



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ PEDIATRİ KLİNİĞİNE
BAŞVURAN DÜZCE BÖLGESİ 5-17 YAŞ GRUBU OBEZ ÇOCUKLARDA SERUM
VİTAMİN B12 VE 25 (OH) VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. EMRAH GÜN**

DÜZCE-2016



T.C.

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ PEDIATRİ KLİNİĞİNE
BAŞVURAN DÜZCE BÖLGESİ 5-17 YAŞ GRUBU OBEZ ÇOCUKLARDA SERUM
VİTAMİN B12 VE 25 (OH) VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. EMRAH GÜN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. Hakan UZUN
TEZ DANIŞMANI**

DÜZCE-2016

Önsöz

Pediyatri uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, eğitim sürem boyunca her zaman desteğini gördüğüm ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen tez danışmanım, değerli Hocam Doç. Dr. Hakan UZUN'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan, hayatını öğrencilerine adayan, bitmez tükenmez enerjisini örnek aldığım ve bana pediatriyi sevdiren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a ve kliniğimizden ayrılmış olan Prof. Dr. Dursun Ali ŞENSES'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Herbiri özveri ile hekimlik sanatını icra eden ve bu meslekte şekillenmemde çok büyük emekleri olan, birlikte çalışmaktan şeref ve mutluluk duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na, Prof. Dr. Bünyamin DİKİCİ'ye, kliniğimizden ayrılmış olan Doç. Dr. Mesut OKUR'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca yardımlarını esirgemeyen, klinik tecrübelerinden faydalandığım, cerrahi yönünde gelişmemde büyük emekleri olan başta Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Yard. Doç. Dr. Aybars ÖZKAN ve Yard. Doç. Dr. Murat KAYA olmak üzere tüm Çocuk Cerrahisi hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında ve istatistiklerin yapımında yardımını esirgemeyen üniversitemiz Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Yard. Doç. Dr. Şengül CANGÜR hocama,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, asistanlık döneminin zorlu ve güzel günlerini onlarla geçirdiğim için kendimi şanslı hissettiğim asistan ve uzman arkadaşlarıma,

Kliniğimizin fedakâr ve kalpleri sevgi dolu hemşirelerine, sekreterlerimize ve personellerimize,

Sonsuz sevgileri, emekleri ve her zaman hissettirdikleri güven için başta çok sevdiğim ve pediatri eğitimim sırasında kaybettiğim sevgili babama ve anneme, ağabeylerime, ablama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emrah GÜN

Haziran 2016

TÜRKÇE ÖZET

Obezite, günümüzde tüm dünyada sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle 4-11 yaşlarında başlayan obezitenin, erişkin dönemde de devam etmesi ve kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet gibi sorunlarla beraberliği önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda obez çocuklardaki vitamin D, vitamin B12 düzeylerinin normal kilolulara göre daha düşük olduğu belirtilmektedir.

Çalışmamızda yaşları 5-17 yaş arasında değişen 92 obez ve 58 obez olmayan olguda 25(OH) vitamin D, vitamin B12 düzeyleri ve insülin, HbA1c, açlık kan glukozu, HOMA-IR, hemoglobin, MCV, MPV, PLT, Ca, P, ALP, PTH, Mg, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid düzeyleri incelendi.

Obez ve Kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılığın bulunmadığı çalışmamızda USA Endocrine Society' nin vitamin D eksikliği sınıflamasına göre; obez grubunda vitamin D düzeyi 0-20 ng/ml aralığında olanların oranı, obez olmayan gruptakilerin oranından anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$). Ayrıca obez grubundaki vitamin D düzeyi 20-30 ng/ml aralığında olan olguların oranı, obez olmayan gruba göre anlamlı düzeyde düşüktür. Obez ve obez olmayan grup arasında vitamin B12 eksikliği ve düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Obez olgularda vitamin B12 ile HOMA-IR¹ ve insülin² arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardır (sırasıyla $r^1=-0.36$, $r^2=-0.384$; $p^1=0.001$, $p^2=0.000$). Obez olgularda vitamin D ile HOMA-IR¹ ve insülin² arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardır (sırasıyla $r^1=-0.256$, $r^2=-0.258$; $p^1=0.016$, $p^2=0.015$). Olguların tamamının yaş gruplamasına göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında; 5-10 yaş aralığındaki olguların vitamin B12 değerleri sırasıyla 10-14 yaş aralığındaki ($p<0.001$) ve 14-17 yaş aralığındakilerden ($p=0.002$) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Çalışma grubunda vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan gruplarda vücut kitle indeksi açısından anlamlı farklılık göstermiştir. Vitamin B12 eksikliği olan grupta VKİ daha yüksek bulundu ($p= <0,004$). Obez olgularda insülin direnci olan ve olmayan grup arasında vitamin D¹ ve vitamin B12² düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p^1=<0,001$; $p^2=<0,001$).

Obez çocuklarda vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu; vitamin B12 düzeyinde ise obez ve obez olmayanlar arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri ile insülin ve HOMA-IR arasında negatif yönde anlamlı ilişkisi olduğu bulundu.

Vitamin B12 düzeylerinin 5-10 yaş grubunda daha yüksek olduğu bulundu. **Anahtar**

Kelimeler: 25 (OH) vitamin D, çocuk, obezite, vitamin B12, vitamin D yetersizliği



SERUM VITAMIN B12 AND VITAMIN D LEVELS AMONG 5-17 YEARS OLD OBESE CHILDREN WHO ADMITTED TO DEPARTMENT OF PEDIATRICS, DUZCE UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

ABSTRACT

Obesity is a public health problem which incidence is increasing all over the world nowadays. The onset age of obesity is in ranges 4-11 years, it's important to continue in adulthood and association with diseases such as cardiovascular, hypertension and diabetes mellitus. According to studies conducted in recent years vitamin B12 and vitamin D levels in obese children are lower than normal weight children.

In our study 92 obese and 58 non obese patients aged 5-17 years were investigated by 25(OH) vitamin D, vitamin B12 levels, insulin, HbA1c, fasting blood glucose, HOMA-IR, hemoglobin, MCV, MPV, PLT, Ca, P, ALP, PTH, Mg, LDL, HDL, total cholesterol, trigliserid levels.

There were no significant differences in the age and sex distribution between obese and non obese groups. In our study according to USA Endocrine Society vitamin D deficiency classification, in obese group 0-20 ng/ml ratio of the range was significantly higher than the rate those in the non obese group ($p < 0,001$). Also the range 20-30 ng/ml in obese group was significantly lower than those in non obese group. There was no significant difference comparing vitamin B12 levels and deficiency in between obese and non obese groups. In obese group there was a significant negative correlation between vitamin B12 with HOMA-IR and insulin (respectively $r^1 = -0.36$, $r^2 = -0.384$; $p^1 = 0.001$, $p^2 = 0.000$). There was significant negative correlation between vitamin D with HOMA-IR¹ and insulin² (respectively $r^1 = -0.256$, $r^2 = -0.258$; $p^1 = 0.016$, $p^2 = 0.015$). Vitamin B12 levels were compared to all of the cases by age groups; 5-10 years ranged patients have significantly higher vitamin B12 levels than 10-14 years of range ($p < 0.001$) and 14-17 ($p = 0.002$) years range patients. In the study group there was significantly difference in BMI between obese and non obese group. Vitamin B12 deficient group had higher BMI ($p = < 0.004$). In our study there was significantly difference in vitamin B12 and vitamin D levels between insulin resistant patient group with and without (respectively $p^1 = < 0.001$; $p^2 = < 0.001$).

Finally, according to vitamin B12 levels observed there were no significant difference between both obese and non obese group while obese children had lower vitamin D levels.

Vitamin B12 and vitamin D levels showed negative correlation with insülin and HOMA-IR.
Vitamin B12 levels were found higher in 5-10 years range obese children.

Key words: 25 (OH) vitamin D, child, obesity, vitamin B12, Vitamin D deficiency,



İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. OBEZİTE	2
2.1.1. Obezite Tanımı	2
2.1.2. Obezitenin etkileri	2
2.1.3. Obezitenin sınıflandırılması	3
2.1.4. Etyoloji	5
2.1.4.1. Obezite prevalansı	5
2.1.4.2. Genetik faktörler	5
2.1.4.3. Çevresel faktörler	6
2.1.4.4. Beslenme	6
2.1.4.5. Psikolojik Faktörler	7
2.1.5. Tedavi	7
2.1.5.1. Yaşam şeklini değiştirme	7
2.1.5.2. Diet Terapi	7
2.1.5.3. Egzersiz tedavisi	8
2.1.5.4. İlaç tedavisi	8
2.1.5.5. Komplikasyonlar	9
2.2. VİTAMİN D	10
2.2.1. Fizyolojisi	10

2.2.1 Nütrisyonel Vitamin D Eksikliği	11
2.2.1.1. Etyoloji.....	11
2.2.1.2. Vitamin D eksikliği tanımı evreleri.....	15
2.2.1.3. Vitamin D eksikliğini önleme ve tedavi	16
2.2.1.4. Vitamin D eksikliği tedavisi.....	18
2.2.2. Vitamin D eksikliği ve rikets	18
2.2.3 Vitamin D' nin nonkalsiyotrofik etkileri.....	19
2.3. VİTAMİN B12.....	23
2.3.1 Vitamin B12 yapısı ve fizyolojisi.....	23
2.3.2. Vitamin B12 kaynakları.....	25
2.3.3. Vitamin B12 eksikliği.....	25
2.3.3.1. Vitamin B12 eksikliğinde etyoloji ve prevalans.....	27
2.3.3.2. Vitamin B12 eksikliğinde klinik bulgular	29
2.3.3.3. Vitamin B12 eksikliği tedavisi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1 OLGU SEÇİMİ.....	32
3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI.....	33
3.3. ELDE EDİLEN VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	71
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER.....	86
8.1. EK 1. ANKET FORMU.....	86
8.2. EK 2. ETİK KURUL.....	89

SİMGELER ve KISALTMALAR

25(OH)D:	25 -hidroksi D vitamini
1,25(OH)2D:	1,25 dihidroksi D vitamini
25(OH)D2:	25-hidroksiergokalsiferol
25(OH)D3:	25 hidroksikolekalsiferol
APA:	Amerikan Pediatri Akademisi
ALP:	Alkalen Fosfataz
Ca:	Kalsiyum
cAMP:	Siklik adenzin monofosfat
IU:	İnternasyonel ünite
KMD:	Kemik mineral dansitesi
P:	Fosfor
Mg:	Magnezyum
PTH:	Paratiroid Hormon
UVB:	Ultraviyole B
Vitamin D3:	Kolekalsiferol
Vitamin D2:	Ergokalsiferol
VDR:	D vitamini reseptörü
VDRE:	Vitamin D cevap elemanı

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
USA:	Amerika Birleşik Devletleri
DM :	Diabetes Mellitus
HbA_{1c} :	Hemoglobin A1C
HDL-Kolesterol :	Yüksek Dansiteli Kolesterol
HOMA-IR :	Homeostasis Model Assesment İnsülin Resistan
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
LDL- Kolesterol :	Düşük Dansiteli Kolesterol
NHANES :	National Health and Nutrition Examination Survey
PKOS:	Polikistik over Sendromu
TNF-α :	Tümör Nekroz Faktör Alfa
VKİ :	Vücut Kitle İndeksi
WHO :	Dünya Sağlık Örgütü
Hb :	Hemoglobin
Hct:	Hematokrit
MCV :	Ortalama eritrosit hacmi
MPV :	Ortalama trombosit hacmi
IF :	İntrensek faktör
DNA :	Deoksiribonükleikasit
SAD:	Subkutan yağ dokusu
VAD:	Visceral yağ dokusu
IL:	İnterlökin
DRI:	Dietary reference intake
RAS:	Renin anjiotensin sistemi

TABLolar DİZİN

Tablo 1: Vitamin D eksikliğinin evreleri

Tablo 2: Vitamin B12 metabolizması ve vitamin B12 eksikliği nedenlerinin karşılaştırılması

Tablo 3: Vitamin B12 eksikliğinin major klinik bulguları

Tablo 4: Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametrelerin referans aralığı

Tablo 5: Çalışma grubu ve kontrol grubunun yaş (ay olarak)ve cinsiyet olarak karşılaştırılması

Tablo 6: Yaş gruplarına göre çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet karşılaştırılması

Tablo 7: Obez hastalar ve kontrol grubunda kan glikoz parametreleri, HOMA-IR, lipid parametreleri ve hemogram, kalsiyum, fosfor, ALP, magnezyum, parathormon düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 8: İnsülin rezistansı olmayan obez hastalar ve kontrol grubunda kan glikoz parametreleri, HOMA-IR, lipid parametreleri ve hemogram, kalsiyum, fosfor, ALP, magnezyum, parathormon düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 9: İnsülin rezistansı olan obez hastalar ve kontrol grubunda kan glikoz parametreleri, HOMA-IR, lipid parametreleri ve hemogram, kalsiyum, fosfor, ALP, magnezyum, parathormon düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Obez hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin ailelerinde süregelen hastalık öyküleri arasındaki ilişki

Tablo 11: Obez hastaların ve Kontrol grubundaki kişiler ile kategorik tipteki fizik muayene bulguları arasındaki ilişki

Tablo 12 : Obez hastalarda 25(OH)D' nin diğer parametrelerle ilişkisi

Tablo 13: Obez hastalarda vitamin B12' nin diğer parametrelerle ilişkisi

Tablo 14: Obez olgularda yaş aralığına göre vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 15: Obez ve kontrol grubunun tamamında yaş gruplarına göre vitamin B12 düzeyleri

Tablo 16: Kontrol grubu ve obez hastaların vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 17: Obez hastalar ve kontrol grubunun parathormon ve 25(OH)D düzeyleri açısından karşılaştırılması

Tablo 18 : Obez hastalarda parathormonun diğer parametrelerle ilişkisi

Tablo 19: İnsulin direnci olan ve olmayan obez olgularda VKİ, 25(OH)D, parathormon düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 20: Vitamin D eksikliği olan ve olmayan obez olgularda vücut-kitle indeksi, D vitamini ve intakt paratiroid hormonu, vitamin B12 ve insülin direnci düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 21: Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan obez olgularda vücut-kitle indeksi, vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 22: Anne sütü alma süresi, ek gıdaya başlama süresi ve güneş altında geçirilen süre ile 25(OH)D ve vitamin B12 düzeyleri

Tablo 23: Obez ve kontrol grubunun tamamında Vitamin B12 ve 25(OH) vitamin D düzeylerinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Vitamin D düzeyleri

Şekil 2: Vitamin D metabolik yolağı

Şekil 3: Vitamin B12' nin absorpsiyonu ve metabolik yolağı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite vücut kitle indeksini(VKİ) artıran enerji alımı ve harcanması arasındaki kronik uyumsuzlukla birlikte aşırı besin alımı gereksinimi sonucu meydana gelir. Bu kronik uyumsuzluk genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Sosyoekonomik düzey, egzersiz, sedanter yaşam iyi tanımlanmış faktörlerden bazılarıdır. Obez çocukların erişkin dönemde obez olmaları olasıdır ve kardiyovasküler hastalık Tip 2 diabetes mellitus(DM), kanser gibi kronik hastalıkların gelişme riski oldukça yüksektir (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda obez bireylerdeki vitamin D seviyelerinin, normal kilolulara göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (2). Bunun kilo nedeniyle azalan hareket sebebiyle güneş ışığından daha az yararlanma ve vitamin D' nin yağ dokusunda daha fazla sekestre olması gibi birden fazla faktöre bağlı olduğu belirtilmektedir (3). Vitamin D' nin, obezite dışında pek çok kronik hastalığın etiyolojisinde de rolü olduğu ve vitamin D eksikliğinin diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Vitamin D eksikliğinin tedavisiyle bu risklerin azaldığı gösterilmiştir (4).

Ayrıca obez çocuklarda, vitamin B12 düzeylerinin de normal kilolu çocuklara göre düşük olduğu bulunmuştur. Kobalamin olarak da bilinen vitamin B12' nin esas kaynağı hayvansal kaynaklı gıdalardır. Vitamin B12 eksikliğinin hematolojik, nörolojik ve psikiyatrik bulguları mevcuttur. Ayrıca vitamin B12 eksikliği hiperhomosisteinemi ile ilişkilidir ve hiperhomosisteinemi aterosklerotik hastalıklar için risk faktörüdür. Hiperhomosisteineminin obez çocuklarda insülin direnci ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalarda metabolik sendromlu çocuklarda; hiperhomosisteinemi, düşük vitamin B12 düzeyleri olduğu ve vitamin B12 tedavisiyle insülin rezistansı, endotelial disfonksiyonun gerilediği ve homosistein seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (5).

Biz bu çalışmada vitamin D ve vitamin B12' nin obeziteyle ilişkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmamızı değerli kılan bu iki parametrenin obeziteyle ilişkisini gösteren çalışma sayısının dünyada az olmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Obezite

2.1.1. Obezite tanımı

Obezite vücut kitle indeksini (VKİ) artıran enerji alımı ve harcanması arasındaki kronik uyumsuzlukla birlikte aşırı besin alımı gereksinimi sonucu meydana gelir. Bu kronik uyumsuzluk genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Sosyoekonomik düzey, egzersiz, sedanter yaşam iyi tanımlanmış faktörlerden bazılarıdır (1). Obezite vücutta aşırı yağlanma olarak ifade edilir. Aşırı yağlanma ; direkt olarak vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan vücut dansitesinin hesaplanması, toplam vücut suyunun potasyumunun ölçümü, toplam vücut suyunun izotop ile hesaplanması, impedans ölçümü, nötron aktivasyonu, tomografi ve magnetik rezonans gibi yöntemlerle veya boya göre ağırlık ölçümü, vücut kitle indeksi, cilt kıvrım kalınlığı gibi antropometrik metodlarla indirekt olarak ölçülebilir (6).

VKİ, erişkin dönemde sık kullanılan bir yöntemdir ve vücut ağırlığı (kg)/boy(m²) ile hesaplanır. VKİ , yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterdiğinden dolayı yaşa, cinsiyete göre VKİ persantilleri belirlenmiştir. VKİ persantili %95' in üzerinde olanlar obez ve % 85' in üzerinde olanlar aşırı kilolu olarak ifade edilir (6). VKİ kolay uygulanabilir olması, çocuklarda ve erişkinlerde vücut yağı ile ve obezitenin sekonder komplikasyonları ve uzun dönemde mortalite sonuçları ile uyumlu olduğundan dolayı yaygın kullanılır (7).

2.1.2. Obezitenin etkileri

Obez çocukların erişkin dönemde obez olmaları olasıdır ve kardiovasküler hastalık Tip 2 diabetes mellitus(DM), kanser gibi kronik hastalıkların gelişme riski oldukça yüksektir (1). Çocukluk çağı obezitesinin risk faktörü olduğu Tip 2 diabetes mellitusun birçok ülkede erken yaşlarda görülmesi obezitenin önlenmesindeki başarısızlığına bağlanmaktadır. Obez çocukların %20 sinde ultrasonografik olarak karaciğerde yağlanma olması veya transaminaz artışı gözlenmesi ve sessiz karaciğer değişiklikleri olması açısından obez çocukların tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Üç yaşından büyük obez çocuklarda yapılan bir çalışmada Tip 1 diabetes mellitus gelişme riskinin obez olmayan çocuklara göre 2 kat daha fazla olduğu ifade edilmiştir (6). Obezitede akantozis nigrikans boyun koltuk altı, dirsek ve dizde görülebilir. İnsülin rezistansının bir göstergesidir ve anormal glukoz toleransı ve Tip 2 diabetes mellitus için bir risk göstergesi olan fiziksel semptom olarak kullanılır (8). Ayrıca ciltte stria, eklem kısıtlılığı, amenore ve puberte prekoks da ayrıca bildirilmiştir. Obez

çocuklarda obez olmayanlara göre gastroözofageal reflü sıklığı daha fazla olduğu belirtilmiştir (8).

Çocukluk çağı obezitesi aile içi ve arkadaşlar arası ilişkileri olumsuz etkiler. Erişkin dönemde obez olan kadınlarda evlenme yüzdesinde azalma, eğitim süresinde azalma ve yoksuluk düzeyinde artma gibi psikososyal sorunlara dah sık rastlanmaktadır (6).

2.1.3. Obezitenin sınıflandırılması

Obezite birkaç farklı şekilde sınıflanabilir; yağ dokusunun dağılım ve anatomik özelliklerine göre, obezitenin başlangıç yaşına ve etyolojide rol oynayan faktörlere göre ayrılabilir (9).

1. Yağ dokusunun dağılım ve anatomik özelliklerine göre (9)

a) Hiperselüler obezite: Yağ hücre sayısının artışıyla karakterize obezite tipidir ve çocuklarda görülen obezitedir. Erişkin dönemde nadiren ortaya çıkabilir

b) Hipertrofik obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artışla karakterize obezite tipidir. Gebelik döneminde ve erişkin dönemde başlayan obezite bu tiptedir.

c) Yağ dağılımına göre : Yağ dokusunun karın ve göğüste biriktiği android tipte obezite ve yağ dokusunun kalça ve uylukta biriktiği gynoid tip obezite olarak iki tipte görülebilir.

2. Başlangıç yaşına göre (9)

a) Çocukluk çağında başlayan obezite

b) Erişkin dönemde başlayan obezite

3. Etyolojiye göre (9)

a) Basit obezite (ekzojen obezite)

b) Metabolik ve hormonal bozukluklara ikincil obezite

i) Endokrin nedenler

1) Hipotalamik bozukluklar : Frohlich sendromu, tümör(kraniyofarengeoma), travma, postenfeksiöz (ensefalit)

2) Cushing hastalığı ve sendromu

3) Hipotiroidizm

4) Büyüme hormonu eksikliği

5) Hipoparatiroidi

6) Hiperinsülinizm, insülinoma

7) Polikistik over sendromu

ii) İlaçlar

1) Glukokortikoidler

2) Amitriptilin(trisiklik antidepresanlar)

3) Siproheptadin

4) Fenotiazin

5) Östrojen

6) Progesteron

7) Lityum

c. Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite (9)

1. Prader-Willi Sendromu

2. Bardet- Biedl Sendromu

3. Cohen Sendromu

4. Carpenter Sendromu

5. Turner Sendromu

6. Alstrom Sendromu

2.1.4. Etyoloji

2.1.4.1. Obezite Prevalansı

ABD' de 2009-2010 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2-19 yaş arası çocukların %32' sinin obez ve ye aşırı kilolu olduğunu ve %17 sinin obez olduğunu belirtmiştir (10). 1988-1994 yılları arasında yapılan NHANES III' de 6-11 yaş arası çocukların % 13.7' sinin (kızlarda %12.5, erkeklerde %14.7) ve 12-17 yaş arası çocukların %11.5' inin (kızlarda %10.7, erkeklerde % 12.3) VKİ' nin %95 persantili üzerinde olduğu belirtilmiştir. 1976 ve 1987 yılları arasında yapılan NHANES II taramasında 6-11 yaş grubunda %54 ve 12-21 yaş grubunda %64 oranında obezite prevalans artışı gerçekleşmiştir (11).

İspanya'da yapılan ve VKİ' nin 95. persantil üzerinde obezite olarak değerlendirildiği bir çalışmada, obezite prevalansı 6-7 yaş grubunda erkeklerde %6.4 ve kız çocuklarda %10 olarak bildirilmiştir (12).

Hong kongda 3-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda yapılan bir çalışmada obezite prevalansı kız çocuklar için % 8.93, erkek çocuklar için % 11.8 ve tüm çocuklar için %10.8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre obezite prevalansında 5 yaşından sonra artış olduğu ve kız çocuklar için 8 yaşında ve erkek çocuklar için 11 yaşında en yüksek seviyeye ulaştığı bildirilmiştir (13).

Finlandiya da yapılan ve aynı popülasyonun 3' er yıllık aralarla takip edildiği ve obezitenin, triseps cilt kıvrımı kalınlığının 90.persantil ve üzeri olarak tanımlandığı bir çalışmada 3,6,9,12,15 yaş gruplarında obezite prevalansı sırasıyla kız çocuklarda %3.8, %8.7, % 9.3, %8.5, %9.2 erkek çocuklarda %1.1, %9.7, %12.1, %10.2, %10.5 olarak bulunmuştur (12).

2.1.4.2. Genetik faktörler

Monozigot ikizlerin ayrı veya beraber yetiştirilmesine bakılmaksızın VKİ' leri iyi korelasyon gösterir . Dizigot ikizlerin de VKİ' leri de benzer korelasyon gösterir. Obez ailelerin çocukları, normal kilolu ailelerin çocuklarına göre fazla kilolu olma olasılığı daha yüksektir (8). Çocuklarda iki ebeveyni obez olanlarda % 80, yalnız biri obezse %40, her iki ebeveyninde de obezite yoksa %14 obezite gelişme riski belirtilmiştir (14). Geniş genom

çalışmalarından bulgular obezitenin bireyler arası farklılığının çok küçük bir kısmını açıklar; örneğin 16q12 de lokalize FTO geni çocukluk çağı adiposite ile ilişkilidir ve muhtemelen aşırı enerji alımıyla açıklanır (10). MC4R eksikliğini içeren obezitenin monogenik formları da tanımlanmıştır ve besin arama davranışları ve erken başlangıçlı obezite ile ilişkilidir. Doyumsuz iştah ve besin arama gibi özelliklerle karakterize prader willi sendromu obeziteyle ilişkili genetik durumlardan biridir. Özellikle fetal dönem hayatın erken dönemlerinde genlerin epigenetik çevresel modifikasyonları obezite gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (10).

2.1.4.3. Çevresel faktörler

Ebeveynlerin eğitim düzeyi ve ailenin aylık gelir düzeyi, çocuğun yaşadığı çevre, sosyal ilişkiler, günlük televizyon seyretme süresi ve çocuğun hareketlilik derecesi obezite gelişiminde risk faktörleridir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek aileler aşırı beslenme nedeniyle şişmanlarken; kalabalık ve sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu ailelerde ise dengesiz beslenme şişmanlık için risk faktörüdür (14). Son 40 yıldır, çocuk ve erişkinlerde uykuya harcanan süre azalmıştır. Bunun nedenleri artan çalışma süresi, televizyon seyretme ve yaşamın hızının artmasıdır (10). 1000 kişiyi içeren bir prospektif çalışmada hafta için günde 2 saatten fazla televizyon seyredenlerin 26 yaşında %17 aşırı kilodan sorumlu olduğu gösterilmiştir (15). Uyku süresinin kronik olarak kısmen azalması, kilo artışı ve obezite için risk faktörüdür ve çocukları erişkinlerden daha fazla etkiler. Sağlıklı gençlerde yapılan çalışmalarda kısa uyku süresinin düşük leptin seviyeleri ve artan ghrelin seviyeleri ile beraber artmış açlık ve iştah ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (10).

2.1.4.4. Beslenme

Anne sütü ile beslenme obezite gelişimin önler (10). Formula mamalarla ve karışık beslenen infantlarda kilolu olma sıklığı anne sütüyle beslenen infantlara göre daha yüksektir. Ayrıca bebeğin ek gıdaya erken başlaması ve aşırı beslenmesi de obezite için risk faktörüdür. Fast food tarzı beslenme, kahvaltı yapmama, gece yarısı atıştırmaları, okula gitmeme ve parayla yemek satın alma ve yeme gibi davranışlar çocukluk çağı obezitesi gelişiminde risk faktörüdür (8). Öğün atlama ve atlanan öğünün açlığını, kolay ulaşılabilen ve hızlı tüketilebilen fast food tarzı besinlerle beslenme obezite sıklığını artırmada risk faktörüdür (16). Hızlı ekonomik gelişme ve şehirleşme yüksek enerjili dietle beslenmeye ve yaygın

sedantar yaşama geçişi hızlandırmıştır. Bu obezite ve diyetle ilişkili kronik hastalıkların artışına neden olmuştur (17).

2.1.4.4. Psikolojik Faktörler

Anne ve babanın çocuk ile arasındaki olumsuz ilişkiler, okul derslerinde başarısızlık, arkadaş edinememe de obezite için risk faktörüdür (18). Obezite mental anksiyeteye ve kısır döngü şeklinde kilo artışı oldukça stres artışına neden olur. Ayrıca depresyon, azalmış öz bakım, yeme bozuklukları, okul performansında düşme, sosyal ortamda ayrılma eşlik eden diğer durumlardır. Britz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez hastaların %42' sinde diagnostic and statistical manual IV' e göre duygu durumu bozukluğu ve %40' ında anksiyete bozukluğu mevcuttu. Ayrıca VKİ ile özbakımda azalma arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir (8).

2.1.5. Tedavi

Alta yatan hastalığı olmayan obez hastaların genel medikal tedavisinde diet terapi, egzersiz ve non farmakoloji tedavi olarak 3 esas belirtilmiştir (8).

2.1.5.1. Yaşam şeklini değiştirme

Yaşam şeklini değiştirme, çocukluk çağı obezitesi için önerilen ilk tedavi yöntemidir ve genellikle davranışsal terapi tekniklerinin kullanıldığı diyet ve egzersizi içeren önlemlerdir. Başarılı yaşam tarzı müdahaleleri sıklıkla yeni yemek yeme ve egzersiz alışkanlıklarının gelişimini vurgulayan davranışsal terapileri temelindedir ve bireyin çevresini değiştiren spesifik stratejiler sağlar. Yaşam tarzı müdahaleleri aileyle kooperasyon kurulamazsa başarısız olması olasıdır (8).

2.1.5.2. Diyet Tedavisi

Nütrisyonel dengenin sağlanması, alınan kalorisinin kısıtlanması ve harcanan kalorisinin artırılmasıyla sağlanır. Hatalı beslenme obezite gelişimine neden olan önemli faktörlerden biridir (9). Obez çocukların günlük kalorisinin yaşına uygun olduğu diyetler uygulanmalıdır. Yüksek lif içerikli ve düşük glisemik indekse sahip yiyecekler tüketilmelidir, ayrıca yeterli sıvı alımıyla dehidratasyonun önlenmesi önemlidir (14). Normal beslenmede olan bulunması gereken oranlar karbonhidrat %50-55, yağ %30, protein %15-20 obezite diyetinde bulunmalıdır ve tek yönlü beslenme şekline kaçınılmalıdır (14). Anne ve baba çocuğa karşı

aşırı diyet kısıtlaması uygulamamalıdır ve evde kooperasyon önemlidir. Çocukluk çağı obezitesine erişkin tarzı kötü yaşam tercihleri de neden olur . Gece yarısı atıştırmalarının çocuklara zararlı bir uygulama olduğu belirtilmelidir. Diğer önemli bir nokta çocuklar için direktifler çok sıkı olmamalıdır. Çocuk ve ebeveynleri beslenme alışkanlıkları ve besin tüketimi hakkında bilgi almalıdır (8).

2.1.5.3. Egzersiz tedavisi

Egzersiz ve diyet kombinasyonu, sadece diyet ile karşılaştırıldığında daha fazla kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Egzersiz tedavisiyle kilo kaybı daha uzun süreli olmaktadır. Egzersiz yapan çocuklarda egzersiz yapmayanlara göre daha az visceral yağ dokusu depolanması olduğu belirtilmiştir (19). Hastalara yaşam şeklini değiştirmelerinde küçük tavsiyeler verilmediler. Örneğin asansör kullanmak yerine merdivenleri yürüyerek çıkmak, arabasını iş yerinden daha uzağa park edip yürüme gibi tavsiyelerde bulunulmalıdır (20). Diyet ve egzersizle sadece diyetin karşılaştırıldığı bir çalışmada kilo kaybı ve metabolik profili geliştirdiği belirtilmiştir. Egzersiz ve diyet kombinasyonunun HDL kolesterol, açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeylerinde olumlu sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. Motivasyonla ekran başında geçirilen süreyi azaltma, fiziksel aktiviteyi artırma ve egzersiz için psikolojik terapi, aile dayanışması , sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyi artıran okul temelli değişiklikler kilo kaybı için uygulanan davranış değişiklikleridir (21).

2.1.5.4. İlaç tedavisi

Santral etkiyle besin alımını azaltan sibudraminin sempatomimetik özelliklerine bağlı ağız kuruluğu, asteni, kan basıncında ve kalp tepe atımında hafif artış gibi yan etkileri mevcuttur. Pankreatik lipazı bloke eden orlistat, yağların emilimini ve yağda eriyen vitaminlerin emilimini azaltır (14). Yaşam şekli değişimiyle kilo kaybında başarı sağlanamayan ve özellikle şiddetli ve sık kompilkasyonları olan seçilmiş vakalarda farmakolojik tedavi kullanılabilir. Pediatrik obezite tedavisinde iştahı baskılayan orlistat ve gastrointestinal lipaz inhibitörü sibutramin FDA tarafından onaylanmıştır. Metformin klinik olarak anlamlı insülin rezistansında kullanılabilir, özellikle 10 yaşından büyük Tip 2 DM hastalarının tedavisi için onaylanmıştır (21). Nadir bir durum olan leptin eksikliği gösterilen bireylerde VKİ azaltmada leptinin efektif olduğu gösterilmiştir (22). Hipotalamik obezite tedavisinde kullanılan oktreotid , VKİ ve ağırlığı stabilize ettiği ve insülin süpresyonu yaptığı gösterilmiştir (21, 23). Bariatrik cerrahi; erişkinlerde ve adolesanların bir kısmında Tip 2

DM, hipertansiyon ve obstrüktif uyku apne sendromu gibi komorbiditelerin çözümünde ve kilo kaybında yararlı sonuçları gösterilmiştir. Fakat bu cerrahinin yara enfeksiyonlarından barsak tıkanıklığı, perforasyonu gibi yaşamı tehdit eden akut ve kronik komplikasyonları mevcuttur. Hormonal kontraseptifler ve metformin polikistik over sendromlu (PKOS) adolesanlarda tedavi seçeneklerinden biridir (21).

2.1.5.5. Komplikasyonlar

Çocukluk çağı obezitesi hemen hemen her organı etkileyen ve hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, prediabetes, Tip 2 diabetes mellitus, yağlı karaciğer hastalığı ve psikososyal komplikasyonlar gibi sık ve ciddi sonuçları olan bir hastalıktır. Visceral ve subkutanöz bölgede depolanmış yağ dokusunda artış çocuk ve adolesanlarda kardiometabolik risklere neden olabilir, bazı çalışmalar insülin rezistansı, hipertansiyon ve hepatik yağlanma gibi komorbiditelerin visceral yağ dokusuyla öngörülebildiğini belirtmiştir. İnsülin rezistansı, obezitenin kardiovasküler ve metabolik komplikasyonlarının ortak paydasıdır (21). Hiperinsülinemi obezitenin en sık görülen biokimyasal anormalisidir. İnsülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi Tip 2 diabet için ilk aşamadır. Bozulmuş glukoz toleransı obez çocuk ve adolesanların %15-20 sinde görülen yaygın ilişkili bir durumdur (21). Obez çocuklarda ailede hipertansiyon hikayesine bakılmasının visceral yağ birikimi, hiperleptinemi ve hiperinsülinemi hipertansiyonla ilişkilidir. Hipertansiyon obez çocuklarda, normal çocuklara göre daha sık görülür. Bu yüzden obez hastalarda hipertansiyon tedavisi için ilk yapılması gereken sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve egzersizle yaşam şeklinin iyileştirilmesidir (8). Obezlerde ayrıca prematür adrenarş, amenore, oligomenore, hirsutizm, PKOS, psödötümör serebri, hepatosteatoz, kolelityazis, obstrüktif uyku apne sendromu, femur başı epifiz kayması, osteoartrit görülme sıklığı yüksektir. Obezitede meme, uterus, over, kolon, prostat kanserlerinde artış olduğu belirtilmiştir (14).

2.2. Vitamin D

2.2.1. Fizyolojisi

Bir ön hormon olan vitamin D' nin vitamin D₂(ergokalsiferol) ve vitamin D₃(kolekalsiferol) olmak üzere 2 temel formu vardır. Vitamin D₂ bitkisel kaynaklı iken vitamin D₃ hayvansal kaynaklıdır (24). Vitamin D₂ C₂₂(karbon 22) ile C₂₄ arasında çift bağın olması ve C₂₄' ün metil grubu içermesiyle vitamin D₃' den ayrılır. Bundan dolayı vitamin D₃' ün biyolojik etkinliği vitamin D₂' den 3-10 kat daha fazladır (25,26). Ultraviyole ışınları etkisiyle ergosterolden vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve 7-dehidrokolesterolden (provitamin D₃) vitamin D₃ (kolekalsiferol) meydana gelir. Epidermiste 290-315 nm dalga boyundaki UV-B ışının etkisiyle provitamin D₃ previtamin D₃' e çevrilir ve previtamin D₃ vitamin D' ye izomerize olarak ekstrasellüler alana ve dermal kapiller damarlara geçerek vitamin D bağlayıcı globuline bağlanır ve karaciğere bu kompleks halinde taşınır. Karaciğerde 25- α hidroksilaz ile hidroksilasyon sonucu 25 hidroksi vitamin D' ye (25(OH)D-kalsidiol) dönüşür. 25(OH)D, vücuttaki vitamin D deposu düzeyini yansıtan en iyi markerdir (27). 25(OH)D' nin yarı ömrü 20 gündür. 25(OH)D vitaminin bir kısmı 24-hidroksilaz aracılığıyla 25,24 dihidroksi vitamin D' ye dönüşerek inaktive edilir. Asya kökenlilerdeki 25(OH)D vitamini düzeyindeki düşüklüğün 24 hidroksilaz aktivitesindeki artışla ilgili olduğu son yıllarda ileri sürülmektedir ve bundan dolayı rikets görülme oranının bu topluluklarda yüksek olduğu öne sürülmektedir (28). Böbrekte aktivasyonun meydana geldiği final basamağında 1- α hidroksilaz aracılığıyla ikinci bir hidroksik grubunun eklenmesiyle 1,25(OH)₂D oluşur (29). Aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D' nin yarı ömrü çok kısa olduğundan(4-6 saat) dolayı vitamin D seviyesini göstermede iyi bir marker değildir (27). 1- α hidroksilaz, parathormon(PTH) ve hipofosfatemi tarafından aktive edilir; hiperfosfatemi ve 1,25(OH)₂D tarafından inhibe edilir. 1,25(OH)₂D' nin sirkülasyonun çoğu kemikten vitamin D bağlayıcı proteinle olur. 1,25(OH)₂D intrasellüler reseptöre bağlanarak etki eder ve kompleks vitamin D response elementle etkileşime girerek gen ekspresyonunu etkiler. Bu bağlanmayla barsaklarda daha çok 1,25(OH)₂D bağlı olmak üzere kalsiyum absorpsiyonunda artışla sonuçlanır. Ayrıca fosfor absorpsiyonunu da artırır; fakat bu etki diyetdeki fosforun emilimi, vitamin D' den bağımsız olduğu için daha az önemlidir. 1,25(OH)₂D rezorpsiyon aracılığıyla kemiklere direk etki eder (29). 1,25(OH)₂D direkt olarak paratiroid glanddan PTH sekresyonunu süprese eder, böylece barsaklara negatif feed back etki gösterir. Ayrıca 1,25(OH)₂D aracılığıyla artan serum kalsiyum ile de PTH sekresyonu süprese olur. 1,25(OH)₂D böbreklerde kendi sentezini

inhibe eder ve inaktif metabolitlerinin sentezini artırır (29). Magnezyum da 25-hidroksilaz ve 1- α hidroksilaz aktivitesi için gereklidir ve ayrıca PTH' nin etkisi ve salgılanması için gereken CAMP' nin oluşunda görevli adenil siklaz aktivitesini artırır (28).

Vitamin D, deri epitel hücrelerinde sentezlenir ve bu yüzden teknik olarak bir vitamin değildir. Normalde kutanöz sentezi vitamin D' nin en önemli kaynağıdır ve güneşten gelen ultraviyole-B (UV-B) ışınları aracılığıyla 7-dehidrokolesterolden kolekalsiferole(vitamin D3) dönüşür (29).

2.2.1 Nütrisyonel Vitamin D Eksikliği

2.2.1.1. Etyoloji

Vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin dünyada prevalansı yüksektir; Amerikada tüm nüfusun %32' si, Hispaniklerin %43' ünde vitamin D seviyesi 20 ng/mL' nin altında olduğu belirtilmiştir (30). Porto Riko' da yapılan bir çalışmada %65,8 30 ng/ml/L' nin, %24,9 20 ng/mL' nin altındaydı (30). Yaşları 1 ile 21 arasında değişen 9757 çocuğu içeren NHANES 2001-2004'e göre % 9 <15 ng/mL, %61 15-29 ng/mL olarak belirtilmiştir (31). Adolesanlarda vitamin D eksikliği prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda; Fransa da %78, Finlandiya % 65, Beyrut'ta % 52, Beijing' de %42,5, Bostonda % 42 , Yunanistanda % 46,2 ve İsveç' te % 29 olarak belirtilmiştir (32).

Rikets, ilk defa Daniel Whistler ve Francis Glisson tarafından 17. yüzyılda İngiltere'de 'english disease' olarak tanımlanmıştır. 1900' lerin başında rikets tedavisinde vitamin D kullanılmasıyla insan sağlığı ve D vitamini arasında ilişki kurulmuştur (27). İngiltere' de yapılan iki büyük çalışmada çocukların üçte birinde vitamin D eksikliği olduğu belirtilmiştir (33). Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde vitamin D eksikliği ve rikets özellikle Asya, Ortadoğu, Kuzey Afrika, Avrupadaki mülteciler, Avustralya ve Yeni Zelanda ile Amerika Birleşik Devletlerinde, İngilteredeki azınlık grupları gibi dünyanın çoğu yerinde halk sağlığı problemi olarak artan bir şekilde rapor edilmiştir. Vitamin D kemik sağlığı ve kalsiyum hemostazını sağlamanın yanı sıra immünmodulasyon, hücre metabolizması ve gelişimini de sağlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinin otoimmün hastalıklar, kardiovasküler hastalıklar, diaabetes mellitus ve belli tip kanserler gibi iskelet sistemi dışı hastalıklarla ilişkisi tartışılmıştır. Hamilelikte düşük vitamin D seviyesi veya alımı erken infant döneminde vitamin D eksikliği için yatkınlık kazandırır ve fetus ve anneye zararlıdır. Vitamin D eksikliği olan infant ve çocuklarda solunum yolu infeksiyon riski ve

kord kanındaki düşük vitamin D düzeyleri olan çocuklarda akut solunum yolu infeksiyonları ve hişiltılı solunum riski artmıştır. Vitamin D yetersiz alımı olan infantlarda Tip 1 diabetes mellitus riski artmıştır (34). Deri pigmentasyonu, güneş ışınlarına maruziyetin fiziksel etmenlerle bloke edilmesi, kapalı giyinme, kış mevsimi, hava kirliliği, yüksek rakım ,bulutlu hava gibi deride vitamin D sentezinin azaldığı durumlar; katı vejetaryan diyet ile beslenme gibi vitamin D' nin nütisyonel alımının azaldığı durumlar; yaşlılık ve obezite gibi yaş ve fiziolojiyle ilgili; çölyak hastalığı, pankreas yetmezliği(kistik fibrozis), biliyer obstrüksiyon gibi malabsorbsiyon durumları; kronik karaciğer yetmezliği azalmış sentez gibi nedenler vitamin D eksikliği için risk faktörleridir. Ayrıca 25(OH)D ' nin artmış bozulmasına neden olan rifampisin, izoniazid, antikonvulzanlar, glukokortikoidler gibi ilaçlar da vitamin D eksikliğine yol açar (35). Derideki provitamin D3 düzeyi, yaşlanmayla incelen epidermis tabakası nedeniyle azalır. Sağlıklı genç bir erişkinle kıyaslandığında 70 yaşındaki birinin vitamin D3 sentezleme kapasitesi %25' tir (36).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerin çocuklarında vitamin D eksikliğinin daha sık olduğu ülkemizde yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (28, 37). Vitamin D düzeyi düşük annelerin evde çok zaman geçirmeleri, kültürel nedenlerle çocukların sokağa çıkarılmaması, güneş görmeyen sık apartmanlı dairelerde yaşama gibi yaşam tarzları çocuklarının da güneşten yeteri ölçüde faydalanmalarına sebep olmaktadır (38).

Dong ve arkadaşlarının 2010 yılında Amerika' da Georgia eyaletinde yaptıkları çalışmada 14-18 yaş aralığında 559 adolesanda yaptığı çalışmada 25(OH)D düzeyleri güçlü fiziksel aktiviteyle ($p<0,01$) ve kardiovasküler fitness ile ($p<0,025$) ilişkili olduğu belirtilmiştir (39).

Saintoge ve arkadaşlarının 2009 yılında New York' ta yaptıkları çalışmada yaşları 12-19 arasında değişen ve 2955 çocuk olgudan oluşan çalışmada vitamin D eksikliği için referans değer <11 ng/mL alındığında %2, <20 ng/mL alındığında ise %14 oranında vitamin D eksikliği olduğu belirtilmiştir. Diğer tüm etkenler için aynı koşullar sağlandığında non-hispanik siyahların , non-hispanik beyazlara göre 20 kat daha fazla vitamin D eksikliği riski olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kızlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla risk olduğu belirtilmiştir. Ağırlık ve vitamin D düzeyi arasında ters ilişki olduğu belirtilmiştir. Obez adolesanlarda obez olmayanlara göre vitamin D eksikliğinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (40).

Kim ve arkadaşlarının 2008 yılında Philadelphia' da yaptıkları çalışmada >20 yaş erişkinlerde beyazlarda %68, siyahlarda %97, hispaniklerde % 88 oranında vitamin D düzeyi <30ng/mL(74.9nmol/L) olarak bulunmuştur (41).

Soğuk iklim ülkelerine ve Batıya taşınan koyu tenli göçmenlerin kardiovasküler hastalık, Tip 2 DM ve obezite için risk arttıkça aynı zamanda vitamin D eksikliği ve vitamin D yetersizliği riskinin de arttığı belirtilmiştir (42). Göçebe olmayan toplumlarda özellikle yüksek enlemlerde yaşayanlarda düşük 25(OH)D düzeylerinin ve hipertansiyon, kardiovasküler hastalık, kanser ve kanser ilişkili mortalite riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (42). Krivosikova ve arkadaşlarının 2015 yılında Slovakya' da yaptıkları çalışmada ise kardiyometabolik risk olan ve olmayan olgularda vitamin D düzeyleri arasında (eksiklik p=0.8, yetersizlik p=0.84, yeterli p=0.81) anlamlı fark bulunmamıştır (43).

Rockell ve arkadaşlarının 2005 yılında Yeni Zelanda' da 5-15 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada ; serum 25(OH)D vitamin düzeylerinin maori, pasifik ve Avrupalı Yeni Zelanda ve diğer etnik grup çocuklarında vitamin D eksikliği (<17.5 nmol/L) referans alındığında sırasıyla % 5-8-3 idi; (<37.5 nmol/L) referans alındığında sırasıyla % 41-59-25 idi. Yine aynı çalışmada 25(OH)D düzeylerinin kış mevsiminde yaz mevsiminden daha düşük olduğu; kızlarda erkeklerden daha düşük olduğu; obezlerde normal ağırlıklı çocuklardan daha düşük olduğu belirtilmiştir. Yeni Zelanda bölgesinde yapılan çalışmalarda 25(OH)D vitamin D düzeyinde mevsim ve etnik grubun 2 önemli tanımlayıcı olduğu belirtilmiştir. Benzer bölgelerde veya daha yüksek enlemlerde (39-41) mart ve ağustos arasında 30 nmol/L(%50 azalma) kadar vitamin D düzeylerinde farklılık olduğu belirtilmiştir. United Kingdom ve USA' da vitamin D eksikliğin Yeni Zelanda'ya göre daha düşük oranda olması vitamin D katkılı süt ürünleri ve kahvaltı ürünlerinin tüketimiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (44). Güneşli bir ülke olan Katar'da Bener ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada ise sağlıklı çocuklarda vitamin D eksikliği olan ve olmayan iki grup arasında fiziksel aktivite, güneş ışığına maruz kalma süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,05) (45).

Scragg ve arkadaşlarının 1995 yılında Yeni Zelanda'da (40-64 yaş arası) yaptıkları çalışmada vitamin D düzeylerinin yaş,cinsiyet ve yılın zaman diliminden bağımsız olarak etnik kökene göre (Pacifik Adalıları (mean (SE) = 56 (3) nmol/L; p= 0.0001) ve Maoriler (68 (3) nmol/L; p=0.036) Avrupalılarla (75 (2) nmol/L) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur (46). Ayrıca etnik grupların eşit ayarlandığında aerobik fiziksel aktiviteyle (71 (2) nmol/L; p=0.0066) ve ortalama (nonaerobic) aktivite (68 (3) nmol/L; p = 0.12) yapanlarda

yapmayanlara (63 (2) nmol/L) göre daha yüksek 25(OH)D vitamin düzeyi olduğu belirtilmiştir (46). Turer ve arkadaşlarının 2012 yılında Teksas' ta yaptıkları çalışmada The 2003–2006 National Health and Nutrition Examination Survey'teki 6-18 yaşındaki çocuklarda vitamin D eksikliği aşırı obez beyaz, Latin ve African-American çocuklarda sırasıyla %27-52-87 olarak belirtilmiştir (47).

Zeev ve arkadaşlarının 2010 yılında Amerikanın Rhode Island eyaletinde retrospektif yaptıkları çalışmada obez adolesanlarda 25(OH)D düzeyleri mevsimlere göre karşılaştırıldığında yaz (20 ± 8 ng/mL) mevsimi ilkbahardan (14 ± 4 ng/mL, $p < 0,02$), anlamlı derecede yüksekti ve kış (15 ± 7 ng/mL) mevsimi sonbahardan (25 ± 15 ng/mL, $p < 0,05$) anlamlı olarak daha düşüktü. 25(OH)D düzeylerinin düşük kan basıncıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (48).

Akaltun ve arkadaşlarının Düzce'de 45 anne ve 45 bebekte yaptığı çalışmada bebeklerin vitamin D düzeyinin ortalama 8,6 ng/mL olduğu; 39 bebekte vitamin D eksikliği (≤ 15 ng/mL) ve 6 bebekte yetersizlik (15-20 ng/mL) olduğu belirtilmiştir. (49)

Ülgen ve arkadaşlarının Düzce' de yaptığı çalışmada 1-7 yaş arası çocukların %23'ünde vitamin D düzeyinin < 20 ng/mL olduğu belirtilmiştir (50).

Türkiye'de adolesan kızların yaklaşık yarısı kapalı giyinmeyi tercih eder ve onların açık havada aktiviteleri sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda sınırlı güneş ışığına maruz kalma ve kapalı giyinmeden sonuçlanan osteomalazili adolesan kız ve kadınlarda, vitamin D eksikliğinin adolesan kız ve kadınlarda bir problem olabileceği belirtilmiştir. Vitamin D yetersizliği Türkiye' de reproduktif çağıdaki kadınların yanı sıra hamile kadınlarda %80'e yükseldiği belirtilmiştir. Ayrıca sosyoekonomik durum, kapalı giyinme ve maternal vitamin D eksikliğiyle ilişki gösterilmiştir. Haftada 2-3 defa 5 dakika güneşe altında (' minimal eritemal doz') vücudun % 6' sına maruziyeti $25 \mu\text{g/D}$ vitamin sentezlendiği önceden tanımlanmıştır (51).

Hirchler ve arkadaşlarının 2014 yılında Arjantin'de ekonomik gelişmelerden ve kentselleşmeden izole ve dağlık bir alanda olan San Antonio De Los Cabres kasabasında(rakım 37250m (2,34 mil) Arjantin'in en yüksek rakımlı yerleşim yerlerinden biri) tüm katılımcılarının düşük sosyoekonomik düzeyde olduğu(ailelerin %32'sinin buzdolabının olmadığı ve %32' sinin toprak zeminde yaşadığı) ve ebeveynlerinin %87,7'si okula gitmeyen veya ilkokula gidenlerin oluşturduğu 3 okuldaki çocuklarda bahar mevsiminde yaptıkları taramada vitamin D düzeyleri %14,1 (41 çocuk), % 78,6 (228 çocuk) $10-20 \text{ ng/mL}$, %6,9(20

çocuk) 20-30ng/mL, %0,3 (1) > 30 ng/ml aralığında idi. Vitamin D düzeyi düşüklüğünden; yıllık ortalama sıcaklığın 8°Celsius, soğuk iklim nedeniyle sıkı giyinme, açık havada az zaman geçirme, vitamin D katkılı olmayan pastörize olmayan süt ve süt ürünleri içme, koyu cilt rengi, yüksek rakımda yaşama gibi faktörler suçlanmıştır (52).

Anne sütü vitamin D bakımından düşüktür(20-60 IU/L) hatta vitamin D replasmanı yapılan annelerde de düşüktür. Bu yüzden anne sütüyle beslenenlerde güneş ışığına az maruz kalma ve sınırlı suplemantasyonun yapıldığı infantlarda vitamin D eksikliği riski vardır. Amerikan Akademi Pediatri si tüm infant, çocuk ve erişkinlerin günde 400 IU vitamin D almasını (Ülkemizde de 2005 yılından beri Sağlık Bakanlığınca uygulanıyor) önermiştir, fakat yapılan son çalışmalarda suplemantasyon yapılan infantlarda da vitamin D eksikliği gelişebileceği belirtilmiştir. Ayrıca Türk geleneklerindeki ilk 6 hafta çocuğu dışarı çıkarmama da vitamin D eksikliğine katkıda bulunabilir.Oya Halicioğlu ve arkadaşlarının 2012 yılında İzmir' de yaptıkları çalışmada infantlarda kış döneminde vitamin D eksikliğinin daha sık olduğu belirtilmiştir.Aynı çalışmada infantların 25(OH)D düzeyleri ile annenin giyim tarzı, annenin eğitim düzeyiyle ilişkili olduğu belirtilirken ailenin aylık toplam geliri, annenin gebelikte multivitamin kullanmasıyla ilişki belirtilmemiştir (53).

2.2.1.2. Vitamin D eksikliği tanımı evreleri

Vitamin D seviyesi ile ilgili tanımlamalar klinisyenler ve araştırmacılar tarafından yoğun tartışmalar yaratmıştır. USA Endocrine Society' ye göre 25(OH D) vitaminin 20 den düşük olması eksiklik, 21-29 arasında olması yetersizlik olarak tanımlanmıştır (35).

US IOM sınıflandırması (United States Institute Of Medicine) (35)

1. Şiddetli eksiklik: <5ng/ml
2. Eksiklik: <15 ng/ml
3. Yeterli: >20 ng/ml
4. Toksik: >50 ng/ml

US Endocrine Society Classification (35)

1. Eksiklik <20 ng/ml(50 nmol/L)
2. Yetersiz 21-29 20 ng/ml(52.5-72.5 nmol/L)

3. Etkili >30 ng/ml

4. Toksik > 150 ng/ml

Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre vitamin D seviyeleri (54)

Şiddetli eksiklik: <5 ng/ml

Eksiklik: <15 ng/ml

Yetersizlik: 15-20 ng/ml

Yeterli: 20-100 ng/ml

Fazlalık: >100 ng/ml

İntoksikasyon: >150 ng/ml

25(OH)D seviyelerini ölçmek için hem vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) ölçebilen analizler kullanılmalıdır. Total 25(OH)D, 25(OH)D2 ve 25(OH)D3 seviyesini belirlemek için altın standart yöntem high performance liquid chromatography (HPLC) veya tandem mass spectrometry ile ölçümüdür (35).

Tablo 1: Vitamin D eksikliğinin evreleri (35)

Evre	Serum kalsiyum	Serum fosfor	ALP	PTH	Kalsidiol 25(OH)D	Kalsitriol 1,25(OH)D3	Radiografi
Erken	N, ↓	↓	↑	↑	↓	N	osteopeni
Orta	N, ↓	↓	↑	↑↑	↓	↑	Raşitik değişiklikler 1+
Şiddetli	↓↓	↑↓	↑↑	↑↑	↓↓	↓, N, ↑	Raşitik değişiklikler 2+

N: normal

2.2.1.3. Vitamin D eksikliğini önleme ve tedavi

Normal şartlar altında vücudumuzda bulunan vitamin D' nin %90-95' i güneş ışınları etkisiyle deride sentez edilir. Vitamin D sentezi için temel kaynak olan güneşten yeterince yararlanılması durumunda ek vitamin D almaya gerek yoktur (55). Yapılan çalışmalarda, Amerika'nın kuzeyinde (Boston 42° kuzey) haftada 2-3 kez 5-15 dakika el yüz ve kolların güneşte tutulmasıyla vücudun vitamin D ihtiyacını karşılamak için yeterli olduğu belirtilmiştir. Ciltte güneş ışınlarının etkisiyle vitamin D sentezi, mevsimsel ve coğrafik farklılıklardan da etkilenir. Kış aylarında, yaklaşık olarak 33° enlemin güney yarım kürede güneyinde ve kuzey yarım kürede kuzeyinde yaşayanlarda vitamin D sentezinin hemen hemen hiç olmadığı belirtilmiştir. İleri yaş, deri pigmentasyonu, güneş koruyucu krem kullanma ciltte vitamin D sentezini azaltan diğer faktörlerdir. Otuz faktörlü güneş koruyucu kremlerin ciltte vitamin D sentezini % 95-98 azalttığı belirtilmiştir (55). hatta sekiz faktörlü güneş koruyucu kremlerin kullanımında bile vitamin D sentezinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. 30 yaş altı erişkinlere kıyasla, yaşlılarda vitamin D sentezinin %20-25 azadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (56). Bulutlu hava, hava kirliliği, ozon yoğunluğu, yüksek rakım, mevsim, günün saati cilt renginde farklılıklar gibi faktörler vitamin D kaynağı olarak güneşin kullanılmasını zorlaştırmaktadır (55). 1 yaşından küçük infantlar için 400 IU/ gün vitamin D yeterlidir. 1 yaş ve daha büyük çocuklarda tavsiye edilen diyet miktarı 600IU(rda) / gündür. Çünkü anne sütü vitamin D açısından yetersizdir(laktasyondaki anne yaklaşık 6000IU/ gün vitamin D almazsa) emzirilen ve kısmen emzirilen infantlara yaşamının ilk günlerinde 400 IU/ gün vitamin D başlanmalıdır ve süttten kesilinceye kadar ve en azından günde 1 L vitamin D katkılı infant formula veya inek sütüyle içinceye kadar devam edilmelidir. Emzirilen infantlara günde 400 IU vitamin D takviyesiyle yaşamın ilk aylarında 25(OH)D normal konsantrasyonlara kadar artar. 1 yaşından büyük çocuklara günde 600 IU vitamin yeterli olmasına rağmen obezlerde, antikonvulzan ilaç, glukokortikoid, antifungal ve antiretroviral ilaç tedavisi alanlarda 25(OH)D seviyesini aynı seviyeye yükseltmek için önerilen doz normal dozun 2-4 katıdır. Fakat bu çocuklar için tavsiye edilen değerlerin kullanımı olanaksızdır (57). Balık yağı yüksek miktarda vitamin D içerir. Yağlı balık ve yumurta sarısı da diğer vitamin D içeren besin kaynaklarıdır. Endüstrileşmiş ülkelerde çoğu çocuk özellikle formula ve süt (her ikisinde 400 IU/L içerir) ve bazı kahvaltılık gevrek ile ekmek gibi takviye edilmiş besinler aracılığıyla vitamin D alır (29). Amerikada inek sütünün yaklaşık %98' ine vitamin D katkısı yapılmıştır ve bazı yoğurt, peynir, meyve suyu ve kahvaltılık malzemelerde de aynı miktarlarda vitamin D ile katkı yapılmıştır. Vitamin D süplemantasyonu bitkisel kaynaklı vitamin D2(ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) ile yapılır. Drisdo(sanofi-aventis US Bridgewater, NJ) vitamin D2 preparatıdır ve 8000 IU/mL vitamin D2

içerir. Çoğu multivitaminlerin her tableti 400 IU içerir. Bazı kalsiyum preparatları da vitamin D içerir (57). Adolesan kızlarda 200 den 400 IU ya kadar vitamin D3 suplemantasyonlarda kemik mineral yoğunluğunun doz cevaplı olarak arttırmada efektif olduğu belirtilmiştir (57, 58). Günlük üst sınırlar 6 aya kadar olan infantlarda 1000 IU, 5-12 ay infantlarda 1500 IU, 1-2 yaş arası çocuklarda 2500 IU, 4-8 yaş arası çocuklarda 3000 IU ve 9-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda 4000 IU olarak belirtilmiştir (57).

2.2.1.4. Vitamin D eksikliği tedavisi

Vitamin D eksikliğinin sonucu olarak hipokalseminin klinik özellikleri veya rikets mevcudiyeti, asemptomatik olsa bile vitamin D seviyeleri eksik ise infant ve çocuklarda vitamin D tedavisi gereklidir (35). Hem vitamin D2 hem de vitamin D3 25(OH)D konsantrasyonlarını artırır. Erişkinlerde yapılan çalışmaların bazılarında vitamin D3' ün 25(OH)D konsantrasyonlarını arttırmada vitamin D2' den daha etkili olduğu gösterilmiştir (57). İnfant ve 1-3 yaş arası çocuklarda günlük 2000 IU vitamin D2, 2000 IU D3 ve haftalık 50 000 IU vitamin D2 ile serum 25(OH)D konsantrasyonları artışı eşitti. Vitamin D eksikliği olan infant ve toddlerslar da 400-1000IU/ gün idame dozunun ardından 6 hafta boyunca haftada 1 kez 50000 IU vitamin D2 veya D3 verilebilir veya 6 hafta boyunca günlük 2000 IU vitamin D2 ve vitamin D3 verilebilir. Çocuk ve adolesanlarda 600-1000 IU/ gün yükleme dozu ardından 6 hafta boyunca hafta 1 kez 50000 IU vitamin D2 veya vitamin D3 ya da 6 hafta boyunca her gün günde 2000 IU vitamin D2 veya vitamin D3 tedavisi ile serum 25(OH)D konsantrasyonları 20 ng/mL' den daha yukarıya çıkarılabilir. Tedavi tamamlandıktan sonra 25(OH)D seviyesine tekrar bakılmalıdır. 25(OH)D düzeyi 21-29 ng/mL olan hastalara tedavi verilip verilmeyeceği hakkında yeterli kanıt yoktur (1mcg 40IU; 0.025 mcg 1 IU) (57).

2.2.2. Vitamin D eksikliği ve rikets

Vitamin D kutanöz olarak sentezlendiğinden ve diyet kaynaklarından sağlandığı için endüstriyel ülkelerdeki çoğu hasta vitamin D eksikliğine yol açan risk faktörlerine sahiptir (29). Nütrisyonel vitamin D eksikliğinin çocuklarda en önemli sonucu rikets'tir. Rikets;epifizyal füzyon oluşmadan önce vitamin D, kalsiyum ve fosfor eksikliği sonucu büyüme plağının yetersiz mineralizasyonu ve kemik dokusunda mineralizasyonu azaldığı metabolik bir kemik hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Epifizlerin açık olduğu dönemde yani gelişmesini tamamlayamamış kemik dokusundaki mineral yetersizliğine bağlı olan

riketsde hem kemik yapımı hem de kemik sağlamlığı etkilenir. Epifizler kapandıktan sonra ise sadece kemik sağlamlılığını etkiler (59, 60). Epifizlerin açık olduğu her dönemde görülebilen riketsin büyük çoğunluğu 1,5 yaşında önce görülmektedir (37). Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda Ülkemizde rikets sıklığının % 1,6-19 arasında olduğu belirtilmiştir (28). 2007 yılında Erzurum'da Özkan B. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada çocuklarda nütrisyonel vitamin D eksikliğine bağlı rikets % 0,099 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada 2005 yılından sonra Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan 1 yaşından küçük tüm bebeklere vitamin D desteğinin, nütrisyonel vitamin D eksikliğine bağlı riketsi önlemede önemli olduğu belirtilmiştir (61). Fetal yaşamdan itibaren metabolik bir sürece sahip olan kemik dokusu, devamlı yıkım ve yapımın bu sürecin sonunda iskeletteki toplam kalsiyum miktarı doğumda 25 gram iken erişkin dönem erkeklerde 1200 grama kadınlarda 900 grama kadar yükselir. Önemli bir kalsiyum deposu olan kemik dokusunun sağlamlığında yine kalsiyum sorumludur. Osteoblast kemik dokusunda yapım sürecinden osteoklastlar ise yıkım sürecinden sorumlu tutulmuştur (28).

2.2.3. Vitamin D' nin nonkalsiotrofik etkileri

Dokuların çoğu ve çeşitli epitelyal bölgelerde monosit ve makrofaj türevi hücrelerin 25(OH)D' nin mevcudiyetinde 1-alfa hidroksilaz ve kalsitriol sentezleyebilir. Sentezlenen vitamin D otokrin ve parakrin yolla dokulardaki hücreleri harekete geçirir ve hücrelerin extrasellüler uyaranlar ve genomik cevabı arasındaki iletişimi sağlar (62).

1,25(OH)2D 1- α konumundaki OH grubu nedeniyle vitamin D reseptöre (VDR) yüksek afiniteyle bağlanır. Böbrek, kemik ve bağırsaklar gibi metabolik aktivitenin yüksek olduğu dokularda VDR geni en yüksek ekspresyonu gösterir, fakat diğer dokularda düşükten normale kadar ekspresyon gösterir. VDR hormona bağlı olduğunda retinoik asit-X-reseptörle heterodimerizedir ve bu kompleks vitamin D duyarlı elementle bağlanınca (VDRE) transkripsiyonal faktör olarak gen transkripsiyonunu artırır veya baskılar. Bu transkripsiyonel kompleks aracılığıyla direkt ya da indirekt kontrol edilen en azından 200 dokuda 200'den fazla gen belirtilmiştir (62).

Vitamin D' nin yüksek dozları immünmodülatör etkilere yol açabilir. VDR proteini hem sitozolda (sarkoplazmik retikulumda Ca^{+2} – ATP'az ile ilişkili) hem de plazma membranlarında bulunur. VDR proteininin her yerde bulunması kalsiyum homestazi ve kemik mineralizasyonu ile ilişkili kalsiyum uptake gibi 1,25(OH)2D' nin non genomik bazı hareketlerini açıklayabilir (63). 1,25(OH)2D hormonu güçlü bir genetik ve epigenetik

regulatör olarak belirtilmiştir. Bu immün aracılıklı hastalıklarda düşük vitamin D düzeylerinin patojenik rolü için açıklama olabilir. Dokularda lokalize üretilen 1,25(OH)2D aynı sinyal paternini kullanarak makrofajlar, dentritik hücreler, T ve B hücreleri gibi birçok immün hücre üzerinde etkisini gösterir. Makrofaj ve monositlerdeki 1,25(OH)2D, sitokrom p450 protein CYP27B1' i (otokrin regülasyonla) ve VDR ekspresyonunu artırarak kendi etkisini olumlu etkiler (62).

1,25(OH)2D hormonu ayrıca makrofajlar aracılığıyla monosit proliferasyonu ve interlökin 1' in üretimini ve cathelicidin (anti mikrobial peptid) üretimini sağlar (62). Cathelicidin mycobacterium tuberculosis, gram pozitif ve negatif bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı koruyucudur. Böylece doğal bağışık yanıtta katkıda bulunur (62, 64). 1,25(OH)2D hormonu, MHC Class II, CD40, CD80 ve CD86' nın ekspresyonunun upregülasyonunu inhibe ederken, dentridik hücre maturasyonunu azaltır. Ayrıca IL-12 üretimini azaltır ve IL-10 üretimine neden olur. 1,25(OH)2D T hücrelerde IL-2, IL-17 ve interferon-gama üretimini azaltır; CD4 ve CD8 hücrelerin proliferasyonu ve sitotoksik aktivitesini azaltır (62). 1,25(OH)2D hormonu ayrıca forkhead box protein(FOXP3), regülatör T hücreler ve IL-10 üreten T regülatör tip 1 (TR1) hücrelerin gelişimini olumlu yönde etkiler (62). CD4 T hücrelerden IL-10 üretimini artırarak steroide dirençli ve solunum yolu enfeksiyonlarının tetiklediği astım gelişimini engelleyebilir (64). Sonuç olarak 1,25(OH)2D B hücre proliferasyonunu, plasma hücre farklılaşmasını ve immunglobulin üretimin bloke eder. Vitamin D hormonu tolerogenic immün yanıtta neden olduğu için bozulmuş T ve B hücre fonksiyonlarını iyileştirir ve doğal bağışık yanıtı artırır (62).

Mitokondride hem fonksiyonel renin anjiyotensin sistemi ve hem de vitamin D reseptörleri mevcuttur ve onların disfonksiyonu; inflamasyon ve endoplazmik retikulumun indüksiyonuyla artan reaktif oksijen ürünleri aracılığıyla hipertansiyon ve insülin rezistansının patogenezinin sorumlu olmuştur. Renin anjiyotensin sisteminin (RAS) bozulmasıyla sonuçlanan hipertansiyon kardiovasküler hastalık riskine neden olur. Ayrıca RAS stimülasyonu ve düşük vitamin D düzeyleri ters ilişkilidir ve hipertansiyon patogeneziyle ilişkili risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Ayrıca RAS aktivasyonu reaktif oksijen ürünlerini artırarak insülin direncine neden olur. Yüksek düzeydeki reaktif oksijen ürünleri hücrelere zararlıdır ve hem mitokondrial DNA' nın degradasyonundan ve hem de mitokondri aracılı apoptoz tetiklenir. Diabet yüksek düzeyde oksidatif stresle ilişkilidir ve vitamin D alımıyla risk azalabilir. Reaktif oksijen ürünleri ile ilişkili hipertansiyon, hiperlipidemi, miyokardial infarkt, inme, kronik böbrek hastalıkları ve Tip 2 DM vitamin D eksikliğiyle

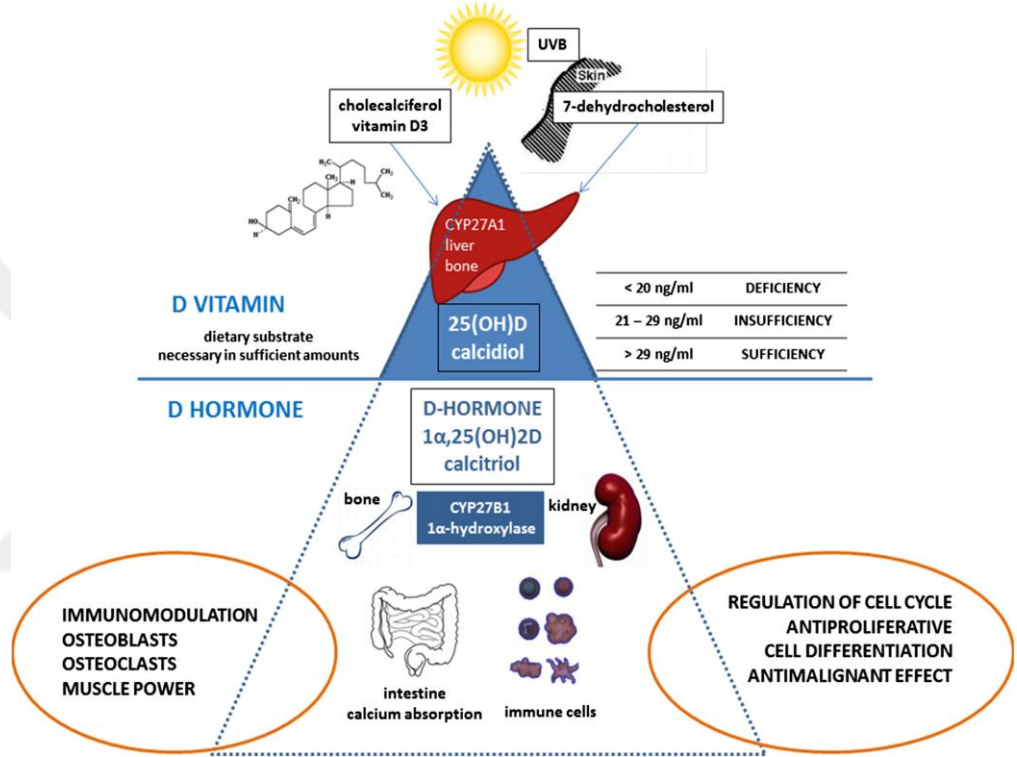
ilişkilendirilmiştir. Düşük vitamin D ayrıca RAS'ın upregulasyonu ile artan inflamasyon ve endotelial disfonksiyonla ilişkilidir (65). İnsan ve fare adipositlerinde hem vitamin D reseptörleri hem de 1,α-hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ekspres edilen gen gösterilmiştir (66). Vitamin D adiposit farklılaşması süresince anahtar adipogenik transkripsiyon faktörleri ve lipid birikimini inhibe ederek vücuttaki yağ kitlesini etkiler. Vitamin D metabolitleri ayrıca adipokin üretimini ve yağlı dokuda inflamatuvar cevabı etkiler. Vitamin D eksikliği yağ dokusunun normal metabolik fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir (66).

Birçok çalışma 1,25(OH)₂D' nin Tip 1 diabetes mellitus, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığını belirtmiştir. Vitamin D eksikliği kardiyovasküler risk, anormal LDL ve HDL kolesterol seviyeleri, hipertansiyon, hiperglisemi, diabetes mellitus riskini artıran potansiyel bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (62).

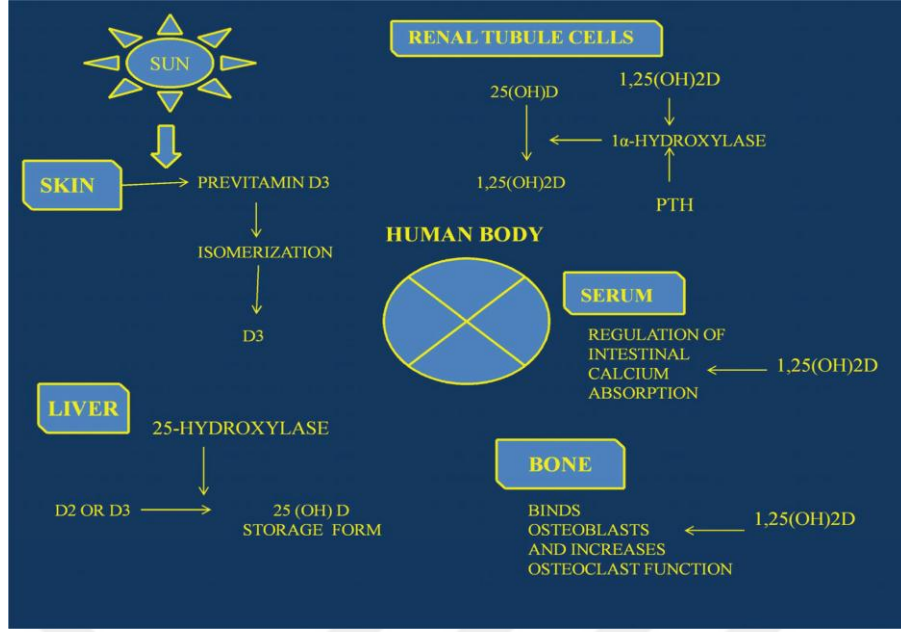
Pelajo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoimmün hastalıklı çocukların nonotoimmün çocuklara göre vitamin D eksikliği 3 kat daha fazlayken vitamin D eksikliği olan çocuklar tüm çocukların % 20'siydi. Yine aynı çalışmada juvenil idiopatik artritli (JIA) hastaların % 42'sinde yetersiz (20-29 ng/ml) ve % 13'ünde vitamin D eksikliği (≤ 19 ng/ml) saptandı (67). Stagi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif hastalığı olan ve sık atak geçiren JIA'lı hastalarda, sık atak geçirmeyen veya hastalığı aktif olmayan JIA'lara göre 25(OH)D seviyeleri önemli ölçüde azalmış olduğu saptandı (68). Erişkin sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında yüksek oranda vitamin D eksikliği olduğu gösterilmiştir fakat son çalışmalarda juvenil SLE hastalarında vitamin D süplemantasyonuna rağmen eksiklik mevcuttu. Juvenil dermatomyozit gibi idiopatik inflamatuvar miyopatilerde düşük 25(OH)D ile olumlu ilişki olduğu belirtilmiştir (67). Vitamin D senteziyle ilişkili genlerin polimorfizmiyle birçok romatolojik hastalığın şiddeti veya mevcudiyetiyle ilişkili olabilir (69).

Erkeklerde düşük ve yetersiz vitamin D düzeyleri prostat, kolon ve özafagus kanseri gelişimi için yüksek risk taşır. Kadınlarda meme kanseriyle vitamin D düzeyi arasında negatif ilişki belirtilmiştir, vitamin D'nin koruyucu etkisi kalsiyum alımından bağımsızdır ve vitamin D alımıyla meme kanseri riskinde anlamlı azalma belirtilmiştir (48). Philippe Autier ve arkadaşlarının yaptığı ve 18 randomize çalışmanın incelendiği çalışmada vitamin D'nin süplemantasyonu ile total mortalite oranlarında azalmayla ilişkili bulunmuştur (70). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda sekonder hiperparatiroidi, kemiklerde fraktürleri önlemek

ve fraksiyone kalsiyum emilimini maksimize edebilmek için yüksek serum 25(OH) vitamin D düzeylerin (50-80 nmo/L) gerekli olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak yaşlılarda, çocuklara göre barsaklardan kalsiyum emilimi daha az olduğu için erişkin referans aralıklarının çocuklara uygulanması uygunsuz olabilir (44).



Şekil 1: Vitamin D düzeyleri (62)



Şekil 2: *Vitamin D metabolik yolağı* (64)

2.3. VİTAMİN B12

2.3.1 Vitamin B12 yapısı ve fizyolojisi

Kobalamin iki pirol halkasının doğrudan bağlandığı bir korin halka sistemi içerir. Kobalt, korin halkasının merkezinde pirol gruplarının azotları tarafından dört koordinasyon bağıyla tutulur. Kobaltın diğer koordinasyon bağları 5,6- dimetilbenzimidazol azotuyla diğeri siyanid ile siyanokobalamin (ticari vitamin preparatlarında) şeklindedir. Kobalaminin koenzim şekilleri siyanidin yerini 5'- deoksiadenozin aldığı 5'- deoksiadenozilkobalamin ve metil grubu aldığı kobalamindir (71). Vitamin B12 taşıdığı ek gruplara göre organizmada metilkobalamin, hidroskobalamin, deoksiadenozil-kobalamin formları bulunur. Bu dönüşüm sadece hayvanların karaciğerinde gerçekleştiği karaciğer vitamin için iyi bir kaynaktır (72).

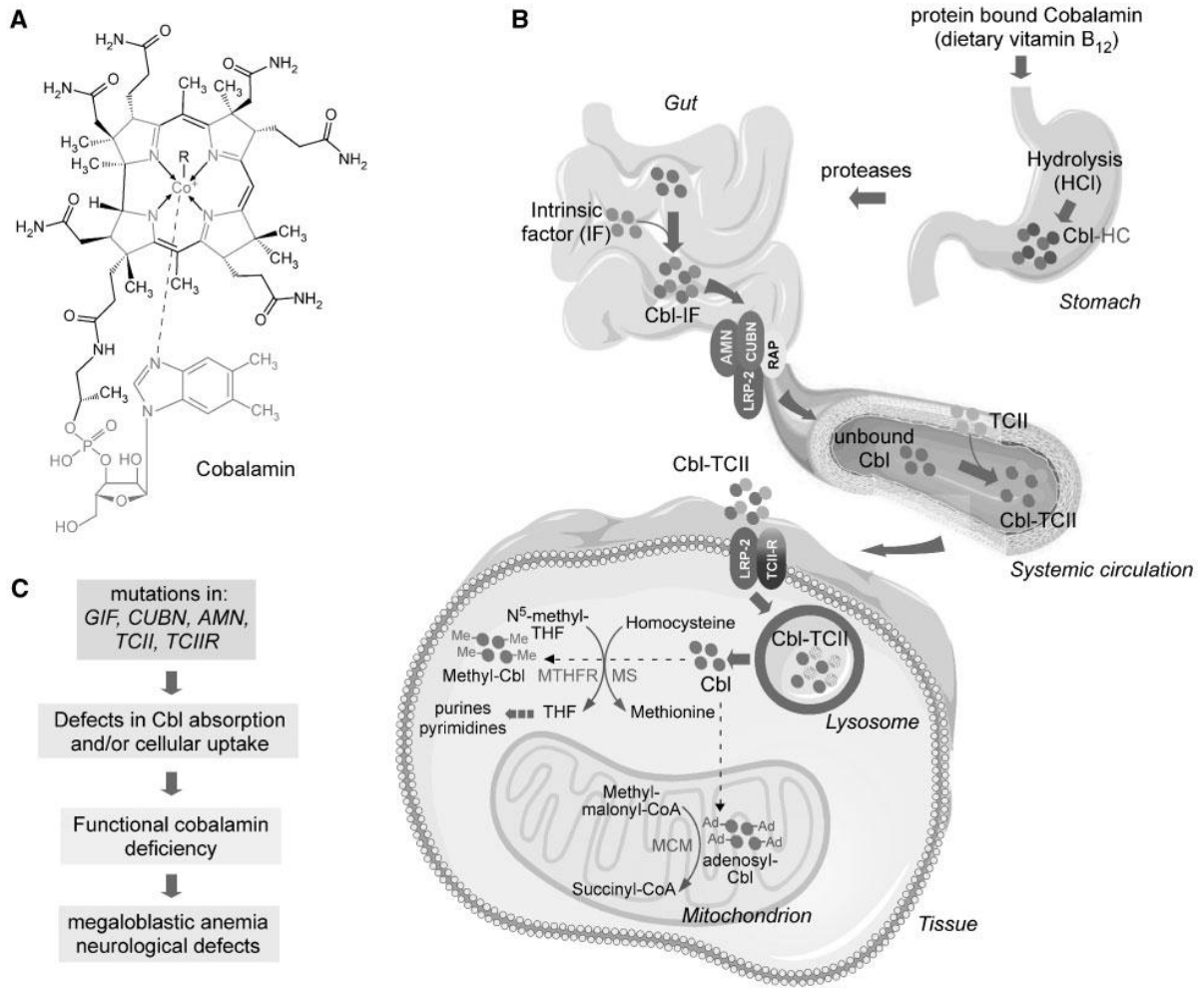
Serbest kobalamin kana geçtikten sonra hidroskobalamin olarak hücrelerin sitozolüne salınır. Daha sonra ya sitozolde metilkobalamine dönüşür ya da mitokondriye 5-deoksiadenozilkobalamine dönüşmek üzere girer (73).

Metil malonil KoA' nın süksinil -KoA ya dönüşümünde koezim olan deoksiadenozilkobalamin, propiyonatın sitrik asit döngüsü üyesine çevrimi yolunda anahtar bir tepkimedir ve glukoneogenezde önem taşır (73).

Metil kobalamin, homosisteinin metiyonine dönüşümü ve metiltetrahidrofolatın tetrahidrolata dönüşümünde koenzimdir. Kobalamine bağlı metil grubu homosisteine aktarılır metiyonin oluşur. Kobalamin daha sonra N⁵ -metiltetrahidrofolattan metil grubunu uzaklaştırarak tetrahidrofolatı oluşturur. Böylece metiyonin depolarının sürdürülmesi, pürin , pirimidin ve nükleik asit sentezinde katılacak tetrahidrofolat sağlanmış olur (73).

Vitamin B12' nin barsaklardan emilimi ileumda bulunan reseptörler aracılığıyla olmaktadır. Emilim için vitamin B12' nin mide mukozasının parietal hücrelerinden salgılanan yüksek oranda spesifik glikoprotein yapısında olan intrinsik faktöre bağlanması gerekir (73).

Vitamin B12' nin emilim ve transportu için birden fazla bağlayıcı protein vardır. Transkobalamin I, II, III onlardan üçüdür. Transkobalamin I (R veya rapid protein olarak da adlandırılır) mide suyunda olduğu gibi çoğu vücut sıvısında bulunur. Bu durum vitamin B12 düzeylerinde yanlış pozitifliğe neden olabilir (74). Vitamin B12 karaciğerde transkobalamin I' e bağlanır ve depolanır(suda eriyen bir vitamin için özgündür) (73). Transkobalamin II plazmada bulunur ve vitamin B12' nin hücre membranlarındaki reseptörlere bağlanmasını sağlar. Bu nedenle vitamin B12' nin sadece transkobalamin II ile bağlı olan formu vitaminin biyolojik olarak aktif formudur. Bazı araştırmacılar serum holotranskobalmin II' nin aktif vitamin B12' nin ölçümünü gösteren en iyi parametre olarak savunmuşlardır. Fakat klinikte kullanımı zor ve iyi tanımlanmamıştır. Transkobalamin III granulositler tarafından üretilir ve vitaminin aktif formunun normal düzeylerde olmasına rağmen kronik myeloid lösemide bu proteinin konsantrasyonları artar ve kanda yüksek vitamin B12 düzeyine neden olabilir (74).



Şekil 3: Vitamin B12' nin absorpsiyonu ve metabolik yolağı (75)

2.3.2. Vitamin B12 kaynakları

Et, süt ürünleri, balık, istiridye, taze karides, domuz ve tavuk eti gibi hayvansal kaynaklarda bulunurken bitkisel kaynağı bilinmemektedir (71,72). Bu da vejetaryanlarda vitamin B12 eksikliği riskinin olduğunu gösterir (72). Vejetaryanlar için süt ve takviye edilmiş tahıllar önemli bir kaynaktır. Eğer annenin vitamin B12 seviyesi yeterliyse anne sütü infantlar için yeterli bir kaynaktır (76). Kolon bakterileri tarafından sentezlenen B12 vitamini emilim bölgesinin sonrasında kaldığı için kullanılamaz (72). Vücudun günlük vitamin B12 gereksinimi en az 2.5 µg' dir ve sağlıklı beslenen bir insanda 2 mg karaciğerde ve 2 mg diğer bölgelerde olmak üzere vücutta 4 mg vitamin B12 depolanır. Kobalamin eksikliği durumunda gerekli vitamin B12, 3-6 yıl boyunca bu depolardan karşılanabilir (77).

2.3.3. Vitamin B12 eksikliği

Günümüzde kobalamin eksikliği serum kobalamin değeri <150 pmol/l veya <200 pg/ml olması ve kobalamin metabolik yolağındaki iki komponentin homosisteinin 13 $\mu\text{mol/l}$ ve metilmalonik asidin >0.4 $\mu\text{mol/l}$ yüksek olmasıyla tanımlanır. Metilmalonik asidin tek başına yükselmesi daha spesifiktir, homosistein folat ve B6 vitamin eksikliği durumlarında da metilmalonik asit yükselebilir. Gelecekte holotranskobalamin gibi kitler Kobalamin eksikliğinde kullanılabilir (75).

Yenidoğan dönemi vitamin B12 eksikliğine duyarlılık için spesifik bir periyottur. Hamilelik boyunca veya daha öncesindeki maternal durumun kord kanındaki vitamin B12 ve total homosistenin yanı sıra doğumda infantın vitamin deposuyla da güçlü bir ilişkisi olduğu belirtilmektedir. Vejetaryanlık veya tanımlanmamış pernisiyöz anemili, şiddetli maternal eksikliği olan infantlarda birkaç ayda klinik semptomlarla sonuçlandığı tanımlanmıştır. Anne sütündeki vitamin B12 serum veya plazmadan daha yüksek oranlarda bulunan haptocorrine bağlanır ve bu kompleks aracılığıyla salınır (78).

Vitamin B12 eksikliği prevalansı vejetaryan veya laktovejetaryan populasyonlarda yüksektir (79). Diyetle alınan vitamin B12 barsaklarda intrensek faktöre bağlanır ve bu kompleks barsak boyunca ilerler ve sonrasında ileumda mukozada hücre yüzeyinde bulunan özel reseptörlere bağlanır. Mukoza hücresine taşınan bağlı kobalamin sonra B12 bağlayıcı proteinlerle taşındığı genel dolaşıma geçer. İntrensek faktörün eksikliği sonucunda B12 vitaminin emilimi engellenir ve pernisiyöz anemi oluşur. Pernisiyöz aneminin en sık nedeni intrensek faktörün sentezinden sorumlu olan gastrik mukozanın parietal hücrelerinin otoimmün hasara uğramasıdır (71).

Vitamin B12 malabsorbsiyonu çölyak hastalığı, ileal rezeksiyon, crohn hastalığı, H.pylori infeksiyonu ve otoimmün atrofik gastrit(pernisiyöz anemi) de görülür. Proton pompa inhibitörü veya histamin-2 reseptör antagonistleri kullanımı eksiklik riskini artırabilir. Herediter intrensenk faktör eksikliği ve Imerslund Grasbeck hastalığı vitamin B12 malabsorbsiyonunun konjenital nedenleridir. Herediter intrensek faktör gen mutasyonu herediter intrensenk faktör eksikliğine yol açarken, cubilin ve amnionless gibi intrensek faktör reseptör mutasyonları Imerslund Grasbeck sendromuna yol açar (79).

Tablo 2: Vitamin B12 metabolizması ve vitamin B12 eksikliği nedenlerinin

karşılaştırılması

Vitamin B12 metabolizmasında faktörler ve evreler	Kobalamin eksikliğinin nedenleri
Yetersiz besinyoluyla alım	Katı vejetaryanlık
Sindirimde rol oynayanlar Haptocorrin Gastrik sekresyonlar(hidroklorikasit ve pepsin) İntrensenk faktör Pankreatik ve biliyer sekresyonlar Enterohepatik sikülasyon	Gastrektomi Pernisiyöz anemi Kobalamin-besin malabsorbsiyonu
Absorpsiyonda rol oynayanlar İntrensenk faktör Cubilin, amnionless Kalsiyum ve enerji	İleal rezeksiyon ve malabsorpsiyon Pernisiyöz anemi Food-kobalamin malabsorpsiyon
Transkobalamin aracılığıyla transport	Transkobalamin II konjenital eksikliği
Çeşitli intrasellüler enzimlerin intrasellüler metabolizmaya etkisi	Çeşitli intrasellular enzimlerin konjenital eksikliği

2.3.3.1.Vitamin B12 eksikliğinde etyoloji ve prevalans

Vitamin B12 eksikliği prevalansı ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur, fakat NHANES III' ün (National Health and Nutrition Examination Survey) ikinci fazında 3766 çocukta (4-19 yaş) yapılan çalışmada; <100 pg/mL 3 çocukta(1/1255) , <200 pg/mL 18 çocukta (1/200) olarak belirtildi. 12-19 yaş grubunda ise <200 pg/mL 1/112 sıklığındaydı (80).

Diyet ve sosyoekonomik nedenlerden dolayı vitamin B12 eksikliği farklı populasyonlarda %3 ile %40 arasında görülmekle beraber dünya genelinde bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (77).

Çocuklar normalde birinci yaşın sonuna kadar yetecek miktarda vitamin B12 deposu ile doğar. Çocukluk çağında diyetle yetersiz alım, emilim bozukluğu ve vitamin metabolizması ve taşınması ile ilgili doğuştan bozukluklar vitamin B12 eksikliğinden sorumlu tutulmaktadır. Vitamin B12 eksikliği görülme sıklığı toplumdan topluma, yaşa göre, sosyoekonomik düzey ve beslenme alışkanlıklarına göre farklılık gösterir. Vitamin B12 eksikliğinin önemi, erken tanı ve tedaviyle eksikliğinde ortaya çıkacak megaloblastik anemi ve nörolojik bulguların önlenabilir olmasıdır (81).

Meksika'da 1-6 yaş arasındaki 11685 çocukta yapılan araştırmada vitamin B12 eksikliği sıklığı % 3.2 olduğu belirtilmiştir (82). Diyarbakır' da 12-22 yaş arası 889 olguda yapılan çalışmada vitamin B12 eksikliği %2.2, Şanlıurfa' da yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliği hamile annelerde %72 ve bebeklerin kord kanında %41 olarak saptanmıştır (83, 84). Öncel ve arkadaşlarının Diyarbakır ilinde yaptığı çalışmada vitamin B12 düzeyleri çocukların % 2.2' sinde yetersiz, % 14.4' ünde sınırdaki olduğu ve vitamin B12 eksikliğinin cinsiyet anlamlı olmadığı belirtilmiştir (83). Carmel ve arkadaşlarının 18 yaş grubunda toplum taraması yaptığı çalışmada vitamin B12 düzeyi 185-738 pg/ml olarak, Flood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin B12 düzeyi 185 pmol/L altında yetersiz kabul edilmiştir (85, 86). Robert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin B12 eksikliğinin kızlarda daha fazla olduğu, VanderJagt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin B12 eksikliği adolesan kızlarda yüksek oranda bulunmuştur (87, 88). Osfio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin B12 düzeyleri kızlarda daha yüksek bulunmuştur (89). Wetherit ve arkadaşlarının Türkiye' de 7-17 yaş grubunda 960 okul çağı çocuğu üzerine yapılan çalışmada vitamin B12 eksikliği % 5.9 olarak belirtilmiştir (90). Tütüncüler ve arkadaşlarının Düzce' de 100 anne ve 100 bebeğin vitamin B12 düzeyinin incelediği çalışmada bebeklerin %43'ünde eksiklik (<160 pg/mL), %13'ünde yetersizlik (160-199 pg/mL) ve % 44'ünde normal sınırlar içerisinde yer alırken; annelerin %2' sinde normal sınırlarda (>300 pg/mL), %94'ünde eksiklik (<220 pg/mL), % 4'ünde yetersizlik(22—299 pg/mL) olduğu belirtilmiştir. (91)

Çiğ balık yeme geleneği olan Kuzey Avrupa ülkelerinde Difillobotrium Latum enfeksiyonu ile vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve bu ülkelerde beslenme geleneğinin değişmesiyle Vitamin B12 eksikliği sıklığında azalma gözlenmiştir. Difillobotrium latumun kompetisyon ve intrensenk faktör- B12 vitamin kompleksinin terminal ileumdaki spesifik resptörüne bağlanmasını engelleyerek vitamin B12 emilini bozduğu gösterilmiştir (92).

Metformin kullananlarda vitamin B12 eksikliği riskinin arttığı belirtilmiştir. Reinstatler ve arkadaşlarının metformin kullanan Tip 2 DM ve Tip 2 DM olmayan olgular arasında 2011 yılında Atlanta' da yaptıkları çalışmada metformin kullananların %5,8, Tip 2 DM olmayan ve metformin kullanmayanların %3,3' ünde vitamin B12 eksikliği belirtilmiştir (Bu çalışmada <148 pmol/L eksiklik , 148-221 pmol/L sınırdaki eksiklik olarak değerlendirilmiştir). Bu çalışmada metformin kullanan Tip 2 diabetlilerin vitamin B12 düzeyleri (n=575; 317,5 pmol/L) sırasıyla metformin kullanmayan Tip 2 diabetlilerde (n=1046; 386,7 pmol/L; p=0,0116) ve diabetli olmayan (n=6867; 350,8 pmol/L; p=0.0011) hastalara göre anlamlı olarak düşüktü (93).

2.3.3.2. Vitamin B12 eksikliğinde klinik bulgular

Vitamin B12 DNA sentezinde önemli bir koenzimdir ve hematopoez ve sinir sistemi devamlılığının sağlanması için gereklidir (71). Vitamin B12 insanlarda metiyonin sentezi ve bazı amino asitlerin ve tek sayıda karbon içeren yağ asitlerinin indirgenmesi sırasında oluşan metilmalonil CoA' nın izomerizasyonu gibi iki temel enzimatik reaksiyon için gereklidir. Vitamin B12 eksikliği durumunda, sinir sistemi de dahil hücre membranlarının yapısına anormal yağ asitleri katılır . Bu durum Vitamin B12 eksikliğinde oluşan bazı nörolojik belirtileri açıklayabilir (71).

Vitamin B12 eksikliğinin hematolojik bulguları megaloblastik anemi ve hipersegmente nötrofillerdir (79). Megaloblastik anemi, DNA sentezindeki bozukluk sonucu meydana gelen, myeloid ve seri hücrelerinin tamamında çekirdek ve sitoplazma gelişiminin bozulması ile karakterizedir. Megaloblastik aneminin çocuklardaki en sık nedeni vitamin B12 ve folik asit eksikliğidir (83). Megaloblastik anemide lökopeni, trombositopeni ve yüksek MCV bulguları vardır (81,94). İrritabilite, hipotoni, gelişimde gecikme, gelişim geriliği ve istemsiz hareketler infant ve çocuklarda yaygın nörolojik semptomlardır, erişkinlerde parestezi,duyu kaybı ve periferal nörit görülür. Eklemler ve parmaklarda hiperpigmentasyon vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda diğer bir yaygın bulgudur. Maternal vitamin B12 eksikliği de fetal nöral tüp defekti için bağımsız risk faktörü olabilir (79).

Savage ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece vitamin B12 düzeyi incelenenlerde %10-26 yanlış tanı konulabileceği belirtilmiştir ve metilmalonik asit ve homosisteinle duyarlılığın %99.8' e yükseldiği belirtilmiştir (95).

2.3.3.3. Vitamin B12 eksikliği tedavisi

Hematolojik semptomlar parenteral 250-1000 µg vitamin B12' ye birden cevap verir. Şiddetli eksiklik olan çocuklar ve nörolojik semptomları olanlarda; ilk hafta günlük veya gün aşırı daha sonrasında ilk 1-2 ayda haftalık ve daha sonra aylık tekrarlayan dozlara ihtiyaç duyulur. Sadece hematolojik bulguları olan çocuklar 2-3 ayda iyileşirken , nörolojik semptomları olanlar en az 6 aylık tedaviye ihtiyaç duyar. Malabsorbsiyonun devam ettiği durumlarda ve doğuştan vitamin B12 malabsorbsiyonlarında yaşam boyu tedavi gerekmektedir. Uzun süreli günlük yüksek doz oral (1,000-2,000 µg) vitamin B12 ile hematolojik ve nörolojik bulguları olan yaşlılarda eşit etkili cevaplar bulunmuştur, fakat çocuklarda ve genç erişkinlerde klinik çalışmalar yetersizdir (79).

DRI (Dietary reference intake-önerilen günlük diyet alımı) 0-6 aylık olanlarda 0.4 µg/ gün, 6-12 aylık olanlarda 0.5 µg/ gün, 1-3 yaşta 0.9 µg/ gün, 4-8 yaşta 1.2 µg/ gün, 9-13 yaşta 1.8 µg/ gün , 14-18 yaş ve erişkinlerde 2.6 µg/ gün, hamilelikte 2.6 µg/ gün ve laktasyonda 2.8 µg/ gün önermektedir. Hamile ve emziren anneler, çocuklarında vitamin B12 eksikliğini önlemek yeterli hayvansal gıdalar tüketmelidir. Katı vejeteryanların düzenli vitamin B12 tüketimi sağlanmalıdır. Vejeteryan popülasyonlarda vitamin katkılı besinler eksikliği önlemeye yardım edebilir (79).

Tablo 3: Vitamin B12 eksikliğinin major klinik bulguları (96)

SİSTEM	BULGU	YORUM
Hematolojik	Makrositozis; Hipersegmente nötrofiller, makrositer anemi; medullar megaloblastozis('blue spinal cord')	sık
	İzole trombostopeni ve nötropeni; pansitopeni	nadir
	Hemolitik anemi; trombotik mikroanjiopati(şistosit mevcudiyeti)	Çok nadir
Nöropsikiyatrik	Spinal sklerozun kombine sklerozu	klasik
	Polinörit(özellikle duyarlı olanlarda); ataksi; babinski fenomeni	sık
	Optik nörit, optik atrofi, üriner veya fekal inkontinas gibi kranial sinirleri etkileyen serebellar sendromlar	nadir
	Yüksek fonksiyonlarda değişiklikler hatta demans (bunama), stroke ve ateroskleroz; parkinson sendromları; depresyon	Çalışma altında
Sindirim sistemi	Hunter's glossit, sarılık; laktat dehidrogenaz ve bilirubinde yükselme (intramedullar destrüksiyon)	klasik
	Dirençli ve tekrarlayan mukokutanöz ülserler	nadir
	Karın ağrısı; dispepsi; kusma; bulantı; diare; bağırsak fonksiyonlarında rahatsızlık	tartışmalı
Jinekolojik	Vajinal mukozada atrofi, kronik vajinal ve üriner enfeksiyonlar(özellikle mikozis); hipofertilite ve tekrarlayan düşükler	Çalışma altında
Diğer	Venöz tromboembolik hastalık; angina (hiperhomosisteinemi)	Çalışma altında

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Düzce Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine 1 Aralık 2014 ve Mart 2016 tarihleri arasında Düzce bölgesinde şişmanlık yakınması ile başvuran ve yapılan muayene sonucunda VKİ > 95. persantil saptanan 5 yaş- 17 yaş arasındaki 92 çocuk ile aynı yaş grubunda olan ve kronik bir hastalığı olmayan 58 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı (Karar No:2015/128).

Bu yaş grubunun dışında kalan ve ailesi tarafından çalışmaya katılma onamı alınamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınmama ölçütü olarak; hipertansiyon haricinde herhangi bir kronik hastalık (kronik renal ve hepatik hastalık, kistik fibrozis, crohn, raşitizm, çölyak hastalığı vb.) öyküsü bulunma, sistemik glukokortikoid ve antikonvülzan tedavi alma, son 3 ayda vitamin D ve Vitamin B12 tedavisi alma, Düzce bölgesi dışından katılma kabul edildi. Çalışmaya 150 çocuk vaka katıldı. Ailelere Ek 1' de görülen anket formu uygulandı. Çalışma hakkında tüm ailelere bilgi verildi.

Grupların oluşturulması:

Grup 1 (Çalışma grubu): DÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği' ne şişmanlık şikayetiyle başvuran, VKİ ≥ 95 . persantil saptanan ve obezite tanısı alan ve insülin direnci, vitamin D, vitamin B12 incelenmesi planlanan 5-17 yaş arasındaki 92 olgudan oluşan grup

Grup 0 (Kontrol grubu): Grup 1 ile aynı yaş aralığında olan 58 sağlıklı olgudan oluşan grup.

Olguların incelenmesi

1. Öykü: Tüm olguların adı ve soyadı, yaşı, gestasyon haftası, doğum kilosu , anne ve baba eğitim düzeyi, anne ve babanın mesleği, evin aylık toplam geliri, çocuğun ek hastalığının ve ilaç kullanımının olup olmaması, annesinin gebelikte multivitamin kullanıp kullanmadığı, ailenin sosyoekonomik düzeyi, yerleşim yeri, çocuğun ortalama güneş ışığına maruz kalma süresi, çocuğun güneşe çıkarken koruyucu krem kullanıp kullanmadığı, daha önce vitamin D eksikliği tanısı konulup konulmadığı, annenin baş örtüsü kullanma durumu,

çocuğun beslenme alışkanlığı, ailede daha önce vitamin B12 eksikliği tanısının varlığı, ailede gastrointestinal sistemi ilgilendiren cerrahi işlem geçirme öyküsü, proton pompa inhibitörü kullanımı ve parazitoz öyküsü, ailede malabsorbsiyon varlığı, çocuğun beslenme alışkanlıkları durumu (haftada kaç kez kırmızı et ,yumurta, balık, baklagil yediği ve kaç bardak süt içtiği), başka kardeşi varsa kardeşinde anemi, vitamin D eksikliği, boy kısalığı, vitamin B12 eksikliği öyküsü, ailede şişmanlık, hipertansiyon, Tip 2 DM, Tip 1 DM, kanser, inme öyküsü, çocuğun kaç ay anne sütü kullandığı ve ek gıdaya ne zaman geçildiği anket uygulanarak sorgulandı.

2. Antropometrik ölçümler: Boy ölçümü: Stadiyometre ile olguların ayakları çıplak ve birleşik olarak , stadiyometreye sırt, kalça, ayak topuklarının değmesi ve dik bir şekilde durmaları sağlanarak yapıldı. Çene mandibula köşesinden hafifçe yukarı kaldırılıp, Göz ile kulak kepçesi üst kısmı arasından geçirilen hattın yere paralel olmasına dikkat edilerek. ayak tabanından başın üzerine kadar olan uzunluk ölçüldü.

Tartı ölçümü: Sabah aç karnına olacak şekilde, düz bir zeminde sıfıra ayarlanan taşınabilen hassas elektronik bir baskülle yapıldı.

VKİ hesaplanması: boy ve ağırlık ölçüleri kullanılıp, $VKİ = \frac{\text{ağırlık (kg)}}{\text{boy}^2}$ (m^2)formülüyle hesaplandı. Tüm olgular için $VKİ \leq 85$.persantil normal, 85.-95.persantil aşırı kilolu, ≥ 95 . persantiller obez olarak kabul edildi (6). Persantil değerleri Neyzi ve arkadaşlarının Türkiye' deki çocuklar için yapmış oldukları referans aralığına göre hesaplandı (97).

3. Fizik muayene: Tüm olguların yaşına ve kol uzunluğuna uygun civalı sfingomanometre kullanılarak kan basıncı ölçümü yapıldı . Tüm olguların akantozis nigrikans, stria, bufalo hörgücü, adipomasti gibi insülin direncinin klinik bulguları ve ergenlik durumu sorgulandı.

3.2 Örneklerin Toplanması

Olgulardan serum 25(OH)D, vitamin B12 çalışılması için örnek toplanması sırasında ek bir girişim yapılmadı. Damar yolu açılması sırasında veya başka nedenlerle kan örneği alınırken çalışma için örnekler toplandı. Çalışmamızda kullanılan numuneler standartlara uygun bir şekilde sabah 8:30-10:00 saatleri arasında alınmıştı. Biyokimyasal parametreler için separatörlü pıhtı aktivatörü içeren serum tüpleri kullanılarak uygun miktarda numune alındı. Alınan kan numuneleri 20 dk bekletildikten sonra 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek

serumları ayrılmış, yaklaşık 1ml'lik 2 adet eppendorff tüplerine porsiyonlanarak derin dondurucuda -20°C de saklandı.

Biyokimyasal parametreler; 25(OH)D, vitamin B12, parathormon, kalsiyum , fosfor, magnezyum,alkalen fosfataz,insülin, glukoz ROCHE COBAS 6000 Hitachic 501 (Roche diagnostics GmbH, Mannheim,Germany) otoanalizör cihazında ticari kitler (Roche diagnostics,Germany) kullanılarak, hemogram ise BECMAN COULTER LH 780 (USA) cihazında ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır. HbA1 C ticari kit kullanılarak MEDCON MQ2000PT cihazında çalışıldı.

HOMA-IR hesaplanması= Açlık insülin düzeyi(μ U/mL) X açlık glukoz(mg/dL)/405 formülü kullanılarak hesaplandı (98). HOMA-IR değerleri 2,5' den yüksek olanlar insülin direnci olarak kabul edildi.

3.2.1. Çalışmada kullanılan parametrelerin referans aralığı (“Nelson Textbook of Pediatrics” 20. baskıya göre ve Nelson Pediatri Türkçe 17. baskıdaki tablolardan hazırlandı.)(99) (100)

Tablo 4: Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametrelerin referans aralığı

Biyokimyasal parametre	Yaş aralığı	Referans aralığı	Biyokimyasal parametre	Yaş aralığı	Referans aralığı
Açlık kan şekeri (mg/dL)	>1 gün	60-100	Kortizol (µg/dL)	Saat 8:00 için	5-23
HbA1c (%)	Tüm yaşlarda aynı	<5.7%		Saat 16:00 için	3-15
İnsülin (mU/L)	Tüm yaşlarda aynı	<15	Kalsiyum(mg/dL)	5-17 y	8.8-10.8
HDL (mg/dL)	1-13 y	35-84 (E)	Hemoglobin (Hb) (g/dL)	2-9 y	11.5-14.5
	14-19 y	35-65 (K)		10-17 y	12.5-16.1
Trigliserid(mg/dL)	0-5 y	30-86 (E) 32-99 (K)	MCV µm ³	2-9 y	76-90
	6-11 y	31-108 (E) 35-11(K)		10-17 y	78-95
	12-15 y	36-138 (E) 41-138 (K)	WBC (x1,000 cells/mm ³)	2-9 y	4.0-12.0
	16-19 y	40-163 (E) 40-128 (K)		10-17 y	4.0-10.5
LDL (mg/dL)	1-9 y	60-140 (E) 60-150 (K)	PLT x1,000cells/mm ³)	Tüm yaşlarda aynı	150-400
	10-19 y	50-170 (E) 50-170 (K)	Parathormon(pg/mL)	>2 y	9-65
Total kolesterol (mg/dL)	6-9 y	126-191 (E) 122-209 (K)	Fosfor (mg/dL)	4-11 y	3.7-5.6
	10-14 y	130-204 (E) 124-217 (K)		12-15 y	2.9-5.4
	15-17 y	140-198 (E) 125-212 (K)		16-17 y	2.7-4.7

3.3. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizlerinin değerlendirmesinde Independent Samples t test ve One-Way ANOVA testleri grupların s¼rekli değişkenler bakımından karşılaştırılmasında, kategorik değişkenler bakımından karşılaştırılmasında ise beklenen değer kuralına bağlı olarak Chi-square veya Fisher's Exact testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde, s¼rekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. PASW v.23 paket programı ile istatistik analizler yapıldı ve $p < 0,05$ olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Obez ve obez olmayanların (kontrol grubu) yaş ortalaması; kontrol grubunda 114,05±37,37 ay (9,50±3,11 yıl) , hasta grubunda 123,18±39,59 ay (10,27±3,30 yıl) olarak bulundu (p=0,162, p> 0,05). İki grup yaş ortalaması bakımından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Çalışma grubunda 50 kız(%54,3), 42 erkek(%45,7); kontrol grubunda ise 31 kız (%53,4), 27 erkek bulunmaktadır (%46,6). Obez ve kontrol grubunu kız ve erkek sayısı olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,914-p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma grubu ve Kontrol grubunun yaş (ay olarak) ve cinsiyet olarak karşılaştırılması

Parametreler	Obez grubu	Kontrol grubu	P
Desimal yaş (ay) (mean±SD)	123,18±39,59	114,05±37,37	0.162
Desimal yaş (yıl) (mean±SD)	10,27±3,30	9,50±3,11	0,162
Kız (n(%))	50 (%54,3)	31 (%53,4)	0,914
Erkek(n(%))	42 (%45,7)	27(%46,6)	
Toplam(n)	92	58	

Çalışmamıza 5-17 yaş arasında 150 olgu katıldı. Bunların 81' i (%54) kız, 69' u (%46) erkektir. Çalışma grubunda 50 kız (%54,3), 42 erkek (%45,7); kontrol grubunda ise 31 kız (%53,4), 27 erkek bulunmaktadır (%46,6). Olgular 5-10 yaş, 10-14 yaş ve 14-17 yaş grubu olarak üçe ayrıldı; 5-10 yaş grubunda 82 olgu (%54,7), 10-14 yaş grubunda 50 olgu (33,3), 14-17 yaş grubunda 18 olgu (%12) bulunmaktadır. Totalde 5-10 yaş grubunda 49 kız (%59,8) , 33 erkek (%40,2); 10-14 yaş gurubunda 26 kız(%52), 24 erkek(%48); 14-17 yaş grubunda 6 kız (%33,3), 12 erkek (%66,7) alınmıştır. 5-10 yaş grubundaki 46 olgu çalışma grubu (%56,1)

36 olgu kontrol grubu (%43,9) olgu olmak üzere 82 olgu; 10-14 yaş grubunda 34 olgu (%68) çalışma grubu, 16 olgu kontrol grubu (%32); 14-17 yaş gurubunda 12 olgu çalışma grubu(%66,7), 6 olgu kontrol grubu (%33,3) olarak alınmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Yaş gruplarına göre çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet karşılaştırılması

Yaş aralığı		Kız n (%)	Erkek n (%)	Total n (%)
5-10 yaş	Kontrolgrubu	21 (42,9)	15 (45,5)	36 (43,9)
	Çalışma grubu	28 (57,1)	18 (54,5)	46 (56,1)
	Total	49 (59,8)	33 (40,2)	82(54,7)
10-14 yaş	Kontrol grubu	9 (34,6)	7 (29,2)	16 (32,0)
	Çalışma grubu	17 (65,4)	17 (70,8)	34 (68,0)
	Total	26 (52)	24 (48)	50 (33,3)
14-17 yaş	Kontrolgrubu	1 (16,7)	5 (41,7)	6 (33,3)
	Çalışma grubu	5 (83,3)	7 (58,3)	12 (66,7)
	Total	6 (33,3)	12 (66,7)	18 (12)
Total	Kontrol grubu	31 (38,3)	27 (39,1)	58 (38,7)
	Çalışma grubu	50 (61,7)	42 (60,9)	92 (61,3)
	Total	81 (54)	69 (46)	150 (100,0)

Çalışma grubundaki olgularda glukoz $95,94 \pm 8,26$ mg/dL, insülin $18,19 \pm 10,68$ ulU/mL, HOMA-IR $4,37 \pm 2,73$, HbA1c $5,55 \pm 0,38$, kortizol $14,73 \pm 6,59$ ug/dL , LDL $110,70 \pm 117,20$ mg/dL, total kolesterol $166,82 \pm 30,91$ mg/dL, HDL $50,15 \pm 10,59$ mg/dL, trigliserid $107,08 \pm 55,66$ mg/dL , hemoglobin $13,46 \pm 0,84$ g/dL, MCV $78,77 \pm 3,94$ fL, MPV $11,17 \pm 9,42$ fL, WBC $7,84 \pm 1,76$ $10^3/uL$, PLT $323,97 \pm 69,09$ $10^3/uL$, kalsiyum $9,99 \pm 0,41$ mg/dL , fosfor $4,84 \pm 0,69$ mg/dL, ALP $220,43 \pm 74,14$ U/L , parathormon $45,39 \pm 18,87$ pg/mL,

magnezyum $2,08 \pm 0,18$ mg/dL iken Kontrol grubunda glukoz $94,66 \pm 6,53$ mg/dL, insülin $9,68 \pm 6,85$ uIU/mL, HOMA-IR $2,25 \pm 1,51$, hba1c $5,32 \pm 0,29$, kortizol $12,09 \pm 6,51$ ug/dL, LDL $82,32 \pm 23,19$ mg/dL, total kolesterol $151,9 \pm 35,63$ mg/dL, HDL $59,61 \pm 12,74$ mg/dL, trigliserid $67,55 \pm 22,64$ mg/dL, hemoglobin $13,15 \pm 1,03$ g/dL, MCV $81,44 \pm 5,55$ fL, MPV $8,71 \pm 1,31$ fL , WBC $7,64 \pm 2,12 \cdot 10^3/uL$, PLT $317,09 \pm 82,4 \cdot 10^3/uL$, kalsiyum $10,25 \pm 0,43$ mg/dL, fosfor $4,93 \pm 0,61$ mg/dL, ALP $223,47 \pm 71,1$ U/L , parathormon $44,46 \pm 17,06$ pg/mL, magnezyum $2,12 \pm 0,12$ mg/dL idi (Tablo 7).

Çalışma ve kontrol grubu arasında "insülin, HOMA-IR, HbA1c, kortizol, LDL, total kolesterol, HDL, trigliserid, hemoglobin, MCV, MPV, kalsiyum" düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. Çalışma ve Kontrol grubu arasında "glukoz, WBC,platelet, fosfor, ALP, parathormon ve magnezyum" düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 7).

İnsülin direnci olmayan obez olgularda glukoz $92,67 \pm 6,77$ mg/dL, insülin $8,14 \pm 2,01$ uIU/mL, HOMA-IR $1,86 \pm 0,48$, Hba1c (%) $5,5 \pm 0,37$, kortizol $14,21 \pm 6,29$ ug/dL , LDL $143,87 \pm 203,75$ mg/dL, total kolesterol $166,38 \pm 30,11$ mg/dL, HDL $52,42 \pm 11,11$ mg/dL, trigliserid $90,46 \pm 37,31$ mg/dL , hemoglobin $13,24 \pm 0,87$ g/dL, MCV $77,49 \pm 2,84$ fL, MPV $10,12 \pm 0,95$ fL, WBC $7,57 \pm 1,63 \cdot 10^3/uL$, PLT $312,19 \pm 68,15 \cdot 10^3/uL$, kalsiyum $10,04 \pm 0,35$ mg/dL , fosfor $5,18 \pm 0,56$ mg/dL, ALP $244,16 \pm 61,7$ U/L, parathormon $39,36 \pm 12,40$ pg/mL, magnezyum $2,11 \pm 0,12$ mg/dL iken Kontrol grubunda glukoz $94,18 \pm 7,09$ mg/dL, insülin $6,59 \pm 2,53$ uIU/mL, HOMA-IR $1,53 \pm 0,61$, HbA1c $5,35 \pm 0,29$, kortizol $11,40 \pm 5,79$ ug/dL, LDL $80,39 \pm 21,2$ mg/dL, total kolesterol $148,03 \pm 38,28$ mg/dL, HDL $60,44 \pm 12,30$ mg/dL, trigliserid $62,82 \pm 20,14$ mg/dL, hemoglobin $13,04 \pm 0,92$ g/dL, MCV $81,45 \pm 4,56$ fL, MPV $8,72 \pm 1,32$ fL , WBC $7,35 \pm 1,92 \cdot 10^3/uL$, PLT $319,18 \pm 80,34 \cdot 10^3/uL$, kalsiyum $10,18 \pm 0,45$ mg/dL, fosfor $4,93 \pm 0,56$ mg/dL, ALP $210,56 \pm 61,17$ U/L , parathormon $37,92 \pm 10,57$ pg/mL, magnezyum $2,13 \pm 0,12$ mg/dL idi (Tablo 8).

İnsülin direnci olmayan Obez hastalar ve Kontrol grubu arasında "insülin, HOMA-IR, LDL, total kolesterol, HDL, trigliserid, MCV, MPV, kalsiyum,ALP" düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. İnsülin rezistansı olmayan obez hastalar ile kontrol grubu arasında "glukoz, HbA1c, kortizol, hemoglobin, WBC, platelet, fosfor, parathormon ve magnezyum" düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 7: Obez hastalar ve kontrol grubunda kan glikoz parametreleri, HOMA-IR, lipid parametreleri ve hemogram, kalsiyum, fosfor, ALP, magnezyum, parathormon düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Kontrol grubu (ortalama±standart sapma)	n	Obez grubu (ortalama±standart sapma)	p
Glukoz (mg/dL)	58	94,66±6,53	90	95,94±8,26	0,562
İnsülin (uU/mL)	57	9,68±6,85	88	18,19±10,68	<0,001*
HOMA-IR	57	2,25±1,51	88	4,37±2,73	<0,001*
HbA1c (%)	48	5,32±,29	82	5,55±,38	<0,001*
Kortizol (ug/dL)	47	12,09±6,51	76	14,73±6,59	0,013*
LDL (mg/dL)	58	82,32±23,19	83	110,70±117,20	0,003*
Total Kolesterol (mg/dL)	58	151,90±35,63	83	166,82±30,91	0,021*
HDL (mg/dL)	58	59,61±12,74	84	50,15±10,59	<0,001*
Trigliserid (mg/dL)	58	67,55±22,64	84	107,08±55,66	<0,001*
Hemoglobin (g/dL)	58	13,15±1,03	88	13,46±,84	0,047*
MCV (fL)	58	81,44±5,55	88	78,77±3,94	<0,001*
MPV (fL)	57	8,71±1,31	88	11,17±9,42	<0,001*
WBC (10 ³ /uL)	58	7,64±2,12	88	7,84±1,76	0,220
PLT (10 ³ /uL)	57	317,09±82,40	88	323,97±69,09	0,348
Kalsiyum (mg/dL)	56	10,25±,43	84	9,99±,41	<0,001*
Fosfor (mg/dL)	54	4,93±,61	85	4,84±,69	0,435
ALP (U/L)	58	223,47±71,10	81	220,43±74,14	0,930
Parathormon (pg/mL)	47	44,46±17,06	38	45,39±18,87	0,951
Magnezyum (mg/dL)	58	2,12±,12	60	2,08±,18	0,140

Tablo 8: İnsülin rezistansı olmayan obez hastalar ve kontrol grubunda kan glikoz parametreleri, HOMA-IR, lipid parametreleri ve hemogram, kalsiyum, fosfor, ALP, magnezyum, parathormon düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Kontrol grubu (ortalama±standart sapma)	n	Obez grubu (ortalama±standart sapma)	p
Glukoz (mg/dL)	39	94,18±7,09	27	92,67±6,30	0,227
İnsülin (uIU/mL)	39	6,59±2,53	27	8,14±2,01	0,015*
HOMA-IR	39	1,53±,61	27	1,86±,48	0,028*
HbA1c (%)	31	5,35±,29	24	5,50±,37	0,086
Kortizol (ug/dL)	32	11,40±5,79	21	14,21±6,29	0,081
LDL (mg/dL)	39	80,39±21,20	26	143,87±203,75	0,005*
Total Kolesterol (mg/dL)	39	148,03±38,28	26	166,38±30,11	0,023*
HDL (mg/dL)	39	60,44±12,30	26	52,42±11,11	0,010*
Trigliserid (mg/dL)	39	62,82±20,14	26	90,46±37,31	0,002*
Hemoglobin (g/dL)	39	13,04±,92	27	13,24±,87	0,388
MCV (fL)	39	81,45±4,56	27	77,49±2,84	<0,001*
MPV (fL)	39	8,72±1,32	27	10,12±,95	<0,001*
WBC (10 ³ /uL)	39	7,35±1,92	27	7,57±1,63	0,361
PLT (10 ³ /uL)	39	319,18±80,34	27	312,19±68,15	0,855
Kalsiyum (mg/dL)	37	10,18±,45	26	10,04±,35	0,042*
Fosfor (mg/dL)	36	4,93±,56	27	5,18±,56	0,176
ALP (U/L)	39	210,56±61,17	25	244,16±61,7	0,041*
Parathormon (pg/mL)	31	37,91±10,57	10	39,36±12,40	0,777
Magnezyum (mg/dL)	39	2,12±,12	18	2,11±,12	0,725

İnsülin direnci olan Obez olgularda glukoz $97,42 \pm 8,82$ mg/dL, insülin $22,39 \pm 9,78$ ulU/mL ,HOMA-IR $5,42 \pm 2,54$, HbA1c $5,59 \pm 0,38$, kortizol $14,87 \pm 6,79$ ug/dL , LDL $96,36 \pm 28,93$ mg/dL, total kolesterol $167,75 \pm 31,71$ mg/dL, HDL $48,89 \pm 10,33$ mg/dL, trigliserid $115,4 \pm 61,81$ mg/dL , hemoglobin $13,54 \pm 0,81$ g/dL, MCV $79,24 \pm 4,32$ fL, MPV $11,69 \pm 11,58$ fL, WBC $792 \pm 1,83$ $10^3/uL$, PLT $329,03 \pm 70,46$ $10^3/uL$, kalsiyum $9,96 \pm 0,43$ mg/dL , fosfor $4,66 \pm 0,69$ mg/dL, ALP $209,41 \pm 78,39$ U/L , parathormon $46,71 \pm 19,95$ pg/mL, magnezyum $2,08 \pm 0,2$ mg/dL iken Kontrol grubunda glukoz $95,89 \pm 5,27$ mg/dL, insülin $16,38 \pm 8,41$ ulU/mL, HOMA-IR $3,81 \pm 1,71$, HbA1c $5,23 \pm 0,27$, kortizol $13,55 \pm 7,85$ ug/dL , LDL $83,19 \pm 24,09$ mg/dL, total kolesterol $157,06 \pm 26,85$ mg/dL, HDL $58,17 \pm 14,13$ mg/dL, trigliserid $77,33 \pm 25,6$ mg/dL, hemoglobin $13,42 \pm 1,24$ g/dL, MCV $81,8 \pm 7,37$ fL, MPV $8,67 \pm 1,3$ fL , WBC $8 \pm 2,31$ $10^3/uL$, PLT $312,56 \pm 88,93$ $10^3/uL$, kalsiyum $10,38 \pm 0,38$ mg/dL, fosfor $4,83 \pm 0,58$ mg/dL, ALP $246,22 \pm 84,51$ U/L , parathormon $58,76 \pm 19,83$ pg/mL, magnezyum $2,1 \pm 0,13$ mg/dL idi (Tablo 9).

İnsülin direnci olan Obez hastalar ve Kontrol grubu arasında "insülin, HOMA-IR, HbA1c, HDL, trigliserid, MCV, MPV, kalsiyum, parathormon" düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. İnsülin rezistansı olan Obez hastalar ve Kontrol grubu arasında "glukoz, kortizol, LDL, total kolesterol, hemoglobin, WBC, platelet, fosfor, ALP ve magnezyum" düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: İnsülin rezistansı olan obez hastalar ve kontrol grubunda kan glikoz parametreleri, HOMA-IR, lipid parametreleri ve hemogram, kalsiyum, fosfor, ALP, magnezyum, parathormon düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Kontrol grubu (ortalama±standart sapma)	n	Obez grubu (ortalama±standart sapma)	p
Glukoz (mg/dL)	18	95,89±5,27	60	97,42±8,82	0,521
İnsülin (uIU/mL)	18	16,38±8,41	60	22,39±9,78	0,001*
HOMA-IR	18	3,81±1,71	60	5,42±2,54	0,002*
HbA1c (%)	16	5,23±,27	56	5,59±,38	0,001*
Kortizol (ug/dL)	15	13,55±7,85	54	14,87±6,79	0,407
LDL (mg/dL)	18	83,19±24,09	55	96,36±28,93	0,099
Total Kolesterol (mg/dL)	18	157,06±26,85	55	167,75±31,71	0,252
HDL (mg/dL)	18	58,17±14,13	55	48,89±10,33	0,007*
Trigliserid (mg/dL)	18	77,33±25,60	55	115,40±61,81	0,018*
Hemoglobin (g/dL)	18	13,42±1,24	58	13,54±,81	0,995
MCV (fL)	18	81,80±7,37	58	79,24±4,32	0,014*
MPV (fL)	18	8,67±1,30	58	11,69±11,58	<0,001*
WBC (10 ³ /uL)	18	8,00±2,31	58	7,92±1,83	0,741
PLT (10 ³ /uL)	18	312,56±88,93	58	329,03±70,46	0,296
Kalsiyum (mg/dL)	18	10,38±,38	56	9,96±,43	<0,001*
Fosfor (mg/dL)	17	4,83±,58	56	4,66±,69	0,400
ALP (U/L)	18	246,22±84,51	54	209,41±78,39	0,095
Parathormon (pg/mL)	15	58,76±19,83	26	46,71±19,95	0,049*
Magnezyum (mg/dL)	18	2,10±,13	40	2,08±0,20	0,475

Çalışma grubu ve Kontrol grubundaki olguların ailelerindeki hastalık öyküleri karşılaştırıldığında; Çalışma grubundaki 92 hastanın 87'sinin (%94,6) ailesinde şişmanlık, 79'unun (%85,9) ailesinde hipertansiyon, 4'ünün (%4,3) ailesinde Tip 1 diabetes mellitus, 74'ünde (%80,4) ailesinde tip 2 diabetes mellitus, 47'sinde (%51,1) ailesinde kanser, 30'unun (%32,6) ailesinde inme öyküsü mevcutken; kontrol grubundaki 58 olgunun 18'inin (%31) ailesinde şişmanlık, 22'sinde (%37,9) ailesinde hipertansiyon, 1'inde (%1,8) ailede tip1 diabetes mellitus, 23'ünde (%39,7) ailede tip2 diabetes mellitus, 12'sinde (%20,7) ailede kanser, 4'ünde (%6,9) ailede inme öyküsü mevcuttu (Tablo 10).

Çalışma grubuna göre Kontrol grubuna “ailesinde şişmanlık, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, inme ve kanser” görülen olguların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 10).

Çalışma grubu ve Kontrol grubunda “ailesinde tip1 diabetes mellitus” görülen olguların oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Obez hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin ailelerinde süregelen hastalık öyküleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Hastalık öyküsü	Kontrol grubu n=58		Obez grubu n=92		p
	Sayı	Oran(%)	Sayı	Oran(%)	
Ailede şişmanlık	18	31	87	94,6	<0.001*
Ailede hipertansiyon	22	37,9	79	85,9	<0.001*
Ailede Tip 1 DM	1	1,8	4	4,3	0.650
Ailede Tip 2 DM	23	39,7	74	80,4	<0.001*
Ailede kanser	12	20,7	47	51,1	<0.001*
Ailede inme	4	6,9	30	32,6	<0.001*

Çalışma grubu ve Kontrol grubundaki olguların fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında; Çalışma grubundaki 92 hastanın 41' inde (%44,6) akantozis nigrikans, 57' sinde (%62) stria, 33' ünde (%35,9) bufalo hörgücü, 76' sında (%82,6) adipomasti mevcutken; kontrol grubunda 58 olgunun hiç birinde adipomasti, stria, bufalo hörgücü rastlanmazken 1'inde (%1,7) adipomasti mevcuttu (Tablo 11).

Kontrol grubuna göre çalışma grubunda “adipomasti, stria, bufalo hörgücü, adipomasti” görülen olguların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Çalışma grubundaki 92 hastanın 31'inde (%33,7) ergenlik mevcutken, Kontrol grubunda 58 olgunun 12'sinde (%20,7) ergenlik mevcuttu. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda ergenlik bakımından benzer oldukları sonucuna varıldı ($p=0.098$) (Tablo 11).

Çalışma grubunda sistolik tansiyon değerleri $107,93\pm 15,96$ mmHg, diastolik tansiyon değerleri $67,96\pm 10,27$ mmHg; Kontrol grubunda sistolik tansiyon değerleri $99,74\pm 12,82$ mmHg, diastolik tansiyon değerleri $62,93\pm 7,37$ mmHg olarak saptandı. Kontrol ve obez grubunda sistolik tansiyon¹ ve diastolik tansiyon² değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı oldukları saptandı ($p^1=0,001$; $p^2=0,003$) (Tablo 11).

Tablo 11: Obez hastaların ve Kontrol grubunun kategorik tipteki fizik muayene bulguları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Fizik muayene bulgusu	Kontrol grubu n=58		Obez grubu n=92		p
	Sayı	Oran(%)	Sayı	Oran(%)	
Akantozis nigrikans	0	0,0	41	44,6	<0.001 *
Stria	0	0,0	57	62,0	<0.001 *
Bufalo Hörgücü	0	0,0	33	35,9	<0.001 *
Adipomasti	1	1,7	76	82,6	<0.001 *
Ergenlik	12	20,7	31	33,7	0.098
Sistolik tansiyon (mmHg) (mean±SD)	99,74±12,82		107,93±15,96		0.001*
Diastolik tansiyon (mmHg) (mean±SD)	62,93±7,37		67,96±10,27		0.003*

Obez hasta grubunda 25(OH)D' nin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde insülin ($r=-0,258$,($p=0,015^*$)), HOMA-IR ($r= -,256$,($p=0,016^*$)) ile negatif korelasyon; vitamin B12 ($r=0,310$,($p=0,003^*$)), ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Tablo 12).

Obez hastalarda vitamin B12' nin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; insülin ($r=-0,384$,($p=0,000^*$)), VKİ ($r=-0,475$,($p=0,000^*$)), HOMA-IR ($r=-0,360$,($p=0,001^*$)), Sistolik tansiyon ($r=-0,245$,($p=0,019^*$)), diastolik tansiyon ($r=-0,254$,($p=0,014^*$)), bel çevresi ($r=-0,496$,($p=0,000^*$)), trombosit sayısı ($r=-0,240$,($p=0,024^*$)), MCV ($r=-0,227$,($p=0,033^*$)) ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı (Tablo13).

Tablo 12 : Obez hastalarda 25(OH)D' nin diğer parametrelerle korelasyonu

	25(OH)D' nin diğer parametrelerle korelasyonu		
	r	p	n
İnsülin (uIU/mL)	-0,258	0,015*	88
HOMA-IR	-0,256	0,016*	88
Vitamin B12 (pg/mL)	0,310	0,003*	92
VKİ	-0,185	0,077	92
Hba1c	0,27	0,807	82
Kortizol (ug/dL)	0,061	0,599	76
LDL (mg/dL)	0,32	0,772	83
Total Kolesterol (mg/dL)	0,091	0,412	83
HDL (mg/dL)	-0,005	0,964	84
Trigliserid (mg/dL)	-0,037	0,737	84
Hemoglobin (g/dL)	-0,119	0,271	88
MCV (fL)	-0,106	0,324	88
MPV (fL)	-0,055	0,613	88
PLT (10 ³ /uL)	-0,157	0,143	88
Kalsiyum (mg/dL)	0,191	0,83	84
Fosfor (mg/dL)	0,022	0,84	85
Parathormon (pg/mL)	0,153	0,359	38
Magnezyum (mg/dL)	0,061	0,642	60
Glukoz (mg/dL)	-0,088	0,411	90
Sistolik tansiyon (mmHg)	-0,133	0,208	92
Diastolik tansiyon (mmHg)	-0,074	0,484	92

Tablo 13: Obez hastalarda vitamin B12' nin diğer parametrelerle korelasyonu

	Vitamin B12' nin diğer parametrelerle korelasyonu		
	r	p	n
İnsülin(uIU/mL)	-0,384	0,000*	88
VKİ	-0,475	0,000*	92
HOMA-IR	-0,360	0,001*	88
Hba1c	-0,067	0,549	82
Hemoglobin (g/dL)	-0,110	0,308	88
MCV (fL)	-0,227	0,033*	88
MPV (fL)	-0,017	0,872	88
PLT (10 ³ /uL)	-0,240	0,024*	88
Kalsiyum (mg/dL)	0,192	0,080	84
Fosfor (mg/dL)	0,191	0,080	85
ALP (U/L)	0,114	0,312	81
Parathormon (pg/mL)	-0,123	0,462	38
Magnezyum (mg/dL)	0,014	0,917	60
Glukoz (mg/dL)	0,027	0,803	90
Kortizol (ug/dL)	0,009	0,936	76
LDL (mg/dL)	0,050	0,654	83
Total kolesterol (mg/dL)	0,192	0,082	83
HDL (mg/dL)	-0,006	0,953	84
Sistolik tansiyon (mmHg)	-0,245	0,019*	92
Diastolik tansiyon (mmHg)	-0,254	0,014*	92
Bel çevresi	-0,496	0,000*	92

Çalışma grubundaki obez olguların yaş gruplamasına göre vitamin B12 düzeyleri; 5-10 yaş grubunda ortalama $383,62 \pm 136,01$ pg/mL, 10-14 yaş grubunda ortalama $252,75 \pm 84,46$ pg/mL, 14-17 yaş grubunda $303,47 \pm 97,64$ pg/mL olarak bulundu. Vitamin B12 ortanca değeri bakımından yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptandı ($p < 0.001$). Bu farklılık 10-14 ve 5-10 yaş grupları arasında saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 14).

Tablo 14: Obez olgularda yaş aralığına göre vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

Yaş aralığı	Vitamin B12 Düzeyleri(pg/mL)				p
	n	Ortanca	Min	Maks	
5-10 yaş	46	347,30	128,80	805,00	<0.001*
10-14 yaş	34	266,50	99,10	423,30	
14-17 yaş	12	291,50	190,20	469,70	

Yaş gruplarına göre vitamin B12 ortanca değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 15).

Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların tamamının yaş gruplamasına göre vitamin B12 düzeyleri; 5-10 yaş grubunda $409,50 \pm 152,71$ pg/mL, 10-14 yaş grubunda $257,59 \pm 85,6$ pg/mL, 14-17 yaş grubunda $288,63 \pm 85,28$ pg/mL olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık incelendiğinde; 5-10 yaş aralığındaki kişilerin vitamin B12 değerleri sırasıyla 10-14 yaş ($p < 0.001$) ve 14-17 yaş ($p = 0.002$) gruplarındakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek çıkmaktadır (Tablo 15).

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık incelendiğinde; 5-10 yaş aralığındaki çocukların vitamin B12 değerleri sırasıyla 10-14 yaş ($p < 0.001$) ve 14-17 yaş ($p = 0.002$) gruplarındakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 15).

Tablo 15: Obez ve Kontrol grubunun tamamında yaş gruplarına göre vitamin B12 düzeyleri

Yaş aralığı	Vitamin B12 düzeyi (pg/mL) (mean±SD)	p	p
10-14 yaş (n=82)	257,59±85,6	<0.001*	0.002*
5-10 yaş (n=50)	409,50±152,71		
14-17 yaş (n=18)	288,63±85,28		

Çalışma grubunda vitamin B12 düzeyi 324,8±128,98 pg/ml iken kontrol grubunda vitamin B12 düzeyi 375±164,74 pg/ml idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0,077) (Tablo 16).

Tablo 16: Kontrol grubu ve Obez hastaların vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

Değerler	Kontrol grubu n=58	Obez grubu n=92	p
Vitamin B12 düzeyi (pg/mL)	375,39±164,74	324,80±128,98	0.077

Amerikan Pediatri Akademisi'nin vitamin D eksikliği sınıflamasına göre Çalışma ve Kontrol grubunda karşılaştırıldığında; çalışma grubunda 14 (%15,2) olguda <5ng/ml, 43 (%46,7) olguda 5-15 ng/ml, 18 (%19,6) olguda 15-20 ng/ml, 17 (%18,5) olguda 20-100 ng/ml idi. Kontrol grubunda 0 olguda <5ng/ml, 13 (%22,4) olguda 5-15 ng/ml, 16 (%27,6) olguda 15-20 ng/ml, 29 (%18,5) olguda 20-100 ng/ml idi. Amerikan Pediatri Akademisi sınıflamasına göre 15-20 ng/ml aralığı dışında diğer düzeylerdeki Çalışma ve Kontrol gruplarındaki oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar saptanmıştır (Tablo 17).

USA Endocrine Society' nin vitamin D eksikliği sınıflamasına göre çalışma ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında; çalışma grubunda 75 (%81,5) olguda <20 ng/ml, 14 (%15,2) olguda 21-29 ng/ml, 3(%3,3) olguda \geq 30 ng/ml idi. Kontrol grubunda 28 (%48,3) olguda <20 ng/ml, 24 (%41,4) olguda 21-29 ng/ml, 6(%10,3) olguda \geq 30 ng/ml idi.

Vitamin D yeterlilik düzeyini 20 ng/mL aldığımızda; Çalışma grubunda 75 (%81,5) olguda <20 ng/mL, 17 olguda \geq 20 ng/mL, Kontrol grubunda 28 olguda (%48,3) <20 ng/mL, 30 olguda(%51,7) \geq 20 ng/mL olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı (p<0,001) (Tablo17).

USA Endocrine Society' nin vitamin D eksikliği sınıflamasına göre Çalışma ve Kontrol grubunda karşılaştırıldığında; çalışma grubunda 0-20 ng/ml aralığında olanların oranı, kontrol grubundakilerin oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ayrıca kontrol grubuna göre çalışma grubundaki olguların 20-30 ng/ml aralığında olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. USA Endocrine Society sınıflamasına göre çalışma grubunda 3 (%3,3) olgunun vitamin D düzeyi yeterliyken, kontrol grubunda 6 (%10,3) olgunun vitamin D düzeyi yeterli bulunmuştur. Vitamin D eksikliği bakımından kontrol ve çalışma gruplarının benzer oldukları gözlenmiştir.

Çalışma grubundaki 38 olgunun 6' sında hiperparatiroidi mevcutken, Kontrol grubunda 47 olgunun 4' ünde hiperparatiroidi mevcuttu. Kontrol ve çalışma grupları arasında parathormon düzeyi bakımından bir fark saptanmadı (Tablo 17).

Çalışma grubunda 60 (%69) olguda insülin direnci(HOMA-IR >2,5) mevcutken, kontrol grubunda 18 (%31,6) olguda insülin direnci mevcuttu. Kontrol ve Çalışma grubundaki kişilerin insülin direnci değeri bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık incelendiğinde kontrol grubunda insülin direnci 2.5'in altında olmayanların oranı daha yüksek bulunurken, Çalışma grubunda insülin direnci 2.5'in üstünde olanların oranı daha yüksek bulunmuştur (Tablo 17).

Çalışma grubunda 92 olgudan 15'inde(%16,3) vitamin B12 eksikliği, kontrol grubunda 58 olgudan 6' sında (%10,3) vitamin B12 eksikliği mevcuttu. Çalışma ve kontrol grubu arasında vitamin B12 eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.344).

Vitamin B12 eksikliğinde kullanılan diğer bir sınıflamaya göre vitamin B12 düzeyleri çalışma grubunda 4 (%4,3) olguda <160 pg/ml , 11 (%12) olguda 160-200 pg/ml , 77 (%83,7)

olguda >200 pg/ml iken; kontrol grubunda 2(%3,4) olguda <160 pg/ml , 4 (%6,9) olguda 160-200 pg/ml, 52 (%89,7) olguda >200 pg/ml idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında vitamin B12 eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,648) (Tablo 17).

Tablo 17. Obez hastalar ve kontrol grubunun 25(OH)D ve parathormon düzeyleri açısından karşılaştırılması

		Kontrol grubu n=58		Obez grubu n=92		p
		Sayı	Oran(%)	Sayı	Oran(%)	
Vitamin D Amerikan Akademi Pediatri (ng/mL)	<5	0	0.0	14	15.2	<0.001*
	5-15	13	22.4	43	46.7	
	15-20	16	27.6	18	19.6	
	20-100	29	50.0	17	18.5	
Vitamin D US Endocrin (ng/mL)	0-20	28	48.3	75	81.5	<0.001*
	21-29	24	41.4	14	15.2	
	≥30	6	10.3	3	3.3	
Vitamin D eksikliği ¹ (ng/mL)	0-20	28	48,3	75	81,5	<0.001*
	≥20	30	51,7	17	18,5	
Vitamin Deksikliği ² (ng/mL)	Yeterli ≥30	6	10,3	3	3,3	0,089
	Yetersiz <30	52	89,7	89	96,7	
Parathormon düzeyi (pg/mL)	normal 15-65	43	91.5	32	84.2	0.331
	hiperparatiroidi>65	4	8.5	6	15.8	
Vitamin B12 pg/mL	<200	6	10,3	15	16,3	0.344
	≥200	52	89,7	77	83,7	
Vitamin B12 pg/mL	<160	2	3,4	4	4,3	0.648
	160-200	4	6,9	11	12	
	≥200	52	89,7	77	83,7	
HOMA-IR	Hayır <2,5	39	68,4	27	31	<0,001*
	Evet >2,5	18	31,6	60	69	

Obez olgularda parathormon düzeyleri ile VKİ, insülin, HOMA-IR, glukoz düzeyleri arasında korelasyon incelendi. Obez olgularda parathormon düzeyleri ile VKİ, insülin, HOMA-IR, glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 18).

Tablo 18: Obez hastalarda parathormon düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Parathormonun (pg/mL) diğer parametrelerle korelasyonu		
	r	p	N
VKİ	,164	,325	38
İnsülin (uIU/mL)	,168	,321	37
HOMA-IR	,198	,240	37
Glukoz (mg/dL)	,190	,254	38

Çalışma grubunda (obez) insülin direnci olan olgularda VKİ $29,96 \pm 5,3$, vitamin D $12,67 \pm 8,34$ ng/ml, parathormon $46,71 \pm 19,95$ pg/ml, vitamin B12 $292,98 \pm 102,57$ pg/ml; Çalışma grubu (obez) insülin direnci olmayan olgularda VKİ $23,34 \pm 2,52$, vitamin D $15,19 \pm 6,09$ ng/ml, parathormon $39,37 \pm 12,41$ pg/ml, vitamin B12 $402,9 \pm 152,37$ pg/ml olarak saptandı (Tablo 19).

Çalışma grubunda insülin direnci olan ve olmayan grup arasında VKİ açısından ($p=0,054$) ve parathormon düzeyleri ($p=0,374$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışma grubunda insülin direnci olan ve olmayan grup arasında vitamin D ($p<0,001$) ve vitamin B12 ($p=0,001$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Tablo 19).

Tablo 19: İnsülin direnci olan ve olmayan obez olgularda VKİ, 25(OH)D, parathormon ve vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

	n	İnsülin direnci olmayan HOMA-IR <2,5	n	İnsülin direnci olan HOMA-IR >2,5	p
VKİ	27	23,34±2,52	60	29,96±5,30	0,054
25(OH) D (ng/mL)	27	15,19±6,09	60	12,67±8,34	<0,001*
Parathormon (pg/mL)	10	39,37±12,41	60	46,71±19,95	0,374
Vitamin B12 (pg/mL)	27	402,90±152,37	60	292,98±102,57	0.001*

Tablo 20: Vitamin D eksikliği olan Obez ve olmayan Obez olgularda vücut-kitle indeksi, D vitamini ve intakt paratiroid hormonu, vitamin B12 ve insülin direnci düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Vitamin D eksikliği olan obezler (<30)	n	Vitamin D yeterli olan obezler (≥30)
VKİ	89	27,69±5,51	3	30,33±4,40
25(OH) D	89	12,76±6,90	3	33,23±3,20
Parathormon	37	44,05±17,21	1	94,84
Vitamin B12 (pg/mL)	89	325,46±130,90	3	305,10±48,76
İnsülin direnci	85	18,39±10,81	3	12,48±1,74

Obez olgularda 3 kişide vitamin D düzeyi yeterli, 89 kişide vitamin D düzeyi yetersizdi. Hasta sayıları arasındaki orandan dolayı vitamin D eksikliği olan ve olmayan obez olgularda vücut-kitle indeksi, D vitamini ve intakt paratiroid hormonu, vitamin B12 ve insülin

direnci düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. (Tablo 20).

Çalışma grubunda vitamin B12 eksikliği olmayan olgularda VKİ $27,06 \pm 5,48$ iken vitamin B12 eksikliği olan olgularda $31,44 \pm 5,24$ olarak saptandı . Çalışma grubunda vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan gruplarda vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Vitamin B12 eksikliği olan grupta VKİ daha yüksek bulunmuştur (Tablo 21).

Çalışma grubunda vitamin B12 eksikliği olan grupta vitamin B12 düzeyleri $161,43 \pm 33,27$ pg/mL, vitamin B12 eksikliği olmayan grupta $356,62 \pm 115,85$ pg/mL idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 21).

Tablo 21: Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan obez olgularda vücut-kitle indeksi, vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Vitamin B12 eksikliği olan obezler Yetersiz <200	n	Vitamin B12 eksikliği olmayan obezler Yeterli ≥ 200	p
VKİ	15	$31,44 \pm 5,24$	77	$27,06 \pm 5,27$	0.004*
Vitamin B12 (pg/mL)		$161,43 \pm 33,27$		$356,62 \pm 115,85$	<0.001*

Anne sütü alma süresi ile vitamin D düzeyleri arasında Çalışma ($r=0,007$, ($p=0,944$)) ve Kontrol grubunda ($r=-0,097$, ($p=0,469$)) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı . Anne sütü alma ile vitamin B12 düzeyleri arasında Çalışma ($r=-0,105$, ($p=0,320$)) ve Kontrol grubunda ($r=-0,108$, ($p=0,419$)) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 22).

Ek gıdaya başlama süreleri ile vitamin D düzeyleri arasında Çalışma ($r=-0,148$, ($p=0,271$)) ve Kontrol grubunda ($r=-0,149$, ($p=0,269$)) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı . Ek gıdaya başlama süreleri ile vitamin B12 düzeyleri arasında Çalışma ($r=0,074$,

($p=0,583$) ve Kontrol grubunda ($r=-0,012, (p=0,931)$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 22).

Obez hastalarda güneşe altında geçirilen süreyle 25(OH)D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($r=0,136, (p=0,195)$). Obez hastalarda güneşe altında geçirilen süreyle vitamin B12 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($r=-0,052, (p=0,625)$) (Tablo 22).

Tablo 22: Anne sütü alma süresi, ek gıdaya başlama süresi ve güneş altında geçirilen süre ile 25(OH)D ve vitamin B12 düzeyleri arasında korelasyon karşılaştırılması

	Obez grubu(n= 91)				Kontrol grubu (n= 58)			
	25(OH) D		Vitamin B12		25(OH) D		Vitamin B12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Anne sütü alma süresi	,007	0,944	-0,105	0,320	-0,097	0,469	-0,108	0,419
Ek gıdaya başlama süresi	-0,148	0,271	0,074	0,583	-0,149	0,269	-0,012	0,931
Güneş altında geçirilen süre	0,136	0,195	-0,052	0,625				

Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların tamamında; apartman dairesinde oturanların vitamin B12 düzeyleri $328,5\pm 99,54$ pg/ml, vitamin D düzeyleri $15,1\pm 7,05$ ng/ml iken müstakil dairede oturanlarda vitamin B12 düzeyleri $354,65\pm 168,42$ pg/ml, vitamin D düzeyleri $16,93\pm 8,96$ ng/ml idi. Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların tamamında apartman dairesi ve müstakil dairede oturanlar arasında vitamin D ve vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 23).

Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların tamamında ;evi güneş görmeyen olgularda vitamin B12 düzeyleri $392,81 \pm 92,32$ pg/ml, vitamin D düzeyleri $16,85 \pm 3,66$ ng/ml iken evi güneş gören olgularda vitamin B12 düzeyleri $340,53 \pm 148,39$ pg/ml, vitamin D düzeyleri $16,16 \pm 8,55$ ng/ml idi. Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların tamamında; evi güneş gören ve görmeyen olgular arasında vitamin D ve vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 23).

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tamamında; annesi başörtüsü kullanmayan olgularda vitamin B12 düzeyleri $377,04 \pm 79,25$ pg/ml, vitamin D düzeyleri $20,07 \pm 7,2$ ng/ml iken annesi başörtüsü kullanan olgularda vitamin B12 düzeyleri $340,46 \pm 151,15$ pg/ml, vitamin D düzeyleri $15,75 \pm 8,31$ ng/ml idi. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tamamında annesi başörtüsü kullanan ve kullanmayan olgular arasında vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ölçülemedi. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tamamında annesi başörtüsü kullanan ve kullanmayan olgular arasında vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (Tablo 23).

Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların tamamında ;evin toplam geliri 500-1000 TL olan olgularda vitamin B12 $388,86 \pm 184,61$ pg/ml, vitamin D $16,34 \pm 8,77$ ng/ml; 1000-1500 TL olan olgularda vitamin B12 $297,83 \pm 136,94$ pg/ml, vitamin D $14,12 \pm 8,59$ ng/ml; 1500-2000 TL olan olgularda vitamin B12 $331,25 \pm 111,25$ pg/ml, vitamin D $15,56 \pm 7,02$ ng/ml; 2000-2500 TL olan olgularda vitamin B12 $342,45 \pm 145,81$ pg/ml, vitamin D $16,02 \pm 8,01$ ng/ml; 2500-3000 TL olan olgularda vitamin B12 $397,94 \pm 187,12$ pg/ml, vitamin D $20,18 \pm 9,19$ ng/ml; 3000-3500 TL olan olgularda vitamin B12 $398,85 \pm 167,15$ pg/ml, vitamin D $17,49 \pm 9,36$ ng/ml; >3500 TL olan olgularda vitamin B12 $347,39 \pm 78,62$ pg/ml, vitamin D $17,48 \pm 7,46$ ng/ml olarak saptandı. Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların tamamında; evin toplam geliri sınıflandırmasına göre olgular arasında vitamin B12, vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Çalışma grubunda doğum kilosu 2000-2500 gram olan olgularda vitamin B12 $370,92 \pm 291,5$ pg/ml, vitamin D $18,52 \pm 13,05$ ng/ml; 2500-3000 gram olan olgularda vitamin B12 $329,74 \pm 96,08$ pg/ml, vitamin D $17,29 \pm 7,9$ ng/ml; 3000-3500 gram olan olgularda vitamin B12 $337,33 \pm 143,44$ pg/ml, vitamin D $16,26 \pm 8,62$ ng/ml; 3500-4000 gram olan olgularda vitamin B12 $388,71 \pm 152,74$ pg/ml, vitamin D $16,66 \pm 8,1$ ng/ml; 4000-4500 gram olan olgularda vitamin B12 $314,54 \pm 137,27$ pg/ml, vitamin D $12,68 \pm 5,91$ ng/ml olarak saptandı. Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların tamamında; doğum kilosuna göre olgular arasında vitamin B12, vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 23).

Çalışma grubunda apartman dairesinde oturanların vitamin B12 düzeyleri $318,91 \pm 96,17$ pg/ml, vitamin D düzeyleri $13,18 \pm 7,58$ ng/ml iken; müstakil dairede oturanlarda vitamin B12 düzeyleri $328,58 \pm 146,98$ pg/ml, vitamin D düzeyleri $13,59 \pm 7,88$ ng/ml idi. Çalışma grubunda apartman dairesi ve müstakil dairede oturanlar arasında vitamin D ve vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 23).



Tablo 23: Obez ve Kontrol grubunun tamamında Vitamin B12 ve 25(OH) vitamin D düzeylerinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması

		n	Vitamin B12 (pg/mL)	p	25(OH) vitamin D (ng/mL)	p
Daire tipi	Apartman dairesi	59	328,50±99,54	0,982	15,10±7,05	0,248
	Müstakil daire	91	354,65±168,42		16,93±8,96	
Ev güneş görüyor mu	Hayır	11	392,81±92,32	0,061	16,85±3,66	0,554
	Evet	139	340,53±148,39		16,16±8,55	
Anne baş örtüsü kullanıyor mu	Hayır	16	377,04±79,25	0,070	20,07±7,20	0,046*
	Evet	134	340,46±151,15		15,75±8,31	
Evin toplam geliri (aylık TL)	500-1000	11	388,86±184,61	0.238	16,34±8,77	0.312
	1000-1500	37	297,83±136,94		14,12±8,59	
	1500-2000	28	331,25±111,25		15,56±7,02	
	2000-2500	31	342,45±145,81		16,02±8,01	
	2500-3000	17	397,94±187,12		20,18±9,19	
	3000-3500	13	398,85±167,15		17,49±9,36	
	>3500	13	347,39±78,62		17,48±7,46	
Doğum kilosu (gram)	2000-2500	6	370,92±291,50	0.225	18,52±13,05	0.310
	2500-3000	25	329,74±96,08		17,29±7,90	
	3000-3500	58	337,33±143,44		16,26±8,62	
	3500-4000	38	388,71±152,74		16,66±8,10	
	4000-4500	17	314,54±137,27		12,68±5,91	
Daire tipi(sadece obez hastalar)*	Apartman dairesi	36	318,91±96,17	0.578	13,18±7,58	0,860
	Müstakil daire	56	328,58±146,98		13,59± 7,88	

* sadece obez hastalarda

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı obezitesi hemen hemen her organı etkileyen ve hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, prediabet, tip 2 diabetes mellitus, yağlı karaciğer hastalığı ve psikososyale komplikasyonlar gibi sık ve ciddi sonuçları olan bir hastalıktır. Obeziteyle ilişkili komorbiditeler çocukluk çağı obezitesi prevalansının artışıyla paraleldir. İnsülin rezistansı, obezitenin kardiovasküler ve metabolik komplikasyonlarının ortak paydasıdır (21). Şiddetli obezitede kas, karaciğer ve pankreas adacık hücrelerinde lipit birikir ve insülin sekresyonu ve insülin sinyali bozulur (101). Hiperinsülinemi obezitenin en sık görülen biokimyasal bozukluğudur. İnsülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi tip 2 diabetes mellitus için ilk aşamadır. Bozulmuş glukoz toleransı da obez çocuk ve adolesanların %15-20' sinde görülen yaygın ilişkili bir durumdur (21). Silva ve arkadaşlarının 2011 yılında Portekiz' de 17 yaş altı obez ve aşırı kilolu çocuklarda yaptıkları çalışmada %34,4 insülin rezistansı, %56,7 dislipidemi saptandığı bildirilmiştir (102).

Çalışmamızda Kontrol ve Obez grubundaki olguların insülin¹ ve HOMA-IR² değerleri bakımından aralarında anlamlı seviyede farklılıklar saptandı. Obez grubundaki çocukların insülin ve HOMA-IR ortalaması, kontrol grubundaki çocukların değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek çıktığı saptandı ($p^{1-2} = <0,001$). Çalışmamızda Kontrol grubunda insülin direnci 2.5'in altında olanların oranı daha yüksek bulunurken, obez grubunda insülin direnci 2.5'in üstünde olanların oranı daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın, çalışmamızda grupların glukoz ortalama değerleri bakımından benzer oldukları gözlenmiştir ($p=0,562$). Çalışmamızla benzer olarak Cambuli (103) ve arkadaşlarının 2008 yılında İtalya' da yaptığı; Olza (104) ve arkadaşlarının 2012 yılında İspanya' da, 6-12 yaş aralığındaki 223 obez ve 223 obez olmayan çocukta yaptıkları çalışmada; Ng (105) ve arkadaşlarının 2014 yılında Hong Kong' da 543 obez ve aşırı kilolu çocukta yaptıkları; Zengin (106) ve arkadaşlarının Düzce' de 2015 yılında yaptığı retrospektif çalışmada; Güneş (98) ve arkadaşlarının 2014 yılında Ankara' da yaptıkları; Özkan (107) ve arkadaşlarının 2015 yılında Yozgat' da yaptıkları çalışmalarda obez ve aşırı kilolu çocuklarda obez olmayan olgulara göre insülin, HOMA-IR' ın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda (98,104,107) çalışmamızla benzer olarak açlık kan glukozunda her iki grup arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda kontrol ve obez grubunda sistolik tansiyon¹ ve diastolik tansiyon² değerlerinin anlamlı düzeyde farklı oldukları ve Çalışma grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p^1=0,001$; $p^2=0,003$). Çalışmamızla benzer olarak obez çocuklarda sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncının daha yüksek olduğu birçok araştırmada (103,104,107) belirtilmiştir ve literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda obez olgularda kontrol grubuna göre LDL, total kolesterol, , trigliserid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken HDL düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, çalışmamızla benzer olarak obez çocuklarda obez olmayanlara göre LDL (98,104,107), total kolesterol (103,104,107), trigliserid (98,103,104,106,107) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken HDL (98,103,106,107) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda insülin direnci olan Obez hastalar ve Kontrol grubu arasında insülin, HOMA-IR, HDL, trigliserid düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışmamıza benzer bir çalışma olan Güneş (98) ve arkadaşlarının 2014 yılında Ankara' da yaptıkları çalışmada insülin rezistansı olan obez hastalarda normal kilolu çocuklara göre trigliserid, insülin düzeyi, HOMA-IR' ın anlamlı olarak daha yüksek ve HDL' nin anlamlı olarak daha düşük olduğu belirtilmiştir

Çalışmamızda insülin direnci olmayan Obez hastalar ve Kontrol grubu arasında insülin, HOMA-IR, LDL, total kolesterol, HDL, trigliserid düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Yapılan benzer bir çalışmada (98) insülin rezistansı olmayan obez hastalarda normal kilolu çocuklara göre insülin, HOMA-IR' ın anlamlı olarak daha yüksek olduğu , HDL nin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda HDL düşüklüğü saptanmışken, LDL, total kolesterol, trigliserid düzeyi de ayrıca anlamlı olarak yüksekti. Literatürde benzer çalışmaya rastlayamadık. Ancak obez hastalarda vücut kitle indeksiyle paralel artan yağ dokusunun buna neden olması muhtemeldir.

Çalışmamızda Obez ve Kontrol grubu arasında hemoglobin, MCV, MPV düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Bulgularımıza benzer olarak Tungtrongchitr (108) ve arkadaşlarının 2000 yılında Tayland' da yaptığı çalışmada, Zengin (106) ve arkadaşlarının Düzce' de 2015 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada obez hastalarda MCV düzeyinin daha düşük olduğu; Çoban (109) ve arkadaşlarının 2006 yılında Antalya' da, Arslan (110) ve arkadaşlarının 2013 yılında İzmir' de yaptıkları çalışmalarda MPV düzeyi obez hastalarda

obez olmayan olgulara göre daha yüksek bulunmuş olup bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (83,84) .

Leptinin ana kaynağı adipositlerdir. Kemik iliğinde adipositlerin hematopoezde rol oynadığı ve dolayısıyla leptinin hematopoez ve eritropoezde rolünün olduğu belirtilmiştir (111). Özhan ve arkadaşlarının 2010 yılında Düzce' de yaptığı bir çalışmada non alkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda yüksek MPV değerlerinin kardiovasküler hastalık için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (112).

Çalışmamızda kontrol grubuna göre obez grubunda “akantozis nigrikans, adipomasti, stria, bufalo hörgücü,” görülen olguların oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamıza benzer olarak Silva (102) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akantozis nigrikans, stria, adipomasti obez olgularda sık rastalanan fizik muayene bulguları olduğu belirtilmiştir (102).

Ebeveynlerinden sadece biri obez olan çocuklarda obezite riski normal ağırlıktaki ebeveynlerin çocuklarına göre 3 kat, her iki ebeveyni obez olanlarda ise 10 kat daha yüksektir (113). Ailede hipertansiyon hikayesinin proksimal tübülde sodyum emilimini artırabileceği ve obezitenin de distal tubulus'ta aldosteron aracılığıyla sodyum emilimini artırabileceği belirtilmiştir. Her iki mekanizma hipertansiyonlu ebeveynlerin obez çocuklarında hipertansiyon riskinin daha yüksek olduğu açıklayabilir (114). Bizim çalışmamızda da obez çocukların ailelerinde şişmanlık öyküsü daha fazlaydı ($p<0,001$). Çalışmamızda obez olgularda sistolik ve diastolik kan basıncı ortalaması Kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0,001$).

Çalışmamızda kontrol grubuna göre obez grubunda “ailesinde hipertansiyon, Tip 2 diabetes mellitus, inme ve kanser” görülen olguların oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamıza benzer olarak Bahillo-Curiseses ve arkadaşlarının 2011 yılında İspanya' da 100 obez çocukta yaptıkları çalışmada obez çocukların aile hikayelerinde Tip 2 diabetes mellitus ve obezite sıklığının arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada obez çocukların %13' ünün ebeveynlerinde, %62' sinin ikinci derece akrabalarında, %66' sının ailesinde Tip 2 DM öyküsü olduğu; %21' inin anne veya babasının obez olduğu belirtilmiştir (115).

Yine çalışmamıza benzer olarak Sangun ve arkadaşlarının 2010 yılında Isparta' da yaptıkları çalışmada da, çoğunluğunu obez hastaların oluşturduğu metabolik sendromlu

olguların ailesinde Tip 2 DM, obezite, hipertansiyon kardiovasküler hastalık öyküsü daha yüksekti (116).

Vitamin D eksikliği veya yetersizliğinin de obezitede sıklığının arttığı belirtilmektedir (2). Obezlerin düşük vitamin D düzeylerinin az güneş ışığına maruz kalma, dışarda daha az egzersiz yapma ve giyinme alışkanlıklarının deride vitamin D sentezini sınırlandırdığına dair teoriler mevcuttur (3). 25(OH)D, vitamin D durumunu gösteren en iyi parametre olarak kabul edilmiştir (44). 25(OH)D seviyesiyle ilgili yaygın olarak kabul edilmiş bir referans aralığı belirtilmemesine rağmen Institute of Medicine' ne göre >20 ng/mL (>50 nmol/L), USA Endocrinology Society' ye göre ise >30 ng/mL (≥ 75 nmol/L) yeterli olarak değerlendirilir (30).

Çalışmamızda vitamin D düzeyleri; Obez grubunda olguların %81,5' inde <20 ng/ml, %15,2' inde 21-29 ng/ml, %3,3' ünde ≥ 30 ng/ml idi. Obez olmayan grupta ise olguların %48,3' ünde <20 ng/ml, %41,4' ünde 21-29 ng/ml, %10,3' ünde ≥ 30 ng/ml idi.

Vitamin D yeterlilik düzeyini 20 ng/mL aldığımızda; Çalışma grubunda 75 (%81,5) olguda <20 ng/mL, 17 olguda ≥ 20 ng/mL, kontrol grubunda 28 olguda (%48,3) <20 ng/mL, 30 olguda (%51,7) ≥ 20 ng/mL olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$). Çalışmamızda obez olgularda 14 olguda (%15,2) vitamin D düzeyi <5 ng/mL iken kontrol grubunda vitamin D düzeyi <5 ng/mL olan olgu saptanmadı.

Çalışmamızla benzer olarak Çizmecioğlu ve arkadaşlarının 2008 yılında Kocaeli' de okul çağı çocuklarında yaptıkları çalışmada vitamin D düzeyinin >20 ng/mL yeterli olarak değerlendirildiğinde obez hastaların %62,7' sinde, obez olmayan olguların %43,8' inde yetersiz veya eksik olduğu bildirilmiştir (32). Alemzadeh ve arkadaşlarının 2008 yılında USA'da çocuklarda yaptığı çalışmada obez olguların %74'ünde, kontrol grubunda %32,3 olguda vitamin D düzeyinin <30 ng/mL olduğu belirtilmiştir (2). Gonzalez ve arkadaşlarının 2015 yılında Porto Riko'da yaptıkları çalışmada obezlerin %41,4' ünde, kontrol grubunda %30,3 olguda vitamin D düzeyi <30 ng/mL olarak belirtilmiştir (30). Christy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada The 2003–2006 National Health and Nutrition Examination Survey'teki 6-18 yaşındaki çocuklarda vitamin D eksikliği normal kilolular, aşırı kilolularda, obezlerde ve aşırı obezlerde sırasıyla %21-29-34-49 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada obezitenin derecesiyle orantılı olarak vitamin D eksikliği sıklığının arttığı bildirilmiştir (47). Yapılan diğer çalışmalarda (40,117,118,119,120) da obez hastalarda vitamin D düzeylerinin obez olmayanlara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda 25(OH)D ile açlık plazma glukozu arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu ve yapılan çalışmalarda (121,122,123,124) çalışmamıza benzer olarak 25(OH)D ile açlık plazma glukozu arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı ve literatürle uyumlu olduğu bulundu.

Çalışmamızda obez hastalarda 25(OH)D' nin, HOMA-IR ($r = -.256, (p=0,016^*)$) ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Çalışmamıza benzer olarak Olson (119) ve arkadaşlarının 2012 yılında Teksas' da 411 obez ve 87 obez olmayan olguyu içeren çalışmada; Yıldızhan (125) ve arkadaşlarının 2009 yılında Van' da obez ve nonobez 100 PCOS' lu olguda yaptıkları çalışmada obez hastalarda vitamin D düzeyleri ile insülin direnci arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir ($p < 0,0001$, $r = -0,27$). Yine obeziteyle ilişkisi bilinen metabolik sendrom ve polikistik over sendromuyla ilgili olarak Huang (123) ve arkadaşlarının 2015 yılında Güney Kore'de metabolik sendromlu genç erişkinler arasında yaptıkları çalışmada; Kumar (126) ve arkadaşlarının polikistik over sendromlu olgularda yaptıkları çalışmada ve yapılan diğer çalışmalarda (121,124,127,128) vitamin D düzeyleri ile insülin direnci arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda obez hastalarda 25(OH)D' nin, açlık plazma insülin ($r = -.258; p = 0,015^*$) düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Çalışmamıza benzer olarak Yin (124) ve arkadaşlarının 2016 yılında Çin' de obez ve nonobez metabolik sendromlu olgularda retrospektif yaptıkları çalışmada; Tao (121) ve arkadaşlarının 2013 Yılında Çin' de Tip 2 diabeti olmayan 1382 kız olguda yaptıkları çalışmada; vitamin D düzeyleri ile açlık plazma insülin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir.

Vitamin D' nin glukoz homeostazı ve β -hücre fonksiyonunda rol oynadığı varsayılmaktadır. Erişkinlerde düşük 25(OH)D düzeyleri hiperglisemi, insülin direnci ve Tip 2 diabetes mellitusla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda ise sınırlı kaynaklarda açlık hiperglisemisi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (121). Vitamin D' nin normal insülin sekresyonu için gerekli olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Vitamin D eksikliği olan pankreasta, insülin sekresyonu bozulmuştur ve vitamin D replasmanı ile insülin sekresyonu ve glukoz klirensi düzelir. Farelerde langerhans adacıklarında vitamin D eksikliği süresince birçok proteinin de novo sentezi azalırken, vitamin D replasmanı ile protein sentezi git gide artar ve vitamin D eksikliği farelerde insülin turnoverini azaltır, proinsülini insülin dönüşümünü hızlandırır (122). Bozulan insülin sekresyonunun, vitamin D eksikliğinin β - hücrelerine direkt etkisi nedeniyle olması önceliklidir (121). Pankreatik β -

hücrelerde eksprese edilen vitamin D reseptörleri, 1- α hidroksilaz enzimi, vitamin D response element insülin gen promoter bölgesindedir (43). Böylece vitamin D insülin sentezini, salınımı ve insülin sensitivitesini etkiler. Vitamin D eksikliği ilişkili vitamin D binding protein, VDR ve 1, α - hidroksilaz genindeki polimorfizmlerde, insülin rezistansının vitamin D eksikliği ilişkisiyle bağlantılı olabilir (43).

Vitamin D eksikliğinde vitamin D suplementasyonunun, non diabetik olgularda ve Tip 2 diabet olgularında insülin sekresyonunu düzelttiği bildirilmiştir (122). Yapılan bir çalışmada 25(OH)D seviyesinde her 10-nmol/L deki artış , insülin direnciyle karakterize olan Tip 2 DM riskini % 4 azalttığı ve ayrıca 25(OH)D düzeyinin en düşük olduğu kategoride Tip 2 DM riski en yüksekti (4,129).

Mitri ve arkadaşlarının 2011 yılında Boston' da yaptıkları çalışmada 16 haftalık kolekalsiferol suplementasyonu(günlük 2000 IU) diabet riski yüksek olan erişkinlerde β - hücre fonksiyonunu düzenlediği gösterilmiştir (130). Vitamin D eksikliği olan Tip 2 diabetli hastalarda da vitamin D katkılı yoğurt tüketimiyle glisemi durumunun düzeldiği ve 25(OH)D 3 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (66, 131). Vitamin D' nin insülin sensitivitesi üzerindeki yararlı etkisinin; 1,25(OH)2D tedavisiyle fosfatidilinozitol 3-kinaz aktivitesinin upregulasyonu U-937 promonositik hücrelerde insülin stimulated glukoz transportu ve insülin reseptör mRNA düzeylerini artırarak yaptığı ileri sürülmüştür (132).

Calle ve arkadaşlarının 2008 yılında İspanya' da yaptıkları çalışmada 1,25(OH)2D tedavisiyle non diabetik farelerde adipositlerde basal veya insülinle stimüle edilen glukoz transportunun değişmediği belirtilmiştir. Streptozosin hem basal hem de insülinle stimüle edilen glukoz transportunu azaltır. 1,25(OH)2D tedavisiyle streptozocinin neden olduğu diabetik farelerde basal glukoz transportunun %107 insülinle stimüle edilen glukoz transportunun %71'e kadar düzelttiği belirtilmiştir (133).

Çalışmamızda obez olgularda 25(OH)D ile VKİ, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, kortizol, kalsiyum fosfor, alkalen fosfataz arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Parametreleri sırasıyla incelersek Çalışmamıza benzer olarak 25(OH)D ile sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı arasında anlamlı ilişki olmadığı Scragg (46) ve arkadaşlarının 1995 yılında Yeni Zelanda'da (40-64 yaş arası) yaptıkları çalışmada belirtilirken; yapılan bazı çalışmalarda sistolik kan basıncı (123,134,135) ve diastolik kan basıncıyla (123,134) negatif

korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların erişkinlerle ilgili olması ve çocuklarda ise sınırlı veri olduğundan dolayı geniş serili ve uzun dönem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ancak Kuloğlu ve arkadaşlarının 2013 yılında Adana' da erişkinlerde yaptıkları çalışmada 25(OH)D vitamin düzeyi ile sol ventrikul kitle indeksi ve nabız dalga hızı arasında anlamlı ilişki olduğu ve vitamin D' nin yeni tanı konmuş hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikul hipertrofisi ve arteriyel kalınlaşma patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (136).

Çalışmamıza benzer olarak 25(OH)D ile HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid arasında anlamlı ilişki olmadığı yapılan çalışmalarda (46,124) belirtilirken; yine obez olgularda yapılan bazı çalışmalarda HDL (123) ile pozitif korelasyon gösterdiği, total kolesterol (125), trigliserid (123) ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Çalışmamıza benzer olarak 25(OH)D ile VKİ arasında anlamlı ilişki olmadığı yapılan çalışmalarda (46,120,121) bildirilmiştir. Ancak Parikh ve arkadaşlarının 2004 yılında Pensilvanya' da yaptıkları 152 obez ve 148 obez olmayan olguyu içeren çalışmalarında, Gonzalez (30) ve arkadaşlarının 2015 yılında Porto Riko' da yaptıkları çalışmada ve diğer çalışmalarda (123, 124,125,135) 25(OH)D ile VKİ arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir. Florez Hermes ve arkadaşlarının 2007 yılında Miami' de yaptıkları çalışmada VKİ arttıkça 25(OH)D' nin eksikliği sıklığının arttığı belirtilmiştir (137).

Susan Cheng ve arkadaşlarının 2010 yılında Massachusetts' de yaptıkları çalışmada visceral yağ deposu (VAD) ve subkutanöz yağ deposu(SAD) kendi içlerinde bağımsız 25(OH)D vitaminiyle ilişkili olduğu ve özellikle VAD ' ın 25(OH) D vitaminiyle ilişkisi VKİ kategorileriyle hatta düşük VKİ' leriyle bile ilişkili olduğu belirtilmiştir. SAD' ta bu ilişkinin çok daha az olduğu belirtilmiştir.VAD, SAD' a göre hipertansiyon, hipertrigliseridemi, bozulmuş açlık glukozu ve metabolik sendromla çok daha güçlü bir ilişki içindedir (3).

Sınırlı sayıda olgunun yer aldığı Çalışmamızda 25(OH) D ile VKİ arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu . Ancak VKİ artışıyla yağ dokusunun artışı ve Susan Cheng (3) ve arkadaşlarının belirttiği gibi VAD' ın 25(OH)D ile ilişkisi nedeniyle VKİ' nin 25(OH)D ile ilişkisi muhtemeldir.

Çalışmamızda Kontrol ve Çalışma grupları arasında parathormon düzeyi bakımından benzer olduğu bulundu (p=0,331). Çalışmamıza benzer olarak Yin (124) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez ve obez olmayan olgular arasında parathormon düzeyi arasında

anlamli iliŒki olmadığı belirtilmiŒtir. Ancak yapılan bazı alıŒmalarda (117,118,120) obez olgularda parathormon düzeyinin obez olmayan olgulara göre daha yüksek olduğu belirtilmiŒtir. Bu durum D vitamini eksikliği ile iliŒkilendirilebilir. alıŒmamızda parathormon düzeyi incelenen hasta sayısının az olması alıŒmamızı sınırlandırmaktadır.

alıŒmamızda obez olgularda parathormon düzeyleri ile VKİ arasında istatistiksel olarak **anlamli iliŒki bulunamadı**. Ancak Parikh ve arkadaşlarının yaptığı alıŒmada nonobez çocuklarda serum intakt PTH ve VKİ ile pozitif iliŒki gösterdiği belirtilmiŒtir (117). Obezlerin dŒk vitamin D düzeyleriyle ilgili bir diğer teori; vitamin D eksikliğinde artan parathormon adipositlerin içine kalsiyum giriŒini artırarak lipogenezi artırdığı belirtilmiŒtir. Ayrıca 1,25(OH)2D; peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör γ ve C/EBP α gibi adipogenezisin kritik moleküler komponentlerinin vitamin D reseptör bağımlı inhibisyonu aracılığıyla modüle eder (3). **Obezlerde vitamin D düzeylerinin dŒk olması adipogenezisin inhibisyonunu ortadan kaldırıp vücutta yağ kitlesini artırabilir ve VKİ artıŒına yol açabilir.**

Obez hastalarda artmıŒ vitamin D eksikliği nedenlerinden biri de deride vitamin D3' n sentezi için vazgeçilmez olan solar ultraviyole radyasyona maruz kalmaktan kaçınma olabilir (120). Ancak alıŒmamızda obez hastalarda gneŒ altında geçirilen süreyle 25(OH)D düzeyi arasında anlamli fark bulunmadı. alıŒmamıza benzer olarak Wortsman ve arkadaşlarının 2000 yılında Boston' da yaptıkları alıŒmada obez ve nonobez olguları 24 saat aynı miktarda UV-B radyasyon sonrası obez her iki grup arasında vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark olmadığı bildirilmiŒtir. Aslında obez olguların vücut yüzeyi daha geniŒ olduğundan vitamin D3' n(kolekalsiferol) yapımı daha çok olacağı bekleniyordu ancak her iki grupta da previtamin D3 ve vitamin D3' e dnŒmn yüzdesinin aynı olduğu ve obezitenin deride vitamin D3' n yapım kapasitesini etkilemediği ama dolaŒıma vitamin D3 salınımını deėiŒtirebileceėi ne srlmŒtir (120).

KıŒ aylarında Güney yarıml kürede 33° enlemin güneyinde ve Kuzey yarıml kürede 33° enlemin kuzeyinde yaŒayanlarda vitamin D sentezinin hemen hemen hiç olmadığı belirtilmiŒtir (56). alıŒmamızın yapıldığı Düzce ilinin 40°. 37' ve 41°. 06' kuzey enlemleri arasında yer alması, yıllık ortalama sıcaklığın 13,2°C olması, yıllık ortalama nemliliğin %77,5 olması da farkın olmamasını açıklayabilir (138, 139).

alıŒmamızda; Obez grubunda %16,3, Kontrol grubunda %10,3 vitamin B12 eksikliği mevcuttu. Obez grubunda vitamin B12 düzeyi 344,36±145,44 pg/ml iken Kontrol grubunda 375±164,74 pg/ml idi. Obez ve kontrol grubu arasında vitamin B12 eksikliėi¹ ve vitamin B12

düzeyi² açısından farklılık çıksa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p^1=0.344$; $p^2= 0,077$). Çalışmamıza benzer olarak Brasilerio (140) ve arkadaşlarının 2005 yılında Brezilya' da 15-19 arası çocuklarda obez ve obez olmayan olgular arasında yaptıkları çalışmada; Tungtrongchitr (141) ve arkadaşlarının 2003 yılında Tayland' da obez- aşırı kilolu(n=149) ve nonobez (n=113) olgularda yaptıkları çalışmada ve Reitman (142) ve arkadaşlarının 2002 yılında İsrail' de yaptıkları çalışmada obez ve obez olmayan olgular arasında vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Ancak Pinhas-Hamiel ve arkadaşlarının 2006 yılında İsrail' de yaptıkları çalışmada yaşları 6-19 yaş arasında olan 392 çocuk ve adolesan arasında yaptığı çalışmada obez olgularda vitamin B12 eksikliği anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada obez olgularda vitamin B12 düzeyi 400 pg/mL, obez olmayan olgularda 530 pg/mL olarak ölçülmüştür ($p<0,001$) ve vitamin B12 eksikliği olan ($<200\text{pg/ml}$) olan 12 olgudan 8' inin obez ve 4' ü obez olmadığı bildirilmiştir ($p=0.08$) (5).

Farlane ve arkadaşlarının 2011 yılında Kanada' da yaptıkları çalışmada da obez çocuk ve adolesanlarda(%79,6) vitamin B12 düzey yeterliliği, obez olmayanlara (%88,3) göre daha düşüktü. Obezite ve vitamin B12 düzeyi arasında negatif ilişki olduğu belirtilmiştir (143).

Vitamin B12 homosisteinin metilasyonla metiyonine dönüşümünde gereklidir. Vitamin B12 eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olur (80). Çalışmamızı sınırlandıran faktörlerden biri de homosistein düzeylerine bakılamamasıdır. Reitman (142) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez ve obez olmayan olgular arasında homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı belirtilirken; Tungtrongchitr (141) ve arkadaşlarının ve yaptığı çalışmada obezlerde obez olmayanlara göre homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Güven ve arkadaşlarının 2004 yılında Kahramanmaraş' ta yaptıkları çalışmada metabolik sendromlu hastalarda vitamin B12 düzeylerinin metabolik sendromu olmayan olgulara göre daha düşük olduğu ve homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Homosistein düzeylerinin yüksekliğinin, düşük B12 düzeyleriyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Yüksek homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Erişkinlerde obezitenin artmış homosistein düzeyleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (144).

Çalışmamızda obez hastalarda vitamin B12' nin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğimizde; insülin, HOMA-IR, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Ayrıca çalışma grubumuzda insülin direnci olan ve olmayan

grup arasında vitamin B12 ($p=0.001$) düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptadık. Literatürde bu verilerle ilgili benzer çalışmaya rastlamadık ancak obez hastalarda insülin, HOMA-IR, sistolik ve diastolik kan basıncının daha yüksek olması ve **obez hastalarda vitamin B12 eksikliğinin gösterilmesiyle ilişkili olabilir**. Güven (144) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi insülin direnci, hipertansiyon gibi tanı kriterlerini içeren metabolik sendromlu olgularda vitamin B12 eksikliği ve hiperhomosisteineminin daha fazla görülmesi de bununla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda obez hastalarda vitamin B12' nin, VKİ ($r=-0,475,(p=0,000^*)$) negatif korelasyon gösterdiği görüldü. Ayrıca Çalışma grubunda vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan gruplarda vücut kitle indeksi açısından anlamlı farklılık bulunduğu ve vitamin B12 eksikliği olan grupta VKİ daha yüksek bulundu ($p=0,004$). Çalışmamıza benzer olarak Ho Mandy ve arkadaşlarının 2014 yılında Avustralya' da yaptıkları çalışmada obez adolesanların (10-17 yaş) 1/3' ünde düşük veya sınırdaki vitamin B12 düzeyi olduğu; vitamin B12 düzeyleri <148 pmol/L($n=8$) ; $148-221$ pmol/L($n=25$); >221 pmol/L($n=70$) aralıklarının VKİ' leri sırasıyla 31.8 ± 5.8 ; 37.1 ± 5 ; 33.7 ± 5.0 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirtilmiştir ($p= 0,008$) (145).

Çalışmamıza benzer olarak Pinhas-Hamiel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak VKİ' ndeki her birim artış için obezlerde düşük vitamin B12 riskinin 1,24 kat arttığı belirtilmiştir (5) Farlane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeterli vitamin B12 düzeyinin VKİ ≥ 30 olanlarda(%66,7); VKİ 25-29,99 arasında olanlar (%79,2) ve VKİ <25 olanlara (%76,9) göre daha az olduğu belirtilmiştir (143).

Çalışmamızda; Çalışma ve Kontrol grubundaki olguların tamamının yaş gruplamasına göre vitamin B12 düzeyleri anlamlı farklılık incelediğinde; 5-10 yaş aralığındaki olguların vitamin B12 değerleri sırasıyla 10-14 yaş ($p<0.001$) ve 14-17 yaş ($p=0.002$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek çıktığı bulundu. Sadece obez grubundaki olguların yaş gruplamasına göre vitamin B12 düzeyleri; 5-10 yaş grubunda $383,62 \pm 136,01$ pg/mL, 10-14 yaş grubunda $252,75 \pm 84,46$ pg/mL, 14-17 yaş grubunda $303,47 \pm 97,64$ pg/mL olduğu ve vitamin B12 ortanca değeri bakımından yaş grupları arasında anlamlı düzeyde fark olduğu bulundu ($p<0.001$). Bu farklılık 10-14 yaş ve 5-10 yaş grupları arasında görüldü ($p<0.001$). Çalışmamıza benzer olarak Farlane ve arkadaşlarının 2011 yılında Kanada toplumunda yaptığı çalışmada ($n= 5600$) vitamin B12 düzeylerinin 6-11 yaş aralığında diğer yaş aralıklarına göre anlamlı derece daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Vitamin B12 düzeyi

yeterliliğinin çocuklarda %96,2, adolesanlarda %80,5 ve erişkinlerde %75,3 olduğu ve yaşla azaldığı belirtilmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi çocuk ve adolesanlar arasında vitamin B12 düzeyleri arasındaki farklılık, çocuklar arasında vitamin B12' den zengin süt ve et gibi yiyeceklerin tüketiminde artış veya multivitamin kullanımının artışından kaynaklanabilir (143).

Sonuç olarak obez çocuklarda vitamin D eksikliği daha yüksek olduğu için bu gruptaki hastalarda vitamin D süplementasyonu, açık havada egzersiz gibi vitamin D' yi yükselten önlemler alınabilir. Vitamin D süplementasyonu ayrıca obeziteyle ilişkili diabetes mellitus, astım gibi birçok hastalıkta pozitif etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalarda kronik hastalıklarda vitamin D düzeyinin düşüklüğü **ve ayrıca vitamin D seviyelerinin yükselmesiyle immün modölatör etkisinin artması, kronik hastalıkların kliniğinde iyileşme ve hatta mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar vitamin D' yi gelecekte birçok hastalıkta kullanabileceğimizi gösteriyor.**

Çalışmamızda vitamin B12 seviyeleri ve eksiklik yönünden obez ve nonobez grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak Çalışmamızdaki olgu sayısının kısıtlı olması nedeniyle vitamin B12 eksikliği ve obezite arasındaki ilişki konusunda kesin bir düşünce ifade etmemiz mümkün değildir. Bu varsayımın doğrulanması için ileriye yönelik, geniş serili ve uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda da gösterildiği gibi vitamin B12 düzeyleri daha düşük bulunan adolesan yaş grubuna vitamin B12 içeren yiyeceklerle beslenme önerileriyle ilgili ilköğretim ve lise öğrencilerine bilgilendirici eğitim programları yapılabilir.

Sonuç olarak birçok hastalığa neden olması nedeniyle obez hastalar vitamin D ve vitamin B12 yönünden sık aralıklarla yakından takip edilmelidir.

SONUÇLAR

1. Obez ve Kontrol grubu arasında "insülin, HOMA-IR, HbA1c, kortizol, LDL, total kolesterol, HDL, trigliserid, hemoglobin, MCV, MPV, kalsiyum" düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı.
2. İnsülin direnci olmayan Obez hastalar ve Kontrol grubu arasında "insülin, HOMA-IR, LDL, total kolesterol, HDL, trigliserid, MCV, MPV, kalsiyum, ALP" düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı.
3. İnsülin direnci olan Obez hastalar ve Kontrol grubu arasında "insülin, HOMA-IR, HbA1c, HDL, trigliserid, MCV, MPV, kalsiyum, parathormon" düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı.
4. Obez grubunda Kontrol grubuna göre “ailesinde şişmanlık, hipertansiyon, Tip 2 diabetes mellitus, inme ve kanser” görülen olguların oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$).
5. Obez grubunda Kontrol grubuna göre “adipomasti, stria, bufalo hörgücü, adipomasti” görülen olguların oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$).
6. Obez grubunda Kontrol grubuna göre sistolik kan basıncı¹ ve diastolik kan basıncı² değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p^1=0,001$; $p^2=0,003$).
7. Obez hastalarda 25(OH)D' nin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde insülin, HOMA-IR ile negatif korelasyon; vitamin B12 ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.
8. Obez hastalarda vitamin B12' nin diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; insülin, VKİ, HOMA-IR, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı.
9. Obez ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği karşılaştırıldığında; çalışma grubunda 0-20 ng/ml aralığında olanların oranı, Kontrol grubundakilerin oranından anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ayrıca obez grubundaki olguların kontrol grubuna göre vitamin D düzeyi 20-30 ng/ml aralığında olanların oranı anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,001$).
10. Çalışma grubunda insülin direnci olan grup ve olmayan grup arasında vitamin D ($p<0,001$) ve vitamin B12 ($p=0.001$) düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu.

11. Çalışma grubunda vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan gruplarda vücut kitle indeksi açısından anlamlı farklılık göstermiştir. Vitamin B12 eksikliği olan grupta VKİ daha yüksek bulundu ($p=0,004$).

12. Çalışma ve kontrol grubu arasında vitamin B12 eksikliği¹ ve vitamin B12² düzeyi açısından benzer oldukları bulundu (sırasıyla $p^1=0.344$; $p^2= 0,077$).

13. Çalışma grubundaki obez olguların yaş gruplamasına göre 5-10 yaş grubunda, 10-14 yaş grubunda, 14-17 yaş grubunda vitamin B12 ortanca değeri bakımından yaş grupları arasında anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0.001$). Bu farklılık 10-14 ve 5-10 yaş grupları arasında gözlemlendi ($p<0.001$).

14. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tamamının yaş gruplamasına göre vitamin B12 düzeyleri farklılık yönünden incelendiğinde; 5-10 yaş aralığındaki olguların vitamin B12 değerleri sırasıyla 10-14 yaş ($p<0.001$) ve 14-17 yaş ($p=0.002$) grubundaki olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksek çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Shloim N, Edelson LR, Martin N, Hetherington MM. 2015. Parenting Styles, Feeding Styles, Feeding Practices, and Weight Status in 4-12 Year-Old Children: A Systematic Review of the Literature. *Front Psychol* 6: 1849
2. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. 2008. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 57: 183-91
3. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Jacques PF. 2010. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 59: 242-8
4. El-Fakhri N, McDevitt H, Shaikh MG, Halsey C, Ahmed SF. 2014. Vitamin D and Its Effects on Glucose Homeostasis, Cardiovascular Function and Immune Function. *Hormone Research in Paediatrics* 81: 363-78
5. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. 2006. Obese children and adolescents: a risk group for low vitamin B12 concentration. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 160: 933-6
6. Gürel FS, İnan G. 2001. Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi.
7. Barlow SE, Dietz WH. 1998. Obesity evaluation and treatment: expert committee recommendations. *Pediatrics* 102: e29-e
8. Kubo T. 2014. Common approach to childhood obesity in Japan. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 27: 581-92
9. Sınıflandırması KDO. 2000. Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 21: 500-6
10. Ghagan S. 2015. Overweight and Obesity. Elsevier Health Sciences. 307-17 pp.
11. Control CfD, Prevention. 1997. Update: prevalence of overweight among children, adolescents, and adults--United States, 1988-1994. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 46: 198
12. Livingstone B. 2000. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *European journal of pediatrics* 159: S14-S34
13. Leung S, Ng M, Lau T. 1995. [Prevalence of obesity in Hong Kong children and adolescents aged 3-18 years]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]* 29: 270-2
14. A. A. 2013. Obezite. Nobel Tıp Kitapevi. 385-95 pp.

15. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. 2004. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *The Lancet* 364: 257-62
16. Uskun E, Öztürk M, Kişioğlu AN, Kırbıyık S. 2005. İlköğretim Öğrencilerinde Obezite Gelişimini Etkileyen. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 12
17. Tzioumis E, Adair LS. 2014. Childhood dual burden of under-and overnutrition in low-and middle-income countries: a critical review. *Food and nutrition bulletin* 35: 230-43
18. Babaoğlu K, Hatun Ş. 2002. Çocukluk çağında obezite. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 11: 8-10
19. Atalay A. 2000. Pediatrik obezite ve egzersiz. *Katkı Pediatri Dergisi* 21: 537-48
20. Eker E, Şahin M. 2002. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* 11: 246
21. Güngör NK. 2014. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 6: 129-43
22. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. 1999. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New England Journal of Medicine* 341: 879-84
23. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, Rai SN, Lensing SY, Wu S, Xiong X. 2003. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88: 2586-92
24. Holick MF, Garabedian M. 2006. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006: 106-14
25. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. 2004. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89: 5387-91
26. Bikle DD. 2007. What is new in vitamin D: 2006–2007. *Current opinion in rheumatology* 19: 383-8
27. Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş. 2011. Perinatal D vitamini yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 54: 87-98

28. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. 2003. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 46: 224-41
29. Greenbaum LA. 2015. Rickets and Hypervitaminosis D. Elsevier Health Sciences. 331-41 pp.
30. González L, Ramos-Trautmann G, Díaz-Luquis GM, Pérez CM, Palacios C. 2015. Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutrition Research* 35: 287-93
31. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. 2009. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 124: e362-70
32. Cizmecioglu FM EN, Gormus U, Hamzaoglu O, Hatun S. 2008. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. *J Clin Res Ped Endo* 1: 89-96
33. Moon RJ, Harvey NC, Davies JH, Cooper C. 2014. Vitamin D and skeletal health in infancy and childhood. *Osteoporos Int* 25: 2673-84
34. Dawodu A, Wagner C. 2012. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide—a paradigm shift. *Paediatrics and international child health* 32: 3-13
35. Balasubramanian S, Dhanalakshmi K, Amperayani S. 2013. Vitamin D deficiency in childhood—A review of current guidelines on diagnosis and management. *Indian pediatrics* 50: 669-75
36. Holick MF. 2005. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of nutrition* 135: 2739S-48S
37. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. 1999. Erzurum’da 0-3 yaş grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 42: 389-96
38. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, Calikoglu AS. 2005. Vitamin D deficiency in early infancy. *The Journal of nutrition* 135: 279-82
39. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keeton D, Petty K, Holick MF, Zhu H. 2010. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics* 125: 1104-11
40. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. 2009. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 123: 797-803

41. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. 2008. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *The American journal of cardiology* 102: 1540-4
42. Renzaho AMN, Halliday JA, Nowson C. 2011. Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: A systematic review. *Nutrition* 27: 868-79
43. Krivošíková Z, Gajdoš M, Šebeková K. 2015. Vitamin D Levels Decline with Rising Number of Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Adults: Association with Adipokines, Inflammation, Oxidative Stress and Advanced Glycation Markers. *PloS one* 10: e0131753
44. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylor RW, Williams SM, Parnell WR, Scragg R, Wilson N, Schaaf D. 2005. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5–14 y. *The Journal of nutrition* 135: 2602-8
45. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. 2009. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *International journal of food sciences and nutrition* 60: 60-70
46. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. 1995. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ is related to physical activity and ethnicity but not obesity in a multicultural workforce. *Australian and New Zealand journal of medicine* 25: 218-23
47. Turer CB, Lin H, Flores G. 2013. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics* 131: e152-e61
48. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. 2011. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health* 48: 448-52
49. Akaltun A. 2015. Term gebe annelerin kanında ve yenidoğan bebeklerin kordon kanında D vitamini düzeyleri. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce*
50. Ülgen TE. 2015. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Kliniğine başvuran okul öncesi çocuklarda serum 25 (OH) vitamin D düzeylerinin araştırılması. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce*
51. Hatun S, Islam Ö, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, Gökalp AS. 2005. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *The Journal of nutrition* 135: 218-22
52. Hirschler V, Maccallini G, Molinari C, Ines U, Castano LA, San Antonio de los Cobres Study G, Sanchez M, Colque G, Aranda C, Hidalgo M, Urzagasti M. 2014.

- Association between vitamin D and Apo B concentrations in Argentinean Indian children. *Clin Chim Acta* 429: 147-51
53. Halicioğlu O, Sutcuoğlu S, Koc F, Yıldız O, Akman SA, Aksit S. 2012. Vitamin D status of exclusively breastfed 4-month-old infants supplemented during different seasons. *Pediatrics* 130: e921-e7
 54. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. 2008. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122: 398-417
 55. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. 2014. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi* 20: 71-4
 56. Wacker M, Holick MF. 2013. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology* 5: 51-108
 57. Golden NH, Abrams SA, Daniels SR, Corkins MR, de Ferranti SD, Magge SN, Schwarzenberg SJ. 2014. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 134: e1229-e43
 58. Viljakainen HT, Natri AM, Kärkkäinen M, Huttunen MM, Palssa A, Jakobsen J, Cashman KD, Mølgaard C, Lamberg-Allardt C. 2006. A Positive Dose–Response Effect of Vitamin D Supplementation on Site-Specific Bone Mineral Augmentation in Adolescent Girls: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled 1-Year Intervention. *Journal of Bone and Mineral Research* 21: 836-44
 59. Wharton B, Bishop N. 2003. Rickets. *Lancet* 362: 1389-400
 60. Pettifor JM. 2005. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34: 537-53, vii
 61. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, Vançelik S, Yıldırım ZK, Ozkan A, Kosan C, Aydın K. 2009. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *European journal of pediatrics* 168: 95-100
 62. Vojinovic J, Cimaz R. 2015. Vitamin D-update for the pediatric rheumatologists. *Pediatr Rheumatol Online J* 13: 18
 63. Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, Zanello LP, Norman AW. 2004. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds $1\alpha, 25$ (OH) 2-vitamin D₃ in vivo and in vitro. *Molecular Endocrinology* 18: 2660-71

64. Huang H, Porpodis K, Zarogoulidis P, Domvri K, Giouleka P, Papaiwannou A, Primikyri S, Mylonaki E, Spyrtos D, Hohenforst-Schmidt W. 2013. Vitamin D in asthma and future perspectives. *Drug Des Devel Ther* 7: 1003-13
65. Manucha W, Ritchie B, Ferder L. 2015. Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction. *Current hypertension reports* 17: 1-7
66. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. 2012. Vitamin D signalling in adipose tissue. *British Journal of Nutrition* 108: 1915-23
67. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 2011. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls. *The Journal of rheumatology* 38: 2000-4
68. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. 2014. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology* 41: 1884-92
69. Berlanga-Taylor AJ, Knight JC. 2014. An integrated approach to defining genetic and environmental determinants for major clinical outcomes involving vitamin D. *Molecular diagnosis & therapy* 18: 261-72
70. Autier P, Gandini S. 2007. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 167: 1730-7
71. Champe PC, Harvey, R.A., Ferrier D.R. 2007. KOBALAMİN(B12 VİTAMİNİ) Nobel Tıp Kitabevi
72. Gürdöl F, Ademoğlu, E.. 2010. Kobalamin. Nobel Tıp Kitabevleri
73. Murray RK, Granner, D.K., Mayes, Peter A. 2000, Stanford, CT. Vitamin B12. Appleton and Lange
74. Klee GG. 2000. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clinical chemistry* 46: 1277-83
75. Dali-Youcef N, Andrès E. 2009. An update on cobalamin deficiency in adults. *Qjm* 102: 17-28
76. Shah HPSSaD. 2015. Vitamin B12(Cobalamin). Elsevier Health Sciences.
77. Emen B, Öztürk, Y.K., Eren, M.A., et al. . 2013. B12 VİTAMİN eksikliği bulunan hastalarda etiyolojik faktörler ile laboratuvar verileri arasındaki ilişkinin geriye dönük değerlendirilmesi. *Tepecik Eğitim Hast Derg* 23 (1): 19-23
78. Allen LH. 2012. B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function. *Advances in Nutrition: An International Review Journal* 3: 362-9

79. Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE. 2015. Nelson textbook of pediatrics: Elsevier Health Sciences
80. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. 2001. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 138: 10-7
81. Çolak AA, Anıl, M., Toprak, B., et al., 2012. Çocuklarda B12 vitamin düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri ile ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2(2): 75-9
82. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Méndez-Gómez Humaran I, Ávila-Arcos MA, Rebollar-Campos M, Villalpando S. 2012. Prevalence of folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population-based survey. *salud pública de méxico* 54: 116-24
83. Öncel K, Özbek MN, Onur H, Söker M, Ceylan M. 2006. Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B12 Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi* 33: 163-9
84. Koc A, Kocuyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O, Mil Z. 2006. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *European journal of nutrition* 45: 291-7
85. Carmel R. 1988. Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Archives of internal medicine* 148: 1712
86. Flood V, Webb K, Smith W, Rochtchina E, Mitchell P. 2004. Prevalence of low serum folate, red cell folate, serum vitamin B12 and elevated homocysteine. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 13
87. VanderJagt DJ, Spelman K, Ambe J, Datta P, Blackwell W, Crossey M, Glew RH. 2000. Folate and vitamin B12 status of adolescent girls in northern Nigeria. *Journal of the National Medical Association* 92: 334
88. Christenson RH, Dent GA, Tuszynski A. 1985. Two radioassays for serum vitamin B12 and folate determination compared in a reference interval study. *Clinical chemistry* 31: 1358-60
89. Osifo B, Lukanmbi F, Bolodeoku J. 1986. Reference values for serum folate, erythrocyte folate and serum cobalamin in Nigerian adolescents. *Tropical and geographical medicine* 38: 259-64

90. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. 1991. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin-und Ernahrungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition 62: 21-9
91. Tütüncüler B. 2015. Annelerde ve miadında doğan yenidoğan bebeklerin kordon kanında B12 vitamin düzeyinin araştırılması. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce
92. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. 2005. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 48: 308-15
93. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP. 2012. Association of Biochemical B12 Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B12 Supplements The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. Diabetes care 35: 327-33
94. Oosterhuis W, Niessen R, Bossuyt P, Sanders G, Sturk A. 2000. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation 60: 9-18
95. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. 1994. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. The American journal of medicine 96: 239-46
96. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger J-L, Blicklé J-F. 2004. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. Canadian Medical Association Journal 171: 251-9
97. Neyzi O GH, Furman A, et al. 2008. Turk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 51(1): 01-14.
98. Gunes O, Tascilar E, Sertoglu E, Tas A, Serdar MA, Kaya G, Kayadibi H, Ozcan O. 2014. Associations between erythrocyte membrane fatty acid compositions and insulin resistance in obese adolescents. Chemistry and physics of lipids 184: 69-75
99. Lo SF. 2015. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. Elsevier Health Sciences
100. Behrman R KR, Jenson H, editors. . 2008. Laboratuvar Testlerinde Referans Aralığı ve Prosedürler Tablo 710-6. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri

101. Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C, Tarantino G, Vitale D, Bracale R, Finelli C, Genua M, Contaldo F, Sacchetti L. 2009. UCP1-3826 AG+ GG genotypes, adiponectin, and leptin/adiponectin ratio in severe obesity. *Journal of endocrinological investigation* 32: 525-9
102. Silva F, Ferreira E, Gonçalves R, Cavaco A. 2012. Obesidade Pediátrica: A Realidade de uma Consulta. *Acta Médica Portuguesa* 25
103. Cambuli VM, Incani M, Pilia S, Congiu T, Cavallo MG, Cossu E, Sentinelli F, Mariotti S, Loche S, Baroni MG. 2009. Oral glucose tolerance test in Italian overweight/obese children and adolescents results in a very high prevalence of impaired fasting glycaemia, but not of diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 25: 528-34
104. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Martínez-Jiménez MD, Valle M, Cañete R, Tojo R, Moreno LA. 2012. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. *Diabetes care* 35: 2373-6
105. Ng H, Young J, Huen K, Chan L. 2014. Acanthosis nigricans in obese Chinese children. *Hong Kong Med J* 20: 290-6
106. Zengin Ş. 2016. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2012-2014 yılları arasında başvuran obez çocukların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce*
107. Özkan EA, Khosroshahi HE, Serin Hİ, Özdemir ZT, Kılıç M, Ekim M, Geçit UA, Domur E. 2015. The evaluation of carotid intima-media thickness and mean platelet volume values and correlation with cardiac functions in obese children. *International journal of clinical and experimental medicine* 8: 22557
108. Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Phonrat B, Tribunyatkul S, Viroonudomphol D, Supawan V, Jintaridhi P, Lertchavanakul A, Vudhivai N, Schelp FP. 2000. Leptin concentration in relation to body mass index (BMI) and hematological measurements in Thai obese and overweight subjects. *Hemoglobin (g/dl)* 10: 100
109. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. 2005. The mean platelet volume in patients with obesity. *International journal of clinical practice* 59: 981-2
110. Arslan N, Makay B, Hızlı Ş, Koçyiğit A, Demircioğlu F, Tuncel AS, Çakmakçı H. 2013. Assessment of atherosclerosis in obese adolescents: positive correlation of mean platelet volume and carotid intima media thickness. *Journal of paediatrics and child health* 49: 963-8

111. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. 1996. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Current Biology* 6: 1170-80
112. Ozhan H, Aydin M, Yazici M, Yazgan O, Basar C, Gungor A, Onder E. 2010. Mean platelet volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets* 21: 29-32
113. Menghetti E, Strisciuglio P, Spagnolo A, Carletti M, Paciotti G, Muzzi G, Beltemacchi M, Concolino D, Strambi M, Rosano A. 2015. Hypertension and obesity in Italian school children: the role of diet, lifestyle and family history. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 25: 602-7
114. Simsolo RB, Romo MM, Rabinovich L, Bonanno M, Grunfeld B. 1999. Family history of essential hypertension versus obesity as risk factors for hypertension in adolescents. *American journal of hypertension* 12: 260-3
115. Bahillo-Curieses M, Hermoso-Lopez F, Martinez-Sopena M, Cobreros-Garcia P, García-Saseta P, Triguez-Garcia M, Marugán-Miguelsanz J. 2012. Prevalence of insulin resistance and impaired glucose tolerance in a sample of obese Spanish children and adolescents. *Endocrine* 41: 289-95
116. Sangun Ö, Dündar B, Köşker M, Pirgon Ö, Dündar N. 2011. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3: 70-6
117. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. 2004. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1196-9
118. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. 1985. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *Journal of Clinical Investigation* 76: 370
119. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. 2012. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 279-85
120. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition* 72: 690-3
121. Tao MF, Zhang Z, Ke YH, He JW, Fu WZ, Zhang CQ, Zhang ZL. 2013. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with insulin resistance and beta-cell function in a healthy Chinese female population. *Acta Pharmacol Sin* 34: 1070-4

122. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. 2004. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 79: 820-5
123. Huang C-Y, Chang H-H, Lu C-W, Tseng F-Y, Lee L-T, Huang K-C. 2015. Vitamin D status and risk of metabolic syndrome among non-diabetic young adults. *Clinical Nutrition* 34: 484-9
124. Yin X, Yan L, Lu Y, Jiang Q, Pu Y, Sun Q. 2016. Correction of hypovitaminosis D does not improve the metabolic syndrome risk profile in a Chinese population: a randomized controlled trial for 1 year. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 25: 71-7
125. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. 2009. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics* 280: 559-63
126. Kumar AN, Naidu JN, Satyanarayana U, Anitha M, Ramalingam K. 2015. Association of insulin resistance and serum 25-OH vitamin-D in Indian women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research* 2: 22-6
127. Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. 2011. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *Journal of obesity* 2011
128. Nsiah-Kumi PA, Erickson JM, Beals JL, Ogle EA, Whiting M, Brushbreaker C, Borgeson CD, Qiu F, Yu F, Larsen JL. 2012. Vitamin D insufficiency is associated with diabetes risk in Native American children. *Clinical pediatrics* 51: 146-53
129. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. 2013. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care* 36: 1422-8
130. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. 2011. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition* 94: 486-94
131. Mauricio D. 2015. *Molecular Nutrition and Diabetes: A Volume in the Molecular Nutrition Series*: Academic Press
132. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. 2002. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Cell biochemistry and function* 20: 227-32

133. Calle C, Maestro B, Garcia-Arencibia M. 2008. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Mol Biol* 9: 65
134. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. 2007. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine* 167: 1159-65
135. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. 2007. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 20: 817-23
136. Kuloğlu O, Gür M, Kalkan GY, Yıldray, Scedil D, Koyunsever NY, Harbalıoğlu H, Türkoğlu C, Akyol S, Elbasan Z, Acele A. 2013. Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with arterial stiffness, left ventricle hypertrophy, and inflammation in newly diagnosed hypertension. *Journal of Investigative Medicine* 61: 989-94
137. Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. 2007. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 103: 679-81
138. Düzce İl Çevre Durum Raporu RM, 2015, from http://www.csb.gov.tr/db/ced/eduardosya/duzce_icdr2011.pdf.
139. Düzce İl Çevre Durum Raporu RA, 2015, from http://www.csb.gov.tr/db/ced/eduardosya/duzce_icdr2013.pdf
140. Brasileiro R, Escrivão M, Taddei J, D Almeida V, Ancona-Lopez F, Carvalhaes J. 2005. Plasma total homocysteine in Brazilian overweight and non-overweight adolescents: a case-control study. *Nutrición Hospitalaria* 20: 313
141. Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Tongboonchoo C, Vudhivai N, Changbumrung S, Tungtrongchitr A, Phonrat B, Viroonudomphol D, Pooudong S, Schelp FP. 2003. Serum homocysteine, B12 and folic acid concentration in Thai overweight and obese subjects. *International journal for vitamin and nutrition research* 73: 8-14
142. Reitman A, Friedrich I, Ben-Amotz A, Levy Y. 2002. Low plasma antioxidants and normal plasma B vitamins and homocysteine in patients with severe obesity. *IMAJ-RAMAT GAN*- 4: 590-3

143. MacFarlane AJ, Greene-Finestone LS, Shi Y. 2011. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey. *The American journal of clinical nutrition* 94: 1079-87
144. Guven A, Inanc F, Kilinc M, Ekerbicer H. 2005. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels in Turkish patients with metabolic syndrome. *Heart and vessels* 20: 290-5
145. Ho M, Halim JH, Gow ML, El-Haddad N, Marzulli T, Baur LA, Cowell CT, Garnett SP. 2014. Vitamin B12 in Obese Adolescents with Clinical Features of Insulin Resistance. *Nutrients* 6: 5611-8



8. EKLER

8.1. Ek 1 Anket Formu

Adı-Soyadı : Gestasyon Haftası:
Yaşı: Doğum Baş Çevresi: (P)
TC Kimlik No: Doğum Kilosu: (P)
Anne Eğitim Düzeyi: Doğum Boyu: (P)
Mesleği:
Baba eğitim düzeyi: Babanın Mesleği:
Telefonu: Evin Aylık Toplam Gelir:
Ek Hastalık:

Kullandığı İlaç:

Anne Gebelikte multivitamin kullandı mı ?

Günlük Hayat

Apartman dairesi/ Müstakil daire

Hayvancılıkla uğraşılıyor mu/ Tarlada çalışıyor mu ?

Eviniz güneş görüyor mu?

Çocuğunuz günde kaç dakika güneşe maruz kalıyor?

Çocuğunuz güneşe çıkarken koruyucu krem kullanıyor mu?

Çocuğunuza daha önce D vitamini eksikliği tanısı konuldu mu ?

Anne baş örtüsü kullanıyor mu?

İleal rezeksiyon / gastrektomi gibi cerrahi işlem geçirme öyküsü var mı?

Malabsorbsiyon var mı?

Parazitoz öyküsü var mı?

Uzun süreli H2 res blokörü /PPI kullanım öyküsü var mı ?

Daha önce B 12 vitamini eksikliği tanısı konuldu mu ?

Beslenme Durumu

Haftada kaç kez kırmızı et yiyorsunuz?

Haftada kaç yumurta yiyorsunuz?

Haftada kaç kez balık yiyorsunuz?

Haftada kaç kez baklagil yiyorsunuz?

Haftada kaç bardak süt içiyorsunuz?

Başka Çocuğunuz Varsa

Anemi öyküsü var mı?

D vitamini eksikliği tanısı konuldu mu?

Boy kısalığı var mı?

Ona hiç B 12 eksikliği tanısı konuldu mu ?

Aile Öyküsü :

1. Ailede şişmanlık var mı?

2. Ailede Hipertansiyon var mı?

3. Ailede tip2 DM var mı?

4. Ailede Tİp1 DM var mı?

5. Ailede kanser var mı?

6. Ailede inme var mı?

Fizik muayene bulgusu:

Vücut kitle indeksi:

Nabız:

Vücut ağırlığı: (p)

Sistolik/Diastolik Tansiyon:

Akantozis nigrikans:

Boy: (p)

Stria:

Bufalo hörgücü:

Ergenlik:

Adipomasti:

Ek gıdaya başlama süresi:

Bel çevresi:

Karnı çevresi:

Anne sütü alma süresi:

8.2. EK 2. ETİK KURUL



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düzce Bölgesi 5-17 Yaş Grubu Obez Çocuklarda Vitamin B12 ve Vitamin D Düzeyleri.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hakan UZUN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSAYIM İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz	Klinik Araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	23.02.2015		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düzce Bölgesi 5-17 Yaş Grubu Obez Çocuklarda Vitamin B12 ve Vitamin D Düzeyleri.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ					
	Belge Adı	Açıklama	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	6000			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/128	Tarih: 12.05.2015				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşımlar ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlhan MAVİOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Handan ANKARALI	Biyoistatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Uluk Taran Körşat KORKMAZ	Kalp Damar Cerrahisi	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet YAŞAR	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seyit ANKARALI	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mete ÇAĞLAR	Kadın Hastalıkları Doğum	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mahsine Zeynep YAVUZ	Farmakoloji	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mustafa Salih EROİ	Elektronik Mühendisi Biyomedikal Teknikeri	Düzce Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Sultan Ahmet DURDU	Sivil Eye	İş Adanı	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Şerife SÜLEK	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.