

OBEZİTE VE VİTAMİN D İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Sevgi Nur ALAKUŞ

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Ocak – 2015

# OBEZİTE VE VİTAMİN D İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Sevgi Nur ALAKUŞ

Dumlupınar Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca  
Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM  
Ortak Danışman: Yrd. Doç. Dr. Fatma Emel KOÇAK

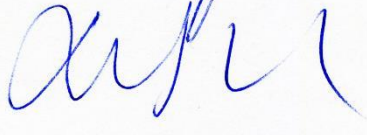
Ocak – 2015

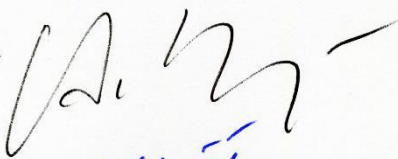
**KABUL VE ONAY SAYFASI**

Sevgi Nur ALAKUŞ'un YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “**OBEZİTE VE VİTAMİN D İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**” başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğın ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

05/ 01 /2015

Prof.Dr. Hayri DAYIOĞLU 

Doç.Dr. Kazım UYSAL 

Doç.Dr. Azmi YERLİKAYA 

Yrd.Doç.Dr. Mustafa YÖNTEM  
(1.Tez Danışmanı) 

Yrd.Doç.Dr. Fatma Emel KOÇAK  
(2.Tez Danışmanı) 

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun ...../...../2015 gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## OBEZİTE VE VİTAMİN D İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Sevgi Nur ALAKUŞ

Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2015

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Mustafa YÖNTEM

Ortak Tez Danışmanı: Yrd.Doç Dr. Fatma Emel KOÇAK

### ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun tarifine göre, obezite vücutta aşırı ölçüde yağ dokusu bulunmasıdır. Gelişmiş ülkelerde olduğu kadar, gelişmekte olan ülkelerde de özellikle batılı yaşam tarzının yaygınlaşmasıyla obezite sıklığı hızla artmaktadır. D vitamini, kemik, barsak, böbrek, paratiroid bezleri üzerinde gösterdiği fizyolojik etkileriyle kalsiyum, fosfor metabolizmasını düzenleyen yağda eriyen bir vitamindir. Günümüzde, D vitamini eksikliği oldukça yaygındır. Yapılan çalışmalarda, obez bireylerde vitamin D eksikliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bizde buradan yola çıkarak, Vücut Kitle İndeksi(VKİ) ile 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) arasındaki ilişkiyi inceledik. Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Aralık 2013 ve Şubat 2014 tarihleri arasında yaptığımız çalışmaya, tamamı Kütahya'da yaşayan 259 gönüllü katılımcı alındı ve katılımcıların tümü kadındı. Çalışma grubumuz vücut kitle indeksi değerlerine göre obez ve obez olmayan (kontrol) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Katılımcıların hiçbiri herhangi bir D vitamini, kalsiyum, D vitamini+kalsiyum veya multivitamin desteği almıyorlardı. Çalışma grubumuzun yaş sınırları, menopoz öncesi ve menopoz dönemindeydi. Obezite grubu, VKİ 30 kg / m<sup>2</sup> üzerinde olan 127 katılımcıdan ve obez olmayan kontrol grubu VKİ 25 kg / m<sup>2</sup> olan 132 katılımcıdan oluştu. Serum total 25(OH)D (25(OH)D<sub>2</sub> ve 25(OH)D<sub>3</sub> toplamı) ve serum intact parathormon (iPTH) düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlara göre, her iki grupta serum 25(OH)D düzeylerinin % 64.9'u eksik, % 30.9'u yetersiz ve % 4.2'ü yeterli sınırlardaydı. 25(OH)D eksikliği, obez olmayan gruba (% 51.5, n = 68) göre, obez grupta daha yüksekti (% 78.7, n = 100). Her iki grubumuza ait serum iPTH düzeylerinin % 6.9'u referans aralığının altında, % 64.9'u referans aralığında, % 38.2'si referans aralığının üzerindeydi. Ancak, obez grupta serum iPTH düzeyleri (% 370, n = 47). obez olmayan gruba (19.7, n = 26) göre daha üst referans aralığında bulundu İstatistiki olarak yapmış olduğumuz analizlerde; kontrol grubu ve obezite grubuna ait 25(OH)D ve iPTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p < 0.001). Yine VKİ ve iPTH düzeyleri arasında pozitif korelasyon (r = 0.336; p < 0,001) , serum 25(OH)D düzeyleri ve VKİ arasında (r = -0.295; p < 0.001), katılımcıların yaşı ve serum 25(OH)D düzeyleri arasında ( r = -0.681; p < 0.001) negatif korelasyon olduğu tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** 25-Hidroksi vitamin D, obezite, intact paratiroid hormon, vücut kitle indeksi.

## INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND VITAMIN D

Sevgi Nur ALAKUŞ

Biology Major, Master Thesis, 2015

Thesis Advisor: Asst.Prof.Dr. Mustafa YÖNTEM

Co-Advisor: Asst.Prof.Dr. Fatma Emel KOÇAK

### SUMMARY

According to the definition of World Health Organization (WHO), obesity is the excessive accumulation of fat tissue in the body. In developed countries, as well as in already developing countries, especially due to the expansion of the western lifestyle, the prevalence of obesity is increasing at high rates. Vitamin D and its physiological effects on bone, intestine, kidney and the parathyroid glands in which is a fat-soluble vitamin which regulates the phosphorus metabolism. At present, vitamin D deficiency is quite common. In studies, on obese individuals reported that vitamin D deficiency is more common. In our study here, we investigated the relationship between Body Mass Index (BMI) and 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). In this study, conducted at Evliya Çelebi Dumlupınar University Training and Research Hospital between December 2013 and February 2014, the 259 volunteers enrolled were living in Kütahya and all of the participants were women. Our working group was divided into two groups considering the body mass index in obese and non-obese (control). None of the participants were taking any vitamin D, calcium, vitamin D + calcium supplements or multivitamins. Our age limits were between premenopausal and menopausal period. Obesity group which it is BMI was above  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  was formed with 127 participants and non-obese control group which it is BMI was above  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  was composed of 132 participants. Serum total 25(OH)D (25(OH)D<sub>2</sub> + 25(OH)D<sub>3</sub> in total) and serum intact parathyroid hormone (iPTH) levels were measured. According to the obtained results, in both groups, serum 25(OH)D level of 64.9% were determined deficient and 30.9% were insufficient and 4.2% was at the limit. Deficiency of 25 (OH) D compared to non-obese group (51.5%, n = 68) was higher in the obese group (78.7%, n = 100). 6.9% of both serum iPTH levels of our groups were below the referencerange, 64.9% of it was at the reference range and 38.2% of it was above the reference range. However, serum iPTH levels of the obese group, (370%, n = 47) compared to non-obese group (7.19, n = 26), was found in the upper reference range. Statistically significant differences was found between 25(OH)D and iPTH levels of the control group and obesity group ( $p < 0.001$ ). Similarly, positive correlation was found between BMI and iPTH levels ( $r = 0.336$ ;  $p < 0.001$ ), serum 25 (OH) D levels and BMI ( $r = -0.295$ ;  $p < 0.001$ ) and between age of the participants and of serum 25 (OH) D levels ( $r = -0.681$ ;  $p < 0.001$ ).

**Key Words:** 25-Hydroxyvitamin D, obesity, intact parathyroid hormone, body mass index.

## **TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince büyük ilgi ve desteğini gördüğüm danışmanlarım Yrd. Doç.Dr. Mustafa YÖNTEM ve Yrd. Dr. Fatma Emel KOÇAK’a, tez çalışmalarım süresince bana sürekli destek olan aileme ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

|                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÖZET .....                                                                                                                              | iv  |
| SUMMARY .....                                                                                                                           | v   |
| TEŞEKKÜR.....                                                                                                                           | vi  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                                                                                    | x   |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....                                                                                                                 | xi  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                                                                                                    | xii |
| <br>                                                                                                                                    |     |
| 1. GİRİŞ .....                                                                                                                          | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                                                                  | 3   |
| 2.1. Obezitenin Tanımı .....                                                                                                            | 3   |
| 2.2. Obezite Belirteçleri Ve Vücut Yağ Bileşiminin Ölçülmesi .....                                                                      | 3   |
| 2.2.1. Klasik referans yöntemler .....                                                                                                  | 4   |
| 2.2.1.1. Vücut yoğunluğunun hesaplanması (Hidrodansitometri) .....                                                                      | 4   |
| 2.2.1.2. Total vücut suyu tekniği.....                                                                                                  | 4   |
| 2.2.1.3. Toplam vücut potasyum ölçümü .....                                                                                             | 5   |
| 2.2.2. Yeni teknikler .....                                                                                                             | 5   |
| 2.2.2.1. İn vitro nötron aktivasyon analizi (Nötron aktivasyon analizi).....                                                            | 5   |
| 2.2.2.2. Dual enerjili X ışını absorpsiyometrisi (Dual foton absorpsiyometre (DPA) ve dual enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) )..... | 5   |
| 2.2.2.3. Görüntüleme (Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI)) .....                                         | 5   |
| 2.2.3. Prediksiyon (Ön tanı) teknikleri.....                                                                                            | 6   |
| 2.2.3.1. Ağırlık /boy indeksleri (Vücut kütle indeksi (VKİ)).....                                                                       | 6   |
| 2.2.3.2. Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri .....                                                                                          | 6   |
| 2.2.3.3. Bel çevresi ve bel / kalca oranı .....                                                                                         | 7   |
| 2.2.3.4. Biyoelektrik impedans (Bioelectric impedans analysis, BIA) .....                                                               | 7   |
| 2.3. Obezitenin Epidemiyolojisi.....                                                                                                    | 7   |
| 2.4. Obezitenin Etyolojisi.....                                                                                                         | 10  |
| 2.4.1. Obezitenin oluşmasında başlıca riskler ve riski etkileyen faktörler.....                                                         | 11  |
| 2.4.1.1. Demografik faktörler .....                                                                                                     | 11  |
| 2.4.1.2. Genetik faktörler .....                                                                                                        | 11  |
| 2.4.1.3. Endokrin faktörler.....                                                                                                        | 13  |
| 2.4.1.4. Nörolojik faktörler .....                                                                                                      | 14  |
| 2.4.1.5. Çevresel faktörler.....                                                                                                        | 15  |
| 2.4.1.6. Davranışsal faktörler.....                                                                                                     | 15  |
| 2.4.1.7. Obeziteye neden olan ilaçlar .....                                                                                             | 16  |

## İÇİNDEKİLER (devam)

### Sayfa

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.1.8. Psikolojik faktörler.....                                                         | 16 |
| 2.5. Obezite Çeşitleri.....                                                                | 17 |
| 2.5.1. Obezite sınıflandırılması .....                                                     | 17 |
| 2.5.1.1. Yağ dokusunun anatomik özelliklerine göre .....                                   | 17 |
| 2.5.1.2. Yağ dokusunun dağılımına göre.....                                                | 17 |
| 2.5.1.3. Obezitenin başlama yaşına göre.....                                               | 18 |
| 2.5.1.4. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre .....                                     | 18 |
| 2.6. Obezite İle İlişkili Hastalıklar .....                                                | 19 |
| 2.6.1. Obezite vekardiyovasküler sistem hastalıkları .....                                 | 20 |
| 2.6.2. Obezite ve metabolik-hormonal komplikasyonlar .....                                 | 21 |
| 2.6.3. Obezite ve solunum sistemi hastalıkları.....                                        | 23 |
| 2.6.4. Obezite ve kanser .....                                                             | 24 |
| 2.6.5. Obezite ve cilt hastalıkları.....                                                   | 25 |
| 2.6.6. Obezite ve polikistik over sendromu.....                                            | 25 |
| 2.6.7. Obezite ve psiko-sosyal komplikasyonlar.....                                        | 26 |
| 2.6.8. Obezite ve sindirim sistemi hastalıkları .....                                      | 26 |
| 2.6.9. Obezite ve mekanik komplikasyonları.....                                            | 27 |
| 2.6.10. Obezite ve D vitamini eksikliği .....                                              | 27 |
| 2.7. D Vitamininin Tanımı.....                                                             | 29 |
| 2.8. D Vitamini Kaynakları .....                                                           | 29 |
| 2.9. D Vitaminin Yapısal Özellikleri Ve Sentezi .....                                      | 29 |
| 2.10. D Vitamininin Metabolizması .....                                                    | 30 |
| 2.11. D Vitamininin Fonksiyonları.....                                                     | 34 |
| 2.12. D Vitamini Eksikliği .....                                                           | 36 |
| 2.13. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri.....                                               | 38 |
| 2.14. Dünya’da Ve Türkiye’de D Vitamini Durumu .....                                       | 38 |
| 2.15. D Vitamini Eksikliğinin Klinik Sonuçları .....                                       | 39 |
| 2.15.1. D Vitamini eksikliğinde artmış solunum yolu hastalıkları.....                      | 39 |
| 2.15.2. D Vitamini eksikliğinde infeksiyon riski artışı .....                              | 39 |
| 2.15.3. D Vitamini eksikliğinde artmış insülin direnci ve diyabetes mellitus gelişimi .... | 39 |
| 2.15.4. D Vitamini eksikliğinde artmış kanser riski .....                                  | 40 |
| 2.15.5. D Vitamini eksikliğinin kemik gelişimi üzerinde etkisi.....                        | 41 |
| 2.15.6. D Vitamini eksikliğinin cilt üzerindeki etkileri.....                              | 42 |
| 2.15.7. D Vitamini eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri .....           | 42 |
| 2.15.8. D Vitamini eksikliğinin immün sistem üzerindeki etkileri .....                     | 43 |
| 2.15.9. D Vitamini eksikliğinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri .....          | 43 |
| 2.15.10. Vitamini eksikliğinin romatolojik etkileri .....                                  | 43 |
| 2.15.11. D Vitamini eksikliğinin üreme sistemi üzerindeki etkileri.....                    | 43 |
| 2.16. Vitamin D Ve Parathormon İlişkisi .....                                              | 44 |

## İÇİNDEKİLER (devam)

|                                                                        | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.17. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi .....                           | 44           |
| 3. MATERYAL VE METOD .....                                             | 46           |
| 3.1. Çalışma Düzeni .....                                              | 46           |
| 3.2. Örneklerin Toplanması Ve Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü ..... | 46           |
| 3.3. Antropometrik Ölçümler .....                                      | 46           |
| 3.4. İstatistiksel Analiz .....                                        | 47           |
| 4. BULGULAR.....                                                       | 48           |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....                                             | 53           |
| KAYNAKLAR DİZİNİ.....                                                  | 60           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b>                                                                                                                 | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. D vitamini ve çeşitleri .....                                                                                                  | 31                  |
| 2.2. D Vitamini metabolizması ve organizmaya etkileri .....                                                                         | 33                  |
| 4.1. Serum 25(OH)D düzeylerinin VKİ değerlerine göre dağılımını gösteren korelasyon grafiği<br>( $r = -0,295$ ; $p < 0,001$ ) ..... | 50                  |
| 4.2. iPTH düzeylerinin VKİ değerlerine göre dağılımını gösteren korelasyon grafiği ( $r = 0,336$ ;<br>$p < 0,001$ ) .....           | 51                  |
| 4.3. 25(OH) D düzeylerinin yaşa göre dağılımını gösteren korelasyon grafiği ( $r = -0,681$ ; $p < 0,001$ ) .....                    | 52                  |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

| <b><u>Çizelge</u></b>                                                                                                      | <b><u>Sayfa</u></b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. Obezite tanısında kullanılan belirteçler.....                                                                         | 4                   |
| 2.2. Obezitenin vücut kitle indeksine ((kg) / boy (m <sup>2</sup> ) göre sınıflandırılması.....                            | 6                   |
| 2.3. Obeziteye neden olan ilaçlar. ....                                                                                    | 16                  |
| 2.4. Obezitenin sınıflandırılması. ....                                                                                    | 17                  |
| 2.5. Obezite ile ilişkili hastalıklar. ....                                                                                | 20                  |
| 2.6. Serum D vitamini eksiklik ve yetersizlik sınırları.....                                                               | 37                  |
| 4.1. VKİ'ye göre obezite Sınıflandırılması (WHO'ya göre).....                                                              | 48                  |
| 4.2. Obez ve obez olmayan gruplar arasında demografik antropometrik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması. .... | 48                  |
| 4.3. Obez ve obez olmayan gruplar arasında serum 25-Hidroksivitamin D ve iPTH düzeylerinin karşılaştırılması. ....         | 49                  |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| <b><u>Simgeler</u></b>               | <b><u>Açıklama</u></b>                |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 25(OH) D                             | 25-Hidroksivitamin D                  |
| 25(OH) D <sub>2</sub>                | Vitamin D <sub>2</sub>                |
| 25(OH) D <sub>3</sub>                | Vitamin D <sub>3</sub>                |
| kg/L                                 | Kilogram/Litre                        |
| <sup>2</sup> H                       | Döteryum                              |
| <sup>3</sup> H                       | Trityum                               |
| <sup>40</sup> K                      | Potasyum izotopu                      |
| Ca                                   | Kalsiyum                              |
| N                                    | Azot                                  |
| m <sup>2</sup>                       | Metrekare                             |
| mm                                   | Milimetre                             |
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D              | 1,25-Dihidroksivitamin D <sub>2</sub> |
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> | 1,25-Dihidroksivitamin D <sub>3</sub> |
| cm <sup>2</sup>                      | Santimetrekare                        |
| mJ                                   | Milijoule                             |
| nmol                                 | Nanomol                               |
| ng/ml                                | Nanogram/mililitre                    |
| mg/ml                                | Miligram/mililitre                    |
| $\chi^2$                             | Ki-kare Testi                         |
| <b><u>Kisaltmalar</u></b>            | <b><u>Açıklama</u></b>                |
| WHO                                  | Dünya Sağlık Örgütü                   |
| VKİ                                  | Vücut Kitle İndeksi                   |
| iPTH                                 | İntakt Parathormon                    |
| ABD                                  | Amerika Birleşik Devletleri           |
| D <sub>3</sub>                       | Kolekalsiferol                        |
| D <sub>2</sub>                       | Ergokalsiferol                        |
| UVB                                  | Ultraviole B ışını                    |
| T2 DM                                | Tip 2 Diabetes Mellitus               |
| HT                                   | Hipertansiyon                         |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

| <b><u>Kısaltmalar</u></b> | <b><u>Açıklama</u></b>                    |
|---------------------------|-------------------------------------------|
| OSAS                      | Obstrüktif Uyku Apne Sendromu             |
| DPA                       | Dual Foton Absorpsiyometre                |
| DEXA                      | Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometre       |
| BT                        | Bilgisayarlı Tomografi                    |
| MRI                       | Manyetik Rezonans Görüntüleme             |
| BIA                       | Bioelectric Impedans Analysis             |
| CDC                       | Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi    |
| NHANES                    | ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması |
| TOHTA                     | Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması |
| TOAD                      | Türkiye Obezite Araştırma Derneği         |
| TNSA                      | Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması       |
| PKOS                      | Polikistik Over Sendromu                  |
| GH                        | Büyüme Hormonu                            |
| SYA                       | Serbest Yağ Asidi                         |
| DHEA                      | Dehydroepiandrosterone                    |
| IGF-1                     | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü            |
| NPY                       | Nöropeptid Y                              |
| MSH                       | Melanin Sentezini Uyarıcı Hormon          |
| LH-RH                     | Lütein Hormonu Salgılatan Hormonu         |
| KKH                       | Koroner Kalp Hastalığı                    |
| TİK                       | Türkiye İstatistik Kurumu                 |
| HDL                       | Yüksek Dansiteli Lipoprotein              |
| LDL                       | Düşük Dansiteli Lipoprotein               |
| VLDL                      | Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein           |
| OHS                       | Obezite Hipoventilasyon Sendromu          |
| NAYKH                     | Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı     |
| VDR                       | Vitamin D reseptörü                       |
| CRP                       | C-Reaktif protein                         |
| IU                        | Uluslararası ünite                        |
| DBP                       | D vitamini bağlayıcı protein              |
| NADPH                     | Nikotinamid Adenin Dinukleotit Fosfat     |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

| <b><u>Kısaltmalar</u></b> | <b><u>Açıklama</u></b>                    |
|---------------------------|-------------------------------------------|
| cAMP                      | SiklikAdenozin Monofosfat                 |
| ATP                       | Adenozin Tri Fosfat                       |
| RANK                      | Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B        |
| TLR2/1                    | Toll-likereceptor 2/1                     |
| APCs                      | Antijen Sunucu Hücreler                   |
| T1 DM                     | Tip 1 Diabetes Mellitus                   |
| CPG                       | Clinical PracticeGuideline                |
| HIV                       | İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü              |
| RSV                       | Respiratuvar sinsityal virüs              |
| PAMPs                     | Pathogen associated molecular patterns    |
| MAPK                      | Mitogen activated protein kinase          |
| AMI                       | Akut myokart infarktüsü                   |
| MS                        | Multipl Skleroz                           |
| İBH                       | İnflamatuvar Barsak Hastalığı             |
| RA                        | Romatoid Artrit                           |
| CaS                       | Ca algılayıcı reseptör                    |
| mRNA                      | Mesajcı Ribonükleik Asit                  |
| CLSI                      | Klinik Laboratuvar Enstitüsü              |
| ECLIA                     | Elektrokemiluminesanimmunoassay           |
| NHI                       | National Institute of Health              |
| NHLBI                     | National Heart, Lung, and Blood Institute |
| BÇ                        | Bel Çevresi                               |
| HC                        | Kalça Çevresi                             |
| IOM                       | The Institute of Medicine                 |

## 1. GİRİŞ

Obezite vücutta aşırı miktarda yağ dokusu bulunması durumudur. Şişman anlamına gelen “Obese” sözcüğü Yunaca “obere” sözcüğünden türeyen bir isim olup, “çok yemek yiyen” anlamına gelmektedir. Muhtemelen Türkçe’deki “obur” sözcüğü de aynı kökten gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) tarifine göre, obezite vücutta aşırı ölçüde yağ dokusu bulunmasıdır. Aşırı kilo, boy ve yaşa göre standarttan daha kilolu olanları, obezite ise aşırı vücut yağını belirtir. WHO obezite için uluslararası bir sınıflandırma geliştirmiştir. Vücut kitle indeksi; 25- 29.9 kg / m<sup>2</sup> arası kilolu, 30-39.9 kg / m<sup>2</sup> arası obez, 40 kg / m<sup>2</sup> ve daha üstü ise morbid obeziteyi göstermektedir. WHO’nun verilerine göre, obezite dünyada 300 milyonun üstünde insanı etkilemektedir. Yaklaşık 1 milyar kişi ise aşırı kiloludur. Gelişmiş ülkelerde olduğu kadar, gelişmekte olan ülkelerde de özellikle batılı yaşam tarzının yaygınlaşmasıyla obezite sıklığı hızla artmaktadır. WHO’ya göre obezite sıklığı 1995’ten 2000’e kadar % 50 oranında artış göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 20 yaşın üzerindeki genel nüfusun % 54.9’nun aşırı kilolu ve % 22.5’nin obez olduğu tahmin edilmektedir. Bu hızla artacak olursa, 2025 yılında ABD’de obezite sıklığının % 50 olması beklenmektedir. Diğer gelişmiş ülkelerde de durum pek farklı gözükmemektedir. Giderek artan obezite sıklığı, tıbbi harcamalar ve iş gücü kaybı nedeni ile yıllık 100 milyar dolardan fazla bir kayba sebebiyet vermektedir (Bahceci vd., 2009; Tam ve Çakır, 2012; Erarslan ve Yüksel, 2011; Yaman, 2014; Çayır vd., 2011).

Obezitenin, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, metabolik sendrom, hormon bağımlı bazı kanserler ve obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) gibi çeşitli hastalıklar için risk oluşturduğu bilinmektedir. Obezitenin oluşumunda yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, sosyo-kültürel etmenler, fiziksel inaktivite ve genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Obezite sıklığını etkileyen faktörlerin belirlenmesi, olası sağlık sorunlarının çözümü ve gereken önlemlerin alınması için önem taşımaktadır (Çayır vd., 2011).

D vitamini, doğada vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) ve vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) olmak üzere iki formda bulunur. İnsanlar için ana kaynak, deride ultraviyole B ışını (UVB) etkisiyle 7-Dehidrokolesterolden sentezlenen vitamin D<sub>3</sub>’tür. Özellikle ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında gündüz saat 10.00 ile 15.00 arasında, cildin direkt güneş ışınlarına maruz kalması sonucu ciltte vitamin D<sub>3</sub> sentezi gerçekleşir. Bunun dışında, az miktarda bazı doğal hayvansal kaynaklarla D<sub>3</sub> formunda ve ihmal edilebilecek kadar da bitkisel kaynaklarla D<sub>2</sub> formunda vücuda alınabilir. Bu

ekzojen kaynaklar arasında somon, uskumru gibi bazı yağlı balıklar, mantar ve yumurta sarısı sayılabilir (Taşoğlu, 2012).

Vitamin D; kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezleri üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse (raşitizm) yol açarken, erişkinlerde ise, osteoporozu (kemik erimesi) artırmaktadır. Ayrıca, ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır. D vitamininin, sağlıklı kemik gelişiminin yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (Yeşilbaş, 2013).

D vitamini eksikliği ve obezite, tüm toplumlarda sık görülmektedir. D vitamini yağda eriyen bir vitamindir. Bu nedenle de, obez insanlarda yağ dokusunda birikerek, dolaşımdaki düzeylerinin azalabileceği düşünülmektedir (Gürel ve İnan, 2001). Yapılmış olan birçok çalışmada, obezlerde D vitamini düzeyinin düşük olarak görülmesi ve D vitamini eksikliği sıklığının, obezlerde normal popülasyona göre daha fazla bulunması arasında önemli bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir. Obezite ile D vitamini arasında hangisinin hangisine neden olduğu konusu netleştirilememiştir (Tosunbayraktar, 2013).

Bizde bu noktadan yola çıkarak; çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kütahya İl Müdürlüğü tarafından yürütülen "Obezite Okulu Programı"na başvuran bireylerde obezite ve vitamin D ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezitenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün tarifine göre obezite vücutta aşırı ölçüde yağ dokusu bulunmasıdır. Obezite, ekonomik ve küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu olup prevalans oranları dünyanın bütün bölgelerinde hem zengin hem de yoksul ülkelerde artmaktadır. Obeziteden erkekler, kadınlar ve çocuklar etkilenmektedir. Aslında aşırı kilo, obezite ve bunların neden olduğu sağlık sorunları artık o kadar sıklaşmıştır ki küresel sağlıksızlığa en büyük katkıyı sağlayan kötü beslenme ve enfeksiyöz hastalıklar gibi daha klasik sağlık sorunlarının yerini almaktadır (Antipatis ve Gill, 2001).

### 2.2. Obezite Belirteçleri Ve Vücut Yağ Bileşiminin Ölçülmesi

Vücut ağırlığı, alınan besinlerin kalori değeri ve harcanan enerji arasındaki dengeyle sağlanır. Eğer alınan besinlerden sağlanan enerji, harcanan enerjiye eşitse vücut ağırlığı dengeli kalır ve değişmez. Denge, enerjetik besin alımı yönünde baskın olursa kilo alımı, enerji harcama yönünde ise zayıflama ortaya çıkar. Gıdalarla alınan her fazladan 9.3 kalorilik besin vücutta 1 gr yağ oluşturur. Vücut ağırlığını beklenen normal ağırlıktan, erkeklerde % 20, kadınlarda % 25 daha fazla olması obezite (şişmanlık) olarak kabul edilir. Obezite tanısında kullanılan kriterler daha çok hastalık oluşturan vücut ağırlığının belirlenmesine yöneliktir. Bu amaçla önceleri genellikle beden boyutu ile düzeltilmiş boya düşen vücut ağırlığını değerlendiren ve obezitenin ortalama boya düşen vücut ağırlığının % 20 ve üzerinde ağırlık olması olarak Metropolitan Yaşam Sigortası verileri kullanılmaktayken, son on yıldan beri ise Vücut kitle indeksi'nin hesaplanması daha standart bir ölçüm yöntemi olarak benimsenmiştir (Bahceci vd., 2009; Antipatis ve Gill, 2001; Kırım, 2005; Güneş vd., 2000; Ergün, 1998).

Obezite tanısında kullanılan belirteçler konusunda pekçok yöntem olmasına rağmen basit bir gözlem, VKİ ve bel çevresi ölçümü obezite tanısı için genellikle yeterlidir (Bahceci vd., 2009; Antipatis ve Gill, 2001; Kırım, 2005; Güneş vd., 2000; Ergün, 1998; Arslan ve Ceviz, 2007; Sönmez vd., 2002; Han ve Lean, 2001) (Çizelge 2.1).

**Çizelge 2.1.** Obezite tanısında kullanılan belirteçler (Bahceci vd., 2009).

|                                        |                                                                    |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Klasik referans yöntemler</b>       | Vücut yoğunluğu (% yağ = $(4.95/d-4.5).100$ ) (d: vücut yoğunluğu) |
|                                        | Toplam vücut suyu                                                  |
|                                        | Toplam vücut potasyumu                                             |
| <b>Yeni teknikler</b>                  | İn-vitro nötron aktivasyon analizi                                 |
|                                        | Dual enerjili X ışını absorbsiyometrisi                            |
|                                        | Görüntüleme                                                        |
| <b>Prediksiyon (Öntanı) Teknikleri</b> | Ağırlık / Boy İndeksleri                                           |
|                                        | Deri Kıvrım Kalınlığı                                              |
|                                        | Bel Çevresi ve Bel / kalça oranı                                   |
|                                        | Biyoelektrik impedans                                              |

### 2.2.1. Klasik referans yöntemler

#### 2.2.1.1. Vücut yoğunluğunun hesaplanması (Hidrodansitometri)

Yağ ve yağdan bağımsız kitle yoğunluğunun bilinmesi durumunda her bileşenin oranı, vücut yoğunluğu ölçümlerinden hesaplanabilir. Yağ yoğunluğunun 0.9 kg / L, yağdan bağımsız kitle yoğunluğunun 1.1 kg / L olduğu kabul edilmektedir. Vücut kitlesi / volüm ile yoğunluk hesaplanır. Vücut volümünün ölçümü genellikle tamamen su altında yapılır. Volüm ya suyun yer değiştirmesi ile ölçülür ya da kişinin havadaki ağırlığından sudaki ağırlığının farkından hesaplanır. Her iki hesaplamada da akciğerlerdeki ve bağırsaklardaki hava yoğunluğu için düzeltme yapmak gerekir (Ergün, 1998; Gökçe, 2012).

#### 2.2.1.2. Total vücut suyu tekniği

Bu teknik yağ dokusunun su içermemesi prensibine dayanan bir yöntemdir. Vücutta yağsız doku kitlesinde su belli oranda bulunur. Total vücut su miktarı, hastalara  $^2\text{H}$  (döteryum),  $^3\text{H}$  (trityum) veya  $^{18}\text{O}$  ile işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülerek bulunur. Yağsız doku kitlesi sabit bir şekilde ortalama % 73.2 oranında su içerdiğinden, hesaplanan total vücut suyu 0.732 ile çarpılarak yağsız kitle miktarı bulunur. Daha sonra hastanın ağırlığından yağsız doku kitle miktarı çıkarılarak total yağ dokusu hesaplanmış olur (Gökçe, 2012).

### **2.2.1.3. Toplam vücut potasyum ölçümü**

Vücut hücre kitlesini değerlendiren bir yöntemdir. Potasyumun % 95'ten fazlası intrasellüler olduğundan potasyum izotopu  $^{40}\text{K}$  ile alınan ölçümler vücut hücre kitlesi için bir indeks oluşturmaktadır. Uygulanması zor ve pahalı bir yöntem olmasının yanında yağ dokusu hakkında dolaylı bilgi verir (Gökçe, 2012).

### **2.2.2. Yeni teknikler**

#### **2.2.2.1. İn vitro nötron aktivasyon analizi (Nötron aktivasyon analizi)**

Vücudun kimyasal kompozisyonunu değerlendiren bir yöntemdir. Kemiklerin içerdiği kalsiyum (Ca) miktarı ve protein yapısındaki azot (N) oranı sabit kabul edilerek, vücut protein ve azotu hesaplanır. Nötron bombardımanı ile kimyasal maddeler aktive edilir ve  $\gamma$  (gama) ışını emisyon spektrumu ile tespit edilir. Nötron aktivasyonu boyunca  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ 'e ve  $^{48}\text{Ca}$ ,  $^{49}\text{Ca}$ 'a dönüşür. İn vitro nötron aktivasyon analizi kadavralara uygulandığında en yakın sonuçları vermesine rağmen sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir. Protein, su, mineral ve yağdan oluşan dört kompartımanlı modellerde toplam vücut protein miktarı hesaplanır (Gökçe, 2012).

#### **2.2.2.2. Dual enerjili X ışını absorpsiyometrisi (Dual foton absorpsiyometre (DPA) ve dual enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) )**

Kemik mineral içeriğinin belirlenmesi için tasarlanmış yöntemler olan DPA ve DEXA yöntemleri vücudun yumuşak doku içeriği hakkında da fikir verebilir. DEXA kemik mineralinin ölçümünde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fotonların veya X-ışınlarının dokular tarafından farklı absorbe edilmesinden yararlanarak ölçüm yapılır. DEXA yönteminde röntgen ışınları yer almaktadır. Yumuşak dokuların görüntüye fazla karıştığı bölgelerde kullanılmaktadır. DEXA tekniğinin dezavantajları pahalı olması, standardizasyonunun güçlüğü ve 150 kg üzeri olan kişilerde kullanılamamasıdır. Vertebra ve femur gibi yumuşak dokuların görüntüye fazlaca karıştığı yerlerde ise DPA yöntemi tercih edilmektedir (Gökçe, 2012).

#### **2.2.2.3. Görüntüleme (Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI))**

Görüntüleme yöntemleri, vücut bileşiminin analizine yönelik anatomik bir tarz kazanmıştır. Bilgisayarlı tomografi ve daha güncel olarak manyetik rezonans görüntüleme, vücut bileşiminin doku, organ veya bölgeye göre incelenmesine imkan vermektedir.

Görüntüleme yöntemleri yüksek maliyeti ve tomografide iyonize radyasyona maruz kalma nedenleri ile sınırlı olarak kullanılabilen yöntemlerdir (Gökçe, 2012).

### 2.2.3. Prediksiyon (Ön tanı) teknikleri

#### 2.2.3.1. Ağırlık /boy indeksleri (Vücut kütle indeksi (VKİ))

VKİ, kilogram olarak vücut ağırlığının metrekaresi olarak boya bölünmesi ile hesaplanır. VKİ yöntemi ucuz ve kolay kullanılır olması nedeniyle toplum taramaları da dahil olmak üzere en sık kullanılan yöntemdir. Ancak gebelerde, atletik yapılı kişilerde ve uzak doğu toplumlarında yanlış sonuçlar verebilmektedir. Bu ölçüm vücut ağırlığının beş sınıfta tanımlanmasında kullanılmıştır. 18-24 arasındaki bir VKİ, normal olarak kabul edilir. 25'ten büyük fakat 29'dan küçük bir VKİ kilo fazlalığı ya da preobez (hafif şişman) olarak kabul edilir ve normal bireylerdeki riske bakışla istatistiksel olarak hafifçe artmış diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi ko-morbidite riski taşır. 30'dan büyük bir VKİ, evre I (VKİ 30-39.9) evre II (VKİ 35-39) ve evre III (VKİ > 40) olarak alt sınıflara ayrılan obez kategorisinde kabul edilir (Ergün, 1998; Sönmez vd., 2002).

**Çizelge 2.2.** Obezitenin Vücut kitle indeksine ((kg) / boy (m<sup>2</sup>) göre sınıflandırılması (Kırım, 2005).

| Vücut Kitle İndeksi | Obezite Sınıfı                     |
|---------------------|------------------------------------|
| 18-24               | Normal                             |
| 25-29               | Preobez (Hafif şişman)             |
| 30-40               | Şişman (obezite sınıf I)           |
| 35-39               | Belirgin şişman (obezite sınıf II) |
| 40                  | Morbid şişman (obezite sınıf III)  |

#### 2.2.3.2. Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri

Biceps (dirsek ile omuz arasında ön kısımda bulunan kas grubu), triseps (dirsek ile omuz arasında arka tarafta bulunan kas grubu), supskapular (kürek kemiği altında) ve suprailiak (iliak kemiğin hemen üzeri) bölgelerden elde edilen verilerle deri kıvrım kalınlığı ölçülebilir. İki ölçüm kabul edilebilir değerler için yeterli olmaktadır. Ancak aynı ölçümü yapan kişilerin verileri arasında farklılıklar bulunabilmektedir. Ençok kullanılan bölgeler olarak triseps bölgesinden yapılan ölçümlerde erkeklerde 19 mm, kadınlarda 30 mm, supskapular bölgeden yapılan ölçümlerde erkeklerde 22 mm, kadınlarda 27 mm üzeri değerler obezite lehinedir. Bu

ölçümde bazı teknik zorluklar da mevcuttur. Bunlar kaliperler (çap pergel) üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımındaki farklılıklardır. Yağ dağılımının bazı obezlerde genel, bazılarında da abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca vücut yağı yaşla birlikte artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmemektedir. Tüm bu muhtemel zorluklara rağmen deri kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (Ergün, 1998; Gökçe, 2012).

#### **2.2.3.3. Bel çevresi ve bel / kalça oranı**

Vücut yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Obezitenin ölçüm yöntemleri arasında bulunan bel / kalça oranı, abdominal ve gluteal (gövdenin arka bölümünde, bacakların birleştiği yerle bel arasındaki şişkin bölge) tipteki şişmanlıkların ayrılmasında kullanılır ve aşırı kiloluluk derecesini belirlemekten çok kiloya bağlı sağlık sorunlarının gelişme ihtimalini değerlendirmek için kullanılır. Bel / kalça oranı erkekte 0.9'un kadında 0.8'in üzerine çıkarsa obezite söz konusudur (Gökçe, 2012).

#### **2.2.3.4. Biyoelektrik impedans (Bioelectric impedans analysis, BIA)**

Vücut sıvıları elektrolit içerdiklerinden elektrik akımını iletmektedir. BIA, bu esasa dayanan bir sistemdir. Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokudaki sıvı kütlesi ters orantılıdır. Dokulardan geçirilen alternatif akımda, dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü olur. Yağ dokusunun % 10'u, kas dokusunun ise % 73'ü sudan oluşur. Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmekle birlikte yöntemin hata payı % 2'dir. Kemik ve yağ dokusu gibi özgül direnci yüksek bileşenler, elektrik akımı geçişini zorlaştırırken; iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu durum BIA kullanımının temelini oluşturur (Gökçe, 2012).

### **2.3. Obezitenin Epidemiyolojisi**

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada obezite prevalansı giderek artmaktadır. WHO tüm dünyada bir milyardan fazla insanın fazla kilolu ve 300 milyondan fazla insanın da obez olduğunu tahmin etmektedir. Zengin toplumları kapsayan birçok toplumsal çalışmada bu şema basitleştirilmiş ve belirli amaçlar için 25 ve 30 kg / m<sup>2</sup>'lik sınır değerler kullanılmıştır. Çok düşük VKİ (< 18.5 kg / m<sup>2</sup>) değerleri ve çok yüksek VKİ (40 kg / m<sup>2</sup> ve daha yüksek) değerleri genellikle çok az düzeydedir. Fakat şimdiden Asya ülkelerindeki araştırmacılar bu sınır değerleri eleştirmeye başlamışlardır. Çin ve Güney Asya insanların mutlak sağlık riskleri herhangi VKİ değerinde daha yüksek gibi görülmektedir, bu durum başka yerlerde yaşayan

Asyalılar içinde geçerlidir. Obezite ve aşırı kilo için tasarlanmış sınır değerlerin birkaç VKİ birimi düşürülebileceğini gösteren bazı ilerlemeler vardır. Bu durum bu populasyonlardaki obezite prevalansı tahminlerini elbette büyük ölçüde etkileyecektir. Obezitenin epidemiyolojisinin incelenmesi uzun yıllar çok zor olmuştur. Bunun nedeni birçok ülkede aşırı kilonun farklı derecelerinin sınıflandırılmasında kendine özgü kriterler kullanılmıştır. 1990'lı yıllarda VKİ aşamalı olarak evrensel kabul gören bir aşırı kiloluluk ölçütü olmuştur ve artık denk sınır değerler önerilmektedir. Obezite gelişmiş ülkelerin özellikle orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve üst gelir düzeyindeki kesimlerinde daha sık görülmekle birlikte, tüm dünyada yaygın olarak ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek daha da artmaktadır. Her yaş grubunda görülmekle birlikte orta yaşlarda en yüksek seviyede görülür ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. Obezite prevalansında etkili olan faktörler yaş, cins, ırk ve yaşanılan yer olarak sayılabilir. Obezite 20 yaşından 60 yaşına kadar giderek artan oranda oluşur. Bu oran değişimi erkek ve kadında aynıdır. Artan yaşla birlikte fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olarak özellikle 50 yaşından sonra obez kişilerin sayısı artar. Şişmanlık, gelişmiş ülkelerde 50-60 yaşlarında az gelişmiş ülkelerde ise 30-40 yaşlarında daha sık görülmektedir. Kadınlarda daha sık görülür ve bunun en önemli nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi sayılabilir. Toplumun yemek yeme alışkanlıkları, yaşadıkları iklim ve çevre koşulları da şişmanlık prevalansına etki eder. Obezite prevalansı çocukluk çağında ve erişkinlerde benzerdir. Bütün dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı obezitesi hızla artmaktadır. Çoğu vakada obezite puberteden sonra gelişmektedir. Erişkin hayatın ilk yıllarında obezite gelişme sıklığı her iki cinsten de fazladır. Burada kadınlar için temel olayı hamilelik oluşturmaktadır. Erişkin yaş grubunda obezitenin meydana gelmesine en fazla sedanter hayat neden olmaktadır. Çocukluk çağında obez olanların erişkin döneminde morbidite ve mortalite artışı olmaktadır. 13-15 yaşlar arası obez olarak geçirenlerin % 50'sinde erişkin dönemde de obezite devam etmektedir. Her iki cinsten de evlilik sonrası dönemde obezite prevalansında artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında % 10-40 oranında artış olduğu görülmüş olup, bu sonuçlar bize bir obezite epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu düşündürmektedir (Gökçe, 2012; Seidell, 2001; Nazlıcan, 2008).

Obezitenin en sık görüldüğü ABD'de, Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yürütülen NHANES (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) çalışmasına göre, 2003-2004 yıllarında obezite ( $VKI \geq 30$ ) prevalansının erkeklerde % 31.1, kadınlarda % 33.2 olduğu 2005-2006 yıllarında ise erkeklerde % 33.3, kadınlarda ise % 35.3 olarak tespit edildiği açıklanmıştır. Avrupa'da yetişkinler üzerinde yürütülen çeşitli çalışmalara göre fazla

kilolu olma prevalansı erkeklerde % 32-79, kadınlarda ise % 28-78 arasında; obezite prevalansı ise erkeklerde % 5-23, kadınlarda % 7-36 arasında değiştiği iddia edilmektedir (Gökçe,2012).

Hatemi ve arkadaşlarının 23.888 kişiyi tarayarak yaptıkları ve 2002 yılında yayınlanan TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) çalışmasında Türkiye’de aşırı kiloluluğun oranı % 41, obezite oranı ise % 25.2 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada obezitenin erkeklerde % 21.56, kadınlarda ise % 36.17 oranında olduğu görülmüştür (Hatemi, 2003).

Türkiye Obezite Araştırma Derneği (TOAD) tarafından, 2000-2005 yılları arasında 6 ilde (İstanbul, Konya, Denizli, Gaziantep, Kastamonu ve Kırklareli) 20 yaş üstü 13.878 bireyde yapılan "Türkiye Obezite Profili" çalışmasında bireylerin % 30.9’unun  $VKİ < 25 \text{ kg / m}^2$ , % 39.6’sının (K: % 34.5, E: % 44.8)  $VKİ = 25-30 \text{ kg / m}^2$  ve % 29.5’inin (K: % 34.5, E: % 21.8)  $VKİ > 30 \text{ kg / m}^2$  olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki 7306 birey bel çevresine (santral obezite) göre değerlendirildiğinde kadınlarda bel çevresi ortalaması 79.8, erkeklerde ise 98.5 cm olarak tespit edilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2010).

Ülkemizde 5 yılda bir tekrarlanan 15-49 yaş grubu kadınların çalışma kapsamına alındığı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçları incelendiğinde de obezitenin kadın nüfusta giderek arttığı görülmektedir. Bu araştırma sonuçlarına göre, 15-49 yaş grubu kadınlarda fazla kiloluluk ( $VKİ = 25.0-29.9 \text{ kg / m}^2$ ) sıklığı 1998, 2003 ve 2008 yılında sırasıyla % 33.4, % 34.2 ve % 34.4, obezite ( $VKİ \geq 30 \text{ kg / m}^2$ ) sıklığı ise % 18.8, % 22.7 ve % 23.9 olarak bulunduğu iddia edilmiştir. Görüldüğü gibi kadınlarda obezite sıklığında son 10 yılda % 5.1 artış olduğu belirtilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2010).

Ülkemizde ise obezite prevalansı erkek bireylerde Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde (% 16.9 ve % 16) en yüksek, Ege (% 2.5) bölgesinde en düşük iken; kadınlarda bu prevalans; en yüksek Karadeniz bölgesi (% 35.6), en düşük Akdeniz bölgesi(% 14.1) olarak saptanmıştır. Erkek bireyler için  $30 \text{ kg / m}^2$ , kadın bireyler için  $29 \text{ kg / m}^2$  obezite sınırı olarak kabul edildiğinde; 40-59 yaş arası Türk kadınlarının % 46.6’sı, erkeklerin ise % 15.9’u obez olarak nitelendirilmektedir. WHO’nun yaptığı çalışmada aynı yaş aralığında, aynı kriterlere sahip erkeklerin Batı ve Kuzey Avrupa da % 10’u Güney ve Doğu Avrupa da % 14-15’i obez olarak bulunmuştur. Bu durum ise, Türk erkeklerinde Avrupalı erkeklere göre obezite prevalansında önemli bir farklılık olmadığını göstermiştir. Kadınlarda ise; Batı ve Kuzey Avrupa kadınlarının % 13-14’ü obez iken Güney ve Doğu Avrupa kadınlarının % 25-30’u obez olarak sınıflandırılmıştır. Ülkemizdeki bu yaş grubundaki kadın bireylerde bu oranın % 47 olduğu dikkate alınırsa, obezitenin Türk kadınında önemli bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmaktadır. Koroner kalp hastalarında kilolu olma ve obezite prevalansını ve beden kütle indeksi ilişkili

koroner risk faktörlerinin değerlendirmek üzere on beş Avrupa merkezinden kardiyak olaya sahip hastalarda yapılan çalışmaya göre; hastaların üçte birinin obez, yarısının ise yüksek kilolu olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonucuna göre; obezitenin kadınlarda görülme sıklığının erkeklere oranla % 10 daha fazla, bu bireylerin kan basıncı ve kolesterol değerlerinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Normal kilolu hastaların % 42'si tansiyon ilacı kullanırken; obez hastaların % 56'sı, hafif şişman hastaların % 51'i tansiyon ilacı kullandıkları halde kan basınçlarının hala daha yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiştir (Kılıç, 2006).

NHANES'den alınan verilere göre: Amerikan yetişkin halkında obezite ( $VKİ > 30$ ), 1976-1980 arasında % 14.5 iken, 1982-1984 arasında yapılan NHANES II ve 1988-1998 arasında yapılan NHANES III çalışmaları sonucunda kadınlarda % 16.5'dan % 25'e, erkeklerde ise % 12'den % 20'ye çıktığı, 2002 yılında ise % 31'e eriştiği saptanmıştır. Daha yakın zamanda aşırı kilo tahmini prevelansı ( $VKİ > 25$ ) daha da yükselmiş, 2004'te erkeklerde % 60'a kadınlarda ise % 55'e ulaşmıştır (Uysal, 2011).

#### **2.4. Obezitenin Etyolojisi**

Obezitenin etiopatogenezi hakkında giderek artan bilgilere rağmen henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Obezite, irade ve oto-kontrol eksikliğine bağlı basit bir problem değil, iştah regülasyonu ve enerji metabolizmasını içine alan kompleks bir hastalıktır. Obezite multifaktöriyel ve kompleks bir etyolojiye sahiptir. Temelde alınan ve harcanan enerji arasındaki dengenin alınan lehinde değişmesi sonucu olarak vücutta yağ birikimi olmaktadır. Aşırı ve yanlış beslenme, fiziksel aktivite yetersizliği en önemli nedenler olarak kabul edilmektedir. Ayrıca çevresel, biyokimyasal, genetik, sosyo-kültürel, psikolojik pek çok faktör birbiri ile ilişkili olarak obezite oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Günümüzde, obezitenin yemek yeme davranışı bozukluğu ve hipotalamik termojenez kontrol mekanizmalarının bozulması sonunda adipoz doku ile hipotalamus arasındaki denge ve kompensasyonun bozulması ile oluştuğu düşünülmektedir (Tam ve Çakır, 2012; Nazlıcan, 2008).

Obeziteye neden olduğu bilinen çok sayıda faktör içinde, aşırı ve yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği en önemli nedenler arasında kabul edilmektedir. Enerji alımındaki artış ve enerji harcamasındaki azalma şişmanlığı tetikleyebilmektedir. Enerji alımının fazlalığı; aşırı yeme, daha çok yağ ve şeker içeren besinleri yeme, öğün atlama, hızlı yeme gibi yanlış beslenme alışkanlıkları nedeniyle olurken, enerji harcamasının azlığı ise hareketsiz yaşam nedeniyle olmaktadır. Bu faktörlerin yanı sıra genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo- kültürel ve psikolojik pek çok faktörün birbiri ile ilişkisi sonucu obezite

oluşabilmektedir. Ayrıca, vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol alan hormonal ve sinirsel faktörler ve kalıtsal faktörler şişmanlığa neden olabilirler (Işık vd., 2013; Baltacı, 2008).

#### **2.4.1. Obezitenin oluşmasında başlıca riskler ve riski etkileyen faktörler**

##### **2.4.1.1. Demografik faktörler**

**Yaş:** Obezite her yaşta görülmektedir. Hayatın ilk yılında yağ hücrelerinin büyüklükleri yaklaşık 2 kat artar ancak ileriki dönemlerde obezite gelişip gelişmeyeceğine karar vermede bu dönemdeki obezite iyi bir gösterge değildir. Çocukluk yaş grubunun ikinci dönemi 4-11 yaşları arasındır. Bu dönemdeki obezite daha sonraki dönemde de devam etme bakımından önemlidir. Obez bebeklerin 5 yaşında obez olma olasılığı normal bebeklere göre 5 kat fazla bulunmuştur, ancak bebeklik döneminde başlayan obezitenin yaşla birlikte kendiliğinden düzelmesi mümkün olmasına karşın çocukluk ve adolesan dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde devam etme riski yüksektir. Kadın ve erkeklerde en azından 50-60 yaşlarına kadar, yaşa bağlı artış göstermektedir. Şişman yetişkinlerin önemli bir oranında şişmanlığın çocukluk hatta süt çocukluğu devresinden itibaren başladığı ileri sürülmektedir. Yaş ilerledikçe fiziksel aktivite azalır ve bu nedenle de enerji ihtiyacı azalmaktadır. Böylece vücut ağırlığının artması ile yaş arasında pozitif bir ilişki vardır. Yaş ilerledikçe şişmanlığın sıklığı artmaktadır (Parlak ve Çetinkaya, 2007; Taşkın, 2007).

**Cinsiyet:** Her vücut ağırlığı birimi için kadınlar erkeklerden daha fazla yağ içermektedir. Bu nedenle obezite her iki cinsiyette görülmekle birlikte kadınlarda oran daha yüksektir. İlkokul çağında ve puberte dönemlerinde kızlar arasında erkeklere kıyasla daha yüksek oranda şişmanlık olgusuna rastlanmaktadır. Adolesan kızlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkeklere göre daha fazladır. Obezite kızlarda erken puberte ve erken menarş ile beraber görülmektedir. Ergenlik dönemi günümüzde geçmişe göre daha erken yaşta görülmekte olup bu dolaylı ya da dolaysız olarak toplumun vücut ağırlığının artması ile ilgilidir. Vücut ağırlığının artması gebelik ve doğumlara bağlanabildiği gibi, östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisine de bağlı olabilir. Türkiye’de 1984 yılında yapılan Gıda Tüketimi ve Beslenme Araştırmasında 6-18 yaş grubu çocuklarda şişmanlık oranı erkeklerde % 7.5, kızlarda % 10.4 olarak belirlenmiştir (Parlak ve Çetinkaya, 2007; Taşkın, 2007).

##### **2.4.1.2. Genetik faktörler**

Şişman ebeveynlerin çocukları şişman olmayanlarınkine nazaran daha fazla risk altındadır. Özellikle obez ebeveynlerin tek yumurta ikizleri obez olmayanlarınkine göre obez olmaya daha fazla yatkınlık gösterirler. Evlat edinilen çocukların VKİ konusunda biyolojik

ebeveynlerine daha fazla benzedikleri ortaya konmuştur. Kilo alma ile ilgili genler daha çok kilo almaya eğilimli ortamlara maruz kalan kişilerde kilo alma riskini arttırıp kendileri direk olarak kilo almaya sebep olmazlar. Obezitenin genetik bağlantısı hakkında yapılan çalışmalarda obez fenotipi ile bağlantılı olabilecek bazı kromozomlar belirlenmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar daha çok obezitenin gelişmesinde etken olabilecek tekil genler ve fonksiyonları üzerine yoğunlaşmıştır. İnsanlarda olduğu gibi hayvanlarda da obeziteye neden olabilecek bazı tek gen defektleri bulunmuştur. Bu tek gen defektleri çocuklarda görülen ve bir sendroma eşlik etmeyen süper obezite durumlarını açıklayabilir. Sendromlar ve diğer nedenler dışında tek gen defektleri son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konular olmuştur. Bu genlerden son dönemlerde popüler olanlar arasında leptin üretiminde görev alan “ob” geni vardır. Bu gen 1994 yılında keşfedilmiştir. Leptin adipositler tarafından kana verilir ve plazma konsantrasyonu vücutta bulunan yağ dokusu miktarı ile orantılıdır. Fakat henüz yağ kitlesinin mi yoksa yağ depolarındaki aktivitenin mi leptin sentez ve sekresyonunda etkili olduğu belirlenememiştir. Beyindeki leptin reseptörlerinin adipoz dokudan gelen bu sinyali yağ depolanmasına enerji harcanmasını arttırarak veya besin alımını azaltarak engel olan düzenleyici engelleyici bazı süreçlere çevirdiği düşünülmektedir. Bu mekanizmalara göre leptine bağlı obezite gelişiminde leptin reseptörlerinde bir rezistans veya leptin üretiminde bir azalma söz konusu olmalıdır. OB geni ile yapılan bir çalışmada tanımlanan genin bulunmadığı farelerin, şişmanlıkla ve yüksek yağ içerikli diyetle yakından bağlantılı olan tip 2 diyabetin belirtilerini göstererek şişmanladıkları ve ne kadar yerse yesinler doymadıkları gözlenmiştir. Aynı araştırmacılara göre insanlarda da aynı gen varsa yalnız diyabet için değil obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar için de iyi bir hedef oluşturabilir. Aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar obezite fenotipinin en fazla % 30-50 oranında kalıtımla geçebileceğini ve vücut yağ kitlesine etki eden majör faktörlerden enerji alımı ve enerji sarfiyatına genetik temellerin etki ettiğini ve diyet değişikliklerine verilen cevabın genetik faktörlerle belirlendiğini gösterse de genetik nedenlerin obezitede görülen prevalans artışını açıklamaları zordur. Çünkü dünyada var olan gen havuzu göreceli olarak sabit kalmıştır (Gürel ve İnan, 2001; Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Çocuklarda obezitenin etyolojisi İsveç'te 40 monozygotik ve 61 dizigotik ikizi içeren materyal üzerinde çalışılmıştır. Hereditenin rolü, erken beslenme özellikleri ve okul öncesi çevre analiz edilmiştir. Monozygotik ve dizigotik ikiz çift arasındaki farklılıkların karşılaştırılması ile çalışılan genetik faktörlerin obezite oluşumunda açıkça ve kesin bir rol oynadığı gösterilmiştir. Sıradan 7 yaşındaki kardeş çocukların ve ikizlerin farklı tiplerinin karşılaştırılması okul öncesi çevrenin obezite etyolojisinde belirleyici bir rolü olmadığını göstermiştir. Araştırmalara göre, serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmitter sistemler santral

enerji dengesinde yer almakta ve serotonerjik sinyaller yiyecek alımını baskılamakta, dopamin reseptörlerindeki ve dopamin salınımındaki değişimin de aşırı yemeye ve obeziteye etkisi olmaktadır. Yukarıda bahsi geçen araştırmalardan elde edilen tüm bu bulgulara rağmen, obezitenin oluşumunun sadece genetik faktörlere indirgenmesinin mümkün olmadığı söylenebilir (Bice, 1989; Deveci, 2013).

#### **2.4.1.3. Endokrin faktörler**

Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birliktelik gösterenler Cushing sendromu, hipotiroidi, PCOS (Polikistik Over Sendromu) ve GH (Büyüme Hormonu) eksikliğidir. Hipotalamik obezite çok nadir olarak görülmektedir. Cushing sendromu olan vakaların yaklaşık yarısı hekime santral obezite nedeniyle başvurmaktadır. Hipotiroidide ise semptomlar çok siliik olabilmektedir. Cushing sendromu santral obezite ile karakterizedir. Hiperinsülinizmi İnsülinoma vakalarında muhtemel hiperfajinin stimülasyonu ile metabolik etki sonunda obezite oluşmaktadır. Obezitede açlık plazma insülini artmıştır ve oral glukozaya karşı aşırı insülin yanıtı vardır. Ayrıca hepatik insülin ekstrasyonunun azalmış olması da periferik insülin seviyesini artırmaktadır. Gerek insülin reseptörü gerekse post reseptör kademelerdeki defekt sonucunda insülin duyarlılığı da azalmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansında insülin duyarlı subkutan adipozitlerde lipoliz inhibe olmakta ve visseral adipozitlerden kaynaklanan serbest yağ asidinin (SYA) seviyesi artmaktadır. Portal SYA artışı ile karaciğere aşırı SYA gelmesi de insülin direncini daha da arttırmaktadır. Ayrıca insülinin seks hormonu bağlayıcı globulin sekresyonunu inhibe edip serbest testosteronu arttırması ve overlerden de androjen yapımını uyarması da önemlidir. İnsülin rezistansında adipozitlerdeki lipolizin inhibisyonu sonunda obezite meydana gelmektedir. Hipotiridizmde katabolizma azalmıştır. Ayrıca Klinefelter, Turner sendromları ve erkek hipogonadizminde de obezite görülebilmektedir. Obezitede periferde glukokortikoid reseptörleri artmıştır. Kortizol, insülinin adipoz hücrelerdeki antilipolitik etkisini inhibe eder. Adrenokortikal fonksiyonlardaki hızlanma ve periferik klirens artışı adrenal androjen yapımının artışı ile sonuçlanırken, DHEA (dehidroepiandrosterone) yapımının artışı özellikle abdominal visseral adipoziteyi arttırmaktadır. Kadınlarda estradiol, androjen reseptör yoğunluğunu azaltıp adipozitleri androjenlerin etkisinden korurken, postmenapozal dönemde bu etkinin kaybedilmesi ile santral obezite oluşmaktadır. GH eksikliği olan çocuklarda abdominal yağ depolanması vardır. GH eksikliği veya duyarsızlığı ile uyarılara karşı GH yanıtı da azalmıştır. Obezitede GH sekresyonunun değişmesi bağlayıcı proteinlerdeki ve IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü) deki değişiklikler nedeniyle olmaktadır. IGF 1; GH ve insülin; preadipozitlerin adipozitlere dönüşmesinde rol almaktadır (Kırım, 2005; Nazlıcan, 2008; Yağbasan, 2009).

#### **2.4.1.4. Nörolojik faktörler**

Hipotalamustaki iştah ile ilgili merkezlerin tümör, travma veya inflamasyon ile etkilenmesi sonunda yemek yeme alışkanlığının değişmesi, obeziteye neden olmaktadır. Beslenme merkezi “Ventrolateral nukleus”da, doyma merkezi de “Ventromedialnukleus”dadır. Obezite, enerji dengesinin bozulması sonunda oluşmaktadır. Enerji alımı, iştah ve doymayı düzenleyen hipotalamik merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Bu merkezler, çeşitli hormon, faktör, madde ve nörotransmitterler ile etkilenmekte, sonuçta besin alımı stimule veya inhibe edilmektedir. Norepinefrin, serotonin ve histamin de beslenme davranışlarını etkiler. Serotonin amino asit olan triptofandan derive olur ve besin alımını azaltır. Norepinefrin  $\beta$  (beta) reseptörler aracılığı ile besin alımını azaltırken,  $\alpha$  (alfa) reseptörler ile besin alımını artırırlar. Histamin besin alımını azaltıcı etki gösterir. Son yıllarda, adipoz dokuda üretilip salınan leptin adlı bir polipeptidin obezite etyopatogenezindeki rolü üzerinde önemle durulmaktadır. Leptinin hipotalamik Nöropeptid Y (NPY) aracılığı ile gıda alımını etkilediği düşünülmektedir. NPY iştahı arttırıp, esmer yağ hücrelerinde termojenezi azaltmaktadır. Leptin; NPY sekresyonunu azaltarak iştahın azalmasına, enerji alımının azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca, Leptinin hipotalamustan MSH (melanin sentezini uyarıcı hormon) sekresyonunu arttırarak iştahın ve besin alımının azalışını sağladığı, sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırarak termojenezi arttırdığı ve LH-RH’i (Lütein hormonu salgılatan hormon) yükselterek puberte ve fertilitede etkili olduğu da düşünülmektedir. Leptin beyaz adipoz hücrelerde sentezlenip salınmaktadır. Gece yarısı en yüksek düzeyde olup açlıkta ise serum leptin seviyesi düşmektedir. Leptin plazmada büyük oranda proteine bağlı olarak bulunup vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptin üretimi, sadece yağ dokusu miktarına bağlı değil aynı zamanda metabolik hormonlar, farmakolojik ajanlar, vücudun enerji gereksinimine de bağlıdır. Leptin reseptörleri ile ilgili sorun varsa hipotalamik Leptin etkisi beklendiği gibi olmayacak ve NPY sekresyonu baskılanmayacaktır. Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Obez insanlarda, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır. Ayrıca, serum leptin seviyelerinde obezler arasında cinsiyete bağlı fark da vardır. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin

konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir. Leptin anti obezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak (iştahın azaltılarak daha az gıda alınması) ve enerji harcanımını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir (Nazlıcan, 2008).

#### **2.4.1.5. Çevresel faktörler**

Bugünkü çevremiz limitsiz olarak kolaylıkla elde edilebilen, oldukça ucuz çok lezzetli enerji yüklü besinlerle doludur. Buna düşük fiziksel aktiviteli yaşam stilide eklenmiştir. Bu çevresel şartlar yüksek enerji alımını ve düşük enerji kullanımını uyarır. Bu koşullar altında obezite kolaylıkla oluşur. Endüstrileşmiş ülkelerde, eğitim ve gelir düzeyi düşük ülkelere göre obezite sıklığı yüksektir. Evlilik sonrası dönemde obezite oranındada artış gözlenmiştir (Nazlıcan, 2008).

#### **2.4.1.6. Davranışsal faktörler**

**Aşırı yemek yeme ve kötü beslenme:** Diyet bilgisinde eksiklik, genetik ve psikolojik nedenler yeme davranışında bozukluklara neden olmaktadır. Obez bireylerin büyük bir bölümü neden ne olursa olsun fazla yemekte veya kötü beslenmektedir. Özellikle diyetle yağ alımının artmasının obezite ile birlikte olduğuna dikkat çekilmiştir. Zira yağ içeriği yüksek gıdaların daha lezzetli olması aşırı tüketime neden olmaktadır. Yeme davranış bozuklukları da aşırı ve dengesiz beslenme nedeniyle obeziteye neden olur. Sık rastlanılan yeme davranış bozuklukları aşağıda anlatılmıştır (Nazlıcan, 2008).

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

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

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

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

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

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

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

**Aktivite azlığı:** Fiziksel aktivite azalmasının obezite gelişiminde önemi büyüktür. Ağır işte çalışanlar arasında obez kimselere az rastlanmasına karşılık, oturarak iş yapan kişilerde obezitenin daha sık görülmesi, fiziksel hareketlerin enerji alımı ve vücut ağırlığı üzerindeki etkisini açıkça göstermektedir. Aerobik egzersizler enerji harcanmasını artırarak, direnç egzersizler ise kas kütlesini artırarak istirahatte metabolizma hızını artırarak obeziteye engel olmaktadır (Nazlıcan, 2008).

#### **2.4.1.7. Obeziteye neden olan ilaçlar**

Kilo artışı birçok ilacın kullanımı sırasında yaygın olarak görülen fakat genellikle dikkat edilmeyen önemli bir yan etkidir. Oysa tedavi sırasında artan kilo tedaviye uyumu zorlaştırabilir. Bu tedavilerin birçoğu iştah merkezindeki nörotransmitterleri etkilerken bir kısmı da enerji kaybında azalmaya neden olarak obeziteye neden olurlar (Nazlıcan, 2008) (Çizelge 2.3).

**Çizelge 2.3.** Obeziteye neden olan ilaçlar (Nazlıcan, 2008).

| <b>Obeziteye Neden Olan İlaçlar</b>                                    |
|------------------------------------------------------------------------|
| Antipsikotikler                                                        |
| Antidepresanlar: Trisiklik antidepresanlar, lityum, MAO inhibitörleri  |
| Antikonvülzanlar: Valproat, karbamezepin                               |
| Antimigren ve antihistaminikler: Kriptoheptadin, flunarizin, pizotifen |
| Antidiabetik ilaçlar: İnsülin, sülfanilüre grubu, glitazonlar          |
| Glukokortikoidler                                                      |
| $\beta$ -blokerler: propranolol                                        |
| Seks hormonları: Yüksek doz östrojen, megestrol asetat tamoksifen      |
| Diğerleri: bazı antineoplastik ajanlar                                 |

#### **2.4.1.8. Psikolojik faktörler**

Obez bireylerin psikolojik durumları ile kilo almaları arasında sıkı bir bağlantı vardır. Bu aşamada yeme davranışının fazlalığı üzerine odaklanılabilir. Yeme davranışı psikolojik

açından incelendiğinde yalnızca beslenme olayını ifade etmemektedir. Yeme tutumunun altında farklı psikodinamik süreçler bulunmaktadır. Stres, anksiyete, depresyon gibi çeşitli psikiyatrik davranış değişiklikleri hipotalamik merkezleri etkileyerek yeme alışkanlıklarını değiştirmekte ve obeziteye sebep olabilmektedir (Tekdemir, 2013; Doğan, 2012).

## 2.5. Obezite Çeşitleri

### 2.5.1. Obezite sınıflandırılması

Obezite, genelde kalorinin fazla alımı sonucu ortaya çıkmakla birlikte, özelliklerine, etyolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeni ile birkaç şekilde sınıflandırılabilmektedir (Özgür, 2012; Kaya, 2013) (Çizelge 2.4).

**Çizelge 2.4.** Obezitenin Sınıflandırılması (Bice, 1989; Deveci, 2013).

|                                                  |                                           |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Yağ dokusunun anatomik özelliklerine göre</b> | Hiperplastik (Hipersellüler) obezite      |
|                                                  | Hipertrofik obezite                       |
| <b>Yağ dokusunun dağılımına göre</b>             | Jinoid (Gluteal / Periferal) Tip Obezite  |
|                                                  | Android (Abdominal / Santral) Tip Obezite |
| <b>Obezitenin başlama yaşına göre</b>            | Çocukluk yaşı döneminde başlayan obezite  |
|                                                  | Erişkin dönemde başlayan obezite          |
| <b>Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre</b>   | Basit Obezite (Ekzojen Obezite)           |
|                                                  | Sekonder (Endojen) obezite                |

#### 2.5.1.1. Yağ dokusunun anatomik özelliklerine göre

**Hiperplastik (Hipersellüler) obezite:** Yağ hücre sayısının artışı şeklindedir. Çocuklarda görülen obezite bu gruba girer ancak erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.

**Hipertrofik obezite:** Yağ hücrelerinin büyüklüğünde ve lipid içeriğinde artış ile karakterize olup erişkin dönemde başlayan ve gebelerde görülen obezite bu tiptedir (Özgür, 2012).

#### 2.5.1.2. Yağ dokusunun dağılımına göre

Obeziteyle ilgili çalışmaların artması ile vücuttaki yağ birikimine göre iki tip obezite tanımlanmıştır.

**Jinoid (Gluteal / Periferal) Tip Obezite:** Gluteal ve femur üzerinde yağ toplanması jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite olarak tanımlanmaktadır. Bu obezite tipi yağ hücre sayısındaki artış ile gelişen obezite modelidir. Hiperplastik obezite tipi olarak da bilinir. Yapılan çalışmalarda Jinoid obezite ile venöz dolaşım bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki varken, obeziteden kaynaklanan diğer komplikasyonlarla arasında herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır (Nazlıcan, 2008; Kaya, 2013; Tüfek, 2013).

**Android (Abdominal / Santral) Tip Obezite:** Her iki cinsiyette de karın bölgesinde yağ toplanması (göbeklenme); android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya visseral obezite olarak da tanımlanmaktadır. Android obezitede yağ hücreleri büyümüş ve hipertrofik obezite gelişmiştir (Nazlıcan, 2008; Kaya, 2013; Tüfek, 2013).

#### **2.5.1.3. Obezitenin başlama yaşına göre**

**Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite:** Obezite her yaşta görülmekle beraber şişman yetişkinlerin önemli bir oranında şişmanlığın çocukluk hatta süt çocukluğu devresinden itibaren başladığı bilinmektedir. Fizyolojik olarak vücut yağ dokusunun hızlı arttığı dönemlerde obezite daha sıklıkla görülmektedir. Bu dönemler yaşamın ilk 5 yılı ile 5-6 yaşları arası ve adölesan dönemdir. Fizyolojik olarak yağ dokusundaki bu artışın bir anlamı vardır. Bu yaşlarda vücutta büyük değişiklikler meydana gelir. Süt çocukluğu dönemi sonunda yürümenin başlaması ile artan hareket için gereken enerji, adölesan dönemde ise hızlı büyüme nedeni ile gerekli enerji ihtiyacı yağ dokusundaki artış dengelenmiştir. Çocukluk döneminde oluşan obezitenin yaş ilerledikçe kendiliğinden düzelmesi mümkünken, çocukluk ve adölesan dönemde oluşan obezitenin erişkin dönemde de devam etme şansı yüksektir (Seyran, 2014).

**Erişkin dönemde başlayan obezite:** Erişkin dönemde görülen obezitedir.

#### **2.5.1.4. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre**

**Basit (Ekzojen) Obezite:** Bu tip obeziteye; ekzojen, idyopatik ya da primer obezite de denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır. Obez çocukların büyük bir kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur. Bu gruptaki çocukların çoğunda semptom olmayıp; az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada güçlük ve ekstremitelerdeki ağrıları mevcuttur. İştah genellikle iyidir ancak anormal artmış da değildir. Beslenme öykülerinde fazla miktarda şeker, şekerli, yağlı ya da hazır besin tükettikleri gösterilmiştir. Bunlar genellikle etli hamburger, sosis veya diğer hazır gıdaların içinde tüketirler. Yapılan çalışmalar, basit obezitesi olan çocukların doğum ağırlığının diğer çocuklardan farklı olmadığını gösterirken, aksini iddia eden yayınlar da bulunmaktadır. Basit obeziteli çocuklar prepubertal dönemde yaşlarına göre uzundurlar, ancak pubertenin

erken başlaması ve büyümenin erken sonlanması nedeni ile erişkin boyları ortalamanın civarında veya altında kalabilmektedir (Özgür, 2012; Kaya, 2013).

**Sekonder (Endojen) obezite:** Sekonder obezite, basit obeziteye göre çok daha nadirdir. Çocuklarda endokrin hastalıklar, genetik sorunlar, kullanılan ilaçlar ya da bazı tümörler nedeniyle oluşur. Hormonal bozukluklara ikincil obezite nedenleri arasında en sık Cushing hastalığı sayılabilir. Kilo alımı ile birlikte hipertansiyon, glukoz intoleransı, hirsutizm, amenore, pletore (kan toplanması), aydede yüzü, ensede yağ birikimi gibi bulgulara mevcuttur. Tipik olarak yağ gövdede birikir. Endokrin, genetik veya diğer nedenler obezitenin etyopatogenezinde rol aldığına “sekonder obezite” veya “endojen obeziteden” söz edilir. Obezite tanısı konan hastada altta yatan önemli endokrin veya endokrin dışı neden olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Sekonder obezitenin en önemli nedenlerinden biri olan hipotiroidide enerji ihtiyacı azalmış olduğundan alınan kalori tüketilenden fazladır. Büyüme hormonu eksikliğinde görülen obezitenin nedeni ise alınan kalori, büyümenin durması nedeniyle fazla gelmektedir. Cushing hastalığı glukokortikoid düzeylerindeki artış sonucu obezite gelişen ve sıklıkla hipertansiyonun eşlik ettiği bir tablodur. Hipotalamusun tümör, kist, infeksiyon ve infiltrasyonlarında gelişen obezitenin nedeni tokluk merkezini tahrip olmasıdır (Özgür, 2012; Kaya, 2013).

## 2.6. Obezite İle İlişkili Hastalıklar

Obezite, morbidite ve mortalitede ciddi bir artışa neden olmaktadır. Obezite prevelansının artması beraberinde obeziteye bağlı hastalıkların da sıklığının artmasına neden olmaktadır (Aktoz ve Altun, 2005; Kalan ve Yeşil, 2010)(Çizelge 2.5).

**Çizelge 2.5.** Obezite ile ilişkili hastalıklar (Kalan ve Yeşil, 2010).

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

### 2.6.1. Obezite vekardiyovasküler sistem hastalıkları

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

bunun sonucunda kalp yetmezliği riski artmaktadır (Aktoz ve Altun, 2005; Kalan ve Yeşil, 2010; Ayar, 2009).

2008 yılı Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre tüm dünyada ölen 57 milyon kişinin 7,3 milyonunun Koroner Kalp Hastalığı (KKH) nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TİK) 2011 verileri incelendiğinde ülkemiz için de en sık rastlanılan ölüm nedenlerinin başında her iki cinsiyet için de yine kalp damar hastalıklarının geldiği bildirilmektedir. Bu nedenle kalp kadar kalbe kanı taşıyan damarın da sağlığı önemlidir. Bu konuda kolesterol taşınımı vücut için önemlidir. Bilindiği gibi kolesterol vücutta yağ olarak muamele gören streol ailesine ait bir maddedir ve kanda lipoproteinlerle taşınmaktadır. Bu kolesteroler HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol, LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol ve VLDL (Çok düşük dansiteli Lipoprotein) kolesterol fraksiyonlarıdır. Ayrıca total kolesterol ve trigliseridler obez kişilerde kalp, damar hastalıklarının oluşumuna neden olan önemli moleküller olarak değerlendirilmektedir. Bunun sebebi obez olan kişilerde çeşitli lipid bozuklukları meydana gelmesidir. HDL kolesterol düzeyinde düşme ve LDL kolesterol değerinde yükselme bunun en tipik özelliğidir. Oysa Medline / PubMed portalında kolesterol seviyeleri hakkında yayınlanmış olan yaklaşık 3600 bilimsel araştırma ve rapordan elde edilen bulgulara göre sağlıklı bir insan için toplam kolesterol değerinin üst sınırının 200 mg / dL ve LDL kolesterol değerinin ise 100 mg / dL'den düşük olması gerektiği ortaya konulmuştur. Ayrıca sağlıklı bir vücut için trigliserid değerinin 150 mg / dL'den az ve HDL kolesterol değerinin yaklaşık 40 mg / dL'den fazla olması gerektiği bildirilmektedir. Ancak obez bireylerde lipid anormallikleriyle birlikte koroner kalp hastalığı gelişme riskini artmaktadır. Örneğin; yeni doğan bebeğin kalp damarından alınan kesite bakıldığında; damar boşluğunun (lümen) temiz ve açık görülmesi, damar duvarının iç çeperinde oksitlenmiş Düşük dansiteli lipoproteinlerin birikimi ve parçacıklarının olmaması gereklidir. Ancak kalpteki kan damarları gençlik dönemlerinden itibaren yanlış beslenme alışkanlıkları, obezite ve yağlı gıdalarla beslenme sonucu yağlanmaya başlamakta ve biriken yağ, kalp damarlarının çeperlerinde plak oluşumuna yani damarların daralmasına (arteroskleroz), kalp damar hastalıklarının oluşmasına sebep olmaktadır (Kazma, 2013).

### **2.6.2. Obezite ve metabolik-hormonal komplikasyonlar**

Glukoz ve insülin metabolizma bozukluğu, obezite ve özellikle de abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birkaç kardiyovasküler risk faktörü birleşimi 1988'den beri bilinen "Sendrom X" kavramını oluşturmuştur. Reaven'a göre insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi metabolik sendromu oluşturan kriterlerin altında yatan en önemli mekanizmadır

ve Sendrom X'de kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür. Zaman içinde bu sendroma örneğin metabolik sendrom, öldürücü dörtlü, plurimetabolik sendrom, insülin rezistans sendromu, dismetabolik sendrom gibi çeşitli isimler verilmiştir (Isomaa, 2003). Metabolik sendrom insülin rezistansı visseral obezite, aterojenik dislipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperkoagülabilité ile ilişkilidir. Metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı kriterlerinden en az üçünün bir arada bulunması yeterlidir. Ülkemizde metabolik sendromun en sık rastlanan şekli hipertansiyon ve HDL düşüklüğüdür. Metabolik sendromun görülme sıklığı; erkeklerde 40-49 yaş grubunda % 44, kadınlarda ise 60-69 yaş grubunda % 56 dır (İslamoğlu vd., 2008; Gülcü vd., 2006).

Dislipidemi, abdominal obezite, yüksek kan basıncı, prediyabet ve serum HDL düzeylerindeki düşüklük metabolik sendromun önemli komponentleridir. Bunlar arasında hiperkolesterolemi, açlık ve tokluk trigliserid düzeyleri yüksekliği, HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü ve apolipoprotein B düzeyi yüksekliği sayılabilir. Ağırılıkta meydana gelen her % 10'luk artışın kan kolesterol düzeyini 10-15 mg / dL arttırmaktadır. Obez bireylerin hiperkolesterolemi riskleri normal kişilerle karşılaştırıldığında riskin 20-75 yaş grubunda 1.5 kat, 20-45 yaş grubunda 2 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (Gülcü vd., 2006).

Obezite endokrin sistemde çok sayıda etkilere sahiptir. Kas ve karaciğerde insülin direncine neden olur ve insülin salınımında artışa yol açar. Bu sürece yağ dokusundan salınan bazı adiposit ürünleri de katkıda bulunur. İnsülin direnci hiperinsülinemi ile kompanse edilemediğinde glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet gelişir. İnsanlarda insülin, adipositlerde leptin üretimini uyarır. Yakın zamanlardaki çalışmalar insülin direnci ve leptin arasında karmaşık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Leptin, yağ hücreleri tarafından üretilen ve vücut ağırlığının kontrolünde anahtar bir rol oynadığı düşünülen hormondur. Leptin'in keşfi şişman bireylerin ümitlerini artırmıştır. Leptin beslenmeyi inhibe eder, termogenezi uyarır, hedef organlardaki farklı reseptörler aracılığı ile besin alımını ve enerji metabolizmasını kontrol ederek vücut ağırlığını azaltır. Leptinin insülin duyarlılığını artırdığı ve glukoz metabolizmasını düzelttiği gösterilmiştir. Ağırlık kaybı insülin duyarlılığını artırarak insülin direncinin iyileşmesine yardımcı olur (Akalin, 2013; Deniz ve Saygı, 2003; Samur ve Yıldız, 2008).

Obezite dünya çapında yaygın, pekçok insanı etkileyen, kronik ve tekrarlayıcı bir hastalık olup tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ile hipertansiyon gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite derecesi, süresi ve vücut yağ dağılımı (santral tip yağ dağılımı) ile tip 2 diyabet ve hipertansiyon gelişme riski arasında doğru orantıda ilişki

olduğu belirtilmiştir. Vücut kitle indeksi normal olanlarda diyabet riski çok düşükken VKİ arttıkça riskin yükseldiği ve 35 kg / m<sup>2</sup> ve üzerinde olanlarda risk 40 misli arttırdığı iddia edilmiştir. Tip 2 diyabetli olguların % 85'i kilolu ya da obez olduğu ve insülin düzeyi obezitenin şiddeti ve süresi ile paralellik gösterdiği söylenmiştir. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direnci varlığı ileri yaşlarda Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini artırmaktadır (Tezgelen, 2008; Hekimsoy vd., 2001).

Hipertansiyona neden olan en önemli risk faktörlerinden birisi obezitedir. Obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda VKİ değeri 27 kg / m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan aşırı kilolu bireylerin hipertansiyon risklerinin, aşırı kilolu olmayan bireylerden üç kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Beden ağırlığı olması gerekenin % 20 üzerinde olanlarda hipertansiyon sıklığı normal ağırlıktakilerin 2 katıdır. Özellikle bel / kalça oranı kan basıncı ile önemli korelasyon göstermektedir. Obez bireylerde ağırlıktaki % 5-10 düzeyindeki azalma kan basıncında belirgin düşüş sağlamaktadır. Zayıflamanın kan basıncı üzerine etkisi bir tansiyon ilacının etkisine yakındır. Ağırlık kaybının kan basıncı üzerine olan düşürücü etkisi büyük oranda kan hacmini ve kalbin ön yükünü azaltmak gibi hemodinamik etkileri üzerinden gerçekleşmektedir (Samur ve Yıldız, 2008).

### **2.6.3. Obezite ve solunum sistemi hastalıkları**

Obezitenin solunum sistemi üzerine etkisi basit obezite ve OHS'de (Obezite hipoventilasyon sendromu) farklılık gösterir. Basit obezite klinik bulgu verecek patolojik değişikliklere yol açmamış obeziteyi ifade eder. OHS, obezlerin % 10'unda karşımıza çıkar ve hiperkapni (kanda aşırı karbondioksit bulunması) ile karakterizedir. Sıklıkla tabloya obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) eklenir. Basit obezitede ise olgular normokapniktir ve nadiren OSAS eklenir. “Neden bazı obezlerde alveoler hipoventilasyon gelişiyor da diğerlerinde gelişmiyor?” sorusuna bugün hala kesin bir cevap bulunamamıştır. OHS patogenezinde solunum sistemi mekaniğinin, solunum merkezinin, solunum kas yorgunluğunun ve daha pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. OHS patogenezini, hem basit obezitenin hem de OHS'nin solunum sistemi üzerindeki etkilerini açıklayarak irdelemek daha uygun olacaktır (Köktürk ve Çiftçi 2003).

Obezite ile astımın sebep sonuç ilişkisini açıklayabilecek çalışmalar az sayıda olmasına rağmen bazı spesifik mekanizmalar açıklanmıştır. Obezite, astım fenotipini direkt mekanik etkilerle, immun cevapları arttırarak, genetik mekanizmalarla ve hormonlar aracılığı ile etkilemektedir. Obez kişilerde akciğerde tidal solunum hareketleri azalmıştır, fonksiyonel

reziduel kapasite karın içi yağlarının diyafram kasını yukarı kaldırması nedeni ile düşüktür (Güler, 2007).

Obezite, Obstrüktif uyku apne sendromu için önemli bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar, OSAS ile obezite arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur. OSAS prevalansı obez hastalarda % 30 ve morbid obezlerde % 50-98 arasındadır. Bu ilişkinin nedenleri arasında, obezitenin üst solunum yolunda yaptığı yapısal değişikliklerin rolü olduğu düşünülmektedir. OSAS olgularının yaklaşık % 60–90'ı obezdir ve obezite, OSAS gelişimi için, geri dönüşümü olan tek risk faktörüdür. Bazı araştırmacılar,  $VKİ \geq 30 \text{ kg / m}^2$ 'yi OSAS için risk faktörü kabul etmektedirler. Genel popülasyona göre, morbid obez hastalar arasında OSAS insidansı 12-30 kez daha yüksektir. Birçok çalışma, kilo alma ile OSAS'ın kötüleştiğini, verme ile de düzeldiğini göstermektedir. OSAS gelişiminde, kilo artışı yanında vücut bölgesel yağ dağılımı da önemli rol oynar. Santral (visseral) obezite, diğer obezite formlarına göre, OSAS ile daha sık ilişkilidir. Periferik dokulardan ziyade, karın ve boyun bölgesine yağ birikiminin büyük önemi vardır. OSAS'ı olan hastaların boyunları daha kalındır. Boyun çevresi ölçümü  $VKİ$  ve diğer obezite indekslerine göre apne indeksiyle daha iyi korelasyon gösterir. Bu gözlem birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Boyun çevresi ölçümünün artması OSAS'lı hastaların en önemli fiziksel özelliği olarak kabul edilmektedir (Soylu, 2010).

#### **2.6.4. Obezite ve kanser**

Adipoz doku sadece yağ depolayan adipositlerin oluşturduğu bir depo olmayıp aynı zamanda salgıladığı hormonlar ile çok sayıda fizyolojik süreci etkileyen aktif bir dokudur. Obez bireylerde kanser sıklığının fazla görülmesi ya da bir diğer deyişle zayıf bireylerin obez bireylere göre kansere daha az yakalandığının belirlenmesi obezite ve kanser arasında bir ilişki olduğunu akla getirmektedir. Yapılan moleküler çalışmalar obezite oluşumunda rol oynayan adipoz doku hormonları ve adipokinlerin çoğu zaman hücre içi sinyal yollarını doğrudan ya da aracı moleküller ile etkileyebildiğini göstermiştir. Etkilenen sinyal yolları ise hücre döngüsünü düzenleyen onkogen ya da tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini düzenlemektedir. Ayrıca birçok araştırmada obezitenin erkeklerde özefagus, kolon, böbrek, tiroid, karaciğer ve prostat kanseri, kadınlarda endometrium, özefagus, böbrek, over, safra kesesi, postmenapozal meme, pankreas ve tiroid kanseri ile ilişkili olduğu saptanmış olup bu nedenle obeziteyi önlemeye yönelik çabalar arttığı takdirde, kilo kontrolünün sağlanması ile kanser sıklığı da azalacağı iddia edilmektedir. Ayrıca birçok insanın kilo verme konusundaki başarısızlığının sebepleri de daha ciddi tartışılmış olacaktır (Aladağ vd., 2012; Arslan vd., 2013)

### 2.6.5. Obezite ve cilt hastalıkları

Obezite, deri fizyolojisini, derinin bariyer fonksiyonunu, sebum (yağ bezlerinin meydana getirdiği salgı) üretimini, ter bezi fonksiyonunu, lenfatikleri, kollajen yapısını, yara iyileşmesini, subkutan yağ dokusu yapısını etkiler. Obezite birçok sisteme olduğu gibi deri üzerinde de olumsuz etkileri olabilen önemli bir halk sağlığı problemidir. Obezite ile ilişkili dermatozların önlenmesi bakımından kişilerin aşırı kilo alımından sakınması önerilmelidir. Obez hastalarda izlenen deri bulguları başka bir sistemik hastalığın göstergesi olabileceği gibi obezite ile direkt ilişkili de olabilir. Hastaların kilo verme açısından cesaretlendirilmesi bu dermatozların tedavisinde yarar sağlayabilir (Açıkgöz vd., 2013).

Obez bireylerin derilerinde kontrol gruplarına oranla daha yüksek oranda transepidermal (deriden su buharlaşması) su kaybının olduğu, morbid obezlerin daha kuru deriye sahip oldukları ve deri bariyer tamirinin bozuk olduğu bildirilmiştir. Obez hastalarda androjen, insülin, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü seviyeleri sıklıkla yüksektir ve bu faktörlerin sebase bezleri aktive ettikleri ve akneyi şiddetlendirdikleri gösterilmiştir. Obezite lenfatik akımı engelleyerek subkutan yağ dokusunda proteinden zengin bir lenfatik sıvı birikimine neden olur. Lenfödem dokuda dilatasyona ve doku oksijenasyonunda azalmaya, ileri dönemlerde azalmış oksijen basıncı ile kronik inflamasyon ve fibroze neden olur. Hayvan çalışmalarında obezitenin kollajen yapı ve fonksiyonlarını değiştirerek yara iyileşmesini bozduğu gösterilmiştir. Obezlerde gelişen leptin direnci bozulmuş yara iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Obezite mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna neden olarak mikroanjiyopati ve hipertansiyon oluşumuna katkı sağlamaktadır (Bahçetepe vd., 2014; Yosipovitch vd., 2007).

### 2.6.6. Obezite ve polikistik over sendromu

Obezitede doğurganlık negatif şekilde etkilenebilir. Kadınlarda obezitenin erken dönemde ortaya çıkması mens düzensizliklerine, kronik oligo-anovülasyona ve erişkin yaşta infertiliteye yol açar. Anovulasyon ve polikistik over olan kadınlarda obezite sıklığı % 35-60 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda obezite düşük riskini arttırabilir ve vücut kütle indeksi 30 kg / m<sup>2</sup>'yi aştığında yardımcı üreme teknolojileri ile elde edilen gebeliğin sonuçlarını çok olumsuz etkiler. Bu birliktelikte bahsedilen temel faktörler insülin fazlalığı ve insülin direnci olabilir. Artmış insülin seviyeleri de over stromasında androjen üretiminin teşvik edilmesiyle ilişkilidir. Obezitenin bu istenmeyen etkileri polikistik over sendromunda özgün olarak belirgindir. Obezitenin bu istenmeyen etkileri polikistik over sendromunda daha da belirgindir. PCOS'lu kadınların % 35-60'ı obezdir ve VKİ normal PCOS'lu kadınlarda da abdominal obezite daha

fazladır. Hiperandrojenemi ve insülin rezistansı genellikle bu tip obezite ile bağlantılıdır. PCOS'lu kadınlarda insülin direnci, oligo amenore, hiperandrojenemi, diyabet ve infertilite sık görülen metabolik komplikasyonlardır. Erkeklerde obeziteye düşük testosteron düzeyleri eşlik eder. Masif şekilde obez olan bireylerde, ağır hipotestosteronemiye eşlik eden spermatogenez azalması infertiliteyi destekleyebilir. Ek olarak, ereksiyon işlev bozukluğunun sıklığı vücut kütle indeksi artışıyla birlikte yükselmektedir (Pasquali vd., 2008; Boyar, 2013; Mert ve Adaş, 2014).

#### **2.6.7. Obezite ve psiko-sosyal komplikasyonlar**

Obezite ve psikopatoloji ilişkisi çok araştırılmış olsa da bu konu yeterince anlaşılmış değildir. Şişmanlık, bireylerde psikolojik sorunlar yaratmaktadır. Özellikle genç bireyler dış görünüşlerindeki bozukluk nedeniyle utanç duymakta ve bunun sonucu kendilerini suçlama ve herkes tarafından gülünç bulundukları düşüncesine saplanmaktadır. Bu nedenle bireylerde çeşitli psikolojik bozukluklar oluşur ve bazı hallerde hastalarda nevrozis gelişir. Şişmanların birçoğunda da huzursuz uyumalar tespit edilmiştir. Ayrıca obezite ve psikopatoloji ilişkisini inceleyen araştırmalarda, obez bireylerde depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları özellikle posttravmatik stress bozukluğu, sigara bağımlılığı ve yeme bozukluklarının sık görüldüğü bildirilmiştir. Özdel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez kadınlarda psikopatolojinin, özellikle depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar obezite nedeniyle tedavi arayışında olan kadınlarda mutlaka psikiyatrik değerlendirmenin yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu bireylere psikiyatrik tedavi ve destek verilmesi obezite tedavisine de katkı sağlayacaktır (Taşkın, 2007; Özdel vd., 2011).

#### **2.6.8. Obezite ve sindirim sistemi hastalıkları**

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

büyüktür. Obezlerde subkutan yağ dokusundan ziyade visseral yağlardan mobilize olan serbest yağasitlerinin portal ven ile karaciğere taşınması, adipositlerden sitokinlerin salınması insülin direncini arttırmakta ve NAYKH gelişmektedir. Artan karın içi basıncının, hiatus hernisine (mide fıtığı) ve özafajial reflüye sebep olabilecek önemli bir faktör olabileceği düşünülse de zayıflamanın bu konudaki faydaları hakkında çelişkili raporlar vardır. Fazla kilo ile bu hastalıklar arasında ilişki kuran çalışmalar yanında, böyle bir etkileşimin ortaya konamadığı verilerde mevcuttur (Nazlıcan, 2008; Taşkın, 2007; Kalan ve Yeşil, 2010).

### **2.6.9. Obezite ve mekanik komplikasyonları**

Obezitenin kas iskelet sistemi sağlığı üzerine etkileri osteoartrit, lomber omurga ve yumuşak doku sorunlarını içeren geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Obezitenin kas iskelet sistemi üzerine olumsuz etkilerinde eklemlerde aşırı yüklenme yanında nöroendokrin anormal aktivite ve artmış proinflatuvar sitokinlerin de rolü olduğu önerilmektedir. İnsan iskeletinin yapısı her zaman fazla yük taşımaya uyum sağlamaz. Bunun sonucu olarak düztabanlık, diz ve kalça artrozları, sıkça görülmekte olup varisler ve varis yaraları kolayca gelişmektedir. Şişmanlarda karın ve bacak kaslarının, yağ ile kaplanması sonucu karında fıtık ve varis, bacaklarda selülit oluşur (Taşkın, 2007; Akkaya ve Akkaya, 2013).

Osteoartroz, özellikle yük taşıyıcı eklemlerde aşırı vücut ağırlığına bağlı travmayla gelişip sık olarak diz ekleminde görülür. Diğer yandan ağırlık taşımayan eklemlerde de osteoartrit sıklığı artmıştır. Bel ağrısı ve karpal tünel sendromu, obez kimselerde daha sık görülmektedir. İskelet sistemi gözden geçirilirken, obezitenin osteoporoz riskini azalttığı, kemik mineral yoğunluğu, kemik gücü ve kemik kitlesi üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar olduğunu belirtmek gerekir. Topuk dikenini gelişmesinde de fazla kiloların olumsuz etkisi vardır. Pürin sisteminin bir hastalığı olup, ürik asit artritiyle kendini gösteren gut hastalığında obezitede sık görülmektedir (Nazlıcan, 2008).

### **2.6.10. Obezite ve D vitamini eksikliği**

Vücut kitle indeksi ile 25-Hidroksivitamin D arasında ters kolerasyon vardır. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için kilolu kişilerde artan yağ dokusu ile orantılı olarak depolama oranı da artar. Böylelikle dolaşımdaki miktarı azalır. Fazla miktarda sentezlenen D vitamininin toksik etkisi yoktur. Nedeni ise güneş ışığına maruz kalındığında Ultraviole B ışınları öncül molekül olan preD vitaminini, D vitaminine dönüştürdüğü gibi vücuttaki D vitaminini inaktif metabolitlere çevirir. Bu durum neden fazla güneşlenmenin D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklanmıştır (Güleken, 2012).

Aktif D vitamini ve metabolitleri yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınımını artırır. Yağ hücresi içine kalsiyum geçişini artırarak lipogenezi uyarıp lipolizi ise azaltır. 5-12 yaş arası çocuklar üzerine yapılan 3 yıllık bir araştırmada VKİ, cilt kalınlığı ve bel çevresi parametreleri kullanılarak, başlangıç D vitamini düzeyi düşük olanlarda ilerleyen yıllarda yağ dokusunda artış olduğu saptanmıştır. Erişkinlerde ve fazla tartılı çocuklarda yapılan birçok çalışmada şişmanlık düşük serum 25-Hidroksivitamin D ve yüksek Parathormon düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Lipogenez ve lipoliz dengesinin obezite ve metabolik sendrom gibi metabolik durumlarda ne kadar önemli olduğu göz önüne alınırsa, kalsiyum dengesini düzenleyen hormonların bu alanda kritik rolü olduğu söylenebilir. Kalsiyumdan zengin diyetle beslenme, eksojen obezite gelişimini yavaşlatabilir. Nitekim insanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, D vitamini alımı ve kalsiyumdan zengin diyetle kilo alımının durduğu gösterilmiştir. D vitamini eksikliğine bağlı yükselen parathormon da obezite riskini artıran başka bir nedendir. PTH, 1- $\alpha$ -hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25-Dihidroksivitamin D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) sentezini ve hücre içine  $\text{Ca}^{++}$  girişini artırması yanı sıra kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu da baskılar D vitamini eksikliği ve obezite tüm toplumlarda sıklıkla görülmektedir. Yapılmış olan birçok çalışmada obezlerde D vitamini düzeyinin düşük olarak belirlenmesi ve D vitamininin eksikliği sıklığının obezlerde normal popülasyona göre fazla bulunması arasında önemli bir ilişkinin olduğunu belirtilmektedir. Obezite ile D vitamini arasında hangisinin hangisine neden olduğu konusu netleştirilememiştir. D vitamini yağda eriyen bir molekül olduğu için obez bireylerde yağ dokusunda tutularak dolaşımdan çekilebilmekte ve vücutta yeterli miktarda bulunmasına rağmen kullanılamamakta ve serum düzeyi düşük olarak belirlenebilmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı PTH yükselmesi obeziteyi artırıcı nedenlerden biridir. PTH, 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi aktive ederek 1,25-Dihidroksivitamin D<sub>3</sub> ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) sentezini ve hücre içerisine kalsiyum girişini artırması ile kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu da baskılamaktadır (Tosunbayraktar, 2013).

Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve VDR (Vitamin D reseptörü) bulundurlar. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Obezite de artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir. Eşit olarak güneş ışığı ile karşılaşmaya bırakılan obez bireyler, obez olmayan bireylerin yarısı kadar D vitamini üretebilmektedir. Obezlerde serum 25-Hidroksivitamin D düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun D vitamini sekresyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu bildirilmiştir. Diğer yandan düşük D vitamini düzeyinin kaslarda oluşturacağı hipotonisite ve bunun yaratacağı hipoaktif yaşam da obeziteye katkıda bulunan bir faktör olabilir (Sağlık, 2013).

Gürsoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastaların kontrollere oranla düşük 25 hidroksivitamin D<sub>3</sub> düzeylerine sahip olduklarını gösterdi. 25 Hidroksivitamin D<sub>3</sub> seviyelerine sahip olan diyabetik hastalar daha yüksek glukoz, trigliserid, kan basıncı, insülin rezistansı, C-reaktif protein (CRP) seviyelerine sahip ve daha obezdiler, fakat farklı homosistein düzeylerine sahip olmadıkları iddia edilmiştir (Gürsoy vd., 2013).

## **2.7. D Vitamininin Tanımı**

Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir. İnsan sağlığı ile D vitamini arasındaki ilişki, 1900'lü yılların başlarında raşitizm tedavisinde D vitamininin etkili olduğunun gözlenmesi ile kurulmuştur. D vitamini kemik, barsak, böbrek, paratiroid bezleri üzerine gösterdiği fizyolojik etkileriyle kalsiyum, fosfor metabolizmasını düzenleyen hormon yapıda bir vitamindir. D vitamini, yağda eriyen, sekosteroid yani hormon olup, kalsiyum ve fosfatın barsaklardan emilimini artırarak ve osteoidin olgunlaşmasını ve mineralizasyonunu uyararak kemik yapımında rol alır. Vitamin D'nin temel görevi çocuklarda büyüyen kemik dokusunun, erişkinlerde ise kemik yeniden yapımı ile mineralizasyonu için gerekli kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu idame ettirmektir sağlamaktır (Altan, 2009; Akpınar ve İçağasıoğlu, 2012; Işık, 2013; Çizmeci, 2013; Özkan ve Döneray, 2011).

## **2.8. D Vitamini Kaynakları**

D vitaminin birincil kaynağı güneşten alınan UVB ışınlarıyla ciltte üretilir. D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilir. Ayrıca çok az sayıda yiyecekte bulunmaktadır. Diyetle, bitkilerde bulunan D<sub>2</sub> vitamini, hayvan dokularında bulunan vitamin D<sub>3</sub> şeklinde alınabilmektedir. Diyetle D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır. Besinlerin D vitamini içeriklerine baktığımızda 1 adet pişmiş somonda (105 gr) 360 IU, sardunya balığında (52,5 gr) 250 IU, 1 yumurtada 20 IU D vitamini bulunmaktadır. D vitamini eksikliğinin en önemli sebebi yetersiz güneş ışığıdır (Sağmen, 2013; Öngen vd., 2008).

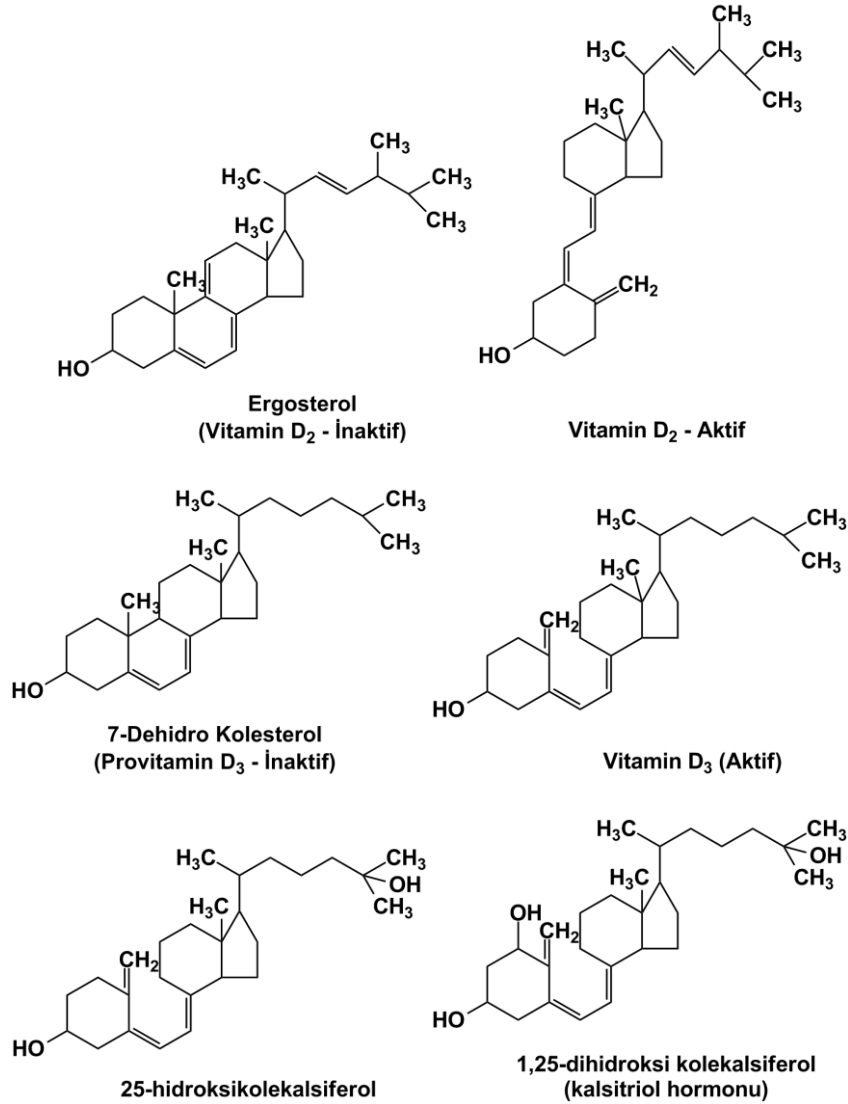
## **2.9. D Vitaminin Yapısal Özellikleri Ve Sentezi**

D vitamini; besinlerde az miktarda bulunan, omurgalılarda deride UVB ışınlarıyla sentez edilebilen, yağda çözünen bir vitamindir. Anti-raşitik steroller olarak da adlandırılan D vitamini, kolesterole yapıca benzerlik gösterir. D vitamininin deride sentezlenen D<sub>3</sub> vitamini ve besinlerle alınan D<sub>2</sub> vitamini olmak üzere iki kaynağı vardır. Endojen olarak kolesterol

sentezinde ara metabolit olan 7-Dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7-Dehidrokolesterolden güneş ışığının etkisi maruziyeti ile dermis ve epidermisde vitamin D<sub>3</sub> oluşmaktadır. Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D<sub>3</sub> inaktif ürünlerine çevrilmektedir. Diyetle alınan vitamin D<sub>2</sub> ve vitamin D<sub>3</sub> şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyona taşınmaktadır. Emilen vitamin D<sub>2</sub> ve vitamin D<sub>3</sub> spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D<sub>2</sub> veya vitamin D<sub>3</sub> yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır. Ancak hiçbir besin maddesi günlük D vitamini karşılayacak kadar D vitamini içermez. Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 IU / L D vitamini içerir. Normal şartlarda insan vücudunda bulunan D vitamininin % 90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki eder. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilir. 7-Dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar. Güneşlenmeye bağlı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm<sup>2</sup> başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Deriden vitamin D<sub>3</sub> sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle vitamin D<sub>3</sub> sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin provitamin D<sub>3</sub>'le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (Taşoğlu, 2012; Öngen vd., 2008; Akyıldızlar, 2014; Yıldız, 2010).

## 2.10. D Vitamininin Metabolizması

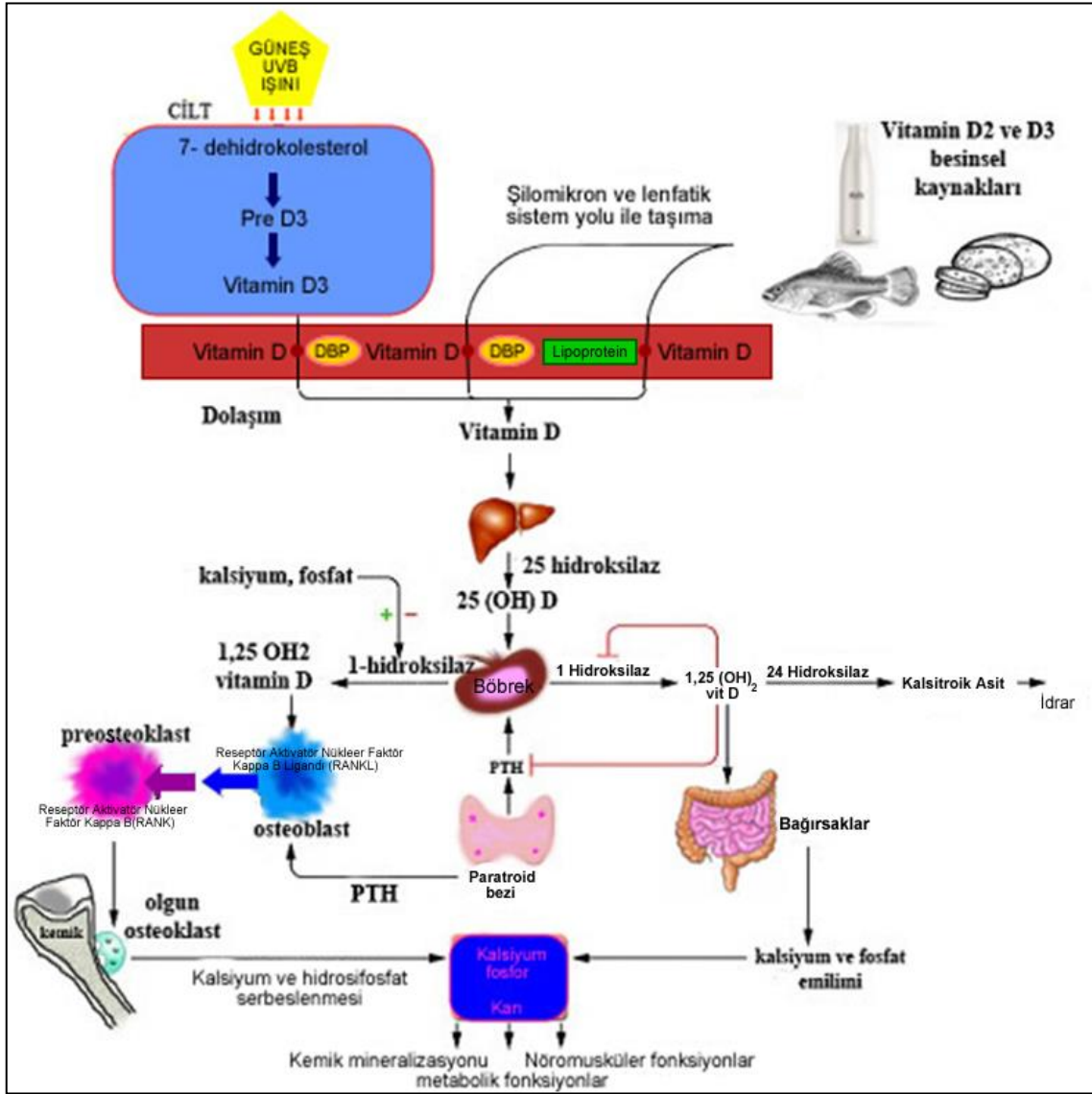
Vücudumuzda sentezlenebilen ve besinlerle dışarıdan da alınabilen vitamin D<sub>3</sub>'ün uzun yıllardır yapılan araştırmalar sonucunda etkileri büyük ölçüde belirlenmiş ve hormonal mekanizma ile oluştuğu gösterilmiştir. İşte bu nedenle aslında D vitamininin isminin değişmesi ve bir hormon olarak kabul edilmesi gerektiğine dair de görüşler mevcuttur. D vitamini vücutta iki temel şekilde bulunmaktadır. Bunlar Vitamin D<sub>3</sub> ve Vitamin D<sub>2</sub> dir (Sağlık, 2013)( Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** D vitamini ve çeşitleri (Yöntem, 2011).

D vitamini, deride provitamin olarak sentezlendikten veya diyet ile dışarıdan alındıktan sonra D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein; DBP) olan  $\alpha$ -1 globuline bağlanarak karaciğere taşınır. DBP, D vitamininin bütün şekillerini bağlar. Serbest formda bulunan miktarı % 1-3 iken DBP bağlı miktarı % 97-99 oranındadır. Karaciğere gelen D vitamininde ilk hidroksillenme, 25-hidroksilaz enzimi aracılığı ile mitokondri ve mikrozomlarda 25. pozisyonda gerçekleşir. Besinin dışarıdan hazır alınıp alınmamasına bağlı olarak, 25-Hidroksivitamin D<sub>2</sub> veya 25-Hidroksivitamin D<sub>3</sub> oluşur. Deride üretilen ve dışarıdan alınan D vitamini, sitokrom p<sub>450</sub> ve 25-hidroksilaz enzimi aracılığı ile 25-Hidroksivitamin D'ye dönüşür. Bu madde 'kalsidiol' olarak adlandırılmaktadır. Kalsidiol, DBP'ye bağlanarak dolaşım yolu ile böbreğe gelir. Böbrekte proksimal tübül hücrelerinin mitokondrileri, 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi içeriği bakımından

zengindir. Kalsidiol, böbrekte 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi ile 1. pozisyonda tekrar hidroksillenerek 1,25-Dihidroksivitamin D<sub>3</sub> veya 1,25-Dihidroksivitamin D<sub>2</sub> dönüşür ve oluşan madde kalsitriol adını alır. Ayrıca meme dokusu, prostat, meme, kolon ve makrofajlarda da 25-Dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'ün 1,25-Dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'e dönüşebildiği belirtilmiştir. 25-hidroksilaz ve 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimlerinin reaksiyonu gerçekleştirmesi için sitokrom p<sub>450</sub>, NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) ve moleküler oksijen varlığına ihtiyaç vardır. Ayrıca bu reaksiyonda gerekli parametrelerden biri ise magnezyumdur. Magnezyum, hem 25-hidroksilaz, hem de 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimlerinin aktivasyonu için gereklidir. Magnezyum, aynı zamanda parathormon salgısı ve etkisi için gerekli olan cAMP (Siklik adenosin monofosfat) oluşumu sırasında, adenilat siklaz aktivitesinin artmasını sağlamaktadır. D vitamini oluşumu sırasındaki hız sınırlayıcı basamak, 1- $\alpha$  hidroksilaz enziminin hidroksilasyon reaksiyonudur (Güleken, 2012; Sağlık, 2013) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. D Vitamini metabolizması ve organizmaya etkileri (Yıldız, 2010).

Vitamin D<sub>3</sub> önce karaciğerde 25-Hidroksivitamin D şekline ve sonra da böbreklerde 1,25-Dihidroksivitamin D'ye hidroksillenmektedir. Bu son oluşan ürün D vitamininin aktif metabolitidir ve barsaktan kalsiyum emilimini artırır. Aktif form olan 1,25-Dihidroksivitamin D esas olarak böbrek tübül hücrelerinin mitokondrisinde sentezlenirken az miktarda da plasentada, memede dokusu, granümatöz dokular ile kemikte de sentezlenmektedir. 1,25-Dihidroksivitamin D yeterli düzeye eriştiğinde, yeni oluşan 1,25-Dihidroksivitamin D böbreklerde 24,25-Dihidroksivitamin D'ye dönüştürülerek metabolize edilir. D vitamini karaciğerde depo edilmekte ve yapımı negatif geri bildirim mekanizması ile kontrol edilmektedir. 1,25-Dihidroksivitamin D eksikliğinde etkisiz halde bulunan ve arttığında

tetiklenen sitokrom P<sub>450</sub> enzimleri ve 24 hidroksilaz enzimi ile metabolize edilir. Dolaşımda uzun süre 1,25-Dihidroksivitamin D bulunduğunda metabolize eden enzimlerin aktivitesi artar ve gelişen hipokalsemi sonucu PTH yükselir. D vitamini ve metabolitleri albümine yapısal olarak benzeyen ve 25-Hidroksivitamin D, 24,25-Dihidroksivitamin D ve 1,25-Dihidroksivitamin D'ye karşı yüksek ilgi gösteren D vitamini bağlayıcı protein ile dolaşımda taşınırlar. Aktif metabolit olan 1,25-Dihidroksivitamin D hücre içine girer ve VDR bağlanır. Bu bileşim retinoid reseptörleri ile heterodimer şeklindedir ve kalsiyum bağlayıcı protein, osteokalsin veya 24 hidroksilaz gibi D vitaminine duyarlı gen ve elementlere bağlanır. Bunu transkripsiyon ve translasyon sonucu osteokalsin veya kalsiyum bağlayıcı protein gibi proteinlerin yapımı izler. 1,25-Dihidroksivitamin D'nin klasik etkisi barsak hücrelerinden kalsiyumun aktif emilimidir. Kalsiyum hücre zarı proteinlerine bağlanarak hücre içine girer. Barsak hücreleri içinde 1,25-Dihidroksivitamin D, VDR'ye bağlanarak kalsiyum bağlayıcı proteini yapıp böylece hücre içine 1,25-Dihidroksivitamin D'nin aktif geçişi sağlanır. Kalsiyumun hücre dışı sıvılardan hücre içine geçişi adenosin trifosfat (ATP) bağımlı mekanizmalarla (aktif geçiş) olurken, hücreler arası geçişi pasif yolla olur. En fazla kalsiyum emilimi D vitaminine bağımlı aktif geçiş ile olur. D vitamininden bağımsız olan pasif geçiş ise kalsiyum alımıyla orantılı gelişen kalsiyum yoğunluğundaki farklılığa bağlıdır. 1,25-Dihidroksivitamin D klasik etkisini hedef organları olan kemik, böbrek ve barsakta bu organlardan kana kalsiyum geçişini uyarak göstermektedir. 1,25-Dihidroksivitamin D üretimi PTH yapımını uyarmaktadır ve PTH üzerine doğrudan veya kalsiyum aracılı PTH azalması yolu ile negatif geri bildirim etkisi vardır. D vitamini temelde karaciğerde olmak üzere yağ dokusunda da depo edilmektedir ve bu bölgelerde doygun miktara eriştiğinde 25-Hidroksivitamin D şekliyle zehirleyici etkileri ortaya çıkabilir. Sonuç olarak D vitamini karaciğer, böbrek ve bazı dokularda aktifleşerek kalsiyum, fosfor, kemik metabolizmasında aktif etki ederken kemik iliği, iskelet kası, kalp, immün sistem gibi birçok sistemi de etkilemektedir (Sağlık, 2013).

### **2.11. D Vitamininin Fonksiyonları**

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

- a) Bağırsaklarda 1,25-Dihidroksivitamin D vitamininin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.
- b) 1,25-Dihidroksivitamin D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjiktir yani matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25-Dihidroksivitamin D reseptörü

bulunur. Hem PTH hem de 1,25-Dihidroksivitamin D osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

c) 1,25-Dihidroksivitamin D'nin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (Yeşilbaş, 2013; Göçtürk, 2013).

Kalsitriol, ileumdan P emilimini artırmaktadır. Fosfatın bağırsak epitelinden geçişi D vitamini ile hızlandırılmaktadır. D vitamini olmadığında diyetten kalsiyumun % 10-15'i, fosforun % 60'ı emilebilmektedir. Vitamin D reseptör aktivasyonu olduğunda ise kalsiyum emilimi % 30-40, fosfor emilimi ise % 80 oranında artmaktadır (Tosunbayraktar, 2013).

Kalsitriol, böbrekten kalsiyum kaybını azaltırken kemik rezorbsiyonunu ise artırmaktadır. Düşük D vitaminide kemik kalsifikasyonunu sağlamaktadır. Vitamin D'nin en dramatik fizyolojik etkisi intestinal Ca transportunu ve absorpsiyonunu sağlamaktır. Vitamin D reseptörünün, 1,25-Dihidroksivitamin D<sub>3</sub> ile buluşması sonrasında, kalsiyum absorpsiyonu % 30-40 ve fosfor absorpsiyonu % 80 artar (Tosunbayraktar, 2013; Sözen, 2011).

1,25-Dihidroksivitamin D, paratiroid bezlerinden PTH sentezini ve salınımını azaltmaktadır. Ayrıca 1,25-Dihidroksivitamin D, 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezis üzerine odaklanmaktadır (Tosunbayraktar, 2013).

1,25-Dihidroksivitamin D, iyi bir immunomodülatördür. Monosit ve makrofajlar Mycobacterium tuberculosis veya bakteri lipopolisakkaridleri ile karşılaştıklarında Toll-like receptor 2/1 (TLR2/1) reseptörleri aktive olmaktadır. Böylece Vitamin D reseptör geni ve 1-alfa hidroksilaz up-regüle olmaktadır. Serum 25-Hidroksik vitamin D düzeyi 30 ng / ml olduğunda 1,25-Dihidroksivitamin D yapımı artmaktadır. 1,25-Dihidroksivitamin D nükleusa giderek kateksin proteinini salınımını arttırmakta, kateksin ise T lenfositleri aktifleyerek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktifleyerek Ig sentezini artırmaktadır. D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. D vitamini T hücre aktivitesi ve antijen sunucu hücreler (APCs) yoluyla direkt etki eder. T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar. D vitamini, T hücre aktivitesinde önemli rolü olan T hücre antijen reseptörünü düzenler. Bunların çoğunu da VDR ve Vitamin D bağlayıcı protein aracılığı ile yapar. Aktif D vitamini; epiteloid, myeloid seri hücreleri, naturel killer hücreleri ve solunum yolunun epitelyal

hücrelerinden antimikrobiyal peptit-katolisidin sentezini uyarır. Epidermiste bir enfeksiyon olduğunda keratinositlerde Toll-Like Reseptör (TLR) uyarılır ve katelisidin eksprese olur. Böylece D vitamini ve doğal immün sistem etkileşimi ile organizma çevresel patojenlere karşı bir ölçüde korunmuş olmaktadır (Tosunbayraktar, 2013; Yıldırım, 2013).

1,25-Dihidroksivitamin D, insülin yapımını da arttırmaktadır. 2001 de yapılan bir araştırmaya göre, D vitamini takviyesi ile Tip 1 diyabet frekansının azalması arasında ilişkinin olduğu iddia edilmiştir. Yaşamının ilk yılında rikets şüphesi olanlarda olmayanlara göre diyabet 3 kat daha fazladır (Hyppönen vd., 2001). Vaka-kontrollü bir meta analiz çalışmasında Tip 1 diyabet riski D vitamini takviyesi alan bebeklerle almayan bebekler karşılaştırıldığında % 29 oranında azaldığı gösterilmiştir. Kuzeyde ve daha yüksek enlemlerde yaşayanlarda D vitamini eksikliğine paralel olarak Tip 1 diyabet insidansının yüksek olduğu bulunmuştur. Tip 2 diyabet’de ise pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma ve dolayısı ile insülin direnci ve sistemik enflamasyon sık görülür. D vitaminin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine etkisi doğrudan ve dolaylı olarak gerçekleşmektedir. Doğrudan etkiye en önemli kanıtlardan birisi; beta hücrelerinde VDR geni ve 1- $\alpha$  hidrosilaz geni eksprese olmasıdır. Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini durumu ile Tip 2 diyabet prevalansı arasında nispeten tutarlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. D vitamini ve kalsiyum takviyesinin, Tip 2 diyabet riskinin yüksek olduğu toplumlarda diyabeti önlemede rolü olabileceği bildirilmiştir (Tosunbayraktar, 2013; Yıldırım, 2013).

1,25-Dihidroksivitamin D, renin sentezini azaltıp miyokardial kontraktiletiyi arttırdığı iddia edilmektedir. Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini göstermektedir. Kardiyovasküler etkilerinden vasküler müsküler kontraksiyon fonksiyonlarını arttırdığı ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırdığı gösterilmiştir. Serum D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında % 53 daha fazla geliştiği bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarıyla D vitamin yapımına etkisinin olduğunu düşündürmektedir (Yeşilbaş, 2013; Tosunbayraktar, 2013).

## **2.12. D Vitamini Eksikliği**

İnsanlarda D vitamini eksiklik, yetersizlik ya da zehirlenme tanımlamaları için dolaşımdaki 25-Hidroksivitamin D düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. D vitamininin dolaşımdaki en önemli şekli ve aynı zamanda vücuttaki D vitamini durumu için en iyi gösterge 25-

Hidroksivitamin D olup, yarılanma ömrü yaklaşık 2 haftadır. Serum 25-Hidroksivitamin D miktarı; D vitamini alımı, güneş ışığı maruziyeti, deniz seviyesinden yükseklik, deri pigmentasyon yoğunluğundan önemli ölçüde etkilenirken, 1,25-Dihidroksivitamin D ise etkilenmez. 25-Hidroksivitamin düzeyi D vitamini alımı ve endojen yapımını da göstermektedir. Biyolojik aktif formu olan 1,25-Dihidroksi D vitamini, 4-6 saat yarılanma ömrü nedeniyle ideal ölçüme uygun değildir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada aktif şekil olan 1,25-Dihidroksivitamin D verilmesiyle 25-Hidroksivitamin D üretiminin baskılandığı gösterilmiştir D vitamini eksikliği olanlarda 25-Hidroksivitamin D düzeyi düşmekte, fakat 1,25-Dihidroksivitamin D değişmemekte, hatta bazen artmaktadır. Gebelik ve emzicilik dönemindeki kadınlar, kronik böbrek hastalığı olanlar, emilim bozukluğu olanlar, D vitamini metabolizmasını etkileyecek ilaçları kullanan kişiler, VKİ > 30 kg / m<sup>2</sup> olanlar kapalı mekanlarda çalışan kişiler, koyu ten rengine sahip kişiler ve kuzey bölgelerde yaşayan kişiler D vitamini eksikliği bakımından risk altındadır (Bell vd., 1984; Tosunbayraktar, 2013; Sağlık, 2013).

D vitaminin yeterliliği için kabul edilmiş ortak bir serum 25-Hidroksivitamin D değeri yoktur. Bazı araştırmacılar serum 25-Hidroksivitamin D'nin 50 nmol / L (20 ng / ml)'den daha yüksek olması konusunda aynı fikirde olurken bazıları da serum 25-Hidroksivitamin D'nin 75 nmol / L (30.04 ng / ml) ya da 100 nmol / L (40.06 ng / ml)'den daha fazla olmasını önermektedirler. "The Endocrine Society's Clinical Practice Guideline on Vitamin D" (CPG)'da 50 nmol / L 25-Hidroksivitamin D altındaki düzeyleri D vitamini yetersizliği, 52.5-72.5 nmol / L yeterli olmayan 75-250 nmol / L yeterli olduğunu göstermektedir (Yıldırım, 2013; McKenna ve Murray, 2013) (Çizelge 2.6).

**Çizelge 2.6.** Serum D vitamini eksiklik ve yetersizlik sınırları (McKenna ve Murray, 2013).

| D Vitamini Düzeyi  | Yetersizlik Tablosu     |
|--------------------|-------------------------|
| 50 nmol / L        | D vitamini eksikliği    |
| 52.5-72.5 nmol / L | D vitamini yetersizliği |
| 75-250 nmol / L    | D vitamini yeterliliği  |

### 2.13. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri

İnsanlar için D vitamininin en önemli kaynağı güneşten gelen UVB ışınlarıdır. Dolayısıyla bu ışınların cilde girişine mani olan her türlü faktör D vitamini eksikliğine sebep olabilir. Son yıllarda UV radyasyonunun çeşitli cilt kanserlerine sebep olduğu yönünde yapılan bilimsel yayınlar ve bu etkiden korunmak amacıyla, yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin kullanılmasının teşvik edilmesi, söz konusu durumun önemli bir sebebidir. Ten rengi koyu olan bireylerde ciltte fazla miktarlarda bulunan melanin de UVB radyasyon için önemli bir absorbandır ve bu nedenle Afro-Amerikalılarda (Siyah Amerikalı) ve esmer tenli kişilerde D vitamini sentezi açık tenli kişilere göre önemli oranlarda düşüktür. Yüksek enlemlerde, erken sabah ve öğleden sonra saatlerinde ve kış mevsiminde güneş ışınlarının dünyaya ulaştığı acı olan Zenith açısının daha büyük olması ve ışınların daha fazla mesafe kat etmesi nedeniyle atmosferi geçip cilt yüzeyine ulaşan UVB fotonlarının miktarı azalır. Bu nedenle kuzey ve güney yarım kürede özellikle 33. enlemin sırasıyla kuzey ve güneyinde kalan bölgelerde yaşayanlarda kış aylarında D vitamini sentezi hemen hiç gerçekleşmemektedir. Ayrıca bazı antiepileptikler, glukokortikoidler, Rifampin ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus / HIV) tedavisinde kullanılan bazı antiretroviral ajanlar da eksikliğe yol açabilir (Taşoğlu, 2012; Sağlık, 2013).

### 2.14. Dünya’da Ve Türkiye’de D Vitamini Durumu

Dünya’da ki D vitamini durumu 6 bölgede yapılan çalışmalarda özetlenmiştir. Bu bölgeler; Avrupa, Orta Doğu, Afrika, Asya, Okyanusya, Kuzey-Güney Amerika’dır. Bölgelere göre % 90’dan daha fazla insanın 25-Hidroksivitamin D konsantrasyonu 50 nmol / L (20 ng / ml)’nin altındadır. En düşük D vitamini düzeyi Güney Asya ve Orta Doğu bölgelerinde olduğu iddia edilmiştir (Zittermann ve Gummert, 2010).

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

## **2.15. D Vitamini Eksikliğinin Klinik Sonuçları**

### **2.15.1. D Vitamini eksikliğinde artmış solunum yolu hastalıkları**

Vitamin D'nin immünmodülatör özelliği nedeniyle astım ve solunum sisteminin diğer hastalıklarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca D vitamini düşüklüğünün bronkodilatör cevabı azalttığı da bilinmektedir. İmmün sistem hücrelerine ek olarak solunum sistemi epitelyal hücrelerinin de aktif D vitamini sentezleyebildiği ve böylece yerel olarak immün sistemin güçlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Kas zayıflığı (özellikle diyafram ve interkostal kaslar) ve D vitamini yetersizliği ile solunum sekresyonlarının atılmasında güçlük yaşanmakta ve enfeksiyonun gelişmesine neden olmaktadır. Riketsli ve D vitamini eksikliği olan çocuklarda pnömoninin daha sık geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise vitamin D düşüklüğünün bronşiyal hiperaktivite, eozinofili ve serum IgE yüksekliği ile ilişkili olduğu bulunduğu iddia edilmiştir. Yüksek vitamin D düzeyinin astım atakları nedeniyle hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca vitamin D'nin üst solunum yolu enfeksiyonları, ağır pnömoni, respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve mevsimsel influenza risklerini de azalttığı belirtilmiştir (Sağlık, 2013; Yıldırım, 2013).

### **2.15.2. D Vitamini eksikliğinde enfeksiyon riski artışı**

D vitamininin anti mikrobiyal etkisi PAMPs (Pathogen associated molecular patterns) diye bilinen bakteriyel ürünlerin toll-like reseptörler tarafından tanınması ile başlar. Aktif D vitamini makrofaj içine alınarak bakteriler üzerinde direkt öldürücü etkisi olan defensin ve katelisin proteinlerinin üretimini artırır. D vitamininin çocuklarda solunum yolları enfeksiyonu riskini azalttığı iddia edilmiştir. Kış aylarında güneş ışınlarının azalması nedeniyle D vitamini konsantrasyonlarının düştüğünü, buna bağlı immün fonksiyonların azaldığını ve influenza enfeksiyonlarına duyarlılığının arttığı ileri sürülmektedir. Aktif D vitamini aktive T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktive B lenfositlerden immün globülinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun bölgede kontrol edilmesine katkıda bulunacağı konusunda çalışmalar vardır (Sağlık, 2013; Yıldırım, 2013).

### **2.15.3. D Vitamini eksikliğinde artmış insülin direnci ve diyabetes mellitus gelişimi**

Yapmış olduğumuz literatür taramaları sonucunda D vitamini yetersizliğinin glukoz tolerans bozukluğu için risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Tip 2 diyabetiklerde 25-Hidroksivitamin D düzeyi diyabetik olmayanlardan düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda

glukoz toleransı normal olan normal tartılı kişilerde de 25-Hidroksivitamin D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır ve 25-Hidroksivitamin D'nin düşük düzeylerinin geniş popülasyonlarda metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. DM açısından riskli hastalarda 25-Hidroksivitamin D düzeyi risk taşımayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. D vitamini yetersizliği diyabet için yüksek risk faktörü olan bozulmuş insülin salınımı ile ilişkilidir. D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği metabolik sendrom ve tip 2 diyabet için risk faktörüdür ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve  $\beta$  hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinin doğrudan etkisi olmasa da tip 2 diyabet, metabolik sendrom oluşumuna yardımcı olduğu belirlenmiştir. Yetişkinlerde yapılmış bir çalışma da 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki bulunmuş, D vitamini eksikliği pankreatik  $\beta$  hücre disfonksiyonuna insülin direncine yatkınlığa neden olduğu belirlenmiştir. D vitamini yetersizliği bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur. Kuzeyde ve daha yüksek enlemlerde yaşayanlarda D vitamini eksikliğine paralel olarak Tip 1 diyabet insidansının yüksek bulunduğu belirtilmiştir (Tosunbayraktar, 2013; Sağlık, 2013; Yıldırım, 2013).

#### **2.15.4. D Vitamini eksikliğinde artmış kanser riski**

Son yıllarda, D vitamini eksikliği durumlarında birçok kanser türüne karşı eğilimin arttığı yönünde görüşler ve yayınlar yapılmaya başlamıştır. D vitamini eksikliğinde, kemik ve kaslarda oluşan güçsüzlük, kansere bağlı halsizliği, düşme ile kırık riskini, dolayısıyla morbitideyi artırır ve mobilitayı kısıtlar. 175 ülkede yapılan başka çalışmalar, kanser riskinin coğrafik olarak kutuplara yakın yerlerde arttığı, güneş ışınlarının lenfoma, akciğer kanseri, over, beyin, mesane, prostat ve pankreas kanserine karşı koruyucu olduğunu ortaya çıkardığı iddia edilmiştir (Tekin vd., 2012).

Aktif D vitamini hem in vivo hem de in vitro olarak birçok malign hücre serisinde büyümeyi durdurur. Bu kanser hücre serileri arasında prostat, akciğer, pankreas, karaciğer, böbrek, miyeloma yer alır. D vitamini düzeyindeki 20 ng / ml'lik bir artışın rektal kanser riskinde % 59 ve kolon kanser riskinde % 22 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (Selimoğlu, 2012).

Aktif D vitamini, bazı ilaçların (Cisplatin, Gemcitabine) anti tümör etkilerini artırmaktadır. Glukokortikoidler ise aktif D vitamininin anti tümör etkilerini artırmaktadır. Anti tümör aktivite için ileri sürülen mekanizmalar arasında, D vitamininin anti proliferatif ve

apoptotik etkileri, hücre siklusunun durdurulması, p27'nin indüksiyonu, p73, p38, MAPK (mitogen activated protein kinase) ekspresyonu ve kaspazların yıkılması bulunur. Aktif D vitamininin aynı zamanda, güçlü anti 38 inflamatuvar ve anti-anjiogenik etkileri de vardır. Bu nedenle tümörün anjiogenezisini, invazyon ve metastazını engeller. Bu etkiler dikkate alındığında, vitamin D ve analogları, kemoprevantif ve anti tümör ajan olarak kabul edilmiştir. Aktif D vitamininin anti tümör etkilerin ortaya çıkması için yüksek dozda alınması gereklidir. Klinik veriler göstermektedir ki, D vitaminini yüksek dozlarda güvenle kullanmak mümkündür. Vitamin D reseptörü, steroid reseptör ailesi içerisinde yer almaktadır. Hem sitoplazmada hem de hücre çekirdeğinde bulunur. Ancak, hücre çekirdeğindeki sayısı göre daha fazladır. D vitamini, anti kanser etkilerini, bu reseptör aracılığıyla yürütür. Hastalığın evresi ilerledikçe, VDR düzeyleri azalır. VDR'nin polimorfizm göstermesi, kanser riskini de artırır. VDR'nin görevini eksiksiz yerine getirmesi, karsinogenezin engellenmesinde önemlidir (Tekin vd., 2012).

#### **2.15.5. D Vitamini eksikliğinin kemik gelişimi üzerinde etkisi**

Vitamin D, kemik mineralizasyon yetersizliğini önleyen, antitrombotik bir ajan olarak keşfedilmiş ve vitamin D uygulaması ile bozulmuş kemik mineralizasyonunun düzeldiği bilinmektedir. D vitamininin direkt olarak osteoblastik kemik yapımı ve mineralizasyonunu uyardığı öne sürülmüştür fakat günümüzde hala bunun direkt kanıtı yoktur. Aslında vitamin D'nin iskelet mineralizasyon sürecinde direkt rol oynamadığı, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini artırarak kemik gelişim ve mineralizasyonunu desteklediği gösterilmiştir. 1,25-Dihidroksivitamin D'nin osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını da uyarmaktadır. Bu durum normal kemik döngüsünü devam ettirmek dışında normokalsemiyi sağlayan mekanizmalardan biridir ve özellikle 1,25-Dihidroksivitamin D'nin suprafizyolojik düzeyleriyle ilişkilidir. Vitamin D<sub>3</sub>'ün metabolitleri kemik üzerinde direk etkilidir ve kırık iyileşmesi ve kemik metabolizmasında önemlidir. Erken iyileşme döneminde periosteal kallus kılıfının yapımı ile kallusun hacmi artırılarak kırığın gücü artırılır. Yüksek doz D vitamini kırık iyileşmesini artırır. Kansirkülasyonu, kolejen fiberlerin düzenlenmesi ve sentezi, osteoprogenitör hücrelerin diferansiyasyonu ve proliferasyonu ve matriksin kalsifikasyonunda pozitif etkiye sahiptir (Sağlık, 2013; Göçtürk, 2013).

D vitamini osteoporozlu kişilerde kırılma riskini azaltmaktadır. Günde 800 IU vitamin D<sub>3</sub> ve 1200 mg kalsiyum verilen 3270 Fransız yaşlı kadında yapılan bir çalışmada 3 yıl sonra kalça kırığı riskinde % 43, nonvertebral kırık riskinde % 32 azalma görüldüğü iddia edilirken ve günde 700 IU vitamin D<sub>3</sub> ve 500 mg kalsiyum alan 65 yaş üstü 389 erkek ve kadında yapılan

çalışmada ise vertebral kırık riskinde % 58 oranında azalma olduğu belirtilmiştir (Öngen, vd., 2008).

#### **2.15.6. D Vitamini eksikliğinin cilt üzerindeki etkileri**

Epidermis sadece D vitaminin sentezlendiği bir organ olmayıp aynı zamanda 1,25-Dihidroksivitamin D'ye dönüştürüldüğü tek organdır. Deride bulunan 24-hidroksilaz enzimi deride yapılan D vitamini ve metabolitlerini inaktif hale getirir. D vitamini, keratinositlerin diferansiyasyon ve proliferasyonu üzerinde etkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar, atopik dermatitli hastaların D vitamini alımlarının düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca D Vitamini analogları, in vitro ortamda IgE üretimini ve IgE bağımlı kutanöz reaksiyonları suprese etmektedir. D vitamininin bu immünomodulator etkisi, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde ve bu hastalıklardan korunmada etkili olabileceğini akla getirmektedir. Güneş ışığı vitamin D<sub>3</sub> üretir ve aktivasyondan sonra melanositleri melanin üretimi için stimüle eder. Artan melanin aşırı vitamin D<sub>3</sub> üretimini kontrol etmek için UVB'yi absorbe eder. Kuzeyde yaşayanlar daha çok vitamin D<sub>3</sub> üretmek için UVB'yi daha çok absorbe ederken, tropikal bölgede yaşayanlarda ise güneş hasarından korunmak için daha az UVB absorbe edilir Vitamin D, dermatolojik hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Vitamin D'nin dermatolojik tedavilerde kullanılan takalsitol, kalsipotriol ve maksakalsitol olmak üzere 3 analogu bulunmaktadır (Sağlık, 2013; Yıldırım, 2013).

#### **2.15.7. D Vitamini eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri**

VDR kalp kası hücresinde mevcuttur ve 1,25-Dihidroksivitamin D'nin ventriküler pompalama fonksiyonunda rolü olabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda plazma 25-Hidroksivitamin D düzeyi düşüktür. Epidemiyolojik çalışmalarla, plazma 25-Hidroksivitamin D ile Akut Myokart İnfarktüsu (AMİ)'nin görülmesi arasında ters bir ilişki olduğu ve koroner kalp hastalığı riskinin VDR polimorfizmle bağlantısı gösterilmiştir (Yıldırım, 2013). D vitamini düzeyi ile kan basıncı arasında ilişki bulunmasından çok daha önceleri, 25-Dihidroksivitamin D'nin renin gen ekspresyonunu baskıladığı saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin hipertansiyon riskini artırdığı bilinmektedir, dolayısıyla D vitamini desteği kalp damar sistemi üzerinde yararlı olabilir. Bu verilerden yola çıkılarak D vitamini analoglarının yeni antihipertansif ajanlar olarak kullanımıyla ilgili yapılan uzun dönemli çalışmalar bu konuda yeni bir alan oluşturduğu ayrıca D vitamin eksikliği koroner kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsu, kalp yetersizliği, inme ve total mortalite ile de önemli derecede ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (Sağlık, 2013).

#### **2.15.8. D Vitamini eksikliğin immün sistem üzerindeki etkileri**

D vitamini lenfosit proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca dendritik hücrelerin diferansiyasyonunu ve yaşamını inhibe etmektedir. Böylece IL-12’de azalmaya ve IL-10 düzeyinde artışa neden olmaktadır (Tezcan, 2012). Bu nedenle başta Multipl Skleroz (MS) olmak üzere immün sisteme ait birçok hastalığın ortaya çıkmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (Sağlık, 2013).

#### **2.15.9. D Vitamini eksikliğin gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri**

Selimoğlu’nun yaptığı bir çalışmada aktif D vitamini, İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) patogeneğinde önemli olan IL-12 ve IFN- $\gamma$  üretimini inhibe ettiği IBH sıklığı ve özellikle alevlenmelerinin kış aylarında fazla olması, kutuplara yakın yaşayanlarda daha sık görülmesi bu durumu desteklediği iddia edilmektedir (Selimoğlu, 2012; Sağlık 2013).

#### **2.15.10. Vitamini eksikliğin romatolojik etkileri**

Epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini alımındaki artışın Romatoid Artrit (RA) gelişimini azaltacağı gösterilmiştir. Vitamin D reseptörünün, bu hastalarında romatoid lezyonlardaki endotelial hücre, fibroblast, makrofaj ve lenfositlerde ifade edildiği ancak sağlıklı insanlarda sinoviyada ifade edilmediği iddia edilmiştir (Sözeri ve Kasapçopur, 2012). D vitamini iskelet sisteminin sağlıklı mineralizasyonu için hayati öneme sahiptir. D vitamini eksikliği kas iskelet sistemi ile ilgili semptomlara neden olmakta ve bu durum bazı kas iskelet sistemi hastalıkları ile karışıklığa neden olmaktadır (Sağlık, 2013).

#### **2.15.11. D Vitamini eksikliğin üreme sistemi üzerindeki etkileri**

Birçok fizyolojik olayı gerçekleştirmesi yanında, D vitamininin üreme fizyolojisinde de kritik rol aldığı düşünülmektedir. Vitamin D’nin fertilite ve üreme kapasitesindeki önemini araştıran çalışmalarda, başarılı kadın üremesi için kritik bir rolü olmadığına inanılsa da, vitamin D eksikliği oluşturulan farelerde çiftleşme sıklığının azaldığı, fertilite oranlarının düştüğü, Littre bezlerinin atrofiye uğradığı ve neonatal büyümenin yavaşladığı iddia edilmiştir. Yine benzer kanıtlar erkek ratlarda da saptanmıştır. Diğer taraftan biriken veriler, sağlıklı popülasyonda D vitamini eksikliğin yüksek oranda bulunduğunu, vitamin D depolarının dolu olmasının birçok fizyolojik olayın gerçekleştirilmesine yararlı katkılar sağladığını ve bu vitaminin eksikliğinde birçok hastalığın ortaya çıktığını göstermektedir. Bütün bu kanıtlar göz önüne alındığında, rutin infertilite nedenlerinin araştırılmasında D vitamini durumunun da göz önünde tutulması ve olası yararlı etkilerinden dolayı uygun suplementasyon tedavisin yapılması büyük önem arz etmektedir (Özbey vd., 2012).

## 2.16. Vitamin D Ve Parathormon İlişkisi

Paratiroid bezleri; tiroid bezinin arkasına yerleşmiş olan dört adet bezdir. Bu bezler, Ca fizyolojisinin başlıca düzenleyicisi olan paratiroid hormon üretirler. PTH, 84 aminoasitten oluşan tek zincirli bir peptiddir. PTH kemik üzerine doğrudan etki ederek Ca rezorbsiyonuna yol açar ve böbrekte Ca geri emilimini stimule eden bir hormon olan 1,25-Dihidroksivitamin D sentezini uyarır. Serum PTH düzeyleri negatif geri bildirim döngüsü tarafından sıkı bir şekilde regüle edilir. Ca, Ca algılayıcı reseptör (CaS: Ca sensing receptor) aracılığıyla, vitamin D ise nükleer reseptörü vasıtasıyla etki göstererek PTH sentezini ve salınımını inhibe ederler. Fizyopatolojik olarak PTH'nun öncelikli fonksiyonu, ekstraselüler sıvının Ca konsantrasyonunu dar bir normal aralıkta tutmaktır. Hormon kemik ve böbrek üzerine doğrudan ve 1,25-Dihidroksivitamin D sentezi üzerinden etkileriyle barsakta dolaylı etki göstererek serum Ca konsantrasyonunu artırır. PTH üretimi serum iyonize Ca konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Parathormon üretiminin artması gerektiğinde paratiroid hücreleri bu duruma pekçok yolla uyum sağlarlar. En hızlı yol (dakikalar içinde) hipokalsemiye cevap olarak daha önceden yapılmış hormonun sekresyonudur. İkinci olarak saatler içinde devam eden hipokalseminin gen aktivitesinde değişikliğe yol açması ve PTH mRNA'nın artması şeklindedir. En son olarak ise inatçı durumlarda günler içinde hücre replikasyonuna neden olarak paratiroid bez kütlesi artırılır (Akyıldızlar, 2014; Kurt, 2011).

## 2.17. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Günlük D vitamini miktarı 0-1 yaş arası çocuklar için en az 400 IU / gün, 1 yaşından büyük çocuklar ve 19-70 yaş arası erişkinler için en az 600 IU / gün ve 70 yaş üzeri kişiler için en az 800 IU / gün olarak belirtilmiştir. Yaşlılar, D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar, yaşlılar, post-menopozal kadınlar, dış aktiviteleri az olan kişiler gibi D vitamini eksikliği ve osteoporoz açısından yüksek riskli olanlarda D vitamini ihtiyacı belirgin olarak artmaktadır. D vitamini tedavisinde vitamin D eksikliği(< 20 ng / ml) olanlara 50.000 IU / hafta yükleme dozu 8 hafta boyunca verilmelidir. İdame dozu olarak ise 1500-2000 IU / gün önerilmektedir. Vitamin D yetmezliği (< 30 ng / ml) olanlara yükleme tedavisi yapmadan idame tedavisine geçilmektedir. D vitamini eksikliği riski olanlara da idame tedavisi başlanmalıdır. Obezite, malabsorbsiyon, D vitamini metabolizmasını bozan ilaç kullananlarda D vitamini ihtiyacı 2-3 kat artmaktadır. D vitamini eksikliği olan yüksek riskli kişilerde 100.000 IU / hafta yükleme dozu 8 hafta boyunca, idame dozu ise 3000-6000 IU / gün olarak verilmelidir. D vitamini tedavisinde hedef 30-80 mg / ml olmalıdır. D vitamini düzeyi 88 ng / ml üzerinde

olduğu zaman hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gibi yan etkiler başlayabilmektedir (Holick vd., 2011).

### 3. MATERİYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışma Düzeni

Bu çalışma Aralık 2013 ve Şubat 2014 tarihleri arasında Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütüldü. Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm katılımcıların, kış döneminde, hemen hemen hepsinin güneş ışığına maruz kalma süresinin benzer olduğu varsayılarak, çalışma kış döneminde gerçekleştirildi. Bu çalışma, Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak yürütüldü. Etik kurul onayı, Afyon Kocatepe Üniversitesi İnsan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan (no: 2013/14-122) alındı. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışmaya 259 kadın katılımcı dahil edildi ve tümü Kütahya'da yaşıyordu. Çalışma popülasyonu, vücut kitle indeksi değerlerine göre obezite ve obezite olmayan (kontrol) grubu olarak iki gruba ayrıldı. Katılımcıların hiçbirisi herhangi bir D vitamini, kalsiyum, D vitamini+kalsiyum veya multivitamin desteği almıyorlardı. Obezite grubu VKİ 30 kg / m<sup>2</sup> üzerinde 127 kadın katılımcıdan, obezite olmayan kontrol grubu VKİ 25 kg / m<sup>2</sup> kadından oluştu. Obezite grubuna dahil edilen katılımcılar, "Obezite Okulu Programına" başvuran kadınlar arasından seçildi. Obezite olmayan kontrol grubu, gönüllü hastane çalışanları arasından seçildi. "Obezite Okulu Programı" Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kütahya İl Müdürlüğü tarafından yürütülen bir programdır. Bu programın amacı, obezite veya aşırı kilo problemi olan bireylere destek vermek ve sağlıklı kilo kaybı ve obezitenin önlenmesi konusunda eğitim vererek bireylere destek olmaktır.

#### 3.2. Örneklerin Toplanması Ve Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

10-12 saat gece açlığı sonrası sabah saat 9.00-10.00 arası venöz kan örnekleri biyokimya tüpleri içine toplandı (Vacuette®, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Avusturya). Klinik Laboratuvar Enstitüsünün (CLSI) tavsiyesine göre, tüm numuneler, aynı uzman flebotomistler (kan alma ve damar uzmanı) tarafından alındı. Tüm kan örnekleri, 10 dakika boyunca 3500 x rpm'de santrifüj edildi ve serum örnekleri biyokimyasal analizler yapılncaya kadar -20°C de dondurularak saklandı. Serum total 25-Hidroksivitamin D (25-Hidroksivitamin D<sub>2</sub> ve 25-Hidroksivitamin D<sub>3</sub> toplamı) ve serum intakt parathormon (iPTH) düzeyleri, Elektrokemiluminesansimmünassay (ECLIA) yöntemiyle Roche Cobas E601 analizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ölçüldü.

#### 3.3. Antropometrik Ölçümler

Obezite sınıflandırılması VKİ'e göre yapıldı. Obezitenin, VKİ'ne göre sınıflandırma sistemi WHO "Obesity Task Force" tarafından geliştirilmiştir. Bizim çalışmamızda, gönüllüler

WHO'nün obezite sınıflandırma sistemine göre, VKİ temel alınarak sınıflandırıldı. Her bir katılımcı için, antropometrik ölçümler uluslararası standartlara uygun cihazlar kullanılarak, eğitilmiş hemşireler tarafından yapıldı. Antropometrik ölçümler olarak; kilo, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (HC) ve kilo ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler, katılımcıların üzerinde hafif giysiler bulunarak ve ayakkabısız olarak yapıldı. Daha sonra VKİ, kilonun boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplandı ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ). Üç seri ölçüm yapıldı, bu ölçümlerin ortalaması alındı. Her bir katılımcının kilosu, 12 saatlik açlıktan sonra, sabah saatlerinde, mobil dijital terazi (Seca, Hamburg, Almanya) (0.1kg duyarlı) ile ölçüldü. Boy ölçümleri için, duvara monte boy ölçeri (0.1cm duyarlı) kullanıldı. Daha sonra, katılımcılar, VKİ değerlerine göre kategorize edildi.

Hamilelik, diabetes mellitus, polikistikover sendromu, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, malabsorpsiyon, böbrek hastalığı, paratiroid rahatsızlıkları, yüksek kalsiyum alımı ve D vitamini takviyesi, vitamin D ve PTH düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç veya rahatsızlık bulunması, sonuçları etkileyebileceği veya çalışmaya olumsuz etkileri olabileceği düşüncesiyle çalışmamıza dahil edilmedi.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, SPSS programı (Windows; SPSS, Inc, Chicago, IL, USA, sürüm 13.0) kullanılarak yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile gruplara ait sayısal verilerin normal dağılım gösterip göstermediği belirlendi ve verilerin normal dağılım gösterdiği gözlemlendi. Frekansları karşılaştırmak için Ki-kare ( $\chi^2$ ) analizi kullanıldı. Tüm değişkenlere ait ortalama değerler, obez ve obez olmayan gruplar arasında t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sayısal değerler arasındaki ilişki, Pearson's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel testler için  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 127 obez ve 132 obez olmayan olmak üzere toplam 259 katılımcı alındı. Çalışma grubunun yaş ortalaması, obez grupta  $39.42 \pm 11.13$  ve obez olmayan grupta  $36.81 \pm 12.31$  idi. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p = 0.149$ ). WHO sınıflandırma sistemine göre, VKİ değerleri temel alınarak, obez gruptaki katılımcılar, birinci derece obezite (sınıf I) (% 39.4,  $n = 50$ ), ikinci derece obezite (sınıf II) (% 23.6,  $n = 30$ ) ve morbid obezite (sınıf III) (% 37,  $n = 47$ ) olarak sınıflandırıldı (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.1.** VKİ'ye göre obezite sınıflandırılması (WHO'ya göre).

| Vücut Kitle İndeksi                 | Obezite Sınıfı                     |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| 18.8-24.9 kg / m <sup>2</sup>       | Normal                             |
| 25.0-29.9 kg / m <sup>2</sup>       | Kilolu                             |
| 30.0-34.9 kg / m <sup>2</sup>       | Sınıf I Obezite                    |
| 35.0-39.9 kg / m <sup>2</sup>       | Sınıf II Obezite                   |
| VKİ $\geq 40.0$ kg / m <sup>2</sup> | Sınıf III Obezite (Morbid Obezite) |

Yapmış olduğumuz çalışmada gruplar arasında, yaş bakımından istatistiki olarak bir önemlilik ( $p = 0.149$ ) tespit edilmedi. Öte yandan, çalışma grupları arasında, diğer parametreler bakımından kıyaslama yapıldığında istatistiki olarak önemli farklılık tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Çizelge 4.2).

**Çizelge 4.2.** Obez ve obez olmayan gruplar arasında demografik antropometrik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

| Parametreler<br>(Mean $\pm$ SD)                                                                        | Obez Grup<br>(n=127) | Obez Olmayan Grup<br>(n=132) | İstatistiksel<br>Değerlendirme (p) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Yaş                                                                                                    | 39.42 $\pm$ 11.13    | 36.81 $\pm$ 12.31            | p=0.149                            |
| Boy (cm)                                                                                               | 159.73 $\pm$ 6.57    | 163.89 $\pm$ 8.91            | p<0.001                            |
| Kilo (kg)                                                                                              | 98.74 $\pm$ 15.55    | 64.23 $\pm$ 10.33            | p<0.001                            |
| VKİ (kg / m <sup>2</sup> )                                                                             | 38.55 $\pm$ 6.14     | 23.75 $\pm$ 3.17             | p<0.001                            |
| 25(OH)D (nmol / L)                                                                                     | 17.87 $\pm$ 14.63    | 27.19 $\pm$ 19.88            | p<0.001                            |
| iPTH (pmol / L)                                                                                        | 7.05 $\pm$ 3.38      | 5.48 $\pm$ 2.25              | p<0.001                            |
| *SD: Standart sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, iPTH: İntakt Parathormon, 25(OH)D: 25-hidroksivitamin D |                      |                              |                                    |

Yine biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında, serum iPTH değerleri obez olmayan gruba göre, obez grupta daha yüksek olduğu; ayrıca, serum 25-Hidroksivitamin D değerlerinin obez olmayan gruba göre, obez grupta daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ) (Çizelge 4.3).

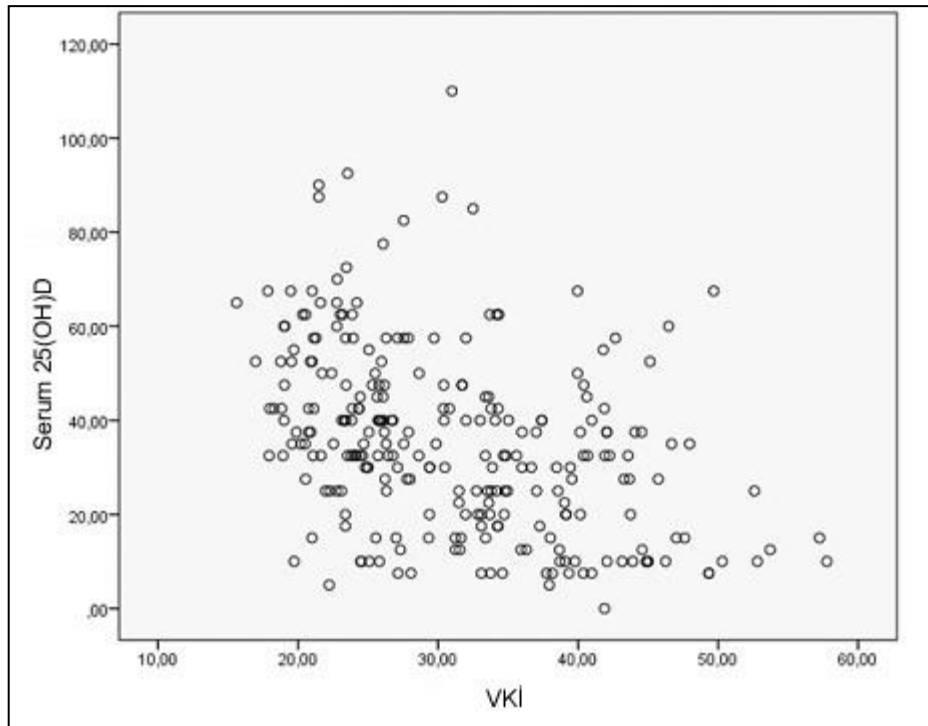
**Çizelge 4.3.** Obez ve obez olmayan gruplar arasında serum 25-Hidroksivitamin D ve iPTH düzeylerinin karşılaştırılması.

|                                                         | <b>Obez Grup<br/>(n=127)</b>   | <b>Obez Olmayan Grup<br/>(n=132)</b> | <b>Toplam<br/>(n=259)</b> |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| <b>Serum 25 (OH)D (nmol/L)</b>                          |                                |                                      |                           |
| Eksiklik ( $\leq 50$ nmol / L)                          | 100 (78.7)                     | 68 (51.5)                            | 168 (64.9)                |
| Yetersiz (51-74 nmol / L)                               | 25 (19.7)                      | 55 (41.7)                            | 80 (30.9)                 |
| Yeterli ( $\geq 75$ nmol / L)                           | 2 (1.6)                        | 9 (6.8)                              | 11 (4.2)                  |
| <b>İstatistiksel Değerlendirme</b>                      | <b><math>X^2=21.711</math></b> | <b><math>p=0.001</math></b>          |                           |
| <b>Serum iPTH (pmol/L)</b>                              |                                |                                      |                           |
| Düşük Düzey ( $< 15$ pmol / L)                          | 10 (7.9)                       | 8 (6.1)                              | 18 (6.9)                  |
| Normal Düzey (15-65 pmol / L)                           | 70 (55.1)                      | 98 (74.2)                            | 168 (64.9)                |
| Yüksek Düzey ( $> 65$ pmol / L)                         | 47 (37.0)                      | 26 (19.7)                            | 73 (38.2)                 |
| <b>İstatistiksel Değerlendirme</b>                      | <b><math>X^2=10.837</math></b> | <b><math>p=0.004</math></b>          |                           |
| iPTH: İntakt parathormon, 25(OH)D: 25-hidroksivitamin D |                                |                                      |                           |

Katılımcıların D vitamini durumu serum 25-Hidroksivitamin D düzeylerine göre sınıflandırıldı. D vitamini eksikliği ve D vitamini yeterliliği tanımı üzerinde tam bir görüş birliği mevcut değildir. The Institute of Medicine (IOM) ” raporuna göre, 50 nmol / L üzeri 25(OH)D vitamin düzeyleri yeterliliği, 30 nmol / L ve altındaki düzeyler, D vitamini eksikliğini gösterir. Ancak, Endokrin Derneği'ne göre, 50 nmol / L'nin altındaki 25(OH)D düzeyleri D vitamini eksikliğini, 52.5-72.5 nmol / L arasındaki düzeyler D vitamini yetersizliğini, 75-250 nmol / L arasındaki değerler D vitamini yeterliliğini göstermektedir. “14. D Vitamini Çalıştayı”nda 50 nmol / L altındaki 25-Hidroksivitamin D düzeylerinin, coğrafik konum, yaş ve deri pigmentasyonuna bakılmaksızın, vitamin D eksikliği gösterdiği ve olumsuz sağlık sonuçlarına neden olduğu kabul edilmiş ve serum 25-Hidroksivitamin D düzeylerinin, optimum sağlık sonuçlarını sağlamak amacıyla en az 75 nmol / L olması gerektiği tavsiye edilmiştir (Holick, 2009; Henry vd., 2010). 25-Hidroksivitamin D değerlerine dayalı bu çalışmada biz D vitamini eksiklik sınırlarını  $\leq 50$ nmol / L D vitamini eksikliği, 52.5-72.5 nmol / L yetersizliği ve  $\geq 75$

nmol / L yeterli D vitamini durumunu sınıflandırdık. Bu sınıflandırma için, CPG tarafından önerilen referans aralıkları kullanıldı.

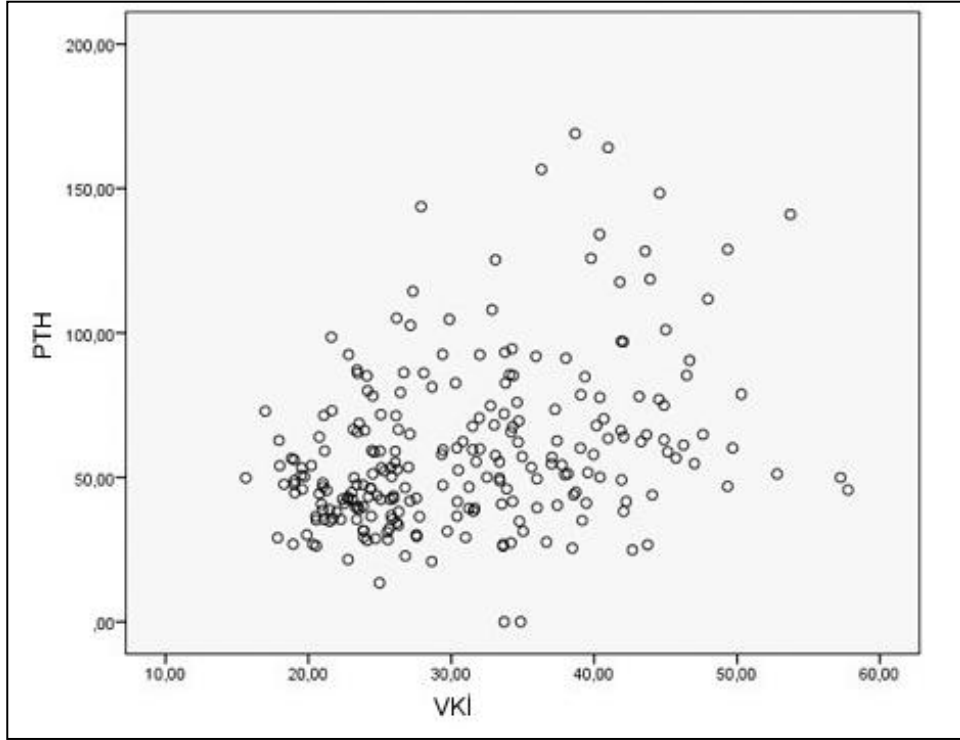
Toplam çalışma grubumuzun serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri % 64.9 eksiklik % 30.9 serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri yetersiz % 4.2 25-Hidroksivitamin D düzeyleri yeterli olduğuydu. Ayrıca, D vitamini eksikliği obez olmayan gruba (% 51.5, n = 68) göre obez grupta daha yüksekti (% 78.7 n = 100). Toplam çalışma deneklerinin serum iPTH düzeyleri deneklerin % 6.9 referans aralığının altında % 64.9 referans aralığında % 38.2 denek üst referans aralığındaydı. Ancak serum iPTH düzeyleri obez olmayan gruba (19.7, n = 26) göre obez grupta daha üst referans aralığında bulunmuştur (% 370, n = 47). Yaptığımız çalışmada serum iPTH düzeyleri ve VKİ değerleri arasında ( $r = 0,336$ ;  $p < 0,001$ ) pozitif korelasyon ile 25-Hidroksi vitamin D ve VKİ ( $r = -0.295$ ;  $p < 0.001$ ) arasında negatif korelasyon olduğu VKİ arttıkça 25-Hidroksi vitamin D düzeyinin azaldığı görüldü (Şekil 4.1.)(Şekil 4.2).



**Şekil 4.1.** Serum 25(OH)D düzeylerinin VKİ değerlerine göre dağılımını gösteren korelasyon grafiği ( $r = -0,295$ ;  $p < 0,001$ ).

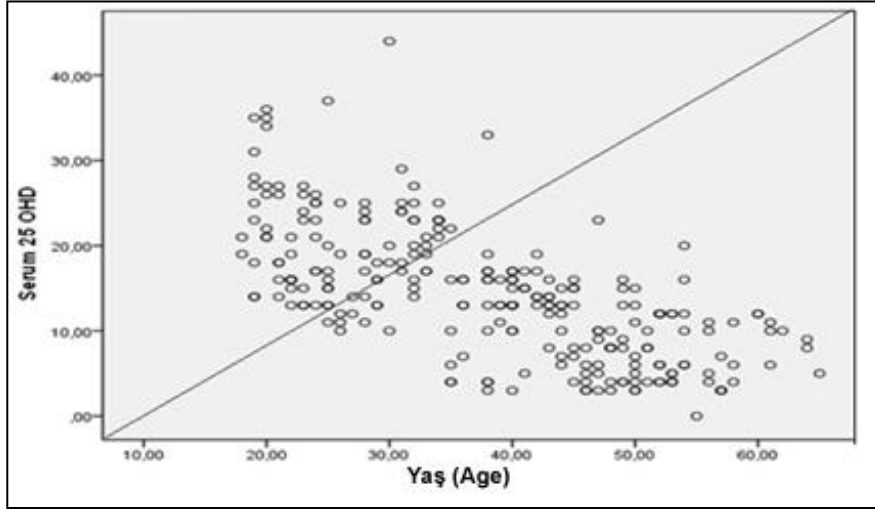
Çalışmamızda, serum iPTH düzeyleri obez olmayan grubuna göre obez grupta daha yüksek olduğu bulundu. Serum iPTH düzeyleri deneklerin % 38,2 referans aralığının üstünde % 64,9 referans aralığında deneklerin % 6,9 referans aralığının altında idi. Yapmış olduğumuz

çalışmada PTH düzeyleri ve VKİ değerleri arasında ( $r = 0,336$ ;  $p < 0,001$ ) pozitif korelasyon belirlidik (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** iPTH düzeylerinin VKİ değerlerine göre dağılımını gösteren korelasyon grafiği ( $r = 0,336$ ;  $p < 0,001$ ).

Ayrıca, biz yaş veserum 25(OH) D düzeyleri arasında negatif korelasyon ( $r = -0,681$ ,  $p < 0.001$ ) belirlidik (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** 25(OH) D düzeylerinin yaşa göre dağılımını gösteren korelasyon grafiği ( $r = -0,681$ ;  $p < 0,001$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tarifine göre obezite vücutta aşırı ölçüde yağ dokusu bulunmasıdır. Aşırı kilo, boy ve yaşa göre standarttan daha kilolu olanları, obezite ise aşırı vücut yağını belirtir. Dünya Sağlık Örgütü obezite için uluslararası bir sınıflandırma geliştirmiştir. 18-24 arasındaki bir VKİ, normal olarak kabul edilir. 25'ten büyük fakat 29'dan küçük bir VKİ kilo fazlalığı ya da preobez (hafif şişman) olarak kabul edilir ve normal bireylerdeki riske bakışla istatistiksel olarak hafifçe artmış diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi ko-morbidite riski taşır. 30'dan büyük bir VKİ, evre I (VKİ 30-39.9) evre II (VKİ 35-39) ve evre III (VKİ > 40) olarak alt sınıflara ayrılan obez kategorisinde kabul edilir (Kırım, 2005; Ergün, 1998; Sönmez vd., 2002). Obezite WHO'nun verilerine göre dünyada 300 milyonun üstünde insanı etkilemektedir. Yaklaşık 1 milyar kişi ise aşırı kiloludur. Gelişmiş ülkelerde olduğu kadar gelişmekte olan ülkelerde de özellikle batılı yaşam tarzının yaygınlaşmasıyla obezite sıklığı hızla artmaktadır. Giderek artan sıklığı ile obezite tıbbi harcamalar ve iş gücü kaybı nedeni ile yıllık 100 milyar dolardan fazla bir kayba sebebiyet vermektedir (Bahceci vd., 2009; Tam ve Çakır, 2012; Erarslan ve Yüksel, 2011; Yaman, 2014; Çayır vd., 2011).

Obeziteye neden olduğu bilinen çok sayıda faktör içinde, aşırı ve yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği en önemli nedenler arasında kabul edilmektedir. Enerji alımındaki artış ve enerji harcamasındaki azalma şişmanlığı tetikleyebilmektedir. Enerji alımının fazlalığı; aşırı yeme, daha çok yağ ve şeker içeren besinleri yeme, öğün atlama, hızlı yeme gibi yanlış beslenme alışkanlıkları nedeniyle olurken, enerji harcamasının azlığı ise hareketsiz yaşam nedeniyle olmaktadır. Bu faktörlerin yanı sıra genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo- kültürel ve psikolojik pek çok faktörün birbiri ile ilişkisi sonucu obezite oluşabilmektedir. Ayrıca, vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol alan hormonal ve sinirsel faktörler ve kalıtsal faktörler şişmanlığa neden olabilirler (Işık vd., 2013; Baltacı, 2008).

Obezite dünyanın nüfusunda günden güne artmakta olup D vitamini eksikliği ve obezite arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada biz obeziteyi VKİ'ye göre sınıflandırıp obezite ve D vitamini arasındaki ilişkiyi belirlemek için serum 25-Hidroksivitamin D, serum intakt parathormon düzeylerini inceledik. Önceki çalışmalar yetişkinlerde ve çocuklarda 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ile obezitenin ters ilişkili olduğunu bildirdi. 25-Hidroksivitamin D ve iPTH değerleri arasındaki ilişki ile ilgili çalışmaların sayısı özellikle yetişkinlerde, Türkiye'de oldukça yetersizdir. Bu çalışmada, daha önceki çalışmalara benzer sonuçlar bulundu. Obezite sıklığı için 25-Hidroksivitamin D düşük serum düzeyleri nasıl artırabildiği mekanizması iyi anlaşılamamıştır. Diğer bir deyişle yalnızca düşük 25-Hidroksivitamin D

düzeyi mi obezitenin sonucu ya da obezite gelişiminde tek başına, D vitamini eksikliği mi rol oynamakta henüz bu mekanizma hala net bir şekilde ortada değildir. Obezite mi vitamin D eksikliğine ya da düşük D vitamini düzeyi mi obeziteye sebep olur? D vitamini takviyesi obeziteyi önlemek veya obezite geliştirmek ve obezite tedavisi için kullanılabilir mi? Bu sorulara henüz tam olarak cevap verilmez (Kong ve Li 2006; Earthman vd.,2012).

Obezite ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki ve insülin direnci ve hiperinsülinemi ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki pek çok erişkin çalışmasında gösterilmiş olsa da çocuklarda bu konuda yapılmış araştırma sayısı yeterli değildir. Sağlık'ın bu noktadan yola çıkarak yaptığı çalışmada D vitamini düzeyleri kontrol grubunda, obez gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmışlardır. Çalışma ve kontrol gruplarının her ikisinde de vücut kitle indeksi değerleri ile kan 25-Hidroksivitamin D düzeyleri arasında negatif ve önemli düzeyde yüksek korelasyon ve obez olan grupta, D vitamini yetersizliği ve eksikliği tanısı konan (kan 25-Hidroksivitamin D düzeyi 20 ng / ml'nin altında) olguların oranının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptadıklarını iddia etti (Sağlık, 2013).

Gürsoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25-Hidroksivitamin D<sub>3</sub>'ün diyabetik hastalarda bazı risk faktörleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Diyabetik hastalarda kontrollerle kıyaslandığında belirgin olarak düşük 25-Hidroksivitamin D<sub>3</sub>, belirgin olarak yüksek vücut kitle indeksi, bel ve kalça çevresi olduğu sonucuna vardılar. Sonuçları diyabetik hastaların kontrollere oranla düşük 25-Hidroksivitamin D<sub>3</sub> düzeylerine sahip olduklarını gösterdi. 25-Hidroksivitamin D<sub>3</sub> seviyelerine sahip olan diyabetik hastalar daha yüksek glukoz, trigliserid, kan basıncı, insülin rezistansı, C-reaktif protein (CRP) seviyelerine sahip ve daha obezdiler, fakat farklı homosistein düzeylerine sahip değillerdi (Gürsoy vd., 2013).

Akpınar ve İçağasıoğlu D vitamininin yaşam kalitesi ile ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada olguların vücut kitle indeksi, giyim şekli ve fiziksel aktivite durumları ile 25-Hidroksivitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduklarını iddia etmişlerdir. Yetersiz veya eksik D vitamini düzeyleri fiziksel fonksiyon, vitalite, enerji düzeyi, sosyal fonksiyonları etkileyerek yaşam kalitesini azalttığını belirtmişlerdir (Akpınar ve İçağasıoğlu, 2012).

Bazı araştırmacılar D vitamini eksikliğini obezitenin nedeni olabileceğini varsayar. VKİ ve yağ kütlesi ile 25-Hidroksivitamin D düzeyleri arasında ters orantı olduğu görüldüğü için, D vitamini metabolizması ile ilişkili olduğu ve hipovitaminosis nedeni olarak öne sürülmüştür. Foss ve arkadaşları yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliğinin soğuk iklimlerde organizmayı koruyan yaygın obezitenin sebebi olduğunu ve vücudun buna, düşük UVB radyasyonuna karşı

azalmış D vitamini üretimi ile cevap verdiğini bununda; artan yağ doku birikiminin, azalmış ısı iletimi ve artmış termogenik kapasiteyle organizmanın soğuk havadan korunmasının sinyali olduğunu belirtmişlerdir. Yaz aylarında güneş ışığının varlığıyla D<sub>3</sub> vitamininin üretimi uyarılır bu da; bu cevabı inhibe eder ve yağ depolarının azalmasını teşvik eder (Foss, 2009).

Tosunbayraktarın yaptığı çalışmada, farklı beden kitle indeksine sahip bireylerde fazla kiloluluğun ve obezitenin D vitamini ve serum kalsiyum düzeyleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya katılanlar herhangi bir sağlık sorunu olmayan sağlıklı, farklı beden kitle indekslerine sahip 18-63 yaş aralığında ki 120 katılımcı ile yürütülmüştür. VKİ < 25.00 ve VKİ ≥ 25.00 olarak gruplandırdıklarında D vitamini ve PTH gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kanaatimizce farklı sonuç çıkmasının sebebi çalışmaya katılan birey sayısının az olması VKİ değerlerinin 25.00 olarak alınması olabilir (Tosunbayraktar, 2013).

Bunun aksine, bazı araştırmacılar, D vitamini eksikliğinin obezite gelişiminden sorumlu olmadığını, fakat obezitenin D vitamini eksikliği veya yetersizliğine neden olduğu hipotezi vardır (Heaney vd., 2009). Vimalleswaran ve arkadaşları çift yönlü Mendel Randomizasyon analizinde genetik varyantları kullanarak D vitamini durumu ve VKİ arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Onlar eğer düşük D vitamini durumu, obeziteye neden olursa genetik varyantlarda daha yüksek VKİ daha düşük 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ile ilişkili olduğunu öne sürdüler. Ya da tersine obezitenin düşük D vitamini durumuna sebep olduğu genetik varyantların daha yüksek VKİ ile daha düşük D vitamini ilişkisi olduğunu ileri sürdüler. Onlar her bir 1 kg / m<sup>2</sup> da yüksek VKİ % 1.15 daha düşük 25-Hidroksivitamin D ile ilişkili olduğunu böylece genetik olarak belirlenmiş VKİ değerleri ile 25-Hidroksivitamin D düzeyleri önemli seviyede ilişkili fakat genetik olarak 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ile VKİ ilişkisinin önemsiz olduğunu belirlemişler. Sonuç olarak, daha yüksek VKİ'nin daha düşük D vitamini durumuna ve vitamin D'nin obezite gelişiminde nedensel bir rol oynamadığını genetik kanıtlar sağlayarak açığa çıkardıklarını iddia ettiler (Vimalleswaran vd., 2013).

Diğer taraftan, Kienreich ve arkadaşları, Vimalleswaran'ın çalışmasını yorumladı ve gösterdiler ki, bulguları obezite ve D vitamini eksikliği arasındaki bağlantının sadece yüksek VKİ'nin 25-Hidroksivitamin D seviyelerini düşürdüğü gerçeği ile öne sürüldüğünü destekledi. Buna göre, obezitede vitamin D durumunun önemli olmayan bir etkisi var gibi görünüyor (Kienreich vd., 2013). Wortsman ve diğerleri tarafından bu ilişkiyi açıklayan diğer bir teori, onlar güneş ışığına maruz kalan obez ve obez olmayan katılımcılar arasında dermis D<sub>3</sub> vitamini endojen sentezinde hiçbir fark olmadığını gördüler fakat dolaşım içine dermisten salınan serbest

D<sub>3</sub> vitamini obez bireylerde azaldığını iddia etmişlerdir. Sonuç olarak, adipoz dokuda D vitamini birikmesi obez katılımcılarda 25-Hidroksivitamin D düzeylerinin sirkülasyonunun düşmesine sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Wortsman vd., 2000). Bu teori gözden geçirilmeli çünkü Wong ve arkadaşları adipositlerde aktif olan VDR'nin enerji tüketimi ve obezite başlamasında negatif etkili olduğu buldular. Adipoz doku metabolizma hızında değişikliklere duyarlıdır. Enerji tüketiminde küçük değişiklikler yağ kütlesini etkileyebilir. Bu nedenle, yağ dokusunda biriken D vitamini yağ kütlesinde yerel D vitamini konsantrasyonlarını arttıracaktır ve bu bulgulara göre yağda artan vitamin D enerji tüketimini azaltılır sonuç olarak VDR aktivasyonu yolu tarafından obezite başlatılır. Bu çalışmaya göre, D vitamini obeziteye neden olabilir (Wong vd., 2011). Adipositlerde VDR varlığı; D vitamini lipogenez ve lipoliz düzenlenmesinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Sun ve Zemel, 2008). Diğer taraftan Kong ve arkadaşları 1,25-Dihidroksivitamin D'nin doğrudan adipoz leptin ifadesini uyardığına kanıt sağladılar. 1,25-Dihidroksivitamin D ile adipoz dokunun inkübasyonu leptin mRNA ekspresyonu ve protein salgılanmasının indüksiyonu ile sonuçlandı ve bu düzenleme, VDR bağımlıydı. Onlar Vitamin D leptin salgısı doğrudan düzenlenmesi yoluyla enerji dengesini etkileyebileceğini ileri sürdüler. Yüksek leptin seviyesi sinyalleri, besin alımını baskılamak ve enerji tüketimini artırmak için merkezi sinir sistemine aşırı enerji vuruşu yapar (Kong vd., 2013). Son zamanlarda, insanlarda serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ile leptin arasında ters bir ilişki bildirilmiştir. Bu yüzden bu bulgular Wortsman'nın hipotezinin mümkün olabileceğini destekler. Tutulmuş D vitamini yağ kütlesinde D vitaminin lokal konsantrasyonları artırabilir ve yağ içi yüksek D vitamini düzeyleri leptin ifadesini teşvik edebilir ve daha sonra obez bireylerde adipoz dokudan leptin sekresyonu artabilir (Grethen vd., 2012).

Bizim çalışmamızda obez olmayan gruba göre obez grupta daha düşük serum 25-Hidroksi vitamin D düzeyleri olduğu bulundu ve ek olarak serum 25-Hidroksi vitamin D düzeyleri VKİ değerleri ve obezite derecesi ile ters ilişkili olduğu görüldü. VKİ arttıkça, 25-Hidroksivitamin D düzeyleri azalmıştır. Bu bulgular daha önceki çalışmalarla uyumludur. Arunabh ve arkadaşları ırk, yaş, diyet kompozisyonu ve sezon da dahil olmak üzere etkiler için düzeltme yaptıktan sonra 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ile VKİ'nin arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Onlar total vücut yağ ve düşük D vitamini düzeyleri arasında VKİ ile olan ilişkisinden daha güçlü bir ilişki olduğunu dolayısıyla vücut yağ yüzdesi bağımsız olarak 25-Hidroksivitamin D serum düzeyleri ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (Arunabh vd., 2003). Mai ve arkadaşları 25-Hidroksivitamin D düzeyleri; VKİ ve vücut ağırlığı değerleri ile ters ilişkili olduğunu bulmuştur. 25-Hidroksivitamin D düzeyinde her 25 nmol / L azalma, vücut ağırlığında +0.4 kg ve VKİ birimleri +0.14 ile ilişkili bulunmuştur. Onlar düşük

25-Hidroksivitamin D düzeylerinin erişkinlerde yeni başlangıçlı obeziteye katkıda bulunabileceği öne sürmüştür (Mai vd., 2012).

Kurt yaptığı çalışmada risk grubu olan üreme çağındaki obez kadın hastalarda D vitamini durumunu, bunun metabolik sendrom komponentleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladı. Bu amaçla çalışmaya yaşları 18-50 arası değişen üreme çağındaki obez ( $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) 94 kadın ve obez olmayan ( $< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) 52 kadın dahil edildi. Grupların fizik muayeneleri yapıldı, kilo, boyları ölçülerek VKİ'leri hesaplandı ve kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri, PTH, açlık kan glukozu, açlık plazma insülini, kan lipidleri, Mg, Ca, P, albümin, kreatinin ve CRP düzeyleri ölçüldü. Elde edilen veriler ile kişiler vitamin D düzeylerine göre 4 ana gruba ayrıldı;  $< 20 \text{ ng} / \text{ml}$  vitamin D vitamin yetmezliği,  $20-29.9 \text{ ng} / \text{ml}$  hipovitaminöz D,  $< 30 \text{ ng} / \text{ml}$  olan değerler vitamin eksikliği (hipovitaminöz D ve vitamin D yetmezliği beraber düşünüldüğünde),  $> 30 \text{ ng} / \text{ml}$  olan vitamin D değerleri ise normal vitamin D düzeyi olarak kabul edildi. Sonuç olarak çalışma gruplarının esasını oluşturan üreme çağındaki obez (VKİ  $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) kadınlarda vitamin D seviyesini literatür verileriyle uyumlu olarak düşük saptamışlardır. Ancak çalışmaya dahil edilen normal kilolu kadınlarda da (VKİ  $< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) vitamin D düzeyini benzer düzeyde düşük bulduklarını iddia etmiş olup ancak vitamin D düzeyi ile obezite ve metabolik sendrom komponentleri arasında anlamlı ilişki saptayamadıklarını belirtmiştir (Kurt, 2011).

Çalışmamızda, serum iPTH düzeyleri obez olmayan gruba göre obez grupta daha yüksek olduğu bulundu. Serum iPTH düzeyleri deneklerin % 38,2 referans aralığının üstünde % 64,9 referans aralığında deneklerin % 6,9 referans aralığının altındaydı. Ayrıca, serum iPTH düzeyleri obez olmayan gruba göre obez grupta üst referans aralığından daha yüksekti. Sonuç olarak, bizim sonuçlar daha önceki çalışmalarla benzer bulunmuştur. Obez hastalarda serum iPTH seviyelerinde en sık gözlemlenen artışlar, düşük serum 25-Hidroksivitamin D düzeylerine yanıt olarak dengeleyici bir mekanizma ile açıklanabilir. Guasch ve arkadaşları obezite polikliniklerinde obez denekleri incelenmiş ve onlar yüksek VKİ'ye sahip bireylere göre daha düşük VKİ ye sahip bireylerde daha yüksek serum 25-Hidroksivitamin D seviyeleri olduğunu buldu. VKİ arttıkça serum PTH seviyeleri artmış ve serum PTH ve 25-Hidroksivitamin D seviyeleri obezite ile ilişkili bulunmuştur (Guasch vd., 2012). Grethen ve arkadaşları Bariatrik cerrahi uygulanan katılımcılara, PTH düzeyleri 25-Hidroksivitamin D ile negatif korelasyon ve vücut ağırlığı ile olumlu ilişkili olduğunu göstermişlerdir. 25-Hidroksi vitamin D ve PTH, yaşı, kilosu arasında negatif bir korelasyon olduğunu iddia etmişlerdir. Onlar 25-Hidroksivitamin D düzeyleri  $30 \text{ ng} / \text{ml}$  altında olduğunda D vitamini yetersizliği sekonder hiperparatiroidizm

sonucu gelişir. PTH seviyelerindeki artış ağırlıktaki artışa bağlı olup, yetersizlik aralığındaki 25-Hidroksivitamin D seviyesindeki artışa bağlı değildir (Grethen vd., 2011).

Bizim çalışmamızda, serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri obez olmayan grupta da düşük gözlemlendi. Toplam çalışma gruplarında serum 25-Hidroksivitamin D düzeylerinin % 64.9 eksiklik olduğunu, % 30.9 yetersizlik , % 4.2 yeterli olduğu görüldü. Obez olmayan grupta serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri % 51.5 eksiklik, % 41.7 yetersizlik ve % 6.8 yeterli olduğu görüldü. Bu yetersiz güneş ışığı maruziyeti yüzünden D vitamininin bozulmuş dermal üretiminden kaynaklanması muhtemeldir. Ayrıca, D vitamini eksikliği ve yetersizliği oldukça yaygındır; bunu dünya nüfusunun yarısından fazlasında 30 ng / ml altında seviyelerde olduğu gerçeği çok iyi yansıtılır (Van Schoor ve Lips, 2011). D vitamini eksikliği gibi Güney Asya ve Orta Doğu gibi bölgelerde yaygındır. İleri yaş, kadın cinsiyeti, yüksek enlem, kış mevsiminde güneşe daha az maruz kalma, koyu deri pigmentasyonu, daha az güneş ışığına maruz kalma, beslenme alışkanlıkları, havakirliliği ve D vitamini takviyesi olmaması anlamlı derecede düşük 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ile ilişkili başlıca faktörlerdir (Tsiaras ve Weinstock, 2011; Macdonald vd., 2011; Mithal vd., 2009).

Moan ve ark. yaptığı çalışmada serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ve ileri yaş arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Moan vd., 2009). Shirazi ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada yaş ve yüksek 25-Hidroksivitamin D düzeyleri arasındaki olumlu ilişki buldular (Shirazi vd., 2013). Ancak, diğer araştırmacılar D vitamini eksikliğini yaşlı insanlar arasında daha yaygın olduğunu buldular. Bu bulgu, deride D vitamini zayıf üretimi tarafından bağırsakta emilmesinde azalma ve renal fonksiyon bozukluğunun sebebi olabilir (Tsiaras ve Weinstock, 2011; Bhutto ve Morley, 2008; Veith vd., 2003). Bu çalışmada, bizde yaş ve serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri arasında negatif korelasyon gözlemledik. Muhtemelen bu yaşlılık ile birlikte sedanter yaşam tarzı ve düzenli olarak vücudun çoğunluğunun kapatılmasından kaynaklanabilir (Chen vd., 2007).

Obezite ve D vitamini arasındaki ilişki yüzünden obezite nüfusun artan bir özelliği haline geliyor, serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ölçülmeli obez veya aşırı kilolularda vitamin D durumu kontrol edilmeli böylece böylece insan sağlığı üzerinde obezitenin etkileri engellenebilir. Serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri obezite ve ilgili klinik sonuçları obezitenin önemli bir göstergesi olabilir. Bizim çalışmalarımız önceki çalışmalarla ile birbirini tuttu ve obezite ve VKİ önemli derecede daha düşük serum 25-Hidroksivitamin D düzeyleri ve daha yüksek iPTH olduğu görüldü. Bu bulgulara rağmen, D vitamini eksikliği açıkça neden ya da obezitenin bir sonucu olarak tespit edilmemiştir. Bu hormonlardaki bu değişikliklerin

obezitenin sonucu mu sebebi mi olduğu veya D vitamini ile tedavinin obeziteyi ve insülin direncini iyileştirip iyileştiremeyeceği henüz yanıtlanamamış sorulardır. Bu epidemiyolojik sonuçların deneysel çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Vitamin D metabolizması karmaşık bir işlemdir ve bir dizi faktöre bağlı olduğu görölmektedir. Her katkıda faktörün prediktif değeri farklı koşullar altında ve farklı populasyonlarda büyük ölçüde değışebilir. Obezite ve D vitamini arasındaki ilişki karmaşık ve hala bilinmeyen patofizyolojik süreci ile ilişkilidir. Obezitede eylemleriyle ilgili mevcut birçok kanıt olmasına rağmen, D vitamininin olası terapötikrolleri ve takviyesinin önleyici eylemleri ile ilgili halen bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmada VKİ ve 25-Hidroksivitamin D ile 25-Hidroksivitamin D ile yaş arasında negatif korelasyon, iPTH ve VKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğu ileri sürülebilir, ama bu ilişkinin nedensel veya nedensel olup olmadığını teyit etmek için yeterli kanıt hala yoktur. Bu ilişkinin mekanizmasını belirlemek için daha çok kanıt gereklidir.

Sonuç olarak;

- Obezitenin ekonomik ve küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu olduğu,
- Obezitenin nedenleri arasında genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo- kültürel ve psikolojik pek çok faktörün birbiri ile ilişkisi sonucu obezite oluşabildiği ve bunun yanı sıra obeziteye neden olduğu bilinen bu çok sayıda faktör içinde, aşırı ve yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği en önemli nedenler arasında kabul edildiği,
- Obezitenin, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, hormon bağımlı bazı kanserler ve obstruktif uyku apnesi sendromu ve D vitamini eksikliği gibi çeşitli hastalıklar için risk oluşturduğu,
- D vitamininin birincil kaynağı güneşten alınan UVB ışınlarıyla ile ciltte üretililmesinin yanında D vitamini yönünden zengin yiyeceklerle beslenilmesi gerektiği,
- Dünya ölkelerinde olduğu gibi Türkiye’de beslenme, güneş ışınlarından yeterince faydalanamama gibi nedenlerden dolayı D vitamini yetersizliği ve eksikliği söz konusu olduğu,
- Yaptığımız çalışmada Vücut kitle indeksi ile D vitamini eksikliği arasında ters korelasyonun olduğu kanaatine varıldı.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Açıkgöz, G., Meral, A., Çayırılı, M., (2013), Obezite ve deri hastalıkları, *Anatol J Clin Investig.*, 7(3):180-185.
- Akalın, A., (2013), Obezite ve endokrin sistem, *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 6(1):32-6.
- Akkaya, S., Akkaya, N., (2013), Obezite ve kas iskelet sistemi, *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 6(1):60-4.
- Akpınar, P., İcağasıoğlu A., (2012), “D vitamininin yaşam kalitesi ile ilişkisi”, *Türk Osteoporoz Dergisi*, 2012;18:13-8
- Aktoz, M., Altun, A., (2005), Obezite ve kardiyovasküler sistem, *Türkiye Klinikleri J Int. Med. Sci.*,1(37):24-30
- Akyıldızlar, E., (2014), Anneler ve kızlarının güneşten yararlanma durumları ve beslenme alışkanlıklarının d vitamini ve diğer biyokimyasal parametreler üzerine etkisi, Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
- Aladağ, A., Ergene, M., Katayıfçı, E.C., Tosun, B., Yılmaz, M.S., (2012), Kanseri moleküler patogeneğinde farklı bir perspektif: obezite, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi 14. Öğrenci sempozyumu çalışma grubu sunumları, Ankara.
- Altan, M., (2009), Böbrek nakli alıcılarında D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- Altunkaynak, B. Z., Özbek, E., (2006), “Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri”, *Van Tıp Dergisi*, 13 (4):138-142.
- Antipatis, V. J., Gill, T. P., (2001), Küresel bir sorun olarak obezite, Edited by Bjömtorp, John Wiley ve Sons. Ltd.
- Arslan, C., Ceviz, D., (2007), “Ev hanımı ve çalışan kadınların obezite prevalansı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi”, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21 (5): 211 – 220 .
- Arslan, E., Özçelik, F., Demirbaş, Ş., (2013), Obezite ile ilişkili kanser türleri, *Anatol J Clin. Investig.*, 7(3):176-184.
- Arunabh S., Pollack S., Yeh J., Aloia J. F., (2003), Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women, *J Clin Endocrinol Metab.*, 88(1):157-61.
- Ayar, K., (2009), Normal kilolu, kilolu ve obez bireylerin obezite ve obezite ilişkili hastalıklar hakkındaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Bahceci, M., Tuzcu, A., Arıkan, Ş., Gökalp, D., (2009), Hiper tansiyon, obezite ve lipid metabolizması hekim için tanı ve tedavi rehberi, Ankara.

Bahçetepe, N., Göncü, Ö. E. K., Güngör, Ş., Köklü, N., Ülkümen, P. K., (2014), “Obezite ve deri”, Okmeydanı Tıp Dergisi 30 (Ek sayı 1):34-38

Baltacı, G., (2008), Obezite ve egzersiz, Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara.

Bell, N.H., Shaw, S., Turner, R.T., (1984), Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the hepatic production of 25- hydroxyvitamin D in man. J Clin Invest,74:1540-1544.

Bice, H., (1989), Çocuk sağlığı potansiyel bir sağlık sorunu: çocukluk döneminde obezite, C.9, S.2.

Bhutto A., Morley J. E., (2008), The clinical significance of gastrointestinal changes with aging, Curr Opin Clin Metab Care, 11(5):651-60.

Boyar, H. İ., (2013), “Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar”, Dicle Tıp Dergisi, 40 (4): 700-703.

Chen T. C., Chimeh F., Lu Z., Mathieu J., Pearson K.S., Zhang A., Khon N., Martinelo S., Berkowitz R., Holick M. F., (2007), Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D, Arch Biochem Biophys, 460(2):213-17.

Çayır, A., Atak, N., Köse, S.K., (2011), “Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi”, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası , 64(1).

Çizmeci, M. N., (2013), Kord kanı D vitamini düzeyi ile erken neonatal sepsis arasındaki ilişkinin araştırılması, (Yan Dal Uzmanlık Tezi), Fatih Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Deniz, G., Saygı, Ş., (2003), Leptin insülin ve diyabet, T Klin J Med Sci, 23:170-173.

Deveci, E., (2013), Obezite cerrahisi (Bariatrik) adayı olan ve olmayan obez bireylerde yeme özellikleri, beden bölgelerinden hoşnutsuzluk, tedavi motivasyonu ve psikopatolojinin değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Fakültesi Uygulamalı Psikoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Doğan, R., (2012), Eskişehir Büyükdere Aile Sağlığı Merkezine başvuran gebelerde obezite sıklığının ve obezite yaşam kalitesine etkisinin incelenmesi, (Yüksek Lisans Tezi), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, Eskişehir.

Earthman C. P., Beckman L. M., Masodkar K., Sibley S.D., (2012), The link between obesity and low 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations, and implications, Int J Obes., 36(3):387-96.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Erarslan, E., Yüksel, İ., (2011), “Obezite ve gastrointestinal kanser ilişkisi”, Yeni Tıp Dergisi, 28(4):203-206.

Ergün, A., (1998), Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin, T Klin Tıp Bilimleri, 18:220-225.

Foss Y.J., (2009), Vitamin D deficiency is the cause of common obesity, Med Hypotheses, 72(3):314-21.

Göçtürk, C., (2013), Ratlarda üst çene genişletmesi sonrası teriparatid, kalsiyum ve D vitamini uygulamalarının süturda yeni kemik yapımı üzerine etkilerinin histolojik ve histomorfolojik olarak incelenmesi, Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.

Gökçe, S., (2012), Obez ve sağlıklı kişilerde kan DHEA, insülin rezistansı, melatonin ve lipid düzeyinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Konya.

Grethen E., Hill K. M., Jones R., Cacucci B. M., Gupta C. E., Acton A., (2012), Considine RV, Peacock M. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity, J Clin Endocrinol Metab., 97(5):1655-62.

Grethen E., McClintock R., Gupta C. E., Jones R. M., Cacucci B. M., Diaz D., Fulford A. D., Perkins S. M., Concidine R. V., Peacock M., (2011), Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity, J Clin Edocrinol Metab., 96(5):1320-6.

Guasch A., Bullo M., Rabassa A., Bonada A., Del Castillo D., Sabench F., Salas-Salvado J., (2012), Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study, Cardiovasc Diabetol, 11(11)149.

Gülcü, F., Parmaksız, A., Kıdır, M., Gürsu, M. F., (2006), “Metabolik sendrom”, Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, C.1, S.3.

Güleken, N., (2012), Kanser hastalarında D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile D vitamini reseptörü polimorfizminin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.

Güler, N., (2007), Obezite ve astım, Güncel Pediatri,(5) 73-74.

Güneş, G., Genç, M., Pehlivan, E., (2000), Yeşilyurt sağlık ocağı bölgesindeki erişkin kadınlarda obezite, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 7(1):48-53.

Gürel, S., İnan, G., (2001), Çocukluk çağı obezite tanı ve yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2(3) : 39 – 46.

Gürsoy, G., Cimбек, A., Kırnap, N.G., Acar, Y., Demirbaş B., Dal, H. C., Evrin, N., (2013), Tip 2 diyabetik hastalarda serum 25 hidroksi vitamin D3 düzeyleri ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki, Türkiye Klinikleri J Endocrin, 8(1):16-22.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Han, T. S., Lean M. E. J., (2001), Obezite Antropetrik Göstergeleri ve Yağ Depolarının Bölgesel Dağılımı.

Hatemi, H., (2003), Obezite ve metabolik sendrom, Bayer, İstanbul.

Heaney R. P., Horst R. L., Cullen D. M., Armas L. A., (2009), Vitamin D<sub>3</sub> distribution and status in the body, J Am Coll Nutr., 28(3):252-6.

Hekimsoy, Z., Ak, G., Dolu, D., Toprak, Ö., Aslan, L., (2001), Obez kadın hastalarda bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı, T Klin. J Med. Sci, 21:285-287.

Henry H. L., Bouillon R., Normon A. W., Gallagher J. C., Lips P., Heaney R. P., Vieth R., Pettiford J. M., Dawson-Hughes B., Lamberg-Allardt C.J., (2010), 14<sup>th</sup> Vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines, J Steroid Biochem Mol Biol; 121(1-2):4-6.

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., ve Weaver, C. M., (2011), Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab., C. 96, S.7.

Holick M. F., (2009), Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application, Ann Epidemiol, 19(2):73-78.

Hyppönen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M. R., Virtanen, S. N., (2001), Intake of Vitamin D and risk of Type 1 Diabetes: A Birth-Cohort Study. Lancet, 358, 1500-1503.

Isomaa, B., (2003), A major health hazard: The metabolic syndrome, Life Scien., 73:2395- 411.

Işık, A. L., (2013), Yaşlı hastalarda D vitamini eksikliğinin total tiroidektomi sonrası hipokalsemi üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul.

Işık, E., Kanbay, Y., Aslan, Ö., Işık, K., Çınar, S., (2013), “Aile hekimliği birimine başvuran bireylerde obezite sıklığı ve ilişkili etmenler: Artvin örneği”, Florence Nightingale hemşirelik dergisi, Cilt 21 - Sayı 2: 107-115.

İnci, İ., Bozkaya, G., Çe, P., Gedizlioğlu, M., (2012), “Erken evre parkinson hastalarında D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi”, Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 15(1), 7-11.

İslamoğlu, Y., Koplay, M., Sunay, S., Açikel, M., (2008), “Obezite ve metabolik sendrom”, Tıp Araştırmaları Dergisi, 6 (3) :168 -174.

Kalan, I., Yeşil, Y., (2010), Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar, mised, S.23–24, s.78.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kaya, E., (2013), Obezite ile karotis ekstra-media kalınlığı arasındaki ilişki, Uzmanlık Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu.

Kazma, E., (2013), Üniversite öğrencileri arasında obezite prevalansı ve oluşum nedenlerinin saptanması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Bölümü, İstanbul.

Kienreich K., Tomaschitz A., Verheyen N., Pieber T., Gaksch M., Grubler M. R., Pilz S., (2013), Vitamin D and cardiovascular disease, *Nutrients*, 5(8):3005-21.

Kılıç, A. V., (2006), Hafif ve orta şişman yetişkin bireylere uygulanan zayıflama diyetleri sonucundaki vücut ağırlık kaybının serum lipid profilleri ve diğer bazı parametreler üzerindeki etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Kırım, S., (2005), Obez hastalarda diyet, egzersiz ve ilaç tedavisinin homosistein düzeylerine etkisi, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bilim Dalı, Adana.

Kong J., Li Y.C., (2006), Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 290(5):E916-24.

Kong J., Chen Y., Zhu G., Zhao Q., Li Y.C., (2013), 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> upregulates leptin expression in mouse adipose tissue, *J Endocrinol*, 216(2):265-71.

Köktürk, O., Çiftçi, T. U., (2003), “Obezite-hipoventilasyon sendromu”, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 51(1): 107-116.

Kurt, A., (2011), Üreme çağındaki obez kadınlarda vitamin D düzeyi ve metabolik sendrom ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin.

Macdonald H. M., Mavroei A., Fraser W. D., Darling A. L., Black A. J., Aucott L., O'Neill F., Hart K., Berry J. L., Lanham-New S.A., Reid D.M., (2011), Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern?, *Osteoporos Int*, 22(9):2461-72.

Mai X. M., Chen Y., Camargo C.A., Langhammer A., (2012), Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study, *Am J Epidemiol*, 175(10):1029-36.

McKenna, M., J., Murray, B., F., (2013), Vitamin D dose response is underestimated by Endocrine Society's Clinical Practice Guideline, *Endocr Connect*, 2(2):87-95.

Mert, M., Adaş, M., (2014), “Obezitenin endokrin ve metabolik komplikasyonları”, *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(Ek sayı 1):1-4.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Mithal A., Wahl D. A., Bonjour J. P., Burckhardt P., Dawson-Hughes B., Eisman J. A., El-Hajj Fuleihan G., Josse R. G., Lips P., Morales-Torres J., (2009), Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group, Osteoporos Int, 20(11):1807-20.

Moan J., Lagunova Z., Lindberg F. A., Porojnicu A. C., (2009), Seasonal variation 1,25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age, J Steroid Biochem Mol Biol, 113(3-5):217-21.

Nazlıcan, E., (2008), Adana ili Solaklı ve Merkez Sağlık Ocağı bölgesinde yaşayan 20-64 yaş arası kadınlarda obezite ve ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana.

Öngen, B., Kabaroğlu, C., Parıldar, Z., (2008), “D Vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi”, Türk Klinik Biyokimya Derg., 6(1): 23-31.

Özbey, İ., Ziypak, T., Adanur, Ş., (2012), Vitamin D ve üreme sistemi, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci., 8(2):134-137.

Özdel, O., Sözeri-Varma, G., Fenkçi, S., Değirmenci, T., Karadayı, F., Kalkan-Oğuzhanoğlu, N., Ateşçi, F., (2011), Obez kadınlarda psikiyatrik tanı sıklığı, Klinik Psikiyatri, 14:210-217.

Özgür, P.E., (2012), Obezite, adipositokinler ve böbrek fonksiyon bozuklukları, Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.

Özkan, B., Döneray, H., (2011), “D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri”, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 54: 99-119.

Parlak, A., Çetinkaya, Ş., (2007), “Çocuklarda obezitenin oluşumunu etkileyen faktörler”, Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, C.2, S.5.

Pasquali, R., Patton, L., Gambineri, A., (2008), Obezite ve infertilite, Current Opinion in Endocrinology, C.3, s.1.

Sağlık, A.Ç., (2013), Çocuklarda vücut kitle indeksi ile insülin direnci ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki, Uzmanlık Tezi, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

Sağlık Bakanlığı, (2010), Türkiye obezite (şişmanlık) ile mücadele ve kontrol programı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kuban Matbaacılık Yayıncılık, 1. Baskı, 773:17-112.

Sağmen, S. B., (2013), Astımda D vitamini ve klinik bulgularla ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı, İstanbul.

Samur, G. E., Yıldız, E. A., (2008), Obezite ve kardiyovasküler hastalıklar/hipertansiyon, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Seidell, J.C., (2001), Obezitenin epidemiyolojisi, Edited by Bjömtorp, John Wiley ve Sons. Ltd.
- Selimoğlu, M.A., (2012), D vitamini ve gastrointestinal sistem, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci., 8(2):119-123.
- Seyran, M., (2014), Yüksek yağ içeren diyetle bağlı obezite modeli uygulanan sıçanlarda egzersiz antrenmanının ağrı eşiği ve beta endorfin düzeylerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Anabilim Dalı, Antalya.
- Shirazi L., Almquist M., Malm J., Wirfalt E., Manjer J., (2013), Determinants of serum levels of vitamin D: a study of life-style, menopausal status, dietary intake, serum calcium, and PTH, BMC Women's Health, 13:33.
- Soylu, A. C., (2010), Obstrüktif uyku apne sendromu ve obezite arasındaki ilişkinin standart antropometrik obezite indeksleri ile incelenmesi, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
- Sönmez, K., Akçakoyun, M., Demir, D., Akçay, A., Pala, S., Ekşi Duran, N., Bakal, R. B., Gençbay, M., Değertekin, M., Turan, F., (2002), "Koroner arter hastalığı bulunan olgularda obezite derecelerinin diğer risk faktörleriyle ilişkisi", Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 3: 203-210.
- Sözen, T., (2011), "D hormonu: güncel gelişmeler", Hacettepe Tıp Dergisi, 42:14-27.
- Sun X., Zemel B., (2008), 1Alfa, 25-dihydroxyvitamin D and corticosteroid regulate adipocyte nuclear vitamin D receptor, Int J Obes., 32(8):1305-11.
- Sözeri B., Kasapçopur Ö., (2012), Vitamin D ve romatolojik hastalıklar, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci., 8(2):114-11.
- Tam, A. A., Çakır, B., (2012), "Birinci basamakta obeziteye yaklaşım", Ankara Medical Journal, 12(1):37-41.
- Taşkın, C., (2007), Obez çocuklarda 12 haftalık düzenli egzersizin vücut kompozisyonu ve kan lipid düzeyleri üzerine etkisi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı, Gaziantep.
- Taşoğlu, Ö., (2012), Miyalji D vitamini ve statin ilişkisi: statin kullanan hastalarda D vitamini eksikliği miyalji gelişimi için bir risk faktörü müdür?, Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim dalı, Ankara.
- Tekdemir, Ş. Ç., (2013), Bir eğitim ve araştırma hastanesinin obezite polikliniğine başvuran obez bireylerin beden algılarının benlik saygısı üzerine etkisinin değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Tekin S.B., Bilici, M., Çayır, K., (2012), D vitamininin kanser etiyopatogenezindeki rolü, Türkiye Klinikleri j Pediatr Sci., 8(2):69-78.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Tezcan İ., (2012), D vitamini ve immün sistem, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci, 8(2):66-68.
- Tezgelen, H., (2008), Bursa Emek Bölgesinde 10-18 yaş arasındaki okul çocuklarında obezite, kilo fazlalığı ve tip 2 diyabet sıklığını belirlemeye yönelik tarama çalışması, Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Bursa.
- Tosunbayraktar, G., (2013), Farklı beden kitle indeksine sahip bireylerde D vitamini ve serum kalsiyum düzeylerinin değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetik Bilim Dalı, Ankara.
- Tsaras W., Weinstock M. A., (2011), Factors influencing vitamin D status, Acta Derm Venereol, 91(2):115-24.
- Tüfek, H., (2013), Sıçanda yüksek yağlı diyetle oluşturulan obezite modelinde indol-3-karbinol ve timokinon'un testis üzerindeki etkilerinin sterolojik yöntemlerle araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Samsun.
- Uçar, F., Taşlıpınar, M., Soydaş, A., Özcan, N., (2012), Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda 25-OH vitamin D düzeyleri, Eur J Basic Med Sci, 2(1), 12-15.
- Uysal, Ö., (2011), Antalya ilinde yaşayan obezite tanılı bireylerin zeytinyağı ve gıda tüketimi alışkanlıklarının kan lipid profillerine etkisinin saptanması, Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale.
- Van Schoor N. M., Lips P., (2011), Worldwide vitamin D status, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab., 25(4):671-80.
- Veith R., Ladak Y., Walfish P. G., (2003), Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D, J Clin Endocrinol Metab, 88(1):185-91.
- Vimalaswaran K. S., Berry D. J., Lu C., Tikkanen E., Pilz S., Hiraki L.T., ve ark., (2013), Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts, PLoS Med, 10(2):e1001383.
- Yağbasan, A., (2009), Farklı obezite evrelerinde hipotalamo-hipofizer-adrenal ve tiroid hormon akslarının obezite parametreleri ve insülin direnci ile ilişkisinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.
- Yaman, M., (2014), Obezitede diyet tedavisi, Archives of Clinical Toxicology, 1-8-12.
- Yener, M., (2007), "Kas iskelet sistem ağrısı ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması", S.D.Ü. Tıp Fak. Derg., 14(4), 7-11.
- Yeşilbaş, C., (2013), Obez olan ve obez olmayan polikistik over sendromlu kadınlarda D vitamini, adiponektin ve leptin'in insülin rezistansı üzerine olan etkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

Yıldız, İ., (2010), Sık tonsillofarenjit geçiren çocuklarda serum D vitamini düzeyleri ve D vitamini reseptörü gen polimorfizmleri, Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

Yıldırım, S. K., (2013), Malatya il merkezinde 20 yaş ve üzeri kadınlarda D vitamini düzeyi ile üst solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.

Yosipovitch, G., DeVore, A., Dawn, A., (2007), “Obezite ve deri: deri fizyolojisi ve obezitenin deri bulguları”, Journal of American Academy of Dermatology, C.2, S.2.

Yöntem M., Ünalı M., (2011), Biyokimya, Aybil Dijital Baskı Sistemleri ve Matbaa, Konya.

Zittermann, A., Gummert, J. F., (2010), Nonclassical Vitamin D Actions. Nutrients, 2, 408-425.

Wong K.E., Kong J., Zhang W., Szeto F.L., Ye H., Deb K.D., Brady M.J., Li Y.C., (2011), Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice, J Biol Chem., 286(39):33804-10.

Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F., (2000), Decreased bioavailability of vitamin D in obesity, Am J Clin Nutr., 72(3):690-3.