



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

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN HASTALARIN
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE 25-OH VİTAMİN D, PARATHORMON
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ferhat OMURCA**

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

**KARS
2017**

ÖNSÖZ

Eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen, tez çalışmamın yürütülmesinde her türlü kolaylığı sağlayan ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY'A teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Deneyimlerini, bilgilerini benimle paylaşan ve eğitimime büyük katkıları olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU'YA teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimimin bir dönem birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gül GÜRSOY'A teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Yavuz KARABAĞ'A teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm hemşire ve diğer personele teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her döneminde olduğu gibi bu aşamada da sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve eşime tüm kalbimle teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ferhat OMURCA

Kars-2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
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 Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler.....	5
2.1.3.1. Yağ Doku Miktarının Direk Yöntemlerle Belirlenmesi.....	6
2.1.3.2. Yağ Doku Miktarının İndirek Yöntemlerle Belirlenmesi.....	6
2.1.4. Obezitenin Etiyolojisi.....	13
2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları.....	17
2.1.6. Obezitenin Tedavisi.....	19
2.2. D VİTAMİNİ.....	22
2.2.1. D Vitamini Tanımı.	22
2.2.2. D Vitamini Sentez ve Metabolizması.....	22
2.2.3. D Vitamini Etki Mekanizması.....	25
2.2.4. D Vitamini Kaynakları.....	25
2.2.5. D Vitamini Sentezini Etkileyen Durumlar.....	27
2.2.6. D Vitaminin Kalsiyum Metabolizmasına Etkisi.....	29
2.2.7. D Vitaminin Kalsiyum Metabolizması Harici Etkileri.....	30
2.2.8. D Vitamini ve Obezite.....	31
2.2.9. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi.....	32
2.3. PARATIROID HORMON.....	33
2.3.1. Paratiroid Bezi.....	33
2.3.2. Parathormon Etki Mekanizması.....	35

2.3.2.1. Parathormonunun Kemikler Üzerine Etkisi	35
2.3.2.2. Parathormonunun Böbrekler Üzerine Etkisi.....	35
2.3.2.3. Parathormonunun Barsaklar Üzerine Etkisi.....	36
2.3.2. Parathormon Salınımının Kontrolü.....	37
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
4.BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	72



ÖZET

Vücut Kitle İndeksi İle 25-OH Vitamin D, Parathormon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Obezite günümüzde çok sık gözlemlenen, multifaktöriyel etiyolojiye sahip kompleks hastalıktır. Vücut kitle indeksi, adipozitenin ve dolayısıyla obezitenin değerlendirmesinde sıkça kullanılan indirekt yöntemlerdendir. D vitamini, Vitamin D reseptörleri üzerinden birçok sistemi etkilediği son yıllarda birçok çalışma ile desteklenmiştir. Bizde bu çalışmamızda Vücut kitle indeksi, Vitamin D düzeyi ve Parathormon 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 28-60 yaş arası 257 kişi retrospektif olarak çalışmaya alındı. Bireyler çalışma gruplarına vücut kitle indeksine göre; 18,50-24,99 olanlar Grup I, ≥ 25 - 29,99 olanlar Grup II, ≥ 30 -34,99 olanlar Grup III, ≥ 35 -39,99 olanlar Grup IV, ≥ 40 olanlar Grup V ayrıldı ve adlandırıldı. Grupların hemogram ve diğer biyokimyasal parametreleri, parathormon düzeyi, D vitamin düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 24 kullanılarak yapıldı. p değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan tüm bireylerin yaş ortalaması $45,9 \pm 8,8$ yıldır. Hemogram, AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Çalışmaya alınan tüm bireylerin vitamin D düzeyi $10,99 \pm 6,1$, parathormon düzeyi $53,8 \pm 19,9$ (pg/ml) idi. Vücut kitle indeksine göre gruplandırılan bireylerin serum glukoz düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0,017$). Grupların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırılmasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p < 0,001$, $r = -0,311$). Grupların vücut kitle indeksi ile serum parathormon düzeylerinin karşılaştırılmasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p < 0,001$, $r = 0,265$).

Sonuç: Çalışmaya alınan grupların vücut kitle indeksi ile serum glukoz düzeyi arasında anlamlı birliktelik saptandı. Grupların vücut kitle indeksi ile vitamin D düzeyi ile arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon mevcuttu. Grupların vücut kitle indeksi ile parathormon düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu. Vitamin D eksikliğinin tedavi edilmesiyle hem parathormon seviyesinde düzelme, hemde obezitenin tedavisine katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

AnahtarKelimeler: Vücut Kitle İndeksi (VKİ), Parathormon (PTH), Vitamin D (25(OH)D)

ABSTRACT

Evaluation Of Association Between Body Mass Index, 25-OH Vitamin D And Parathormon

Aim: Obesity is a frequently seen disease today. Etiology of obesity is multifactorial and obesity is a complex disease. Body mass index is an indirect method for evaluation of adiposity and obesity which is used frequently. In addition to effects of calcium metabolism, recent studies show that vitamin D has effects on many systems via vitamin D receptors. Our study aims to investigate the association between body mass index, parathormon and vitamin D levels at patients who do not have comorbid diseases.

Material and Method: 257 patients between 28-60 years of age without comorbid diseases who admitted to Kafkas University Medicine Faculty Internal Medicine Policlinics between January 2015-May 2016 had been admitted to this study retrospectively. Patients are divided between five groups according to BMI; group I 18,50-24,99, group II ≥ 25 - 29,99 group III ≥ 30 -34,99, group IV ≥ 35 -39,99 and group V , ≥ 40 . Hemogram, biochemical parameters, parathormon, vitamin D levels of groups are evaluated for study.

Results: Mean age of study group is $45,9 \pm 8,8$ years. There is no statistically significant difference between hemogram, AST, ALT, ALP, urea, creatinin levels ($p > 0,05$). Mean body mass index is $32,3 \pm 7,8$, mean vitamin D level is $10,99 \pm 6,1$ and mean parathormon level is $53,8 \pm 19,9$ (pg/ml). There is a statistically significant difference between glucose level and study group ($p = 0,017$).

There is a negative correlation between groups and vitamin D levels ($p < 0,001, r = -0,311$), there is a positive correlation between body mass index and parathormon levels ($p < 0,001, r = 0,265$).

Conclusion: We found that serum glucose levels are becoming higher as body mass index elevates. There is a negative correlation between vitamin D and both parathormon and body mass index. It is thought that treatment of vitamin D deficiency can help to correct parathormon levels and also contributes to treatment of obesity.

Keywords: Body Mass Index (BMI), Parathormon (PTH), Vitamin D (25(OH)D)

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Numara
Şekil 1. D Vitamininin Sentez Aşamaları	24
Şekil 2. Vitamin D'nin Karaciğer ve Böbrekte Aktif Formuna Dönüşmesi.....	24
Şekil 3. D Vitaminin Kaynakları ve Vücuttaki Temel İşlevleri.....	26
Şekil 4. Parathormon ve Kalsiyum Hemostazı.....	33
Şekil 5. Paratiroid Hormonun Etkileri	36
Şekil 6. Grupların Serum Ca, P Düzeylerinin Karşılaştırması.....	44
Şekil 7. Grupların Serum ALP Düzeyleri Karşılaştırması	44
Şekil 8. Grupların VKI' leri ile Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması.....	46
Şekil 9. Grupların VKI' leri ile Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması	46
Şekil 10. Grupların VKI' leri ile Serum PTH Düzeylerinin Karşılaştırması.....	48
Şekil 11. Grupların VKI' leri ile Serum PTH Düzeylerinin Karşılaştırması.....	48

TABLolar LİSTESİ

	Numara
Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre Uluslararası Obezite Sınıflaması.....	8
Tablo 2. Obezite Nedeniyle Risk Altındaki Bireylerin Bel Çevresi Ölçümleri.....	10
Tablo 3. Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu.....	29
Tablo 4. Grupların Yaş, Boy, Ağırlık, VKİ'lerinin Karşılaştırması	42
Tablo 5. Grupların Bazı Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırması	43
Tablo 6. Grupların Serum Ca, P, ALP, Düzeylerinin Karşılaştırması.....	44
Tablo 7. Grupların VKİ'leri ile Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması....	45
Tablo 8. Grupların VKİ'leri ile Serum PTH Düzeylerinin Karşılaştırması.....	47

KISALTMALAR LİSTESİ

ALP	Alkalen Fosfataz
BİA	Biyoelektriksel İmpedans Analizi
BKO	Bel/Kalça Oranı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
CaSR	Kalsiyum Sensor Reseptörü
DBP	D vitamini Bağlayan Protein
DEXA	Dual Enerji X ışını Absorbsiyometresi
DKK	Deri Kıvrım Kalınlıkları
DNA	Deoksiribonükleik Asit
Hb	Hemoglobin
Hct	Hemotokrit
IL-2	İnter Lökin-2
MGR	Magnetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı Ribonükleik asit
NHANES	National Health and Nutrition Examination
P	Fosfor
PTH	Parathormon
RANK	Reseptör Activator of Nuclear Factor Kappa
VAİ	Vücut Adipozite İndeksi

VDR	Vitamin D Reseptörü
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
TNSA	Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması
TOHTA	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması
UCP-1	Uncoupling Protein-1
UVB	Ultraviyole B
1- α -OH	1- alpha-hidroksil
7-DHC	7 -Dehidrokolesterol
25(OH)2D3	25- Dihidroksivitamin D3

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite vücudun yağ kütlesinin, yağsız (kas) kütleyle oranının aşırı artması sonucu boya göre ağırlığın olması gereken düzeyin üzerine çıkmasıdır (1). Obezite, aşırı enerji alımı, yetersiz enerji harcaması veya her ikisinin neden olduğu uzun süreli enerji dengesizliği ile kişinin genleri ve çevresi arasında ki kompleks etkileşimlerin bir sonucu olarak gelişen bir kronik durumdur (2,3).

Obeziteyi belirlemek için Dünya Sağlık Örgütü, 1988'de Garrow tarafından tanımlanan Vücut Kütle İndeksi (VKİ)'ni kullanmaktadır. Vücut yağ oranını basit yolla saptanmasında kullanılmakta olan VKİ, vücuttaki yağ oranının indirekt olarak saptayan iyi bir göstergesidir. VKİ'nin vücuttaki yağ miktarını %90'ın üzerinde doğrulukta gösterdiğini kanıtlamıştır (4). Obezite dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden birisidir ve pandemi halini almıştır. Dünya genelinde prevalansı giderek artmaktadır (5). Gelişmiş ülkelerin birçoğunda yaygın olarak görülen obezite, günümüzde gelişmekte olan ülkelerin de sorunu olarak önem kazanmıştır (6). Dünya üzerinde 400 milyondan fazla obez yetişkin bulunmaktadır. Fazla kilolu yetişkin sayısı ise 1,6 milyarın üzerindedir (7). Obezite, başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve maligniteye yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Obezitenin, kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir (8). Ülkemizde de yapılan birçok çalışmada obezite prevalansının hızla arttığı gözlemlenmiştir (9).

D vitamini, bir prehormondur. Sekosteroid yapıda ve yağda eriyen vitaminler grubundandır (10). D vitamininin metabolizmadaki başlıca görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak parathormon ile birlikte organizmanın kalsiyum ve fosfor dengesini düzenlemek ve kemik döngüsünün uygun biçimde devamını sağlamaktır (11). Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonrasında; vitamin D reseptörlerinin kemik dışı dokularda saptanması üzerine birçok doku ve sistemde VDR (Vitamin D Reseptörü) üzerinden birçok doku ve organa etki ettiği gözlemlenmiştir (12). Yağ hücrelerinde de VDR mevcut olduğundan aktif D vitamini için hedef dokular arasında olup adipoz dokuya etki etmektedir. Öte yandan D vitamini eksikliği

olan obez adolesanların vücut yağ dokusundan bağımsız olarak glukoz metabolizmasında bozukluğa neden olduğu için D vitamini eksikliğinin obezite için ayrıca bir risk faktörü olduğunu düşünülmektedir (13). Öteyandan obezlerde serum 25(OH)D düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun vitamin D sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu ve böylece obezlerde serum 25(OH)D düzeyin daha düşük olduğu bildirilmiştir (14).

Parathormon (PTH) sentezi ve salgılanması serum kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. PTH'un üç hedef organı kemik, böbrek ve barsaktır. Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu arttırıcı yöndedir, böylece organizmayı hipokalsemiden korumaktadır (15). D vitamini ve PTH ilişkisi kompleks bir yapıdadır. Artmış kalsiyum ve D vitamini düzeyleri PTH üzerinde negatif feedback etkisi oluşturuyor. D vitaminin paratiroid hücreleri üzerindeki etkisi yapılan hayvan çalışmalarına göre 1,25(OH)2D3 doğrudan PTH sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (16). Parathormon böbrekte 1 α -hidroksilaz sentezini arttırdığını, parathormon eksikliği veya yokluğunda böbrek hücrelerinde 1 α -hidroksilaz seviyelerinde azalmaya neden olduğu ve aktif D vitamini sentezine etki ettiği saptanmıştır (17).

Sonuç olarak; Dünya genelinde obezite hızla artış göstermekte bunun sonucunda birçok komplikasyona, mevcut hastalıkların daha agresif geçmesine ve ek hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmakta, yaşamı olumsuz yönde etkilemektedir. Bizde bu çalışmamızda, farklı beden kitle indekslerine sahip kişilerde serum D vitamini ve serum parathormon düzeylerinin değerlendirilmesi, obezite ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı

Obezite vücudun yağ kütlesinin, yağsız (kas) kütleyle oranının aşırı artması sonucu boya göre ağırlığın olması gereken düzeyin üzerine çıkmasıdır (1). Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel ve kompleks bir hastalıktır (18). Vücutta yağ depolanmasının sebebi, alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olmasıdır. Buna göre Obezite, alınan enerjinin fazlalığına, enerjinin az harcanmasına veya her ikisine birden bağlı olabilir. Obezite kelime anlamı, Latince'den "Obesus" kelimesinden 'yemekten dolayı' gelmektedir (19). Alınan enerjinin harcanandan fazla olması sonucu ortaya çıkan obeziteye ise basit (eksojen) obezite adı verilir (20).

Obezite Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir" şeklinde tanımlanmıştır. Yaş ile birlikte insan vücudundaki yağ oranı artmaktadır. Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının %15'i kadınlarda ise %25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır (5). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, araştırmalarda birçok malignite ile birlikteliği olduğu belirtilmiştir (21). Dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden birisi olup, pandemi halini almıştır. Prevelansıda giderek artmaktadır. Obezlerde mortalite ve morbitenin yüksek olması ve kilo vermekle bu risklerin azalması mutlaka tedavi edilmesi gerektirdiğini göstermektedir (5).

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünya’da obezite görülme sıklığı 1980 yılından 2008 yılına kadar ikiye katlanmış ve ciddi boyutlara ulaşmıştır. 1980 öncesi obezite hızları genellikle %10’dan daha az gözükürken günümüzde birçok ülkede iki ya da üç katına çıkmıştır. 2008 yılında erkeklerin %10’u ve kadınların %14’ü obez olarak belirlenmiştir (22). Obezite prevalansı pek çok ülkede hızlı şekilde artmaktadır. Özellikle batılı yaşam stilini benimseyen ülkelerde bir epidemi halini almıştır. Çok sayıda araştırmada obezite epidemisinde çevresel faktörlerin rolü kabul edilmektedir. Ayrıca yapılan birçok çalışma genetik komponentin varlığını desteklemektedir. Bu nedenle obezite çevresel ve genetik faktörlerin dâhil olduğu multifaktorial kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (23).

Dünya’daki en sık ölüm nedenleri arasında beşinci sırada obezite yer almaktadır. Obezite nedeniyle her yıl en az 2,8 milyon yetişkin bireyin öldüğü ve WHO 2008 yılında 20 yaş ve üzeri yetişkin bireylerin %35’inin fazla kilolu olduğunu rapor etmiştir (22). Gelişmiş ülkelerin birçoğunda yaygın olarak görülen obezite, günümüzde gelişmekte olan ülkelerin de sorunu olarak önem kazanmıştır (6). Dünya üzerinde 400 milyondan fazla obez yetişkin bulunmaktadır. Fazla kilolu yetişkin sayısı ise 1,6 milyarın üzerindedir (7).

Obezite prevalansı Amerika’da en yüksek (her iki cinsiyette, %62 fazla kilolu ve %26 obez) ve Güney Doğu Asya’da ise en düşük (her iki cinsiyette, %14 fazla kilolu ve %3 obez) düzeydedir. WHO Avrupa, Doğu Akdeniz ve Amerika bölgelerinde kadınların %50’ si fazla kilolu olduğunu belirtmiştir. Bu üç bölgede fazla kilolu olan kadınların yarısı ise obezdir. (Avrupa; %23, Doğu Akdeniz; %24 ve Amerika:%29). Afrika, Doğu Akdeniz ve Güney Doğu Asya bölgelerinde kadınlar erkeklerden iki kat daha şişmandır. Avrupa’da obezite prevalansının birçok ülkede %20’ye, Yunanistan ve Güney Kıbrıs’ta ise %27’ye ulaştığı rapor edilmiştir (22).

Ülkemizde de yetersiz ve dengesiz beslenmeye bağlı obezite ve beslenmeye bağlı kronik hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. Obezite yaşamın her döneminde ortaya çıkmaktadır (22). Ülkemizde yetişkinlerde obezite prevalansını geniş çapta araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması'nın (TNSA) 1998 yılındaki çalışma sonuçlarına göre kadınların %33,4' ü fazla kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve %18,8'i obez ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bulunmuştur. TNSA 2003 ve TNSA 2008 yıllarındaki çalışma sonuçlarına göre ise fazla kilolu ve obez olan kadınların sıklığı sırasıyla %34,3, %22,7 ve %34,4, %23,9 oranında saptanmıştır (24,25). 20 yaş üzeri 24788 kişide yapılmış olan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP-I) şişmanlık prevalansı %22,3 (erkek %13,2; kadın: %32,9) oranında saptanmıştır. TURDEP II çalışmasında ise 26499 bireyde obezite prevalansı %32 (erkek: %27,3; kadın: %44,2) bulunmuştur (26,27). İlk olarak 1990 yılında yapılmış olan TEKHARF çalışmasında 3687 kişi taramaya katılmış ve 687'si obez bulunmuştur. 1990 yılında erkeklerde %12,5 kadınlarda ise % 32 olan obezite oranı 2002 yılında erkeklerde % 25,3 ve kadınlarda % 44,2 olduğu bulunmuştur (28).

2.1.3. Obezitenin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

Antropometri; insan vücudunu ölçme bilimidir. Boy, kilo, deri kıvrımları ile vücut çapları gibi ölçümleri kapsar. Obezitenin morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek için antropometrik ölçümler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (29). Vücut içeriğini ölçen yöntemler, adipoziteyi dolaylı olarak ölçen basit antropometrik yöntemlerden çeşitli dokuları in vivo doğrudan ölçebilen magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografiye (BT) kadar değişkenlik göstermektedir. Antropometrik ölçümler pahalı değildir, klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kolaylıkla kullanılmaktadır. Ancak spesifik yağ depolarını hassas bir şekilde ölçüm kabiliyetinden yoksundur. Diğer yandan, BT ve MRG gibi görüntüleme teknikleri hayli hassas olup, ancak her yerde bulunmazlar ve maliyetleri yüksektir (29).

2.1.3.1. Yağ Doku Miktarının Direk Yöntemlerle Belirlenmesi

Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi (K40), toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması, izotop dilüsyonu ile diğer vücut sıvılarının saptanması, toplam vücut nitrojeni, vücut dansitesinin su altında tartım ve pletismografi yöntemleriyle ölçülmesi, ultrasonografi ile yağ kalınlığının ölçülmesi, toplam vücut elektriksel geçirgenliği, biyoelektriksel impedans analizi (BIA), bilgisayarlı tomografi, nükleer magnetik rezonans, dual enerji X ışını absorpsiyometresi (DEXA) vücuttaki yağı direkt ölçme yöntemleridir. Vücuttaki yağı ölçmede kullanılan direkt laboratuvar yöntemlerinin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, yaygın olarak klinik kullanıma girmemiştir. Bu yöntemler yaygın kullanımda pratik ve ekonomik olmadığı gibi, birçoğunun çocuk yaş grubunda kullanımı uygun değildir. Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun; ucuz, emin, kolay tekrar edilebilir olması idealdir (4).

2.1.3.2. Yağ Doku Miktarının İndirek Yöntemlerle Belirlenmesi

Antropometrik ölçümler beslenme durumunun saptanmasında, protein ve yağ deposunun göstergeleri olmaları nedeniyle önemlidir. Tek bir ölçüm (yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre baş çevresi gibi) veya boy uzunluğu ve vücut ağırlığı, deri kıvrım kalınlıkları ve / veya çevre ölçümleri birlikte kullanılarak değerlendirilmektedir. Antropometrik ölçümler hızlı, uygulanması kolay, pratik ve ucuz yöntemler olmakla birlikte, kullanılan araçların düzenli olarak kontrol edilmesi, ölçüm yapan kişilerin sürekli eğitilmesi, referans değerlerin bulunması ve kesişim noktalarının belirlenmiş olması gerekmektedir (30). En sık kullanılan yöntemler, boy uzunluğu ve vücut ağırlığı, çevre ölçümleri, deri kıvrım kalınlıkları (DKK) ve VKİ'dir (4).

1.Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı

Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümleri obezite kliniklerinde ve saha araştırmalarında en çok kullanılan antropometrik ölçümlerdir. Boy uzunluğu, genelde

vücut iskelet yapısı ve beslenme durumunun temel göstergesidir. Vücut ağırlığı ise basit ancak önemli bir morfolojik gösterge olup, büyüme hızı, obezite ve yetersiz beslenmenin saptanmasında kullanılır (4).

2. Vücut kütle indeksi (Quetelet indeksi)

Obeziteyi belirlemek için Dünya Sağlık Örgütü, 1988'de Garrow tarafından tanımlanan Vücut Kütle İndeksi'ni kullanmaktadır. Vücut Kütle İndeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine oranıdır. Adipozitenin basit yolla saptanmasında kullanılmakta olan VKİ indirekt ölçüm yöntemlerindedir. VKİ'nin vücuttaki yağ miktarını %90'ın üzerinde doğrulukta gösterdiğini kanıtlamıştır (4). Adipoziteyle ilişkisi nedeniyle yüksek bir VKİ' nin artmış sağlık sorunları riski ya da mortaliteyle ilişkili olduğu görüşü yaygındır. Gerçekten de, belirli bir popülasyon içinde, VKİ adipozite ile pozitif bir şekilde ilişkilidir. Diğer yandan, yaş, cinsiyet, ırk ve fiziksel aktivite biçimleri gibi sayısız faktörün bu ilişkiyi değiştirdiğini kaydetmek gerekir. Örneğin, belirli bir yaş ve VKİ değeri için, kadınlar erkeklerden %12 daha fazla vücut yağına sahip olma eğilimindedir (29). Belirli bir popülasyon içinde VKİ ve adipozite arasında güçlü bir ilişki olsa da, VKİ birey bazında adipozitenin zayıf bir göstergesidir. Gerçekten de, benzer bir VKİ ile başvurularına karşın, bireyler arasında adipozite düzeyleri büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir (29). İlginç şekilde, VKİ ve vücut yağ oranını etkileyen faktörler vücut metabolizmasında etkilemektedir (29). Boydan nispeten bağımsız olduğu için yararlı bir indekstir. VKİ'nin uzunluk ile zayıf bir ilişkisi vardır. Bu nedenle farklı uzunluktaki kişilerin kilolarının karşılaştırılmasında kullanılır (31).

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

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre Uluslararası Obezite Sınıflaması (32)

Sınıflama	VKİ(kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf(Düşük ağırlıklı)	<18,50	<18,50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16,00	<16,00
Orta düzeyde zayıflık	16,00 – 16,99	16,00 – 16,99
Hafif düzeyde zayıflık	17,00 – 18,49	17,00 – 18,49
Normal	18,50 – 24,99	18,50 – 22,99
		23,00 – 24,99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥25,00	≥25,00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25,00 – 29,99	25,00 – 27,49
		27,50 – 29,99
Şişman (Obez)	≥30,00	≥30,00
Şişman I.Derece	30,00 – 34,99	30,00 – 32,49
		32,50 – 34,99
Şişman II.Derece	35,00 – 39,99	35,00 – 37,49
		37,50 – 39,99
Şişman III.Derece	≥40,00	≥40,00

VKI: Vücut Kitle İndeksi.

3.Çevre Ölçümleri

Çevre ölçümleri, vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. Bunlardan üst orta kol, bel (abdominal), kalça, uyluk ve baldır çevreleri sıklıkla kullanılır (4). Bel çevresi erkeklerde 94 cm'in üzerinde; kadınlarda ise 80 cm'in üzerinde olduğu zaman kişilerde

şışmanlığa bağlı metabolik risklerinde artış görülmektedir (33). Bel kalça oranı erkeklerde 1.0'ın kadınlarda ise 0.8'in altında olmalıdır (34).

Bel Çevresi: Önemli sayıda araştırma aşırı abdominal adipozitenin artmış sağlık riskiyle ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Abdominal obezite genellikle bel çevresinin ölçümü ile değerlendirilir ve bel çevresinin VKİ' den bağımsız biçimde, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (29). Bel çevresi merkezi adipozitenin en belirgin ölçüsüdür (35).

Bel çevresinin morbidite ve mortaliteyi öngören bağımsız bir gösterge olduğunu ortaya koyan çok sayıda çalışmanın varlığına karşın, abdominal obezitenin ölçümünde bel çevresinin nereden ölçülmesi gerektiği konusunda bir uzlaşma yoktur (36). Sık kullanılan ölçüm noktalarından bazıları son kaburganın kenarı, iliak kanadın en üst kenarı ve son kaburga ve iliak kanat üst kenarı arasındaki orta noktadır. Bununla beraber, literatür derlemeleri göstermiştir ki bel çevresi ölçümleri yukarıda sternum ve aşağıda iliak kanat ile sınırlı bölge içinde herhangi bir hizadan, yatarak ya da oturarak, yapılabilmektedir. Farklı ölçüm noktalarından bel çevresi ölçümleri birbiriyle iyi ölçüde korelasyon gösterme eğilimindedir ve yapılan bir çalışmada bel çevreleri ile serum lipidleri arasındaki ilişkilerin ölçüm yerinden anlamlı şekilde etkilenmediği bildirilmiştir. Çalışmalar arasında ölçüm noktasının ve yöntemlerinin farklılık göstermesi nedeniyle, çalışmalar arasında bel çevresi ölçümlerini karşılaştırmak ya da genel popülasyon bağlamında klinisyenler için anlamlı kılavuzlar oluşturmak güçtür (29).

ABD' de Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health), tüm bireyler için sağlık riskini göstermek üzere, VKİ değerinden bağımsız olarak, cinsiyete göre değişen bel çevresi kesim değerleri yayınlamıştır. Ancak, VKİ kategorilerinin aksine, bu kesim değerleri morbidite ya da mortalite ile ilişki kullanılarak değil erkek ve kadınlarda $VKİ = 30 \text{ kg/m}^2$, ye karşılık gelen bel çevresi değerleri kullanılarak türetilmiştir (29).

Tablo 2. Obezite Nedeniyle Risk Altındaki Bireylerin Bel Çevresi Ölçümleri (37)

		Bel çevresi (cm)	
Metabolik komplikasyonların riski		Erkekler	Kadınlar
Alarm noktası	Artmış	94	80
Eylem noktası	Ciddi bir şekilde artmış	102	88

Bel çevresi ile viseral yağ ve abdominal subkütan yağ arasındaki ilişkiyi etkileyen yaş, cinsiyet ve kondisyon gibi pek çok faktör bulunmaktadır. Belirli bir bel çevresi değerinde, yaşlı bir bireyde viseral yağ miktarının genç bir bireyden daha fazla olması, belirli bir yaş değerinde, erkeklerin kadınlardan daha fazla viseral yağa sahip olması beklenmektedir. Örneğin, 102 cm bel çevresine sahip yaşlı (yaş > 50) bir bireyin aynı bel çevresine sahip 25 yaşında bir erkekte %70 daha fazla ve 25 yaşında bir kadından %140 daha fazla viseral yağa sahip olduğu bildirilmektedir. Belirli bir bel çevresi için ırkın viseral yağ miktarına etki edip etmediği açık değildir. (29).

Bel/Kalça Oranı: Obezite fenotipini tanımlamak için kullanılan bir diğer antropometrik ölçüm bel/kalça oranıdır (BKO). 1980' li yıllarda yapılan çeşitli prospektif epidemiyolojik çalışmalar bel/kalça oranının, hem erkeklerde hem de kadınlarda, tip II diyabet, koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskini öngören önemli bir göstere olduğunu bildirmiştir. Takip eden yıllarda sayısız çalışma bu ilk gözlemleri doğrulamıştır (29).

Vücut Adipozite İndeksi (VAİ): Yüksek bir VKİ değeri her zaman vücut yağının arttığı anlamına gelmez çünkü aşırı kilo, artmış kas kitlesinden kaynaklanıyor olabilir ve VKİ ayrıca cinsiyet, yaş, genetik, egzersiz ve ırk gibi faktörlerden etkilenmektedir (37).

Deri Kıvrım Kalınlıkları: Deri altı yağ dokusunu, değişik bölgelerden ölçüm alınarak belirleme olasılığı vardır. Bu ölçümlerin toplamı, dansitometre ölçümleri ile korelasyon göstermektedir. Deri kıvrım kalınlıkları ölçümleri içinde; triseps, biceps, subskapular, suprailiak, baldır (medial) deri kıvrım kalınlıkları sık kullanılanlardır. Pediatrik yaş grubunda triseps deri kıvrım kalınlığı ile obezite derecesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (4).

Kollar, bacaklar, gövde gibi çeşitli anatomik noktadaki kıvrımlı deri ve yağın (çifte tabaka) kalınlığını ölçmek için “deri kıvrımı pergelleri” kullanılmaktadır (29). Deri kıvrımı ölçümleri toplam adipoziteyi hesaplamada yararlıdır ancak viseral yağ doğrudan ölçülemez. Çeşitli deri kıvrımı kombinasyonlarını kullanarak toplam vücut yağını belirli doğruluk dereceleri ile ölçen çeşitli denklemler yayınlanmıştır (bu denklemlerin standart hesaplama hatası %3 ile %7 arasında değişmektedir). Triseps ve subskapular deri kıvrımları en sık kullanılan ölçüm noktalarıdır ve National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) ve Fels Longitudinal Study gibi büyük epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır. Bu ölçümlerin alınması tecrübe gerektirmektedir. Ayrıca ölçüm sonuçları hem gözlemciden gözlemciye değişebilmekte, aynı gözlemci aynı ölçümü farklı zamanlarda farklı ölçüm sonucu çıkabilmektedir. Deri kıvrımı denklemlerinin aşırı derecede zayıf kişilerde toplam yağı olduğundan fazla ve aşırı derecede obez kişilerde toplam yağı gerçekte olduğundan az ölçtüğü de bildirilmektedir (29).

Dual Enerji X Işını Absorbsiyometri: İlk başta kemik mineral içeriğinin ölçümü için tasarlanmış olsa da, dual enerji X ışını absorbsiyometri (DEXA) toplam ve bölgesel yağ kitlesi ve yağsız kitlenin in vivo değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. DEXA “pencil” ya da “fan-beam” teknoloji kullanılarak iki farklı enerji düzeyinde salınan ve vücudu delip geçen X ışınlarının zayıflamasını ölçerek vücut içeriğini tayin etmektedir. 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 (29).

Bununla beraber, DEXA vücut bileşimini sadece iki boyutlu ölçebilmektedir. Dolayısıyla, subkütan yağı visceral yağdan ayırt edemez. Bundan dolayı, abdominal yağın DEXA ölçümleri ile BT ya da MRG ile ölçülmüş visceral yağ arasındaki ilişki total abdominal yağ ile olan ilişkiden daha zayıf olmaya meyillidir (29).

Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri doku düzeyinde vücut bileşiminin in vivo ölçülmesinde mevcut en hassas ölçüm araçlarıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yağ ve iskelet kasını in vivo ölçmek için kullanılabilir ve günümüzde iç organları ve dokuları ölçebilecek tek yöntem bunlardır. Her yerde bulunmamaları ve yüksek maliyet rutin kullanımın önünde engel olmaya devam etse de, bu görüntüleme araçları giderek daha fazla bulunur hale gelmekte ve şu anda vücut bileşimi araştırmalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (29).

Bilgisayarlı tomografi: Tüm vücut toplam yağ miktarının hesaplanmasından daha çok abdominal yağ doku miktarının saptanmasında kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografide yağ dokusu organ ve adeleden daha farklı bir görüntü vermektedir. Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir. Kadavra çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile iyi bir ilişki göstermektedir. Lomber 3-4 ya da Lomber 4-5 arasındaki tek bir görüntü bile noninvaziv bir şekilde yağ miktarını hesaplamak için yeterlidir (38). Böyle bir görüntü 10 saniye içinde alınabilir. Çok fazla sayıda kesitsel görüntü alınarak yapıla çalışmalar daha da kesin sonuç vermekte, ancak alınan radyasyon daha da artmaktadır. Periton görüntülenmediği için BT retroperitoneal yağ ile intraperitoneal yağ arasında ayırım yapamaz. Abdominal BT, derin abdominal yağ miktarını doğru ve kesin olarak belirleyen bir yöntemdir. Nisbeten pahalı bir ekipman gerekmekte ve ölçüm masrafları yüksek bulunmaktadır (29). Bilgisayarlı tomografi ile vücut yağının belirlenmesinde tek bir görüntü ile sağlanan yağ alanı (cm^2) ile çoklu görüntülerden elde edilen total yağ dokusu arasında (litre) yakın bir ilişki bulunmaktadır (38).

Magnetik rezonans görüntüleme: Bilgisayarlı tomografi gibi vücut yağ miktarının hesaplanmasından daha çok, vücut yağ dağılımının saptanmasında kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin esası nötron ve protonlardan oluşan atom çekirdeğinin bir mıknatıs gibi davranmasına dayanmaktadır. Biyolojide en sık çalışılan çekirdek tek bir protondan oluşan hidrojen atomudur. Hidrojen vücuttaki en yaygın elementtir. Görüntünün parlaklığı incelenen bölgedeki yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özelliklerine bağlıdır. Magnetik rezonans görüntüleme de batin yağ miktarının belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Tek bir görüntü bile batin yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir. Bilgisayarlı tomografiden avantajlı olarak radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen, daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir. İşlemin uzun sürmesi sonucu göğüs ve barsak hareketleri görüntülerin netliğini bozabilmektedir. Sonuçlarının bilgisayarlı tomografiden avantajlı olmadığı da ileri sürülmektedir (38).

2.1.4.Obezitenin Etiyolojisi

Obezite, aşırı enerji alımı, yetersiz enerji harcaması veya her ikisinin neden olduğu uzun süreli enerji dengesizliği ile kişinin genleri ve çevresi arasında ki kompleks etkileşimlerin bir sonucu olarak gelişen bir kronik durumdur (2,3). Obezite, sedanter yaşam tarzı ve aşırı besin alımını destekleyen sosyo-kültürel çevrede gelişmektedir. Obezitenin epidemi halini almasında sedanter yaşam şekline bağlı aktivite azalması yanında, aşırı enerji alımı ve fast food benzeri yanlış beslenme alışkanlıklarının artması önemli rol oynamaktadır. Obezitenin ortaya çıkması için enerji alımının, enerji harcanmasından fazla olması gerekir. Denge halinde olursa ağırlıkta bir değişiklik olmaz. 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. Obeziteye ailesel yatkınlığın neden olduğu da yıllardır bilinmektedir. Genetikten bağımsız olarak enerji alımının artması ve fiziksel aktivitenin azalması, obezite gelişimini artırmaktadır. Genetik eğilim ve çevresel faktörler etkilidir (2).

Obezite Gelişiminde Başlıca Risk Faktörleri;

- Fiziksel aktivitede azalma
- Beslenme Alışkanlıkları (Enerji içeriği yüksek, Glisemik yükü yüksek besinlerin alımı)
- Yaş (Yaş arttıkça obezite riski artmaktadır)
- Kadın olmak
- Doğum Sayısı
- Evlilik
- Sigarayı yeni bırakmak
- Alkol Alımı
- Gestasyonel Diyabetli Anneden Doğmak
- Anne veya babanın veya her ikisinde obez olması
- Psikolojik problemler
- Eğitim düzeyi (39,40).

Obeziteye Neden Olan Etiyolojik Faktörler

İatrojenik Nedenler; İlaçlar ve Hormon Tedavileri, Hipotalamus Cerrahisi, Hipotalamus hasarı

Diyetsel Nedenler; Bebeklik döneminde yeme bozukluğu, İlerleyici hiperfajik obezite, Sık yemek yeme, Yüksek yağlı yemekler, Aşırı yemek yeme

Nöroendokrin Obezite; Yapılan çalışmalara göre hipotalamusta görülen lezyonlar hayvanda aşırı yeme sonucu şişmanlığa neden olmakta ve yağ depolanmasını sağlamaktadır. Hipotamik Sendrom, Cushing Sendrom, Hipotiroidizm, İnsülinoma, Polikistik Over Sendromu, Hipogonadizm, Growth hormon yetmezliği, Psödohipoparatiroidizm, Gece yeme Sendromu

Sosyal ve Davranışlara bağlı; Sosyoekonomik faktörler, Etnik durum, Eğitim düzeyi

Psikolojik Faktörler; Depresyon, Mevsimsel duygusal bozukluklar, Emosyonel stres, Anksiyeteye bağlı aşırı yeme, Erken yaşta Anne ve/veya Baba kaybı

Sedanter Yaşam; Hareketsiz yaşantı, Postoperatif İnaktivite

Genetik Obezite; Leptin Eksikliği, Prader Willi Sendromu, Laurence- Moon-Biedl Sendromu, Cohen's Sendromu, Carpenter's Sendromu, Simpson-Golabi-Behmel Sendromu, Lipodistrofi, Otozomal Resesif, Otozomal Dominant Geçiş, X'e bağlı geçici ve kromozom anomalileri

Cinsiyet; Kadın Olmak

Medeni Durum; Evlilik

Yaşlılık

Ailede Alkolizmin Olması

İlaçlar (41,42)

Obezitenin Oluşumundaki Faktörler

I.Enerji Dengesizliği

II.Genetik Etkiler

III.Çevresel Faktörler (2).

I.Enerji Dengesizliği;

Enerji dengesinin düzenlenmesi ve substrat metabolizmasında pek çok fizyolojik sistemin, nöral ve biyokimyasal yolların rolü bilinmektedir. Enerji metabolizmasının kontrolünün merkezi hipotalamustur. İnternal ve eksternal uyarılar, hipotalamusta bütünleştirilerek, enerji homeostazisi için gerekli değişiklikleri yapacak uyarılar ortaya çıkartılır. Bu ortaya çıkan efferent uyarılar anabolik veya katabolik olabilmektedir. Yağ metabolizmasında; yağ hücrelerinde lipogenez ve lipoliz, karaciğerde denovo lipogenez, trigliserid metabolizması ve peroksimal proliferatif aktivatör reseptörleri, glikoz metabolizmasında glikoneogenez, insülini uyaran glikoz

alımını ve pek çok metabolik olay enerji dengesinde önemlidir. Metabolik (glikoz, yağ ve proteinler) ve gastrik düzenleyiciler (kolesistokinin, ghrelin) enerji dengesini kısa süreli düzenleyicidirler (2).

II.Genetik Etkiler

Obezitenin gelişiminde genetik mekanizması net olarak bilinmemektedir. Obezite etiyolojisinde varolan genotipin etkisi ne olursa olsun genellikle genetik olmayan faktörlerde etkilidir. Bazı çalışmalarda genlerin erişkin obezitesindeki bireysel farklılıkların üçte ikisinden sorumlu olduğu geriye kalan farklılıkların aile dışı özelliklerden kaynaklandığı belirtilmiştir. Kadınlarda kalıtım daha ön plandadır. Kadınların erkeklerden daha fazla yağlı olduğu ve genellikle vücutlarında yağın değişik dağılımlar gösterdiği bilinmektedir. İnsan obezitesinde vücut yağı içerisindeki genlerin rolü ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Obeziteye neden olan veya obez olma olasılığını artıran genler bulunmaktadır. Bardet Biedl, Prader Willi, Ahlstrom ve Ohen sendromu olgularında tek gen bozukluğuna bağlı obezite oluşabilir. Obezite geni leptin doğal olarak iştahı baskılayan bir hormondur (2).

III.Çevresel Faktörler

Beslenme Alışkanlığı; Genetik ve hormonal faktörlerin dışında obeziteye neden olabilen en önemli çevresel faktör beslenme alışkanlığıdır. Obeziteye yatkınlık kısmen genetik faktörlerle belirleniyorsa da, obezogenik bir çevreye de ihtiyaç bulunmaktadır. Besin çokluğu ve porsiyon büyüklüğü de obeziteyi arttıran çevresel etkiler arasındadır (2).

Yüksek Yağlı Diyetler; Diyetle aşırı yağ alımının, obezitenin önemli nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Diyeti kontrol altına almakla, yüksek yağlı, yüksek enerji sağlayan besinlerin obezite yapıcı etkilerini azaltmak mümkündür (2).

Yetersiz Fiziksel Aktivite; Sedanter yaşam biçimi kilo alımında belirgin bir etkiye sahiptir. Fiziksel aktivitenin azlığı, hem enerji kullanımını hem de enerji gereksinimini azaltır. Azalan kas aktivitesi, yağ oksidasyonunda azalmaya neden olarak, yağ depolanmasına yol açar (2).

Sosyo Ekonomik Durum; Sosyoekonomik durum ve obezite arası ilişkide bazı çalışmalar yüksek sosyo ekonomik düzeyde, kimi çalışmalarda ise düşük sosyo ekonomik düzeyde obezite prevalansının arttığını belirtmiştir (2).

2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite mortalite ve morbiditeyi arttıran, yaşam kalitesini azaltan, sağlıksız geçen yaşam yıllarını arttıran ve beklenen yaşam süresini kısaltan kronik bir hastalıktır (43). Obezitenin neden olduğu medikal komplikasyonlar başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere neredeyse tüm vücut sistemini etkilemektedir (44). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin kanserle yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir (45).

Metabolik ve hormonal komplikasyonlar

Metabolik Sendrom; Tip 2 Diyabet, İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi, Dislipidemi, Hiperglisemi, Hiperürisemi, Hipertansiyon, Gut, Uyku Bozukları.

Hormon ve Diğer Dolaşım Faktörü Anomaliler: Sitokinler, Ghrelin, Büyüme Hormonu (BH), Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal (HPA) Aks, Leptin, Renin-Anjiotensin Sistemi.

Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları; Aritmi, Dislipidemi, Serebrovasküler Hastalık, Konjestif Kalp Yetersizliği, Koroner Kalp Hastalığı, Hipertansiyon, Tromboembolik Hastalık.

Solunum Sistemi Hastalıkları; Obezite-Hipoventilasyon Sendromu, Obstrüktif Uyku Apnesi, Solunum Güçlüğü, Hipoventilasyon sendrom

Sindirim Sistemi Hastalıkları; Safra Kesesi Hastalığı, Hiatus Hernia, Safra Taşları Hemoroid, Steatosis, Steatohepatitis Siroz

Üreme Sistemi Anomalileri; Hormonal Komplikasyonlar, Obstetrik Komplikasyonlar

Sinir Sistemi; Adiposis Dolorosa, Psödötümör Serebri

İmmün Sistem Disfonksiyonu

Deri Hastalıkları; Akantozis nigrikans, Lenfödem, Terlemede Artış, Ter döküntüleri

Cerrahi Komplikasyonlar; Perioperatif Riskler: Anestezi, Yara komplikasyonları, Enfeksiyonlar, İnsizyonel Herni.

Kanser; Meme, Kolon, Serviks, Endometrium, Over, Safra Kesesi, Böbrek, Prostat

Obezitenin Mekanik Komplikasyonları; Artrit, Artmış Karın İçi Basıncı

Psiko-Sosyal Komplikasyonlar; Psikolojik Komplikasyonlar, Sosyal Komplikasyonlar, Ekonomik Etki

Renal Hastalıklar; Proteinüri, Albuminüri, Renin-Anjiyotensin metabolizmasının uyarılması, Sodyum retansiyonunda artış (46-48).

2.1.6. Obezite tedavisi

Büyük bir halk sağlığı ve aynı zamanda da ekonomik bir sorun olan obezite, neden olduğu komplikasyonlar ve yaşam standartlarında oluşturduğu bozulmalar nedeniyle mutlak tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Birçok bireyde toplam enerji alımı ve harcanması arasında, enerji homeostazı sayesinde uyum olduğu için vücut ağırlığı stabil kalmaktadır (49). Enerji homeostazı sayesinde vücut obeziteye karşı yoğun bir direnç koyar. Kilo kaybı iştahı arttırır ve metabolik hızı azaltırken, kilo alımı tersi mekanizmalara neden olmaz (50).

Diyet tedavisi; Obezite tedavisinde amaç bireylerin aldığı enerjiden daha fazlasını harcamalarıdır. Kilo kaybının en önemli bileşeni diyet ile alınan kaloringin azaltılmasıdır. Düşük kalorili diyetler kadınlar için 1000-1200 kcal/gün, erkekler için 1200-1600 kcal/gün'lük diyetlerdir ve 800 kcal/gün'ün altında olan diyetler de çok düşük kalorili diyetler olarak tanımlanmıştır. Düşük ve çok düşük kalorili diyetler arasında uzun dönemde kilo kaybı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır (51). Kilo kaybında diyetin içeriğinden çok alınan kaloringin azalması önemlidir. Fakat diyetin içeriği, hastanın nütrisyonel durumu ve diyete bağlı kronik hastalıklar açısından önemlidir. Diyet içeriğinde vitamin ve mineraller yeterli olmalıdır, yağ, sature yağ, kolesterol, sodyum içeriği düşük ve liften zengin olmalıdır (52).

Egzersiz tedavisi; Obezitenin en iyi bilinen nedeni fiziksel aktivite yetersizliğidir. Egzersiz, kilo kaybını sağlamada ve ideal kilonun sürdürülmesinde önerilen bir tedavi yöntemidir. Ancak obezite tedavisine ilişkin literatür incelendiğinde kilo kaybı sağlamada diyete göre daha az etkin olduğu görülmektedir. Egzersiz diyet ile birleştirildiğinde yağ kaybını arttırmakta ve yağsız doku kitlesini korumaktadır. Egzersiz daha çok kilo kaybının sürekliliğini sağlamaktadır (53). Enerji tüketimini arttıran temel faktör fiziksel aktivitenin arttırılmasıdır. Günlük yaşamda asansör yerine merdivenleri kullanmak, kısa mesafelere yürüyerek gidilmesi ve ev işleri gibi her türlü fizik aktivitenin faydası vardır. Farklı fiziksel aktivitelerin faydaları harcanan kaloriyi arttırmasıdır. Egzersiz ise sağlık ve fiziksel form düzeylerini geliştirmek amacıyla

belli bir plan çerçevesinde uygulanan fiziksel aktivitelerdir. Egzersizin kilo kaybını sağlamasından bağımsız olarak metabolik, respiratuvar ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi vardır (54).

Davranış tedavisi; Obeziteye davranışsal yaklaşım iki varsayıma dayanmaktadır: birincisi, yeme ve egzersiz davranışlarının vücut ağırlığına bağlı olması, ikincisi ise davranışın başlamasına ve devam etmesine neden olan çevresel etmenler ve alışkanlıkların modifiye edilmesiyle davranışların değiştirilebilmesidir. Bu faktörler göz önüne alındığında davranış tedavisinde obeziteye neden olan davranışları belirlemek, davranışları kontrol eden uyaranların değiştirilmesi ve yeni davranışların güçlendirilmesi olmak üzere üç ana komponent vardır (55). Davranış tedavileri hastalara bireysel veya grupta beraber bireysel yaklaşım tarzında verilmektedir. Yapılan bir çalışmada, bireysel tedaviyi tercih eden hastalarla grup tedavisini alan hastalar karşılaştırıldığında, grup tedavisi alan hastaların daha başarılı olduğu gözlenmiştir (56).

İlaç tedavisi; Diyet, egzersiz ve davranış tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda ilaç tedavisi gündeme gelir. İlaç tedavisinin başarılı olabilmesi, obezite tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlikleri ve yan etkilerinin hekim tarafından iyi bilinmesine bağlıdır. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların dezavantajları; istenmeyen yan etkilere sahip olmaları, etkilerinin sınırlı olması ve hastanın ilacı bıraktığında tekrar kilo almasıdır. Bütün ilaçlar diyet ve egzersizden daha fazla yan etkiye sahip olduklarından bu tedavi fayda-zarar oranı göz önüne alınarak başlanmalıdır (55).

Orlistat, Streptomyces'den üretilen lipstatin derivativesinden elde edilmiştir. Gastrik ve pankreatik lipazları inhibe ederek etki gösterir ve böylece diyetle alınan yağların emilimini bozmaktadır. Lipazlarla geri dönüşümsüz bir kompleks yapar. Trigliserid hidrolizini azaltır. Fekal yağ atılımı üzerinde doza bağlı etkisi vardır. %30 oranında yağ içeren bir diyetle fekal yağ atılımını %30 arttırır. 120 mg'lık kapsülleri günde üç kez yemeklerden beş dakika önce veya yemekle birlikte alınır. Etki süresi orlistat miktarı ve alım süresine ve lipaz sekresyonuna bağlıdır. Yan etkileri

gastrointestinal sistemle ilgilidir. Yağlı lekelenme, gazla birlikte sızıntı, ani dışkılama gereksinimi, gevşek veya sulu dışkı, yağlı dışkı, defekasyon sıklığında artış ve dışkı kaçırma gibi yan etkiler görülür. Bu yan etkiler diyetdeki yağ oranı arttıkça artar. Nadiren kaşıntı, ürtiker ve egzama görülebilir. Yağda çözünen vitaminlerin (vitamin A,D,E,K) Emilimi bozulduğundan vitamin ilavesi önerilmektedir (55). İki yıllık bir çalışmada orlistat plaseboya göre belirgin kilo kaybı sağlamış ve kilo alımı daha az olmuştur (57).

Cerrahi Tedavi; Obezite tedavisinin temelini diyet, egzersiz ve davranış tedavisini içeren yaşam tarzı değişikliği oluşturur. Yaşam tarzı değişikliği kilo vermeyi sağlamada yetersiz kalırsa veya birlikte komorbidite varsa ilaç tedavisine başvurulabilir. Morbid obezite durumunda cerrahi tedavi düşünülebilir (55).

Alternatif Tıp; Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler (TAT) sıklıkla tıbbi uygulamaların bir parçası olarak görülmeyen çeşitli tıbbi bakım, pratik ürün ve uygulamaların sağlık alanında kullanılmasına denir. Obezite tedavisinde çeşitli hayvansal ve bitkisel ürünler (yeşil çay, chitosan, yohimbin, chromium picolinate, orlistat gibi maddeler), akupunktur, masaj, psikoterapiler (bilişsel-davranışçı terapi gibi), hipnoz, refleksoloji, yoga gibi alternatif tıp yöntemleri kullanılmaktadır ve tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak tamamlayıcı ve alternatif tedaviler kullanımı ile obezite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar ne yazık ki sınırlı sayıdadır. Bitkisel tedavi, psikoterapi ve masaj gibi farklı yaklaşımların uygulamadaki bireysel farkları, kullanılan ilaçların süre ve dozları ile ilgili bilgilerin değişkenlik arz etmesi, bu uygulamaların şu an için önerilecek seviyede netlik kazanmadığını düşündürmektedir. Bu uygulamalar içerisinde akupunktur, diyet ve hipnoterapinin uygulanabilirlik bakımından diğer yöntemlere nazaran daha iyi kanıtlara sahip olduğu belirtilmektedir. Alternatif tıp yöntemleri modern tıp yaklaşım ve uygulamalarına sağlık profesyonellerinin kontrolü altında ve kanıta dayalı olarak entegre edilmelidir (58).

2.2. D VİTAMİNİ

2.2.1. D Vitamini Tanımı

Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir. D vitamini, bir ön hormondur. Sekosteroid yapıda ve yağda eriyen vitaminlerdendir (10). D vitamininin metabolizmadaki başlıca görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak parathormon ile birlikte organizmanın kalsiyum ve fosfor dengesini düzenlemek ve kemik döngüsünün uygun biçimde devamını sağlamaktır (11).

2.2.2. D Vitamini Sentez ve Metabolizması

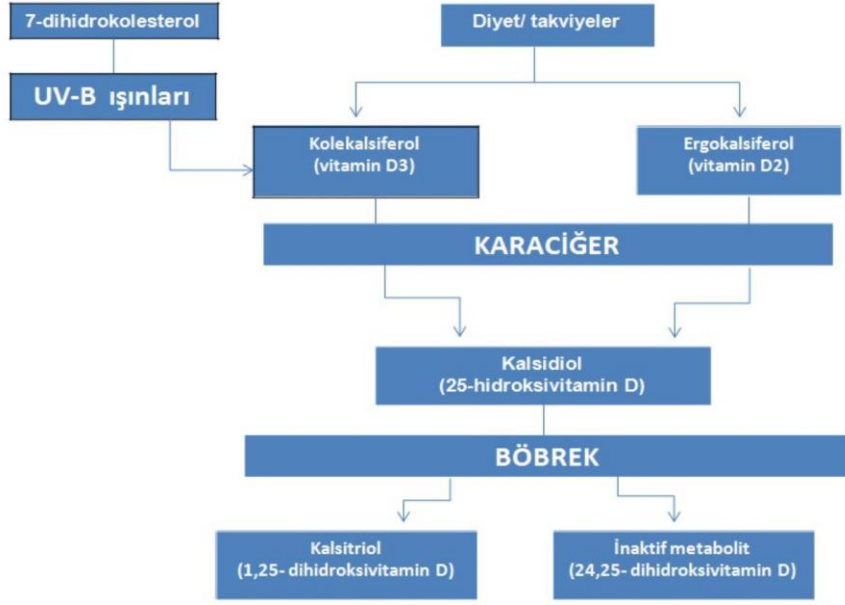
İnsanlarda D vitamininin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) 'dür. Vitamin D3 deride güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol'den elde edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7 dehidrokolesterol (7-DHC) önce previtamin D3'e dönüştürülür. Daha sonra izomerizasyon ile previtamin D3'den vitamin D3 oluşur. Vitamin D3 dışarıdan diyetle de alınabilir. Vitamin D2 ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur. Güneş ışınları ile oluşan vitamin D3, D vitamini gereksiniminin % 90-95 ini karşılar (59). Vitamin D3, vitamin D2'den 5–10 kat daha etkilidir (60). Aslında güneş ışığına maruziyet engellenmediği sürece vücudun ihtiyacı olan D vitamini deride sentezlenmek suretiyle karşılanabilir (61).

Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Vitamin D3 daha çabuk ve daha hızlı absorbe edilir (59). Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini

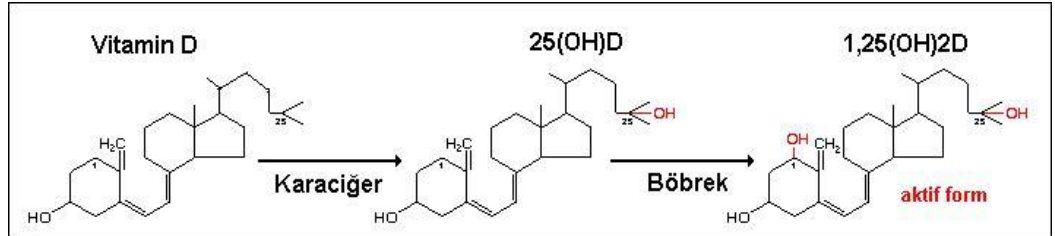
eksikliğine neden olabilir. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Vitamin D2 ve D3 biyolojik olarak aktif değildir. Biyolojik aktivitelerini gösterebilmeleri için metabolik olarak değişikliğe uğrarlar. İki hidroksilasyon reaksiyonu ile aktif vitamin D şekline çevrilirler (62).

Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan D3 ve D2 vitaminleri karaciğerde 25-hidroksi vitamin D3 (25(OH)D3) ve 25-hidroksi vitamin D2'ye (25(OH)D2) dönüştürülür. 25(OH)D (kalsidiol) hem 25(OH)D3 hem de 25(OH)D2'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D vitamini, D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. DBP-25(OH)D vitamin kompleksi renal tübül hücrelerine girer ve burada serbest kalan 25(OH)D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sistemi birlikteliğinde 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye (1,25(OH)₂D) dönüştürülür (62).

Son zamanlarda 1-alfa hidroksilaz enziminin, böbrek dışında bağırsak, epidermis, makrofajlar, prostat, meme, pankreas ve paratiroid bezinde de bulunduğu belirlenmiş bu sebeple böbrek dışı dokularda da 25(OH)D düzeylerinin yeterli düzeylerde olmasının aktif D vitamini üretimi için gerekli olduğu vurgulanmıştır. 1,25(OH)₂D kalsitriol olarak da bilinir (63). Serum 1,25(OH)₂D konsantrasyonu 20-50 pg/ml (50–125 pmol/L)'dir ve serum yarı ömrü yaklaşık 15 saattir (64,65). 25(OH)D konsantrasyonu 1,25(OH)₂ D'nin yaklaşık 1000 katı kadar iken 1,25(OH)₂D etki yönünden 25(OH)D'den 100 kat daha güçlüdür (66-68). Eğer 1,25(OH)₂D yeterli ise 25(OH)D'nin bir kısmı 24-25(OH)D'ye dönüştürülür. Bu daha az aktiftir ve katabolize edilir. D vitamini bağlayan protein (DBP); 25(OH)D, 1,25(OH)₂D ve 24-25(OH)D metabolitlerine yüksek afinite ile bağlanır ve amino asit yapısı olarak albümine benzer (62).



Şekil 1. D Vitamininin Sentez Aşamaları (69)



Şekil 2. Vitamin D'nin Karaciğer ve Böbrekte Aktif Formuna Dönüşmesi (67)

D vitamini deride üretildikten ya da yiyeceklerden alındıktan sonra yağ dokusunda depolanmaktadır. Bu depoların ömrü ortalama bir aydır (70). Birçok gelişmiş ülke D vitamini takviyesini, rutin halk sağlığı önlemi olarak kabul etmektedir. Gelişmiş ülkelerde süt ve süt ürünleri, margarinler ve meyve suları gibi birçok yiyecek ve içeceğe D vitamini ilavesi yapılarak satılmaktadır ve bu uygulama D vitamini eksikliğini önlemenin önemli bir sağlık politikası haline gelmiştir. Az güneş alan

Avrupa ülkelerinde bile bu takviyeler ile D vitamini eksikliğinin görülme sıklığı azalmıştır (71).

2.3.3.D Vitamin Etki Mekanizması

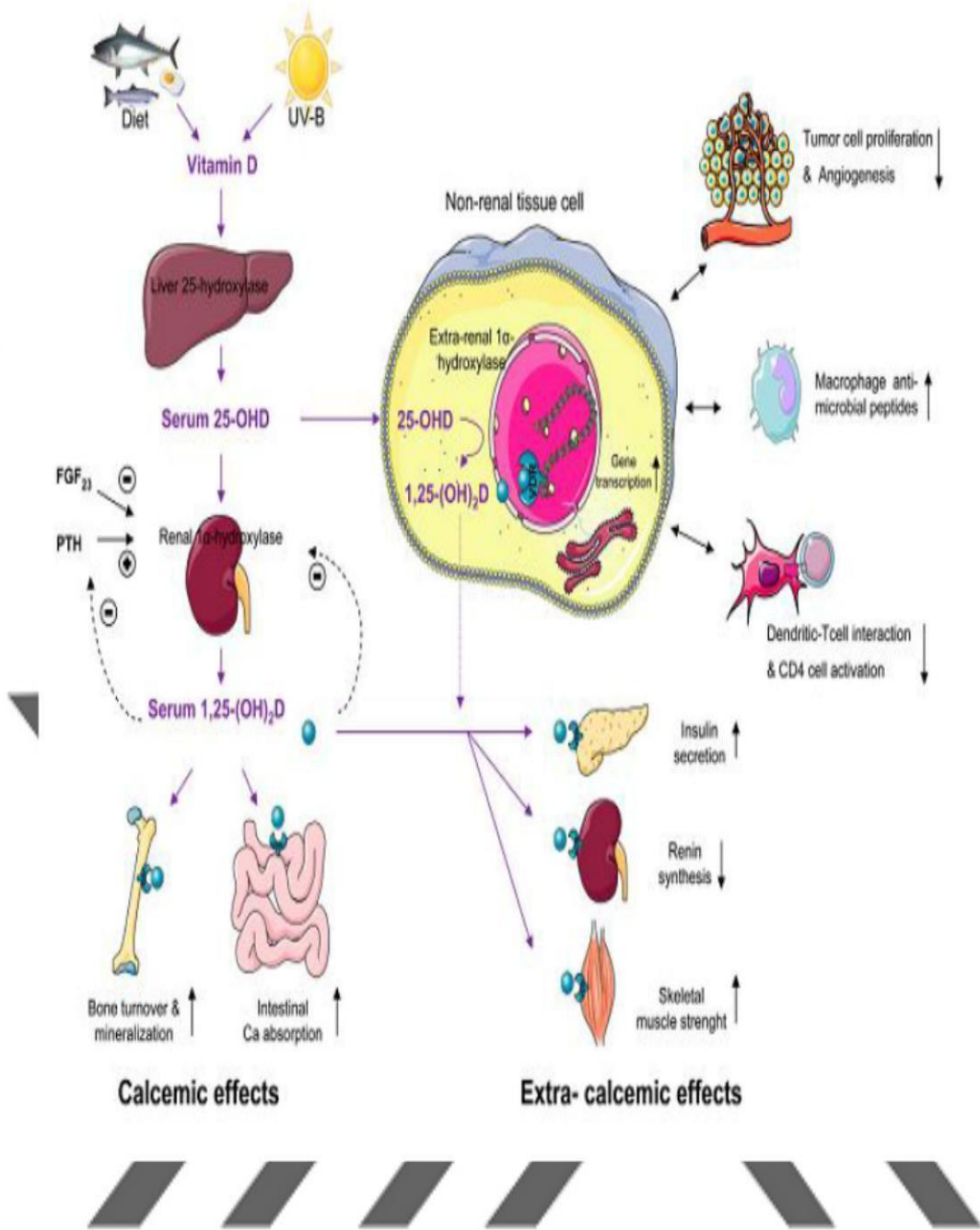
Hücrelere taşınan aktif $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Genomik ve nongenomik yolak olarak adlandırılır. Genomik yolda D vitamini bağlayıcı proteinlerle dokulara taşınan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hücre içine girerek VDR ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (inflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır (62). Non-genomik yolda ise D vitamini plazma membranındaki VDR'ye bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yollarını aktive eder. Bu yolla hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktive edilir. Non-genomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolla psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (62).

2.2.4. D Vitamini Kaynakları

D vitamini deride sentezlenen kolekalsiferol (Vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (Vitamin D2) olmak üzere iki ana kaynağı vardır. İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir. Bitkisel kökenli vitamin D2 ultraviyole (UV) ışınları aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. D2 ve D3 vitamini her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır (59).

Derideki melanin pigment yoğunluğu UVB ışınlarını aşırı derecede absorbe ederek D vitamini sentezini azaltır. Diğer yandan UVB ışınlarının dünya yüzeyine

ulaştığı açıda D vitamini sentezinde etkilidir. Sözü edilen bu nedenlere bağlı olarak güneş ışığı D vitamini yapımı için temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ek D vitamini almaya gerek yoktur (66,72).



Şekil 3. D Vitaminin Kaynakları ve Vücuttaki Temel İşlevleri (62).

Yiyeceklerden somon, ringa ve uskumru gibi yağlı balıklarda bol miktarda D vitamini bulunmakta, ancak bunun dışındaki günlük besinlerimizden yeterli D vitamini alabilmek hemen hemen mümkün değildir. D vitamini, gıdalardan; vitamin D2 (ergokalsiferol) ile zenginleştirilmiş süt, yağlı balık ve daha az derecede yumurtada bulunur. Kutuplarda gecelerin aylarca sürmesine, insanların çok fazla giyinmelerine ve derilerinin keratin tabakasının kalın olmasına karşılık osteomalazi oluşmaz. Bunun nedeni burada yaşayan insanların besinlerin önemli bir kısmını balıkların oluşturmasıdır (71).

2.2.5. D Vitamini Sentezini Etkileyen Durumlar

Deriye penetre olan solar ultraviyole B (UVB) fotonlarının sayısını etkileyen faktörler veya derideki 7-DHC'ün miktarındaki değişiklikler vitamin D'nin ciltteki üretimini etkiler (63).

Pigmentasyon: Melanin güneş ışıkları açısından etkin bir filtredir, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınlarını absorbe ederek epidermal provitamin D3 ile UVB fotonları için yarışır. UVB fotonlarını etkin olarak emer, prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır. Ciltteki melanin pigmentasyonu ne kadar olursa olsun cilt en fazla kendi provitamin D3 içeriğinin % 10-20'si kadar provitamin D3 sentezleyebilir, güneş ışığına uzun süre maruziyette bile provitamin D3 biyolojik olarak inaktif olan iki ürüne, lumisterol ve taşisterole dönüşür. Zenciler gibi koyu renk cilde sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda güneş koruyucu faktör kullananlar ile benzer olarak cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde % 99 azalma olduğu tespit edilmiştir (63).

Yaş: Yaş arttıkça ciltteki vitamin D prekürsörü olan 7-DHC'ün konsantrasyonu azalır. Bu da cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır (63).

Güneş Koruyucular: Bu ürünler cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte ciltteki D vitamini sentezini de etkilemektedir (63).

Mevsimler ve Enlem: Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki vitamin D sentezini etkiler. Bunun nedeni; güneş kışın dünyaya daha yakın olsa da, güneş ışınlarının daha oblik açıyla düşmesi ve ozon tabakasından daha fazla absorbe edilmesidir. Oblik açıyla daha az fotonlar dünyaya ulaşır. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem, oblik açıyı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemde, kasım-şubat ayları arasında dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla vitamin D sentezi vardır. Aynı şekilde erken sabah ve geç öğleden sonrada oblik açı nedeniyle yazın bile vitamin D üretimi azdır. Saat 10.00-15.00 arası ciltte vitamin D sentezi için yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatlerdir (63).

Giyim: Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki vitamin D sentezini azaltır (63).

Obezite: Vitamin D yağda çözünebilir ve vücutta depolanır. Fazla sentezlenen vitamin D vücutta yağ dokusunda depolanır ve kışın kullanılır. Obez bireylerde abdominal yağ dokusunda 4-400 ng/g vitamin D2 ve D3 saptanmıştır. Bu nedenle obez bireylerde vitamin D eksikliği riski daha fazladır(73,74). Obezlerde D vitamini depolarının fazla olduğu ve kalsidiol düzeylerindeki mevsimsel varyasyonun zayıflara göre daha az saptandığı bildirilmektedir. D3 vitamini azalan biyoyararlanımı nedeniyle obezlerin serum kalsidiol düzeyleri normal bireylere göre daha düşük ve serum PTH düzeyleri daha yüksek saptanmaktadır (75).

Tablo 3. Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu (76).

25(OH)D Vitamini (ng/ml)	25(OH)D Vitamini (nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ortamda bulunan kişilerdeki değerler
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

2.2.6. D Vitaminin Kalsiyum Metabolizmasına Etkisi

D vitamini ve 1,25(OH)₂D'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve PTH, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi 1 α -hidroksilaz aktivitesinde artış da görülür. 1,25(OH)₂D üretimi artar ve intestinal Ca emilimi artar (77). PTH'nın etkilerine benzer etkiler gösteren kalsitriol, kemik dokusundan mineral ve matriks mobilizasyonuna yol açmaktadır. İnvivo çalışmalar, kalsitriol tarafından kemikten kalsiyum mobilizasyonunda PTH'nın gerekliliğini ortaya koymuştur (78). Kemik remodellingini stimüle eden 1,25(OH)₂D osteoblast aracılığı ile osteoklastları aktive ederek kemik dokunun düzenli olarak mineralizasyonunu sağlar (59). Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂D reseptörü vardır. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂D osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde nükleer faktör kapp β 'nin reseptör aktivatörü (Reseptör

Activator of Nuclear Factor Kappa β -RANK) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır (79).

Kalsitriol kemik dokusunda kalsiyum bağlayıcı bir protein olan ve 49 amino asitten oluşan osteokalsin isimli proteinin yapımını uyarmaktadır. Osteokalsin hidroksiapatit oluşumunun etkili bir kısıtlayıcısı olduğundan, kemiğin aşırı mineralizasyonunu önleyebilmektedir (78). Vitamin D eksikliği kemikte demineralizasyona neden olur. Çocuklarda zamanla kemikler yumuşar ve deforme olur. Büyüme geriliğine yol açar, uzun kemiklerin epifizleri genişler ve bacaklarda deformiteler olur (80).

2.2.7. D Vitaminin Kalsiyum Metabolizması Harici Etkileri

Yapılan çalışmalar sonrasında; vitamin D reseptörlerinin kemik dışı dokularda saptanması üzerine birçok doku ve sistemde VDR üzerinden cilt, kolon, beyin, pankreas, meme, aktive olmuş T ve B lenfositler, monositler ve makrofajların da içinde olduğu birçok doku ve organa etki ettiği gözlemlenmiştir (12).

Yakın zamanlara kadar aktif D vitaminin hedef organlarının sadece barsak, böbrek ve kemik olduğu sanılıyordu. Bütün bu organlarda esas etkisi, başlıca Ca ve inorganik P homeostazı ile mineral metabolizmasını sağlamaktadır. Kalsitriole ait biyolojik etkiler, ya genomik ya da nongenomik yollarla olur. Genomik cevaplar nükleer vitamin D reseptörü ile nongenomik yolak işlemesi ise voltaja bağımlı Ca kanalları ile, bunlar uygun sinyal iletim yolları ile biyolojik cevapları başlatırlar. Vitamin D reseptörü nün bugün 30 dan daha fazla dokuda bulunduğu bilinmektedir (81,82).

Vitamin D reseptörü olan dokular; Paratiroid, Pankreas, Hipofiz hücreleri, Ovaryum, Prostat, diğer endokrin hücreler, Dolaşımdaki monositler, B lenfositleri ve Aktif T hücreleri, Nöronlar, Dendritler, Plasenta, Distal renal hücrelerde, Epidermal

hücreler, Deri fibroblastları, Keratinositler, Kas hücreleri, Osteoblastlar, Kondrositler, Kolon enterositleri, Mide hücreleri, Karaciğer hücreleri, Aort endotel hücreleridir. Dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçer, nükleusa ulaşır, orada bir steroid hormon gibi sitozolik VDR'ne bağlanır. 1,25 (OH)2D3 nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanınca, nükleer transkripsiyon faktörü görevi görür ve genlerin fonksiyonunu ve protein sentezini indükler. Kalsitriol tarafından regüle edildiği anlaşılan genlerin sayıları giderek artmaktadır. Çok sayıdaki kalsiyum ve kemikle ilgili genler yanında, hücre siklusları, veya humoral mekanizmalarla (örneğin immun veya hematopoietik sistem) ile ilgili bir çok gen kalsitriole bağımlıdır. Kalsitriol direkt veya indirekt olarak 200 kadar geni regule eder. Bu arada böbrekten renin, pankreastan insülin, makrofajlardan katelisidin yapımını, lenfositlerden sitokin salınımını, kardiyomyositlerle vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve büyümesini regule eder. Önceleri, normal şartlar altında 25OHD3'ün 1 α hidroksilasyonunun sadece böbrekte yapılabildiği ve 1,25(OH)2D3 ün mineral metabolizmasını kontrol ettiği düşünülmekteydi. Oysa bugün 1,25(OH)2D3 nin lokal olarak çeşitli dokularda otokrin veya parakrin şekilde (keratinositler, kolon ve prostat hücreleri, solunum sisteminin epitel hücreleri de dahil olmak üzere, birçok nonrenal dokularda) oluştuğunu bilmekteyiz. Bu dokularda 1,25(OH)2D3, hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili anahtar olayları kontrol eder (83).

2.2.8. D Vitamini ve Obezite

Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve VDR bulundurlar. Yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Kemik iliğinden elde edilen VDR'nün uyarılması mezenkimal kök hücrelerde adipogenezise ait belirteçlerde artış yaptığı saptanmıştır. Aktif D vitamini, mezenkimal hücrelerden osteoblastik hücrelere doğru diferansiyasyonu arttırırken, adipogeneziste inhibisyona neden olmaktadır. D vitamini eksikliği olan obez çocuk ve adolesanların vücut yağ dokusundan bağımsız olarak glukoz metabolizmasında bozukluk için D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olduğunu düşünülmektedir (13). Obezitede artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir. Diyet veya besinlerle alınan vitamin D, öncelikle, yağ dokusu hücreleri tarafından

hemen alınır ve kış aylarında üretimi azaldığında veya oral alımı yetersiz kaldığında dolaşıma salınarak metabolize olur. Bununla birlikte, yağ dokusunun miktarı ile serum vitamin D düzeyleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. Obezlerde serum 25(OH)D düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun vitamin D sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu ve böylece obezlerde serum 25(OH)D düzeyin daha düşük olduğu bildirilmiştir (14).

2.2.9. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

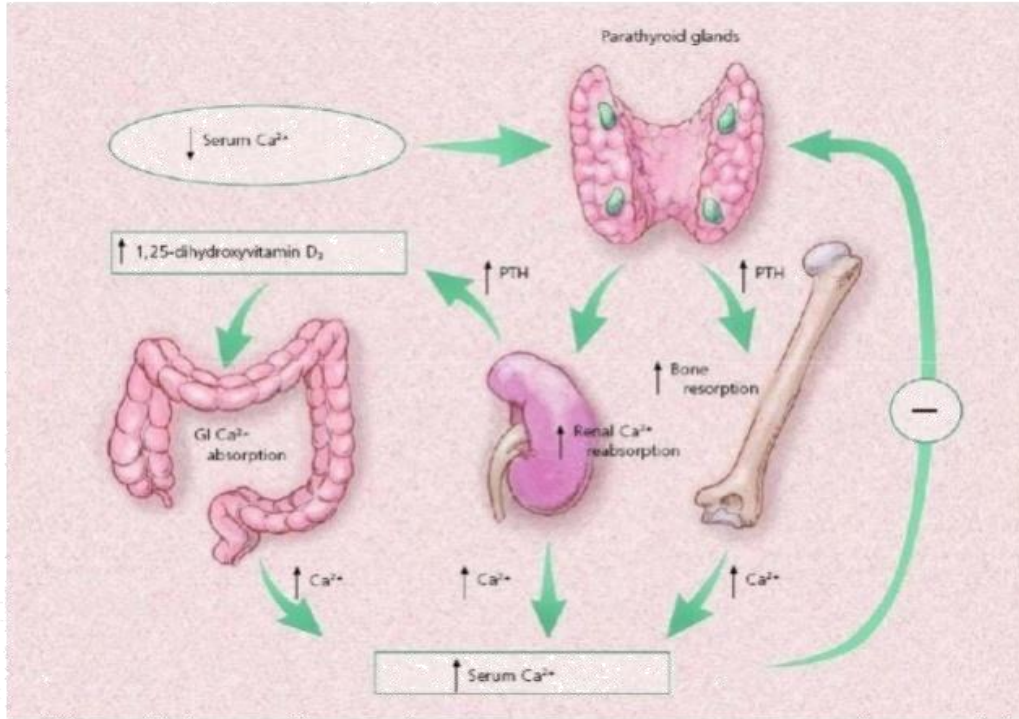
Tedavide temel hedef 25-hidroksikolekalsiferol düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. D₂ ve D₃ tiplerinin her ikisi de kullanılabilir. Birlikte daha etkin bir tedavi sağlanması ve tedavinin standardizasyonu için D₃ kullanımı tercih edilmektedir (84).

25-hidroksikolekalsiferol düzeyi 20-30 ng/ml seviyesinde olan bireylerde D vitamini yüklemesine gerek yoktur ve direkt idame dozu (1500-2000 IU/gün) ile tedaviye başlanır. 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan bireylerde D vitamini yüklemesi yapmak gereklidir. Yükleme olarak 8 hafta boyunca, haftada bir kez 50000 IU D vitamini verildikten sonra; idame doza (1500-2000 IU/gün) devam edilmelidir. Obezlerde, D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda (glukokortikoid, antiepileptik gibi), yükleme ve idame dozu 2-3 katından fazla olmalıdır (yükleme dozu 100 000 IU/hafta, ardından 3000-6000 IU/gün idame). Tedaviye başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedeflenen düzeye ulaşılmadıysa ek doz verilebilir. D vitamini eksikliğinin tedavisinde, kronik karaciğer yetersizliğinde kalsidiol (25-hidroksikolekalsiferol), kronik böbrek yetersizliğinde ise kalsitriol kullanılmalıdır. Kalsitriol'un yarı ömrü 6 saat olup, hiperkalsemi riski taşıdığından kan kalsiyum seviyeleri yakından takip edilmelidir (85).

2.3. PARATIROID HORMON

2.3.1. Paratiroid Bezi

Paratiroid bezi endodermal kökenlidir. Toplam ağırlıkları 90-200 mg kadardır. Üçüncü ve dördüncü farengal ceplerin dorsal kısmından gelişirler (86). Paratiroid bezlerin ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm. kadar olup, boyutları 12x2x1 mm. ve 2x2x1 mm. arasında değişir. Her bir bezin ağırlığı 10 mg. ile 80 mg. arasında değişmekle beraber ortalama 35-40 mg'dır. Genellikle üst bezler alt bezlere göre daha küçüktür (87,88). Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Bezlerin genellikle ikisi altta, ikisi de üstte bulunur (89). Parankiminde esas hücreler ve oksifil hücreler adı verilen iki farklı hücre yer alır; esas hücrelerden PTH, oksifilik hücrelerden kalsitonin salgılanır. PTH ve kalsitonin birbirine zıt etki eder. Paratiroid bezi salgıladığı hormonlar aracılığıyla kemik, böbrek ve barsaklara etki eder (90). Parathormon (PTH) kalsiyum homeostazının hızlı kontrolünde merkezi rol üstlenmiştir (Şekil 4)(91).



Şekil 4. Parathormon ve Kalsiyum Hemostazı (91).

PTH, 84 amino asit kalıtı içeren, molekül ağırlığı 9.5 kDa olan, doğrusal bir polipeptiddir. PTH geni 11. kromozom kısa kolunda yer almaktadır. PTH'un normal plazma düzeyi 10-55 pg/mL'dir. Yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakika olup, büyük çoğunluğu karaciğer, kemik ve böbreklerde metabolize olur (90). PTH sekresyonunun en önemli düzenleyicisi iyonize kalsiyum düzeyidir. Sekresyon gece yarısı en yüksek seviyede olup diurnal bir ritm göstermektedir. Paratiroid bezler ancak bir buçuk saat yetecek kadar depoya sahiptir, bu nedenle sürekli sentez gerekmektedir (90). Plazma kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu iki mekanizma ile olur: PTH'un kemik üzerindeki resorbtif etkisi ile kalsiyum mobilizasyonu sonucu serum kalsiyumu 10mg/dl civarında tutulur veya PTH' un yokluğunda, kemiğin değişebilen kalsiyum havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon değişimi hormonal etki altında değildir. Bu değişim sonucunda kan kalsiyumu 7 mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6 mg/dl'nin altına iner. İskelet kalsiyumunun yaklaşık %1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişimlidir (92,93).

PTH'un hücre dışı sıvıda kalsiyum arttırıcı etkisi 4 yolla olur:

1. İskelet kalsiyumunun plazmaya mobilizasyonunu arttırması
2. Kalsiyumun renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması
3. Renal proksimal tubulusda 1-alfa hidrosilaz aktivitesini arttırarak 1-25 dihidroksi-D3 sentezini arttırması
4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması (bu etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu arttırıcı etkisinden üstündür)(94).

PTH, böbrek ve kemik hücreleri, fibroblastlar, kondrositler, damar düz adalesi, adipositler ve plasental trofoblastlar olan hedef hücrelerde spesifik reseptörlere bağlanır. PTH'un 3 hedef organı kemik (osteoblastlar), böbrek ve barsaktır. Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu arttırıcı yöndedir, böylece organizmayı hipokalsemiden korur.

2.3.2. Parathormon Etki Mekanizması

2.3.2.1. Parathormonunun Kemikler Üzerine Etkisi

Kemikler üzerinde hem anabolik hem de katabolik etki gösterirler. Erken fazda kalsiyumun kemiklerden mobilizasyonu ile ekstrasellüler sıvılarda dengelenmesine, geç fazda ise kemiklerde lizozomal enzimler gibi enzimlerin sentezinin artırılarak reabsorbsiyona ve kemiğin tekrar modellenmesini geliştirmeye yardımcı olur. Osteoblastlar PTH ile doğrudan ilişkili primer kemik hücreleri iken, osteoklastlar PTH reseptörlerinden yoksun gibidirler. PTH osteoblastları inhibe eder ve osteoklast aracılı kemik resorpsiyonunu stimüle eder. Alkalen fosfataz ve idrar hidroksiprolininin (kemik matriksin yıkımını gösteren bir göstergedir) artımına neden olur. Primer hiperparatiroidide alkalen fosfataz ve idrar hidroksiprolinindeki değişimler kemik hastalığının göstergesidir (95,96).

2.3.2.2. Parathormonunun Böbrekler Üzerine Etkisi

PTH ve Ca^{+2} reseptörlerinin dağılımı distal nefronda üst üste binmiştir. Bu durum Ca^{+2} ekstrasellülerin, Ca^{+2} reseptörleri üzerinden doğrudan, PTH plazma konsantrasyonlarının modülasyonu ile dolaylı olarak, kalsiyum homeostazının renal komponentini etkilemesine yol açar. PTH için intrasellüler medyatör siklik adenosin monofosfattır (cAMP). PTH böbreklerde;

I. Böbreklerde PTH' nın major fizyolojik etkisi, Ca^{+2} reabsorpsiyonunu çoğaltmaktır. Bunu Henle kulpu asendan kolunda transepitelyal voltaj gradyanını artırarak, Ca^{+2} passif transfüzyonu yoluyla, distal tübülüsün granüler kısmında Ca^{+2} kanallarının hücre yüzeyine ulaşımını sağlayıp lümendeki Ca^{+2} geçişini sağlayarak ve toplayıcı tübüllerde Na^{+} / Ca^{+2} değişimini çoğaltarak yapmaktadır. PTH nun böbreklerde reabsorpsiyonu artırıcı etkisine rağmen, aşırı PTH salgısı idrar Ca^{+2} miktarını, oluşan hiperkalsemi nedeniyle fazla miktarda olan glomerular filtrasyon yükü yüzünden arttırmaktadır.

II. Fosfat sekresyonunu artırır. PTH proksimal ve distal tübülüsleri etkileyerek Na^{+} bağımlı fosfat transportunu inhibe eder.

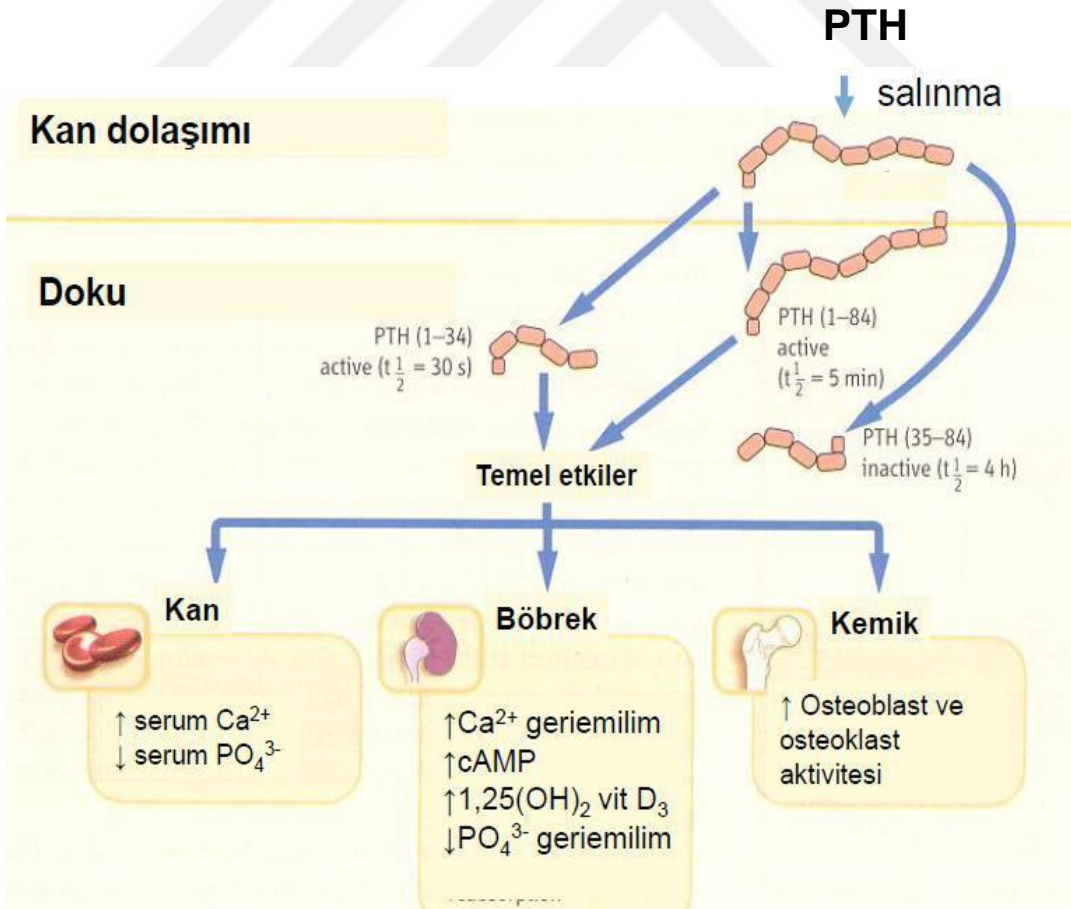
III. Bikarbonat klerensini arttırır; idrarın alkalileşmesi proksimal tübülüsde bikarbonat reabsorbsiyonunun azalmasına sebep olur.

IV. Serbest su klerensini arttırır, üriner akımı arttırır. Proksimal tübülüsde Na⁺ reabsorbsiyonunun inhibisyonu, distal tübülüsde Na⁺ yükünün artmasına neden olur. Bu noktada Na⁺ reabsorbsiyonu suya oranla daha fazladır, bu nedenle daha fazla serbest su idrara geçer.

V. Vitamin D 1- α hidroksilaz aktivitesini arttırır (95).

2.3.2.3.Parathormonunun Barsaklar Üzerine Etkisi

PTH un, Ca²⁺ un barsaklardan doğrudan emilimi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Etkisini böbreklerde 1,25(OH)₂D₃ (vitD₃) sentezini regüle ederek indirekt yoldan gösterir. D vitamini sentezini arttırarak kalsiyum emilimini arttırır.



Şekil 5.Paratiroid Hormonun Etkileri (97)

2.3.3.Parathormon Salınımının Kontrolü

PTH salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon yoktur. PTH sentezi ve salgılanması serum kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Serum kalsiyum ve PTH arasında ters yönde bir ilişki vardır. Serum kalsiyumu fizyolojik eşik değer olan 5,2 mg/dl (1,3 mM) altına indiğinde, homeostazi sağlamak için, sentezi ve salgılanması artar. Serum kalsiyum konsantrasyonunda 0,1 mg/dl kadar küçük bir azalma PTH salgılanmasını iki katına çıkartabilir. Serum kalsiyum konsantrasyonu 7 mg/dl altında iken PTH salgılanması en fazladır. Serum kalsiyumundaki değişikliklere cevaben PTH salgılanmasının değişmesi dakikalar içinde olur(15).

Yukarıda da belirtildiği gibi, serum kalsiyum konsantrasyonu, parathormon sekresyon hızını etkileyen en önemli belirleyicidir. Serum kalsiyum düzeyindeki hafif düşmeler hemen bu hızı arttırıcı etki gösterir. Hipokalsemik stresin büyüklük ve süresinin homeostatik sistemin davranış biçimine anlamlı etkisi vardır. Birkaç saniye içinde düşük serum kalsiyum konsantrasyonu başlangıç yanıtı olarak depo granüller içindeki preforme parathormon salınır, 15-30 dakika içinde parathormon sentez hızında artış olur. Eğer hipokalsemik uyarı devam edecek olursa, PTH mRNA miktarında ortalama bir artış gözlenir. Bu olay türler arasında farklı olarak saatler ya da günler içinde gerçekleşen bir olaydır. Uzamış hipokalsemi paratiroid hücrelerinde, günler ve haftalar içinde proliferasyon ve hipertrofiyi başlatır. PTH sekresyonu üzerindeki etkileri dışında serum kalsiyum konsantrasyonu, PTH nun intrasellüler degradasyonunda da rol alır. Kalsiyum reseptörü, serum kalsiyum konsantrasyonun kontrolü ile ilişkili hücrelerde (örn.; paratiroid, kalsitonin salgılayan hücreler ve kemik hücrelerinde) bulunduğu gibi serum kalsiyum konsantrasyonu homeostazi ile ilişkili olmayan hücrelerde de (örn.; hipofiz, plasenta, keratinositler, gastrin salgılayan hücreler) geniş oranda kendini gösterir (15).

Uzun süreli ve çok düşük serum magnezyumu, PTH sentezine engel olur ve hipokalsemiye neden olabilir; zira magnezyum PTH sentezi için gereklidir. Fosfatın paratiroidler üzerine doğrudan bir etkisi gösterilmemiştir, ancak hiperfosfatemi

kalsiyumu düşürerek PTH salgılanmasını arttırır. Potasyumun yüksek konsantrasyonu PTH salgılanmasını stimüle eder. Ouabain de Na-K-ATP ase pompasının inhibisyonuyla paratiroid hücreler içine potasyumun girişini inhibe ederek salgılanmayı inhibe eder. Histamin H2-reseptörler aracılığıyla PTH salgılanmasını stimüle eder. Lityum alınması PTH salgılanmasını arttırır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyum tarafından inhibisyonuna duyarlılığı azaltır. Vinblastin ve kolşisin gibi bazı ilaçlar mikrotübüler fonksiyonu bozarak, PTH salgılanmasını inhibe eder. Kalsitonin, kortizol ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar PTH salgılanmasını indirekt olarak stimüle eder (94).

D vitamini prekürsör formda ya sindirim yoluyla alınır ya da deri altı yağ dokusunda ultraviyole ışınların etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Yağda eriyen vitamindir. Kalsiyum konsantrasyonları üzerinde etkili molekül olabilmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçer. Birinci hidroksilasyon basamağı 25. karbon üzerinde karaciğerde, ikinci hidroksilasyon ise artmış PTH yanıtı olarak 1. karbon üzerinde böbreklerde olur (her iki hidroksilasyon sitokrom (CYP) P 450 içerir). Ortaya çıkan 1,25(OH)₂ vitamin D (vitamin D₃), kalsiyum ve fosforun gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik resorpsiyonunu uyararak kalsiyum konsantrasyonlarını arttırır. Vitamin D₂ de benzer bir mekanizma ile sterol ön maddesinden bitkilerden elde edilir (98). D vitamini bağırsaklarda Ca bağlayan bir proteinin (kalbindin) sentezini sağlayarak, geçirgenliğini arttırır ve bu iyonun hücre içi organellerde toplanmasını sağlar. Ayrıca D vitamininin bağırsaklardan fosfor transportunu da arttırdığı bilinmektedir (99). Kemiklerde kesin olmamakla birlikte Ca resorpsiyonuna yol açtığı ve kollajen yapımını inhibe ettiği düşünülmektedir (100).

Kalsitonin; tiroidin parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitli bir proteindir. Serum kalsiyum konsantrasyonunun kanda artışına yanıt olarak salgılanır. Serum kalsiyumunu osteoklast aktivitesini inhibe ederek ve idrar kalsiyum itrahını arttırarak, azaltır. PTH' na antagonist olarak yanıt verir. Kemik resorpsiyonunu inhibe ederek kan kalsiyum düzeyini geçici olarak azaltır. Ancak insanlarda gerçek fizyolojik etkileri belirsizdir. Serum kalsiyumu üzerine etkisi

görülmemektedir. Total tiroidektomi yapılmış hastalarda replasmanı gerekmediği gibi, parafoliküler C hücre tümörü olan, tiroidin medüller karsinomlu olgularda, kalsitonin yüksekliğine rağmen kalsiyum metabolizması ile ilgili patolojiye rastlanmamaktadır (101).

CaSR (Kalsiyum sensor reseptörü); paratiroid hormon üreten paratiroid esas hücrelerinde ve böbrek tübülünü oluşturan hücrelerde bulunan plazma membranının G-protein eşikli reseptörüdür. Dolaşımdaki küçük kalsiyum konsantrasyon değişikliklerini algılayıp bu bilgiyi intraselüler sinyal yollarına aktararak PTH salınımı ve renal katyon düzenlenmesini sağlar. Mineral iyon homeostazında CaSR temel rol oynar (102).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine Ocak 2015- Mayıs 2016 tarihlerinde başvuran kronik bir hastalığı olmayan 28-60 yaş arası 257 kişi retrospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 26.10.2016 tarih ve 08 numaralı oturum, 119 sayılı izin alınmıştır.

Araştırma kapsamında verilerin gruplandırılmasında WHO kriterlerine uygun olarak, Vücut kitle indeksine (kg/m^2) göre ;

- ❖ 18,50-24,99 olanlar Grup I
- ❖ ≥ 25 - 29,99 olanlar Grup II
- ❖ ≥ 30 - 34,99 olanlar Grup III
- ❖ ≥ 35 - 39,99 olanlar Grup IV
- ❖ ≥ 40 olanlar Grup V olarak tanımlandı.

Aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip olan olgular çalışma dışı bırakıldı;

- I. Kronik hastalığı olması, Aktif infeksiyonun olması, İmmunosupresif ilaç kullanmış olmak, Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit, Kollagen Doku Hastalığı, Çölyak, hipo-hipertiroidi, hipo-hiperparatiroidisi olması
- II. Kalsiyum preparatı ve D vitamini, bisfosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatorleri, antiepileptikler, steroidler) gibi preparat kullananlar
- III. Kemik hastalıkları, Cushing sendromu, Karaciğer ve Böbrek hastalığı, Malignite, Malnütrisyon ve Malabsorpsiyon durumlarının olması.

Ölçümler:

Tam kan sayımları ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak Bt pro 2401 cihazı ile bakıldı.

Serum AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor, Glukoz düzeyleri, Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi.

Serum 25-Hidroksivitamin D (25(OH)D), Parathormon, düzeyleri Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analiz cihazı ile tayin edildi.

Beden Kitle İndeksi Hesaplaması

Ölçümler sonucu elde edilen santimetre cinsinden boy bilgileri önce metreye çevrildi (cm/100) ve bu değerın karesi alındı (m²). Ağırlık (kg) değeri, hesaplanan m² değeriine bölünerek (kg/m²) katılımcıların beden kitle indeksi değeri saptandı.

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

İstatistiksel Analiz:

İstatiksel 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. D vitamini, Parathormon ile diğer labaratuvarlar arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. İkili kıyaslamalar da istatistiksel olarak önemli değerlendirilen parametreler multivariate modele dahil edildi.

4.BULGULAR

Hastaların Dermografik özellikleri incelendiğinde; Çalışmaya alınan tüm bireylerin yaşları 28 ile 60 yıl arasında değişmekteydi. Çalışmaya katılan 257 bireyden, 158 kişi kadın (%61,5), 99 kişi erkek (%38,5)'ti. Çalışmaya alınan tüm bireylerin yaş ortalaması $45,9 \pm 8,8$ yıl olarak bulundu. Çalışmaya alınan tüm bireylerde boy uzunluğu incelendiğinde boy uzunluğu ortalaması 164.0 ± 10.0 cm olarak bulundu. Çalışmaya katılan tüm bireylerin VKİ ortalaması $32,3 \pm 7,8 \text{kg/m}^2$ 'dir.

Çalışmaya katılan bireyler dünya sağlık örgütü kriterlerine uygun şekilde Vücut Kitle İndeksine göre beş gruba ayrıldı ; VKİ 18,50-24,99 olan 49 birey Grup I, VKİ ≥ 25 -29,99 olan 66 birey Grup II, VKİ ≥ 30 -34,99 olan 64 birey Grup III, VKİ ≥ 35 -39, olan 33 birey Grup IV, VKİ ≥ 40 olan 45 birey Grup V olarak tanımlandı.

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

	GRUP I (n=49)	GRUP II (n=66)	GRUP III (n=64)	GRUP IV (n=33)	GRUP V (n=45)
Yaş(yıl)	39,2 \pm 8,0	46,6 \pm 8,6	47,8 \pm 8,1	49,4 \pm 7,1	46,8 \pm 8,3
Boy(cm)	166,8 \pm 9,2	166,8 \pm 9,6	163,9 \pm 10,1	163,4 \pm 9,9	157,6 \pm 8,2
Ağırlık(kg)	64,4 \pm 7,6	76,1 \pm 10,6	87,2 \pm 10,2	100,0 \pm 11,1	110,3 \pm 19,6
VKİ(kg/m²)	23,14 \pm 1,5	27,63 \pm 1,3	32,41 \pm 1,2	37,38 \pm 1,3	44,99 \pm 5,9

Tablo 5. Grupların Bazı Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırması

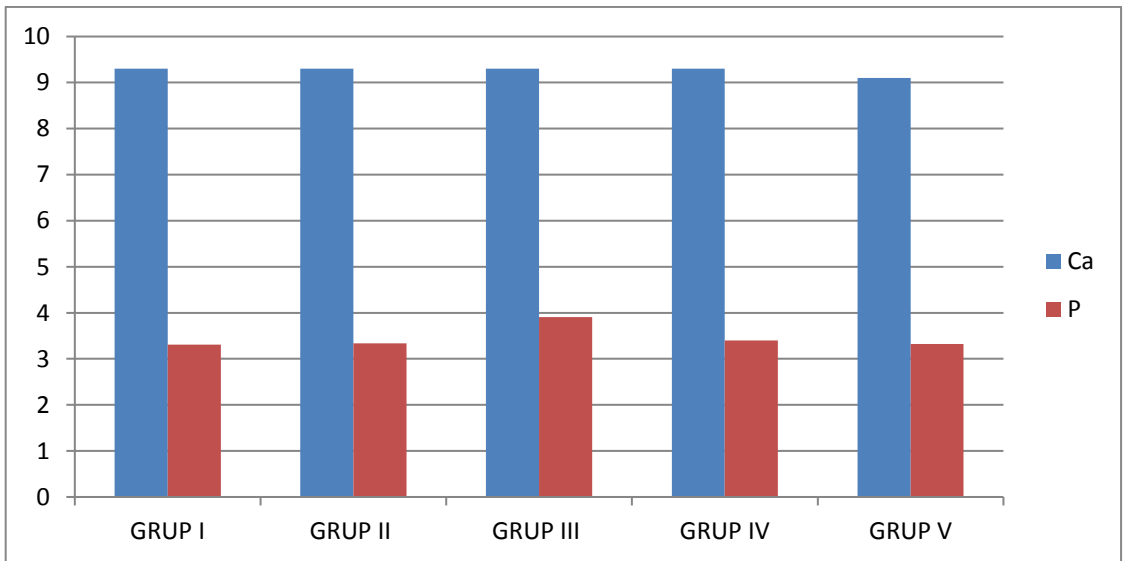
	GRUP I (n=49)	GRUP II (n=66)	GRUP III (n=64)	GRUP IV (n=33)	GRUP V (n=45)	P Değeri
HGB (gr/dl)	14,49±1,8	14,96±1,6	14,68±1,7	14,36±1,9	13,98±1,9	0,167
HCT (%)	42,51±5,4	44,09±7,5	42,61±5,5	42,47±5,2	40,88±5,9	0,184
PLT (x10 ⁹ /L)	226±60	206±78	219±64	236±78	268±81	0,170
AST (mg/dl)	18±4	19±7	22±11	20±7	19±7	0,564
ALT (mg/dl)	26±9	24±18	28±12	27±16	23,±16	0,612
ÜRE (mg/dl)	31,0±11,5	31,0±9,0	28,0±8,2	28,0±7,0	29,3±11	0,234
Kreatinin (mg/dl)	0,78±0,2	0,86±0,2	0,75±0,2	0,78±0,1	0,71±0,1	0,075
Glukoz (mg/dl)	93±9	100±23	99±16	107±52	104±37	0,017

Gruplar arasında serum Hemoglobin düzeyleri (p=0,167), serum Hemotokrit düzeyleri (p=0,184), serum Trombosit düzeyleri (p=0,170), serum AST düzeyleri (p=0,564), serum ALT düzeyleri (p=0,612), serum Üre düzeyleri (p=0,234), serum Kreatinin düzeyleri (p=0,0750) karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı. Fakat gruplar arasında biyokimyasal parametrelerden serum glukoz düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (**p=0,017**).

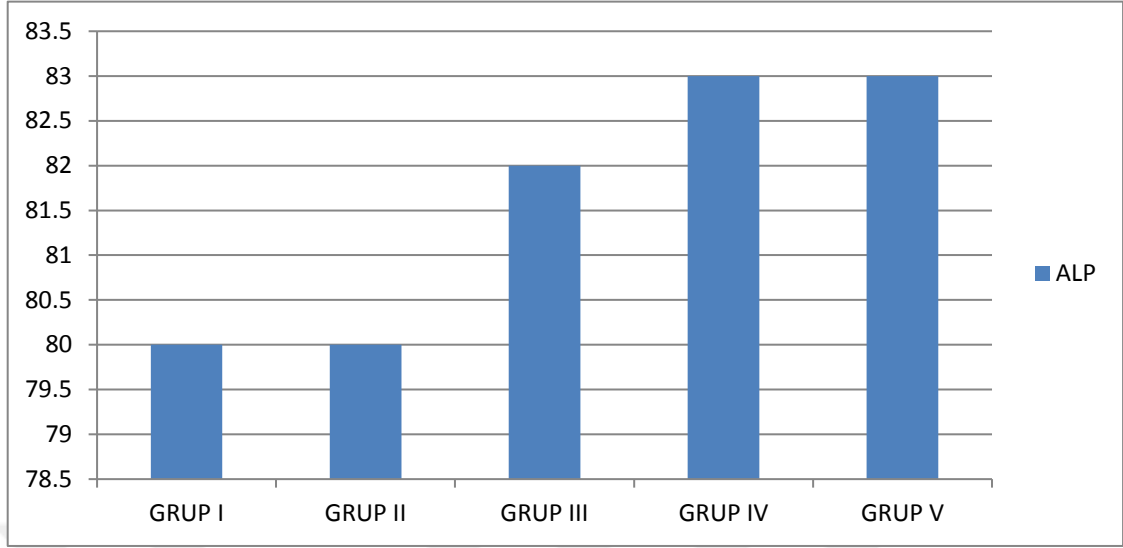
Tablo 6. Grupların Serum Ca, P, ALP, Düzeylerinin Karşılaştırması

	GRUP I (n=49)	GRUP II (n=66)	GRUP III (n=64)	GRUP IV (n=33)	GRUP V (n=45)	P Değeri
Ca (mg/dl)	9,3±4	9,3±4	9,3±4	9,3±4	9,1±1,5	0.912
P (mg/dl)	3,3±0,4	3,3±0,5	3,9±0,4	3,4±0,4	3,3±0,47	0.850
ALP(mg/dl)	80±29	80±26	82±29	83±22	83±26	0,621

Tüm bireylerin serum Kalsiyum, Fosfor ve Alkale fosfataz düzeyi değerlendirildiğinde; serum Kalsiyum düzeyi ortalaması 9,3±0,37 mg/dl (p=0,912), serum Fosfor düzeyi ortalaması 4,7±0,2 mg/dl (p=0,850), serum ALP düzeyi ortalaması 84±31 g/dl (p=0,621)'ydi. Grupların Kalsiyum, Fosfor ve Alkale fosfataz düzeyi karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 6. Grupların Serum Ca, P Düzeylerinin Karşılaştırması



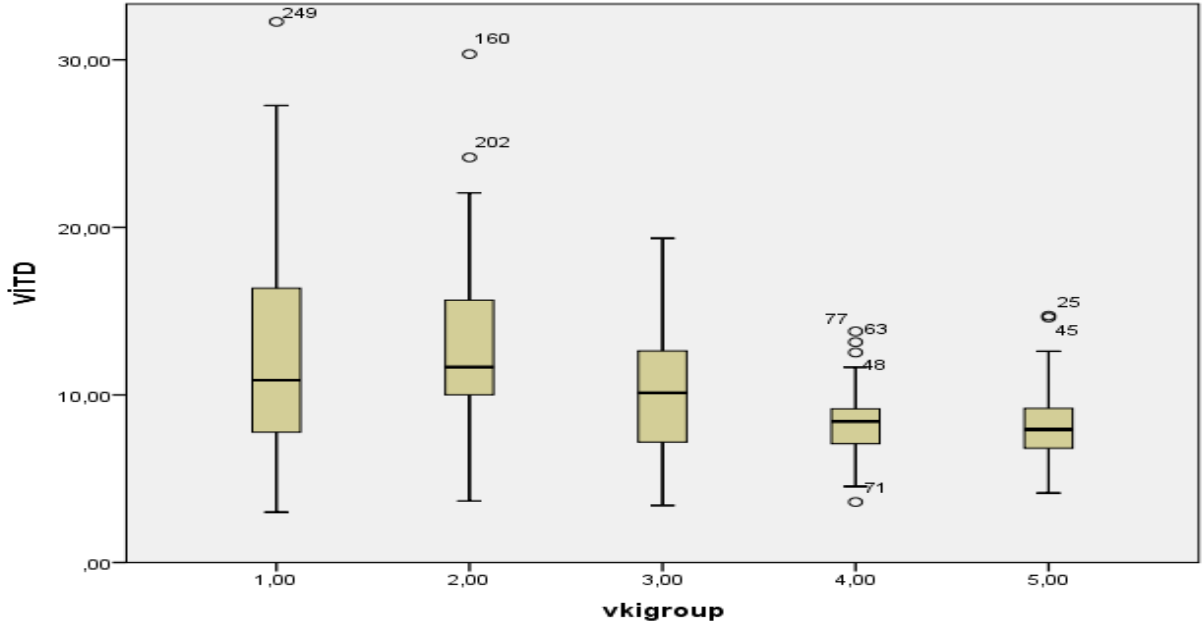
Şekil 7. Grupların Serum ALP Düzeyleri Karşılaştırması

Tablo 7. Grupların VKİ' leri ile Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması

	GRUP I (n=49)	GRUP II (n=66)	GRUP III (n=64)	GRUP IV (n=33)	GRUP V (n=45)	P ve r Değeri
Vitamin D (ng/ml)	12,6±6,1	13,6±8,8	10,5±3,9	8,3±2,4	8,1±2,5	r = -0,311 p < 0,001
VKİ(kg/m ²)	23,1±1,5	27,6±1,3	32,4±1,2	37,4±1,3	45,0±5,9	

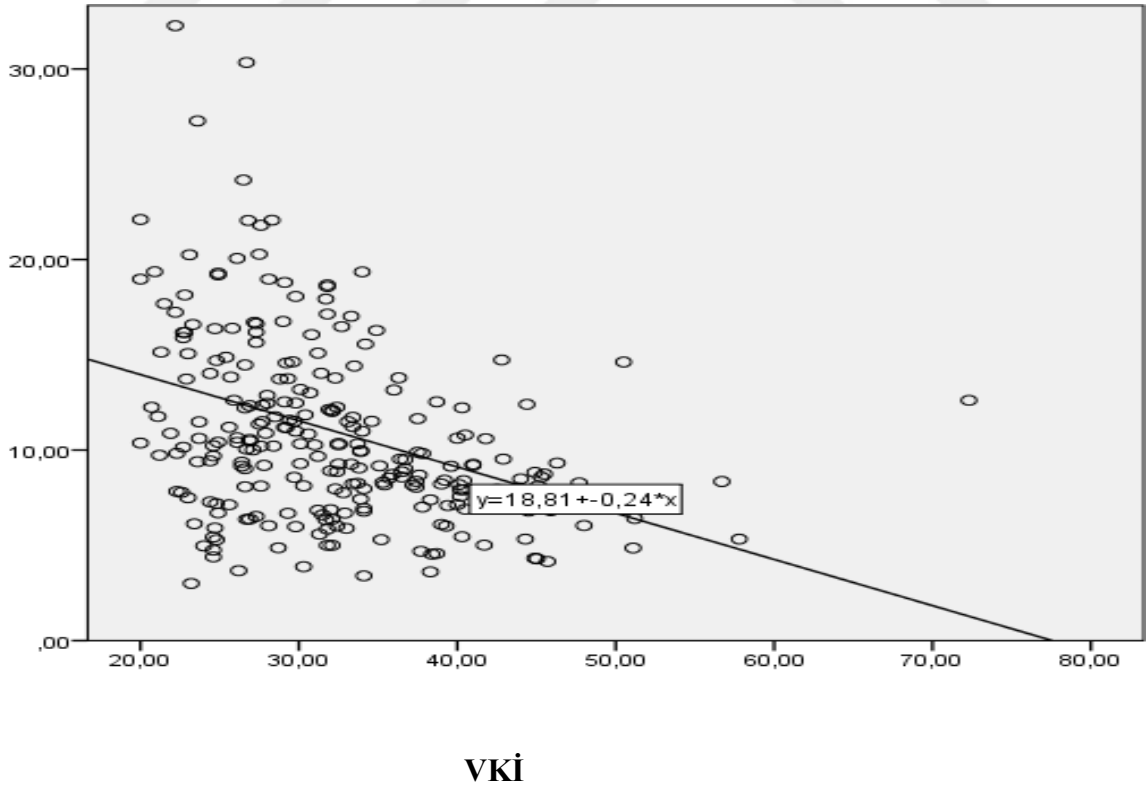
Grup I'deki kişilerin VKİ 23,1±1,5 (kg/m²), serum vitamin D düzeyi 12,6±6,1(ng/ml), Grup II' deki kişilerin VKİ 27,6±1,3 (kg/m²), serum vitamin D düzeyi 13,6±8,8(ng/ml), Grup III' teki kişilerin VKİ 32,4±1,2 (kg/m²), serum vitamin D düzeyi 10,5±3,9 (ng/ml), Grup IV' teki kişilerin VKİ 37,4±1,3 (kg/m²), serum vitamin D düzeyi 8,3±2,4 (ng/ml), Grup V' deki kişilerin VKİ 45,0±5,9 (kg/m²), serum vitamin D düzeyi 8,1±2,5 (ng/ml)'ydi. Gruplar arasında VKİ ile serum Vitamin D düzeylerinin karşılaştırmasında anlamlı fark ve negatif yönde korelasyon mevcuttu (**p < 0,001, r = -0,311**)(tablo7).

D VİTAMİN



Şekil 8. Grupların VKI' leri ile Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması

D VİTAMİN

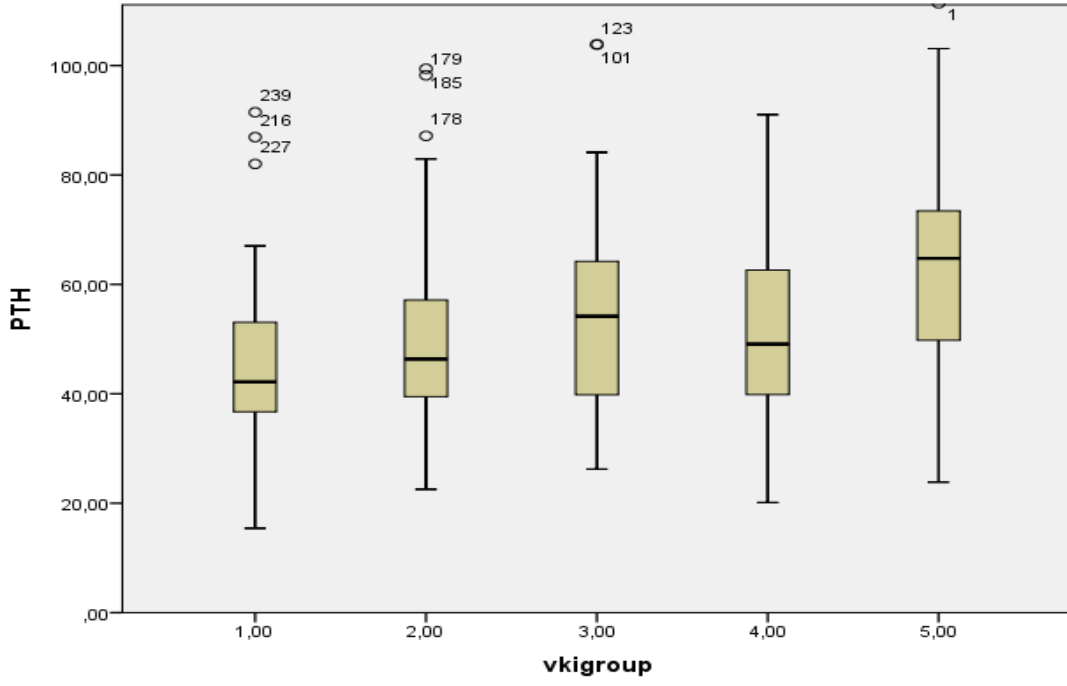


Şekil 9. Grupların VKI' leri ile Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırması

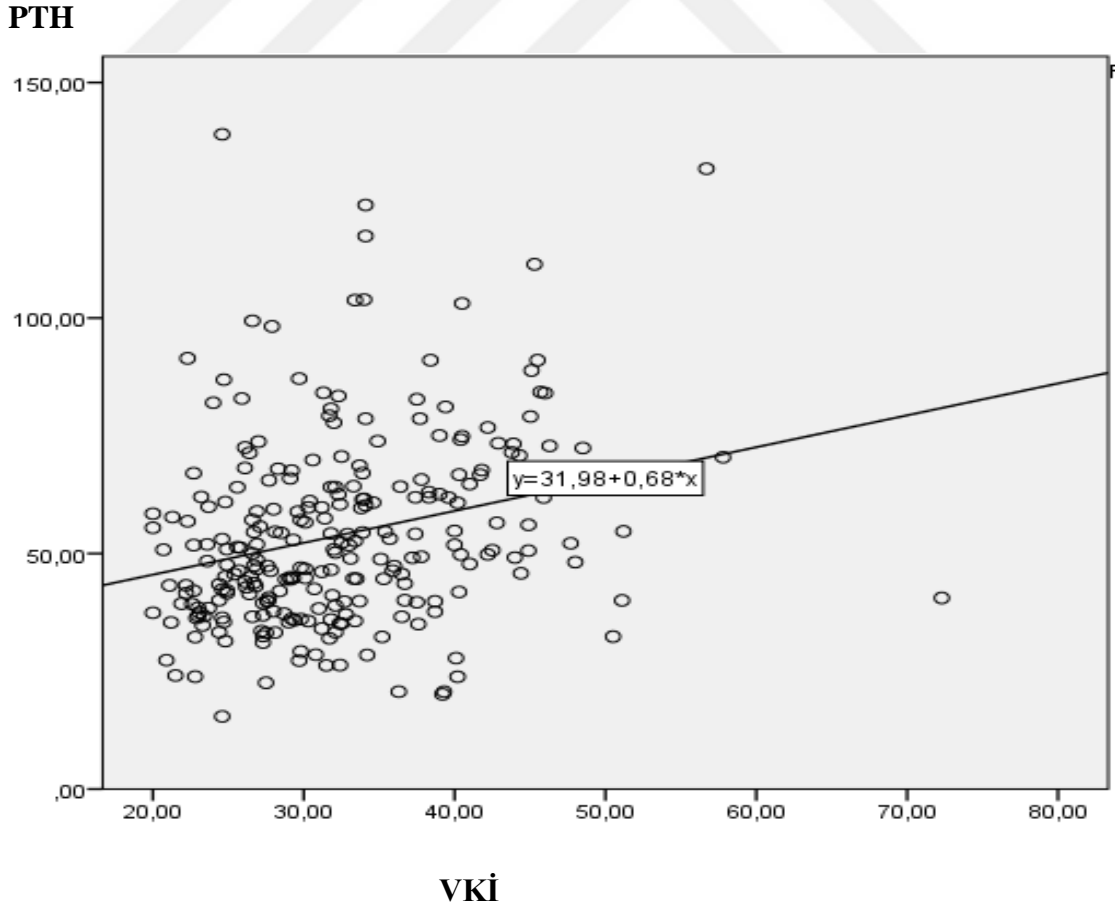
Tablo 8. Grupların Serum PTH Düzeyleri ile VKİ'lerinin Karşılaştırması

	GRUP I (n=49)	GRUP II (n=66)	GRUP III (n=64)	GRUP IV (n=33)	GRUP V (n=45)	Pve r Değeri
PTH (pg/ml)	47,5±20,1	50,0±15,9	56,3±20,9	51,7±17,9	64,0±21,1	r = 0,265 p < 0,001
VKİ (kg/m ²)	23,1±1,5	27,6±1,3	32,4±1,2	37,4±1,3	45,0±5,9	

Grup I' deki kişilerin VKİ 23,1±1,5 (kg/m²), serum PTH düzeyi 47,5±20,1 (pg/ml), Grup II' deki kişilerin VKİ 27,6±1,3 (kg/m²), serum PTH düzeyi 50,0±15,9 (pg/ml), Grup III' teki kişilerin VKİ 32,4±1,2 (kg/m²), serum PTH düzeyi 56,3±20,9 (pg/ml), Grup IV' teki kişilerin VKİ 37,4±1,3 (kg/m²), serum PTH düzeyi 51,7±17,9 (pg/ml), Grup V' deki kişilerin VKİ 45,0±5,9 (kg/m²), serum PTH düzeyi 64,0±21,1 (pg/ml)' ydi. Gruplar arasında VKİ ile serum PTH düzeylerinin karşılaştırmasında pozitif yönde anlamlı fark mevcuttu (**p<0,00, r = 0,265**)(tablo8).



Şekil 10. Grupların Serum PTH Düzeyleri ile VKİ'lerinin Karşılaştırması



Şekil 11. Grupların Serum PTH Düzeyleri ile VKİ'lerinin Karşılaştırması

TARTIŞMA

Obezite vücudun yağ kütlesinin, yağsız (kas) kütleyle oranının aşırı artması sonucu boya göre ağırlığın olması gereken düzeyin üzerine çıkmasıdır (1). Obezitenin vücuttaki normalden fazla artmış yağ dokusu ile karakterize olması yalnızca vücut ağırlığını optimum düzeylerden daha yukarı çıkarmasına bağlı ortaya çıkardığı mekanik birtakım sorunlardan öte, metabolik, psikolojik, sosyal ve ekonomik boyutuyla önemli sorunların meydana gelmesini kolaylaştırması açısından üzerinde durulan bir konudur. Obezite, enerji depolanması ve harcanması arasındaki dengesizliği yansıtan, yalnızca vücut kompozisyonunun değişiminden öte, yağ birikiminin diyabet, kanser ve hipertansiyon gibi hastalıklara yatkınlığı arttırdığı, ilaveten altında değerlendirilmesi gereken hormonal, metabolik ve moleküler mekanizmaları barındıran ve en sık karşılaşılan metabolik bozukluktur (103,104).

Dünya’da obezite görülme sıklığı 1980 yılından 2008 yılına kadar ikiye katlanmış ve ciddi boyutlara ulaşmıştır. 1980 öncesi obezite hızları genellikle %10’dan daha az gözükürken günümüzde birçok ülkede iki ya da üç katına çıkmıştır. 2008 yılında erkeklerin %10’u ve kadınların %14’ü obez olarak belirlenmiştir (22). ABD’de yeni yapılan tahminlere göre, nüfusun %30’u obez ve 2030 yılında birçok eyalette obezite sıklığının %50’ye varacağı düşünülmektedir. Diğer gelişmiş ülkelere bakıldığında obezite rakamları ABD’ni yakından izlemektedir (105). Türkiye ise obezite prevalansı bakımından gelişmiş batı ülkelerinden aşağı kalmamaktadır. Yakın zamanda yapılan yaklaşık 25000 kişinin katıldığı Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması’nda (TOHTA) obezite (VKİ >30 kg/m² olanlar) prevalansı, erkeklerde %21,5, kadınlarda %36 ve genel toplumda %25 olarak saptanmıştır (106).

Obeziteye neden olan etmenler tam olarak bilinemese de fiziksel aktivite yetersizliği, aşırı ve yanlış beslenmenin yanı sıra genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyokültürel ve psikolojik problemlerin birinin ya da birkaçının da bir arada olması ile meydana geldiği söylenebilmektedir (107). Vücut yağ kitlesini belirlemek için birçok direkt ve indirekt ölçüm teknikleri mevcuttur. Biz bu çalışmamızda vücut yağlılığının düzeyi belirlemek için Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan Vücut Kütle İndeksi (VKİ)’ni kullandık. Vücut Kütle İndeksi,

kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine oranıdır. Yağlılığın basit yolla saptanmasında kullanılmakta olan VKİ yağlılığın indirekt iyi bir göstergesidir. VKİ'nin vücuttaki yağ miktarını %90'ın üzerinde doğrulukta gösterdiğini kanıtlamıştır (4).

D vitamininin endokrin, otokrin ve parakrin etkileri yanı sıra, neredeyse 200'den fazla gen ekspresyonunda rolü olduğu, böylelikle mineral homeostazisi ile birlikte hücre çoğalması, kan basıncı, kardiyak fonksiyonlar, immün modülasyon, kas fonksiyonları ve enerji metabolizması üzerine de söz sahibi olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda sıkça vurgulanmaktadır (108). Vitamin D 'nin kemik metabolizma dışı etkileri saptanması üzerine özellikle kanser, hipertansiyon, diyabet ve obezite ile yakından ilişkili olabileceği ve tedavide rol oynayabileceği yönündeki ilgi artmıştır (109,110). D vitamini eksikliği günümüzde özellikle endüstrileşen toplumlarda pandemi halini almıştır (111). Vitamin D eksikliği tüm dünyada yaklaşık bir milyardan fazla insanı etkilediği bilinen önemli bir sağlık problemidir. 2005-2006 yıllarında yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında 20 yaş ve üstü, erişkinlerde 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olanların oranı %41,6 olarak bulunmuştur (112).

Obezitenin etiyojisine yönelik yapılan çok merkezli çalışmalarda D vitamini düzeyinin düşüklüğünden bahsedilmiştir. Obezlerde D vitamini düşüklüğünün nedeni ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Düşük 25OHD3 düzeylerinin obezite ile birlikteliğinin nedeni; yağda eriyen D vitamininin deride sentez edildikten sonra mevcut olan aşırı yağ dokusundaki yayılımı nedeniyle dolaşımdan arındırıldığını, kısmen de D vitamininin bu depolarda tercihen yerleşmesi nedeniyle olduğu düşünülebilir. İnsanlarda henüz test edilmemiş olmasına karşın normal diyet alan farelerde yapılan deneyler D vitamini eksikliğini vücut ağırlığını artırdığını ve VDR'de veya 1-alfa hidrosilazın null mutasyonları olanlarda, tersine visseral yağ birikimini ve kilo alımını önlediğini göstermiştir. VDR üzerinden vücut yağının bu artışının, bir ileri besleme (feed forward) tarzında vitamin D eksikliğini daha da artırdığı ileri sürülmüştür (113). Ayrıca vitamin D reseptörlerinin adipositlerin nükleus ve membranlarında gösterilmiş olması yağ dokusunun D vitaminine duyarlılığının bir

göstergesi olabilir (114). D vitamini eksikliği saptanan ancak buna PTH artışı eşlik etmeyen obezlerde alım eksikliğinden çok, yağ dokusunda artan depolanmanın D vitamini eksikliğine neden olabileceği görüşü vardır. Bu durum obez olgularda D vitamini yetersizliği için eşik değerlerin yeniden belirlenmesine yol açmıştır. Farklı çalışmalarda obez olgularda parathormon düzeyini 67 pg/ml üzerine çıkaran 25(OH)D düzeyi değerlendirilmiş ve Aydoğan ve arkadaşları bu düzeyi 13,6 ng/ml bulmuşlardır (115).

Yapılan birçok çalışmada obezitenin de vitamin D yetersizliğine neden olduğu saptanmıştır. Bunun nedenini; obezlerin fiziksel görüntüleri nedeniyle güneşe fazla çıkmadıkları ve aktif vitamin D metaboliti olan 1,25 (OH)2D3'ün arttığı ve bunun da 25OHD3'ün hepatic sentezi üzerine negatif etki yapmasından ya da fazla olan yağ dokusunda vitamin D nin fazla tutulmasıyla metabolik olarak kandan arındırıldığı ileri sürülmüştür. Bu kişilerde 25OHD3'ün neden düşük olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) < 25 ve > 30 olan sağlıklı bireyler bir fototerapi ünitesinde bütün vücut UV ışınlamasına tabi tutulmuş, bazal ve 24 saat sonra vitamin D düzeyleri ölçülmüştür. Bazal düzeyler farklı olmamasına karşın UV sonrası her iki grupta vitamin D düzeyleri artmış; fakat vücut yüzeyi daha fazla olan obezlerin vitamin D düzeyi yüksek olması beklenirken, kontrol grubuna göre %57 daha az bulunmuştur. Obezlerin ve kontrol grubunun derilerindeki 7-DHC düzeyleri ise aynı bulunmuştur (116).

Birçok araştırma erişkin obezitesinin 25OHD3 düzeyleri ile ters orantılı olduğunu göstermiştir ve adipogenezin 1,25(OH)2D3 ile inhibe olduğu ileri sürülmüştür (117). Diğer bir çalışmada serum 25OHD3, antropometrik ölçümler, vücut yağı ve doruk kemik kütlesi ölçümleri yapılmış; visseral, subkütan yağ ve total vücut yağının DEXA ile ölçümleri arasında çok kuvvetli negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca, normal serum 25OHD3 düzeyleri olan kadınlarda, düşük olanlara göre vücut ağırlığı, vücut kütlesi; bütün bölgelerdeki ölçülmüş yağ miktarları daha düşük bulunmuştur (118).

Vitamin D yetmezliği veya eksikliği ile epidemiyolojik veriler gözden geçirildiğinde, insandaki metabolik sendromun bütün elementleri ile 25OHD3 düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. NHANNES popülâsyonu datası gözden geçirildiğinde yıllar içerisinde hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve glukoz intoleransındaki artma ile birlikte, 25OHD3 düzeylerinde meydana gelen düşme ve aynı zaman dilimi içinde VKİ artışı saptanmıştır (119). Araştırmalar intestinal by-pass geçiren morbid obezlerde 25OHD3 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bunun nedeni olarakta normal Vitamin D düzeylerinde kilo kaybının çok hızlı olduğu şeklinde yorumlamışlar (120). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında obez bireylerde; normal kiloda olanlara göre %35, aşırı kilolu olanlara göre de %24 oranında vitamin D yetersizliği bulunduğu, vücut kitle indeksi ile Vitamin D eksikliği arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmektedir (121). Obez kişilerde abdominal yağlarında 4-400ng/gr D vitamini olduğu bildirilmektedir (14,73,122).

Yapılan hayvan çalışmaları vitamin D reseptörleri olmayan farelerde total lipid kitlesinde azalma, serum leptin düzeyinde azalma ve enerji harcamasında artış olduğu saptanmıştır. Bu farklılıkların yaş ile alakasız olduğunu, uncoupling protein-1 (UCP-1) gen ekspresyonunda artış olduğunu ve yağsız fenotipin eşlik ettiğinden dolayı olduğunu belirtmişler (123-125). Juan Kong ve arkadaşlarının yaptığı hücre kültürü deneyinde; preadipositler üzerinde D vitamininin etkisi değerlendirilmiştir. 1,25 (OH)₂D'nin in vitro ortamda adipogenezi inhibe ettiğini göstermişler. Bu çalışmada 1,25 (OH)₂D'nin, preadipositlerden olgun adipoz hücrelerin gelişim aşamasında önemli rol oynayan C/EBP α (enhancer binding protein) ile PPAR- γ üzerine inhibe edici etkisinin ön plana çıkarak adipogenezi baskıladığı, böylece in vitro ortamda yağ hücre oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (126).

Zhang ve arkadaşlarının Vitamin D seviyesinin göstergesi olan serum 25(OH) D ve obezite arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapmış oldukları çalışmalarda da serum 25(OH) D düzeyi ile obezite arasında anlamlı negatif yönde ilişki olduğu görülmüştür (127,128). Smotkin-Tangorra ve arkadaşları 217 obez çocukta yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği oranını %55,2 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada D

vitamini eksikliği olan grupta vücut kitle indeksi, D vitamini eksikliği olmayan gruba göre daha yüksek saptanmış ve 25(OH)D vitamini düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuştur (129). Salehpour A. ve arkadaşlarının D vitamini eksikliği olan fazla kilolu ve obez bireylerde D vitamini replasman tedavisi vererek yaptığı 12 haftalık çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada tedavi grubunda plasebo grubuna göre vücut yağ kitlesinde anlamlı azalma olduğu gözlemlenmiştir (130). Buffington ve arkadaşlarının 60 obez yetişkin üzerinde yaptıkları çalışmada VKİ ile D vitamini düzeyleri arasında ters bir korelasyon bulunduğu belirtilmiştir. (131). Sneve M. ve arkadaşlarının Tromso çalışması popülasyonunu kullanarak yapmış olduğu çalışmada serum 25(OH)D düzeylerinin obezlerde daha düşük olduğu bulunmuştur (132). Lagunova Z. ve arkadaşları tarafından yapılmış olan VKİ, cinsiyet, yaş ve mevsim ile D vitamini durumunun incelendiği 2126 kayıtlı kişinin değerlendirildiği çalışmada 25(OH)D3 eksikliğinin VKİ ve yaş ile ayrı ayrı bağlantılı olduğunu saptamışlar. VKİ arttıkça Serum 25(OH)D3 seviyelerinin azaldığını saptamışlar (133).

Bizde çalışmamızda; 28-60 yaş arası ek hastalığı olmayan 257 kişi retrospektif olarak araştırmaya aldık. Vücut Kitle İndeksine göre beş gruba ayırdık. Çalışmamıza alınan tüm bireylerin hemogram parametreleri serum AST, ALT, üre, kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)(tablo 5). Çalışmadaki tüm bireylerin ortalama serum kalsiyum düzeyi $9,3\pm 0,7$ idi. Gruplar arasında serum kalsiyum düzeyi bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,912$). Çalışmaya alınan tüm bireylerin ortalama serum fosfor düzeyi $3,44\pm 0,4$ 'dir. Gruplar arasında serum fosfor düzeyi bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,850$). Çalışmaya alınan tüm bireylerin ortalama serum alkalin fosfataz düzeyi $81,6\pm 27$ 'dir. Gruplar arasında serum alkalin fosfataz bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,621$)(tablo 6). Grup I'deki kişilerin serum vitamin D düzeyi ortalaması $12,6\pm 6,1$ (ng/ml), Grup II'deki kişilerin serum vitamin D düzeyi ortalaması $13,6\pm 8,8$ (ng/ml), Grup III'teki kişilerin serum vitamin D düzeyi ortalaması $10,5\pm 3,9$ (ng/ml), Grup IV'teki kişilerin serum vitamin D düzeyi ortalaması $8,3\pm 2,4$ (ng/ml), Grup V'deki kişilerin serum vitamin D düzeyi ortalaması $8,1\pm 2,5$ (ng/ml)'ydi. Gruplar arasında VKİ ile serum Vitamin D düzeylerinin karşılaştırmasında anlamlı fark ve negatif yönde korelasyon mevcuttu ($p<0,001, r=-0,311$)(tablo7). Yukarıdaki

çalışmalara benzer şekilde çalışmamızdaki grupların VKİ arttıkça vitamin D düzeyinin azaldığını saptadık.

Vitamin D eksikliğinin obezite ile ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada görülmekle birlikte ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. D vitamini seviyesi ile vücut yağ oranı arasında belirgin bir ilişki olmadığını savunan çalışmalardan biri olan 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 vermediğini saptamışlar (134). Yine buna benzer olarak yapılan bir çalışmada kilolu Afrikalı ve Amerikalılarda kısa dönemde yüksek doz vitamin D takviyesinin VKİ'nin değiştirmedığı görülmüştür (135). Pathak ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise vitamin D takviyesinin kalori sınırlaması olmadan adipoz dokuyu azaltmadığı bulunmuştur (136). Yüksek D vitamini seviyeleri ile obezitenin doğrusal korelasyon gösterdiğini savunan birçok klinik araştırma sonucu da bulunmaktadır (137,138). Öteyandan 2000 ile 2011 yılları arasında yapılan 15 prospektif randomize kontrollü çalışma değerlendirildiğinde; vitamin D suplementasyonunun vücut ağırlığı, bel-kalça oranı ya da vücut yağ oranı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı öne sürülmüştür (139). Başaran ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada olgularının yalnızca %18'inde D vitamini düzeyinin yeterli olduğunu gözlemiş ve 25(OH)D ile PTH, yaş, VKİ ve diyetle Ca alımı gibi parametreler arasında ilişki saptamamışlar (140). 445 sağlıklı fazla kilolu veya obez, D vitamini eksikliği olan kişide D vitamini replase edilerek yapılan bir çalışmada ise replasman sonrasında kilo ve vücut yağ oranında anlamlı değişiklik saptanmamıştır (141).

D Vitaminin, VDR üzerinden glukoz metabolizmasına etkisi birçok çalışma ile ispatlanmıştır. D vitamini eksikliği olan obez çocuk ve adolesanların vücut yağ dokusundan bağımsız olarak glukoz metabolizmasında bozukluk için D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (13). Kutlutürk F. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada obezite açlık kan şekeri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (142). Onyesom I. ve arkadaşlarının Nijeryalılarda VKİ ve kan şekeri seviyesi arasındaki korelasyonu incelediği çalışmada VKİ ile kan şekeri seviyesi

arasında pozitif ama zayıf bir korelasyon olduğun saptamışlar (143). Yapılan başka bir çalışmada insülinin kas ve yağ hücresinde aktif görev yapabilmesi için kalsiyumun ortamda bulunması gerektiği gösterilmiştir. D hipovitaminözü olan ratlarda tek doz subkutanöz D vitamin yapılmış, glukoz toleransında ve insülin salınımında önemli düzelmeler olduğu saptanmış (144). Vitamin D'nin serum glukoz düzeyine bağımlı insülin salınımında yararlı etkileri normal bireylerde saptanmış ancak bu etki Tip 2 DM hastalarda saptanamamış (145). Bunun sebebini ise Tip 2 DM'lu hastalarda hücre içi kalsiyum dengesi bozuk olduğundan bu etkinin oluşmadığı şeklinde açıklanmıştır (146,147). Adelsonlarda yapılan NHANES çalışmasında yaşları 12-19 olan 357 birey çalışmaya dâhil edilmiş. D hipovitaminözünün, hiperglisemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom ile olan beraberliğe dikkat çekmişler. Bireyler serum vitamin D düzeyine göre düzeyi 15 ng/ml'den düşük olan grupla 26 ng/ml'in üzerinde bulunan grup karşılaştırılmış hipertansiyon, metabolik sendrom ve hiperglisemi, D hipovitaminöz olan grupta 2-4 kat daha fazla olduğu saptanmış (119,148). Bizim çalışmamızdaki gruplar arasında serum glukoz düzeyi bakımından yapılan karşılaştırmada; VKİ arttıkça gruplarımızda vitamin D düzeyi azalma gözlemlenirken, serum glukoz düzeyinde de anlamlı yükselme saptandı (p=0,017).

Buna karşın Lamendola ve arkadaşları tarafından hastalar normal kilolu (VKİ <25kg/m²) ve obez (VKİ >30 kg/m²) olarak gruplandırılmış, çalışmada D vitamini düzeyi, obezite ve insülin direnci, glukoz arasında anlamlı ilişki saptayamamışlar (149). 12-18 yaş arasında 44 obez adolesana 2000 IU/gün 3 ay süreyle uyguladıkları D vitamini tedavisiyle glukoz, insulin, HOMA-IR değerinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır (150).

Serum 25(OH) D düzeyini değerlendirmede ilave olarak serum parathormon, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin de çalışılmasının hastalarda D vitamini düzeyinin optimal değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir. D vitamini düzeyinin daha doğru değerlendirilebilmesi için beraberinde parathormon çalışılmasının katkısını

araştırılan bir çalışmada 773 hasta değerlendirilmiş, 25(OH)D ile parathormon düzeyleri arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlenirken 25(OH)D vitamini ile düzeltilmiş kalsiyum arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada D vitamini düzeyinin optimal değerlendirilmesi için parathormon düzeyinin faydalı olduğu ancak bu hastalarda serum parathormon düzeyini etkileyebilecek D vitamini dışındaki nedenlerin de gözden geçirilmesi gerektiği belirtilmiştir (151). Öte yandan D vitamini, paratiroid bezlerine direkt olarak etki ederek PTH salınımında da rol oynar. Slatopolsky ve ark. yaptıkları çalışmalarda intravenöz 1,25(OH)₂D₃ uygulamasının serum PTH düzeylerini azalttığını saptamışlardır (152). Fizyolojik ölçülerde 1,25(OH)₂D₃'ün PTH sentezi üzerine *in vivo* genomik transkripsiyonel düzeyde doğrudan inhibitör etkisinin gösterilmesiyle kanıtlar daha da ilerletilmiştir (99).

D vitamini ve PTH ilişkisi kompleks bir yapıdadır. Serum PTH düzeyi D vitamini eksikliğinde artmaktadır. D hipovitaminozu olan vakalarda PTH'nin normal değerinin üstünde olması beklenir (153,154). Yapılan çalışmalara göre vitamin D eksikliği hem primer hem sekonder hiperparatiroidi de rol oynar (155). Sekonder hiperparatiroidiye yol açan en sık ve önemli faktör kronik böbrek yetmezliğidir. Bunun dışında sekonder hiperparatiroidiye neden olan sebepler, idiyopatik hiperkalsiüri, hipermagnezemi, rikets, osteomalazi, malnütrisyon, düşük aktif vitamin D (1,25(OH) vitamin D) düzeyi ile birlikte osteoporozdur. Siyah ırka mensup olmak, genç, yaş, kadın olmak, uzun süreli diyaliz tedavisi görmek ve hemodiyaliz yapılması sekonder hiperparatiroidizm gelişmesinde etkili olan diğer faktörlerdendir (156-158). Artmış kalsiyum ve D vitamini düzeyleri PTH üzerinde negatif feedback etkisi oluşturmaktadır. D vitaminin paratiroid hücreleri üzerindeki etkileri insan üzerinde hala gösterilememekle beraber sığırlarda yapılan bir çalışmaya göre 1,25(OH)₂D₃ doğrudan PTH sekresyonunu baskıladığı gösterilmiş (16).

Buna benzer sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada 1,25(OH)₂D₃ paratiroid hücrelerin büyümesini inhibe ettiği ve PTH gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiş (159,160). PTH böbrekte 1 α -hidroksilaz sentezini arttırmakta iken, PTH yokluğunda hücrede 1 α -hidroksilaz seviyeleri azalmaktadır (17). Yapılan çalışmalarda PTH

değerinin yanlış yorumlanmaması için vitamin D düzeyinin referans değerinin farklı olması gerektiğini savunmaktadırlar. 49 yaş üzeri yetişkinlerde yapılan bir çalışmada PTH ölçümlerinin istenilen düzeyde olması için gerekli olan D vitamini değeri 20 ng/ml üzeri olarak belirlenmiştir (161). Bazı çalışmalarda ise D vitamin değerinin 28 ng/ml üzerinde olduğu durumlarda PTH seviyelerinin en düşük aralıkta olacağı belirlenmiştir (162-164). Buna karşılık başka bir çalışmada 37 ng/ml altındaki D vitamini değerlerinde bile PTH düzeyinde değişiklikler olduğu ileri sürülmüştür (165). Yapılan başka bir çalışmada; Vitamin D düşüklüğünden dolayı artan parathormon, insülin salınım disfonksiyonuna neden olduğunu vurgulamışlar. Bunu da; Vitamin D düşüklüğüne sekonder yükselen parathormonun paradoksal olarak intrasellüler kalsiyum düzeylerini yükseltmesi sonucu glukoz bağımlı insülin salınımında gerekli olan kalsiyum sinyal yollarının bozulması şeklinde açıklanmıştır (166). Bizim çalışmamızda gruplar arasında VKİ ile serum PTH düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon mevcuttu (**p<0,00, r = 0,265**)(tablo8).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine Ocak 2015 - Mayıs 2016 tarihlerinde başvuran ek bir hastalığı olmayan 28-60 yaş arası 257 kişi retrospektif olarak incelenerek alındı. Hastalar VKİ'ne göre beş gruba ayrıldı.

- Grupların kalsiyum fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri bakımından karşılaştırıldıklarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)
- Tüm hastaların serum glukoz düzeyi ortalaması 100 ± 28 (mg/dl) idi. Gruplar serum glukoz düzeyi bakımından karşılaştırıldıklarında anlamlı birliktelik mevcuttu (**$p=0,017$**).
- Tüm hastaların Parathormon düzeyi ortalaması $53,8\pm 19,9$ (pg/ml) idi. Gruplar PTH seviyelerine bakımından karşılaştırıldıklarında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu (**$p< 0,001$, $r = 0,265$**).
- Tüm hastaların serum vitamin D düzeyi ortalaması $10,99\pm 6,08$ (ng/ml) idi. Grupların Vitamin D düzeylerinin karşılaştırmasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu (**$p<0,001$, $r= -0,311$**).

Bu çalışmamızın sonucunda; vitamin D eksikliğinin tedavisiyle hem parathormon bazal seviyelerde kalmasını sağlamakta ayrıca VDR reseptörleri üzerinden hem glukoz regülasyonu sağlamakta ve adipoz dokuya olumlu etkisiyle obezite gelişimini önleyebileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar literatüre uyumlu olmakla birlikte, çalışmamızın küçük bir grubu kapsamaması, kars bölgesinin coğrafi koşulları, etnik yapısı ve kültürü bakımından (giyim vs. bakımından) D vitamininin düzeyinin tüm grublarda ve hastalarda çok düşük düzeyde olması çalışmamızın eksik yönüydü. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle grupların D vitamin eksikliğinin tedavi edilmesi ve sonrasında tekrardan VKİ'ni ve diğer parametreleri değerlendirememiş olmamız çalışmamızın eksik kalan kısımlarıydı. Prospektif, geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 48:823-854, 2001.
2. Alphan E.(2008). Obezitenin Etiyolojisi. Yetişkinlerde Ağrlık Yönetimi. İstanbul:Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını s:18-32.
3. Gülcan,E. VE ÖZKAN,A. (2006). Obezite. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.10 s:185-194.
4. Weiss R, Dziura J, Burget TS, Tamborlane WV, Taksali SF, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Shewin RS, Caprio S, (2004). Obesity and metabolic
5. Özata, M. (2011). Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet, 2.Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi İstanbul
6. İn Adults. (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) . Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults .*JAMA* .285:2486-2497.
7. Ten S, Maclaren N,(2004) . Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin*
8. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Genena: WHO). Geneva, June, 3-5, 1997.
9. Akbulut, G., ÖZMEN. M., VE BESLER. T. (2007). Obezite. *Bilim teknik*, s:2-17
10. Harvey RA, Champe PC. *Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews* 3.baskı, 2007;Sayfa 384–387. Nobel Tıp Kitabevi, ISBN : 9789754205794
11. Ataş, A., A. Çakmak, and M. Soran, D vitamin metabolizması ve Rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2008. 4(1): p. 1-7.
12. Holick, M. F., Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. 39(2): p. 381-400, table of contents.
13. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M: Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism: clinical and experimental* 2008, 57(2):183-191.
14. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357(3):266-281.

15. Benabel JE. Disorders of calcium metabolism; Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of fluid and electrolyte metabolism; 5th edition; edited by Narins RG. McGraw Hill Company. International Edition 1994;1009-1045.
16. Chan, Y. L., McKay, C., Dye, E., Slatopolsky, E., The effect of 1,25 dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone secretion by monolayer cultures of bovine parathyroid cells. *Calcif Tissue Int*, 1986. 38(1): p. 27-32.
17. Goodman HM., Hormonal regulation of calcium metabolism. . In: Johnson LR, ed. *Essential Medical Physiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997
18. Taşan E. (2005). Obezitenin Tanımı, Değerlendirilme Yöntemleri ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri*, 1(37), s:1-4.
19. Reaven GM , (1991). Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J*, 121:1283–1288.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults .*JAMA*
21. Altunkaynak B., Özbek E. Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*: 13 (4):138-142, 2006.
22. Pekcan,G. (2012). Obezite: Dünya’da ve Türkiye’de görülme sıklığı. Her yönüyle obezite;önleme ve tedavi yöntemleri (1.Baskı) içinde. İstanbul:Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayınları s:1-23.
23. Gedik O. Obezite ve Çevresel Faktörler. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, (Suppl. 2): 1-4, (2003).
24. T.C Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü ”Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması TNSA-2003. Ankara, Türkiye, 2003.
25. T.C Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü ”Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması TNSA-1998. Ankara, Türkiye, 2008.
26. Satman: İstanbul Üniversitesi TURDEPII Sonuçları, Erişim:13 Ekim 2010. [http://www.itf.istanbul.edu.tr/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf]
27. Satman,İ.(2010).: İstanbul Üniversitesi , TURDEP II Sonuçları, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim dalı.
28. TEKHARF 2009 Erişim [<http://tekharf.org/images/2009/bolum9.pdf>]
29. R. F. Kushner ve D. H. Bessesen, Treatment of the obese patient (*Contemporary endocrinology*), pp. 121-144: Humana Press Inc, 2007.

30. Bouchard C , Pérusse L , Yvon C. Chagnon, Warden C, Ricquier D, (1997) . Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans. Hum Mol Genet, Oct;6(11):1887-9
31. Syndrome in children and adolescents. N Engl J Med . 350:2362-2374.
32. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=43>
33. American Academy of Pediatrics, Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 109:704–712, 2002.
34. Dietz WH, Gross WL, Kirkpatrick JA Jr, (1982). Blount disease (tibia vara):another skeletal disorder associated with childhood obesity. J Pediatr 101:735–737.
35. Köksal E. (2012). Obezite Saptama Yöntemleri. Her yönüyle obezite;önleme ve tedavi yöntemleri (1.Baskı) içinde. İstanbul:Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayınları s:48-60.
36. W. H. Organization, «Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NUT/NCD/98.1».
37. D. S. Freedman, J. Thornton, F. Xavier Pi-Sunyer, S. B. Heymsfield, J. Wang, R. N. Pierson Jr, H. M. Blanck ve D. Gallagher, «The body adiposity index (hip circumference ÷ height(1.5)) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference,» Obesity (Silver Spring), cilt 20, pp. 2438-2444, 2012
38. L. Pénicaud, P. Ferré, J. Terretaz, M. F. Kinebayan, A. Leturge, E. Doré, J. Girard, B. Jeanrenaud ve L. Picon, «Development of obesity in Zucker rats. Early insulin resistance in muscles but normal sensitivity in white adipose tissue,» Diabetes, cilt 36, pp. 626-631, 1987.
39. Serter,R. (2004), Obezite Atlası. (1.Baskı), Ankara: Karakter Color.
40. Başkal,N. (2003). Obezite. G.Erdoğan, (Ed.), Klinik Endokrinoloji, Ankara: Antıp AŞ. s:325 – 353.
41. Atar, A. (2005). Obezlerde plazma lipid düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesi.Yayınlanmamış Aile hekimliği uzmanlık tezi,

T.C.Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kordinatörlüğü.

42. Güldiken,S.(2005). Sekonder obezitenin ayırıcı tanısı. Türkiye Klinikleri,1(37), s:14-17.
43. Kopelman.P. ve Dnuitz.M. (Ed.).(2003). Obezite ve İlişkili hastalıkların tedavisi (1.Baskı).İstanbul, And Yayıncılık.
44. Kızıltan.G. (2008). Obezitenin Medikal Komplikasyonları. M.BAŞ (Ed.), A.Baysal.(Ed.), Yetişkinlerde ağırlık yönetimi (1.Baskı). Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayınları. s:106-137.
45. Altunkaynak.Z.B, Özbek.E, Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri., Van Tıp Dergisi. 13,4, s:138-142
46. 46.Malnıck,S.D.H.&Knobler,H. (2006) The medical complications of obesity. Q J Med, 99, p:565 – 579.
47. 47.Rasouli,N. & Kern,P. (2008). Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. Journal Clin Endocrinol Metab, 93, p:564-573..
48. 48.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Müdürlüğü.(2010). Türkiye Obezite ile mücadele ve kontrol programı (2010 – 2014)(1.Basım). Ankara: Kuban Matbaacılık
49. Morton, G., et al., Central nervous system control of food intake and body weight. Nature, 2006. 443(7109): p. 289-295.
50. Schwartz, M.W., et al., Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? Diabetes, 2003. 52(2): p. 232-238.
51. Mustajoki, P. and T. Pekkarinen, Very low energy diets in the treatment of obesity. Obesity reviews, 2001. 2(1): p. 61-72.
52. Panel, N.O.E.I.E., Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. 1998.
53. Jakicic, J.M., Exercise in the treatment of obesity. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2003. 32(4): p. 967-980.
54. Pate, R.R., et al., Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. Jama, 1995. 273(5): p. 402-407.
55. Gülçelik, N.E., A. Gürlek, and A. Usman, Obezitenin medikal tedavisi. Hacettepe Tıp Dergisi, 2007. 38: p. 212-217.

56. Renjilian, D.A., et al., Individual versus group therapy for obesity: effects of matching participants to their treatment preferences. *Journal of consulting and clinical psychology*, 2001. 69(4): p. 717.
57. Sjöström, L., et al., Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet*, 1998. 352(9123): p. 167-172.
58. Set T, Avşar Ü. Obezitede tamamlayıcı ve alternatif tıp. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine-Special Topics* 2015;6(3):108-111.
59. Kalsiyum, T.R., fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları)* Editör: Ergin Sencer. Nobel Kitabevleri, 2000: p.
60. Vieth R. *The Pharmacology of Vitamin D, Including Fortification Strategies*. In *Vitamin D: Second Edition*, Burlington: Elsevier Academic Press (2005) pg. 995-1015. ISBN: 995-1015
61. Akpınar ve ark. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişki Türk Osteoporoz Dergisi 2012;18:13-8
62. Dursun, A., D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I-II, Katkı Pediatri Dergisi*, 2007. 28: p. 225-234.
63. Holick, M.F., Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 80(6): p. 1678S-1688S.
64. Jones, G., Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American journal of clinical nutrition*, 2008. 88(2): p. 582S-586S.
65. Norman, A.W., From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008. 88(2): p. 491S-499S.
66. Holick, M.F., Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 79(3): p. 362-371.
67. Smith, C., A. Marks, and M. Lieberman, Kolesterolün emilmesi, sentezi, metabolizması ve yazgısı. *Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım(Çeviri)*. 2: p. 619-23.

68. Janssen, H.C., M.M. Samson, and H.J. Verhaar, Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *The American journal of clinical nutrition*, 2002. 75(4): p. 611-615.
69. www.uptodate.com. Overview of vitamin D. 15.01.2016.
70. Hewison, M., Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2010. 39(2): p. 365-379.
71. Öngen, B., C. Kabaroglu, and Z. Parıldar, D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2008. 6(1): p. 23-31
72. Özkan, B. and H. Döneray, vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011. 54: p. 99-119.
73. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92 :17-25.
74. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in humankind with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81:1287–1289.
75. Lips, P., Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006. 92(1): p. 4-8.
76. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94- 111
77. Holick, M.F., S.M. Krane, and J. Potts, Calcium, phosphorus, and bone metabolism: calcium-regulating hormones. *Harrisons Principles Of Internal Medicine*, 1998: p. 2214-2226.
78. Ersöz, B., Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *İnsan Biyokimyası. Türkiye. Palme Yayıncılık*, 2002: p. 467-430.
79. B., Ö., Rikets. *Güncel Pediatri* 2007. 5((1)): p. 34-41.
80. Bordelon, P., M.V. Ghetu, and R. Langan, Recognition and management of vitamin D deficiency. *American family physician*, 2009. 80(8): p. 841-6
81. Norman AW. Receptors for 1,25(OH)₂ D₃ :Past , present and future. *J Bone Miner Res* 1998;13:1360-1369
82. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15 : 2579- 2585 .
83. Bouillon R, Cameliët G, Daci E, Seagart S ,Verstuyf A. Vitamin D Metabolism and Action. *Osteoporos Int* 1998; 8: 13-19

84. Sözen T, Yavuz DG, Ataca A, Hekimsoy Z, Altun BU. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 1st ed. Editör: Sözen T,. Ankara: Gallenoz Yayınevi; 2012.
85. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.
86. Wang CI: The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg 1976 March 83 : 71.
87. Özarmağan S, Tezelman S. “Paratiroid hastalıkları”, G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. 2002; Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,sayfa:467-480.
88. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark. Jon A.van Heerden, David R.Farley. Thyroid and Parathyroid. 8thEdition. Principles of Surgery Chp 36 Parathyroid glands 1999;1694-1710.
89. Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. J Pathol Bacteriol.1938; 46:133-49.
90. Ganong, W.F., Review of medical physiology. 20th ed. 2001, New York: McGraw Hill. x, 870 p.
91. Mihai R, Farndon JR.: Parathyroid disease and calcium metabolism. Br J Anaesth 2000; 85: 29-48
92. Brossard J.H. Yamamoto L.N and Amour P.D, PTH Metabolites in Renal Failure: Bioactivity and Clinical Implications. Seminars and Dialys, 2002. 15:p.196-201.
93. Federica Pallotti, E.S., Leonardo Ferrari., Diagnostic and Therapeutic aspects of Iatrogenic Hypoparathyroidism. Tumori, 2003(89): p. 547-549.
94. Karakoç D., Hamaloglu E., Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları. Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Günes Kitabevi Ankara, 2004: p. 82-83.
95. Khan A, Bilezikian J.: Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. CMAJ 2000; 2: 184-187
96. Fugakawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, et al.: Medical and surgical aspects of parathroidectomy. Kidney Int 1999; 56: 65-69.
97. Guyton A, E.H.J.G.N., Çavusoglu H.), Endokrinoloji ve Üreme. Paratiroid Hormonu. Textbook Medikal Physiology Tıbbi Fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevi, 1989: p. 1364–1368.
98. Friedman, T.C. and K.C. Norris, The role of vitamin D in mild to moderate chronic kidney disease. Trends Endocrinol Metab, 2002. 13(5): p. 189-94.
99. Onat T, E.K., Sözman E.Y., Hormonlar. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara, 2002: p. 467-477.

100. Mihai, R.F., Farndon, J. R , Parathyroid disease and calcium metabolism. Br J Anaesth, 2000. 85(1): p. 29-43.
101. Åkerström G, Hellman P.: Primary hyperparathyroidism. Curr Opin Oncol 2003; 16: 1-7.
102. Herrera MF, Gamboa-Domingez A.: Parathyroid embryology, anatomy, and pathology. Textbook of Endocrine Surgery Ed. Orlo H. Clark, Quan-Yang Duh. WB Saunders Comp. Philadelphia 1997; 277-283.
103. Serter R. Obezite Atlası. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color, 2004.
104. 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
105. Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara; 2015.
106. Taşan E. Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005; 1(37):1-4.
107. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Obezite, Diabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Obezitenin Nedenleri. <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=41> erişim tarihi: 25.09.2015
108. H.F. Deluca, M.T. Cantorna, Vitamin D: its role and uses in immunology, FASEB J. 15 (14) 2579e2585, 2001
109. S.G. Rostand, Vitamin D, blood pressure, and African Americans: toward a unifying hypothesis, Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5 (9) 1697e1703, 2010
110. G. Verhave, C.E. Siegert, Role of vitamin D in cardiovascular disease, Neth. J. Med. 68 (3) 113e118, 2010
111. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96:1911-1930.
112. Forrest, K.Y. and W.L., Stuhldreher, Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutr Res, 2011.31(1): p.48-54 .
113. Adams JA, Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:471-8.

114. Ding C, Gao D, Wilding, J et al. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 108, 1915–1923, 2012
115. Aydoğan S, Onder A, Aycan Z. The relationship between serum vitamin D levels and metabolic syndrome in obese children and adolescents *Endocrine Abstracts* 2016; 41,160. doi:10.1530/endoabs.41.EP160
116. Wortsman J, Matsuakka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Nutr* 2000; 72:690-3.
117. Parikh SJ, Edlman M, Uwaifo GI, Freedman R, Semega-Janneh M, Reynolds J. The relationship between obesity and serum 1,25 dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-9.
118. Kremer R, Campbell PP, Reinhart T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:67-73.
119. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:558-64.
120. De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Matin T. Clinical results and nutritional consequences of biliopancreatic diversion: three years of follow-up. *Ann Nutr Metab* 2008; 53:234-9.
121. 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.
122. Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 :157-161
123. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776.
124. Wong KE, Szeto FL, Zhang W, et al. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism regulation of uncoupling proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E820-E828.
125. Narvaez CJ, Matthews D, Broun E, et al. Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. *Endocrinology* 2009;150:651-661.
126. Juan Kong, Yan Chun Li; Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E916-E924, 2006

127. 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.
128. 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.
129. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:817-823
130. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr. J*, 22;11:78, 2012
131. Buffington,c., Scruggs,D.,et al, Vitamin D deficiency in the morbidly obese. *Obesity Surgery*. Vol:3, Issue:4, p:421-424.
132. 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
133. 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.
134. 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.
135. Chandler PD. Scott JB, Drake BF, Ng K, Chan AT, Hollis BW, Emmons KM,Giovanucci EL, Fuchs CS, Bennett GG. Impact of vitamin D supplementation on adiposity in African-Americans. *Nutr Diabetes* 2015;5(6):164-165.
136. 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.
137. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 159, 675–684, 2008
138. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Go¨tting C, Kuhn J, Kleesiek K.Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 89, 1321–1327, 2009

139. MJ Soares, W Chan She Ping-Delfos and MH Ghanbari, Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*; 65, 994–1004, 2011
140. Başaran S, Güzel R, Benlidayı İC, Uysal FG. Osteoporozda vitamin D düzeyinin yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2006;12:35-38.
141. Sneve M., Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur. J. Endocrinol*, 159, 675–684, 2008
142. Kutlutürk, F., Öztürk,B., Yıldırım,B., Özüğurlu,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.
143. 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.
144. C. Cade, A.W. Norman, Effect of dietary calcium, phosphate and vitamin D deprivation on the pharmacokinetics of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the rat.*Endocrinology* 120, 1490
145. S. Kadowaki, A.W. Norman, Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas.*J. Clin. Invest.* 73, 759–766 (1984)
146. J. Levy, J.R. Gavin, J.R. Sowers, Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *Am. J. Med.* 96, 260–273 (1994)
147. J. Levy, *Endocrine* 10, 1–6 (1999)
148. Prasenjit Manna, Sushil K. Vitamin d upregulates glucose transporter 4 (glut4) translocation and glucose utilization mediated by cystathionine-γ-lyase (cse) activation and H₂S formation in 3t3l1 adipocytes Jain Department of Pediatrics Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport, 2012
149. Cynthia A Lamendola, Danit Ariel, David Feldman, and Gerald M Reaven *Am J Clin Nutr*2012;95:1055–9. Printed in USA.2012 American Society for Nutrition
150. Nader NS, Aguirre Castaneda R, Wallace J et all.Effect of vitamin D₃ supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):107-112.

151. Bates CJ, et al. In a population study, can parathyroid hormone aid the definition of adequate vitamin D status? A study of people aged years and over from the British National Diet and Nutrition Survey. *Osteoporos Int*. 2003 Apr;14(2):152-9
152. 152. Latopolsky, E., A. Brown, and A. Dusso, Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl*, 1999. 73: p. S14-9.
153. Aloia JF, Talwar AS, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:602-09.
154. Green DE, Epstein S. Parathyroids and bone mineral metabolism. *Current Opinion in Endocrinology&Diabetes* 2007;2:1:44-50.
155. Landry, C. S., Ruppe, M. D., Grubbs, E. G., Vitamin D receptors and parathyroid glands. *Endocr Pract*, 2011. 17 Suppl 1: p. 63-8.
156. Chertow, G.M., G. M., Plone, M., Dillon, M. A., Burke, S. K., Slatopolsky, E, Hyperparathyroidism and dialysis vintage. *Clin Nephrol*, 2000. 54(4): p. 295-300.
157. Gupta A., Kallenbag L. R., Zasuwa G., Divine G. W., Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am. J. Soc. Nephrol*, 2000. 11: p. 330-334.
158. Malberti, F., Malberti, F., Marcelli, D., Conte, F., Limido, A., Spotti, D., Locatelli, F., Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol*, 2001. 12(6): p. 1242-8.
159. Goltzman, D., Miao, D., Panda, D. K., Hendy, G. N.; Effects of calcium and of the Vitamin D system on skeletal and calcium homeostasis: lessons from genetic models. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004. 89-90(1-5): p. 485-9.
160. Naveh-Many, T. and J. Silver, Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat. *J Clin Invest*, 1990. 86(4): p. 1313-9.
161. Malabanan, A., I.E. Veronikis, and M.F. Holick, Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 1998. 351(9105): p. 805-6.
162. Chapuy, M.C., Preziosi, P. Maamer, M. Arnaud, S. Galan, P. Hercberg, S. Meunier, P. J Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 1997. 7(5): p. 439-43.
163. Holick, M.F., Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc*, 2003. 78(12): p. 1457-9.

164. Plotnikoff, G.A. and J.M. Quigley, Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*, 2003. 78(12): p. 1463-70.
165. Thomas, M.K., Lloyd-Jones, D. M. Thadhani, R. I., Shaw, A. C., Deraska, D. J., Kitch, B. T., Vamvakas, E. C., Dick, I. M., Prince, R. L., Finkelstein, J. S., Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*, 1998. 338(12): p.777-83.
166. T. Fujita, G.M. Palmieri, J. Bone Miner. Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. *Metab.* 18, 109–125 (2000)



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ferhat OMURCA

Ünvanı: Tıp doktoru

Doğum Tarihi ve Yeri : 1984/BİNGÖL

E-mail: ferhatomurca@hotmail.com

Öğrenim Durumu, Akademik Ünvan ve Görevler

2001-2008 : Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008-2013: Bingöl Genç Sağlık Ocağı- Aile Hekimliği

2013-...: Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Arş. Gör. Dr.

halen devam etmektedir.

Yabancı Dili : İngilizce