



**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN HASTALARIN
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE VİTAMİN B12 ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nurullah ASLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY**

**KARS
2017**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY'A şükran ve saygılarımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde çok emeği geçen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU'YA ve Yrd. Doç. Dr. Lütfiye Seçil DENİZ BALYEN'E teşekkürlerimi bir borç bilirim. Güleryüzü ile her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocam Prof. Dr. Gül GÜRSOY'A teşekkür ederim. Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli Yrd. Doç. Dr. Yavuz KARABAĞ'A teşekkür ederim. İhtisas sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıklar Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm sağlık personeli ve diğer personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Tanıştığım ilk günden bu güne her zaman bana destek olan sevgili eşime ve hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, buralara gelmemde çok büyük emeği olan sevgili aileme şükranlarımı sunarım.

Nurullah ASLAN

Kars-2017

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ÖNSÖZ..... | II |
| İÇİNDEKİLER..... | III |
| ÖZET..... | IV |
| ABSTRACT..... | V |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | VI |
| TABLolar LİSTESİ..... | VII |
| KISALTMALAR LİSTESİ..... | VIII |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. OBEZİTE | 3 |
| 2.1.1. Obezitenin Tanımı..... | 3 |
| 2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi..... | 4 |
| 2.1.3. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri | 5 |
| 2.1.3.1. Doğrudan Ölçüm Teknikleri..... | 6 |
| 2.1.3.2. Dolaylı Ölçüm Teknikleri..... | 9 |
| 2.1.4. Obezitenin Etiyolojisi..... | 12 |
| 2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları..... | 15 |
| 2.1.6. Obezitenin Tedavisi..... | 19 |
| 2.2. VİTAMİN B12..... | 21 |
| 2.2.1. Vitamin B12'nin Genel Özellikleri..... | 21 |
| 2.2.2. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması..... | 22 |
| 2.2.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri..... | 29 |
| 2.2.4. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik ve Laboratuvar Bulguları.... | 32 |
| 2.2.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı..... | 35 |
| 2.2.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Tedavisi..... | 37 |
| 3.GEREÇ ve YÖNTEM..... | 38 |
| 4.BULGULAR..... | 40 |
| 5.TARTIŞMA | 47 |
| 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 57 |
| KAYNAKLAR..... | 58 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 72 |

ÖZET

Vücut Kitle İndeksi İle Vitamin B12 Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Obezite tüm dünyada pandemi halini almış, etiolojisinde birçok etmenin rol oynadığı ciddi sağlık sorunlarına neden olan bir hastalıktır. Obezitenin değerlendirmesinde, antropometrik ölçüm tekniklerinden olan vücut kitle indeksi kullanımı pratik olması nedeniyle sıkça kullanılmaktadır. Vitamin B12 vücut için esansiyel olup, birçok metabolik hadisenin yapıtaşını oluşturmaktadır. Bizde çalışmamızda vücut kitle indeksi ile vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniklerine Ocak 2015- Mayıs 2016 tarihlerinde başvuran, ek bir hastalığı olmayan 18-67 yaş arası 168 kişi retrospektif olarak çalışmaya alındı. Bireyler vücut kitle indeksine göre; 18,50-24,99 olanlar Grup I, ≥ 25 - 29.99 olanlar Grup II, ≥ 30 olanlar Grup III çalışma gruplarına ayrıldı ve adlandırıldı. Grupların vücut kitle indeksi ile hemogram, bazı biyokimyasal parametreler, vitamin D düzeyi, vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 24 kullanılarak yapıldı. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan grupların Hemogram parametreleri, AST, ALT, Üre, Kreatinin değerlerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında serum glukoz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında serum Total Kolesterol, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol ve Trigliserit düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında serum D vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.750$). Vücut kitle indeksine göre gruplandırılan bireylerin serum vitamin B12 düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark ve korelasyon saptanmadı ($p=0,430$, $R=0,014$).

Sonuç: Çalışmaya alınan grupların VKİ ile vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı birliktelik saptamadık. Ancak bu verilerin daha geniş serilerle araştırılması gerekmektedir.

AnahtarKelimeler: Vücut Kitle İndeksi (VKİ), Vitamin B12 (Kobalamin)

ABSTRACT

The Evaluation Of Relation Between Vitamin B12 And Body Mass Index

Aim: Obesity has become a pandemic all around the world, etiology of obesity consists multiple factors and it causes serious health problems. Body mass index (BMI) as an anthropometric measurement technique is used frequently for evaluation of obesity. Vitamin B12 is an essential vitamin for the body and has roles at various metabolic events. At this study we aimed to evaluate the relation between body mass index and obesity.

Material and method: 168 patients between 18-67 years old who admitted to Kafkas University Medicine Faculty Internal Medicine Department between January 2015-May 2016 who did not have additional diseases had been taken to this study. Patients were classified as body mass index such as Group I: 18,50-24,99, Group II, $\geq 25-29.99$ and Group III ≥ 30 . BMI, hemogram, biochemistry, vitamin D levels and vitamin B12 levels are evaluated between these groups. SPSS 24 was used for statistical analysis and $P < 0,05$ are accepted as meaningful.

Results: There was no meaningful relation between hemogram, AST, ALT, urea, creatinine levels between three groups ($p > 0,05$). There was a statistically significant difference of glucose levels between groups ($p < 0,001$). There was a meaningful relation between total cholesterol, LDL, HDL and triglyceride ($p < 0,001$). Vitamin D levels were not statistically significant ($p = 0,750$). There was no statistically meaningful difference between BMI groups and vitamin B12 levels ($p = 0,430$, $R = 0,014$).

Conclusion: There was no statistically meaningful difference between BMI groups and vitamin B12 levels. We think that there is a need for wider studies.

Keywords: Body Mass Index (BMI), Vitamin B12 (Cobalamin)

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | Numara |
|--|---------------|
| Şekil 1. Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları | 16 |
| Şekil 2. Vitamin B12 Kimyasal Yapısı | 22 |
| Şekil 3. İnsanda Vitamin B 12 Transportu ve Emilimi | 25 |
| Şekil 4. Vitamin B12–Folik Asit Metabolizmalarının İlişkisi | 27 |
| Şekil 5. Vitamin B12'nin Koenzim Olarak Görev Aldığı Reaksiyonlar..... | 28 |
| Şekil 6. Vitamin B12 Eksikliği Şüphesi Olan Hastalarda Yaklaşım | 36 |
| Şekil 7. Grupların Bazı Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırması..... | 41 |
| Şekil 8. Grupların Serum Glukoz Düzeyleri Karşılaştırması | 42 |
| Şekil 9. Grupların Lipid parametrelerinin Karşılaştırması | 44 |
| Şekil 10. Grupların Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması | 45 |
| Şekil 11. Grupların Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Karşılaştırması | 46 |
| Şekil 12. VKİ ile Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Korelasyon Grafiği..... | 46 |

TABLolar LİSTESİ

| | Numara |
|--|---------------|
| Tablo 1. VKİ'ne göre DSÖ'nün Obezite Sınıflandırması | 10 |
| Tablo 2. Vitamin B12 Eksikliğinin Sebepleri | 29 |
| Tablo 3. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler | 33 |
| Tablo 4. Grupların Yaş, Boy, Ağırlık, VKİ'lerinin Karşılaştırması..... | 40 |
| Tablo 5. Grupların Bazı Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırması | 41 |
| Tablo 6. Grupların Bazı Biokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırması..... | 42 |
| Tablo 7. Grupların Lipid Parametrelerinin Karşılaştırması..... | 43 |
| Tablo 8. Grupların Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması..... | 44 |
| Tablo 9. Grupların Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Karşılaştırması | 45 |

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|---------------|---|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| BİA | Biyoelektriksel İmpedans Analizi |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| Ca | Kalsiyum |
| DEXA | Dual Enerji X ışını Absorbsiyometresi |
| DNA | Deoksiribonükleik Asit |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| GİS | Gastrointestinal Sistem |
| İF | İntrinsik Faktör |
| Hb | Hemoglobin |
| Hct | Hemotokrit |
| HoloTC | Holotranskobalamin |
| MGR | Magnetik Rezonans Görüntüleme |
| MMA | Metilmalonik Asit |
| MM-CoA | Metilmalonil Koenzim A |
| MS | Metiyonin Sentaz |
| NAYKH | Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination |
| OEH | Ortalama Eritrosit Hacmi |
| OEHA | Eritrositlerin İçerdiği Ortalama Hemoglobin Miktarı |

| | |
|-----------------------------|---|
| OEHC | Eritrosit Hemogloblin Konsantrasyon Yüzdesi |
| SAM | S-adenozilmetiyonin |
| SYA | Serbest Yağ Asidi |
| TC-II | Transkobalamin II |
| TH₄-Folat | Tetrahidrofolat |
| TNSA | Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması |
| TOHTA | Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması |
| TURDEP | Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması |
| VDR | Vitamin D Reseptörü |
| VKİ | Vücut Kütle İndeksi |
| 25(OH)2D3 | 25- Dihidroksivitamin D3 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer alan obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan, vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranının artması ile karakterize kronik bir hastalık olup, vücutta aşırı yağ depolanmasıyla ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur (1). Obezite, otokontrol eksikliğine bağlı basit bir yemek yeme problem değil, iştah regülasyonunu ve enerji metabolizmasını içine alan karmaşık bir hastalıktır (2).

Endüstriyel ve teknolojik ilerlemenin en üst düzeye ulaştığı günümüzde insanlarda daha sedanter bir yaşam tarzına ve düzensiz beslenmeye eğilim her geçen gün artmakta bunun neticesinde de obezite sıklığı artmaktadır (3). Obezite birçok sistemi etkilemekte ve istenmeyen sonuçlara neden olmaktadır. Endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi yanı sıra psikososyal durumda değişik oranlarda obeziteden etkilenmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalarda obezitenin malignite (kadında meme, over ve endometriyum, erkekte kolon ve prostat Ca), gut, inme ve depresyon gibi çeşitli hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir (4).

Dünya genelinde obezite sıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle obezitenin tedavisi, önlenmesi için her geçen gün yeni yaklaşımlar ve programlar geliştirilmektedir. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre 2008 yılında 1,4 milyar erişkinin fazla kilolu ($VKİ = 25,0-29,9$ (kg/m^2)), 500 milyon erişkinin ise obez ($VKİ \geq 30$ kg/m^2) olduğunu ortaya koymuştur. Bu rakamlar prevalans olarak ifade edildiğinde; 2008 yılı itibarı ile dünyada fazla kiloluluk prevalansı %35 ve obezite prevalansı ise %11 civarındadır. Türk erişkin toplumunda 1998'de yapılan TURDEP-I çalışmasında standardize obezite prevalansı %22,3 iken 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında %40 artarak %31,2'ye ulaştığı bulunmuştur. Buna göre son 12 yılda kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış olduğu

anlaşılmaktadır (5). Obezitenin değerlendirilmesinde birçok ölçüm yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar arasında klinik kullanımı pratik olan vücut kitle İndeksi (VKİ) ilk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tanımlanan bu yöntem günümüzde en sık kullanılan yöntemdir (6). Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla indirekt ölçüm tekniklerinden olan VKİ'nin korelasyonu oldukça iyidir (7).

Vitaminler genel olarak vücutta sentezi olamayan dışarıdan alınması gereken ve enzim tepkimelerinde bir yardımcı gibi rol oynayan bileşiklerdir. Vitamin B12, DNA (Deoksiribonükleik Asit) sentezinde önemli bir koenzim ve kofaktör olarak görev yapar ve normal hematopoezin sürdürülmesi ve sinir sisteminin devamlılığı için gereklidir (8). Vitamin B12 eksikliği olanların %90'dan fazlası ilk dönemde vitamin B12 eksikliğini klinik belirtilerini göstermemektedir (9). Vitamin B12 eksikliğini klasik bulgusu megaloblastik anemidir. Fakat son zamanda yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliği olan kişilerde, anemi ve makrositoz bulgusunun çoğu kez olmadığı bildirilmiştir (10). Vitamin B12'nin eksikliğinde klinik bulguları nadir görülmesine rağmen eksiklik geliştiğinde en sık olarak hematolojik, nöropsikiyatrik ve gastrointestinal belirti ve bulgular görülür. Ancak erken tanı ve tedavi ile bu komplikasyonlar geri döndürülebilinmektedir (11). Vitamin B12 eksikliğini tüm populasyon içinde gerçek yaygınlığının ne olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak görülme sıklığının yaş artışı ile arttığı bilinmektedir. Atmış yaş üzeri yaklaşık %10-15 sıklıkla görülmektedir (12,13).

Küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin etiolojisinin multifaktöriyel olduğu yapılan birçok çalışmada ıspatlanmıştır. Vitamin B12 düzeyinin düşüklüğü başta hücre DNA'sı olmak üzere bir çok sisteme olumsuz etki etmektedir. Bizde bu çalışmamızda vücut kitle indeksi ile serum vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer alan obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan, vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranının artması ile karakterize kronik bir hastalık olup, vücutta aşırı yağ depolanmasıyla ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur (1).

Bu nedenle sadece vücut ağırlığının artışı, obezite olarak değerlendirilmemeli, sağlığı bozacak ölçüde ve aşırı düzeyde yağ birikimi obezite olarak değerlendirilmelidir (14). Obezitenin oluşumundaki en temel mekanizma pozitif enerji dengesidir. Yani besinlerle alınan enerjinin fazla, harcanan enerjinin az olması sonucu vücutta biriken enerjinin yağ dokusu halinde depolanmasıdır. Endüstriyel ve teknolojik ilerlemenin en üst düzeye ulaştığı günümüzde, insanlar daha sedanter bir yaşam tarzına ve düzensiz beslenmeye eğilim her geçen gün artmakta bunun neticesinde de obezite sıklığı artmaktadır (3).

Yapısal olarak obeziteden bahsedilirken, vücudun diğer bölümlerine göre, yağ kitlesindeki artış olarak tanımı yapılmaktadır. Aynı yaş grubundaki kadınlar ve erkekler vücut bileşimi açısından değerlendirildiğinde, genellikle kadınlarda vücuttaki yağ ağırlığının, erkeklerden daha fazla olduğu görülmüştür. Genç erkeklerde vücut ağırlığının yaklaşık %15-18'ini, genç kadınlarda ise %20-25'ini yağ dokusu oluşturmakta, yaşla birlikte yağ oranı artmaktadır. Erişkin erkeklerde yağ miktarı toplam vücut ağırlığının % 25'ini, erişkin kadınlarda ise % 30'unu aşması durumunda obezite tanısı söz konusudur (15). Obezite hücre sayılarının ve ölçümlerinin artışına bağlı olarak gelişim ve değişim göstermektedir. Kilolu kişilerde adipoz hücre sayısı normal kişilerden %40 kadar daha fazla oluşabilmektedir. Yaşamın ilk yıllarından

ergenlik döneminin sonuna kadar hücre sayısında hızlı bir artış görülmektedir. Ergenlik sonrasında morbid obezite dışında oldukça durağanlık görülmektedir (16).

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite prevalansı gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada giderek artmaktadır. 1995 yılında tüm dünyada 200 milyon insan obez iken 2000 yılında bu sayı % 50 artarak 300 milyona ulaşmıştır (2,17). 2008 yılında 1,4 milyar erişkinin fazla kilolu, 500 milyon erişkinin ise obez olduğunu ortaya koymuştur. Bu rakamlar prevalans olarak ifade edildiğinde; 2008 yılı itibarı ile dünyada fazla kiloluluk prevalansı %35 ve obezite prevalansı ise %11 civarındadır. ABD’de yeni yapılan tahminler, nüfusun %30’unun obez olduğunu ve 2030 yılında pek çok eyalette obezite sıklığının %50’ye varacağını göstermektedir (5).

Türkiye’de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerinden aşağı kalmamaktadır. Türk erişkin toplumunda obezite prevalansı, özellikle kadınlarda %30 gibi kritik yüksek oranlara ulaşmıştır (5). 1997-98 yıllarında 15 ilde 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin (%55,3 kadın, %44,7 erkek) incelendiği TURDEP-I (Türkiye’de Diabetes Mellitus, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi) çalışmasında, obezite prevalansı kadınlarda %32,9, erkeklerde %13,2, genelde ise % 22,3 olarak saptanmıştır. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30’lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülmüştür. Obezite prevalansı kentsel alanda %23,8, kırsal alanda %19,6 olarak tespit edilmiştir. Ülke geneli değerlendirildiğinde Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde obezite sıklığının daha az olduğu görülmüştür (18). 2000 yılında yapılan TURDEP-II çalışması, aynı merkezlerde 26500 erişkinin katılımı ile yapılmış kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, TURDEP-I popülasyonunun yaş grubu ve cinsiyet dağılımlarına göre düzenlendiğinde, Türk erişkin toplumunda standardize obezite prevalansının %31,2’ye ulaştığı bulunmuştur. Buna göre son 12 yılda kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış olduğu anlaşılmaktadır (5,19). 20 yaş ve üzeri 23.888

kişinin incelendiği TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) çalışmasında, obezite prevalansı kadınlarda % 36.17, erkeklerde %21.56, genel toplumda % 25,2 olarak saptanmıştır (20). TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) çalışmasında 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığı; 2000 yılında obezite prevalansının kadınlarda %43, erkeklerde ise % 21.1 olduğu bildirilmiştir (21).

ABD'de yapılan NHANES III araştırmasında, 20 yaşın üzerindeki genel nüfusun %22,5' inin obez ve %54,9'unun fazla kilolu olduğunu saptanmıştır (2). ABD'de etnik gruplarda ve yaş gruplarında, farklı olmak üzere 1991 yılından 1999 yılına kadar obezite görülme sıklığı % 50–70 oranında artmıştır. Obezite prevalansı ile başı çeken ABD'de artışın bu hızla devam etmesi durumunda 2025 yılında prevalansın % 50 olması beklenmektedir (2). Obezite prevalansı, Avrupa'da ülkeler arasında farklılık göstermesine rağmen, Amerika ve Avustralya'da görülen obezite prevalansından daha düşüktür (22). İskandinav ülkelerinde ise obezite prevalansının erkeklerde % 10, kadınlarda %12 civarında olduğu belirtilmektedir (23,24). DSÖ'nün MONICA (Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) projesinde Avrupa birliği ülkelerindeki obezite prevalansları araştırılmış ve bu projeye katılan birçok ülkede 35–64 yaş arasındaki kadınlarda ve özellikle erkeklerde obezite prevalansının yaklaşık on yıl içinde hızla arttığı görülmüştür (23). Akdeniz ülkelerinde ise obezite görülme sıklığının ortalama % 6–15 arasında olduğu belirtilmektedir. Ancak; Malta ve Yunanistan'da prevalans bu ortalamaların çok üzerindedir. Ortadoğuda da obezite prevalansı yüksek olarak izlenmektedir (25).

2.1.3. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Obezite bireyin ağırlık, boy, cinsiyet ve ırksal özelliklere göre belirlenmiş olan ideal değerlerin üstünde olmasıdır. Obezite ölçüm yöntemleri, direkt ölçüm yöntemleri ve indirekt ölçüm yöntemleri olmak üzere iki ana başlık altında

gruplandırılmaktadır. İndirekt ölçüm yöntemleri (Antropometrik Ölçüm Yöntemleri) direkt yöntemlere göre daha kolay ve ekonomik olduğu için, obezitenin belirlenmesinde daha çok tercih edilmektedir. Antropometrik ölçümler klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kolaylıkla kullanılmaktadır ancak spesifik yağ depolarını hassas bir şekilde ölçüm kabiliyetinden yoksundur. Diğer yandan direkt ölçüm yöntemleri (BT ve MRG gibi) hayli hassastır ancak her yerde bulunmazlar, maliyetleri yüksektir (26).

2.1.3.1. Doğrudan Ölçüm Teknikleri

Bu gruptaki yöntemler klinikte ve deneysel araştırmalarda uygulanabilen yöntemleri içermekte, pratikte kullanımı zor olan tekniklerdir. Dansitometri, toplam vücut suyu hesabı, toplam vücut potasyum ölçümü, nötron aktivasyon analizi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), biyoelektriksel impedans, total vücut geçirgenliği, dual foton absorpsiyometre (DPA), dual X-ışını absorpsiyometre (DEXA) bu gruptadır (27,28).

Dansitometri: Vücut yağının hesaplanmasında altın standart olarak kabul edilir. Burada yağ dokusunun farklı yoğunluğu olduğu düşüncesi hareket noktasını oluşturur. Bu yöntemin yanılma derecesi vücut yağ miktarının %1'den daha düşüktür (29).

Total vücut suyu: Yağ dokusunu su içermemesi prensibine dayanan bir yöntemdir. İki kompartman esasına dayanan sistemlerdir. H^2 (döteryum), H^3 (tritium) veya O^{18} ile işaretli su içerildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülerek total vücut su miktarı bulunur. Yağsız doku kitlesi sabit bir şekilde ortalama %73,2 oranında su içerdiğinden, hesaplanan total vücut suyu 0.732 ile çarpılarak yağsız kitle miktarı bulunur. Daha sonra hastanın ağırlığından yağsız doku kitle miktarı çıkarılarak total yağ dokusu hesaplanmış olur (27,30).

Toplam Vücut Potasyum Ölçümü: Potasyum başlıca intrasellüler yerleşim gösteren bir katyondur ve depo halindeki trigliseritlerde bulunmaz. Vücuttaki doğal bir izotop olan total K^{40} miktarı ölçülür. Toplam hata miktarı % 5 kadardır. Bununla birlikte, pahalı bir yöntem olduğu için yaygın olarak kullanılmamaktadır (27).

Nötron Aktivasyon Analizi: Kadavra analizlerine en yakın sonuç veren yöntemdir. Protein, su, mineral ve yağdan oluşan dört kompartmanlı modellerde toplam vücut protein miktarı hesaplanır (31). Oldukça doğru sonuçlar vermesine rağmen sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir (27).

Ultrasonografi: Hem normal ağırlıklı hem de obez kişilerin değerlendirilmesinde olumlu sonuçlar vermektedir. Elde edilen sonuçlar deri kıvrım kalınlığı ile ilgili denklemlere eklenerek total vücut yağı da hesaplanabilir. Ultrasonografi ile ayrıca batın içindeki adipoz dokunun da değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (32).

Bilgisayarlı Tomografi: Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir (33). Kadavra çalışmalarında elde edilen sonuçlar ile benzer sonuçlar vermektedir (27). Lumber vertebra 3-4 ve 4-5 arasındaki tek bir görüntü bile noninvazif bir şekilde viseral yağ miktarını hesaplamak için yeterlidir. Bununla birlikte periton görüntülenmediği için retroperitoneal yağ ile intraperitoneal arasında ayırım yapamaz. BT (Bilgisayarlı Tomografi) nispeten pahalı bir yöntemdir ve hastaların bir miktar radyasyon almalarına neden olur (34). Bunun yanısıra femur ve pelvis gibi kortikal kemiklerin yoğun bulunduğu bölgelerde kemiklerden yansıyan ışınlar bazı artefaktlara neden olarak görüntüyü bozabilmektedir (35).

Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi: MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) incelemesinde yağ dokusu diğer daha yüksek su içeren yumuşak dokulara göre nispeten kısa relaksasyon zamanı göstermesi ile ayrılır (36). MRG batın yağ miktarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Tek bir görüntü bile batın yağ

miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir. BT'den avantajlı olarak radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir (37).

Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric İmpedans Analysis): Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve viseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu fenomen BİA (Bioelectric İmpedans Analysis) kullanımının temelinde yatan prensiptir. Tüm vücut ve bölgesel impedansdaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle doku suyu, sıvı ve ilişkili yağsız yumuşak dokuya göre ölçülen impedansı birbiriyle ilişkilendiren formüller geliştirilmiştir (38).

Total Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC): Elektromanyetik alanlarda yağ ve su komponentlerinin cevabı birbirinden farklılık göstermektedir (27). Yağsız dokunun elektrik enerjisini, yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır. İçinden 2,5-5 mHz alternatif radyo dalgası geçen uzun ve uniform bir sarmal bobinden ibarettir. İçi boşken ve hasta varken oluşan manyetik alan ölçülerek aralarındaki farktan yağsız doku miktarı hesaplanır (39).

Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometre: İlk başta kemik mineral içeriğinin ölçümü için tasarlanmış olsa da, dual enerji X ışını absorpsiyometri (DEXA) toplam ve bölgesel yağ kitlesi ve yağsız kitlenin in vivo değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. DEXA abdominal adipoziteyi ölçümlemek için de kullanılmaktadır. Abdominal bölge içinde, total abdominal yağın DEXA ölçümleri, hem siyahi ırkta hem de beyaz ırktan erkek ve kadınlarda, BT ile alınan ölçümlerle çok iyi korelasyon göstermektedir (40). Bununla beraber, DEXA vücut bileşimini sadece iki boyutlu ölçebilmektedir. Dolayısıyla, subkütan yağı viseral yağdan ayırt edemez. Bundan dolayı, abdominal yağın DEXA ölçümleri ile BT ya da MRG ile ölçülmüş viseral yağ arasındaki ilişki total abdominal yağ ile olan ilişkiden daha zayıf olmaya meyillidir (40).

2.1.3.2. Dolaylı Ölçüm Teknikleri

Ağırlık, boy ve vücut çapları ile ilgili parametreler antropometri bilimini, deri kıvrım kalınlıkları ile ilgili ölçümler ise plikometri bilimini oluşturmaktadır (41). Gövde ve ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri daha çok yağ toplama biçimi hakkında bilgi vermekle beraber toplam vücut yağının hesaplanmasında da kullanılmaktadır (27).

Deri Kıvrımı Ölçümleri: İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triceps, supskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Denklemler ve nomogramlar, deri kıvrım kalınlığının vücut yağına çevrimi için kullanışlıdır. Bununla beraber bazı teknik zorluklar vardır. Bunlar kaliperler (çap pergeli) üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımının gösterdiği farklılıklardır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez. Tüm bu potansiyel zorluklara karşın deri kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (42,43).

Beden Kitle İndeksi (Quetelet indeksi): İlk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tanımlanan bu indeks günümüzde en sık kullanılan yöntemdir (6). Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir (7). Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir. VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine oranıdır. Yağlılığın basit yolla saptanmasında kullanılmakta olan VKİ yağlılığın indirekt iyi bir göstergesidir. $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$ formülüyle hesaplanır. Genel olarak VKİ'nin 30 kg/m^2 'in üzerinde olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (44). Hastaların VKİ'ne göre sınıflandırılması Tablo-1'de gösterilmiştir. Hazır VKİ cetvelleri mevcut olup kullanımının pratik olması bakımından günümüzde oldukça sık kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin kullanımında obezite dışında aşırı adale kitlesi bulunanlarda (örneğin sporcularda) yüksek VKİ değerleri ölçülebilir. Diğer yandan, yaş, cinsiyet,

ırk ve fiziksel aktivite biçimleri gibi sayısız faktörün bu ilişkiyi değiştirdiğini akılda tutulmalı ve buna göre değerlendirilmelidir (45). VKİ vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmetedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7-0.8 arasında değişmektedir (46).

Tablo 1. VKİ'ne göre DSÖ'nün Obezite Sınıflandırması (45).

| VKİ | DSÖ Sınıflandırması | Popüler Tanım |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| <18,5 | Düşük Kilolu | Zayıf |
| 18,5-24,99 | Normal | Normal |
| 25,0-29,99 | Preobezite | Hafif Şişman, Fazla Kilolu |
| 30,0-34,99 | 1.Derece Obezite | Şişman |
| 35,0-39,99 | 2.Derece Obezite | Aşırı Şişman |
| >40 | 3.Derece Obezite | Morbid Obezite |

VKİ'den vücut yağ miktarını belirleyen formüller mevcuttur (47). Bunlar:

$$\text{Vücut yağı \% (erkekler)} = [1.33 \times \text{VKİ (kg/m}^2\text{)}] + [0.236 \times \text{Yaş(yıl)}] - 20,2$$

$$\text{Vücut yağı \% (kadınlar)} = [1.21 \times \text{VKİ (kg/m}^2\text{)}] + [0.262 \times \text{Yaş(yıl)}] - 6,7$$

Şiddetli veya morbid obezite ile mortalite arasındaki ilişki kesindir, bununla beraber hafif ve orta derecede kiloluluk ile sağlık sorunları arasındaki ilişki tam olarak netlik kazanmamıştır (48).

Bel Çevresi, Kalça Çevresi, Bel-Kalça Oranı: Obezitenin komplikasyonları en iyi abdominal obezite ile ilişkilidir. Santral obeziteye android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obeziteye de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta

durumda en uzun horizontal çevredir (49). Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç), büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez (47). Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm risk artışını belirtmektedir. Hatta bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (50).

Kalça çevresi ölçümü ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınarak yapılmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (50). Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir. Bel-kalça oranı VKİ'den bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet nedenli mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). Bel-kalça oranı 0.72'nin üstündeki değerler anormaldir. Komplikasyon oranının artışı ise erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0,9'un üzerine çıkınca görülür. Örneğin diyabet için risk obez beyaz kadınlarda 3,7 kat artmışken, santral obez kadınlarda 10,3 kat artmıştır (52). Bazı çalışmalar derin abdominal yağlanmanın ciltaltı yağlanmadan daha anlamlı olduğunu göstermişse de her iki (derin ve ciltaltı) abdominal yağlanmanın insülin direnciyle ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır. Derin ve yüzeysel yağlanma BT ile ayırt edilebilir, fakat klinik olarak gereksizdir. Abdominal yağlanma ne kadar fazlaysa derin yağlanma da o kadar fazladır (53).

2.1.4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezitenin etiopatogenezi hakkında her geçen gün giderek daha fazla bilginin olmasına karşın henüz tam olarak anlaşılammıştır. Obezite, otokontrol eksikliğine bağlı basit bir yemek yeme problem değil, iştah regülasyonunu ve enerji metabolizmasını içine alan karmaşık bir hastalıktır (2). Temelinde genetik yatkınlık ile enerji dengesinin bozulmasını tetikleyen çeşitli çevresel faktörlerin yanı sıra psikolojik, hormonal ve metabolik bozukluklar ve farmakolojik etkenler obezitenin oluşumunda rol almaktadır (54). Obezitenin ortaya çıkması için enerji alımının, enerji harcanmasından fazla olması gerekir. Altta yatan başka bir hastalığın olmadığı bu tip obezite, ekzojen obezite olarak adlandırılır ve obezlerin çoğu bu gruba girmektedir. Ekzojen obezite etiyojisinde çeşitli faktörler etkilidir (55). Obezite gelişiminde başlıca risk faktörleri; fiziksel aktivitede azalma, yanlış beslenme alışkanlıkları, artan yaş, kadın olmak, doğum sayısı, evlilik, sigara ve alkol alımıdır. Obezitenin giderek epidemik halini almasının altında sedanter yaşam şekli nedeniyle aktivite azalması ve fastfood beslenme alışkanlıklarının artması ile birlikte fazla kalori alınması bulunmaktadır (54). Obezitenin ailesel olduğu yıllardır bilinmektedir. Kalıtımın % 35, modifiye edici genlerin de % 15 rol oynadığı düşünülürse geri kalan % 50 olguda çevresel faktörler ve yaşam tarzının etkili olduğu ortaya çıkmaktadır (56).

Endokrin Nedenler: Cushing sendromu beraberinde santral obeziteyi de oluşturmaktadır. Hiperinsülinizmi insülinoma vakalarında, bozulmuş metabolik etki sonucunda obezite oluşmaktadır. Obezite durumunda açlık plazma insülini artmış ve oral glukoza karşı aşırı insülin yanıtı oluşmaktadır. İnsülin reseptörü ve post reseptör kademelerdeki hasar sonucunda insülin duyarlılığı da azalmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin direncinde insülin duyarlı subkutan adipozitetlerde lipoliz inhibe olmakta ve visseral adipozitetlerden kaynaklanan serbest yağ asidinin (SYA) seviyesi artmaktadır. Portal SYA artışı ile birlikte karaciğere aşırı SYA gelmesi insülin direncini daha da arttırmaktadır. İnsülin rezistansında adipozitetlerdeki lipolizin inhibisyonu ile obezite meydana gelmektedir. Hipotiroidizmi hastalarda katabolizma azalmıştır. Ayrıca Klinefelter, Turner sendromları ve erkek hipogonadizmi ile birlikte de obezite

görülebilmektedir (54,56). Obezite ile periferde glukokortikoid reseptörleri artmıştır, kortizol, insülinin adipoz hücrelerdeki antilipolitik etkisini inhibe etmektedir. Adrenokortikal fonksiyonlardaki hızlanma ve periferik klirens artışı adrenal androjen yapımının artışı ile sonuçlanırken, aynı zamanda özellikle abdominal visseral adipozite de arttırmaktadır. Kadınlarda estradiol, androjen reseptör yoğunluğunu azaltıp adipozitleri androjenlerin etkisinden korurken, postmenapozal dönemde bu etkinin ortadan kalkmasıyla santral obezite oluşmaktadır. Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda abdominal bölgede yağ depolanması olmaktadır (54,57).

Nörolojik Nedenler: Hipotalamustaki iştah ile ilgili merkezlerin tümör, travma veya inflamasyon ile etkilenmesiyle yemek yeme alışkanlığının değişmesi sonucu obezite oluşmaktadır. Obezite, enerji dengesinin bozulması ile oluşmaktadır. Enerji alımı, iştah ve doyma hissini düzenleyen hipotalamik merkezler tarafından kontrol edilmektedir, bu mekanizma çeşitli hormon, faktör ve nörotransmitterler ile etkilenmekte, sonuçta besin alımı stimüle ya da inhibe edilmektedir. Norepinefrin, serotonin ve histamin gibi hormonlar da beslenme davranışlarını etkilemektedir. Serotonin besin alımını azaltırken norepinefrin alfa reseptörler ile besin alımını artırır, beta reseptörler aracılığı ile besin alımını azaltır. Histamin ise besin alımını azaltıcı etki gösterir (54,57). Son yıllarda, adipoz dokuda üretilip salınan leptin adlı bir polipeptidin obeziteye neden olması üzerinde önemle durulmaktadır. Leptinin hipotalamik Nöropeptid Y (NPY) aracılığı ile besin alımını etkilediği düşünülmektedir. NPY iştahı arttırmakta birlikte esmer yağ hücrelerinde termojenezi azaltmaktadır. Leptin ise NPY salınımını azaltarak iştahın azalması sonucu enerji alımının azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca, leptinin hipotalamustan melanosit stimüle edici hormon sekresyonunu artırarak iştahı azalttığı, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak termojenezi arttırmaktadır. Leptin beyaz adipoz hücrelerde sentezlenmekte, serum leptin seviyesi gece yarısı en yüksek düzeyde, açlık anında ise düşmektedir (54,57). Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur, leptin üretimi, sadece yağ dokusu miktarına değil aynı zamanda metabolik hormonlar, farmakolojik ajanlar, vücudun enerji ihtiyacına da bağlıdır (58). Obez insanlarda, serum leptin konsantrasyonları vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre

5 kat yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin taşınmasında hasar olduğunu göstermektedir. Leptin obeziteden koruyucu etkisini enerji alımını azaltarak (iştahın azaltılarak daha az gıda alınması) ve enerji tüketimini artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir (59,60).

Genetik Nedenler: Obezitenin % 25–40 oranında kalıtsal olduğu gösterilmiştir. Enerji alımı, metabolizma hızı ve spontan fizik aktivitede de genetik geçişin etkisi bulunmaktadır (54). Obez anne ve babanın çocuklarında orta dereceli obezite riski 2-3 kat, yüksek obezite riski ise 8 kat arttığı belirtilmiştir (61). Aynı çevrede yaşayan ve benzer şekilde beslenenlerin vücut ağırlıklarındaki bireysel farklılıklar genetik yapıdan kaynaklanmaktadır. Bazı genlerde görülen varyasyonlar obeziteye genetik yatkınlık oluşturabilmekte, bu genetik yatkınlık ise enerji denkleminde enerji alımını ve/veya enerji harcanmasını etkilemektedir (62,63). Obezite ile ilgili genellikle poligenik olan en az 24 genetik loküs saptanmıştır. Ayrıca birçok genetik sendromun obezite ile seyrettiği bilinmektedir. Obezite ile görülen genetik sendromlar; Prader-Willi Sendromu, Laurence Moon Biedl Sendromu, Alström Hallgren Sendromu, Cohen Sendromu, Carpenter Sendromu, Biomond Sendromu, Schinzel Sendromu, Stein-Leventhal Sendromu, Albright'ın Herditer Osteodistrofisi, Fröhlich Sendromu (Adipozogenital Distrofi), Hiperostosis Frontalis Interna'dır (54).

Çevresel Nedenler: Günümüz şartlarında yüksek kalorili besinlere ulaşımın kolay olması, sedanter yaşam tarzında yaygın olması obezite oluşumu kolaylaştırmaktadır (64). Endüstrileşmiş ülkelerde obezite sıklığı eğitim ve gelir düzeyi düşük ülkelere göre yüksektir. Ayrıca evlilik sonrası dönemde obezite oranında artış gözlenmiştir (63).

Psikolojik Nedenler: Stres, anksiyete, depresyon gibi çeşitli psikiyatrik değişiklikler hipotalamik merkezleri etkileyerek beslenme alışkanlıklarını değiştirmekte ve obeziteye sebep olabilmektedir (54,58).

Davranışsal Nedenler: Genellikle obez bireyler nedeni ne olursa olsun fazla yemekte ve/veya kötü beslenmektedir. Yeme davranış bozuklukları da aşırı ve dengesiz beslenme ile birlikte obeziteye neden olur. Davranışsal nedenler arasında; atıştırma, gece yeme sendromu, fastfood beslenme (yağ içeri yüksek besinler), sosyal yiyicilik, binge yeme sendromu en sık rastlanılan yeme davranış bozukluklarıdır. Ayrıca birçok çalışma hem erkek, hem de kadınlarda sigara bırakılması sonucu kilo artışının gözlendiği desteklemektedir (63). Fiziksel hareketsizliğin obezite gelişiminde rolü büyüktür. Ağır işte çalışanlar arasında obez bireylerin az olmasına karşılık, oturarak iş yapan kişilerde obezitenin daha sık görülmesi, fiziksel hareketlerin enerji alımı ve vücut ağırlığı üzerindeki etkisini açıkça göstermektedir (63).

2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite birçok sistemi etkilemekte ve istenmeyen sonuçlara neden olmaktadır. Endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi yanı sıra psikososyal durumda değişik oranlarda obeziteden etkilenmektedir. DM, osteoartrit, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, kolelitiazis, malignite (kadında meme, over ve endometriyum, erkekte kolon ve prostat Ca), gut, inme ve depresyon başta olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. Ayrıca obezite gebelik sürecinde de hem çocuk hem de anne sağlığı açısından birçok risk oluşturmaktadır. Nöral tüp defekti sıklığı ve perinatal mortalitede artışa yol açtığı, annede hipertansiyon, toksemi, gestasyonel diyabet riskini arttırdığı bilinmektedir (4). Bu hastalıklar, yaşam kalitesini azaltan ve tedavi maliyetleri yüksek ciddi hastalıklardır. Bütün bu sebeplerden dolayı obezite asla irade zayıflığı ile oluşan vücuttaki şekil bozukluğu olarak kabul edilip geçirtilmemeli, bir hastalık olarak ele alınmalı ve sistematik bir şekilde tedavi edilmelidir (2).



Şekil 1. Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları (2)

Obezite ve Kardiyovasküler Sistem; Koroner kalp hastalığı ve miyokard enfarktüsü obezlerde normal kiloda olan kişilere göre daha fazla görülmektedir. Obezite dolaylı olarak vasküler yatağın direncini artırarak hipertansiyon prevalansını da artırmaktadır (65).

Obezite ve Solunum Sistemi; Üst solunum yolu, göğüs duvarı ve abdominal bölgede yağ depolanması, solunum sisteminin mekanik işlevini bozmaktadır. Obezite beraberinde solunum sisteminde primer alveoler hipoventilasyon, Pick-Wick sendromu, pulmoner fonksiyon bozuklukları, obstruktif uyku apnesi, horlama görülebilmektedir (66). Uykuda solunum bozukluğu ise basit horlamadan derin naktünel hipoventilasyon ve solunum yetmezliğine kadar birçok bozukluğa neden

olmaktadır. Obstruktif uyku apnesi, uyku esnasında üst hava yolunun tam ya da kısmi çökmesi, sekonder olarak hava akımında tekrarlayan azalma veya tamamen kesilme dönemleri ile karakterizedir. Daralmış üst solunum yolunun oluşturduğu direnç sıkıntılı solunumla sonuçlanmaktadır (67).

Obezite ve Endokrin Sistem; Obezite, insülin direncinin artmasına neden olarak tip 2 diyabete yatkınlığı artırmaktadır. Genetik yatkınlığın yanı sıra obezite de, tip 2 diyabet için ayrıca risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusunun stroma hücrelerinde östrojen üretimini arttırması, obez kadınlarda endometrium kanserinin etiolojisinde rol oynadığı bilinmektedir (68).

Obezite ve Kas- İskelet Sistemi; VKİ düzeyi arttıkça, zamanla kas ve iskelet sisteminde birçok mekanik bozukluğa yol açmaktadır. Osteoartrit, gut, sellulit, ayak ve diz deformiteleri gibi sorunlar en sık karşılaşılanlardır (66). Karın bölgesinde biriken yağ kütesine bağlı olarak karın kaslarının zayıflaması, omurga kavsinin bozulmasına, disklerin kaymasına ve bacaklarda oluşan deformiteleri içine alan tablolara yol açmaktadır. Eklemler üzerine binen ağırlığın artmasıyla ilerleyen yaşlarda eklemlerde dejenerasyon da oluşmaktadır (69).

Obezite ve Gastrointestinal Sistem; Yapılan araştırmalarda obezite ile birlikte safra taşı sıklığının arttığı gösterilmiştir. Hızlı kilo vermenin de artmış safra kesesi taşı riski oluşturduğu, bu durumun da artan hepatik kolesterol ve azalan safra asidi sekresyonu sonucu oluşan safra süpersaturasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (70). Karaciğer steatozu obezlerde en sık rastlanan bozukluklardan birisidir. Hepatositlerde trigliseridlerin depolanmasıyla gelişen yağlanma steatohepatite, fibrozise ve siroza da ilerleyebilmektedir (2). Obezite non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişiminde büyük oranda etkilidir. Obezlerde subkutan yağ dokusundan ziyade

visseral yağlardan mobilize olan serbest yağ asitlerinin portal ven ile karaciğere taşınması, adipositlerden sitokinlerin salınmasıyla insülin direncini arttırıp NAYKH gelişimine neden olmaktadır (71). Artan karın içi basıncının, hiatus hernisine ve özafajial reflüye sebep olabilecek önemli bir faktör olabileceğinin düşünülmesine rağmen zayıflamanın bu konudaki etkileri hakkında çelişkili raporlar mevcuttur (72).

Obezite ve Kanser; yapılan birçok araştırmada obezite ile malignite sıklığı arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Kadınlarda yağ dokusunun stroma hücrelerinde östrojen depolanmasını arttırması, endometrial ve meme kanser riskinin artmasına yol açmaktadır. Ayrıca meme, over, serviks ve safra kesesi kanseri riski de obezite ile artmıştır. Erkeklerde ise kolon, rektum, safra kesesi ve prostat kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (68,73). Son yıllarda bunlara ek olarak özafagus, karaciğer, pankreas, mide ve böbrek kanseri riskinde obezite nedenli artış raporlarda bildirilmiştir (73).

Obezite ve Gebelik; Obezite gebelikte, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) riskini arttırır. İnsülin salgılanma bozukluğu ile bir araya gelen artmış insülin direnci etkendir. Gestasyonel diyabet, gebelikteki metabolik stresle bağlantılı pankreatik beta hücre disfonksiyonu ile normal gliseminin sürdürülememesi olarak tanımlanabilir. Maternal obezitenin söz konusu olduğu gebeliklerde genel olarak GDM şeklinde ortaya çıkan diyabet prevalansı % 10,6 iken, zayıf kadınlarda bu sıklık % 2,8 olarak bulunmuştur (74). Obez gebeleri bekleyen diğer istenmeyen etkilerin başında preeklampsi gelmekte, bu kadınlarda hipertansiyon prevalansı % 5-66 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, obez gebelerde, üriner sistem enfeksiyonları üretrit, sistit ve piyelonefrit riskinin arttığı da bilinmektedir (75).

2.1.6. Obezitenin Tedavisi

Obezite, tedavisi var olan ancak bugüne kadar tedavide başarı düzeyinin düşük kaldığı kronik bir hastalıktır. Hayat boyu multidisipliner tedavi gereklidir. Kısa dönemde çözümü yoktur. Tedavi hastalığı kontrol altında tutar, ancak tedavi bırakılırsa obezite tekrarlar. Obezite tedavisi multidisipliner yaklaşım ile hem hekim hem de hasta için, sabırla yaklaşılması gereken uzun bir süreçtir. Tedavinin temelini eğitim, diyet, egzersiz ve davranış tedavisini içine alan yaşam tarzı değişikliği oluşturur.

Diyet Tedavisi: Diyet tedavisi obezite tedavisinin temel taşıdır. Diyetdeki kalori miktarı kadar diyetin içeriği de önemlidir. Diyetle kilo kaybının hızlı olan erken fazında 24-48 saat içerisinde glikojen depoları boşalır, belirgin sıvı kaybı olur. Protein kaynaklı glukoneogenez çok fazladır. Azalan vücut proteini ve vücut sıvıları ile beraber ilk haftanın sonunda kilo verme azalır. Bu dönemde metabolik hızda %15-20 azalma olur. Diyete devam edilmesi ile 7-10 gün sonra başlayan ikinci fazda vücuttaki yağ dokusunda azalmaya bağlı kilo kaybı olur. Çok düşük kalorili diyetler pratikte bugün kullanılmamaktadır (2).

Egzersiz Tedavisi: Fiziksel etkinliğin artırılması hem obezite tedavisinde hem de verilen kilonun muhafazasında çok önemlidir. Tek başına fiziksel aktivite artışının kilo vermeye katkısı kalori kısıtlamasına göre daha fazla değildir. Ancak fiziksel etkinliği arttırmanın kilo verme dışında da pek çok ilave yararı vardır. Visceral yağın azalması ve kas kitlesinin artması, insülin direncinin azalması, kan basıncının ve lipid profilinin düzelmesi bunlar arasında sayılabilir (5).

İlaç Tedavisi: Obez bireylerde ilaç tedavisine başlamadan önce obezite derecesi, metabolik ve hormonal tablo, visceral obezite durumu, obezite ilişkili hastalık varlığı ile eşlik eden hastalık durumu değerlendirilmelidir. İlaç tedavisi egzersiz ve diyetle birlikte kombine edilmelidir. İlaç tedavisine bireyin VKİ ≥ 30 kg/m² ise, metabolik bir bozukluğu da varsa veya iki risk faktörü varlığıyla beraber VKİ ≥ 27 kg/m² ise karar verilmelidir (76). Orlistat, metformin, sibutramin, fentermin, fluoksetin, bupropion, fentermin/topiramet kombinasyonu, lorcaserin obezite tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Cetilistat, bupropion/naltrexone kombinasyonu, salsalate, tensofesine ise henüz onay almamış ve üzerinde yapılan çalışmaların devam ettiği obezite tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaçlardır (77).

Cerrahi Tedavi: Cerrahi tedaviye aday obez hastaların seçiminde diyet ve ilaç tedavisine rağmen en az bir yıl boyunca kilo vermemesi, obeziteye neden olabilecek bir hormonal aksaklık bulunmaması ve obezitenin en az 3 yıldır mevcut olması gerekmektedir. 18-60 yaş arasında, VKİ >40 kg/m² veya VKİ 30-40 kg/m² olup beraberinde eşlik eden bir hastalık (DM, HT, osteoartrit ve uyku apne sendromu gibi) var olması durumunda cerrahi tedavi önerilmelidir (76). Liposuction gibi bölgesel yağ alma cerrahi uygulamalarının obezite tedavisinde yeri yoktur (78).

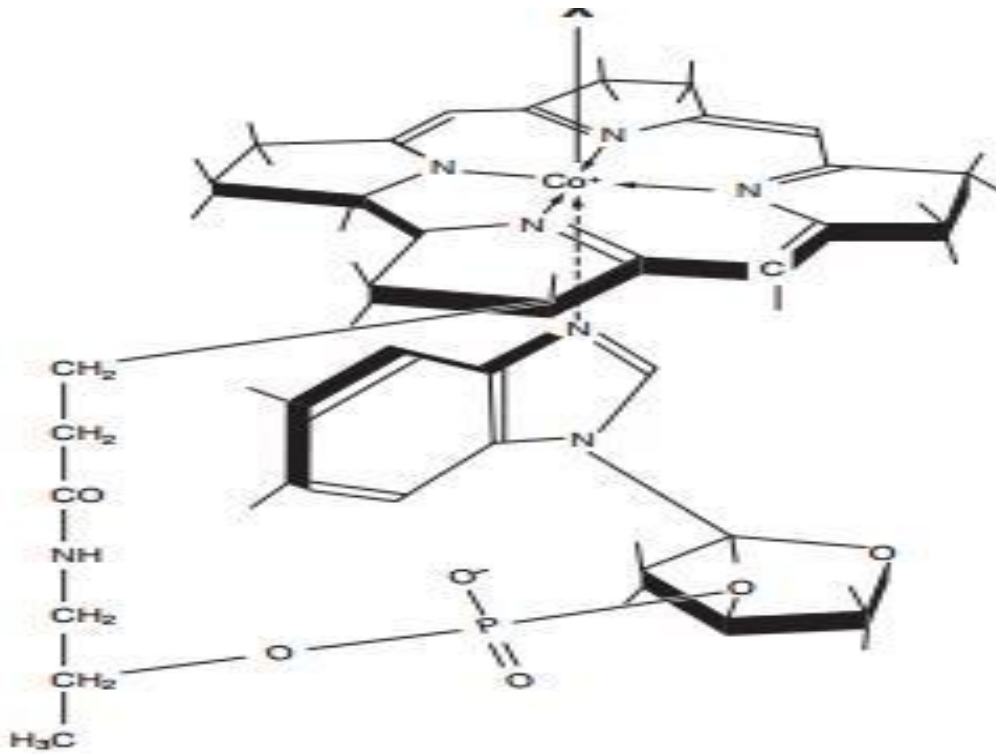
Alternatif Tedavi Yöntemleri: Akupunktur etkinliği çok tartışmalı sonuçlar vermiştir. Büyük ölçekli çalışmalarda vücut ağırlığına uzun dönemde kalıcı etkileri gösterilememiştir. Hipnoz ile tedavi yönteminde de yapılan bir dizi meta-analiz sonuçlarının tartışmalı olduğunu göstermiştir (5).

2.2. ViTAMiN B12

2.2.1. Vitamin B12'nin Genel Özellikleri

Vitamin B12, DNA sentezinde önemli bir koenzim ve kofaktör olarak görev yapar ve normal hematopoezin sürdürülmesi ve sinir sisteminin devamlılığı için gereklidir (8). Vitamin B12 suda çözünen sekiz adet B grubu vitamininden birisi olup ayrıca yapısında metal atomu ihtiva eden tek vitamindir (79). Vitamin B12 jenerik ismini taşıyan bileşik kobalt atomu içermesinden dolayı kimyasal olarak kobalamin veya korrinoidler olarak sınıflandırılırlar (80,81).

Vitamin B12 merkezinde yer alan kobalt atomunu çevreleyen tetrapirrol (A,B,C,D) halkalarından ve kobalt atomuna bağlı yan zincirlerden oluşmuştur (82). Kobalt ve diğer yan zincirler olmadan kobalamin tetrapirrol halkasına korrin halkası adı verilir. Kobalt, korrin halka sistemiyle yapıya bağlanmıştır. Bu yapı Hem'de bulunan porfirin halkasına benzer (83,84). Fakat korrin yapısında, dört pirol halkasından iki tanesi (A ve D) arasında metilen köprüsü yerine doğrudan doğruya birbirlerine bağlı olmasıyla Hem'den farklılık gösterir (85). Korrin halkasının beta ligantında bulunan kobalta değişik R gruplarının bağlanmasıyla çeşitli vitamin B12 formları oluşmaktadır. Metil (-CH₃) grubu bağlanırsa metilkobalamin, 5'deoksiadenozin grubu bağlanırsa deoksiadenozilkobalamin, hidroksil (-OH-) grubu bağlanırsa hidroskobalamin, su (-H₂O) bağlanırsa aquakobalamin, glutatyonil (-GS) grubu bağlanırsa glutatyonilkobalamin, siyanid (-CN) grubu bağlanırsa siyanokobalamin olarak adlandırılırlar (Şekil2)(85). Kimyasal olarak B12 vitamini terimi siyanokobalaminin yerine kullanılmaktadır. Farmakolojik bir terim olarak insanlarda aktif olan tüm kobamidler B12 vitamini olarak adlandırılır. Hematolojik bir terim olarak da kobalamin ve B12 vitamini birbirlerinin yerine kullanılabilir (8).



Şekil 2. Vitamin B12 Kimyasal Yapısı (86)

Siyanokobalamin, hidrosikobalamin, glutatyonilkobalamin biyolojik olarak aktif olan metilkobalamin ve adenzilkobalamin için prekürsör görevi görürler (84). Bu aktif koenzimler metabolik reaksiyonlara katılırlar. Siyanokobalamin bu grupta bulunan bileşikler içinde en dayanıklı formdur ve genellikle ticari olarak satılan vitamin B12 preparatları da bu bileşiği içermektedir (87). Plazmada en fazla olarak metilkobalamin bulunurken (%60-80) dokularda ise en yoğun olarak 5'deoksiadenozil kobalamin bulunmaktadır (88).

2.2.2. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması

İnsanlar vitamin B12'nin denova sentezine sahip değildirler. Yalnızca bazı bakteriler ve küf mantarları tarafından vitamin B12 sentezi yapılabilmektedir (87). Kolonda bulunan bakteriler tarafından da sentez edilirse de burada üretilen B12 vitamini hem emilim alanının distalinde gerçekleşmesi hem de yetersiz miktarda sentezlenmesi nedeniyle vücudun

ihtiyaç duyduğu miktarları karşılayamamaktadır (83). Bu nedenle insanlar vitamin B12 prekürsörlerini gıdalarla almak zorundadırlar. Hayvansal proteinlerle yakından ilişkili olan B12 vitaminin önemli besin kaynakları arasında et ürünlerinden özellikle karaciğer, böbrek, beyin ve kas, deniz ürünleri, süt, süt ürünleri ve yumurta bulunmaktadır. Bitkiler ise vitamin B12 kaynağı değildirler (8,87).

Ortalama bir diyetin vitamin B12 içeriği 1-15µg /gün olmakla birlikte DSÖ birçok ülkede günlük vitamin B12 alımının 1µg'ın altında olduğunu tespit etmiştir ve normal erişkinlerin 2,4µg /gün vitamin B12 almasını önermektedir (89). Ayrıca emziren ve hamile bayanların fazladan 0,4-0,5µg/gün, süt çocuğunun ise fazladan 0.1µg /gün almasını önermektedir. Gebelik sırasında kobalamin seviyeleri belirgin düşer ve doğum sonrası tekrar yükselir (90).

Vitamin B12 emiliminde aktif ve pasif olmak üzere iki mekanizma vardır. Vitamin B12 ince barsaklara fizyolojik dozlardan daha yüksek seviyelere (500 µg/gün) ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif emilim gerçekleşir. Yaklaşık olarak oral alımın %1 kadarı bu yolla gerçekleşebilmektedir (88).

Aktif mekanizma ise kısaca beş basamakta gerçekleşir;

- 1.Kobalaminin gıdadan ayrılması
- 2.Kobalofilinlere bağlanma
- 3.Üst sindirim sisteminde kobalofilinlerin pankreas enzimlerince sindirilmesi ve intrinsik faktöre (İF) bağlanma
- 4.B12-İF birleşiminin ince bağırsakta tutamaklara bağlanması ve B12-İF birleşiminin endositoz ile hücre içine alınması
- 5.Transkobalamin II'ye (TCII) bağlı vitamin B12' nin portal dolaşımına ana depo bölgesi olan karaciğere taşınması.

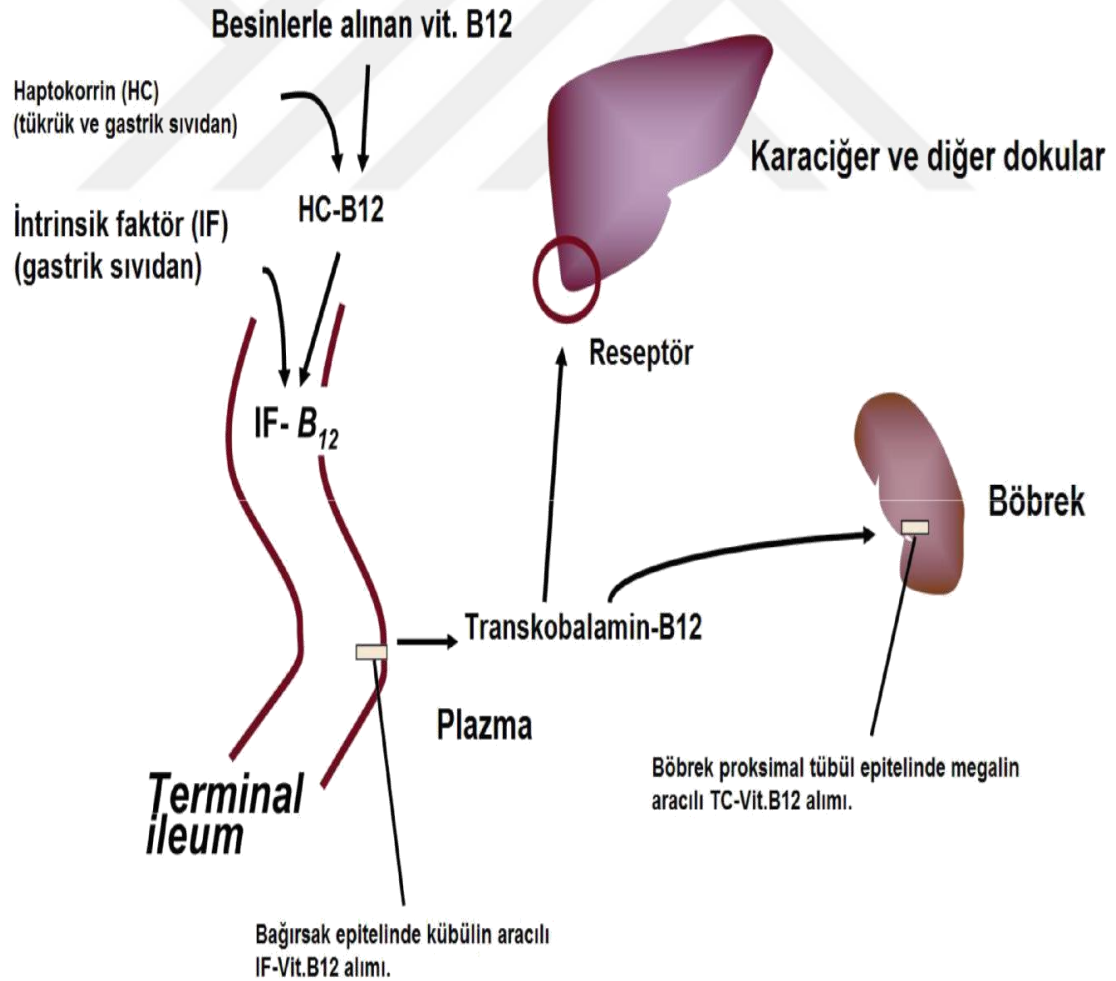
Vitamin B12'nin majör emilim yolu hayvansal gıdalarda bulunan vitamin B12'nin proteinlere bağlı olarak mideye alınması ile başlar. Midedeki hidroklorik asit ve bir proteolitik enzim olan pepsin ile proteine bağlı olan vitamin B12, protein kısmından ayrılarak midede serbest hale geçer (91). Serbest haldeki vitamin B12'nin büyük bir kısmı, tükürük bezi ve midenin parietal hücrelerinden salgılanan kobalofiline diğer adıyla R-proteinlerine bağlanır ve geriye kalan az miktar ise IF'e bağlanır (83). R proteini, glikoprotein yapısındadır ve tükürük, süt, mide sıvısı ve safra gibi sekresyonlarda, fagositlerde ve plazmada bulunur. R proteini kendisine bağlı olan B12 vitamininin intestinal bakteriler tarafından kullanımını engelleyerek aynı zamanda immün sistem savunmasında da rol oynarlar. Duedonumda, R proteinine bağlı diyet kaynaklı kobalamine, safradan salınan kobalamin-R protein kompleksi de katılır (92).

Kobalamin pankreatik proteazların yardımıyla intestinal lümende serbest hale gelir. Serbest haldeki kobalamin, pankreatik sıvıda bulunan bikarbonatın pH değerini değiştirmesinin de etkisiyle IF'e bağlanır. Duodenal pH'da IF, R proteininden daha yüksek bir afinite ile vitamin B12 bağlar. Bu yüzden pankreatik sıvıdaki bikarbonat seviyesini etkileyen durumlar, vitamin B12 eksikliğinin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (83). Vitamin B12-IF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. IF'den başka maddeler de B12 vitaminini bağlayabilir fakat hiçbiri intestinal duvara götürecek taşıma işlevini yapamaz (83).

Vitamin B12-IF kompleksi ileumun distal 80 cm'lik kısmına kadar parçalanmadan gelir. Distal ileuma geldiğinde ise vitamin B12 mukoza epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan kubilin adı verilen 460 kDa'luk spesifik reseptörüne bağlanır (93). IF-vitamin B12 kompleksinin kubilin reseptörüne bağlanabilmesi için ortamda Ca^{+2} iyonu olması ve pH'nın 5,5-7,5 arasında olması gerekmektedir (94). Vitamin B12, IF-vitamin B12 kompleksinden reseptozom adı verilen asidik veziküllerde ayrılarak TC-II (Transkobalamin-II)'ye bağlanır. IF ise lizozomlar

tarafından parçalanır (95). TCII-vitamin B12 kompleksi dolaşıma salınır. Reseptör aracılığıyla gerçekleşen endositoz, TCII-vitamin B12 kompleksi özellikle karaciğer, kemik iliği ve diğer dokuların plazma membranında bulunan TC-II reseptörleri tarafından hücre içine alınır (92). TC-II reseptörleri hem apo TC-II'ye hem de holo TCII'ye (B12-TC-II kompleksi) bağlanır, fakat reseptörün holo TC-II için ilişki sabiti (Ka) apo TC- II den 2 kat daha büyüktür. Hücre içine alınan TCII-vitamin B12 kompleksi lizozomlarda parçalanarak kobalamin serbest hale gelir (95).

Hepatosit reseptörlerinin kapasitesinden daha yüksek miktarlarda vitamin B12 alındığında böbrekler tarafından idrarla atılır. Yaklaşık 2 mg kadar olan vitamin B12 rezervi vücudun 2000 günlük ihtiyacını karşılamaya yetecek bir seviyedir. Bu nedenle vitamin B12'nin diyet kaynaklarında azalma veya emilim mekanizmasındaki bozulma ile gelişen vitamin B12 eksikliği en erken 5 yıl kadar sonra görülmektedir (96).

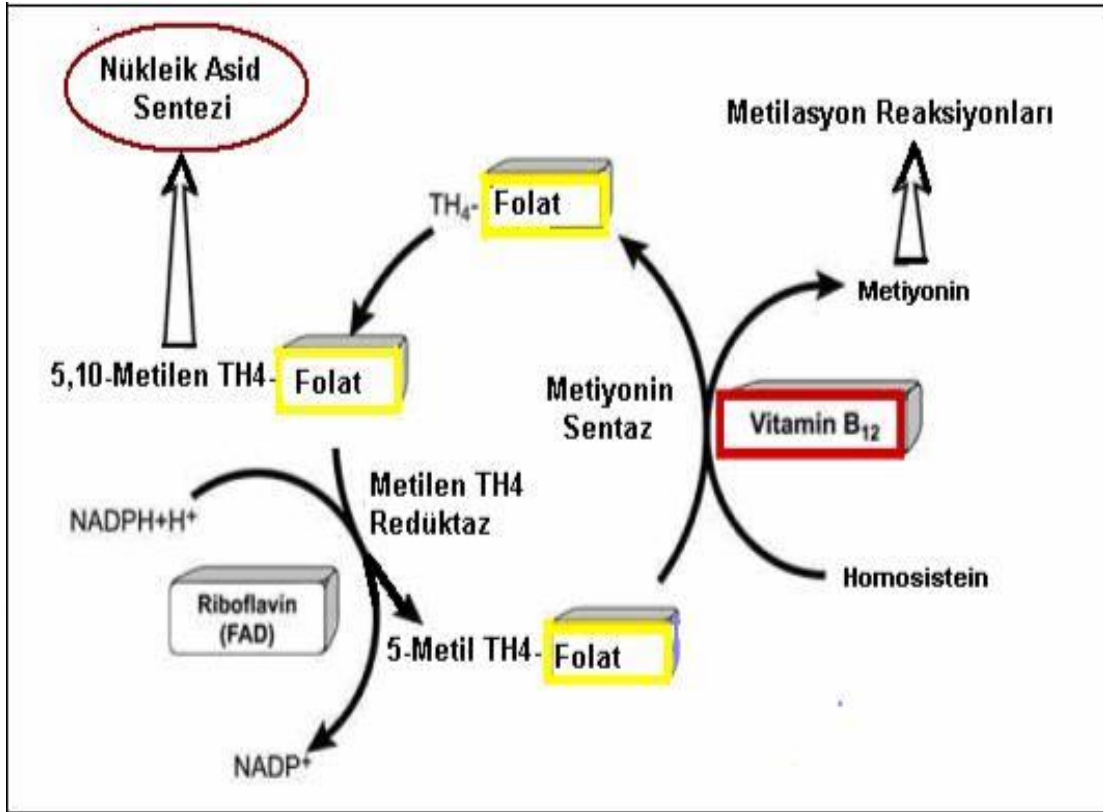


Şekil 3. İnsanda Vitamin B12 Transportu ve Emilimi (97).

Gıdalardaki vitamin B12'nin % 65-75 kadarı emilir. Vitamin B12'nin günde 1,4-9 µg'ı karaciğerden safraya geçerek barsaklara gönderilir ve 2/3'ü barsaklar tarafından tekrar geri emilir ve enterohepatik dolaşıma katılır. Safradaki vitamin B12'nin feçes ile atılımı yaklaşık 0,4 µg/gün'dür. Vitamin B12 enterohepatik dolaşımı IF'e bağlıdır. IF yokluğunda vitamin B12'nin tamamı feçesle atılır. Pernisiyoz anemili kişilerde vitamin B12 eksikliğinin gelişimi hızlıdır (1-3 yıl). Fekal vitamin B12'nin kaynağı; gıda ve safradan absorbe edilmemiş vitamin B12, dökülmüş hücreler, gastrik ve intestinal sekresyonlar ve intestinal bakteriler tarafından sentezlenen vitamin B12'dir (83).

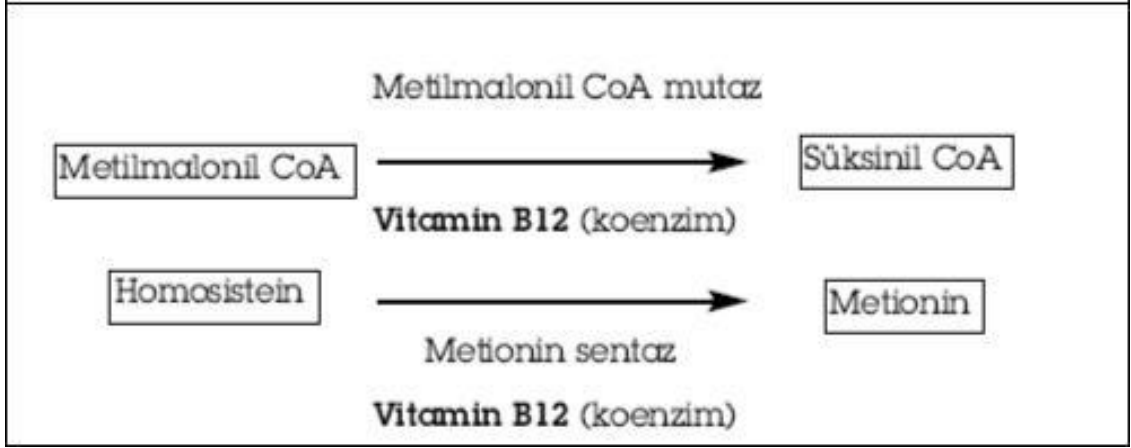
Farmakolojik yüksek doz alınmadığı sürece idrarla atılımı çok düşüktür. Diğer atılma yolları deri ve diğer vücut sekresyonlarıdır. İnsanda böbrek ve safra ile kayıp total vücut deposunun % 0,1-0,2'dir. Bu miktar günlük diyet ile karşılanmaktadır. Vitamin B12'nin işlevine bakıldığında; yapısında bulunan kobalt atomunun vücutta 3 farklı oksidasyon haline sahiptir. Bunlar kobaltın +1, +2 ve +3 değerlikli formlarıdır. Hem doğada bulunan hem de vitaminin ticari preparat şekillerinden biri olan siyanokobalaminde bulunan siyanid, kobalamin (Co³⁺) atomu ile kompleks yapar. Hidroksikobalaminin de ticari preparatları bulunmaktadır. Kobaltın +3 değerlikli formundan vücutta kullanılabilen koenzim formlarına dönüşmesi için gereken redüksiyon, NADH bağımlı redüktazlar tarafından gerçekleştirilir (83).

İnsanlarda kobalamin, metiyonin sentaz (MS) ve metilmalonil KoA mutaz (MM-CoA Mutaz) enzimleri için kofaktördür. Metilkobalamin, homosisteinin metiyonine çevrilmesinde aracılık eden metiyonin sentaz enzimi için gerekli olan kobalamin formudur. Bu enzim hem insanlarda hem de bakterilerde bulunur. Bakteriler ve insanlara ait olan enzimlerin aminoasit dizilerinde %55 benzerlik vardır ve kataliz mekanizmalarında da benzerlik bulunmaktadır (87).



Şekil 4. Vitamin B12–Folik Asit Metabolizmalarının İlişkisi (97)

Metilkobalamin, metiyonin oluşturmak üzere N-metil tetrahidrofolattan homosisteine metil grubu aktarılmasında ara ürün olarak görev yapar. Bu reaksiyon bozulacak olursa folat mekanizması da etkilenir. Vitamin B12 eksikliği olan kişilerde DNA sentez hataları ve megaloblastik yapılanma görülür. Kobalamin eksikliğinde metil transferi olmaz ve dolaşımdan alınan konjuge olmamış N5-metil tetrahidrofolattan, diğer tetrahidrofolat formlarına çevrilemez ve artmaya başlar (şekil 4). Kobalamin eksikliğinde normal veya yüksek serum folat düzeylerine rağmen, konjuge olan formun konjuge olmayana göre doku içinde belirgin olarak düşük olması folat tuzak hipotezi ile açıklanabilir. Bu, kobalamin eksikliği olan hastalarda yüksek doz folatın kısmi hematolojik remisyon oluşturmasını da açıklayabilir (97). Formik Asit ve S-adenozilmetiyonin (SAM) sentezi için de metiyonin gereklidir. Deoksiürüdidatın deoksitimidilata çevrilmesi gibi pürin sentezinde gerekli olan formik asit, aktif folat koenzimi üretiminde kullanılır. Kobalamin ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik değişiklikler deoksitimidilat üretimindeki eksikliğe bağlıdır (97).



Şekil 5. Vitamin B12'nin Koenzim Olarak Görev Aldığı Reaksiyonlar (98).

Homosisteinin metiyonine dönüşümünün bozulması, kobalamin eksikliğinde görülen nörolojik komplikasyonlardan kısmi olarak sorumludur. Bu reaksiyon sonucu oluşan metiyonin, miyelin sentezi için gerekli olan kolin ve kolin içeren fosfolipidlerin üretimi için gereklidir. Kobalamin eksikliği folat metabolizmasından bağımsız olarak da demiyelizasyona bağlı sinir sistemi hasarı ve nörolojik bulgulara neden olabilmektedir. Metiyonin eksikliğinin sonucu olarak S-adenozilmetiyonin açığı meydana gelir. SAM aynı zamanda bir metilen THF redüktaz inhibitörüdür. THF redüktaz inhibe edilemediğinden metil THF yapımı bu yolla da artmaktadır. SAM, miyelin içinde gerekli olabilen bazı transmetilasyon reaksiyonlarında da yer alır. Bu durum B12 vitamini eksikliğinde oluşan nöropatileri açıklamada ileri sürülen hipotezlerden birini açıklamaktadır. Nöronal metabolizmada SAM' ın da büyük önem taşıdığı düşünülmektedir (99).

Kobalaminin kofaktör olarak rol aldığı bir diğer reaksiyon ise metilmalonil KoA'nın süksinil KoA'ya dönüşümü olup bu reaksiyonda adenzilkobalamin kullanılır. Bakteri ve memeli sistemlerinde adenzilkobalamine bağımlı tek enzim metilmalonil KoA mutazdır (MM-KoA Mutaz). Adenzilkobalamin bağımlı metilmalonil KoA Mutaz mitokondriyal matrikste bulunur (şekil 5). Bu kofaktörün yokluğunda metilmalonil KoA ve prekürsörü olan propiyonil KoA'nın dokudaki düzeyleri belirgin olarak artar (87).

2.2.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Genel popülasyondaki B12 vitamini eksikliğinin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bununla birlikte B12 vitamin eksikliği yaygındır ve önemli bir halk sağlığı problemidir. Atmış yaş üstü vitamin B12 eksikliği yaklaşık %10-15 civarında olduğu düşünülmektedir (12,13). Birçok nedenden dolayı vitamin B12 eksikliği görülmektedir. Eksiklik nedenleri Tablo 2’ de gösterilmiştir (100).

Tablo 2. Vitamin B12 Eksikliğinin Sebepleri (100)

| | |
|---|---|
| Yetersiz Alım Kronik alkolizm Kronik Malnutrisyon Vejetaryan diyet | Yetersiz Emilim Atrofik gastrit Pernisyöz Anemi Gastrektomi, ileumun rezeksiyonu Çölyak Hastalığı, Tropikal Sprue Whipple sendromu Lenfoma, Liposarkom Crohn Hastalığı, Kronik Pankreatit |
| Defektif Transport Trankobalamin 2 eksikliği | Yetersiz Depolanma Karaciğer Yetersizliği |
| İlaç Etkileşimi Metformin Antibiyotikler Fenitoin Kolisin Para-aminosalisilik asit Kolestramin | Metabolik inaktivasyon Nitröz oksit C vitamini |
| Gıda-Kobalamin malabsorbsiyonu H2 reseptör kullanımı Proton pompa inhibitörleri | Biyolojik Yarışma Bakteri aşırı üreme sendromu Paraziter İnfestasyon |

Çoğunlukla mide-barsak hastalığı olmayan ve katı vejeteryan beslenmeyenlerde vitamin B12 eksikliği görülmez. Gerçek vejeteryanlar ve bunların infantil çağdaki çocukları hariç vitamin B12 eksikliği çoğunlukla emilim kusuru nedeniyle olur (101). Serum vitamin B12 düzeyi normal veya yüksek olduğu halde bazı durumlarda eksiklik bulguları olabilir; TC-I ve TC-II düzeyinin arttığı myeloproliferatif hastalıklar, lenfoma, karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar gibi durumlarda vitamin B12'nin hücreler için yararlı olmayan bu proteinlere bağlı fraksiyonu artar. Serum vitamin B12'nin seviyesinin düşük ölçülmesine rağmen eksikliğin olmadığı durumlar ise aşırı C vitamini alınması, folik asit yetersizliği ve multiple myelomadır (102).

Pernisiyöz Anemi: Paryetal hücrelerin otoimmün tahribatı ve gastrik mukozanın atrofisine bağlı intrensek faktörün yokluğu ile karakterizedir. Vitamin B12 eksikliğinin sık görülen sebeplerindendir. Yaşla doğru orantılı olarak sıklığı artar ve tepe noktaya 60 yaş dolayında ulaşır (101). Bunun dışında çocukluk döneminde midenin histolojik olarak normal olduğu ama intrensek faktör salgısının azaldığı veya olmadığı bazı kalıtsal durumlarda (Imerslund Grasbeck sendromu) vitamin B12 eksikliği oluşabilir (102). Pernisiyöz anemide proton pompasına karşı CD4-T hücre reaksiyonu söz konusudur. Paryetal hücreler, T hücreleri tarafından tahrip edilir ve immün yanıt aktive olur, bunun sonucunda interferon ve sitokinler salınır. Hastaların %90'unda gastrik proton pompasına karşı antiparyetal hücre antikoru, % 60'nda ise intrensek faktöre karşı anti-intrensek faktör antikoru oluşur. Pernisiyöz aneminin karakteristik bulgusu midenin antrumunun korunduğu, asit ve pepsin salgılanan kısmının etkilendiği atrofik gastrittir (103).

H. pylori: Vitamin B12 düzeyi ile antral H. pylori yükü arasında negatif ilişki bulunmuştur (104). H.pylorinin atrofik gastrit yapmadan da vitamin B12 eksikliği yaptığı saptanmıştır (105).

Yaşlanma ve atrofik gastrit: Vitamin B12 yetmezliğinin en önemli sebebi, pernisiyöz anemi ve gıda kobalamin malabsorbsiyonudur. Bu iki etyolojik faktörün prevalansı, yaşla artmakta ve her ikisi de genellikle kronik gastrit ile birliktelik

göstermektedir. Yaşlılarda malnütrüsyon ve absorpsiyon yetersizliğinden dolayı da vitamin B12 eksikliği gelişebilmektedir (106,107). Özellikle hayvansal besinlerde bulunan vitamin B12, gıdaların içindeki enzimlere sıkıca bağlıdır. Vitamin B12'nin besinlerden ayrılması, özellikle 70 yaş üzerinde ve proton pompa inhibitörü gibi gastrik asit salınımını baskılayan ilaçları kullananlarda bozulur (101).

Postgastrektomi: Mide mukozasının ciddi olarak hasarlandığı, total gastrektomi sonrası veya korozif ajanların mukozayı tahrip etmesi gibi durumlarda intrinsek faktör salgısı bozulacağı için vitamin B12 eksikliği görülebilir (101). Vitamin B12'nin besinlerden pepsin ve mide asiti vasıtası ile ayrıştırılmasındaki bozukluk sonucu eksiklik oluşmaktadır (107).

İleal anormallikler: Distal ileumun emilim kapasitesini etkileyen ileum rezeksiyonu, Crohn hastalığı, Whipple hastalığı, Gluten Enteropatisi ve tüberküloz gibi hastalıklar B12 vitamini eksikliğine sebep olabilir. Zollinger-Ellison sendromunda intestinal kanalda asit artışına bağlı olarak kobalaminin R bağlayıcı proteinden intrinsek faktöre transferi azalır. Aynı zamanda kobalamin intrinsek faktör kompleksinde ileal reseptörlere taşınması bozulur. Bu durum vitamin B12 eksikliğine neden olur. Kronik pankreatitte vitamin B12'nin R bağlayıcıdan ayrılıp, intrinsek faktörle birleşmesi azalır, neticesinde vitamin B12 emilimi engellenir (101).

Bakteriyel aşırı çoğalma ve parazitözler: Psödoobstrüksiyona yol açan diabetes mellitus, skleroderma, amiloidoz ve anatomik anormalliklere (striktürler, divertiküller, anastomozlar) bağlı intestinal staz ve vitamin B12 eksikliği gelişebilir. İnce barsakta aşırı bakteri çoğalması, vitamin B12'yi tüketerek; balık tenyası olan *Diphyllobothrium latum*, vitamin B12 ile rekabet ederek B12 eksikliğine neden olabilir (101).

İlaçlar: Proton Pompa İnhibitörleri, metformin, aspirin, kolestramin ve kolşisin çeşitli mekanizmalarla vitamin B12 eksikliği yapabilmektedir (101,108).

Kalıtsal bozukluklar: Konjenital TC-II eksikliği, infant ve erken çocukluk döneminde vitamin B12 eksikliği ile karakterizedir. Herediter TC-I eksikliği megaloblastik anemi olmadan vitamin B12 eksikliğinin nörolojik bulguları ile karakterizedir (101).

2.2.4. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Vitamin B12' nin DNA sentezinde ve nörolojik işlevlerde önemli rol üstlenmesi nedeni ile eksikliğinde hematolojik, nöropsikiyatrik ve gastrointestinal belirti ve bulgular görülür. Erken tanı ve tedavi ile bu komplikasyonlar geri döndürülebilir (11).

Vitamin B12 eksikliğinde görülen belirti ve bulgular şunlardır:

Hematolojik Bulgular: Vitamin B12 eksikliğinin hematolojik etkileri folat eksikliğindekilere benzer ve DNA sentezindeki bozulma sonucunda gelişir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı hematolojik bulguları, folat eksikliğine bağlı hematolojik bulgulardan ayırmak oldukça zordur. En sık başvuru nedeni anemi ile ilgili semptomlardır. Vitamin B12 eksikliğinde polimorfonükleer lökositlerin hipersegmentasyonu, makrositik ve hiperkromik eritrositler, Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH) artışı, Eritrositlerin İçerdiği Ortalama Hemoglobin Miktarı (OEHA) artışı, Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyon Yüzdesi (OEHC) artışı, alyuvar sayısında azalma, cildin soluklaşması, çabuk yorulma, hızlı soluk alma ve palpasyon bulguları gözlenir. Kemik iliği hücreleri etkilendiğinden nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Megaloblastik anemi vitamin B12 eksikliğinin klasik bulgusudur. Fakat yeni çalışmalarda vitamin B12 eksikliği olan kişilerde, anemi ve makrositoz bulgusunun çoğu kez olmadığı bildirilmiştir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı hematolojik komplikasyonlar, vitamin verilmesi ile tamamen düzelir. Uygun tedavi ile tüm hematolojik bozukluklar geri döndürülebilmektedir (10).

Tablo 3. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler (91)

| Vitamin B12 Eksikliğinin Majör Klinik Belirtileri | |
|--|---|
| Sistem | Bulgular |
| Hematolojik | Makrositoz Nötrofil Hipersegmentasyonu Megablastik Anemi, Medüller Megablastozis İzole Trombositopeni Nötropeni Pansitopeni Hemolitik Anemi Trombotik Mikroanjyopati |
| Nöropsikiyatrik | Spinal kordun kombine dejenerasyonu Polinöropati, Ataksi, Babinski fenomeni Kranial sinirleri etkileyen Serebellar sendromlar Optik Nörit, Optik Atrofi Üriner veya Fekal İnkontinans Demans, İnme ve Arterioskleroz Parkinson sendromları Depresyon |
| Gastrointestinal | Hunter dili, Sarılık Laktat Dehidrogenaz yüksekliği İndirekt Bilurubin yüksekliği Dirençli veya rekurren Mukokutanöz ülserler Karın ağrısı, Dispepsi, Bulantı, Kusma Diyare ve Bağırsak fonksiyonlarında değişiklikler |
| Kardiyovasküler | Anjina Venöz Tromboembolizm |
| Jinekolojik | Vajinal mukoza atrofisi Vajinal ve Üriner infeksiyonlar Hipoinfertilite ve Tekrarlayan düşükler |

Nöropsikiyatrik Bulgular: Vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen nörolojik belirtiler aneminin süresi ve derinliği ile ilişkisizdir ve ciddi anemisi olanlarda nörolojik belirtilerin ya hiç olmadığı ya da çok az olduğu gösterilmiştir. Nörolojik komplikasyonlar en endişe verici durumdur. Ayrıca ilerleyen olgularda tedaviden fayda görmeme riski de bulunmaktadır (8). Atmış yaşından büyük kimselerde sıkça nörolojik tablo ortaya çıkar (109). Yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliğinin, normal kemik iliği ve kan hücre değerlerine rağmen psikiyatrik bozukluk yapabileceği belirtilmiştir (110). Nöropsikiyatrik komplikasyonlar vitamin B12 eksikliği olan kişilerin %35'inde bulunur. Nörolojik semptomları bulunan hastaların %25-33'ünde tek klinik bulgu nöropatidir. Vitamin B12 eksikliği çoğunlukla periferik sinirleri ve daha sonra spinal kordu etkiler (111). Erken periferik nöropati döneminde el ve ayaklarda pareteziler oluşur ve bu en erken nörolojik belirtidir. Bunu güçsüzlük ve pozisyon duyusu bozukluğu izler. Duruş bozuklukları ortaya çıkabilir (8). Reflekslerde azalma veya artma özellikle Romberg ve Babinski belirtileri pozitif olabilir ve kas güçsüzlüğü saptanabilir. Arka kordon tutulumu vibrasyon his kusuruna yol açar. Yan kordon tutulumuna bağlı olarak da spastisite, reflekslerde hiperaktivite ve ekstansör plantar yanıtlar görülebilir (8).

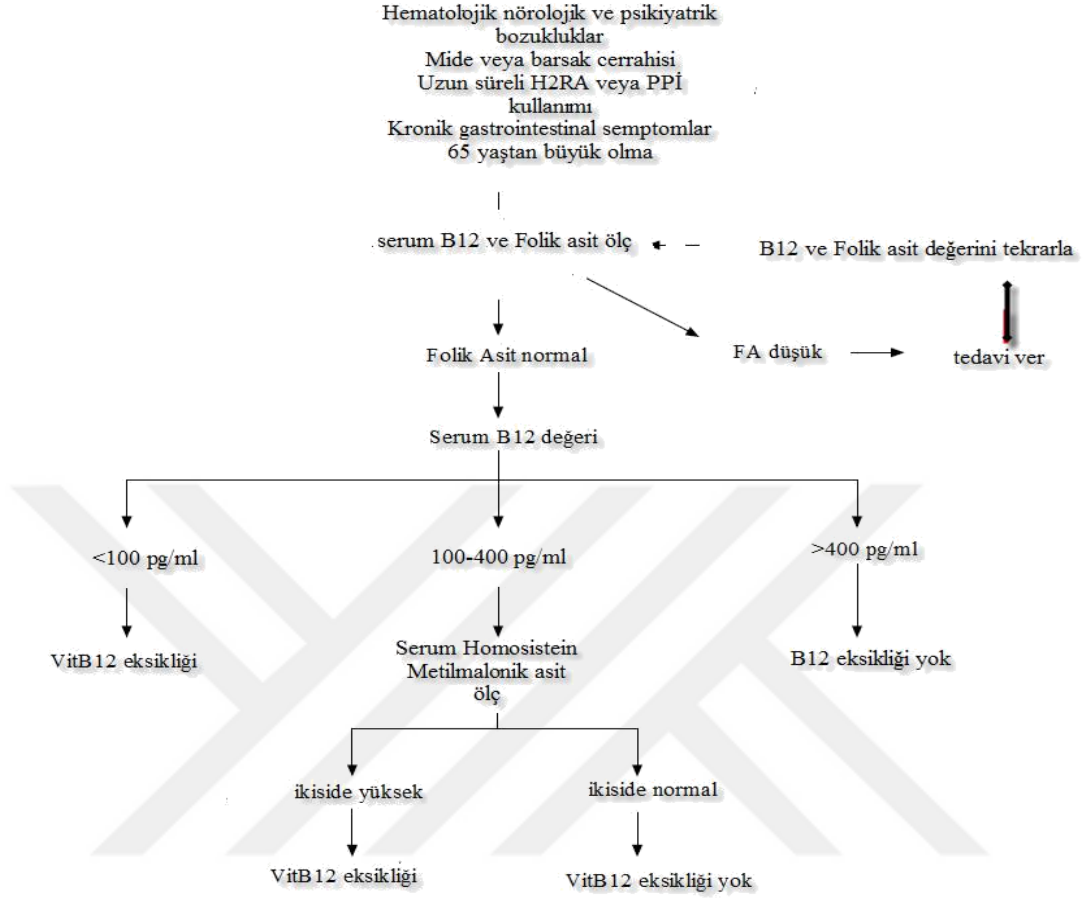
Psikiyatrik belirtiler arasında konfüzyon, ajitasyon, irritabilite, negativizm, hallüsinasyon, somnolans, demans, konsantrasyon kaybı, bellek kayıpları, dikkat eksikliği ve apati gibi belirtiler sayılmaktadır (112). Mesane ve barsak sfinkterleri üzerinde kontrolün bozulması, uyku problemleri ve empotans gelişebilir (92). Ayrıca olguların %0,5'inde optik atrofi ve retrobulbar nörit, oftalmopleji gibi göz bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir. Myelopati tek başına vakaların %12'sinde mevcut iken, kombine myelopati ve nöropati olguların %41'inde mevcuttur. Bilateral serebral disfonksiyon ise nörolojik semptomlu hastaların %8,1'inde bulunur (11).

Gastrointestinal Sistem Bulguları: Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda Gastrointestinal Sistem (GİS) bulgularına oldukça sık rastlanır. GİS epitelini aynı kemik iliğinde olduğu gibi sürekli yenilenme potansiyeline sahip ve artmış DNA sentezi nedeniyle vitamin B12 eksikliğine son derece hassastır (113). GİS belirtilerindeki sıklığın diğer bir nedeni de malabsorbsiyona neden olan GİS hastalıklarının çoğu zaman vitamin B12 eksikliğine de yol açmasıdır. Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik komplikasyonları GİS’de otonomik disfonksiyona neden olabilir ve sonuçta motilite bozuklukları, anoreksi, meteorizm, kabızlık, diyare, iştahsızlık, glossite bağlı dilde ağrı, şişlik, kızarıklık, tat almama, hunter dili (kırmızı-papillar atrofik dil) görülebilmektedir (113).

2.2.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı

Genel olarak vitamin B12 değerleri geniş bir aralıkta normal olarak değerlendirilir, düşük referans aralığı ise 200-220 pg/mL dir. Vitamin B12 < 200 pg/mL olan değerler vitamin B12 eksikliği olarak değerlendirilir. Ancak klinik bulguların görülebildiği durumlarda vitamin B12 değerleri normal veya alt sınırlarda bulunabilir. Bu gibi durumlarda metilmalonik asit değerini ölçmek gerekir. MMA tanı için sensitif ve spesifik bir markerdir ve prelinik değerlendirme de ve aradaki durumlarda kullanılabilir. Vitamin B12 değeri <200 pg/mL olduğunda MMA değeri artar (113). Ancak kronik böbrek yetmezliğinde MMA değerinin yükseldiği akıldan bulundurulmalı ve kronik böbrek hastalarında buna göre değerlendirme yapılmalıdır. Vitamin B12 eksikliğinde kullanılacak bir diğer markırda homosisteindir. Tanısal yaklaşım şekil 6’da gösterilmiştir (114).

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ



Şekil 6. Vitamin B12 Eksikliği Şüphesi Olan Hastalarda Yaklaşım (100)

MMA ve Homosisteinin yanında Holotranskobalamin (HoloTC) düzeyi bakılarak da erken dönemde vitamin B12 eksikliği tespit edilebilir. HoloTC düzeyleri vitamin B12 eksikliğinin erken döneminde düşer. Klinik ve hematolojik semptomlar ortaya çıkmadan vitamin B12 depolarının azaldığı negatif balansın olduğu dönemde HoloTC değerleri düşmeye başlar. Vitamin B12 eksikliğinin nedenine yönelik yapılan eski bir testte schilling testidir. Birkaç aşamada yapılan, uygulaması zor olan bir testtir. Test sonucuna göre oral veya intramuskuler vitamin B12 verilmesine karar verilebilir (115).

2.2.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Tedavisi

Ölçülen serum B12 vitamin düzeyleri 200 pg/ml'nin altında olan hastalar ve serum B12 vitamin düzeyleri 200 pg/ml'den yüksek ama 400 pg/ml'den düşük ve ek olarak yüksek metilmalonik asit ve/veya homosistein düzeyleri olan hastalara tedavi başlanmalıdır. Altta yatan hastalığın özđün tedavisinin dışında kobalamin eksikliğinin asıl tedavisi replasman tedavisidir. Sorun büyük oranda malabsorbsiyon olduğundan hastalara genellikle siyanokobalamin formunda intramuskuler parenteral tedavi veya oral tedavi uygulanır (116).

Parenteral tedavide başlangıç tedavisinde 1000 µg/gün bir hafta süresince verilir ve daha sonra bir ay 1000 µg/hafta dozunda tedaviyle sürdürölür. İdame tedavisi olarak da 1000 µg/ay şeklinde eksiklik nedeni düzeltilinceye kadar veya pernisiyöz anemi gibi sebeplerde hayat boyu devam edilir (117).Oral tedavinin çoğunlukla etkisiz olduğu düşünölürdü, ancak bazı çalışmalarda oral tedavinin de etkili olduğu gösterilmiştir. Oral veya intramuskuler tedaviyi karşılaştıran iki çalışmada oral tedavininde intramuskuler tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (118).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine Ocak 2016- Aralık 2016 tarihlerinde başvuran kronik bir hastalığı olmayan 18-67 yaş arasındaki 168 kişi retrospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 31.05.2017 tarih ve 06 numaralı oturum, 119 sayılı izin alınmıştır.

Araştırma kapsamında verilerin gruplandırılmasında WHO kriterlerine uygun olarak, Vücut kitle indeksine (kg/m^2) göre üç gruba ayrıldı. VKİ 18,50 - 24,99 (kg/m^2) (normal kilolu) olanlar Grup I, VKİ 25 - 29,99 (kg/m^2) (fazla kilolu) olanlar Grup II, VKİ ≥ 30 (kg/m^2) (obez) olanlar Grup III olarak tanımlandı.

Çalışma dışı bırakma kriteri olarak; Daha önce vitamin B12 tedavisi almış olan Kronik hastalığı olması, Aktif infeksiyonun olması, İmmunosupresif ilaç kullanmış olmak, Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit, Kollagen Doku Hastalığı, Çölyak, hipotiroidi, Hematolojik hastalığın olması, Malignite, Lösemi, Lenfoma, Malnütrisyon ve Malabsorpsiyon durumlarının olması.

Ölçümler:

Tam kan sayımları ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak Bt pro 2401 cihazı ile bakıldı. Biyokimyasal ölçümler en az 12-14 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde serum AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor, Glukoz düzeyleri, Lipid paneli Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi. Serum vitamin B12 düzeyleri Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analiz cihazı ile tayin edildi. Serum vitamin B12'nin normal aralığı 200-800 pg/ml olarak kabul edildi.

Beden Kitle İndeksi Hesaplaması: Kişilerin VKİ'ni hesaplayabilmek için boyları ve kiloları ölçüldü. Kişilerin boyları ayakları çıplak ve bitişik olarak düz bir duvara baş arkası, sırt, kalça ve ayak topukları arkasının değmesi ve dik durumda durmaları sağlanarak, başın üzerinden tabana kadar olan mesafe ölçülerek yapıldı. Ölçümler sonucu elde edilen santimetre cinsinden boy bilgileri önce metreye çevrildi (cm/100) ve bu değerin karesi alındı (m²). Ağırlık (kg) değeri, hesaplanan m² değerine bölünerek (kg/m²) katılımcıların beden kitle indeksi değerleri saptandı.

$$\text{VKİ} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL). Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov smirnov, varyans eşitliği ise Levene testi ile test edildi. Verilerin normal dağılım göstermesi sebebiyle tüm analizler parametrik testlerle yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (\pm) standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için Independent-Samples T-Test, kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. VKİ ile diğer laboratuvarlar arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. B12 vitamini ve VKİ arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. İkili kıyaslamalar da istatistiksel olarak önemli değerlendirilen parametreler multivariate modele dahil edildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin bazı dermografik özellikleri incelendiğinde; çalışmadaki 168 bireyin, 125'i kadın (%66,1), 43'ü erkek (%33,9) bireyden oluşmaktaydı. Tüm bireylerin yaşları 18 ile 67 yıl arasında değişmekteydi. Çalışmaya alınan tüm bireylerin yaş ortalaması $37,6 \pm 8,8$ yıl olarak bulundu. Çalışmaya alınan tüm bireylerde boy uzunluğu incelendiğinde boy uzunluğu ortalaması $166,0 \pm 8$ cm olarak bulundu. Çalışmaya katılan tüm bireylerin VKİ ortalaması $27 \pm 6,5$ kg/m^2 'dir.

Çalışmaya katılan bireyler dünya sağlık örgütü kriterlerine uygun şekilde vücut kitle indeksine göre üçgruba ayrıldı; VKİ: 18,50-24,99 (normal kilolu) olan 77 birey Grup I, VKİ ≥ 25 -29,99 (fazla kilolu) olan 35 birey Grup II, VKİ ≥ 30 -34,99 (obez) olan 56 birey Grup III olarak tanımlandı.

Tablo 4. Grupların Yaş, Boy, Ağırlık, VKİ'lerinin Karşılaştırması

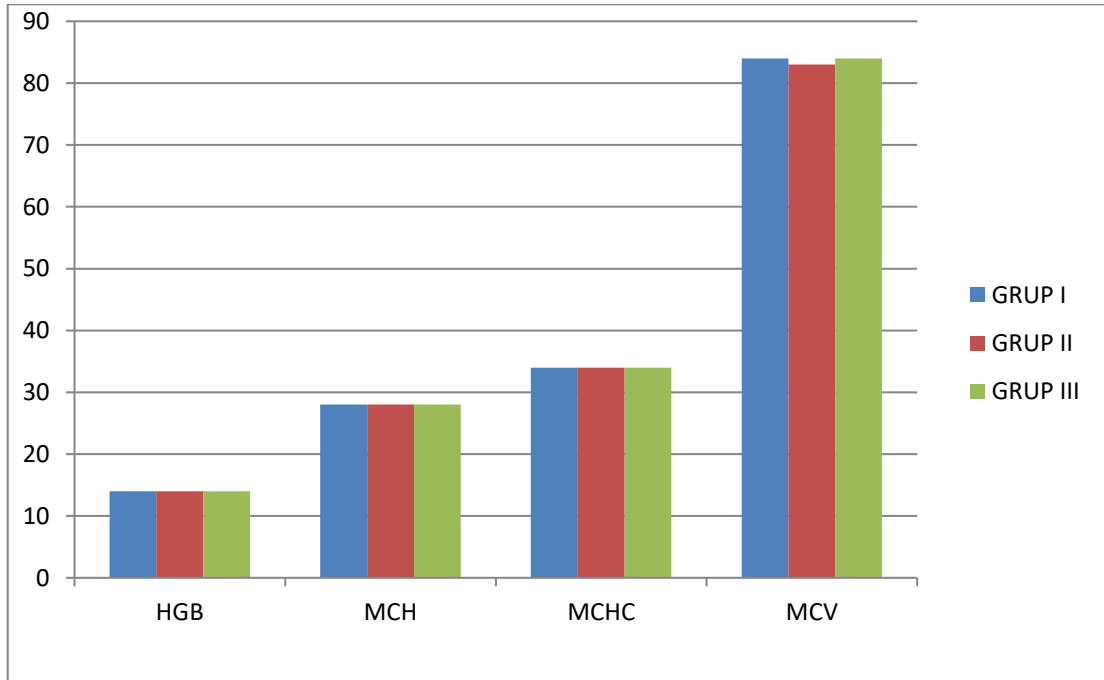
| Parametreler | GRUP I (n=77) | GRUP II (n=35) | GRUP III (n=56) | P değeri |
|-------------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Yaş (yıl) | 27 ± 10 | 40 ± 12 | 46 ± 11 | <0,001 |
| Boy (cm) | 164 ± 7 | 168 ± 8 | 164 ± 8 | 0,034 |
| Ağırlık (kg) | 57 ± 8 | 78 ± 8 | 94 ± 17 | <0,001 |
| VKİ (kg/m^2) | 21 ± 2 | 28 ± 2 | 35 ± 5 | <0,001 |

VKİ'ne göre gruplandırılan olgular yaşa göre incelendiğinde; Grup I'deki bireylerin yaş ortalaması 27 ± 10 yıl, Grup II' deki bireylerin yaş ortalaması 40 ± 12 yıl, Grup III' deki bireylerin yaş ortalaması 46 ± 11 yıldır. Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0.001**).

Tablo 5. Grupların Bazı Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırması

| Parametreler | GRUP I (n=77) | GRUP II (n=35) | GRUP III (n=56) | P değeri |
|--------------|------------------|-------------------|--------------------|----------|
| HGB (gr/dl) | 14±1 | 14±2 | 14±2 | 0,164 |
| HCT (%) | 41±5 | 42±5 | 42±5 | 0,267 |
| MCH (pg) | 28±3 | 28±2 | 28±3 | 0,758 |
| MCHC (g/dl) | 34±2 | 34±2 | 34±2 | 0,612 |
| MCV (fl) | 84±9 | 83±7 | 84±8 | 0,678 |
| RDW (%) | 16±4 | 15±2 | 15±2 | 0,437 |

Gruplar arasında bazı hemogram değerleri incelendiğinde; serum Hemogloblin düzeyleri (p=0,164), serum Hemotokrit düzeyleri (p=0,267), serum MCH düzeyleri (p=0,758), serum MCHC düzeyleri (p=0,612), serum MCV düzeyleri (p=0,678), serum RDW düzeyleri (p=0,437) olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

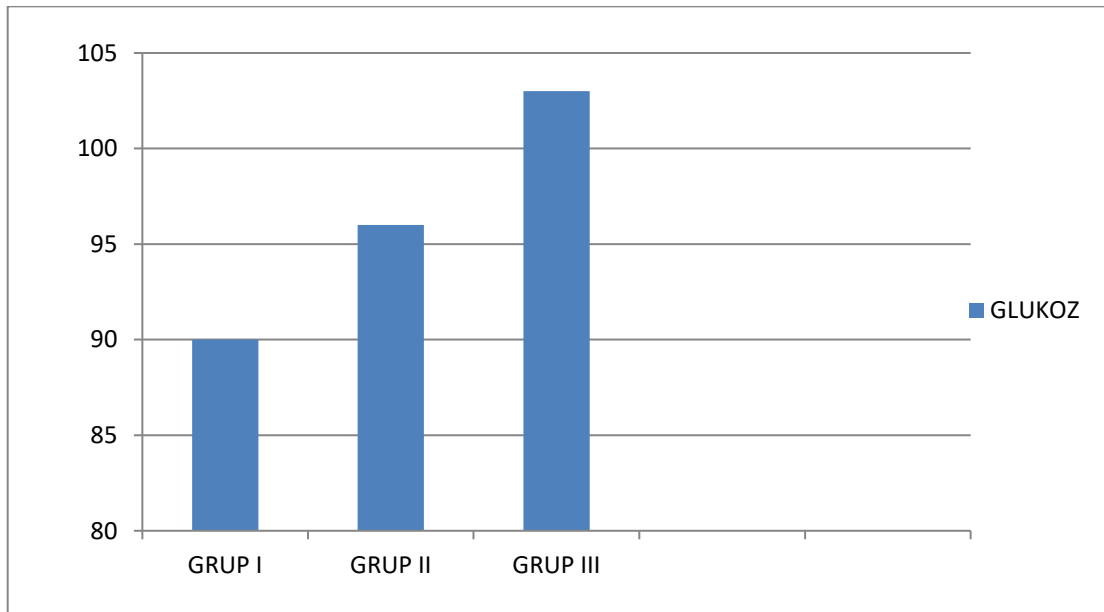


Şekil 7. Grupların Bazı Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 6. Grupların AST, ALT, Üre, Kreatinin, Glukoz Düzeylerinin Karşılaştırması

| Parametreler | GRUP I (n=77) | GRUP II (n=35) | GRUP III (n=56) | P değeri |
|-------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| AST (mg/dl) | 17±6 | 19±7 | 20±6 | 0,111 |
| ALT (mg/dl) | 23±9 | 25±18 | 25±16 | 0,102 |
| Üre (mg/dl) | 25±7 | 27±8 | 29±8 | 0,036 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,9±0,1 | 0,8±0,3 | 0,8±0,4 | 0,370 |
| Glukoz (mg/dl) | 90±8 | 96±10 | 103±14 | <0,001 |

Grupların serum AST, ALT, Üre, Kreatinin seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar serum glukoz seviyelerine göre incelendiğinde Grup I'deki bireylerin serum glukoz düzeyi ortalaması 90 ± 8 (mg/dl), Grup II' deki bireylerin serum glukoz düzeyi ortalaması 96 ± 10 (mg/dl), Grup III' deki bireylerin serum glukoz düzeyi ortalaması 103 ± 14 (mg/dl)'ydi. Gruplar arasında serum glukoz düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$).



Şekil 8. Grupların Serum Glukoz Düzeyleri Karşılaştırması

| Parametreler | GRUP I (n=77) | GRUP II (n=35) | GRUP III (n=56) | P değeri |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| Total Kolestrol (mg/dl) | 162±32 | 193±45 | 195±43 | <0,001 |
| LDL Kolestrol (mg/dl) | 93±24 | 120±36 | 122±37 | <0,001 |
| HDL Kolestrol (mg/dl) | 54±12 | 48±13 | 46±12 | <0,001 |
| TRİGLİSERİT (mg/dl) | 81±30 | 135±97 | 138±68 | <0,001 |

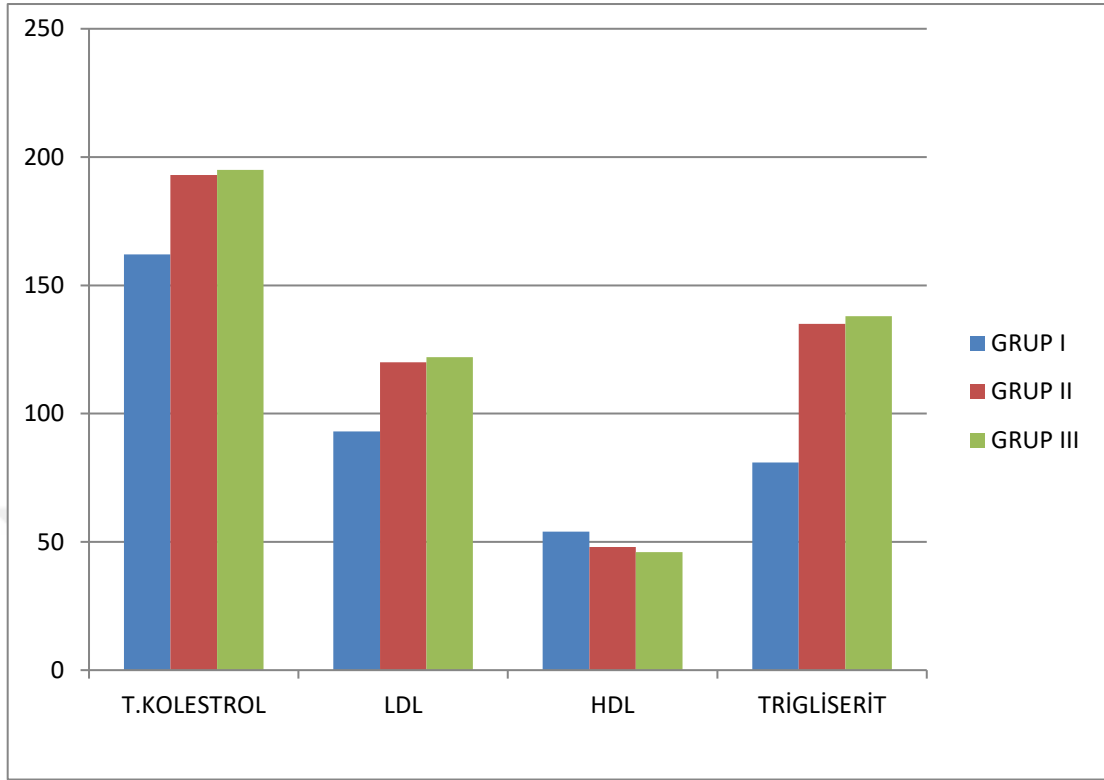
Tablo 7. Grupların Lipid Parametrelerinin Karşılaştırması

Gruplar serum Total Kolestrol düzeyine göre incelendiğinde; Grup I’de 162±32 (mg/dl), Grup II’ de 193±45 (mg/dl), Grup III’ de 195±43 (mg/dl) ‘ydi. Gruplar arasında serum Total Kolestrol düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,001**).

Gruplar serum LDL-Kolestrol düzeyine göre incelendiğinde; Grup I’de 93±24 (mg/dl), Grup II’ de 120±36 (mg/dl) , Grup III’ de 122±37 (mg/dl)’ydi. Gruplar arasında serum LDL-Kolestrol düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,001**).

Gruplar serum HDL-Kolestrol düzeyine göre incelendiğinde; Grup I’de 54±12 (mg/dl), Grup II’ de 48±13 (mg/dl), Grup III’ de 46±12 (mg/dl) ‘ydi. Gruplar arasında serum HDL-Kolestrol düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,001**).

Gruplar serum Trigliserit düzeyine göre incelendiğinde; Grup I’de 81±30 (mg/dl), Grup II’ de 135±97 (mg/dl), Grup III’ de 138±68 (mg/dl) ‘ydi. Gruplar arasında serum Trigliserit düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (**p<0,001**).

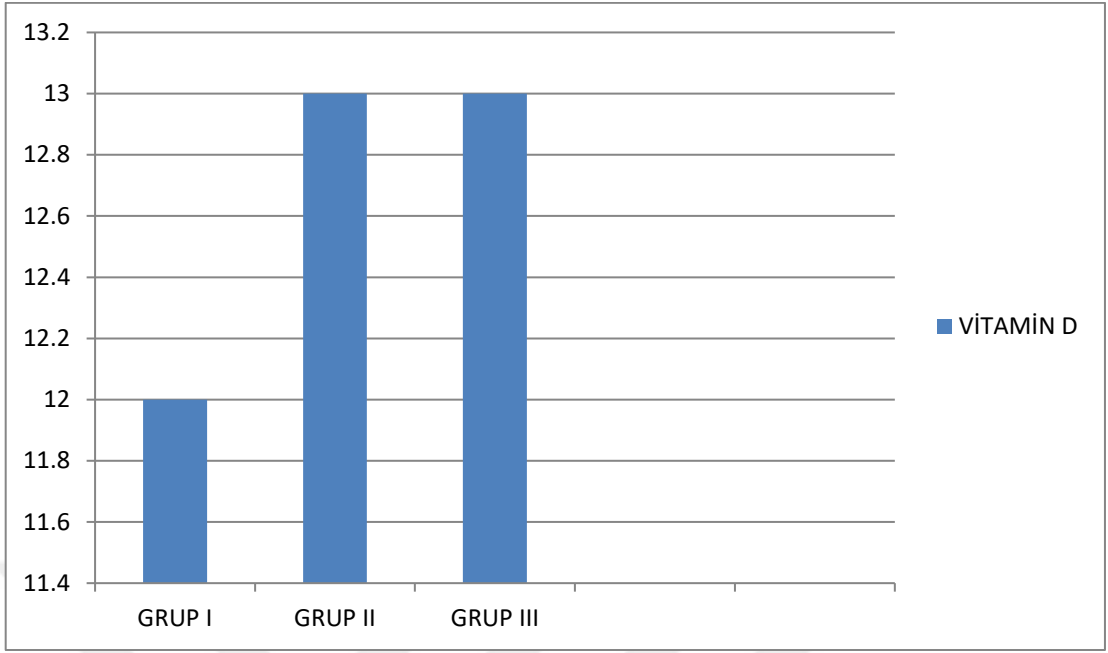


Şekil 9. Grupların Lipid Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 8. Grupların Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması

| Parametreler | GRUP I (n=77) | GRUP II (n=35) | GRUP III (n=56) | P değeri |
|--------------------------|------------------|-------------------|--------------------|----------|
| VKİ (kg/m ²) | 21±2 | 28±2 | 35±5 | 0,750 |
| Vitamin D (ng/ml) | 12±11 | 13±5 | 13±7 | |

Grupların serum D vitamin düzeyi incelendiğinde Grup I'deki bireylerin serum D vitamin düzeyi 12±11 (ng/ml), Grup II' deki bireylerin serum D vitamin düzeyi 13±5 (ng/ml), Grup III' deki bireylerin serum D vitamin düzeyi 13±7 (ng/ml)'ydi. Gruplar arasında serum D vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,750).

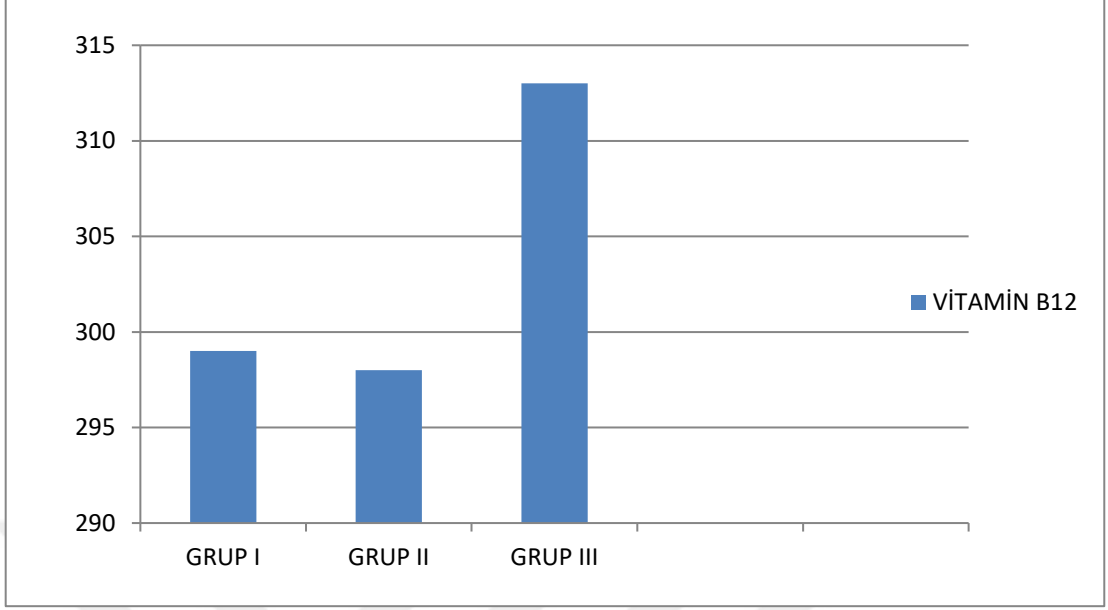


Şekil 10. Grupların Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması

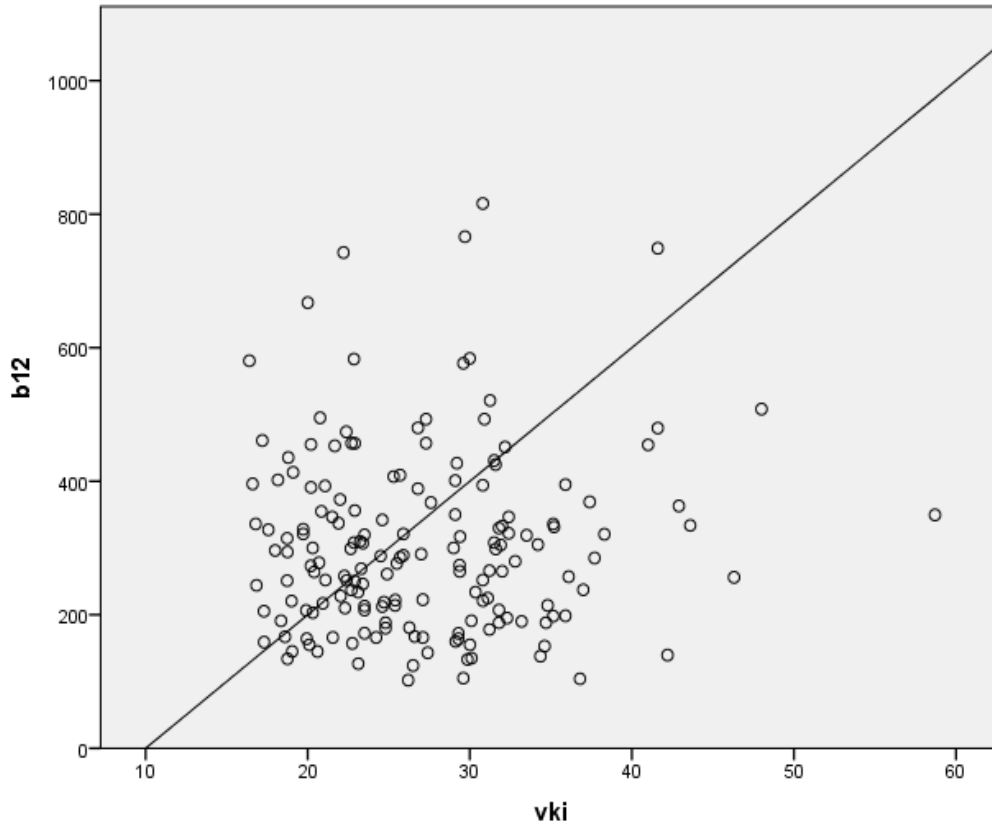
Tablo 9. Grupların Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Karşılaştırması

| Parametreler | GRUP I (n=77) | GRUP II (n=35) | GRUP III (n=56) | P değeri | R değeri |
|--------------------------|------------------|-------------------|--------------------|----------|----------|
| VKİ (kg/m ²) | 21±2 | 28±2 | 35±5 | 0,430 | 0,014 |
| Vitamin B12 (pmol/L) | 299±125 | 298±148 | 313±143 | | |

Grupların serum vitamin B12 düzeyi incelendiğinde Grup I'deki bireylerin serum vitamin B12 düzeyi 299±125 (pmol/L) , Grup II' deki bireylerin serum vitamin B12 düzeyi 298±148 (pmol/L) , Grup III' deki bireylerin serum vitamin B12 düzeyi 313±143 (pmol/L) 'ydi. Gruplar arasında VKİ ile serum vitamin B12 düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark ve korelasyon saptanmadı (p=0,430, R=0,014).



Şekil 11. Grupların Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Karşılaştırması



Şekil 12. VKİ ile Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Korelasyon Grafiği

TARTIŞMA

Obezite tüm dünyada her geçen gün giderek yaygınlaşan ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranının artması ile karakterize fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur (1). Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel ve kompleks bir hastalıktır (14). Obezite diyabet, kanser ve birçok metabolik hastalığa yatkınlığı arttıran en sık karşılaşılan metabolik bozukluktur (4,119).

Obezite, küresel ölçekte halk sağlığı açısından bir endişe unsurudur, batı toplumlarında daha belirgin olmak üzere, prevalansı hızla artmaya devam etmektedir (120,121). DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 farklı bölgesinde obezite prevalansını belirlemek amacıyla yapılan ve 12 yıl süren MONICA çalışmasında prevalansta %10-30 oranında bir artış olduğu saptanmıştır (122). Amerika Birleşik Devleti'nde Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından yürütülen Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda (NHANES) 2009-2010 yılında 20 yaş ve üzeri kişilerin %35,7'sinin (78,4 milyon kişinin), gençlerin ise yaklaşık %17'sinin obez olduğu saptanmıştır (123). Ülkemizde yapılan TNSA (Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması) 1998 çalışması sonuçlarına göre kadınların %33,4'ü fazla kilolu ($VKİ=25-29,9 \text{ kg/m}^2$) ve %18,8'i şişman ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bulunmuştur. TNSA 2003 ve TNSA 2008 çalışmaları sonuçlarına göre ise fazla kilolu ve şişman olan kadınların sıklığı sırasıyla %34,3, %22,7 ve %34,4, %23,9 oranında saptanmıştır (124,125).

Obezitenin etiyopatogenezi hakkında her geçen gün giderek daha fazla bilginin olmasına karşın henüz tam olarak anlaşılammıştır. (2). Obezite gelişiminde başlıca risk faktörleri; fiziksel aktivitede azalma, yanlış beslenme alışkanlıkları, artan yaş, kadın olmak, doğum sayısı, evlilik, sigara ve alkol alımıdır. Obezitenin giderek epidemik halini almasının altında sedanter yaşam şekli nedeniyle aktivite azalması ve fastfood beslenme alışkanlıklarının artması ile birlikte fazla kalori alınması bulunmaktadır (54).

Obezitenin basit yolla saptanmasında kullanılmakta olan VKİ, vücuttaki yağ dokusu hakkında bilgi veren indirekt iyi bir göstergesidir. VKİ, boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir. Pratik oluşu nedeniyle çalışmalarda sıkça kullanılan bir parametredir (6,44). Obezitenin yaş ile ilişkisi değerlendirildiğinde yapılmış olan bazı çalışmalarda yaş artışıyla birlikte obezitede artış gözlemlendiği bulunmuştur (126). Lagunova Z. ve arkadaşları tarafından yapılmış olan VKİ ile yaş arasındaki ilişkiyi incelendiği 2126 kayıtlı kişinin değerlendirildiği çalışmada, VKİ ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulunmuşlar (127). Akman ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ortalama 60 yaşına kadar yaşın artmasına paralel olarak obezite prevalansında artış olduğunu gözlemlemişler (128). Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da VKİ'ne göre gruplandırılan olgular yaşa göre incelendiğinde; Grup I'deki bireylerin yaş ortalaması 27 ± 10 yıl, Grup II' deki bireylerin yaş ortalaması 40 ± 12 yıl, Grup III' deki bireylerin yaş ortalaması 46 ± 11 yıldır. VKİ'ne göre gruplandırılan bireyler arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$).

Yapılan bir çok metabolik çalışmalar obezitenin belirteçlerinden olan abdominal yağ dokusu birikiminin insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipoproteinemiler, hipertansiyon gibi aterosklerotik ve diyabetojenik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (129). VKİ 35 kg/m^2 'nin üzerine çıktığı zaman diyabetes mellitus rölatif riski 60,9'a kadar yükselme göstermektedir (129). Obezitenin derecesinden daha çok obezite süresinin ve tipinin, yani santral tipte yağ toplanmasının diyabetes mellitus ve glukoz intoleransı gelişiminde etkili olduğunu düşünülmektedir (130,131). Kutlutürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu obezite prevalansı ve metabolik risk faktörleri ile ilişkisi Tokat ili prevalans çalışmasında obezite açlık serum glukoz seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (132). Onyesom ve arkadaşlarının Nijerya'da VKİ ve serum glukoz seviyesi arasındaki korelasyon incelediği çalışmada VKİ ile serum glukoz seviyesi arasında pozitif ama zayıf bir korelasyon bulunmuştur (133). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da VKİ'ne göre gruplandırılan olgular serum glukoz seviyelerine göre incelendiğinde Grup I'deki bireylerin serum glukoz düzeyi ortalaması 90 ± 8 (mg/dl), Grup II' deki bireylerin serum glukoz düzeyi ortalaması 96 ± 10 (mg/dl), Grup III' deki

bireylerin serum glukoz düzeyi ortalaması 103 ± 14 (mg/dl)'ydi. Gruplar arasında serum glukoz düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$).

Obezite lipid metabolizmasında olumsuz değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler arasında yüksek Total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve yüksek Trigliserid düzeyleri ve düşük HDL-kolesterol düzeyi sayılabilir. HDL-kolesterol düzeyi obez olgularda %5 daha düşüktür (134). Genel olarak obez kişilerde açlık plazma trigliserid değerleri yükselme ve plazma HDL-kolesterol düzeyleri azalma eğilimindedir (135). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 406 yetişkin birey çalışmaya alınmış VKİ'ne göre normal kilolu, fazla kilolu ve obez olmak üzere bireyler üç gruba ayrılmışlar. VKİ yükseldikçe plazma total kolesterol, LDL-Kolesterol ve trigliserit değerleri belirgin olarak artış göstermekteyken, plazma HDL-Kolesterol değerlerinin VKİ ile negatif yönde ilişkili olduğunu saptamışlar (47). Faheem ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada toplam 2.270 kişi çalışmaya alınmış, VKİ ile kolesterol parametreleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (136).

Bizim çalışmamızda da VKİ'ne göre gruplandırılan olguların serum Total Kolestrol düzeyine göre incelendiğinde; Grup I'de 162 ± 32 (mg/dl), Grup II' de 193 ± 45 (mg/dl) , Grup III' de 195 ± 43 (mg/dl) 'ydi. Gruplar arasında serum Total Kolestrol düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Grupların serum LDL-Kolestrol düzeyine göre incelendiğinde; Grup I'de 93 ± 24 (mg/dl), Grup II' de 120 ± 36 (mg/dl), Grup III' de 122 ± 37 (mg/dl) 'ydi. Gruplar arasında serum LDL-Kolestrol düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Grupların serum HDL-Kolestrol düzeyine göre incelendiğinde; Grup I'de 54 ± 12 (mg/dl) , Grup II' de 48 ± 13 (mg/dl) , Grup III' de 46 ± 12 (mg/dl)'ydi. Gruplar arasında serum HDL-Kolestrol düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Grupların serum Trigliserit düzeyine göre incelendiğinde; Grup I'de 81 ± 30 (mg/dl), Grup II' de 135 ± 97 (mg/dl), Grup III' de 138 ± 68 (mg/dl) 'ydi. Gruplar arasında serum Trigliserit düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$).

Düşük serum 25(OH)D seviyeleri ile obezite, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom ilişkisi yapılan birçok çalışmada ispatlanmıştır. Bunuda şu şekilde açıklamışlar; yağ dokusunda VDR (Vitamin D Reseptörü) ekspresyonunun gösterilmesi, D vitaminin yağda çözünürlüğü ve yağ dokusunda depolanması, bu nedenle VKİ ile vitamin D seviyesi arasında negatif korelasyon bulunduğunu, hayvan araştırmalarında D vitaminin insülin üretimi ve sekresyonunun modülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (137,138). Aktif Vitamin D'nin invitro olarak pankreas β hücrelerinde ve fare modellerinde kalsiyum alışverişini stimüle ettiği belirtilmiştir. Pankreasın β hücrelerinden insülin salınımına etki ettiği ayrıca, aktif Vitamin D' nin yağ hücrelerinde intrasellüler iyonize kalsiyum sinyalizasyonunu modülasyonuna ait, uncoupling protein-2 proteinini inhibasyonunu yaparak lipolizi düşürdüğü ve lipogenezi yükselttiğine ait kuvvetli deliller bulunmaktadır. VDR bulunmayan farelerde bütün yağ kitlesinde düşüş, serum leptin seviyesinde düşüş ve enerji tüketiminde yükselme olduğu belirtilmiştir (137,138).

Yapılan bir metaanalizde 23 çalışma irdelenmiş, obez bireylerde normal kiloda olanlara göre %35, aşırı kilolu olanlara göre de %24 oranında vitamin D yetersizliği bulunduğu, VKİ ile vitamin D eksikliği arasında anlamlı negatif yönde ilişki olduğu belirtilmektedir (139). Benzer şekilde vitamin D seviyesinin göstergesi olan serum 25(OH) D ve obezite arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan çalışmalarda da serum 25(OH) D düzeyi ile obezite arasında anlamlı negatif yönde ilişki olduğu görülmüştür (140,141). Gonzalez ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma da ise yüksek VKİ, bel çevresi ve bel-boy oranına sahip bireylerde belirgin bir şekilde düşük vitamin D seviyesi saptanmıştır (142). Heller ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada da geniş vücut boyutuna ya da aşırı adipoz yağ dokusuna sahip olan atletlerde vitamin D eksikliği/yetersizliği olduğu saptanmıştır (143). Tromso çalışmasının popülasyonunu kullanarak yapılan bir çalışmada serum 25(OH)D düzeylerinin obezlerde daha düşük olduğu bulunmuştur (144). Kremer ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise 19-22 yaş arası kadın katılımcının serum 25(OH)D düzeylerinin vücut yağ oranı, boy uzunluğu ve kemik kitlesi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Vücut yağ oranı DEXA ile ölçülmüştür. Serum 25(OH)D düzeyi

normal olan grupta (D vit. \geq 30 ng/ml) diğ er gruba göre vücut yağ oranı daha düşük, boy ortalaması ise daha uzun bulunmuştur (145).

Ancak D vitamini seviyesi ile obezite arasında belirgin bir ilişki olmadığını savunan çalışmalarda mevcuttur. Grooborg ve arkadaşlarının çalışmasında vitamin D seviyesi ile vücut yağ oranı arasında temelde bir ilişki olmadığı ve vücut yağ oranının vitamin D takviyesine hiçbir yanıt vermediği saptamışlar (146). Yine buna benzer olarak yapılan bir çalışmada kilolu Afrikalı ve Amerikalılarda kısa dönemde yüksek doz vitamin D takviyesinin VKİ'ni değıştirmedeğı görülmüştür (147). Pathak ve arkadaşlarının yapmış olduğı bir çalışmada ise vitamin D takviyesinin kalori sınırlaması olmadan adipoz dokuyu azaltmadığını saptamışlar (148). Bizim çalışmamızda da VKİ' ne göre gruplandırılan olguların serum D vitamin düzeyi incelendiğinde Grup I'deki bireylerin serum D vitamin düzeyi 12 ± 11 (ng/ml), Grup II'deki bireylerin serum D vitamin düzeyi 13 ± 5 (ng/ml), Grup III'deki bireylerin serum D vitamin düzeyi 13 ± 7 (ng/ml)'ydi. Gruplar arasında serum D vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,750$). Bizim çalışmamızdaki grupların hepsinde vitamin D eksikliği mevcuttu. Bunun sebebini irdelediğimizde; çalışma yaptığımız coğrafyanın yüksek rakımda olması, ağır kış ikliminin olması, iklim şartlarından dolayı güneş ışınlarının az olması ve giyim tarzından dolayı güneş ışınlarından yeterli yararlanamamaları nedeniyle tüm gruplarda vitamin D yetersizliği olduğu kanaatindeyiz.

Başta hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımında olmak üzere pek çok önemli molekül ve hormonun işlev görmesinde, hematopoezde, nöropsikiyatrik metabolizmada koenzim olarak görev alan B12 vitamini, insan vücudunda sentezlenemediğinden dolayı diyetle alınması gereken ve özellikle hayvansal kaynaklı proteinlerde bol bulunan önemli esansiyel bir vitamindir. Yaklaşık olarak günde 6 mikrogram alınmalıdır (11). Vücutta küçük miktarlarda depolanabilir ve bunun %80'i karaciğerde gerçekleşir. Eksiklik durumunda semptomların gelişmesi üç veya dört yıl sürebilmektedir (149).

Vitamin B12 eksikliğinin dünyadaki sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte genel olarak insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü kişilerde yaklaşık % 15’inde vitamin B12 eksikliği tespit edilmiştir. Genel olarak erişkin yaşta başlayan vitamin B12 eksikliğinin ortalama %5-20 arasında olduğu belirtilmektedir (12,150,151). 1999-2002 arasında Amerika’da yapılan bir srveyans çalışmasında; vitamin B12 bazal düzeyi 148 pmol/L alındığında 20-39 yaş arasında %3, 40-59 yaş arası %4 ve 70 yaş üzeri %6 oranında vitamin B12 eksikliği bulunmuş. Vitamin B12 değeri 221 pmol/L alındığında 20-59 yaş arası %14-16, 60 yaş üzeri %20 oranında bulunmuştur (152,153). Türkiye’de vitamin B12 eksikliğinin insidansına yönelik geniş kapsamlı bir çalışma mevcut değildir. Ülkemizde vitamin B12 düzeyleri ve ilişkili faktörleri inceleyen çalışmalar az sayıdadır. Ankara’da yapılmış olan kesitsel bir araştırmada dispeptik şikyetler için üst gastrointestinal endoskopi yapılan bir grup hastada vitamin B12 seviyesinin <250 pg/mL, <200 pg/mL ve <100 pg/mL düzeylerinde bulunma oranları sırasıyla % 67,4, % 46,8 ve % 6,5 olarak bildirilmiştir (90). Afyonkarahisar’da 41-64 yaş arası 1100 kişide yapılan bir çalışmada vitamin B12 ortalaması 202,95 pmol/L ve örneklerin % 29,7’sinde serum vitamin B12 seviyesi 140 pmol/L’nin altında tespit edilmiştir (154). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada vitamin B12 eksikliğinin insidansı % 29,3 olarak kabul edilmiştir (155).

Vitamin B12 eksikliğinin klinik bulguları nadir görülmesine rağmen eksiklik geliştiğinde hematolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal, neoplastik ve kardiyovasküler belirtilerle seyredebilir (11,156). Vitamin B12 eksikliğinde özellikle hematolojik ve nörolojik sistem belirgin olarak etkilenmektedir. Anemi, pansitopeni, makrositoz, hipersegmente nötrofiller ve inefektif eritropoez ile karakterize hiperselüler kemik iliği, vitamin B12 eksikliğinde görülen hematolojik bulgulara örnek olarak gösterilebilir. Vitamin B12 eksikliği hematolojik sistem tutulumuna ek olarak parestezi, ataksi, kuvvet kaybı ve pozisyon duygusunun bozulması yol açmaktadır. Ayrıca depresyon, demans, kişilik değişiklikleri ve tat, koku veya görme duyularında anormallikler görülebilmektedir (157,158). Nörolojik belirtilerin vakaların %28’den daha fazlasında anemi olmasa bile ortaya çıktığı bildirilmiştir. Vitamin B12

eksikliğinin bu gizli kalabilme özelliğinden ve nörolojik belirtilerin geri dönüşümsüz olmasından dolayı erken tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir (159).

Vitamin B12 eksikliğinin henüz altın standart bir tanı testi yoktur. Vitamin B12 eksikliği için klinik tarama testi olarak halen geçerli standart, plazma vitamin B12 konsantrasyonu ölçümüdür. Ayrıca vitamin B12 eksikliğinin bazal düzeyinin kesim noktası tam olarak netlik kazanmamıştır. Genel olarak plazma vitamin B12 konsantrasyonunun <200 pg/ml (<148 pmol /L) olması eksiklik olarak kabul edilir. Bu değer, vitamin B12 eksikliği için çoğu zaman tanısal olarak kullanışlıdır (113,160). Yapılan çalışmalarda serum vitamin B12 düzeyi ölçümü standart tarama testi kullanılmasına rağmen bu testin testin zayıf pozitif ve negatif prediktif değerleri olduğunu unutulmamalıdır (161). Normal serum vitamin B12 düzeyi, vitamin B12 yetersizliğini ekarte etmediği gibi her zaman düşük serum vitamin B12 düzeyide yetersizliğine işaret etmediği akılda tutulmalıdır (162). Serum B12 vitamini taşınmasında iki önemli protein rol oynar. Bunlar transkobalamin ve haptokorrin'dir (115). Bu iki taşıyıcı proteindeki değişimlerden serum vitamin B12 seviyeleri etkilenmekte olup, bu değişiklikler neticesinde yanlış düşük ve yüksek sonuçlar elde edilebilmektedir. Çeşitli hastalıklar sonucu vitamin B12 kandaki seviyeleri değişebilmektedir. Serum kobalamin ölçümündeki bu kısıtlamalardan dolayı holotranskobalamin (aktif vitamin B12), metilmalonik asit ve homosistein ölçümleri kobalamin eksikliğini doğrulayıcı testler olarak kullanılmaktadır (115). Vitamin B12 eksikliğinde metilmalonik asit ve homosistein konsantrasyonları artar. Bu parametreler vitamin B12 değerlendirilmesinde toplam plazma vitamin B12 düzeylerinden daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (147). Bu bakımdan kesin tanı için metmalonik asit ve homosistein düzeyi gibi daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan testlerle teyit edilmeli, ancak bu testler pahalı ve her yerde rutin çalışılmayan testlerdir.

Vitamin B12, homosistein'den metionin sentezinde bir kofaktördür (87). B12 vitamininin eksikliği hiperhomosistinemiye neden olur. Yapılan kohort çalışmalarında hafif düzeydeki hiperhomosistinemi bile, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin gelişimini arttırdığını ortaya koymuştur (163,164). Martos R ve arkadaşlarının

yaptıkları çalışmada hiperhomosistinemi obez prepubertal çocuklarda insülin direnci ile korele olduğunu saptamışlar (165). Güven ve arkadaşlarının yetişkin metabolik sendromlu hastalarda plazma homosistein, vitamin B12 ve lipoprotein düzeyleri üzerinde çalışmış ve normal sağlıklı bireylere kıyasla düşük düzeyde vitamin B12 bulmuştur (166). Yapılan başka bir çalışmada serum folat düzeyi ve serum vitamin B12 düzeyi düşük olan metabolik sendromlu hastaların folat ve vitamin B12 tedavisiyle, homosistein düzeyleri normal sınırlara gerilemiş, bunda insülin direncinin düzelmesine olumlu etki sağladığı ve endotel disfonksiyonunu gerilemesine katkıda bulunduğunu saptamışlar (167).

Baltacı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 18-68 yaş arası 680 kadın birey, VKİ' ne göre obez ve normal kilolu olmak üzere iki gruba ayrılmış, gruplar arasında VKİ yüksek olan grupta serum vitamin B12 düzeyi anlamlı seviyede düşük saptanmış. Obez bireylerin, beslenme durumlarından bağımsız olarak vitamin B12 eksikliği olduğunu öne sürmüşler. Aynı çalışmada serum vitamin B12 düzeyi ile insülin direnci ve viseral obezite arasında korelasyon saptanmamış (168). Ho ve arkadaşlarının tarafından yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetes mellitus riski taşıyan obez ergenlerin önemli bir kısmının düşük veya sınırda serum vitamin B12 statüsü ile tanımlandığını ortaya koymuştur. Ayrıca, bu çalışmada serum vitamin B12 düzeylerinin VKİ ile negatif yönde korelasyon verdiğini saptamışlar (169). Goyal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, morbid obez popülasyonda serum vitamin B12 seviyesinin prevalansını değerlendirmek için retrospektif randomize olarak değerlendirilen obez popülasyonda serum vitamin B12 eksikliğinin daha yaygın olduğunu bildirmiştir (170). Yapılan bir çalışmada gebeliğinin 28. haftasında olan 995 kadın birey çalışmaya alınmış. VKİ ve serum vitamin B12 düzeyi regresyon analizi kullanılarak araştırılmış. VKİ'deki her % 1 artışa karşılık dolaşımdaki serum vitamin B12'de % 0,6'lık bir düşüş saptanmış. Fakat sosyo-ekonomik durumlarının farklılığı, vejetaryen diyet tarzı beslenenler, vitamin takviyesi alıp almadığı, parite sayısı, gebeliğe bağlı hemodilüsyon (hematokrit düşüşü) tam olarak dışlanamaması çalışmanın kısıtlı yönleri olarak vurgulanmış (171).

İsrail’de yapılan bir çalışmaya 6 ile 19 yaşlarındaki çocuk ve ergen yaş grubunda 392 kişi alınmış, 228’i normal kilolu ve 164’ü obez katılımcının serum vitamin B12 düzeyi incelenmiş, obez gruptaki çocukların % 10,4’ünde, normal ağırlık grubunun sadece % 2,2’sinde serum vitamin B12 düzeyi düşüklüğü saptanmış. Bunun nedeninin obez bireylerin beslenme içeriğinin karbonhidrat ve yağ bakımından zengin olmasına rağmen vitamin B12 bakımından düşük seviyede olduğunu, besin içeriğinin vitamin B12 açısından daha dikkatli takibini önermişlerdir (172). Yapılan başka bir çalışmada pre-diyabet ve/veya insülin direncinin klinik özellikleri olan obez 10-17 yaş arası ergenlerde serum vitamin B12 düzeyini irdelemişler. Serum vitamin B12 düzeyi ≤ 221 pmol/L olan ergenlerde VKİ’ni daha yüksek saptanmış, cinsiyet farkı anlamlı saptanmamış. Bu düşüklüğün beslenme içeriğinde vitamin B12 düzeyinin düşüklüğünden kaynaklandığını vurgulamışlar (173). Vitamin B12, DNA metilasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Yakın geçmişte yapılmış genom analizinde artan DNA metilasyonunun erişkinlerde VKİ artışı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (174).

Öte yandan Brezilya’lı fazla kilolu adölesan çağıdaki kişileri kapsayan bir çalışmada VKİ ile serum vitamin B12 konsantrasyonları karşılaştırılmış anlamlı fark saptanmamışlar (175). Reitman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada aşırı kilolu ve obez kişilerde serum vitamin B12 düzeyinin, normal kilolu kişilerle karşılaştırıldığında serum vitamin B12 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış (176). Abu-Samak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum vitamin B12’nin ortalama serum seviyesinin fazla kilolularda (VKİ=25-29,9 kg/m²) düşük olduğunu saptamışlar, ancak obez (VKİ \geq 30 kg/m²) bireylerde vitamin B12’nin azalma ve düşüşün olmadığını saptamışlar (177). El-Quadah ve arkadaşlarının sağlıklı Ürdün’lü öğrenciler arasında VKİ ile serum vitamin B12 düzeyiyle olan ilişkisini gösteren bir çalışma yapmış ve 19-25 yaşlarındaki erkek ve kadınlardaki vitamin B12 eksikliğinin prevalansının yaklaşık% 30 olduğunu saptamışlar. Çalışmaya alınan bireylerin VKİ arttıkça serum vitamin B12 düzeyinde arttığını saptamışlar (178). Tayland’da yetişkinler arasında yapılan çalışmada bireyleri normal kilolu (kontrol grubu), aşırı kilolu ve obez olarak gruplara ayırmışlar. Gruplar arasında serum homosistein düzeyi yüksek ve folik asit düzeyi düşük saptanmış. Grupların folik asit ve homosistein düzeyi bakımından anlamlı fark saptanmış, ancak grupların serum

vitamin B12 düzeyi karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, serum homosistein düzeyi yüksekliğini folik asitin diyetsetel düşük düzeyde alındığına bağlamışlar (179).

Bizim çalışmamızda da VKİ' ne göre gruplandırılan olguların serum vitamin B12 düzeyi incelendiğinde Grup I'deki bireylerin serum vitamin B12 düzeyi 299 ± 125 pmol/L, Grup II' deki bireylerin serum vitamin B12 düzeyi 298 ± 148 pmol/L, Grup III' deki bireylerin serum vitamin B12 düzeyi 313 ± 143 pmol/L' ydi. Gruplar arasında serum vitamin B12 düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. VKİ ile serum vitamin B12 düzeyinin istatistiksel analizinde anlamlı birliktelik saptanmadı ($p=0,430$, $R= 0,014$).

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine Ocak 2016- Aralık 2016 tarihlerinde başvuran kronik bir hastalığı olmayan 18-67 yaş arası 168 kişi retrospektif olarak çalışmaya alındı.

1. VKİ'ne göre gruplandırılan bireylerin %45,8 normal kilolu, %20,8 fazla kilolu, %33,3 obez olduğu saptanmıştır.
2. VKİ'ne göre gruplandırılan olgular yaşa göre incelendiğinde yapılan çalışmalara uyumlu olarak bireylerin yaşı arttıkça VKİ'nde anlamlı birliktelik saptandı (**p<0.001**).
3. Grupların hemogram parametreleri ve bazı biokimyasal parametreleri (AST, ALT, Üre, Kreatinin) incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)
4. Gruplar serum glukoz seviyelerine göre incelendiğinde VKİ arttıkça serum glukoz düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptandı (**p<0.001**).
5. Gruplar serum Total Kolesterol, LDL-Kolesterol, Trigliserit düzeyine incelendiğinde VKİ arttıkça serum serum Total Kolesterol, LDL-Kolesterol, Trigliserit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptandı (**p<0,001**). Gruplar serum HDL-Kolesterol düzeyi ile VKİ arasında negatif yönlü anlamlı birliktelik saptandı (**p<0,001**).
6. Gruplar arasında serum D vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,750$).
7. Gruplar arasında VKİ ile serum vitamin B12 düzeyi arasında yapılan istatistiksel analizinde anlamlı birliktelik saptanmadı ($p=0,430$, $r= 0,014$).

Sonuç olarak günümüz toplumunda ciddi bir sağlık sorunu olan obezitenin etiolojisinin multifaktöriyel olduğu ıspatlanmıştır. Bizde bu çalışmamızda vitamin B12' nin obezite ile ilgili birlikteliğin olup olmadığını araştırtık. Ancak çalışmamızın retrospektif olması ve sadece poliklinik hastalarını içermesi, küçük kesitsel bir grubu içermesi nedeniyle VKİ ile vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı birliktelik saptanmadı. Benzer çalışmaların daha geniş vaka serileri üzerinde yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Technical Report Series http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en.
2. Serter R. Obezite Atlası. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color, 2004.
3. Ogden, C.L, Fryar, C.D., Carroll, M.D., Flegal, K.M., 2004, Mean Body Weight Height And Body Mass İndex, United States, 27,(347), 1-17.
4. Sidorov JE., Fitzner K. Obesity Disease Management Opportunities and Barriers. Obesity, 2006;14 (4): 45-54.
5. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016;11-15
6. Despre's JP. Dyslipidemia and obesity. Bailliere's Clin Endocrinol Metab 1994;8:629-660.
7. Black D, James WPI, Besser GM. Obesity J R Coll Physicians London. 1983;17:5-65.
8. Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001: 33-47.
9. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. Ann Rev Med 2000;51:357-75.
10. Philip Bath, MD, FRCP; Charles Algert, MPH; Neil Chapman, MRCP; Bruce Neal, MRCP(UK), PhD; for the PROGRESS Collaborative Group. Association of Mean Platelet Volume With Risk of Stroke Among 3134 Individuals With History of Cerebrovascular Disease. Stroke 2004;35:622-626.
11. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. American Family Physician. 2003; 67(5): 979-986.
12. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: A Critical Vitamin İn TheElderly. Prev Med 2004;39(6):1256-66.
13. Dankı D, Telci Ş, Dilbaz N ve ark. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:109-113.
14. Taşan E. Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005; 1(37):1-4.
15. Tüzün M. Obezite, tanım, sıklık, tanı, sınıflandırma, tipleri, dereceleri ve komplikasyonları. İçinde: Yılmaz C. Ed. Obezite, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. 1995:1-20
16. Özer, K., 2006, Fiziksel uygunluk,Nobel Yayıncılık, Ankara, 284

17. Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2004; 18:1125-1146
18. Satman İ, Yılmaz T, Şengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-56.
19. Satman: İstanbul Üniversitesi TURDEPII Sonuçları [http://www.itf.istanbul.edu.tr/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf]
20. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*2002;11(Ek 1):1-16.
21. Sansoy V, Onat A. Türk erişkinlerde obezite, abdominal obezite, belirleyicileri ve sonuçları. *TEKHARF* 2007. <http://tekharf.org/images/bolum8.pdf>
22. Caterson ID, Gill PT. Obesity: epidemiology and possible prevention. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 16:595-610
23. Lissner L, Johansson SE, Qvist J, Rössner S, Wolk A. Social mapping of the obesity epidemic in Sweden. *International Journal of Obesity*. 2000; 24:801-805
24. Heitmann BL. Ten years trend in overweight and obesity among Danish men and women 30-60 years. *International Journal of Obesity*. 2000; 24:1347-1352
25. Molarius A, Seidell JC Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Educational level, relative body weight and changes in their association over 10 years: An International Perspective From the WHO MONICA Project. *American Journal of Public Health* 2000; 90:1260-1268.
26. Güler Y, Gönener D., Altay B., (2009). Adölesanlarda Obezite ve Hemşirelik Bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 4(10): 165-174.
27. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-556.
28. Van Loan MD, Mayclin PL. Body composition assesment: Dual energy X ray absorptiometry (DEXA) compared to reference methods.*Eur J Clin Nutr* 1992;46:125-130.
29. Mendez J, Lukaski HC. Variability of body density in ambulatory subjects measured on different days. *Am J Clin Nutr* 1981;34:78-81
30. Nestel P, Galdrick B. Obesity, changes in lipid metabolism and the role of insulin. *Clin Endocrinol Metab* 1976;5:313-336.

31. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, et al. Chemical determination of human body density in vivo. Relevance to hydrodensitometry. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1282-1289.
32. Armellini F, Zamboni M, Rabbi R, et al. Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Med* 1993;17:209-214
33. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* 1993;17:187-196.
34. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparison between computed tomography and 1,5 T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr* 1990;51:953-957.
35. Gray DS, Fujika K, Coletti PM, et al. Magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;54:623-627
36. Doms GC, Hricak H, Margulis AR, et al. MR imaging of fat. *Radiology* 1986;158:51-54.
37. Despre's JP, Prudhomme D, Pouliot MC, et al. Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991;54:471-477.
38. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1990;18:193-224.
39. Saunders NH, Al-Zeibak S, Ryde SJS, et al. The composition of weight loss in dieting obese females by electrical methods. *Int J Obes* 1993;17:317-322.
40. R. F. Kushner ve D. H. Bessesen, Treatment of the obese patient (Contemporary endocrinology), pp. 121-144: Humana Press Inc, 2007.
41. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five level model. A new approach to organizing body composition research. *Am J Clin Nutr* 1991;54:970-975.
42. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981;53:181-225.
43. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *J Appl Physiol* 1970;28:221-222.
44. Seidell JC, Deurenberg P, Hautuast JGAJ. Obesity and fat distribution in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 1987;50:57-91.
45. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, et al. Lean body mass estimation by electrical impedance analysis. A four site cross validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7-14.

46. Garrow JS, Webster J. Qutelet's index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147-153.
47. Björntorp P. *International Textbook of Obesity Türkçe*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002.
48. Waaler HT. Height, weight and mortality: The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984;679 (Suppl):1-56.
49. Tagliaferi M, Berselli EM, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. *Obesity Research* 2001;9:196-201.
50. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-660.
51. Lapidus L, Bengtson C, Larsson B, et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *BMJ* 1984;289:1261-1263.
52. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:83-109.
53. Abate N, Garg A, Peshock RM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96:88-98.
54. Başkal N. Obezite. İçinde: Erdoğan G. Ed. *Klinik Endokrinoloji*, Ankara: Antıp AŞ, 2003:325-353
55. Alphan E.(2008). *Obezitenin Etiyolojisi. Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi*. İstanbul: Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını s:18-32.
56. Özata M. Obezite Tanı ve Tedavisi. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/kitaplar/126.pdf>
57. Özbey N. Enerji metabolizması ve obezitenin patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005, 1(37): 5-8.
58. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. *Endokrinoloji El Kitabı*. 2. Baskı, İzmir: Güven Kitabevi, 2001: 691-730.
59. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004; 30(2):113-118
60. Keçetepen LO, Dursun N. Egzersizin leptin düzeyleri üzerine etkisi, leptinin solunum ve kardiyovasküler parametreler ile ilişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2006; 15(1):1-7
61. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, Martínez JA. Genes, lifestyles and obesity. *International Journal of Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(3):29-36
62. Kebapçı N. Obezite genetiği. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1(37):9-13.

63. Semerci NC. Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004; 46(4):353 – 359
64. Gedik O. Obezite ve çevresel faktörler. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003;2:1-4
65. Poirier P, Giles T, Bray G, Hong Y, Stern J. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation and Effect of Weight Loss. *Circulation*, 2006;113 (8): 898-918.
66. Kokino S. Özdemir F. & Zateri C. Obezite ve Fiziksel Tıp Yöntemleri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2006. 23 (1): 47-54.
67. Insel P, Turner E, Ross DS. Energy Balance, Body Composition and Weight Management. *Nutrition*, Third Edition. 2007,329-379.
68. Moller H, Mellempgaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer*. 1994; 3:344-350
69. Akbulut G, Özmen M, BESLER T. Çağın Hastalığı Obezite. *Bilim ve Teknik Dergisi*. Yeni Ufuklar Eki, 2007, Mart, 1-15.
70. Moran S, Milke P, Rodriguez-Leal G, Uribe M. Gallstone formation in obese subjects undergoing a weight reduction diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22(3):282-284.
71. Tuğrul A. Obezite ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1(37):37-42.
72. Lagergren J, Bergström R, Nyren O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut*. 2000; 47(1):26-29.
73. Sertkaya AÇ. Obezite ve malignite. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1(37):56-60.
74. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(4):903-916.
75. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25(8):1175-1182
76. Baltacı D, Ünalacak M, Kara İH, Sarıgüzel YC. Birinci basamakta obezite tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine-Special Topics* 2015;6(3):96-102.

77. Bilge U, Ünlüoğlu İ. Obezite farmakolojisinde yeni ilaçlar. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine-Special Topics 2015;6(3):103-107.
78. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (TR). Birinci basamak hekimler için obezite ile mücadele el kitabı. Ankara: Anıl Matbaacılık, 2013.
79. Brody T. Nutritional Biochemistry. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999:491-692.
80. Onat T. Vitaminler. Çeviri Editörü: Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Beşinci Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 543-567.
81. Miller SM, Mears M. Nutritional Status Assesment. In: Anderson SC, Cockayne S. Clinical Chemistry Concept and Applications. New York: Mc Graw Hill, 2003: 579-611.
82. Ersöz B, Beslenme. Çeviri Editörleri: Menteş G, Ersöz B. Harper'ın Biyokimyası. 22. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Barış kitabevi, 1993: 714-726.
83. Bhavagan NV. Vitamin metabolism. In: Bhavagan NV. Medical Biochemistry. 4th ed. Florida: Hartcourt Academic Press. 2002:901-928.
84. Aksoy A. Beslenme Biyokimyası, 1. Baskı, Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayım, 2000: 315-462.
85. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Vitaminler. Çeviri editörleri: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Lippincott's Biyokimya. 2.Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 1997: 319-342.
86. Gerald Litwack. Human biochemistry and disease. Oxford, UK: Elsevier; 2008.
87. Leal NA. B12 Metabolisms In Humans. Florida, University of Florida. 2004:1-156
88. Üstdal M, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Biyokimya, 1. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2005:841-898.
89. Food and Nutrition Board IoM. Dietary reference intakes for thiamin, roboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline: National Academy Press, Washington, D.C.; 1998. pp. 306– 348.
90. Tangün Y. Hematoloji Birinci Basamak Kursu Eğitim Kitabı. İzmir: Türk Hematoloji Derneği. 2000; 37-39.
91. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004;171(3):251-9

92. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York: McGraw Hill, 1991: 1523-1529.
93. Kozyraki R, Fyfe J, Kristiansen M, et al. The Intrinsic Factor- Vitamin B12 Receptor, Cubillin, Is A High-Affinity Apolipoprotein A-1 Receptor Facilitating Endocytosis Of High Density Lipoprotein. Nature Medicine 1999; 5: 656-661.
94. Verroust PJ, Christensen EI. Megallin And Cubillin- The Story Of Two Multipurpose Receptors Unfolds. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1867-1871.
95. Seetharam B, Bose S, Li N. Cellular Import Of Cobalamin (Vitamin B-12). J Nutr 1999; 129: 1761-1764.
96. McCormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook Of Clinical Chemistry. 3th ed. Philadelphia: Saunders, 1999: 999-1028.
97. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Fifteenth Edition. New York 2001;1:675.
98. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Mark's Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım. 2. baskı. (Çeviri editörleri, Đnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Yayınları; 2007.
99. Çağatay Ü, Güvenç B. Megaloblastik Anemiler. Çeviri Editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 674-680.
100. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med 1999;159:1289– 98.
101. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al (eds.).In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Thirteenth Edition. New York 1996:1726-32.
102. Nasreddine L, Hwalla N, Sibai A, Hamze M, Parent-Massin D. Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut, Lebanon. Public Health Nutr. 2006 Apr;9(2):194-203.
103. Marks PW, Zukerberg LR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30-2004. A 37-year-old woman with paresthesias of the arms and legs. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1333-41.

104. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Kul K, Pata C, et al. Predictors of vitamin B12 deficiency: age and *Helicobacter pylori* load of antral mucosa. *Turk J Gastroenterol*. 2003 Mar;14(1):44-9.
105. Serin E, Gumurdulu Y, Ozer B, Kayaselcuk F, Yilmaz U, Kocak R. Impact of *Helicobacter pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter*. 2002 Dec;7(6):337-41.
106. Kaplan L.A, Pesce A.J, Kazmierczak S.C. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*. Fourth Edition.2003; 744-749.
107. Sally Fallon and Mary Enig. *Vitamin B12: Vital Nutrient for Good Health*. 30 Jul 2005.
108. Van Oijen MG, Laheij RJ, Peters WH, Jansen JB, Verheugt FW. Association of aspirin use with vitamin B12 deficiency (results of the BACH study). *Am J Cardiol*. 2004 Oct 1;94(7):975-7.
109. Milman N, Byg K-E, Bergholt T, Eriksen L, Hvas A-M. Cobalamin status during normal pregnancy and post partum: a longitudinal study comprising 406 Danish women. *Eur J Haematol* 2006;76:521–5.
110. Dommissie J. Subtle Vitamin B12 Deficiency and Psychitary: A Largely Unnoticed But Devastating Relationship? *Med hypotheses* 1991; 34(2): 131-40.
111. Reynolds E. Vitamin B12, Folic Acid, and The Nervous System. *Lancet Neurol*. 2006; 5(11): 949-960.
112. Dankı D, Telci Ş, Dilbaz N, Okay İT. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2006; 16:109-113
113. Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, et al. *Megaloblastic Anemias Disorders Ofİmpaired DNA Synthesis*. In: *Clinical Hematology*. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger.1981:559-604.
114. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1290-7.
115. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191–8.
116. Hoey L, Strain JJ, McNulty H. Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B-12: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1981S–1996S.

117. Lee RG. Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th edition. Egypt. 1999; 941-964.
118. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 3124–3134.
119. J.Picot, J. Jones, J.L. Colquitt, E. Gospodarevskaya, E. Loveman, L. Baxter, The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation, *Health Technol. Assess.* 13 (41) 1e19, 2009
120. Teixeira P, Carraça E, Marques M, Rutter H, Oppert J, Bourdeaudhuij I, Lakerveld J, Brug J. "Successful behavior change in obesity interventions in adults: a systematic review of self-regulation mediators", *BMC Medicine*, 2015, 13:84.
121. Obirikorang C, Osahunor D, Anto E, Amponsah O, Adarkwa O. „Obesity and Cardio-Metabolic Risk Factors in an Urban and Rural Population in the Ashanti Region-Ghana: A Comparative Cross-Sectional Study“, *PLOS ONE*, 2015, 10: 13.
122. Dünyada obezitenin görülme sıklığı, [internet]. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=39>
123. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(82):1-8.
124. T.C. Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü "Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması TNSA-1998. Ankara, Türkiye, 1999.
125. T.C Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü "Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması TNSA-2003. Ankara, Türkiye, 2003
126. Akbay,E.,Buğdaycı,R.,Tezcan,H.,Konca,K.,Yazar,A.,Pata,C.(2003).The prevalence of obesityin adult populationin a city on the Mediterranean coast of Turkey. *Turkish J.Endocrinol Metab*,7(1)p:31-35.
127. Lagunova,Z., Porojincu,C., Lindberg,F.(2009). The dendency of vitamin d status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Research*, p:3713 -3720.
128. Akman,M., Budak,Ş., ve Kendir,M., (2004). Genel dahiliye polikliniğine başvuran hastalarda obezite sıklığı ve ilişkili sağlık problemleri., 17(3),s:113-120
129. Colditz GA,Willet C,Rotnitzky A.Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women.*Ann Intern Med* 1995;122:481-486.

130. Ne Keigie PM, Pierpoint T, Ferrie JE, et al. Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinemia to body fat pattern in South Asians and Europeans. *Diabetologia* 1992;35:785-791.
131. Pouliot MC, Despre's JP, Nadeau A. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992;41:826-834.
132. Kutlutürk, F., Öztürk, B., Yıldırım, B., Özüğür, F., Çetin, İ., Etikan, İ. ve ark. (2011). Obezite prevalansı ve metabolik risk faktörleri ile ilişkisi: Tokat ili prevalans çalışması. *Türkiye Klinikleri*, 31(1), s:156-163.
133. Innocent, O., Thankgod, O., Sandra, E. And Josiah, I. (2013). Correlation between body mass index and blood glucose levels among some Nigerian undergraduates. *Herbert Open Access Journals*. p:1-4.
134. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu- 2016 – Ankara. sayfa 20
135. Pi-Sunyer FX. Short term medical benefits and adverse effects of weight loss. *Ann Intern Med* 1993;119:722-726.
136. Faheem, M., Qureshi, S., Hameed, Z., Abbas, F., Gul, A. Hafizullah, M. (2010) Does BMI affect cholesterol, sugar, and blood pressure in general population? *J. Avub. Med. Coll Abbottabad*. p:73-77.
137. Veysel Kıdır, D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 4 (3): 398-404, 2013.
138. Onur Oral, Anna Zusa, Vitamin D and its metabolic functions, *International Journal of Science Culture and Sports, Special Issue 4* ISSN, 2148-1148 2015.
139. Pereira-Santos, Costa P, Santos C, Santos D. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(4): 341-349.
140. Zhang L, Wang S, Che X, Li X. Vitamin D and lung cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015;36(1): 299-305.
141. Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. Obesity and association of serum 25(OH)D levels with all-cause mortality. *Calcif Tissue Int* 2014;95(3):222-228.
142. González L, Ramos-Trautmann G, Díaz-Luquis GM, Pérez CM, Palacios C. Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutrition Research* 2015;35(4):287-293.

143. Heller JE, Thomas JJ, Hollis, BW, Larson-Meyer DE. Relation between vitamin D status and body composition in collegiate athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015;25(2):128-135.
144. Jorde,R., Sneve,M., Emaus,N.et.al. (2010). Cross sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: The Tromso study.*European Journal of Nutrition*.Vol:49, Issue:7, p:401-407.
145. Kremer, R., et al., Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. **94**(1): p. 67-73.
146. Grønberg IM., Lundby IM., Mølgaard C, Jakobsen J, Ovesen L, Andersen R. (). Association of body fat and vitamin D status and the effect of body fat on the response to vitamin D supplementation in Pakistani immigrants in Denmark. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(3):405-407.
147. Chandler PD. Scott JB, Drake BF, Ng K, Chan AT, Hollis BW, Emmons KM, Giovannucci EL, Fuchs CS, Bennett GG. Impact of vitamin D supplementation on adiposity in African-Americans. *Nutr Diabetes* 2015;5(6):164-165.
148. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2014;15(6):528-537.
149. Misra UK, Kalita J, Das A (2003). Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: a clinical MRI and electrodiagnostic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 43:57–64.
150. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: A Critical Vitamin In The Elderly. *Prev Med* 2004; 39(6): 1256-1266.
151. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High Prevalence Of Cobalamin Deficiency In Elderly Outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(12): 1197-1204.
152. Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Am J Clin Nutr* 2005;82:442–50.
153. Metz J. A high prevalence of biochemical evidence of vitamin B12 or folate deficiency does not translate into a comparable prevalence of anemia. *Food Nutr Bull* 2008;29:S74–86.

154. Koken K, Toprak D, Dogan N. Prevalence of cobalamin deficiency in Afyonkarahisar elderly population. *Clinical Biochemistry*, Volume 42, Issues 4-5, March 2009; 344.
155. Memisogullari R, Ak Yildirim H, Ucgun T, et al. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population. *Turk J Med Sci*2012;42:957-63.
156. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12 and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Mar;8(3):209-17.
157. Meral Maralcan EE. Vitamin B12 Eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji*.2004;8(3):199-204.
158. Ubbink JB, Vermaak W, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *The American journal of clinical nutrition.* 1993;57(1):47-53.
159. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720–8.
160. Green R. Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8:533–66.
161. Green R Unreliability of current assays to detect cobalamin deficiency: “nothing gold can stay.” *Blood* 2005;105910- 911
162. Solomon LR Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing *Blood* 2005;105978- 985
163. Herrmann W The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview *Clin Chem Lab Med* 2001;39666- 674
164. Homocysteine Studies Collaboration, Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis *JAMA* 2002;2882015- 2022
165. Martos R Valle MMorales RCanete RGavilan MISanchez-Margalet V Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children *Metabolism* 2006;5572- 77
166. Güven AInanc FKilinc MEkerbicer H Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels in Turkish patients with metabolic syndrome *Heart Vessels* 2005;20290- 295
167. Schnyder GRoffi MFlammer YPin RHess OM Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after

- percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart Study: a randomized controlled trial *JAMA* 2002;228:973- 979
168. D Baltaci, MH Deler, Y Turker, F Ermis ,Evaluation of serum Vitamin B12 level and related nutritional status among apparently healthy obese female individuals. *Niger J Clin Pract.* 2017 Jan;20(1):99-105
 169. Ho M, Halim JH, Gow ML, El-Haddad N, Marzulli T, Baur LA, et al. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients* 2014;6:5611-8.
 170. Goyal R, Dhanuka S, Mehta V, et al. To study the Vitamin B12 status in morbidly obese patients. *Int JFoodNutr.Sci* 2013;2:73-6
 171. Bridget Ann Knight, Beverley M. Shields, Adam Brook, Lower Circulating B12 Is Associated with Higher Obesity and Insulin Resistance during Pregnancy in a Non-Diabetic White British Population. *Plos One* .10.1371/ 2015; 1-10
 172. Orit Pinhas-Hamiel, MD; Noa Doron-Panush, RD. Obese Children and Adolescents A Risk Group for Low Vitamin B₁₂ Concentration. *Arch PediatrAdolescMed.* 2006;160(9):933-936. oi:10.1001/archpedi.160.9.933
 173. Mandy Ho, Jocelyn H. Halim , Megan L. Gow; Vitamin B12 in Obese Adolescents with Clinical Features of Insulin Resistance. *Nutrients* 2014, 6, 5611-5618
 174. Dick, K.J.; Nelson, C.P.; Tsaprouni, L.; Sandling, J.K.; Aïssi, D.; Wahl, S.; Meduri, E.; Morange, P.-E.; Gagnon, F.; Grallert, H. DNA methylation and body-mass index: A genome-wide analysis. *Lancet* 2014, 383, 1990–1998.
 175. Brasileiro RSEscrivao MATaddei JAD'Almeida VAncona-Lopez FCarvalhaes JT Plasma total homocysteine in Brazilian overweight and non-overweight adolescents: a case-control study *Nutr Hosp* 2005;20:313- 319
 176. Reitman A, Friedrich I, Ben-Amotz A, Levy Y. Low plasma antioxidants and normal plasma B Vitamins and homocysteine in patients with severe obesity. *Isr Med Assoc J* 2002;4:590-3.
 177. Abu-Samak M, Khuzaie R, Abu-Hasheesh M, Jaradeh N, Fawzi M. Relationship of Vitamin B12 deficiency with overweight in male Jordanian youth. *J Appl Sci* 2008;8: 3060-63.

- 178.** Tungtrongchitr RPongpaew PTongboonchoo C et al. Serum homocysteine, B12 and folic acid concentration in Thai overweight and obese subjects Int J Vitam Nutr Res 2003;738- 14
- 179.** El-Qudah J, Dababneh BF, Aş-Qudah MM, Haddad M. Serum Vitamin B12 levels related to weight status among healthy Jordanian student. Lab Med 2013;44: 34-9.



ÖZGEÇMİŞ

Nurullah ASLAN

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kars

E-posta: drnurullah21@hotmail.com

- 1985 : Diyarbakır / Ergani’de doğdu.
- 2004-2010 : Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi’inden mezun oldu.
- 2013-... : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.