	Vaka dağılımı n (%) [*]	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi farkı (ng/mL) (ortalama ± SD (aralık))	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi değişim oranı ortalaması	Başlangıç D vit. düzeyi	
				< 10 ng/ml (ciddi eksiklik) n (%) [*]	10-19 ng/ml (eksiklik) n (%) [*]
18-39	71 (35,7)	29,7 ± 12,1 (13-64)	% 332,7	21 (33,9)	50 (36,5)
40-49	53 (26,6)	24,9 ± 11,4 (8-63)	% 298,3	18 (29,0)	35 (25,5)
50-59	48 (24,1)	24,2 ± 9,0 (8-47)	% 215,1	15 (24,2)	33 (24,1)
60-69	27 (13,6)	23,1 ± 9,2 (9-41)	% 225,1	8 (12,9)	19 (13,9)
Toplam	199 (100,0)	p > 0,05	p > 0,05	62 (100,0)	137 (100,0)
Tüm grupların ortalaması		26,2 ± 11,1 (8-64)	% 280,6		

(*sütun yüzdesi)

Vakaların cinsiyet ve D vitamini düzeyindeki değişime göre dağılımı incelendiğinde, kadınların başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $25,9 \pm 11,2$ (8-64 aralığında) idi ve oransal olarak %267,1'lik artış görüldü. Erkeklerde ise başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $28,3 \pm 10,5$ (15-55 aralığında) idi ve oransal olarak % 370,5'lik artış görüldü. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla artış görülmesine rağmen bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Vakaların başlangıç D vitamini düzeyleri ele alındığında 199 vakanın 62'sinde ciddi eksiklik(< 10 ng/ml) görülür iken, 137'sinde eksiklik(10-19 ng/ml) görüldü. Ciddi eksiklik görülen vakaların 51'i kadın, 11'i erkekti. Eksiklik görülen vakaların ise 122'si kadın, 15'i erkek idi(Tablo 10).

Tablo 10. Vakaların cinsiyet ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.

Cinsiyet	Vaka dağılımı n (%) [*]	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi farkı (ng/mL) (ortalama ± SD (aralık))	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi değişim oranı ortalaması	Başlangıç D vit. düzeyi	
				< 10 ng/ml (ciddi eksiklik) n (%) [*]	10-19 ng/ml (eksiklik) n (%) [*]
Kadın	173 (86,9)	25,9 ± 11,2 (8-64)	% 267,1	51 (82,3)	122 (89,1)
Erkek	26 (13,1)	28,3 ± 10,5 (15-55)	% 370,5	11 (17,7)	15 (10,9)
Toplam	199 (100,0)	p > 0,05	p > 0,05	62 (100,0)	137 (100,0)
Tüm grupların ortalaması		26,2 ± 11,1 (8-64)	% 280,6		

(*sütun yüzdesi)

Vakaların fizik aktivite ve D vitamini düzeyindeki değişime göre dağılımı incelendiğinde fiziksel aktivitesi olmayan 72 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki değişim $24,6 \pm 11,6$ (8-64 aralığında) idi ve % 288,6 düzeyinde artış görüldü. Düzensiz fiziksel aktivitesi olan 32 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki değişim $28,7 \pm 11,3$ (15-55 aralığında) idi ve % 286,9 düzeyinde artış tespit edildi. Düzenli fiziksel aktivite yapan 95 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki değişim $26,6 \pm 10,6$ (11-55 aralığında) idi ve % 279,3 düzeyinde artış belirlendi. Tüm vakaların başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki değişim $26,2 \pm 11,1$ (8-64 aralığında) idi ve % 280,6'lık artış görüldü. Vakaların fiziksel aktivite durumunun D vitamini düzeyindeki artış ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlam ifade etmediği tespit edildi.

Vakaların başlangıç D vitamini düzeyleri ele alındığında 199 vakanın 62'sinde ciddi eksiklik(< 10 ng/ml) görülür iken, 137'sinde eksiklik(10-19 ng/ml) görüldü. Ciddi eksiklik görülen 62 vakanın 28'i düzenli fiziksel aktivite yaparken, 8'inin düzensiz fiziksel aktivite yaptığı, 26'sının ise fiziksel aktivite yapmadığı belirlendi(Tablo 11).

Tablo 11. Vakaların fizik aktivite ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.

Fizik aktivite	Vaka dağılımı n (%) [*]	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi farkı (ng/mL) (ortalama ± SD (aralık))	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi değişim oranı ortalaması	Başlangıç D vit. düzeyi	
				< 10 ng/ml (ciddi eksiklik) n (%) [*]	10-19 ng/ml (eksiklik) n (%) [*]
fizik aktivite yapmıyor	72 (36,2)	24,6 ± 11,6 (8-64)	% 288,6	26 (41,9)	46 (33,6)
düzensiz fizik aktivite yapıyor	32 (16,1)	28,7 ± 11,3 (15-55)	% 286,9	8 (12,9)	24 (17,5)
düzenli fizik aktivite yapıyor	95 (47,7)	26,6 ± 10,6 (11-55)	% 279,3	28 (45,2)	67 (48,9)
Toplam	199 (100,0)	p > 0,05	p > 0,05	62 (100,0)	137 (100,0)
Tüm grupların ortalaması		26,2 ± 11,1 (8-64)	% 280,6		

(*sütun yüzdesi)

Vakaların tütün kullanımı ve D vitamini düzeyindeki değişime göre dağılımı incelendiğinde tütün kullanmayan 146 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $26,9 \pm 11,4$ (8-64 aralığında) idi ve % 287,7'lik artış görüldü. Tütün kullanımı olan 53 vakanın ise başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $24,4 \pm 9,3$ (9-55 aralığında) idi ve % 267,9'luk artış tespit edildi. Tütün kullanımının vakaların başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Vakaların başlangıç D vitamini düzeyleri ele alındığında 199 vakanın 62'sinde ciddi eksiklik(< 10 ng/ml) görülür iken, 137'sinde eksiklik(10-19 ng/ml) gözlemlendi. Ciddi eksiklik görülen 62 vakadan 45'inin tütün kullanmadığı, 17'sinin ise tütün kullandığı belirlendi(Tablo 12).

Tablo 12. Vakaların tütün kullanımı ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.

Tütün kullanımı	Vaka dağılımı n (%) [*]	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi farkı (ng/mL) (ortalama ± SD (aralık))	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi değişim oranı ortalaması	Başlangıç D vit. Düzeyi	
				< 10 ng/ml (ciddi eksiklik) n (%) [*]	10-19 ng/ml (eksiklik) n (%) [*]
kullanmıyor	146 (73,4)	26,9 ± 11,4 (8-64)	% 287,7	45 (72,6)	101 (73,7)
Kullanıyor	53 (26,6)	24,4 ± 9,3 (9-55)	% 267,9	17 (27,4)	36 (26,3)
Toplam	199 (100,0)	p > 0,05	p > 0,05	62 (100,0)	137 (100,0)
Tüm grupların ortalaması		26,2 ± 11,1 (8-64)	% 280,6		

(*sütun yüzdesi)

Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve D vitamini düzeyindeki değişime göre dağılımı incelendiğinde normal kilolu 69 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $35,7 \pm 4,8$ (12-64 aralığında) idi ve % 396,4'lük artış görüldü. Fazla kilolu 28 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $26,0 \pm 8,8$ (14-53 aralığında) idi ve % 278,4'lük artış saptandı. Birinci derece obez 51 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $20,6 \pm 5,5$ (8-34 aralığında) idi ve % 211,8'lik artış tespit edildi. İkinci derece obez 32 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $19,4 \pm 8,3$ (9-38 aralığında) idi ve % 169,2'lik artış belirlendi. Üçüncü derece obez 19 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $17,7 \pm 7,2$ (8-35 aralığında) idi ve % 167,3'lük artış görüldü. Tüm vakaların başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark $26,2 \pm 11,1$ (8-64 aralığında) idi ve % 280,6'lık artış tespit edildi.

Başlangıç ve kontrol arasındaki D vitamini düzeyi değişim oranının vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ile ilişkisi göz önüne alındığında, normal kilolu grupta diğer gruplardan bariz şekilde daha fazla değişim olduğu gözlenirken, vakaların vücut kitle indeksi arttıkça D vitamini seviyesindeki değişim miktarı ve oranının bariz şekilde azaldığı gözlemlendi. Bu durum istatistiksel olarak ele alındığında anlamlı olduğu görüldü.

Vakaların başlangıç D vitamini düzeyleri ele alındığında 199 vakanın 62'sinde ciddi eksiklik(< 10 ng/ml) görülür iken, 137'sinde eksiklik(10-19 ng/ml) gözlemlendi. Ciddi eksiklik görülen 62 vakanın, 19'unun normal kilolu, 12'sinin fazla

kilolu, 18'inin birinci derece obez, 5'inin ikinci derece obez, 8'inin ise üçüncü derece obez olduğu saptandı(Tablo 13).

Tablo 13. Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.

Başlangıç vücut kitle indeksi grupları	Vaka dağılımı n (%) [*]	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi farkı (ng/mL) (ortalama ± SD (aralık))	Başlangıç ve kontrol arasındaki D vit. düzeyi değişim oranı ortalaması	Başlangıç D vit. düzeyi	
				< 10 ng/ml (ciddi eksiklik) n (%) [*]	10-19 ng/ml (eksiklik) n (%) [*]
normal kilolu (18,50-24,99)	69 (34,7)	35,7 ± 4,8 (12-64)	% 396,4	19 (30,6)	50 (36,5)
fazla kilolu (25,00-29,99)	28 (14,1)	26,0 ± 8,8 (14-53)	% 278,4	12 (19,4)	16 (11,7)
birinci derece obez(30,00-34,99)	51 (25,6)	20,6 ± 5,5 (8-34)	% 211,8	18 (29,0)	33 (24,1)
ikinci derece obez (35,00 39,99)	32 (16,1)	19,4 ± 8,3 (9-38)	% 169,2	5 (8,1)	27 (19,7)
üçüncü derece obez (>=40)	19 (9,5)	17,7 ± 7,2 (8-35)	% 167,3	8 (12,9)	11 (8,0)
Toplam	199 (100,0)	p < 0,05	p < 0,05	62 (100,0)	137 (100,0)
Tüm grupların ortalaması		26,2 ± 11,1 (8-64)	% 280,6		

(*sütun yüzdesi)

Vakalar başlangıç vücut kitle indeksine göre gruplandırıldığında, kontrol D vitamini seviyelerinde en çok artış normal kilolu grupta, en az artış ise 3.derece obez grupta olmakla birlikte, vakaların kontrol D vitamini seviyeleri göz önünde bulundurulduğunda tüm gruplarda tedaviye rağmen hedef değerlere(>30 ng/ml) ulaşamayan vakalar olduğu tespit edildi. Normal kilolu ve fazla kilolu gruplarda hedef tedavi değerlerine ulaşılamasada kontrol D vitamini seviyesi 20 ng/ml nin altında olan vaka yok iken, diğer gruplarda kontrol D vitamini seviyesi 20 ng/ml nin altında olan vakalar olduğu gözlemlendi(Tablo 14).

Tablo 14. Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi, başlangıç D vit. düzeyi ve kontrol D vit. düzeyine göre dağılımı.

Başlangıç vücut kitle indeksi grupları	Vaka dağılımı n (%) [*] (*sütun yüzdesi)	Başlangıç D vit. düzeyi (ng/mL) (ortalama ± SD (aralık))	Kontrol D vit. düzeyi (ng/mL) (ortalama ± SD (aralık))
normal kilolu (18,50-24,99)	69 (34,7)	12,7 ± 4,8 (3-19)	48,4 ± 9,6 (25-67)
fazla kilolu (25,00-29,99)	28 (14,1)	11,7 ± 5,0 (4-19)	37,7 ± 10,0 (21-70)
birinci derece obez (30,00-34,99)	51 (25,6)	12,4 ± 4,9 (3-19)	33,1 ± 6,6 (16-48)
ikinci derece obez (35,00-39,99)	32 (16,1)	14,0 ± 4,4 (3-19)	33,5 ± 9,8 (15-53)
üçüncü derece obez (>=40)	19 (9,5)	11,7 ± 5,7 (3-19)	29,2 ± 7,3 (18-45)
	199 (100,0)		
Tüm grupların ortalaması		12,6 ± 4,9 (3-19)	38,8 ± 11,3 (15-70)

Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve kontrol D vitamini düzeyine göre (eksiklik, yetersizlik, hedef değer sınıflaması) dağılımı incelendiğinde, normal kilolu vakalarda çok yüksek oranda tedavi başarısı sağlanırken(97,1), diğer gruplarda tedavi başarısı oranının belirgin şekilde daha düşük olduğu tespit edildi. Normal kilolu ve fazla kilolu vakalarda replasmana rağmen hala D vitamini eksikliği devam eden vaka görülmez iken, obez gruplarda D vitamini eksikliği devam eden vakalar olduğu görüldü. Replasman sonucu D vitamini seviyesi yetersizlik seviyesinde kalan vaka oranı normal kilolu grupta oldukça düşük iken(%2,9), özellikle üçüncü derece obez grupta vakaların yarısından fazlasının yetersizlik seviyesinde kaldığı görüldü(%52,6).Vakalar tedavi başarısı yönünden incelendiğinde normal kilolu grubun neredeyse tamamında başarı sağlanırken(%97,1), üçüncü derece obez grupta bulunan vakaların yarısından bile daha azında başarı sağlandığı belirlendi(%42,1).Tüm vakalar ele alındığında 156 vakada tedavide başarı sağlanırken, 38 vakada başarı sağlanamamasına rağmen eksiklik düzeyinden yetersizlik düzeyine çıktığı görülürken, 5 vakanın replasmana rağmen D vitamini eksikliğinin devam ettiği ve bu 5 vakanın hepsinin obez gruplarda olduğu görüldü.(Tablo 15).

Tablo 15. Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve kontrol D vitamini düzeyine göre (eksiklik, yetersizlik, hedef değer sınıflaması) dağılımı.

Başlangıç vücut kitle indeksi grupları	Vaka dağılımı n (%) [*]	Kontrol D vitamini düzeylerine göre eksiklik, yetersizlik, hedef değer durumu			Toplam n (%) ⁺
		< 20 ng/mL (eksiklik) n (%) ⁺	20-29 ng/mL (yetersizlik) n (%) ⁺	≥ 30 mg/mL (hedef) n (%) ⁺	
normal kilolu (18,50-24,99)	69 (34,7)	0 (0,0)	2 (2,9)	67 (97,1)	69 (100,0)
fazla kilolu (25,00-29,99)	28 (14,1)	0 (0,0)	5 (17,9)	23 (82,1)	28 (100,0)
birinci derece obez (30,00-34,99)	51 (25,6)	1 (2,0)	15 (29,4)	35 (68,6)	51 (100,0)
ikinci derece obez (35,00 39,99)	32 (16,1)	3 (9,4)	6 (18,8)	23 (71,9)	32 (100,0)
üçüncü derece obez (≥40)	19 (9,5)	1 (5,3)	10 (52,6)	8 (42,1)	19 (100,0)
Toplam n (%) [*]	199 (100,0)	^x n = 5	^x n = 38	^x n = 156	

(*sütun yüzdesi)

(+sattır yüzdesi)

(^xsütun toplamı)

5. TARTIŞMA

D vitamini; sentezlendiği bilinen en eski hormonlardan biridir¹³⁸. Ancak yakın zamanda kemik metabolizma üzerine olan etkilerinden daha öte, metabolik fonksiyonları olduğu anlaşılmıřtır¹³⁹. D vitamininin endokrin, otokrin ve parakrin etkileri yanı sıra, neredeyse 200'den fazla gen ekspresyonunda rolü olduğu, böylelikle mineral homeostazisi ile birlikte hücre çoğalması, kan basıncı, kardiyak fonksiyonlar, immün modülasyon, kas fonksiyonları ve enerji metabolizması üzerine de söz sahibi olduğu anlaşılmıřtır¹⁴⁰. Son birkaç yıldır D vitamininin özellikle kanser, hipertansiyon, diyabet ve obezite ile yakından ilişkili olabileceği ve tedavide rol oynayabileceği yönündeki ilgi artmıştır^{141,142}.

Obezite ise; enerji depolanması ve harcanması arasındaki dengesizliği yansıtan, yalnızca vücut kompozisyonunun değişiminden öte, yağ birikiminin diyabet, kanser ve hipertansiyon gibi hastalıklara yatkınlığı arttırdığı, ilaveten altında değerlendirilmesi gereken hormonal, metabolik ve moleküler mekanizmaları barındıran ve en sık karşılaşılan metabolik bozukluktur¹⁴³. Obezite ile beslenme ilişkisi değerlendirildiğinde, en fazla araştırılan besinsel elementler; karbonhidratlar, yağlar ve proteinler olmuřtur¹⁴⁴.

D vitamini ile obezite arasında bir ilişki olabileceği fikrini akla getiren en önemli neden D vitamininin yağda çözünen bir hormon olmasıdır. Wortsman ve arkadaşlarının yaptığı oral alınan vitamin D düzeyleri ile güneş ışığına maruziyet sonrası deride üretilen vitamin D düzeylerini kıyaslayan bir çalışmada; obez grup ile non-obez grup arasında oral alınan vitamin D suplementasyonu ile karşılaştırılan 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken, deride üretilen vitamin D düzeyleri kıyaslandığında obez grupta non-obezlere göre anlamlı düşük seviyeler tespit edilmiştir. Yapılan yorumda; cilt yüzeyleri daha geniş olan ve güneş ışığına daha fazla maruz kalan obez hastalarda, düşük vitamin D düzeylerinin nedeni olarak; D vitamininin obez hastalarda fazlaca bulunan ciltaltı yağ dokusunda sekestre olmasından kaynaklanabileceği deđerlendirilmiřtir¹⁴⁵. Ancak daha sonraları tek nedenin bu olamayacağı, buna ilaveten altta yatabilecek diğer etyolojik nedenler arasında; obezlerde yüksek 1,25 vitamin D seviyelerinin 25(OH)D üzerine negatif feedback etki ile ölçümlerde düşük sonuçlar alınması, azalmış fiziksel aktiviteye bağlı

olarak ev dışı aktivitelerin seyrekleşmesi sonucu güneşe maruziyetin azalması ile vitamin D düzeylerinin düşük saptanabileceğinin de ihtimaller arasında yer alabileceği değerlendirilmiştir.

D vitamini ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda deneysel ve klinik çalışma planlanmıştır. Juan Kong ve arkadaşlarının yaptığı hücre kültürü deneyinde; 3T3L1 preadipositler üzerinde D vitamininin etkisi değerlendirilmiştir. 1,25 (OH)₂D³'nin in vitro ortamda adipogenezi inhibe ettiği görülmüştür. Bu çalışmada 1,25 (OH)₂D³'nin, preadipositlerden olgun adipoz hücrelerin gelişim aşamasında önemli rol oynayan C/EBP α (enhancer binding protein) ile PPAR- γ üzerine inhibe edici etkisinin ön plana çıkarak adipogenezi baskıladığı, böylece in vitro ortamda yağ hücre oluşumunu azalttığı gösterilmiştir¹⁴⁶.

D vitamini ve obezite arasındaki ilişkiyi değerlendiren yüksek katılımlı, çok merkezli, randomize klinik çalışmalar yapılmış; ancak yüksek D vitamini düzeylerine sahip olan olguların obezite gelişimine daha uzak olduğunu savunan çalışmaların yanısıra, arada herhangi bir ilişki olmadığını savunan çalışmaların aksine, yüksek D vitamini seviyeleri ile obezitenin doğrusal korelasyon gösterdiğini savunan birçok klinik araştırma sonucu da bulunmaktadır^{147,148}. 2000 ile 2011 yılları arasında yapılan 15 prospektif randomize kontrollü çalışma değerlendirildiğinde; vitamin D suplementasyonunun vücut ağırlığı, bel-kalça oranı ya da vücut yağ oranı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı öne sürülmüştür¹⁴⁹.

Son zamanlarda, insanlarda serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ile leptin arasında ters bir ilişki bildirilmiştir. Bu yüzden bu bulgular Wortsman'ın hipotezinin mümkün olabildiğini destekler. Tutulmuş D vitamini, yağ kütlesinde D vitaminin lokal konsantrasyonlarını attırabilir ve yağ içi yüksek D vitamini düzeyleri leptin ifadesini teşvik edebilir ve daha sonra obez bireylerde adipoz dokudan leptin sekresyonu artabilir¹⁶¹.

Bu çalışmada; D vitamininin obezite ile ilişkisi ve normal kilolu ve obez bireylerde D vitamini replasmanına olan yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böyle bir ilişkiye açıklık getirilmesi ya da obezitenin D vitamini üzerine olumlu ya da olumsuz etkilerinin gösterilmesine ilişkin katkı, D vitamininin obezite tedavisine katkı sağlayıp sağlamayacağına dair fikirler öne sürülmesine fayda sağlayacaktır.

Çalışmamıza Mersin üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı polikliniğine başvurusu bulunan 199 vaka dahil edildi. Vakaların yaş ortalaması $44,16 \pm 12,94$ (19-66 aralığında) idi.

Vakaların D vitamini replasmanı sonucu D vitamini düzeyindeki değişimin yaşa göre dağılımı incelendiğinde başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki artış miktarının artan yaş ile birlikte azaldığı görülmekle birlikte bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). Ayrıca vakalar başlangıç D vitamini düzeyleri açısından ele alındığında ciddi eksiklik (< 10 ng/ml) ve eksiklik (10-19 ng/ml) görülme oranlarının tüm yaş gruplarında birbirine yakın olduğu gözlemlendi.

Yapılan bir çalışmada serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ve ileri yaş arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir¹⁵⁰. Bir başka çalışmada ise yaş ve yüksek 25-Hidroksivitamin D düzeyleri arasındaki olumlu ilişki bulunmuştur¹⁵¹. Ancak, diğer araştırmacılar D vitamini eksikliğini yaşlı insanlar arasında daha yaygın olduğunu buldular. Bu bulgu, deride D vitamini zayıf üretimi, bağırsak emiliminde azalma ve renal fonksiyon bozukluğu sonucu olabilir^{152,153,154}. Ayrıca Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2018 kılavuzunda da artan yaş ile birlikte deride D vitamini sentezinin azalacağı ve replasman için daha yüksek dozların gerekebileceği vurgulanmıştır¹⁵⁵.

Bizim çalışmamızda da D vitamini replasmanına verilen cevabın istatistiksel olarak anlam ifade etmemesine rağmen artan yaş ile birlikte azalmasının sebebinin, deride D vitamini zayıf üretimi, bağırsak emiliminde azalma veya renal fonksiyon bozukluğu % olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda vakaların cinsiyet ve D vitamini düzeyindeki değişime göre dağılımı incelendiğinde, erkeklerde (%370,5), kadınlara (%267,1) göre daha fazla artış görülmesine rağmen bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). Anlamlı fark bulunamamasının sebebi erkek vakaların (26), kadın vakalara (173) göre belirgin derecede az olması gösterilebilir.

Elmas Ögüş ve arkadaşlarınca 2012 Ocak ve Aralık ayları arasında 4168 hastanın serum D vitamini düzeyleri değerlendirilerek yapılan çalışmada hastaların %77,8 (3242) kadın, %22,2 (926) erkektir. Ortalama D vitamini düzeyi tüm hastalar için $22,8 \pm 13,27$ ng/ml olarak saptanmıştır. Kadınlarda $22,49 \pm 13,88$ ng/ml, erkeklerde $23,75 \pm 10,57$ ng/ml bulunmuştur. Vitamini düzeyleri bakımından cinsiyetler arasında

ki fark anlamlı bulunmuştur¹⁵⁶. Bizim çalışmamızda anlamlı olmamasına rağmen erkeklerin kadınlara oranla replasmana daha iyi yanıt vermesinin sebebi, toplumumuzdaki sosyo-kültürel durumun yansıması olarak kadınların erkeklere göre daha kapalı giyim tarzına sahip olması ve kapalı alanlarda daha çok zaman geçirmeleri sonucu yetersiz güneş ışığı maruziyeti olabilir. Bunun sonucunda replasman tedavisi ile verilen önerilerin yeterince verimli uygulanmaması sonucu bu durum ortaya çıkmış olabilir.

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2018 kılavuzunda yetersiz güneş ışığı maruziyetinin (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı vs.) D vitamini üzerinde olumsuz etki yaptığı açık bir şekilde vurgulanmıştır¹⁵⁵.

Çalışmamızda vakaların fiziksel aktivite ve D vitamini düzeyindeki değişime göre dağılımını ele aldığımızda, vakaların fiziksel aktivite durumunun D vitamini düzeyindeki artış ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlam ifade etmediği tespit edildi ($p > 0,05$).

Siirt ve İstanbul'da yapılan bir çalışmada D vitamini ile fizik aktivite durumları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur¹⁵⁷. Sadece günlük aktiviteleri yerine getiren olguların D vitamini düzeyinin 20 ng/ml (49,9 nmol/L)' den az olma oranı ve egzersiz yapan olguların D vitamini düzeyinin 30 ng/ml (74,8 nmol/L)' den fazla olma oranı diğer D vitamini düzeylerinden yüksek bulunmuştur. İngiltere'de yapılan çalışmada, fizik aktivitesi olmayanların D vitamini düzeyi 49 nmol/L (19,6 ng/ml), fizik aktivitesi olanların ise 56,1 nmol/L (22,4 ng/ml) olarak saptanmıştır¹⁵⁸.

Çalışmamızda vakaların tütün kullanımı ve D vitamini düzeyindeki değişime göre dağılımını incelendiğinde tütün kullanmayan 146 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasında ortalama % 287,7'lik artış görüldü. Tütün kullanımı olan 53 vakanın ise başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasında ortalama %267,9'luk artış tespit edildi. Tütün kullanımının vakaların başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasındaki fark ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).

İngiltere'de yapılan bir araştırmada, hiç sigara kullanmayanların D vitamini 53,8 nmol/L (21,5 ng/ml), sigarayı bırakanların 54,1 nmol/L (21,6 ng/ml), günde 1-19 adet sigara içenlerin 49,7 nmol/L (19,9 ng/ml) ve bir paketten fazla içenlerin ise 44,9

nmol/L(17,9 ng/ml) olarak bulunmuştur¹⁵⁸. Isparta'da yapılan çalışmada sigara kullananların %6,3'nün D vitamini 20 ng/ml(49,9 nmol/L)'nin altında iken, %22,2'nin ise 20 ng/ml(49,9 nmol/L)'nin üzerinde bulunmuştur¹⁵⁹. İstanbul'da yapılan bir araştırmada ise sigara kullanımı ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır¹⁶⁰.

Çalışmamızda vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve D vitamini düzeyindeki değişime göre dağılımı incelendiğinde normal kilolu 69 vakanın başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasında % 396,4'lük artış görüldü. Fazla kilolu 28 vakada bu oran % 278,4 olarak saptandı. Birinci derece obez 51 vakada bu oran % 211,8 idi. İkinci derece obez 32 vakada % 169,2'lik artış belirlendi. Üçüncü derece obez 19 vakada ise başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasında % 167,3'lük artış görüldü. Tüm vakaların başlangıç ve kontrol D vitamini düzeyleri arasında ise % 280,6'lık artış tespit edildi. Başlangıç ve kontrol arasındaki D vitamini düzeyi değişim oranının vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ile ilişkisi göz önüne alındığında, normal kilolu grupta diğer gruplardan bariz şekilde daha fazla değişim olduğu gözlenirken, vakaların vücut kitle indeksi arttıkça D vitamini seviyesindeki değişim miktarı ve oranının bariz şekilde azaldığı gözlemlendi. Bu durum istatistiksel olarak ele alındığında anlamlı olduğu görüldü(p < 0,05). Wortsman ve arkadaşları tarafından bu ilişkiyi açıklayan diğer bir teori, onlar güneş ışığına maruz kalan obez ve obez olmayan katılımcılar arasında dermis D3 vitamini endojen sentezinde hiçbir fark olmadığını gördüler fakat dolaşım içine dermisten salınan serbest D3 vitamini obez bireylerde azaldığını iddia etmişlerdir. Sonuç olarak, adipoz dokuda D vitamini birikmesi obez katılımcılarda 25-Hidroksivitamin D düzeylerinin sirkülasyonunun düşmesine sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁴⁵.

Bizim çalışmamızda da replasmana verilen cevabın VKI arttıkça düşmesine sebep olarak, D vitamininin yağda çözünen bir hormon olması ve yüksek VKI sahibi vakalarda vücut yağ oranının yüksek olması sonucu D vitamininin yağ dokuda daha fazla sekestre olması gösterilebilir.

Vakalar başlangıç vücut kitle indeksine göre gruplandırıldığında, kontrol D vitamini seviyelerinde en çok artış normal kilolu grupta, en az artış ise 3.derece obez grupta olmakla birlikte, vakaların kontrol D vitamini seviyeleri göz önünde bulundurulduğunda tüm gruplarda tedaviye rağmen hedef değerlere(>30 ng/ml)

ulaşamayan vakalar olduğu tespit edildi. Normal kilolu ve fazla kilolu gruplarda hedef tedavi değerlerine ulaşilamasa da kontrol D vitamini seviyesi 20 ng/ml nin altında olan vaka yok iken, diğer gruplarda kontrol D vitamini seviyesi 20 ng/ml nin altında olan vakalar olduğu gözlemlendi. Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve kontrol D vitamini düzeyine göre (eksiklik(< 20 ng/mL), yetersizlik(20-29 ng/mL), hedef değer(\geq 30 mg/mL) sınıflaması) dağılımını incelendiğinde, normal kilolu vakalarda çok yüksek oranda tedavi başarısı sağlanırken(97,1), diğer gruplarda tedavi başarısı oranının belirgin şekilde daha düşük olduğu tespit edildi. Normal kilolu ve fazla kilolu vakalarda replasmana rağmen hala D vitamini eksikliği devam eden vaka görülmez iken, obez gruplarda D vitamini eksikliği devam eden vakalar olduğu görüldü. Replasman sonucu D vitamini seviyesi yetersizlik seviyesinde kalan vaka oranı normal kilolu grupta oldukça düşük iken(%2,9), özellikle üçüncü derece obez grupta vakaların yarıdan fazlasının yetersizlik seviyesinde kaldığı görüldü(%52,6).Vakalar tedavi başarısı yönünden incelendiğinde normal kilolu grubun neredeyse tamamında başarı sağlanırken(%97,1), üçüncü derece obez grupta bulunan vakaların yarısından bile daha azında başarı sağlandığı belirlendi(%42,1).Tüm vakalar ele alındığında 156 vakada tedavide başarı sağlanırken, 38 vakada başarı sağlanamamasına rağmen eksiklik düzeyinden yetersizlik düzeyine çıktığı görülürken, 5 vakanın replasmana rağmen D vitamini eksikliğinin devam ettiği ve bu 5 vakanın hepsinin obez gruplarda olduğu görüldü.

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2018 kılavuzunda obezitenin D vitamini eksikliği açısından risk oluşturduğu açıkça bildirilmiştir. Ayrıca obez vakalarda yükleme ve idame D vitamini dozunun 2-3 kat daha fazla olması gerektiği(yükleme dozu: 6-8 hafta 100000 IU/hafta, idame dozu: 3000-6000 IU/gun) vurgulanmıřtır¹⁵⁵. Fakat biz retrospektif çalışmamızda obez olan veya olmayan tüm vakalara yükleme dozu olarak 50000 IU/hafta D vitamini replasmanı yapıldığını gördük. Yukarıda ağıklandığı üzere tedaviye rağmen hala D vitamini eksikliği ve yetersizliği devam eden vakaların büyük çoğunlukla obez gruplarda olması bize yapılmış olan replasmanın yetersiz olduğunu düşündürdü. Bu çalışmayı yapmamızdaki amaçlardan bir tanesi de kliniğimize D vitamini eksikliği ile başvuran vakaların mercek altına alınması ve kliniğimizde uygulanan D vitamini replasman tedavisinin değerlendirilmesi idi ve bu çalışma bizlere kliniğimiz adına TEMD

kılavuzundaki D vitamini ile ilgili uyarıların daha fazla dikkate alınmasının faydalı olacağı neticesine ulaşmamızı sağladı.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda D vitamini replasmanına verilen cevap ile yaş grupları arasında anlamlı istatistiksel ilişki gözlenmedi. Fakat artan yaş ile birlikte verilen cevabın azaldığı gözlemlendi. Vakaların yaşı arttıkça replasmandan fayda görme oranının düşmüş olması, daha yaşlı vakalarda D vitamini replasmanı yaparken daha dikkatli olunması gerektiğini, tedavi uyumunu ve özellikle tedavi ile birlikte verilen önerilerin (beslenme, egzersiz, güneşe maruziyet vb.) doğru uygulanıp uygulanmadığını daha yakından takip edilmesi gerektiğini düşündürdü.

Cinsiyetler ile D vitamini replasmanına verilen cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı fakat erkeklerin replasmandan daha çok fayda gördüğü tespit edildi. Bunun nedeni toplumumuzdaki kültürel nedenlerden dolayı kadınların daha kapalı giyim tarzına sahip olması ve güneş ışığına maruziyetin azlığına bağlandı. Başta kadın vakalar olmak üzere tüm vakalara D vitamini replasmanı verirken tedavi uyumu ve güneş ışığından yeterince faydalanma adına doğru önerilerin verilmesi ve önerilerin uygulanıp uygulanmadığının takip edilmesi yeterli ve doğru sonuç alma açısından önemlidir.

Bizim çalışmamızda vakaların fizik aktivite durumu ile D vitamini replasmanına verilen cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamasına rağmen dünyada ve ülkemiz çapındaki araştırmalarda fizik aktivitenin D vitamini üzerinde olumlu etki yaptığı görüşüm yaygındır. Vakalara replasman ile birlikte fizik aktivite önerilmesi faydalı olacaktır.

Çalışmamızda vakaların başlangıç VKİ ile replasmana verilen cevap arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu durum özellikle obez vakaların replasmana yanıtlarını gözlemek açısından daha sıkı ve dikkatli takip edilmeleri gerektiği sonucuna ulaşmamızı sağladı. Doğal D vitamini kaynaklarından yararlanma açısından, tüm vakalara ve özellikle obez vakalara verilen önerilerin doğru anlaşıldığı ve uygulandığını takip etmek faydalı olacaktır.

Çalışmamızda vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve kontrol D vitamini düzeyine göre (eksiklik, yetersizlik, normal değer sınıflaması) dağılımını incelediğimizde normal kilolu vakalarda çok yüksek oranda tedavi başarısı

sağlanırken(%97,1), diğer gruplarda tedavi başarısı oranının belirgin şekilde daha düşük olduğunu tespit ettik. Tüm vakalar ele alındığında 156 vakada tedavide başarı sağlanırken, 38 vakada başarı sağlanamamasına rağmen eksiklik düzeyinden yetersizlik düzeyine çıktığı görülürken, 5 vakanın replasmana rağmen D vitamini eksikliğinin devam ettiği ve bu 5 vakanın hepsinin obez gruplarda olduğu görüldü. Bu sonuç bizlere obezlere verdiğimiz replasman dozunun yetersiz olabileceğini düşündürdü.

Polikliniğimizde çalışma verileri toplanırken tüm vakalara VKI fark etmeksizin aynı dozda D vitamini yüklemesi (50.000 IU/hafta, 8 hafta süre ile) ve idamesi (1500-2000 IU/gün) yapıldığı görüldü. Bu replasman dozuyla özellikle obez vakalarda gördüğümüz düşük tedavi başarısı, vücut kitle indeksi 30 kg/m²' den yüksek olan vakalara verilen yükleme dozunun artırılmasının tedavi başarısı açısından faydalı olabileceğini düşünmemize sebep oldu. TEMD 2018 Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzundaki obezlerde yükleme ve idame dozlarının 2-3 kat daha fazla olması gerektiği(yükleme dozu: 6-8 hafta 100000 IU/hafta, idame dozu: 3000-6000 IU/gün) şeklindeki önerinin sadece bizim kliniğimizde değil, tüm kliniklerde daha fazla dikkate alınmasının hem tedavi başarısı açısından hem de tedavide oluşturulması gereken bir standardizasyon açısından faydalı olacağı sonucuna ulaştık.

7. KAYNAKLAR

1. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO consultation on Obesity. Geneva; 2001.
2. Forhan, M., 2009, "An analysis of disability models and the application of the ICF to obesity", *Disabil Rehabil*, 33:1382-1388.
3. Sirtori, A. et al., 2012, "Obesity is a marker of reduction in QoL and disability" *Scientific World Journal*, 2012:167520.
4. Vranesie, B.D. and Krznanie, Z., 2012, "Nutritional and behavioral modification therapies of obesity: facts and fiction", *Dig Dis*, 30:163-167.
5. Yumuk, V.D. et al., 2005, "High Prevalence of obesity and diabetes mellitus in Konya, a central Anatolian city in Turkey", *Diabetes Res Clin Pract*, 70:151-158.
6. Raymond, S.U., Leeder, S. and Greenberg, H.M., 2006, "Obesity and cardiovascular disease in developing countries: a growing problem and an economic threat", *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 9:111-116.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu, Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü; 2014.
8. Çayır, A., Atak, N., Köse, S.K., (2011), "Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi", *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 64(1).
9. Taşoğlu, Ö., (2012), Miyalji ve D vitamini ilişkisi: statin kullanan hastalarda D vitamini eksikliği miyalji gelişimi için bir risk faktörü müdür?, *Uzmanlık Tezi*, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara.
10. Yeşilbaş, C., (2013), Obez olan ve obez olmayan polikistik over sendromlu kadınlarda D vitamini, adiponektin ve leptin'in insülin rezistansı üzerine olan etkisi, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.
11. Gürel, S., İnan, G., (2001), Çocukluk çağı obezite tanısı ve yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi, *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2(3) : 39-46.

12. Tosunbayraktar, G., (2013), Farklı beden kitle indeksine sahip bireylerde D vitamini ve serum kalsiyum düzeylerinin değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetik Bilim Dalı, Ankara.
13. Serter, R., 2004, Atlas of Obesity, 1. Baskı, s:26-70, Ankara.
14. Dixon, J.B, Dixon, M.E. and O'Brien, P.E., 2003, "Depression in association with severe obesity: Changes With Weight Loss", Archives of Internal Medicine, 163:2058-2065.
15. Nazlıcan E. Adana İli Solaklı ve Karataş Merkez Sağlık Ocağı Bölgesinde Yaşayan 20-64 Yaş Arası Kadınlarda Obezite ve İlişkili Risk Faktörlerinin İncelenmesi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Adana, 2008.
16. Bahceci, M., Tuzcu, A., Arıkan, Ş., Gökalp, D., (2009), Hiper tansiyon, obezite ve lipid metabolizması hekim için tanı ve tedavi rehberi, Ankara.)(Arslan, C., Ceviz, D., (2007), "Ev hanımı ve çalışan kadınların obezite prevalansı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi", Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 21 (5): 211 –220.
17. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation Geneva, 8–11 December 2008.
18. Molarius A. Seidel JC, Sans S, Toumlehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. J Clin Epidemiol 1999;52(12):1213-24
19. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. World Health Organization;2011.http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf. Erişim Tarihi: 30.06. 2014.
20. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25(9):1551-6.
21. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelveyear trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-80.
22. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite and obesity. Annu RevPsychol 2008;59:55-92.

23. Bahçeci M. Obezite. In: TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu eds. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipertansiyon, Obezite, ve Lipid Metabolizması Tanı ve Tedavi Rehberi. 2011, Ankara, Miki Matbaacılık, pp: 50-80.
24. Trasande L, Cronk C, Durkin M, et al. Environment and obesity in the National Children's study. Environ Health Perspect 2009;117:159.
25. Baysal A. Beslenme. 14. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2012.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2014. 1. Baskı. Ankara: Miki Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti; 2014.
27. Lubrano C, Genovesi G, Specchia P, Costantini D, Mariani S, Petrangeli E, et al. Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases? Oxid Med Cell Longev 2013;2013: 640673. Erişim: <http://dx.doi.org/10.1155/>
28. Özer MK. Fiziksel Uygunluk. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 2001.b8.
29. Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım” Projesi Araştırma Raporu, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara: 2004.
30. Memiş, E. (2004). Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Yüksek Lisans Tezi,. Üniversite Öğrencilerinde Şişmanlık (Obezite) Durumu ve Diyet Ürünleri Kullanmaları Üzerinde Bir Araştırma,. Ankara.
31. Özenoğlu A, Sabuncu T, Ünüvar E, Ekzojen Obezitesi Olan Adölesanların Günlük Diyetlerinde Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Dağılımı, Endokrinolojide Yönelişler, 1998:9:1;38-42.
32. Wadden, T. A., & Osei, S. (2003). Obezite Tedavisi: Genel Bir Gözden Geçirme Ed. Uz. Dr Arif Nihat Dursun. T. A. Wadden içinde, Obezite Tedavi El Kitabı.
33. Akman, M., Budak, Ş., & Kendir, M. (2004). Genel dahiliye polikliniğine başvuran hastalarda obezite sıklığı ve ilişkili sağlık problemleri. Marmara Medical Journal, 17, 113-120.) (Kumsar, A., Taşkın, F., & Olgun, N. (2008). Sağlıkta tehlike: Obezite. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ABD. İstanbul.
34. TÜİK. Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye Sağlık Araştırması, 2012. Haber Bülteni,2013;Sayı:13490.
35. Williamson, F. D. (1993). Descriptive Epidemiology of Body Weight and Weight Change in U.S.A. Adults. Ann Intern Med., 119, 646-649.) (Erkol, A., & Khorshid, L. (2004). Obezite; Predispozan Faktörler ve Sosyal Boyutun Değerlendirilmesi. SSK Tepecik Hastanesi Dergisi, 14, 101-109.

36. Childhood overweight and obesity. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health 2010. Erişim: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>. Erişim Tarihi: 20.06. 2014.
37. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z. Egzersiz Biyokimyası ve Obesite.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2000. p.83-97.
38. Xia Q, Grant SF. The genetics of human obesity. Ann N Y Acad Sci 2013;1281:178-90.
39. Şarbat G, Demirkol M. Obezite. Ed: Ekşi A. Ben Hasta Değilim, Nobel tıp Kitapevi, 1999:441-450.
40. Bouchard C. The genetics of human obesity:recent progress. Bull Mem Acad R Med Belg 2001;156(10-12):455-62; discussion 463-4.
41. Semerci C.N. Obeziteye Genetik Yatkınlık Gülhane Tıp Dergisi 2004;46;353-359.
42. Kırım, S., (2005), Obez hastalarda diyet, egzersiz ve ilaç tedavisinin homosistein düzeylerine etkisi, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bilim Dalı, Adana.
43. Yağbasan, A., (2009), Farklı obezite evrelerinde hipotalamo-hipofizer-adrenal ve tiroid hormon akslarının obezite parametreleri ve insülin direnci ile ilişkisinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.
44. Aktoz, M., Altun, A., (2005), Obezite ve kardiyovasküler sistem, Türkiye Klinikleri J Int. Med. Sci.,1(37):24-30.
45. Kalan, I., Yeşil, Y., (2010), Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar, mised, S.23–24, s.78.
46. Kazma, E., (2013), Üniversite öğrencileri arasında obezite prevalansı ve oluşum nedenlerinin saptanması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Bölümü, İstanbul.
47. Gülcü, F., Parmaksız, A., Kıdır, M., Gürsu, M. F., (2006), “Metabolik sendrom”, Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, C.1, S.3.
48. İslamoğlu, Y., Koplay, M., Sunay, S., Açikel, M., (2008), “Obezite ve metabolik sendrom”, Tıp Araştırmaları Dergisi, 6 (3) :168 -174.
49. Akalın, A., (2013), Obezite ve endokrin sistem, Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics, 6(1):32-6.

50. Deniz, G., Saygı, Ş., (2003), Leptin insülin ve diyabet, T Klin J Med Sci, 23:170-173.
51. Samur, G. E., Yıldız, E. A., (2008), Obezite ve kardiyovasküler hastalıklar/hipertansiyon, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara.
52. Tezgelen, H., (2008), Bursa Emek Bölgesinde 10-18 yaş arasındaki okul çocuklarında obezite, kilo fazlalığı ve tip 2 diyabet sıklığını belirlemeye yönelik tarama çalışması, Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Bursa.
53. Hekimsoy, Z., Ak, G., Dolu, D., Toprak, Ö., Aslan, L., (2001), Obez kadın hastalarda bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı, T Klin. J Med. Sci, 21:285-287.
54. Köktürk, O., Çiftçi, T. U., (2003), "Obezite-hipoventilasyon sendromu", Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 51(1): 107-116.
55. Güler, N., (2007), Obezite ve astım, Güncel Pediatri,(5) 73-74.
56. Soylu, A. C., (2010), Obstrüktif uyku apne sendromu ve obezite arasındaki ilişkinin standart antropometrik obezite indeksleri ile incelenmesi, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
57. Aladağ, A., Ergene, M., Katayıfçı, E.C., Tosun, B., Yılmaz, M.S., (2012), Kanseri moleküler patogenezinde farklı bir perspektif: obezite, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi 14. Öğrenci sempozyumu çalışma grubu sunumları, Ankara.
58. Arslan, E., Özçelik, F., Demirbaş, Ş., (2013), Obezite ile ilişkili kanser türleri, Anatol J Clin. Investig., 7(3):176-184.
59. Açıkgöz, G., Meral, A., Çayırılı, M., (2013), Obezite ve deri hastalıkları, Anatol J Clin Investig., 7(3):180-185.
60. Bahçetepe, N., Göncü, Ö. E. K., Güngör, Ş., Köklü, N., Ülkümen, P. K., (2014), "Obezite ve deri", Okmeydanı Tıp Dergisi 30 (Ek sayı 1):34-38.
61. Yosipovitch, G., DeVore, A., Dawn, A., (2007), "Obezite ve deri: deri fizyolojisi ve obezitenin deri bulguları", Journal of American Academy of Dermatology, C.2, S.2.
62. Pasquali, R., Patton, L., Gambineri, A., (2008), Obezite ve infertilite, Current Opinion in Endocrinology, C.3, s.1.
63. Boyar, H. İ., (2013), "Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar", Dicle Tıp Dergisi, 40 (4): 700-703.

64. Mert, M., Adaş, M., (2014), "Obezitenin endokrin ve metabolik komplikasyonları", Okmeydanı Tıp Dergisi, 30(Ek sayı 1):1-4.
65. Taşkın, C., (2007), Obez çocuklarda 12 haftalık düzenli egzersizin vücut kompozisyonu ve kan lipid düzeyleri üzerine etkisi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı, Gaziantep.
66. Özdel, O., Sözeri-Varma, G., Fenkçi, S., Değirmenci, T., Karadayı, F., Kalkan-Oğuzhanoğlu, N., Ateşçi, F., (2011), Obez kadınlarda psikiyatrik tanı sıklığı, Klinik Psikiyatri, 14:210-217.
67. Akkaya, S., Akkaya, N., (2013), Obezite ve kas iskelet sistemi, Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics, 6(1):60-4.
68. Güleken, N., (2012), Kanser hastalarında D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile D vitamini reseptörü polimorfizminin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
69. Sağlık, A.Ç., (2013), Çocuklarda vücut kitle indeksi ile insülin direnci ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki, Uzmanlık Tezi, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
70. Gürsoy, G., Cimbeç, A., Kırnay, N.G., Acar, Y., Demirbaş B., Dal, H. C., Evrin, N., (2013), Tip 2 diyabetik hastalarda serum 25 hidroksi vitamin D3 düzeyleri ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki, Türkiye Klinikleri J Endocrin, 8(1):16-22.
71. Altan, M., (2009), Böbrek nakli alıcılarında D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
72. Akpınar, P., İçağasıoğlu A., (2012), "D vitamininin yaşam kalitesi ile ilişkisi", Türk Osteoporoz Dergisi, 2012;18:13-8.
73. Işık, A. L., (2013), Yaşlı hastalarda D vitamini eksikliğinin total tiroidektomi sonrası hipokalsemi üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul.
74. Çizmeçi, M. N., (2013), Kord kanı D vitamini düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki ilişkinin araştırılması, (Yan Dal Uzmanlık Tezi), Fatih Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
75. Özkan, B., Döneray, H., (2011), "D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri", Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 54: 99-119.

76. Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.
77. Holick MF. Vitamin D Deficiency, *Medical Progress. The New England Journal Of Medicine.* 2007;357 (3): 266–281.
78. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2015>.
79. Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, 2002. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2813.htm> Accessed: 30.10.2013.
80. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172:769- 70.
81. Ongen B, Kabaroglu C, Parildar Z. Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2008; 6(1).
82. Türkyılmaz A.K. Fibromiyalji Hastalarında Kemik Mineral Yoğunluğu İle Serum D Vitamini Düzeyinin Ağrı Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. İstanbul–2009 (Uzmanlık Tezi).
83. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004; 80: 1689- 9.
84. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 2002; 88: 259–66.
85. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both *N Engl J Med* 1992; 326:1213.
86. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesciler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10(1):782.
87. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 17- 25, Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1287– 9.
88. Yuen AW, Jablonski NG. Vitamin D: in the evolution of human skin colour. *Med Hypotheses.* 2010; 74(1): 39–44.

89. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6suppl): S1678- 88.
90. Kift R, Berry JL, Vail A, Durkin MT, Rhodes LE, Webb AR. Lifestyle factors including less cutaneous sun exposure contribute to starkly lower vitamin D levels in U.K. South Asians compared with the white population. *Br J Dermatol*. 2013; 169(6): 1272-8.
91. Feldmeyer L, Shojaati G, Spanaus KS, Navarini A, Theler B, Donghi D, Urosevic-Maiwald M, Glatz M, Imhof L, Barysch MJ, Dummer R, Roos M, French LE, Surber C, Hofbauer GF. Phototherapy with UVB narrowband, UVA/UVBnb, and UVA1 differentially impacts serum 25-hydroxyvitamin-D3. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4): 530-6.
92. Godar DE, Landry RJ, Lucas AD. Increased UVA exposures and decreased cutaneous Vitamin D3 levels may be responsible for the increasing incidence of melanoma. *Med Hypotheses*. 2009; 72(4): 434–443.
93. Newton-Bishop JA, Chang YM, Elliott F, Chan M, Leake S, Karpavicius B, Haynes S, Fitzgibbon E, Kukulizch K, Randerson-Moor J, Elder DE, Bishop DT, Barrett JH. Relationship between sun exposure and melanoma risk for tumours in different body sites in a large case-control study in a temperate climate. *Eur J Cancer*. 2011; 47(5): 732-41.
94. Arık S. Hashimoto Tiroiditinde 25-Hidroksi-D Vitamini ve Paratiroid Hormon Düzeyi. İstanbul–2008 (Uzmanlık Tezi).
95. Matsouka LY, Ide L, Wortsman J, Maclaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165-8.
96. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *Journal of Steroid Biochemistry&Molecular Biology* 2007; 103:620-5.
97. Göçtürk, C., (2013), *Ratlarda üst çene genişletmesi sonrası teriparatid, kalsiyum ve D vitamini uygulamalarının sütürda yeni kemik yapımı üzerine etkilerinin histolojik ve histomorfolojik olarak incelenmesi*, Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.
98. Sözen, T., (2011), "D hormonu: güncel gelişmeler", *Hacettepe Tıp Dergisi*, 42:14-27.

99. Yıldırım, S. K., (2013), Malatya il merkezinde 20 yaş ve üzeri kadınlarda D vitamini düzeyi ile üst solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
100. Hyppönen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M. R., Virtanen, S. N., (2001), Intake of Vitamin D and risk of Type 1 Diabetes: A Birth-Cohort Study. *Lancet*, 358, 1500-1503.
101. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142–146.
102. 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, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367(1):40-49.
103. 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* 2011;96(1):53-58.
104. American Geriatrics Society Work group on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-152.
105. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2016.
106. Shea MK, Houston DK, Tooze JA, et al. Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59: 1165-74.
107. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003.
108. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80: 841–846.
109. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendation for Canadian mothers and infants (www.cps.ca).

110. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
111. Sağlık Bakanlığı. Gebelere D Vitamini Destek Programı. Erişim adresi: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destekprogrami.html> Erişim Tarihi: 12.01.2017.
112. Sahillioğlu ve ark. 25-OH-Vitamin D Hormon için Tandem Kütle Spektrometrede Yöntem Geçerli Kılma Çalışması ve Bu Yöntemin Farklı Yöntemlerle Karşılaştırılması [Method validation of tandem mass spectrometry for 25-Hydroxyvitamin D3 and comparison of this method with other methods] *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]* 2011; 36 (1): 73–79.
113. Vogeser M. Quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2010; 121: 565–73.
114. Zittermann A, Gummert JF. Sun, vitamin D, and cardiovascular disease. *J. Photochem. Photobiol.* 2010; B 101: 124–129. 71, Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 339-414.
115. Akpınar ve ark. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi *Türk Osteoporoz Dergisi* 2012;18:13-8.
116. Chiang K. Vitamin D for the prevention and treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15(27):3349–54.
117. Zittermann, A., Gummert, J. F., (2010), Nonclassical Vitamin D Actions. *Nutrients*, 2, 408-425.
118. İnci, İ., Bozkaya, G., Çe, P., Gedizlioğlu, M., (2012), “Erken evre parkinson hastalarında D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi”, *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*, 15(1), 7-11.
119. Tekin S.B., Bilici, M., Çayır, K., (2012), D vitamininin kanser etiyopatogenezindeki rolü, *Türkiye Klinikleri j Pediatr Sci.*,8(2):69-78.
120. Selimoğlu, M.A., (2012), D vitamini ve gastrointestinal sistem, *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.*, 8(2):119-123.
121. Sözeri B., Kasapçopur Ö., (2012), Vitamin D ve romatolojik hastalıklar, *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.*, 8(2):114-11.

122. Tezcan İ., (2012), D vitamini ve immün sistem, *Turkiye Klinikleri J Padiatr Sci*, 8(2):66-68.
123. Özbey, İ., Ziypak, T., Adanur, Ş., (2012), Vitamin D ve üreme sistemi, *Turkiye Klinikleri J Padiatr Sci.*, 8(2):134-137.
124. Fournier C, Gepner P, Sadouk M. In vivo beneficial effects of cyclosporine A and 1,25- dihydroxyvitamin D3 on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54: 53- 63.
125. Hahn HJ, Kuttler B, Mathieu C. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 reduced MHC antigen expression on pancreatic beta-cell in vitro. *Transplant Proc* 1997; 26: 2156- 7.
126. Pani MA, Regulla K, Segni M. Vitamin D 1 alpha-hydroxylase (CYP 1 alpha) polymorphism in Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 777- 81.
127. Mathieu C. Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174- 9.
128. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):3989-3995.
129. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(1):41-46.
130. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;281(16):1505-1511.
131. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>.
132. Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in home bound elderly persons. *JAMA* 1995;274(21):1683-1686.
133. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8(2):71-75.

134. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf> (erişim ocak 2014).
135. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2015>.
136. 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* 2011;96(1):53-58.
137. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–1930.
138. M.F. Holick, Vitamin D: a millennium perspective, *J. Cell Biochem.*88 (2) 296e307, 2003.
139. B. Lanske, M.S. Razzaque, Vitamin D and aging: old concepts and new insights, *J. Nutr. Biochem.* 18 (12) 771e777, 2007
140. H.F. Deluca, M.T. Cantorna, Vitamin D: its role and uses in immunology, *FASEB J.* 15 (14) 2579e2585, 2001
141. S.G. Rostand, Vitamin D, blood pressure, and African Americans: toward a unifying hypothesis, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5 (9) 1697e1703, 2010
142. G. Verhave, C.E. Siegert, Role of vitamin D in cardiovascular disease, *Neth. J. Med.* 68 (3) 113e118, 2010
143. J. Picot, J. Jones, J.L. Colquitt, E. Gospodarevskaya, E. Loveman, L. Baxter, The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation, *Health Technol. Assess.* 13 (41) 1e19, 2009
144. H. Du, E. Feskens, Dietary determinants of obesity, *Acta Cardiol.*65 (4) 377e386, 2010
145. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* ;72(3):690–693, 2000

146. Juan Kong, Yan Chun Li; Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E916-E924, 2006
147. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 159, 675–684, 2008
148. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Go'tting C, Kuhn J, Kleesiek K. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 89, 1321–1327, 2009
149. MJ Soares, W Chan She Ping-Delfos and MH Ghanbari, Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*; 65, 994–1004, 2011
150. Moan J., Lagunova Z., Lindberg F. A., Porojnicu A. C., (2009), Seasonal variation 1,25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 113(3-5):217-21.
151. Shirazi L., Almquist M., Malm J., Wirfalt E., Manjer J., (2013), Determinants of serum levels of vitamin D: a study of life-style, menopausal status, dietary intake, serum calcium, and PTH, *BMC Women's Health*,13:33.
152. Tsiaras W., Weinstock M. A., (2011), Factors influencing vitamin D status, *Acta Derm Venereol*, 91(2):115-24.
153. Bhutto A., Morley J. E., (2008), The clinical significance of gastrointestinal changes with aging, *Curr Opin Clin Metab Care*, 11(5):651-60.
154. Veith R., Ladak Y., Walfish P. G., (2003), Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D, *J Clin Endocrinol Metab*, 88(1):185-91.
155. *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2018.*
156. Elmas Ögüş, Hatice Sürer, Aytün Ş. Kılınç Vildan Fidancı Gülşen Yılmaz Nermin Dindar, Alpaslan KarakaşAnkara Med J,2015, 15(1):1-5 DOI:10.17098/amj.88875 Ankara Med J, Cilt 15, Sayı 1, 2015.
157. Akpınar ve ark. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkiTürk Osteoporoz Dergisi 2012;18:13-8

158. Berry, D.J., Hesketh, K., Power, C., Hyppönen, E. (2011). Vitamin D Status has a Linear Association with Seasonal Infections and Lung Function in British Adults. *British Journal of Nutrition*, 106, 1433-1440
159. Yener, M. (2007). Kas İskelet Sistem Ağrısı İle Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*, 14(4), 7-11
160. Şahin, Z., Kumbasar, F., Yiğit, S., Yaman, V., Turhan, B., Kartal, İ. (2011). Kış Mevsiminde D Vitamini Düzeyi Üzerine Giyim Tarzının Etkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 17, 6-9
161. Grethen E., Hill K. M., Jones R., Cacucci B. M., Gupta C. E., Acton A., (2012), Considine RV, Peacock M. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity, *J Clin Endocrinol Metab.*, 97(5):1655-62.

8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
25(OH) D	25-Hidroksivitamin D
25(OH) D2	Vitamin D2
25(OH) D3	Vitamin D3
kg/L	Kilogram/Litre
2H	Döteryum
3H	Tritiyum
40K	Potasyum izotopu
Ca	Kalsiyum
N	Azot
m ²	Metrekare
mm	Milimetre
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihidroksivitamin D2
1,25(OH) ₂ D3	1,25-Dihidroksivitamin D3
cm ²	Santimetrekare
mJ	Milijoule
nmol	Nanomol
ng/ml	Nanogram/mililitre
mg/ml	Miligram/mililitre
X ²	Ki-kare Testi
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
iPTH	İntakt Parathormon
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
D3	Kolekalsiferol
D2	Ergokalsiferol
UVB	Ultraviöle B ışını
T2 DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Kısaltmalar**Açıklama**

DPA	Dual Foton Absorpsiyometre
DEXA	Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometre
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BIA	Bioelectric Impedans Analysis
CDC	Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi
NHANES	ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması
TOHTA	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
TOAD	Türkiye Obezite Araştırma Derneği
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
PKOS	Polikistik Over Sendromu
GH	Büyüme Hormonu
SYA	Serbest Yağ Asidi
DHEA	Dehydroepiandrosterone
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
NPY	Nöropeptid Y
MSH	Melanin Sentezini Uyarıcı Hormon
LH-RH	Lütein Hormonu Salgılatan Hormonu
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
TİK	Türkiye İstatistik Kurumu
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
OHS	Obezite Hipoventilasyon Sendromu
NAYKH	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
VDR	Vitamin D reseptörü
CRP	C-Reaktif protein
IU	Uluslararası ünite
DBP	D vitamini bağlayıcı protein
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
ATP	Adenozin Tri Fosfat
RANK	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B

Kısaltmalar**Açıklama**

TLR2/1	Toll-likereceptor 2/1
APCs	Antijen Sunucu Hücreler
T1 DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
CPG	Clinical Practice Guideline
HIV	İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
RSV	Respiratuvar sınırsız virüs
PAMPs	Pathogen associated molecular patterns
MAPK	Mitogen activated protein kinase
AMI	Akut myokart infarktüsü
MS	Multipl Skleroz
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
RA	Romatoid Artrit
CaS	Ca algılayıcı reseptör
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
CLSI	Klinik Laboratuvar Enstitüsü
ECLIA	Elektrokemiluminesan immünoassay
NHI	National Institute of Health
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
BÇ	Bel Çevresi
HC	Kalça Çevresi
IOM	The Institute of Medicine

9. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo no		Sayfa no
Tablo 1.	Dünya Sağlık Örgütü'nün BKİ Sınıflandırması.	10
Tablo 2.	Obezite ile ilişkili hastalıklar.	17
Tablo 3.	Vakaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.	49
Tablo 4.	Vakaların eğitim durumu ve cinsiyete göre dağılımı.	50
Tablo 5.	Vakaların medeni durumu ve cinsiyete göre dağılımı.	50
Tablo 6.	Vakaların fiziksel aktivite (egzersiz) durumu ve cinsiyete göre dağılımı.	51
Tablo 7.	Vakaların tütün kullanım durumu ve cinsiyete göre dağılımı.	51
Tablo 8.	Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve cinsiyete göre dağılımı.	52
Tablo 9.	Vakaların yaş ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.	53
Tablo 10.	Vakaların cinsiyet ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.	54
Tablo 11.	Vakaların fizik aktivite ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.	55
Tablo 12.	Vakaların tütün kullanımı ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.	56
Tablo 13.	Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve D vit. düzeyindeki değişime göre dağılımı.	57
Tablo 14.	Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi, başlangıç D vit. düzeyi ve kontrol D vit. düzeyine göre dağılımı.	58
Tablo 15.	Vakaların başlangıç vücut kitle indeksi ve kontrol D vitamini düzeyine göre (eksiklik, yetersizlik, hedef değer sınıflaması) dağılımı.	59

10. ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo no Sayfa no

Şekil 1. D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması 29

