T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OBEZ VE AŞIRI KİLOLU HASTALARDA SERUM 25-OH D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. EMİNE RUMEYSA TÜRK KARAKURT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE
2019

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OBEZ VE AŞIRI KİLOLU HASTALARDA SERUM 25-OH D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. EMİNE RUMEYSA TÜRK KARAKURT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Zerrin GAMSIZKAN

DÜZCE
2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zerrin GAMSIZKAN'a, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Cemil Işık SÖNMEZ'E, istatiksel analiz konusunda desteklerini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali SUNGUR'a ve bütün eğitim hayatım boyunca eğitimime katkı sağlayıp, emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitim sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım ve sekreterlerimize teşekkür ederim.

Desteğini ve sevgisini her daim hissettiğim eşim Abbas KARAKURT'a, maddi ve manevi destek olan ailelerime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emine Rumeysa TÜRK KARAKURT

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada D vitamini eksikliğinin bağlantılı olabileceği biyokimyasal parametreler, obezite ve demir eksikliği anemisi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif ve tanımlayıcı-kesitsel olarak planlanan bu çalışma, Düzce Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı polikliniklerine Ağustos 2016-Ocak 2019 tarihleri arasında başvuran 1072 hasta dahil edilerek yapılmıştır. Çalışmamızdaki dışlama kriterleri; gebelik ve emzirme, <18 yaş altı olma, son 6 ayda demir replasmanı almak ve kan örneğinin alındığı gün aktif enfeksiyon varlığı şeklindedir.

Bulgular: 863 kadın ve 209 erkek katılımcıyla yapılan bu çalışmada %55,7 oranında D vitamini eksikliği görüldü. Çalışmaya katılan kadın hastaların 25(OH)D vitamini düzeyleri daha düşük, D vitamini eksikliği görülme sıklığı ise erkek hastalara göre daha fazlaydı. Kadınlarda D vitamini eksikliği görülme sıklığı %61,4 iken erkeklerde bu oran %32,1 bulundu. Hgb, demir ve ferritin düzeyleri D vitamini eksikliği olmayanlarda daha yüksek bulundu ve hgb, demir ve ferritin ile 25(OH)D arasında pozitif korelasyon saptandı (hgb: $p<0,001$, demir: $p<0,001$, ferritin: $p<0,001$). D vitamini grupları arasında AKG, insülin, TK, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi. LDL ortalaması ise D vitamini eksikliği olanlarda daha düşük bulundu ($p=0,029$) ve HDL ile 25(OH)D arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,005$). D vitamini eksikliği en az pre-obez grupta, en sık evre 3 obez grupta görüldü. BKİ grupları arasında 25(OH)D düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmedi. D vitamini eksikliği olanlarda BKİ ortalaması daha fazla bulundu ve BKİ ile 25(OH)D arasında negatif korelasyon gösterildi ($p<0,001$). D vitamini eksikliği olanlarda VYY ve VYA yüksek bulundu. VYY ve VYA ile 25(OH)D arasında negatif korelasyon gösterildi (VYY: $p<0,001$, VYA: $p<0,001$) fakat VYO ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Sonuç: D vitamini eksikliği birçok hastalığa zemin hazırlaması, kolay önlenebilir ve tedavi edilebilir olması nedeniyle önemli bir durumdur. Bu nedenle Aile Hekimliği disiplininin, D vitamini eksikliği üzerinde hassasiyetle durması gereken bir konudur. Ayrıca D vitamini eksikliği risk faktörlerinin iyi bilinmesi, obezite ve demir eksikliği gibi ilişkili olabilecek durumlar konusunda da dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, obezite, demir eksikliği

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the relationship between vitamin D deficiency and biochemical parameters, obesity, and iron deficiency anaemia.

Method: This retrospective and descriptive cross-sectional study was conducted on 1072 patients admitted to Düzce University Family Medicine Department outpatient clinics between August 2016 and January 2019. Exclusion criteria in our study; pregnancy and lactation, being <18 years of age, taking iron replacement in the last 6 months and the presence of active infection on the day of blood sampling.

Results: This work; 863 women and 209 men participated in the study. Vitamin D deficiency was observed in 55.7% of the patients. Female patients participating in the study had lower 25(OH)D levels, the incidence of vitamin D deficiency was higher than in male patients. The incidence of vitamin D deficiency was 61.4% in women and 32.1% in men. Hgb, iron and ferritin levels were higher in patients without vitamin D deficiency and there was a positive correlation found between hgb, iron and ferritin and 25(OH)D (hgb: p<0,001, iron: p<0,001, ferritin: p<0,001). There was no significant difference in preprandial blood glucose, insulin, TC, HDL and TG levels among vitamin D groups. The mean LDL was lower in patients with vitamin D deficiency (p=0,029) and a positive correlation was found between HDL and 25(OH)D (p=0,005). Vitamin D deficiency was seen at least in the pre-obese group and the most common stage 3 obese group. There was no significant difference in the 25(OH)D levels of bmi groups. BMI was found to be higher in patients with vitamin D deficiency and a negative correlation was found between BMI and 25(OH)D. In patients with vitamin D deficiency, %FM and FM were found to be high. There was a negative correlation between %FM and FM and 25(OH)D (%FM: p<0,001, FM: p<0,001). However, no significant relationship was found between %VF and vitamin D.

Conclusion: Vitamin D deficiency is an important condition because it prepares many diseases and is easily preventable and treatable. For this reason, the discipline of Family Medicine is a subject that needs to be emphasized with regard to vitamin D

deficiency. It is also thought that vitamin D deficiency risk factors should be well known and caution should be exercised in potentially related conditions such as obesity and iron deficiency.

Keywords: Vitamin D, Obesity, Iron deficiency

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ i
ÖZET i
ABSTRACT iii
İÇİNDEKİLER v
KISALTMALAR vii
TABLOLAR viii
ŞEKİLLER ix
EKLER ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. D vitamini 2
2.1.1. Vitamin D'nin Kaynağı, Üretimi ve Etki Mekanizması 2
2.1.2. Vitamin D'nin Etkileri 4
2.1.2.1. Kalsiyum-Fosfor Metabolizması ve İskelet Sistemine Etkileri 4
2.1.2.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri 5
2.1.3. Vitamin D Eksikliği 8
2.1.4. Vitamin D tedavisi 9
2.2. Obezite 11
2.2.1. Obezite Tanımı 11
2.2.2. Obezite Değerlendirmesinde Kullanılan Ölçüm Yöntemleri 11
2.2.2.1. Doğrudan Ölçüm Yöntemleri 12
2.2.2.2. Dolaylı Ölçüm Yöntemleri 12
2.2.3. Türkiye'de ve Dünyada Obezite 12
2.2.4. Obezitenin Etiyolojisi 13
2.2.5. Obezite İlişkili Sağlık Sorunları 15
2.2.5.1. Diyabetes Mellitus (DM) 15
2.2.5.2. Dislipidemi 15

2.2.5.3. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) 16
2.2.5.4. Metabolik Sendrom 16
2.2.5.5. Solunum Sistemi Hastalıkları 17
2.2.5.6. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları 17
2.2.5.7. Kanserler 18
2.3. Demir ve Diğer Parametreler 18
2.3.1. Demir 18
2.3.1.1. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi 19
2.3.1.2. Demir Eksikliği Anemisi ve D Vitamini İlişkisi 20
2.3.2. Hemogram Parametreleri 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. Çalışma Planı 23
3.2. Antropometrik Ölçümler 24
3.3. Biyoelektrik İmpedans Analizi 24
3.4. Biyokimyasal Analizler 24
3.5. İstatistiksel Analiz 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇ 42
7. KAYNAKLAR 46

KISALTMALAR

1,25 (OH)2: 1,25-Dihidroksi Vitamin D

25 (OH)D: 25-Hidroksi Vitamin D

AKG: Açlık Kan Glukozu

BİA: Biyoelektrik İmpedans Analizi

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C-Reaktif Protein

DBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein

DE: Demir Eksikliği

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DEXA: Dual Enerji Absorbsiyon Yöntemi

DKK: Deri Kıvrım Kalınlığı

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HDL-K: High Density Liporotein Kolesterol

HGB: Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL-K: Low Density Lipoprotein Kolesterol

LEN: Lenfosit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MR: Manyetik Rezonans

NCEP ATP-III: National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel 3

NEU: Nötrofil

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey III

PLT: Platelet

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TK: Total Kolesterol

TG: Trigliserit

TSH: Tiroit Stimülan Hormon

TURDEP-I: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji

TVS: Total Vücut Suyu

USG: Ultrasonografi

UV-B: Ultraviyole-B

VDR: Vitamin D Reseptörü

VYA: Vücut Yağ Doku Ağırlığı

VYO: Visseral Yağ Oranı

VYY: Vücut Yağ Yüzdesi

WBC: Beyaz Kan Hücresi

YVA: Yağsız Vücut Ağırlığı

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 1. Vitamin D eksikliği riskinin yüksek olduğu durumlar 9
Tablo 2. BKİ'ne göre sınıflandırma 11
Tablo 3. Obeziteyle ilgili risk faktörleri 14
Tablo 4. Lipit Parametreleri NCEP ATP III sınıflaması 16
Tablo 5. Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III) 17
Tablo 6. Obezite ile ilişkili GİS hastalıkları 18
Tablo 7. Serum Ferritin Değeri ve Depo Demir Durumu (µg/L) 20
Tablo 8. Kadın ve Erkeklerde Ortalama D Vitamini Düzeyleri 26
Tablo 9. Kadın ve Erkeklerin D Vitamini Gruplarına Göre Dağılımı 26
Tablo 10. D Vitamini Gruplarının Yaş Ortalama Değerleri 27
Tablo 11. Anemi Parametreleri ile D vitamini Eksikliği Durumu 28
Tablo 12. Kan Sayımı Parametreleri ile D Vitamini Eksikliği Durumu 28
Tablo 13. Bazı Biyokimyasal Parametreler ile D Vitamini Eksiklik Durumu İlişkisi 30
Tablo 14. İnsülin Direnci ve D Vitamini Eksiklik Durumu İlişkisi 31
Tablo 15. İnsülin Direnci Gruplarının 25(OH)D Vitamin Düzeyleri 31
Tablo 16. BİA analizi sonuçları ile D vitamini eksiklik durumu ilişkisi 32
Tablo 17. Demir eksikliği ve D vitamini eksiklik durumu ilişkisi 32
Tablo 18. Demir eksikliği gruplarının 25(OH)D vitamin düzeyleri 33
Tablo 19. BKİ gruplarının D vitamini eksikliği dağılımı 33

Tablo 20. BKİ gruplarının 25(OH)D vitamin düzeyleri 33

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. D2 ve D3 vitaminlerinin kimyasal yapıları..... 3
Şekil 2. D Vitamini Metabolizması..... 4

EKLER

EK 1. Klinik Araştırmalar İçin Etik Kurulu İzin Formu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini; yağda eriyen bir vitamin olmakla birlikte endojen olarak sentezlenebildiği için aynı zamanda hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür. En mühim görevi kalsiyum ve fosfor metabolizmasının yanında kemik mineralizasyonu ile ilgilidir (1, 2). Son yıllarda, D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin metabolik sendrom, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıklar gibi pek çok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (3, 4). Bu durum D vitamini eksikliğinin küresel bir salgın olarak görülmesi sebebiyle endişe vericidir (5).

Obez bireylerde 25-Hidroksi Vitamin D [25(OH)D] serum düzeylerinin normal kilolu bireylere göre daha düşük olduğu ve aynı zamanda 25(OH)D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (6). D vitamini eksikliğinde vücutta hepsidin sentezi artmakta ve buna bağlı olarak demir kullanımında azalma ve anemi gelişmektedir (7). Ayrıca yetersiz vitamin D düzeyleri ile yüksek trigliserit ve apolipoprotein E, düşük HDL ve hiperkolesterolemi arasında net bir ilişki vardır ve metabolik sendrom gelişmesinde D vitamini eksikliği anahtar rol oynamaktadır (8-10).

D vitamini eksikliği birçok farklı semptom ve hastalığa zemin hazırlaması, kolaylıkla önlenebilir ve tedavi edilebilir bir durum olması nedeniyle takip ettiği nüfusu yakın gözlemleyen Aile hekimliği disiplininin birinci basamakta üzerinde hassasiyetle durması gereken bir konu haline gelmiştir. D vitamini eksikliğinin birçok faktörle ilişkili oluşu ve toplumda sık rastlanması eksikliğine neden olan ilişkili faktörleri araştırmayı gerekli hale getirmiştir. Bu çalışmada oldukça sık rastlanan ve önlenebilir nitelikte olan D vitamini eksikliğinin bağlantılı olabileceği biyokimyasal parametreler, obezite ve demir eksikliği anemisi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

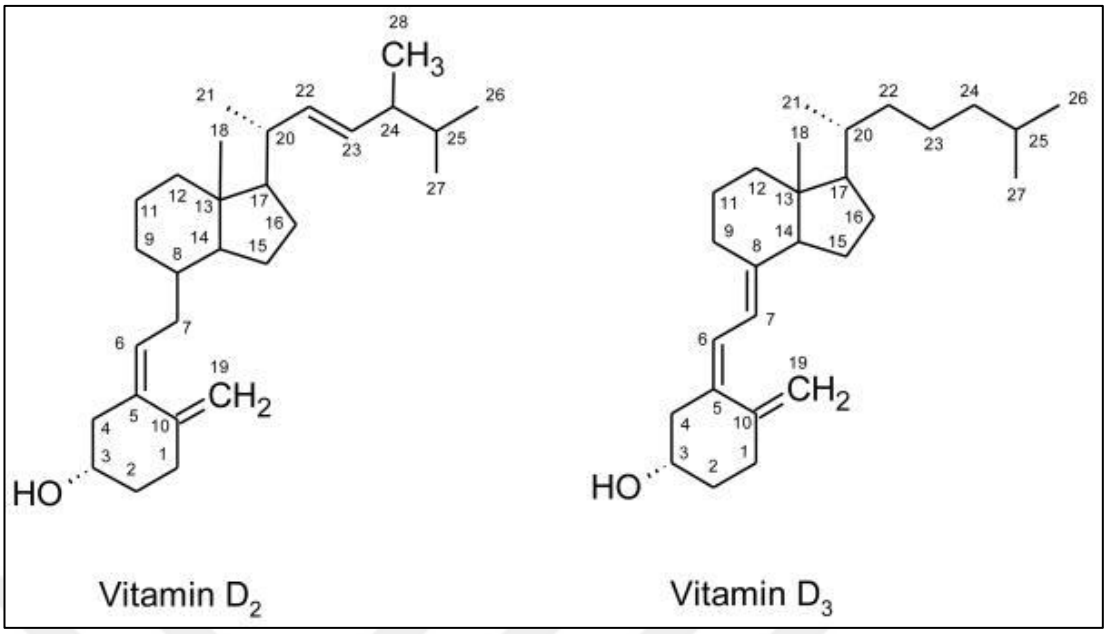
2.1. D vitamini

Vitaminler, hücrelerin fonksiyonlarını normal şekilde yerine getirebilmeleri için gerekli olan, vücutta üretilmeyen ya da eser miktarda üretildiği için dışarıdan alınması zorunlu olan organik bileşiklerdir (1). Yağda eriyen vitaminler grubunda yer alan D vitamini, hormon benzeri etkileri olan bir grup steroldür (11). Normalde biyolojik olarak aktif olmayan D vitamini, bir takım biyolojik aktiviteler sonucu 1,25 dihidroksi vitamin D [1,25(OH)2]' ye dönüşerek hormonal olarak aktif formu oluşturur (12). Tek kaynağının diyet olmayışı sebebiyle gerçek anlamda bir vitamin değildir, bunun yerine diyetle alınamadığı durumlarda steroid öncüsünden sentezlenen bir prohormondur (13). D vitamini iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, böbrek ve paratiroid bezler üzerindeki fizyolojik etkileri sonucu hücre içi ve hücre dışı kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki en önemli düzenleyici hormondur (14).

2.1.1. Vitamin D'nin Kaynağı, Üretimi ve Etki Mekanizması

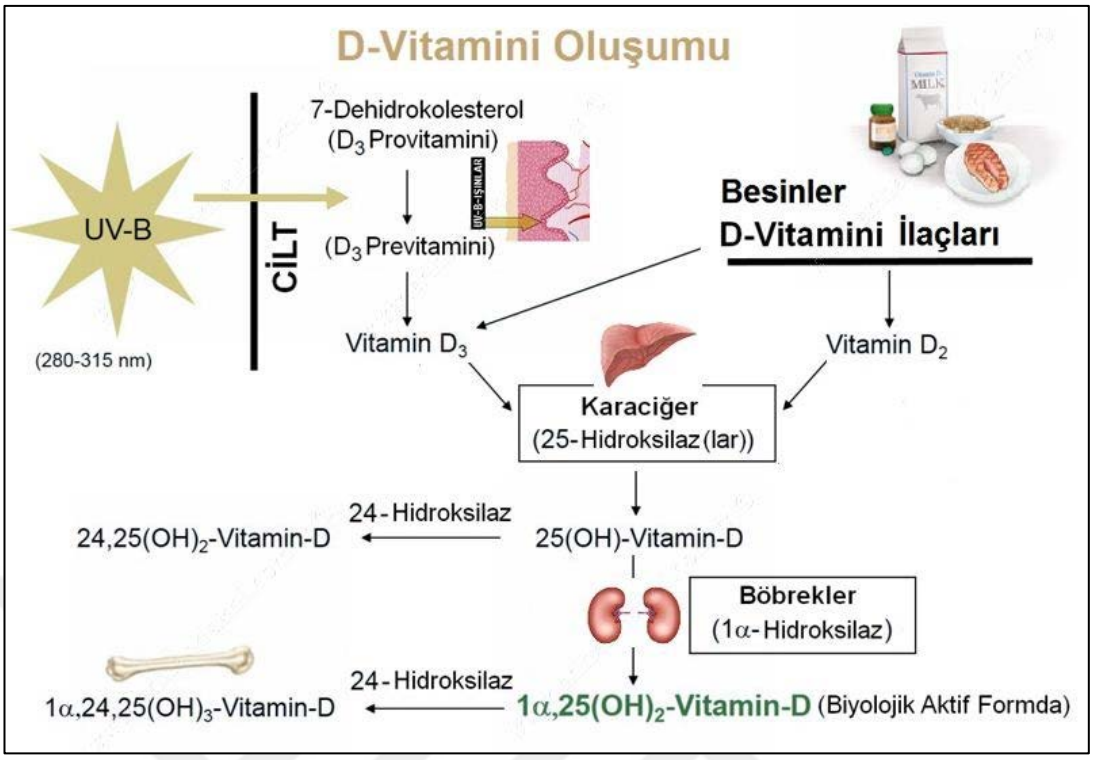
Vitamin D'nin D2 ve D3 olmak üzere iki formu bulunur. D2 formu bitki ergesterolünden sentezlenen 28 karbonlu bir moleküldür. D3 formu ise 27 karbonlu bir kolesterol türevidir. D2 vitamini D3 vitamininden farklı olarak fazladan bir metil grubu ile 22. ve 23. karbonları arasında çift bağ içerir (15) (Şekil-1).

Vitamin D2 (ergokalsiferol) yalnız bitkisel gıda kaynaklarından alınırken, vitamin D3 (kolekalsiferol) ise hayvansal kaynaklı gıdalardan alınmakta ve ayrıca güneş ışınlarının varlığında deride sentezlenmektedir (11). D vitamini için mevcut kaynaklar; güneş ışınları, diyet ve dışarıdan takviye şeklindedir. Fakat D vitaminini doğal olarak içeren gıdaların sayısı azdır. Morina balığı, somon, sardalya, ton balığı ve mantar bu gıdalar arasında sayılmaktadır. Vücuttaki D vitamini yağ hücrelerinde depolanıp gerektiğinde dolaşıma salınır (16). Derideki D vitamini üretimi yaş, giyinme şekli, ten rengi, güneşten koruyucu kremler, mevsim, bulunulan enlem, güneş ışınlarının geliş açısı (zenith açısı) gibi çokça faktöre göre değişebilmektedir (5, 17).



Şekil 1. D2 ve D3 vitaminlerinin kimyasal yapıları

Diyetten veya deriden elde edilen ve aktif olmayan D vitaminin etki gösterebilmesi için aktifleşmesi gerekmektedir (18, 19). Ultraviyole-B (UV-B) ile deride D3 formu sentezlendikten sonra dolaşıma geçer ve D vitamini bağlayıcı protein (DBP) aracılığı ile karaciğere taşınır. Diyetten elde edilen D2 ve D3 vitaminleri ise dolaşımda DBP ve lipoproteinler aracılığı ile karaciğere taşınır (20). Karaciğerde D vitamini, 25-hidroksilaz [25(OH)az] enzimi ile 25. karbonundan hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D [25(OH)D=kalsidiol]'e dönüştürülür. 25(OH)D dolaşıma geçerek yeniden DBP ile böbreklere taşınır ve renal tübül hücresinin içine alınır (21, 22). 25(OH)D vitamini böbreklerde 1α-hidroksilaz [1α-(OH)az] enzimi ile D vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)2D=kalsitriol]'e dönüştürülür (Şekil-2) (16). Böbreklerde ayrıca 24-hidroksilaz [24(OH)az] enzimi ile 25(OH)D ve 1,25(OH)2D vitaminleri metabolize olarak sırasıyla 24,25(OH)D vitamini ve 1,24,25(OH)3D vitaminine (kalsitroik asit) dönüşür, hedef dokuların aktif vitamin D miktarı azalır (19, 22).



Şekil 2. D Vitamini Metabolizması

Vitamin D'nin reseptör düzeyindeki etkileri aktif formunun birçok dokuda vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanması sonucu gerçekleşmektedir (23, 24). D vitamini yavaş genomik ve hızlı genomik olarak iki türlü biyolojik aktivite göstermektedir ve bu genomik etkiyi nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonu şeklinde gösterir. Genomik olmayan etkisi ise hücre membranındaki VDR'nin kalsiyum (ca), klorür (cl) gibi elektrolitlerin membrandan geçişinin düzenlenmesiyle veya siklik adenozin monofosfat (cAMP), protein kinaz A, fosfolipaz C, fosfatidil inozitol-3 kinaz ve mitojen activated protein kinaz gibi intraselüler enzimler ile oluşmaktadır (21, 25).

VDR, tiroid hormonları, steroidler ve retinoik asit reseptörlerinin dahil olduğu nükleer hormon reseptör süper ailesine mensup bir reseptördür. VDR renal hücreler dışında, endotel, deri, miyokard, düz kas, beyin, akciğer, meme, kolon, prostat, monosit ve makrofajlar gibi 30'dan fazla dokuda gösterilmiştir (26, 27).

2.1.2. Vitamin D'nin Etkileri

2.1.2.1. Kalsiyum-Fosfor Metabolizması ve İskelet Sistemine Etkileri

D vitamini, kemik mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum ve fosforun homeostazında ve bu minerallerin plazma düzeylerinin yeterli seviyede tutulmasında önemli bir role sahiptir. Aktif D vitamini; epitelyal kalsiyum kanalı ve kalsiyum bağlayıcı proteinin ekspresyonuyla kalsiyum emilimini intestinal olarak artırır ve bu etkisini vitamin D reseptör-retinoik asit X reseptör kompleksi (VDR- RXR) ile gerçekleştirir (28). Bu etki ile %10-15 dolayında olan intestinal kalsiyum absorbsiyonu %30-40 oranında artarken, %60 dolayında olan fosfor absorbsiyonu ise %80'e kadar artar (16). D vitamininin başlıca hedef organlarından birisi olan kemik dokuda VDR ligandları kemik metabolizmasını düzenler (29).

Kalsiyumun diyetteki yetersizliğinde aktif vitamin D, osteoblastlardaki VDR üzerinden osteoklast oluşumuna sebep olur. Osteoklastlar bir takım hidroklorik asit ve kollajenazlar salgılayarak kemik yıkımını artırır, bunun sonucunda kalsiyum ve fosforun plazma düzeyleri korunur (30). D vitamini eksikliği sonucu erişkinlerde kemik matriksinde mineralizasyonun azalması ve süresinin uzaması mekanizmasıyla kemik ağrısı, kaslarda güçsüzlük ve kırık riskinde artış ile sonuçlanabilen osteomalazi gelişebilmektedir (31). Epifiz plakları kapanmamış çocuklarda ise D vitamini eksikliği, kondrosit yapısında bozulma, kemik mineralizasyonunda bozulma, deformite ve boy kısalığı ile seyreden raşitizm tablosuna sebep olur (32).

2.1.2.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri

D vitamininin, deri, kolon, pankreas, beyin ve meme dokularında, monosit ve makrofaj gibi hücrelerde, ayrıca kemik, paratiroit bezi ve immün sistem hücreleri gibi ekstra renal dokularda etki gösterdiği bildirilmiştir (33-35).

- **D vitamini ve Kas Dokusu;**

Vitamin D'nin hedef dokularından birisi de kas dokudur ve eksikliğinde özellikle proksimal kas gruplarında görülen güçsüzlük, yaygın ağrı ve performans hızında düşüş görülmektedir (5, 36). Bu etkilerin esas sebebi ise kas dokusundaki tip II kas liflerinin atrofiye uğramasıdır (37). 25(OH)D vitamini ile proksimal kas kuvveti, alt ekstremite fonksiyonları ve fiziksel performans arasında pozitif bir ilişki vardır.

Yapılmış pek çok çalışma D vitamini tedavisinin kas gücü ve dengeyi iyileştirdiği ve dolayısıyla düşme riskini azalttığını göstermiştir (38-41).

- **D Vitamini ve İmmünite;**

1,25(OH)2D vitamini önemli bir immünmodülatördür. Makrofaj ve dendritik hücrelerde VDR yapısal olarak mevcuttur fakat lenfositlerde aktivasyon sonucu oluşmaktadır (42). VDR'nin, T lenfositlerde de ciddi konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir ve en yüksek konsantrasyon ise olgunlaşmış T lenfositlerdedir (43-45). B lenfositlerde ise VDR kesin olarak gösterilemediğinden ötürü, B hücre fonksiyonları üzerinde etkisinin bulunmadığı düşünülür (46).

Antijen sunan hücrelerde de VDR bulunmaktadır ve vitamin D'nin birincil hedeflerinden birisi de antijen sunan hücre grubudur (42). D vitamini siklin bağımlı bir kinaz inhibitörü olan p21'in gen transkripsiyonunu indükleyerek monosit ve makrofaj serisinde farklılaşma sağlar. Dendritik hücrelerde de VDR vardır ve bu hücreler de aktif D vitaminin immünite düzenleyici ve anti-proliferatif etkisine cevap verirler (33, 47).

- **Vitamini ve Kardiyovasküler Sistem;**

Kardiyovasküler hastalıklarda D vitamini eksikliğinin mevcut olduğu genel olarak bilinmektedir ve D vitaminin vasküler etkilerinin incelendiği birçok literatür çalışması bulunmaktadır. Oral olarak yüksek dozda günlük vitamin D verilen ratlarda serum lipid, CRP ve adezyon moleküllerinde anlamlı düzeyde azalma gösterilmiştir (48, 49). NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) çalışmasında serum 25(OH)D düzeylerinin, diyabetes mellitus, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve obezite ile arasında ters bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada ortalama sistolik kan basıncı, 25(OH)D düzeyi yüksek olanlarda düşük olanlara göre 3 mm/Hg daha düşük bulunmuştur (50). D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin incelendiği 19 prospektif çalışmanın bir meta analizinde (65.994 hasta), serum 25(OH)D düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ters bir ilişki gösterilmiştir (51).

- **D Vitamini ve Kanser;**

Aktif vitamin D, hücre çoğalması, hücre diferansiasyonu, apopitoz ve anjiogenezin kontrolünde rol oynayan genler üzerinde regülasyon yeteneğine sahiptir. Laboratuvar incelemelerinde aktif vitamin D'nin VDR ile hücre çoğalmasında görevli bazı genleri regüle ederek kanser hücrelerinin proliferasyonunu engellediği gösterilmiştir (52-54).

Yapılan bir çalışmada diyetle alınan vitamin D'nin artırılması ile kolorektal adenom görülme riskinde %11'lik bir azalma gösterilmiştir. Leyssens ve ark.'nın 2015 yılında yayınladıkları bir araştırmada 1,25(OH)2D ve analoglarının çeşitli kolon kanser hücrelerinde fosfolipid kompozisyonu üzerinde farklı etkileri gösterilmiştir (55, 56).

- **D Vitamini ve Diyabetes Mellitus;**

Tip 1 Diyabetes mellitus (DM) olan bireylerde D vitamini eksikliği, glukoz intoleransı ve insülin salınımındaki değişiklikleri tetiklemektedir. Altta yatan değişiklikler ise pankreas beta hücre disfonksiyonu ve sistemik inflamasyon bozukluklarıdır (57). Hayvan modellerinde aktif D vitamininin tip 1 DM için koruyucu olduğu gösterilmiştir (58).

Aktif vitamin D beta hücre fonksiyonunu etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada diyabetik farelerde hayatın erken döneminde uygulanan D vitamini desteğinin streptozosin ile indüklenen açlık plazma glukozunu ve DM insidansını azaltabileceği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada aktif D vitamininin insülin up-regülasyonu yaptığı ve pankreas adacık hücre hasarını azaltabildiği sonucuna ulaşılmıştır (59). Yapılan başka bir çalışmada da yaşam boyunca yüksek dozda D vitamini desteği verilen farelerde DM'nin önlendiğinden bahsedilmiştir (60).

- **D Vitamini ve Obezite, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci;**

Aktif vitamin D'nin in-vitro olarak beta hücrelerinde ve farelerde kalsiyum alışverişini düzenlediği gösterilmiş, ayrıca adipozitlerde intraselüler iyonize kalsiyum sinyalizasyonunu modüle ettiği, uncoupling protein-2 (UCP-2)'nin inhibisyonu

yoluyla lipolizi azalttığı ve lipogenezi artırdığına dair kuvvetli veriler bulunmaktadır (61).

Yapılan bir çalışmada, antropometrik ölçümler, vücut yağı, kemik kütlesi ve serum 25(OH)D vitamini ölçümleri yapılmış; DEXA ile ölçülen visseral, cilt altı ve total vücut yağı ile D vitamini arasında kuvvetli bir negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca vücut ağırlığı ve vücut yağ miktarları, serum 25(OH)D düzeyleri normal olan kadınlarda, serum düzeyi düşük olanlara göre daha düşük bulunmuştur (62).

Metabolik sendrom oluşumunda D vitamini eksikliğinin anahtar rolü vardır. D vitamini eksikliği kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilemekte, insülin rezistansını artırmakta ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemini uyararak hipertansiyona sebep olmaktadır. Metabolik sendromda abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, hipertansiyon ve insülin rezistansı birlikteliği mevcuttur ve kardiyovasküler hastalıklar ile Tip 2 DM riski artmıştır (10).

NHANES III verileri incelendiğinde yıllar içinde hipertansiyon, obezite, insülin rezistansı ve glukoz intoleransında artışla beraber, 25(OH)D düzeylerinde azalış ve eş zamanlı gözlenen beden kitle indeksinde (BKİ) artış dikkat çekmektedir (63).

2.1.3. Vitamin D Eksikliği

D vitamini düzeyinin normal, eksik veya fazlalığını gösterebilmek için, dolaşımdaki D vitamini metabolitlerinin majör formu olan ve 2-3 haftalık yarı ömre sahip olan 25(OH)D vitamininin kan seviyesine bakılmalıdır (32, 64). 25(OH)D vitamin düzeylerine toplumun taranması amacıyla bakılmayıp yalnızca D vitamini eksikliği görülme riski yüksek bireylerde (Tablo 1) bakılması önerilmektedir (31).

1,25(OH)2D seviyesinin ölçülmesi D vitamini durumunu göstermek için ideal değildir. Bu formun yarı ömrü oldukça kısa ve dolaşımda 25(OH)D vitamininden 1000 kat düşük düzeydedir. Ayrıca vitamin D eksikliğinde meydana gelebilen sekonder hiperparatiroidi ile bireyde 1,25(OH)2D vitamini düzeyleri normal ya da artmış olmaktadır (65).

Tablo 1. Vitamin D eksikliği riskinin yüksek olduğu durumlar

• Yetersiz güneş maruziyeti
• Obezite
• Spontan (nontravmatik) kırık oluşumu
• Osteoporoz/ osteomalazi
• Hiperparatiroidi
• Malabsorbsiyon sendromları
• Kronik karaciğer hastalıkları
• Kronik böbrek yetmezliği
• Yaşlı bireyler
• Koyu ten rengine sahip bireyler
• D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı durumları

Kandaki 25(OH)D vitamini düzeylerine göre;

- Yeterli vitamin D düzeyi: >30 ng/ml
- Vitamin D yetersizliği: 20-30 ng/ml
- Vitamin D eksikliği: <20 ng/ml
- Ciddi vitamin D eksikliği: <10 ng/ml olarak kabul edilmektedir (31).

25(OH)D vitamini düzeyinin 150 ng/ml'nin üzerinde bulunduğu, hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve hiperfosfatemi ile ilişkili olan durum, D vitamini intoksikasyonu olarak tanımlanmaktadır (65).

2.1.4. Vitamin D tedavisi

Günlük alınan gıdalar ile vücutta yeterli D vitamini düzeyinin sağlanması güçtür, bazı yağlı balıklar hariç hemen hemen tüm besinlerde D vitamini çok az miktarlarda bulunmaktadır (66). Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından D vitamini eksikliğini önlemek maksadıyla doğumdan itibaren 1 yaşına kadar günlük 400 IU dozunda vitamin D desteği verilmesi, 1-70 yaş arası bireylerde günlük 600 IU, 70 yaş üzerindekilerde ise günlük 800 IU vitamin D tedavi ve desteği önerilmektedir (67). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, 19-70 yaş grubundaki erişkinlerde kemik ve kas

sağlığı için günlük minimum vitamin D ihtiyacını 600 IU, 25(OH)D vitamini serum düzeyini 30 ng/ml'nin üzerinde tutacak dozu ise günlük 1500-2000 IU olarak belirlemiştir. 70 yaş üzerindekilerde veya düşmeleri önlemek için 65 yaş ve üzerindekilerde günlük 800 IU D vitamini gereklidir. Bu ihtiyacın karşılanması için gıdalar ve güneş ışınlarına maruziyet dışında dışarıdan D vitamini takviyesi gerekmektedir (31). Her 100 IU D vitamini, kandaki 25(OH)D düzeyini 0,7-1 ng/ml yükseltmektedir (68).

D vitamini eksikliğinin önlenmesi ya da tedavisi ile ilgili TEMD önerileri (31);

- 25(OH)D vitamini düzeyi <30 ng/ml ise tedavi gerektirir,
- Erişkin bireylerde optimal D vitamini ihtiyacı 800-1500 IU/gündür,
- Tedavi hedefi 25(OH)D vitamini serum düzeyini 30-50 ng/ml aralığında tutmaktır,
- Kolekalsiferol (D3) tercih edilmelidir,
- Kronik böbrek yetmezliği durumunda kalsitriol, kronik karaciğer yetmezliğinde ise kalsidiol kullanılmalıdır,
- 25(OH)D vitamini <20 ng/ml olan yetişkin bireylerde 8 hafta boyunca haftada 1 kez 50000 IU dozunda vitamin D yüklemesi yapıldıktan sonra 1500-2000 IU/gün olacak şekilde idamesi yapılır,
- 25(OH)D vitamini 20-30 ng/ml aralığındaki yetişkinlerde yüklemeye gerek yoktur, idame doz (1500-2000 IU/gün) başlanır.
- Tedavi başlangıcından 8 hafta sonra 25(OH)D vitamini düzeyi bakılmalı, hedefe ulaşılamamışsa ek doz verilebilir,
- Obez bireylerde, vitamin D metabolizmasını hızlandırıcı ilaç (glukokortikoid, antiepileptik) kullananlarda, malabsorbsiyon sendromu varlığında dozlar 2-3 kat yüksek olmalıdır.
- Kronik granülomla seyreden hastalık durumlarında (tüberküloz, sarkoidoz, kronik fungal enfeksiyonlar) ekstrarenal 1,25(OH)2D sentezi olabileceği için serum kalsiyum seviyeleri yakından takip edilmelidir.

2.2. Obezite

2.2.1. Obezite Tanımı

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücutta sağlığı bozacak ölçüde aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. DSÖ fazla kiloluluk ve obezite tanımlamalarında beden kitle indeksini (BKİ= Ağırlık[kg]/Boy[m^2]) kullanmakta ve sınıflandırmayı buna göre yapmaktadır (Tablo 2). Bu tanımda; BKİ=25,0-29,9 kg/m^2 ise fazla kiloluluk, BKİ≥30 kg/m^2 ise obezite olarak değerlendirilmektedir. Obezite vücuttaki yağın oranıyla da tanımlanabilmektedir. Sağlıklı ve yetişkin bir erkekte vücut yağının total vücut ağırlığına oranı %15-20 civarında, kadınlarda ise yaklaşık %25-30 arasında olmalıdır ve bu oran erkeklerde %23, kadınlarda %30'dan fazla ise obezite olarak değerlendirilmektedir (69, 70).

Tablo 2. BKİ'ne göre sınıflandırma

Sınıflandırma	**BKİ (kg/m^2)**
Zayıf	**<18,5**
Normal kilolu	**18,5- 24,99**
Hafif şişman (Pre-obez/fazla kilolu)	**25- 29,99**
Şişman (obez)	**≥30**
1. derece obez	30-34,99
2. derece obez	35-39,99
3. derece obez	≥40

2.2.2. Obezite Değerlendirmesinde Kullanılan Ölçüm Yöntemleri

Vücut kompozisyonu doğrudan veya dolaylı olmak üzere birçok yöntemle ölçülebilmektedir. Obezite değerlendirilmesinde hangi yöntemin kullanılacağına araştırmacının imkanları, maliyet, metodun avantajları/dezavantajları ve uygulanabilirlik gibi faktörlere göre karar verilebilmektedir.

2.2.2.1. Doğrudan Ölçüm Yöntemleri

Vücut yağ oranını doğrudan ölçebilen yöntemlerdir. Bunların; biyoelektrik impedans analizi (BİA), nötron aktivasyon analizi, su altı ağırlık ölçüm yöntemi, total vücut suyu ölçümü, total vücut potasyum ölçümü, manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), dual enerji absorbsiyon yöntemi (DEXA), ultrasonografi (USG) ve total vücut geçirgenliği olmak üzere başlıcalarından bahsedilebilir.

Bu yöntemlerden biri olan BİA; vücut sıvılarının elektrolit içerikleri sebebiyle akım ileticiliği prensibine dayanan bir metottur. İmpedans, dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir ve iletkenlik ile ters orantılıdır. Yağ doku ile yağsız dokular arasındaki bu iletkenlik farkı BIA'nın temel prensibini oluşturur. Elektrik akımı, direnci yüksek kemik ve yağ dokusu gibi bölgelerden zor geçerken, iskelet kasları ve visseral organlar gibi direnci düşük bölgelerden kolayca geçer (71). Yağ dokunun yanı sıra bu yöntemde toplam vücut suyu , yağsız vücut ağırlığı, iskelet kas kütlesi gibi yağ dışı diğer vücut bileşenleri de hesaplanabilmektedir (72, 73).

2.2.2.2. Dolaylı Ölçüm Yöntemleri

Dolaylı yöntemlerden boy, kilo ve vücut çevreleri gibi parametreleri kullananlar antropometri bilimini meydana getirirken, deri kıvrım kalınlığının (DKK) kullanıldığı ölçümler ise plikometri bilimini oluşturur (74). Dolaylı yöntem ölçümlerinde kullanılan denklemlerin doğrulukları sınırlıdır (75). Fakat Groan ve Rolland-Cachera'nın yaptığı bir çalışmada, vücudun iskelet kas kitlesi, total ve bölgesel yağ doku değerlendirilmesi amacıyla kullanılan antropometrik ölçümlerin güvenilirliğinin MR ve BT yöntemleri ile benzer olduğu gösterilmiştir (76). Ayrıca DKK hariç dolaylı yöntemlerin kolay uygulanabilir, ucuz, zararsız ve uygulayıcıda fazla deneyim ve beceri gerektirmemesi gibi avantajları vardır (77).

2.2.3. Türkiye'de ve Dünyada Obezite

Obezite dünyada epidemiye dönüşmüş, ciddi ve önlenebilir bir sağlık sorunudur. Önceki zamanlarda gelişmiş ülkeleri daha çok ilgilendiren bir problem iken günümüzde orta veya düşük gelir düzeyindeki ülkelerde de giderek sıklığı artmaktadır.

Bu artışa sebep olarak, obeziteye zemin hazırlayan yaşam tarzı alışkanlıklarının küresel çapta yaygınlaşmasından bahsedilmektedir (78).

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)'e göre dünya çapındaki 18 yaş ve üzeri nüfusta, yaşa göre standardize edildiğinde 1975'te erkek ve kadınlarda obezite prevalansı sırasıyla %3,2 ve %6,4 iken, 2014'te bu oranlar erkeklerde %10,8, kadınlarda %14,8'e yükselmiştir (79).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) tarafından yürütülen National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) çalışmasının 2011-2012 verilerine göre ABD'de 20 ve üzeri yaş yetişkinlerde obezite sıklığı %34,9 iken, 2-19 yaş grubundaki sıklık %16,9'dur. Tahminler doğrultusunda ise 2030 yılına ulaşıldığında obezite sıklığının birçok eyalette %50 olacağı öngörülmektedir. Avrupa ülkelerinde de benzer şekilde obezite prevalansında artışlar görülmektedir (70).

DSÖ 2016'da Türkiye'deki obez birey sayısının 16.092.644 olduğunu ve %29,5 prevalans oranıyla Avrupa'daki en yüksek obezite oranının görüldüğü ülke olduğunu bildirmiştir (80). Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nün 2017 yılındaki raporunda, 2015'te 20-79 yaş arası popülasyonda 34 ülkenin ortalaması alındığında obezite prevalansı %19,4, fazla kiloluluk prevalansı ise %34,5 iken Türkiye için bu değerlerden obezitede %22,3, fazla kilolulukta %33,1 olarak bahsedilmektedir (81).

Obezite, ülkemizde yaygınlaşan bir sorundur. 1997-1998 yıllarında yürütülen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) araştırmasında obezite prevalansının Türkiye'de kadınlarda %30, erkeklerde %13 ve genelde %22,3 olduğu ortaya konmuştur (82). TURDEP-I'den 12 yıl sonra ve aynı merkezlerde yürütülen TURDEP II'de ise obezite prevalansı kadınlarda %44, erkeklerde %27 ve genelde %35 olarak saptanmıştır. 1998'den 2010 yılına kadarki sürede obezitenin kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranındaki artış gösterilmiştir (83). 2016 yılı Türkiye Sağlık Araştırması verilerine göre ise 15 yaş ve üzeri popülasyonda obezite sıklığı %19,6 bulunmuş, cinsiyet ayrılarak değerlendirildiğinde ise bu oran kadınlarda %23,9, erkeklerde ise %15,2 olarak gözlenmiştir (84).

2.2.4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezitenin etyopatogenezinin temelinde vücuda alınan enerjinin artışına karşın harcanan enerjinin yeterli olmayışı yer almaktadır (85). Obezite multifaktöryel bir hastalıktır, genetik faktörler ve hormonlar ile çevre arasındaki karmaşık etkileşimin sonucu olarak gelişmektedir. Obezitenin sadece aşırı birikim olmasından ziyade, vücuttaki enerji dengesinde rol alan sistemin bir bozukluğunun olduğunu düşündüren kanıtlar da bulunmaktadır (86).

Obezite oto-kontrol bozukluğu ve irade eksikliğinden kaynaklanan basit bir sorunmuş gibi görünse de esasında enerji metabolizması regülasyonu ve iştahın düzenlenmesi mekanizmalarını da kapsayan karmaşık bir durumdur. Obeziteyle mücadele edilmesindeki güçlüklerin en önemli sebeplerinden birisi de mutifaktöryel etyolojili olmasıdır (87).

Artan yaş, kadın cinsiyet, evli olmak, fiziksel aktivitenin yetersizliği, yeme davranışları, alkol tüketimi ve sigarayı bırakmış olmak gibi bazı etkenler obezite gelişmesine katkıda bulunan risk faktörleridir. Bahsedilen bu risk faktörlerinin çoğunluğu ise önlenebilir durumlardır. Obezite ile ilgili risk faktörleri Tablo 3'te verilmiştir (87, 88).

Tablo 3. Obeziteyle ilgili risk faktörleri

Değiştirilebilir risk faktörleri	• Fiziksel inaktivite • Beslenme alışkanlıkları • Evlilik • Doğum sayısı • Eğitim durumu • Alkol kullanımı • Sigarayı bırakmak • Sosyo-kültürel faktörler • İlaçlar • Psikolojik faktörler
Değiştirilemez risk faktörleri	• Yaş • Cinsiyet (kadın) • Menopoz durumu • Genetik faktörler

2.2.5. Obezite İlişkili Sağlık Sorunları

Obezitenin birtakım hastalıklar ile ilişkili olduğu, morbidite ve mortalitede artışa yol açtığı bilinen bir durumdur. Hiç sigara içmeyenlerin dahil edildiği bir araştırmada kardiyovasküler mortalitenin BKİ>29 olanlarda 2 kat, BKİ>30 olanlarda ise 4 kat arttığı gösterilmiştir (89)

BKİ artışı, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, renal hastalıklar, safra kesesi hastalıkları, kas-iskelet sistemi problemleri, bazı kanserler ve psikiyatrik bozukluklar için ciddi bir risk faktörüdür (90-93).

2.2.5.1. Diyabetes Mellitus (DM)

Obezite kaynaklı sağlık giderleri arasında en yüksek pay Tip-2 DM'nindir (87). Lipit dokudan serbest yağ asitlerinin artan salınımı sonucunda bu yağ asitleri karaciğer ve çizgili kaslarda birikerek obez bireylerde insülin direnci meydana getirmektedir. İnsülin direncinin artmasının sonucu olarak da pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı da Tip-2 DM meydana gelmektedir (70). DSÖ verilerine göre; Avrupa'daki Tip-2 DM'lilerde obezite görülme sıklığı %80'dir. Yüksek dereceli ve santral obeziteye sahip olmak Tip-2 DM gelişmesi ihtimalini artırmaktadır (94). Fakat bunların yanında kilo kaybı sağlanması ve egzersiz yapılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile Tip-2 DM oluşumunun önüne geçilebilmekte veya Tip-2 DM oluşması geciktirilebilmektedir (95).

2.2.5.2. Dislipidemi

Obezite lipit metabolizması bozukluklarına da sıkça sebep olmaktadır ve aterojenik dislipidemi kardiyovasküler hastalıkların (KVH) oluşması açısından değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir (96). Obez bireylerde lipit metabolizması bozukluğu; LDL kolesterol (LDL-K), trigliserit (TG) ve total kolesterol (TK) düzeylerinde artma, HDL kolesterol (HDL-K) düzeyinde ise azalma seklinde bir tablo sergilemektedir. Framingham çalışmasında %10'luk bir kilo artışının kolesterolde 12mg/dl'lik bir yükselişe neden olduğu gösterilmiştir (97). Ancak erken dönemde gerekli ve etkili önlemler alınarak KVH riskinde azalma olacağı yönünde çalışmalar

da bulunmaktadır (96). Tablo 4'te NCEP ATP III'e göre lipit parametrelerinin sınıflaması verilmiştir (98).

Tablo 4. Lipit Parametreleri NCEP ATP III sınıflaması

	Optimal	**Normal**	**Sınırda yüksek**	**Yüksek**
TK		<200 mg/dl	200-239 mg/dl	>240mg/dl
TG		<150 mg/dl	150-199 mg/dl	>200 mg/dl
LDL-K	<100 mg/dl	<130 mg/dl	130-159 mg/dl	>160 mg/dl
HDL-K		Erkek>40 mg/dl		>60 mg/dl
		Kadın>50 mg/dl		

2.2.5.3. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

KVH için bağımsız bir risk faktörü olan obeziteye bağlı vücutta yağın fazla miktardaki birikimi sonucunda kardivasküler sistem yapısal ve işlevsel olarak etkilenmektedir (99). Dünya çapında 302.296 kişi dahil edilerek yapılmış bir meta analizde, izlem esnasında ortaya çıkan 18.000 KVH olgusu incelenmiş ve sonuçta BKİ'nde 5 birimlik bir artışın KVH oluşma riskini %29 yükselttiği bulunmuştur. Dolaşımdaki lipit düzeyleri ve kan basıncına göre yapılan düzeltmelerden sonra ise KVH tehlikesinde %16'lık bir artış saptanmıştır. Dolasıyla bu meta analizin sonucunda, obezitenin bağımsız olarak KVH oluşma riskini ciddi düzeyde artırdığı ortaya konulmuştur (100).

Tansiyon yüksekliği ve BKİ artışı arasında mevcut bir ilişki vardır ve obez bireylerde HT vazokonstriksüyon, kan vücut volümü artışı ve kardiyak outputta yükselme etkisi ile meydana gelmektedir. Aynı zamanda obezlerdeki insülin artışına bağlı renal sodyum emilimi artıp HT'a neden olmaktadır (70). Framingham kalp çalışmasına göre obezite sıklığı hipertansif kadın ve erkeklerde sırasıyla %28 ve %26 olarak bulunmuştur (101).

2.2.5.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendromun bileşenleri; obezite, insülin rezistansı, glukoz intoleransı, dislipidemi, HT ve aterosklerozdur, aynı zamanda Tip-2 DM, KVH,

polikistik over sendromu hiperürisemi de sendromun parçalarıdır. İnsülin rezistansı ile santral obezite arasında kuvvetli bir ilişki vardır (87, 102). Tablo 5'te metabolik sendrom tanı kriterleri verilmiştir (70).

Tablo 5. Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III)

Santral obezite	Bel çevresi; erkek> 102 cm, kadın> 88 cm olması
TG	> 150 mg/dl veya TG yüksekliği için ilaç tedavisi alıyor olmak
HDL-K	Erkek <40 mg/dl, kadın <50 mg/dl olması veya HDL-K düşüklüğü sebebiyle ilaç tedavisi alıyor olmak
Açlık plazma glikozu	≥ 100 mg/dl olması veya kan şekeri yüksekliği sebebiyle tedavi alıyor olmak
Kan basıncı	≥ 130/85 mm/Hg olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmak

2.2.5.5. Solunum Sistemi Hastalıkları

Obezitede batın ve göğüs boşluğu ile mediastinal bölgede yağ birikmesine bağlı diyafragmanın aşağıya doğru olan hareketlerinde kısıtlılık sonucunda plevral basınç artışına, dolayısıyla fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRK) azalmasına sebep olmaktadır (103-106).

Obezite; solunum fonksiyonlarına olan olumsuz etkisinin yanında, obstrüktif uyku apnesi sendromu, hipoventilasyon sendromu, pulmoner HT, astım, pnömoni ve ARDS (akut respiratuar distres sendrom) gibi durumlar açısından da mühim bir risk faktörüdür. Ayrıca obezite ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) kuvvetli bir ilişkisi bulunduğuna dair bulgular vardır (107, 108).

2.2.5.6. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Obezite ile ilişkili gastrointestinal sistem hastalıklarından tablo 6'da bahsedilmektedir (109).

Tablo 6. Obezite ile ilişkili GİS hastalıkları

Organ	**İlişkili Hastalık**
Özefagus	Gastroözefagial reflü hastalığı Eroziv özefajit Barrett özefagus Özefagus malignitesi
Mide	Üst karında ağrı Bulantı, kusma, gastrit Malignite
Safra kesesi	Safra kesesi taşı ve malignite
Pankreas	Kanser
Karaciğer	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı İlerlemiş hepatit C ilişkili hastalık
Kolon	Prekanseröz polipler ve malignite

2.2.5.7. Kanserler

Son 25 yıldaki kanser nedenli ölümlerin kadınlarda %20'sinin, erkeklerde %14'ünün obezite sebepli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (110).

2014 yılında Amerika'da yayınlanan bir rapora göre, fazla kiloluluk her sene 120.400 yeni kanser olgusuna sebep olmaktadır (111). Türkiye'de yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre 2011 yılında ülke genelinde yaklaşık 5500 kanser olgusunun doğrudan obezite ile ilişkili bulunduğu ortaya konulmaktadır (112). 2002'de Avrupa ülkelerini kapsayacak şekilde yürütülen bir çalışmada; endometrium kanserlerinin %39'unun, özefagus kanserlerinin %37'sinin, renal kanserlerin %25'inin, postmenopozal meme kanserlerinin ise %9'unun ve kolon kanserlerinin %14'ünün sebebi olarak obezite gösterilmiştir (113).

2.3. Demir ve Diğer Parametreler

2.3.1. Demir

Demir elektron alıp vererek ferrik (Fe^{+2}) ve ferröz (Fe^{+3}) formlara dönüşebilme özelliğine sahip bir elementtir. Vücutta hem'in yapısında bulunarak oksijen bağlayıcı bir molekül olan hemoglobin ve myoglobin ile birleşir. Ayrıca sitokrom ve başka birçok enzimin sentezinde gereklidir. Aynı zamanda hidrojen peroksitin serbest iyon radikallerine dönüşmesi sonucunda hücrenin membran, protein ve DNA'sında hasar

oluşturma özelliği vardır (114). Demir sülfür ve demir protoporfirin (hem) bileşimlerinin emzim-kofaktör işlevi bulunmaktadır. Vücutta hem'e bağlı bulunmayan demir, ferritin şeklinde veya hemosiderin olarak makrofaj ve hepatositlerde depolanmaktadır. %0,1'i de dolaşımda transferrine bağlı vaziyette bulunur. Vücuttaki demir dengesi çok hassas olmakla beraber demir eksikliği ya da fazlalığı insanlarda sık görülen durumlardandır (115, 116).

2.3.1.1. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi

Dünyada en fazla görülen anemi türü demir eksikliği anemisidir (DEA) ve fiziksel performansı olumsuz etkileyen ciddi bir sorundur (117). Dışarıdan demir alımı ihtiyaç duyulandan az olduğunda ilk olarak demir depoları azalır. Demir depolarındaki bu azalmadan sonra bir süre hemoglobin düzeyi normal seyredebilir ve bu durum anemi olmadan demir eksikliği olduğu anlamına gelir. Bu süreçte plazma ferritin düzeyi ve transferrin doygunluğu düşer, ferritin düşüşünden sonraki devam eden negatif demir dengesi sonucunda hemoglobin de azalır. Tanım olarak bakılacak olunursa, azalmış demir depoları "demir eksikliği", demir eksikliğinin kötüleşmesinden kaynaklı anemi oluşması da "demir eksikliği anemisi" şeklinde ifade edilir (118).

Demir eksikliği anemisinde görülebilecek klinik bulgular, ciltte solukluk, efor kapasitesinde azalma, artmış kalp debisi, taşikardi, kardiyomegali, kalp yetmezliği, iştah kaybı, stomatit, atrofik glossit, disfaji, pika, immün direncin azalması, dikkat eksikliği, sinirlilik, kırgınlık, bayılma, uyku bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, öğrenme güçlüğü, davranış bozukluğu, motor ve zihinsel gelişme geriliği, algılamada azalma şeklinde sayılabilir (118).

Hemogram, anemiyi saptayan, DEA düşündüren fakat tanı koydurucu olmayan bir testtir. Periferik yaymada mikrositoz ve hipokromi görülmesi, MCV ve MCH düşüklüğünde DEA kuvvetle düşünülebilir. Serum ferritin düzeyi ise DEA tanısında seçkin testtir fakat kronik hastalık anemisi ve habis hastalık varlığında güvenilir değildir. Ferritin düzeyinin artmış olması demir eksikliğini dışlamaz ve bu durumlarda beraberinde c-reaktif protein (CRP) de bakılmalıdır. Serum ferritin değerlerine göre değerlendirme tablo 7'de verilmiştir (119).

Tablo 7. Serum Ferritin Değeri ve Depo Demir Durumu (µg/L)

Ferritin (Yetişkin)	**Ferritin (Çocuk)**	**Demir Eksikliği (DE) Durumu**
<15	<12	DE tanısı koydurucu
15-50		Olası DE
50-100		DE olasılığı var
>100		DE olasılığı yok

2.3.1.2. Demir Eksikliği Anemisi ve D Vitamini İlişkisi

Vitamin D'nin eritropoez ve demir metabolizmasına etkisi olduğu söylenmekte, D vitamini eksikliğinin sağlıksız çocuklarda anemi riski ile ilişkisinden bahsedilmektedir (120). D vitamini, kemik iliğinde yer alan VDR'ler ile eritroid serinin progenitör hücrelerinden stimülasyon yaparak hemoglobin sentezini artırmaktadır (121). D vitamini eksikliği sonucunda ise proinflamatuar sitokinlerin, karaciğerde sentezlenen ve demir metabolizmasının kontrolünde etkili bir hormon olan hepsidin düzeyinin arttığı düşünülmektedir. Artan hepsidin sonucunda da barsak epiteli ve makrofajlardan demir salınımı azalarak demir eksikliği meydana gelmekte, bu sebeple hemoglobin sentezinde azalma ve anemi görülme riskinde artış meydana geleceği bildirilmektedir (122).

D vitamini ve anemi arasındaki ilişkiyi açıklayan iki mekanizmadan bahsedilmektedir. Bunlardan ilki; D vitaminin anti-inflamatuar etkisi ve hepsidin ile olan ilişkisidir (123). Burada hepsidin sentezinin özellikle interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1β (IL-1β) gibi pro-inflamatuar sitokinlerle artması etkili olmaktadır (124, 125). İkincisi ise; baskılanan eritropoez ve kısalan eritrosit yaşam süresi ile ilişkilendirilmektedir. Bu mekanizmaya göre D vitamini eksikliğinde görülen eritropoezin baskılanması, inflamasyon ve hepsidin ilişkili gerçekleşmektedir (126). D vitamini eksikliği sonucunda meydana gelen pro-inflamatuar sitokin üretiminde artış sebebiyle, eritroid progenitör hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasının engellendiği, eritropoetin sentezinin baskılanması sonucunda da eritropoezin baskılandığı düşünülmektedir (127).

Yapılan bir araştırmada, menopoz öncesi ve sonrası düşük vitamin D düzeylerine sahip kadınlarda anemi riski ve anemi sebepli inflamasyon riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (128). Fakat erkeklerde düşük seviyelerdeki vitamin D

ile anemi riski arasında bir ilişki gösterilmemiş olup, vitamin D eksikliği olan Kore kökenli kadınlarda yüksek anemi riski gösterilmiştir (129).

2.3.2. Hemogram Parametreleri

Eritrositler, yaklaşık çapı 7,8 mikrometre olan, bikonkav disk şekilli ve asıl görevi hemoglobin taşınması olan çekirdeksiz kırmızı kan hücreleridir. Eritrositlerin yapımı, düşük oksijen düzeyine cevap olarak sentezlenen eritropoetin tarafından böbreklerde gerçekleşmektedir. Yaşam süreleri ortalama 120 gün olmakla beraber çoğu dalak, kemik iliği ve karaciğer dokularında makrofajlar tarafından fagositoza uğrayarak yıkılır. Kandaki eritrosit miktarı erkeklerde 4,5-6 milyon/ml, kadınlarda ise 4-5,4 milyon/ml'dir (130, 131).

Hemoglobin, eritrositlerde bulunan oksijen ve karbondioksit transferi için özelleşmiş bir protein grubudur. Hemoglobin eritrositin kırmızı renginden sorumludur ve kemik iliğinde eritroid öncüsü hücrelerden 4-6 günlük bir matürasyon sonunda sentezlenmektedir. Hemoglobin α, β, δ ve γ olmak üzere dört adet globülin polipeptit zinciri ihtiva etmektedir. Hemoglobin, içinde demir bir çekirdeğin olduğu hem yapısı ile globülin proteinlerinden oluşur. Erkeklerdeki normal değerler 13,5-17,5 g/dl aralığında iken kadınlarda 12-16 g/dl aralığındadır (131, 132).

Hematokrit, total kan volümündeki eritrosit yüzdesini ifade eder, erkeklerde normal değer aralığı %40-52 iken, kadınlarda %36-48'dir (131).

Ortalama eritrosit hacmi (MCV), otomatik kan sayım cihazları ile ölçülen ve dolaşımda bulunan eritrositlerin hacimlerinin fentolitre cinsinden ortalamasıdır. Normal aralığı 81-89 fL'dir. MCV değeri ile eritrosit hacmindeki artış (makrositoz) veya azalma (mikrositoz) saptanabilmektedir (131).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki eritrositlerin büyüklükleri arasındaki farkı göstermektedir ve normal aralığı %12-14 kabul edilmektedir (131).

Lökositler vücuttaki savunma sisteminde görev alan hücrelerdir. Dolaşımda altı çeşit lökosit bulunur, bunların bir kısmı (nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, az miktarda plazma hücresi) kemik iliğinde yer alırken, bir kısmı ise (lenfosit, plazma hücresi) lenfoid dokuda oluşmaktadır. Erişkin bir bireyin kanında 5000-10000 m^3 civarında lökosit vardır. Nötrofil, eozinofil ve bazofilin (granülositler) yaşam süresi salındıktan sonra 4-8 saat, monositlerin ise dokulara ulaşmadan önceki yaşam süresi

10 saat şeklindedir. Lenfositlerin yaşam süresi yalnız kanda değil tüm vücutta sürekli dolaşması ile bu hücrelere gereksinim olma durumuna göre haftalar ve aylarca olabilmektedir (130, 131).

Lökositler içinde dolaşımda %60-70 oranıyla en fazla bulunan hücreler nötrofillerdir. Nötrofiller, 3-4 loblu çekirdek yapısı olan, azurofilik granül ve özel granül şeklinde iki tip granül yapıya sahip ve özel granüllerinde reseptör aracılı fagositoz amaçlı bakterisidal enzimler bulunduran hücrelerdir (132).

Lenfositler lökositlerin %20-40'ını meydana getiren agranüler hücrelerdir. Bütün lenfositler kemik iliğinde bulunan kök hücre kökenli olmakla birlikte timüs ve kemik iliğindeki farklılaşmasına göre T ve B lenfositleri oluşturmaktadır (132).

Eozinofiller, periferik kandaki lökositlerin %1-4'lük gibi küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Çekirdekleri 2 loblu ve çapları yaklaşık 12-15 µm olan hücrelerdir. Histamin inaktivasyonu sağlayan histaminaz enzimi içeren granüllere sahiptir. Gastrointestinal sistem ve solunum yolları mukozasında yaygın olarak bulunmaktadır (132).

Bazofiller total lökositlerin %1'inden daha azını oluşturmaktadır. Granüllerinde heparin ve histamin bulunmaktadır. Ayrıca trombosit aktive edici faktör ve eozinofilik kemotaktik faktörleri üretme özelliği bulunmaktadır (132).

Trombositler diskoid yapılı, ihtiva ettikleri yüzey glukoproteinleri ve depo granülleri ile kan hemostazını sağlayan küçük, anükleotid hücre parçalarıdır. Hematopoetik serinin büyük boyutlu hücrelerinden olan megakaryositlerden kemik iliğinde üretilir ve megakaryositlerin kemik iliğinden dolaşıma geçmeye çalışması esnasında parçalanmaları sonucunda oluşurlar. Kanda yaklaşık olarak 150.000-300.000 m^3 civarında bulunmakta, yarı ömrü 10 gün kadar sürmekte ve yarı ömrü bitenler makrofajlarca ortadan kaldırılmaktadır (130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Retrospektif ve tanımlayıcı-kesitsel tipte olan bu çalışma, Düzce Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na Ağustos 2016 ve Ocak 2019 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edilerek yürütülmüştür. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.03.2019 tarih ve 2019/49 karar numaralı izin alınmıştır (EK-1).

Çalışma popülasyonunu Düzce Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı bünyesindeki check-up ve obezite polikliniklerine başvuran 1072 hasta oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil olma kriteri olarak 18 yaş ve üzeri olmak belirlenirken, dışında tutulma kriterleri olarak ise gebelik ve emzirme durumu olması, 18 yaş altında olmak, son 6 ay içinde demir replasman tedavisi almış olmak ve kan örneğinin alındığı gün aktif enfeksiyon olması şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların antropometrik ölçümleri, BİA analiz sonuçları ve sosyodemografik bilgileri için kayıtlı hasta dosyaları kullanılmıştır. Antopometrik ölçümlerden boy ve kilo, sosyodemografik bilgilerden ise yaş, cinsiyet ve başvuru tarihine erişilmiştir. Hastaların biyokimya ve hemogram değerleri kullanılan otomasyon sisteminden geçmişe yönelik taranarak kullanılmıştır.

Hastalar kan 25(OH)D vitamini düzeylerine göre 2 gruba ayrılmış olup ≤20 ng/ml olanlar D vitamini eksikliği olan grup (Grup 1), >20 ng/ml olanlar da D vitamini eksikliği olmayan grup (grup 2) şeklinde belirlenmiştir. Ayrıca hastalar demir eksikliği anemisi durumlarına göre de 2 gruba ayrılmıştır. Ferritin düzeyi <15 µg/L olanlar demir eksikliği anemisi var, ≥15 µg/L olanlar da demir eksikliği anemisi yok şeklinde değerlendirilmiştir. BKİ'ne göre de hastalar 4 gruba ayrılmıştır. BKİ 25-29,9 olanlar pre-obez (grup 1), 30-34,9 olanlar evre 1 obez (grup 2), 35-39,9 olanlar evre 2 obez (grup 3), ≥40 olanlar da evre 3 obez (grup 4) olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda hastaların insülin direnci durumlarına göre de 2 grup oluşturulmuş olup, homa-ır <2,7 olanlar insülin direnci yok, ≥2,7 olanlar insülin direnci var olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Katılımcıların BKİ değerleri vücut ağırlığı/boy^2 (kg/m^2) formülüne göre hesaplanmıştır. Bireylerin boyu, sert bir zemin üzerinde hassas stadiometre ile hastalar ayakkabıları çıkarıldıktan sonra dik, ayakta, duvara tam yaslanmış olarak ve karşıya bakar pozisyonda, cm cinsinden ölçülmüştür.

3.3. Biyoelektrik İmpedans Analizi

Katılımcıların analizleri kurallara uygun olarak Tanita Body Composition Analyzer BC-418 cihazında yapılmış, BIA ile hastaların vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi (VYY), vücut yağ doku ağırlığı (VYA), yağsız vücut ağırlığı (YVA), total vücut suyu (TVS) ve visseral yağ oranı (VYO) hesaplanmıştır.

3.4. Biyokimyasal Analizler

Kullanılacak olan numuneler venöz kandan standartlara uygun bir şekilde sabah 08:30-12:00 saatleri arasında en az 8 saat açlık durumunda, hastalardan alınmıştır. Kan tetkikleri muayene için gelen ve rutin olarak duruma göre istenen biyokimya testleri olması nedeni ile araştırma amaçlı bir tetkik istenmemiştir. Biyokimyasal analizlerin tümü Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Hemogram ölçümü Becmen Coulter LH 780 otomatik kan sayım cihazında gerçekleştirilmiştir.

Serum D vitamini düzeyleri Zivak (Türkiye) Tandem Gold LC-MS/MS ile tayin edilmiştir.

Lipid ölçümleri; HDL ve TG düzeyleri Roche Cobas 6000 Hitachi c501 otoanalizör cihazında ölçüldükten sonra LDL düzeyi Friedeweld formülü [LDL=TK-(HDL+TG/3)] ile hesaplanmıştır.

ALT, AST, demir, ferritin ve glukoz ölçümleri Roche Cobas 6000 Hitachi c501 otoanalizör cihazında yapılmıştır.

İnsülin düzeyleri Siemens Immulite 2000 otoanalizör cihazında kemiluminesan enzim immünassey yöntemiyle ölçülmüştür. İnsülin direncini

hesaplamak için HOMA-IR formülü kullanılmıştır [açlık glukoz (mg/dl) x açlık insülin (µIU/mL) / 405] ve 2,7 ve üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde, sürekli veriler için ilk olarak verilerin dağılımına ve karşılaştırılacak grup sayısına uygun tek değişkenli analizler ile (Independent Samples t test veya Mann-Whitney U test ve One-Way ANOVA veya Kruskal-Wallis testi) karşılaştırmalar yapılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkiler uygun çapraz tablo istatistikleriyle incelenmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık gösteren değişkenler için Logistic Regresyon analizi ile risk katsayılarının hesaplanması yapılmıştır

4. BULGULAR

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı bünyesindeki check-up ve obezite polikliniklerine başvuran 1072 hasta dahil edildi. Katılımcıların %80,5 (863)'i kadın, %19,5 (209)'i ise erkek idi.

Bireyler D vitamini düzeylerine göre 2 gruba ayrılmış olup 25(OH)D vitamini düzeyi ≤20 ng/ml olanlar D vitamini eksikliği (grup 1), 25(OH)D vitamini düzeyi >20 ng/ml olanlar da D vitamini eksikliği olmayan grubu (grup 2) oluşturmaktadır. Buna göre katılımcıların %55,7 (n=597)'lik kısmında D vitamini eksikliği görülürken %44,3 (475)'lik kısmında ise D vitamini eksikliği görülmedi.

Kadın ve erkeklerin ortalama 25(OH)D vitamini düzeylerine bakıldığında; kadınlarda 19,3±12,9 ve erkeklerde 22,9±10,0 düzeyleri ile erkeklerde anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 8). Cinsiyete göre D vitamini eksikliği durumu incelendiğinde ise kadınlardaki eksiklik erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,05). D vitamini grupları ile cinsiyetler arasındaki kıyaslamada, kadınlarda D vitamini eksikliği görülme sıklığı %61,4 iken erkeklerde bu oran %32,1 idi ve cinsiyetler arası görülen fark anlamlı bulundu (Tablo 9).

Tablo 8. Kadın ve Erkeklerde Ortalama D Vitamini Düzeyleri

	25(OH)D düzeyi (ng/ml)	**Minimum**	**Maximum**	**P**
Kadın	19,3±12,9°	3	94,5	<0,001
Erkek	22,9±10,0	5,94	64,8	

°: ortalama±standart sapma

Tablo 9. Kadın ve Erkeklerin D Vitamini Gruplarına Göre Dağılımı

	D vitamini eksikliği var (grup 1) n (%)	**D vitamini eksikliği yok (grup 2)** n (%)	**P**
Kadın	530 (%61,4)	333 (%38,6)	<0,001
Erkek	67 (%32,1)	142 (%67,9)	
Toplam	597 (%55,7)	475 (%44,3)	

Katılımcıların D vitamini eksikliği durumları ve yaşları arasındaki ilişkiye bakıldığında eksiklik olan grubun yaş ortalaması 40,3±11,1, eksiklik olmayan grubun yaş ortalaması da 42,2±12,1 olarak bulunmuştur ve D vitamini eksikliği olan grupta yaş ortalaması anlamlı düşüktü (p=0,009) (Tablo 10). Ayrıca yaş ve 25(OH)D vitamini düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0,096; p=0,002).

Tablo 10. D Vitamini Gruplarının Yaş Ortalama Değerleri

	Yaş (yıl)	**Minimum**	**Maximum**	**P**
D vitamini eksikliği var (grup 1)	40,3±11,1°	18	70	0,009
D vitamini eksikliği yok (grup 2)	42,2±12,1	18	78	

°: ortalama±standart sapma

Anemi parametrelerinin düzeyleri ile D vitamini eksiklik durumu incelendiğinde (Tablo 11); bireylerin ortalama hemoglobin (hgb) değerleri D vitamini eksikliği olan grupta 12,8±1,5, olmayan grupta 13,6±1,4 olarak, demir ortalama değerleri D vitamini eksikliği olan grupta 65,6±31,0, olmayan grupta 78,6±32,8 olarak, ferritin ortalama değerleri de D vitamini eksikliği olan grupta 29,9±32,5, D vitamini eksikliği olmayan grupta 52,3±46,5 olarak bulundu. Bireylerin hgb, demir ve ferritin düzeyleri D vitamini eksikliği olmayan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (hgb için: p<0,001, demir için: p<0,001, ferritin için: p<0,001) (Tablo 11). Ayrıca hgb ile 25(OH)D vitamini düzeyi (r=0,120; p<0,001), demir ile 25(OH)D vitamini düzeyi (r=0,120; p<0,001) ve ferritin ile 25(OH)D vitamini düzeyi (r=0,132; p<0,001) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 11. Anemi Parametreleri ile D vitamini Eksikliği Durumu

Parametre	**D vitamini eksikliği var (grup 1)**	**D vitamini eksikliği yok (grup 2)**	**P**
Hgb (g/dl)	12,8±1,5°	13,6±1,4	<0,001
Demir (mg/dl)	65,6±31,0	78,6±32,8	<0,001
Ferritin (µg/L)	29,9±32,5	52,3±46,5	<0,001

°: ortalama±standart sapma

Katılımcıların kan sayımı parametreleri ortalama değerleri ile D vitamin eksikliği bulunma durumlarına (Tablo 12) bakıldığında platelet (plt) ortalaması D vitamini eksikliği olan grupta 276,9±69,5, D vitamini eksikliği olmayan grupta 269±69,6, beyaz kan hücresi (wbc) ortalaması D vitamini eksikliği olan grupta 7,5±1,7, D vitamini eksikliği olmayan grupta 7,6±1,9, nötrofil (neu) ortalaması D vitamini eksikliği olan grupta 4,4±1,3, D vitamini eksikliği olmayan grupta 4,4±1,5, lenfosit (len) ortalaması D vitamini eksikliği olan grupta 2,4±0,7, D vitamini eksikliği olmayan grupta 2,4±0,6 olarak bulundu. Kan parametrelerinin D vitamini eksikliği olma durumu ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir fark yoktu (plt: p=0,079, wbc: p=0,334, neu: p=0,863, len: p=0,428). Aralarındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde ise plt ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasında negatif, wbc, neu ve len ile pozitif korelasyon olup anlamlı bulunmadı (plt: r=-0,004; p=0,893, wbc: r=0,028; p=0,361, neu: r=0,002; p=0,938; len: r=0,025; p= 0,415).

Tablo 12. Kan Sayımı Parametreleri ile D Vitamini Eksikliği Durumu

Parametre	**D vitamini eksikliği var (grup 1)**	**D vitamini eksikliği yok (grup 2)**	**P**
Plt (1000/ul)	276,9±69,5°	269±69,6	0,079
Wbc (1000/ul)	7,5±1,7	7,6±1,9	0,334
Neu (1000/ul)	4,4±1,3	4,4±1,5	0,863
Len (1000/ul)	2,4±0,7	2,4±0,6	0,428

°: ortalama±standart sapma

Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve AST kan düzeyleri ile D vitamini eksiklik durumu arasındaki ilişki incelendiğinde (Tablo 13); D vitamini eksikliği olan grupta ALT ortalama değeri D vitamini eksikliği olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p=0,001). AST düzeyi de D vitamini eksikliği olan grupta daha düşük bulunmuş olup fark anlamlı değildi (p=0,215).

Katılımcıların açlık kan glukozu (AKG) ve insülin düzeyleri ile D vitamini eksiklik durumuna bakıldığında (Tablo 13); D vitamini eksikliği olan grupta AKG ortalaması 98,4±13,8 iken D vitamini eksikliği olmayan grupta 98,6±13,3 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,800). İnsülin düzeylerinde ise D vitamini eksikliği olan grupta ortalama 14,1±9,2 ve D vitamini eksikliği olmayan grupta da 13,8±10,0 olarak bulundu fark anlamlı değildi (p=0,674).

Kan lipid seviyeleri ile D vitamini eksikliği durumu incelendiğinde (Tablo 13); D vitamini eksikliği olan grupta total kolesterol (TK) ortalaması 192±40,3, D vitamini eksikliği olmayan grupta ise 197±40,6 ile daha yüksek bulundu fakat anlamlı değildi (p=0,056), HDL ortalaması D vitamini eksikliği olan grupta 50,9±12,1, D vitamini eksikliği olmayan grupta ise 50,6±12,6 bulundu ve anlamlı fark yoktu (p=0,675), LDL ortalaması D vitamini eksikliği olan grupta 115,4±33,4 iken D vitamini olmayan grupta ise 120,3±39,3 olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,029), TG ortalamaları D vitamini olan grupta 134,8±72,1, D vitamini eksikliği olmayan grupta ise 140,0±81,4 bulundu ve fark anlamlı değildi (p=0,269).

Tiroit stimülan hormon (TSH) kan düzeyleri ile D vitamini eksiklik durumu ilişkisine bakıldığında (Tablo 13); D vitamini eksikliği olan grupta TSH ortalaması 2,2±1,4 iken D vitamini eksikliği olmayan grupta ise 2,1±2,8 bulundu ve fark anlamlı değildi (p=0,693).

Biyokimyasal parametreler ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon durumu incelendiğinde; AKG ve 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında anlamlı olmayan bir pozitif korelasyon (r=0,011; p=0,730), insülin ve 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ise anlamlı olmayan bir negatif korelasyon (r=-0,047; p=0,123) bulundu. TK ve LDL ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı olmayan bir korelasyon (TK: r=0,055; p=0,071, LDL: r=0,046; p=0,130), TG ile 25(OH)D düzeyleri arasında anlamsız negatif korelasyon (r=-0,032; p=0,301), HDL ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ise anlamlı bir pozitif korelasyon (r=0,086;

p=0,005) saptandı. TSH ve 25(OH)D düzeyleri arasında negatif ve anlamlı olmayan bir korelasyon vardı (r=-0,053; p=0,082).

Tablo 13. Bazı Biyokimyasal Parametreler ile D Vitamini Eksiklik Durumu İlişkisi

Parametre	**D vitamini eksikliği var (grup 1)**	**D vitamini eksikliği yok (grup 2)**	**P**
AKG (mg/dl)	98,4±13,8°	98,6±13,3	0,800
İnsülin (uIU/ml)	14,1±9,2	13,8±10,0	0,674
TK (mg/dl)	192±40,3	197±40,6	0,056
HDL (mg/dl)	50,9±12,1	50,6±12,6	0,675
LDL (mg/dl)	115,4±33,4	120,3±39,3	0,029
TG (mg/dl)	134,8±72,1	140,0±81,4	0,269
TSH (µIU/ml)	2,2±1,4	2,1±2,8	0,693
ALT	22,0±13,2°	25,0±16,4	0,001
AST	22,4±9,5	23,1±10,0	0,215

°: ortalama±standart sapma

Katılımcıların insülin direnci durumlarına bakıldığında popülasyonun %52,7 (n=565)'sinde insülin direnci varken %47,3 (n=507)'ünde insülin direnci yoktu. İnsülin direnci varlığı ve D vitamini eksikliği durumları arasındaki ilişki incelendiğinde ise (Tablo 14); Anlamlı olmamakla birlikte(p=0,077) insülin direnci olan grupta D vitamini eksikliği görülme sıklığı %58,2, insülin direnci olmayan grupta ise %52,9 şeklinde daha yüksek bulundu. Ayrıca İnsülin direnci gruplarının 25(OH)D vitamin ortalamaları ise insülin direnci olmayan grupta 20,9±12,9 iken insülin direnci olan grupta 19,2±12,0 bulundu ve fark anlamlı idi (p=0,026) (Tablo 15).

Tablo 14. İnsülin Direnci ve D Vitamini Eksiklik Durumu İlişkisi

	İnsülin direnci var %(n)	**İnsülin direnci yok %(n)**	**P**
D vitamini eksikliği var (grup 1)	%58,2 (329)	%52,9 (268)	0,077
D vitamini eksikliği yok (grup 2)	%41,8 (236)	%47,1 (239)	
Toplam	%100 (565)	%100 (507)	

Tablo 15. İnsülin Direnci Gruplarının 25(OH)D Vitamin Düzeyleri

İnsülin direnci	**25(OH)D**	**Minimum**	**Maksimum**	**P**
Var	19,2±12,0	4,2	93	0,026
Yok	20,9±12,9	3	94,5	

°: ortalama±standart sapma

BİA ölçümlerinin katılımcıların D vitamini eksikliği durumlarına göre ortalama değerleri incelendiğinde (Tablo 16); BKİ ortalaması D vitamini eksikliği olan grupta 35,8±6,4 iken D vitamini eksikliği olmayan grupta 34,6±6,1 bulundu ve fark anlamlı idi (p=0,001). D vitamini eksikliği olan grupta; vücut yağ yüzdesi (VYY) ortalaması 40,1±7,4, vücut yağ doku ağırlığı (VYA) ortalaması 37,3±12,0, yağsız vücut ağırlığı (YVA) ortalaması 54,0±8,6, total vücut suyu (TVS) ortalaması 39,5±6,3 ve visseral yağ oranı (VYO) ortalaması 10,5±4,3 olarak bulundu. D vitamini eksikliği olmayan grupta; VYY ortalaması 36,8±8,7, VYA ortalaması 34,1±11,7, YVA ortalaması 57,4±11,0, TVS ortalaması 42,0±8,0 ve VYO ortalaması 10,6±4,3 olarak bulundu. D vitamini grupları arası VYY, VYA, YVA ve TVS ortalama değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu fakat VYO ortalamaları arasında fark anlamlı bulunmadı (VYY: p<0,001, VYA: p<0,001, YVA: p<0,001, TVS: p<0,001, VYO: p=0,778).

BİA analiz sonuçları ile 25(OH)D vitamin düzeylerinin korelasyon ilişkisine bakıldığında; BKİ, VYY ve VYA ile 25(OH)D düzeyi arasında negatif anlamlı bir korelasyon, YVA ve TVS ile 25(OH)D düzeyi arasında pozitif anlamlı bir korelasyon, VYO ile 25(OH)D düzeyi arasında da anlamlı olmayan negatif bir korelasyon bulundu

(BKİ: r=-0,115; p<0,001, VYY: r=-0,187; p<0,001, VYA: r=-0,140; p<0,001, YVA: r=0,106; p=0,001, TVS: r=0,106; p<0,001, VYO: r=-0,010; p=0,740).

Tablo 16. BİA analizi sonuçları ile D vitamini eksiklik durumu ilişkisi

	D vitamini eksikliği var (grup 1)	**D vitamini eksikliği yok (grup 2)**	**P**
BMİ	35,8±6,4 °	34,6±6,1	0,001
VYY	40,1±7,4	36,8±8,7	<0,001
VYA (kg)	37,3±12,0	34,1±11,7	<0,001
YVA (kg)	54,0±8,6	57,4±11,0	<0,001
TVS (kg)	39,5±6,3	42,0±8,0	<0,001
VYO	10,5±4,3	10,6±4,3	0,778

Katılımcıların demir eksiklik durumlarına bakıldığında %35,2 (n=377)'sinde demir eksikliği gözlenirken, %64,8 (n=695)'inde demir eksikliği yoktu. Demir eksikliği ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişki incelendiğinde ise (Tablo 17); demir eksikliği D vitamini eksikliği olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla görülmekte idi (p<0,001). Demir eksikliği olan grupta D vitamini eksikliği görülme oranı %84,9 iken demir eksikliği olmayan grupta ise D vitamini eksikliği görülme oranı %39,9 olarak bulundu ve fark anlamlı idi (p<0,05). Ayrıca demir eksikliği gruplarının 25(OH)D vitamin ortalamaları ise demir eksikliği olan grupta 16,4±11,5, olmayan grupta da 21,9±12,5 olarak bulundu ve demir eksikliği olmayan gruptaki bu yükseklik anlamlı idi (p<0,001) (Tablo 18).

Tablo 17. Demir eksikliği ve D vitamini eksiklik durumu ilişkisi

	Demir eksikliği var %(n)	**Demir eksikliği yok %(n)**	**P**
D vitamini eksikliği var (grup 1)	%84,9 (320)	%39,9 (277)	<0,001
D vitamini eksikliği yok (grup 2)	%15,1 (57)	%60,1 (418)	
Toplam	%100 (377)	%100 (695)	

Tablo 18. Demir eksikliği gruplarının 25(OH)D vitamin düzeyleri

Demir eksikliği	25(OH)D	Minimum	Maksimum	P
Var	16,4±11,5	3	87,3	<0,001
Yok	21,9±12,5	4,2	94,5	

°: ortalama±standart sapma

BKİ gruplarının D vitamini eksikliği durumları incelendiğinde gruplar arası fark anlamlı bulundu (p=0,009) (Tablo 19); D vitamini eksikliği en az sıklıkta pre-obez grupta görülmekte iken en sık evre 3 obez grupta görülmekte ve bu iki grup arasındaki fark anlamlı idi (p<0,05). BKİ gruplarının 25(OH)D vitamini ortalamaları pre-obez grupta 20,8±10,5, evre-1 obez grupta 20,7±13,8, evre-2 obez grupta 19,9±12,5 ve evre-3 obez grupta da 18,4±12,4 bulundu, gruplar arası anlamlı fark yoktu (p=0,103) (Tablo 20).

Tablo 19. BKİ gruplarının D vitamini eksikliği dağılımı

	Pre-obez %(n)	Evre-1 obez %(n)	Evre-2 obez %(n)	Evre-3 obez %(n)	P
D vitamini eksikliği var (grup 1)	%48,5 (117)	%55,3 (167)	%55,1 (156)	%63,8 (157)	0,009*
D vitamini eksikliği yok (grup 2)	%51,5 (124)	%44,7 (135)	%44,9 (127)	%36,2 (89)	
Toplam	%100 (241)	%100 (302)	%100 (283)	%100 (246)	

*Pre-obez ve evre-3 obez arasında anlamlılık bulunmuştur.

Tablo 20. BKİ gruplarının 25(OH)D vitamin düzeyleri

Demir eksikliği	25(OH)D	Minimum	Maksimum	P
Pre-obez	20,8±10,5	3	61	0,103
Evre-1 obez	20,7±13,8	5,2	93	
Evre-2 obez	19,9±12,5	5,3	94,5	
Evre-3 obez	18,4±12,4	5,7	76,3	

°: ortalama±standart sapma

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada oldukça sık rastlanan ve önlenebilir nitelikte olan D vitamini eksikliğinin bağlantılı olabileceği biyokimyasal parametreler, obezite ve demir eksikliği anemisi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda çalışmaya Düzce Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı bünyesindeki check-up ve obezite polikliniklerine başvuran 1072 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılar 25(OH)D vitamini düzeylerine göre 2 gruba ayrılmış olup ≤20 ng/ml olanlar D vitamini eksikliği olan grup (Grup 1), >20 ng/ml olanlar da D vitamini eksikliği olmayan grup (grup 2) şeklinde belirlenmiştir. Ayrıca demir eksikliği anemisi durumlarına göre de 2 grup oluşturulmuştur. Ferritin düzeyi <15 µg/L olanlar demir eksikliği anemisi var, ≥15 µg/L olanlar da demir eksikliği anemisi yok şeklinde değerlendirilmiştir. BKİ'ne göre de katılımcılar 4 gruba ayrılmıştır. BKİ 25-29,9 olanlar pre-obez (grup 1), 30-34,9 olanlar evre 1 obez (grup 2), 35-39,9 olanlar evre 2 obez (grup 3), ≥40 olanlar da evre 3 obez (grup 4) olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda hastaların insülin direnci durumlarına göre de 2 grup oluşturulmuş olup, homa-ır <2,7 olanlar insülin direnci yok, ≥2,7 olanlar insülin direnci var olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilenlerin %80,5'ini kadınlar, %19,5'ini ise erkekler oluşturmaktaydı. Kadın katılımcıların erkeklerden daha fazla orana sahip olması durumu pek çok çalışmada görülmektedir (133-135). Buna sebep olarak, literatürle de uyumlu bir durum olan, obezite prevalansının kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesi düşünülebilir. Örnek olarak, Türkiye'de yürütülmüş bir çalışma olan TURDEP-II'de obezite prevalansı kadınlarda %44,2, erkeklerde %27,3 olarak bulunmuştur (83). Ayrıca Düzce ilinde 2019 yılında yürütülmüş olan bir prevalans çalışmasında kadınlarda obezite sıklığı kadınlarda %34,1 iken erkeklerde %28,7 olarak bulunmuştur (88).

Kadınlarda obezitenin fazla görülmesinin sebebi olarak gebelik durumu, doğum sayısı, emzirme süreci ve menopoz gibi faktörler sayılabilmektedir (136-138). Ayrıca kadın katılımcıların fazla olmasının bir diğer olası sebebi olarak bu çalışmanın saha çalışması olmaması ve erkeklerin hastane başvurularının kadınlardan daha az olmasından bahsedilebilir.

Günümüzde D vitamini eksikliğinin özellikle endüstrileşmenin görüldüğü toplumlarda pandemi haline geldiğinden bahsedilmektedir (139). TURDEP-II

çalışmasında kırsal ve kentsel alınan 9560 erişkinin yer aldığı örneklem incelenmiş ve %93'lük kısmında serum D vitamini 20 ng/ml'nin altında saptanmıştır (83). 2005-2006 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen NHANES çalışmasında da 20 yaş ve üzeri erişkin bireylerde %41,6 oranında serum 25(OH)D vitamin düzeyinin 20 ng/ml altında olduğu gösterilmiştir (140). Bu çalışmadaki katılımcıların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre bakıldığında %55'7 (n=597) oranında D vitamini eksikliği gözlenirken (≤20 ng/ml), %44,3 (n=475) oranında D vitamini eksikliği gözlenmemiştir (>20 ng/ml).

Çalışmamızda D vitamini eksikliği kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$), kadınlarda D vitamini eksikliği görülme sıklığı %61,4 iken erkeklerde bu oran %32,1'dir ve cinsiyetler arası görülen fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu yönüyle çalışmamız literatür ile uyumludur. Bahreyn'de yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği %49 olarak bulunmuş ve kadınlarda D vitamini eksikliği daha fazla gösterilmiştir (141). Türkiye'de de Hekimsoy ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada kadınların D vitamini eksikliği erkeklerden daha fazla bulunmuştur (142).

Çalışmamızdaki katılımcıların 25(OH)D vitamini ortalama düzeyleri kadınlarda 19,3±12,9 ve erkeklerde 22,9±10,0 düzeyleri ile erkeklerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) ve literatürde de benzer çalışmalar mevcuttur (143, 144). Çolak ve ark.'nın kadın bireyler ile yaptıkları bir çalışmaya göre katılımcıların %33,7'sinin D vitamin düzeyi 10 ng/ml'nin altında iken %33,5'inin 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur (145). Kadınlardaki D vitamini eksikliğinin daha fazla ve 25(OH)D vitamini düzeylerinin daha düşük bulunmasının, hamilelik ve emzirme dönemindeki artan ihtiyaca bağlı olabileceği, ayrıca kapalı giyim tarzından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda yaş ve 25(OH)D vitamini düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,096$; $p=0,002$). Ayrıca D vitamini eksikliği olan grubun yaş ortalaması 40,3±11,1, eksiklik olmayan grubun yaş ortalaması da 42,2±12,1 olarak bulunmuştur ve D vitamini eksikliği olan grupta yaş ortalaması anlamlı düşüktür ($p=0,009$). Bu durumun sebebinin ileri yaş bireylerde osteoporozdan korunma amacıyla vitamin D kullanımının yaygınlığı olabileceği düşünülmüştür.

Yaşlanmayla birlikte fiziksel aktivitede azalmanın bir sonucu olarak güneş ışığına maruziyetin azalması, ciltte D vitamini sentezleme kapasitesinin düşmesi ve bağırsaklardan emilen D vitamininin azalması gibi faktörler sebebiyle yaşlı bireylerde serum vitamin D seviyelerinde düşme olabilmektedir (146). Yapılan bazı çalışmalarda serum D vitamini düzeyi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (62, 147, 148). Bunun yanında yaşla birlikte artan D vitamini düzeylerinin gösterildiği çalışmalar da bulunmaktadır (143, 149).

Çalışmamızda anemi parametrelerinden olan hgb, demir ve ferritin ile D vitamini arasındaki ilişkisi çalışmamızda incelenmiştir ve hgb, demir ve ferritin düzeyleri D vitamini eksikliği olmayan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (hgb için: $p<0,001$, demir için: $p<0,001$, ferritin için: $p<0,001$).

Bireylerin hgb ortalama değerleri D vitamini eksikliği olan grupta 12,8±1,5, olmayan grupta 13,6±1,4 şeklindedir. Ayrıca hgb ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,120$; $p<0,001$). Bu konuda yapılmış birtakım çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir (150, 151). Kemik iliğindeki reseptörler aracılığıyla D vitamini hemoglobin düzeyini artırmaktadır ve bu sebeple hgb ile D vitamini arasındaki pozitif korelasyon ilişkisi açıklanabilmektedir (121).

Yapılan çalışmalarda D vitaminin kemik iliğinde bulunarak, eritropoezi etkilediği ve D vitamini eksikliğinde kırmızı kan hücrelerinin aktifleşmesinin engellendiği gösterilmiştir (152-154). Kalsitriolün eritroid seri üzerinde proliferatif etkisi mevcuttur. 25(OH)D vitamin düzeyinin azalması durumunda kalsitriol üretimi de azalarak kemik iliğinde eritropoezin baskılanmasına sebep olabilmektedir. Endojen olarak üretilen eritropoetin ile kalsitriol sinerjistik etkiye sahip olmakla beraber eritroid öncül hücrelerde kalsitriol etkisiyle eritropoetin reseptörlerinde up regülasyon meydana gelmektedir (155, 156).

Çalışmamızdaki bireylerin demir ortalama değerleri D vitamini eksikliği olan grupta 65,6±31,0, olmayan grupta 78,6±32,8 şeklindedir ve demir ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,120$; $p<0,001$). Qader ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada benzer şekilde demir ve vitamin D düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (157). Yapılan bir başka çalışmada

ise demir ile serum vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (158).

Çalışmamızdaki katılımcıların demir eksiklik durumlarına bakıldığında %35,2 (n=377)'sinde demir eksikliği gözlenirken, %64,8 (n=695)'inde demir eksikliği yoktur. Demir eksikliği ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişki incelendiğinde ise; demir eksikliği D vitamini eksikliği olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla görülmektedir ($p<0,001$). Demir eksikliği olan grupta D vitamini eksikliği görülme oranı %84,9 iken demir eksikliği olmayan grupta ise D vitamini eksikliği görülme oranı %39,9 olarak bulunmuştur ve fark anlamlıdır ($p<0,05$). Ayrıca demir eksikliği gruplarının 25(OH)D vitamin ortalamaları ise demir eksikliği olan grupta 16,4±11,5, olmayan grupta da 21,9±12,5 olarak bulunmuştur ve demir eksikliği olmayan gruptaki bu yükseklik anlamlıdır ($p<0,001$). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Young J. ve ark.'nın Kore'de yaptığı bir çalışmada premenopozal kadınlarda aneminin en sık sebebi olarak demir eksikliği, postmenopozal kadınlarda ise kronik hastalık anemisi saptanmıştır. Çalışmadaki bireylere yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, sigara, kreatinin gibi etkenlerden bağımsız olarak bakıldığında kadınlarda demir eksikliği anemisi olan grup aynı zamanda en düşük D vitamini seviyesine sahip grup olarak bulunmuştur (128). Sim ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da sağlıklı kadın ve erkeklerden D vitamini eksikliği olanlarda anemi gelişme ihtimali 1,86 kat daha fazla saptanmıştır (159).

Çalışmamızdaki katılımcıların ferritin ortalama değerleri ise D vitamini eksikliği olan grupta 29,9±32,5, D vitamini eksikliği olmayan grupta 52,3±46,5 olarak bulunmuş, ferritin ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,132$; $p<0,001$). Doudin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tam tersi bulgular elde edilmiştir (160). Seong ve ark.'nın Koreli erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada ise serum 25(OH)D düzeyi, erkeklerde serum ferritin düzeyi ile negatif bir ilişki gösterirken, premenopozal kadınlarda serum 25(OH)D düzeyinin artmasıyla ferritin düzeyinin de arttığı gösterilmiştir fakat postmenopozal kadınlarda 25(OH)D ve ferritin düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir (161).

Çalışmamızda kan parametrelerinden olan plt, wbc, neu ve len ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiş olup aralarındaki korelasyon ilişkisi

incelendiğinde de anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Yapılan bazı çalışmalarda da plt, wbc, neu ve len gibi bazı kan sayım parametreleri ile D vitamini düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadığına dair sonuçlar elde edilmiştir (148, 158, 162).

Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan grupta ALT ortalama değeri D vitamini eksikliği olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuş (p=0,001), AST düzeyi de D vitamini eksikliği olan grupta daha düşük bulunmuş olup fark anlamlı değildir (p=0,215).

Literatürde D vitamini ve karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Targher ve ark.'nın bir çalışmasında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonlarının belirgin olarak düşük saptandığı gösterilmiştir (163). Skaaby ve ark.'nın toplumdaki D vitamini durumunun karaciğer enzimleri ve karaciğer hastalığı ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada, yüksek serum ALT, AST ve GGT düzeyleri ile düşük D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur (164). Ülkemizde de bazı çalışmalarda serum D vitamini düzeyleri ile ALT ve AST düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı gösterilmiştir (162, 165).

Çalışmamızda katılımcıların, D vitamini eksikliği olan grupta AKG ortalaması 98,4±13,8 iken D vitamini eksikliği olmayan grupta 98,6±13,3 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,800). İnsülin düzeylerinde ise D vitamini eksikliği olan grupta ortalama 14,1±9,2 ve D vitamini eksikliği olmayan grupta da 13,8±10,0 olarak bulunmuş ve fark anlamlı değildir (p=0,674). Ayrıca AKG ve 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında anlamlı olmayan bir pozitif korelasyon (r=0,011; p=0,730), insülin ve 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ise anlamlı olmayan bir negatif korelasyon (r=-0,047; p=0,123) bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmamızdaki katılımcıların insülin direnci durumlarına bakıldığında popülasyonun %52,7 (n=565)'sinde insülin direnci varken %47,3 (n=507)'ünde insülin direnci yoktur. İnsülin direnci varlığı ve D vitamini eksikliği durumları arasındaki ilişki incelendiğinde ise; insülin direnci olan grupta D vitamini eksikliği görülme sıklığı %58,2, insülin direnci olmayan grupta ise %52,9 bulunmuş fakat fark anlamlı görülmemiştir (p=0,077). Bunun yanında insülin direnci gruplarının 25(OH)D

vitamin ortalamaları ise insülin direnci olmayan grupta, insülin direnci olan gruptan anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (p=0,026).

D vitamini düzeyleri ile AKG, insülin direnci ve kandaki insülin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği bazı çalışmalarda anlamlı ilişkiler bulunurken bazılarında ise anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bilici ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada D vitamini eksik ve yeterli olarak oluşturulan gruplarda AKG ve insülin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (166). Çin'de asya kökenli bireylerde yapılan bir çalışmada ise D vitamini yetersizliği ile metabolik sendrom arasında doğrusal ilişki olduğu, fakat insülin direnci ile negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (167). Heaney ve ark.'nın 2406 erkek ve 1710 kadın bireyin dahil edildiği bir çalışmasında kan 25(OH)D vitamin düzeyleri ile insülin direnciyle ilişkili olan homa-ır değeri arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (168).

Çalışmamızda AKG ve insülin düzeylerini etkiyebilecek diğer faktörlerin dışlanmamış olması sebebiyle D vitamini düzeyleri ile AKG, insülin direnci ve kandaki insülin düzeyleri arasındaki ilişkinin kesin olarak gösterilememiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kan lipid seviyeleri ile D vitamini eksikliği durumuna bakıldığında ise literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmemiştir. Bu çalışmada D vitamini eksikliği olan grupta total kolesterol (TK) ortalaması D vitamini eksikliği olmayan gruptan daha düşük bulunmuştur fakat anlamlı değildir (p=0,056), HDL ortalamalarında ise D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplarda anlamlı fark görülmemiştir (p=0,675). LDL ortalaması ise D vitamini eksikliği olan grupta D vitamini olmayan gruba göre daha düşük bulunmuş olup ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,029). TG ortalamaları da D vitamini eksikliği olan grupta daha düşük bulunmuştur ve fark anlamlı değildir (p=0,269). Ayrıca katılımcıların lipid parametreleri ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon durumu incelendiğinde; TK ve LDL ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı olmayan bir korelasyon (TK: r=0,055; p=0,071, LDL: r=0,046; p=0,130), TG ile 25(OH)D düzeyleri arasında anlamsız negatif korelasyon (r=-0,032; p=0,301), HDL ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ise anlamlı bir pozitif korelasyon (r=0,086; p=0,005) saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada D vitamini seviyesi ile TG ve LDL düzeyleri arasında ters bir ilişki gösterilmiş, HDL düzeyleri ile ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (169). Başka bir takım çalışmalarda da yüksek D vitamini seviyesi ile düşük TG düzeyinin ilişkili olduğu gösterilmiş, aynı zamanda serum D vitamini düzeyindeki artışla beraber LDL/HDL oranının düştüğü de gözlemlenmiştir (170, 171). Rajakumar ve ark.'nın Pittsburg Çocuk Hastanesi'nde yaptığı bir çalışmada ise D vitamini eksikliğinde visseral ve cilt altı yağ dokusunda artış, aynı zamanda HDL düzeylerinde ise azalma gösterilmiştir (172).

Çalışmamızda BKİ gruplarının D vitamini eksikliği durumları incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur (p=0,009); D vitamini eksikliği en az sıklıkta pre-obez grupta görülmekte iken en sık evre 3 obez grupta görülmekte ve bu iki grup arasındaki fark anlamlıdır (p<0,05). BKİ gruplarının 25(OH)D vitamini ortalamaları ise pre-obez grupta 20,8±10,5, evre-1 obez grupta 20,7±13,8, evre-2 obez grupta 19,9±12,5 ve evre-3 obez grupta da 18,4±12,4 bulunmuştur, gruplar arası anlamlı fark yoktur (p=0,103). Bu çalışmadaki katılımcıların BKİ ortalamalarına bakılacak olursa da D vitamini eksikliği olan grupta 35,8±6,4 iken D vitamini eksikliği olmayan grupta 34,6±6,1 bulunmuştur ve eksiklik olan gruptaki BKİ yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Ayrıca BKİ ile serum 25(OH)D vitamin düzeyleri arasında negatif anlamlı korelasyon gösterilmiştir (r=-0,115; p<0,001).

Obezite ve D vitamini arasındaki ilişki pek çok kez incelenmesine rağmen aralarındaki neden-sonuç ilişkisi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Obezitenin D vitamini eksikliğine yol açabileceği konusunda bir bakış açısı bulunurken, bir diğer bakış açısı ise D vitamini eksikliğinin obeziteye sebep olabileceğidir (173). Yapılan bazı çalışmalar düşük D vitamini düzeyine sahip bireylerde obezitenin daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (174, 175). Aypak ve ark.'nın çalışmasında artan BKİ ile birlikte serum 25(OH)D vitamin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (176) 18-63 yaş arası 90 kadın ve erkek birey ile yürütülen bir çalışmada da BKİ ile serum 25(OH)D vitamin düzeylerinin ters ilişkisi bulunmuştur (177). Tzotsaz ve ark.'nın 44 obez kadın katılımcı ile yaptığı bir çalışmada ise kilo kaybı ile birlikte kandaki 25(OH)D vitamin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (178). Bunun yanında obezite ile D vitamini arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur. İran'da 20-64 yaş arası 259 bireyin dahil edildiği bir çalışmada BKİ ile D vitamini arasında

anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (179). Yapılan bir diğer çalışmada da kadınların serum D vitamini düzeyleri ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamamakla beraber BKİ 18,5'in altında olanlarda serum D vitamini düzeyi diğer gruplardan daha yüksek olarak bulunmuştur (180).

Çalışmamızda bireylerin D vitamini eksikliği olan gruptaki vücut yağ yüzdeleri (VYY) ve vücut yağ doku ağırlıkları (VYA) D vitamini eksikliği olmayan gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (VYY: $p<0,001$, VYA: $p<0,001$). Ayrıca çalışmamızda VYY ve VYA ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında negatif anlamlı bir korelasyon vardır (VYY: $r=-0,187$; $p<0,001$, VYA: $r=-0,140$; $p<0,001$). Bireylerin visseral yağ oranları (VYO) ile D vitamini arasında ise anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

D vitamini ve adipozite ile ilgili yapılmış bir çalışmada, D vitamini düzeylerinin serumdaki düşüklüğünün visseral obezite ile ilişkisi gösterilmiştir (181). Arunabh ve ark.'nın BKİ'leri 17-30 arasında olan 410 kişi dahil ederek yürüttükleri bir araştırmada D vitamini düzeyinin vücut yağ yüzdesi ile ilişkisi gösterilmiştir (182). Bir başka araştırmada da yüksek 25(OH)D vitamini serum düzeyi ile düşük vücut yağ yüzdesi arasındaki pozitif ilişki bulunmuş ve aynı çalışmada visseral yağlanmaya sahip bireylerde 25(OH)D vitamini serum düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (183). Herhangi bir sağlık sorunu olmayan, ilaç veya vitamin kullanmayan 18-63 yaş arasındaki 120 bireyin dahil edilerek yürütüldüğü bir çalışmada BKİ ile D vitamin serum düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemekle beraber bireylerin bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ oranı, vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve vücut suyu değerleri ile D vitamini düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (184).

6. SONUÇ

Düzce Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı bünyesindeki check-up ve obezite polikliniklerine başvuran 1072 hasta dahil edilerek yürütüldüğü bu çalışmada oldukça sık rastlanan ve önlenebilir nitelikte olan D vitamini eksikliğinin bağlantılı olabileceği biyokimyasal parametreler, obezite ve demir eksikliği anemisi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin %80,5'i kadın, %19,5'i ise erkektir. D vitamini seviyelerine göre iki gruba ayrılan bireylerin %55,7'lik kısmında D vitamini eksikliği görülürken %44,3'lik kısmında ise D vitamini eksikliği görülmemiştir.

D vitamini eksikliği çoğu zaman asemptomatik veya tipik olmayan semptomlar ile seyrettiğinden ötürü, herhangi bir sebeple tarafımıza başvuran her hastada D vitamini eksikliğine yönelik risk faktörleri gözden geçirilmelidir. Aynı zamanda hastaların D vitamininin en önemli kaynağı olan güneşten yeterince faydalanmaları konusunda bilgilendirilmesi, ihtiyaç olduğu durumlarda ise gerekli D vitamini destek ve tedavisinin uygun olarak verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Kadın ve erkeklerin ortalama 25(OH)D vitamini düzeylerine bakıldığında erkeklerin D vitamini düzeyleri kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca D vitamini eksikliği görülme sıklığı kadınlarda %61,4 oranında erkeklerde ise %%32,1 oranında bulunmuştur ve kadınlardaki D vitamini eksikliğinin görülme sıklığı anlamlı düzeyde daha fazladır. Kadınlardaki D vitamini eksikliğinin daha sık görülmesi ve 25(OH)D vitamini düzeylerinin daha düşük bulunmasının, hamilelik ve emzirme dönemindeki artan ihtiyaca bağlı olabileceği sebebiyle bu dönemdeki bireylerde D vitamini takviyesi ve tedavisi konusunda bireyler daha yakından takip edilmelidir. Ayrıca kapalı giyim tarzına sahip bireylerin güneş ışığından daha fazla yararlanmaları konusunda bilinçlendirilmeleri gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda yaş ve 25(OH)D vitamini düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca D vitamini eksikliği olan grubun yaş ortalaması eksiklik olmayan grubun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu durumun sebebinin ileri yaş bireylerde osteoporozdan korunma amacıyla vitamin D kullanımının yaygınlığı olabileceği düşünülse de tüm yaş gruplarında görülen D vitamini eksikliği sağlığı pek çok açıdan olumsuz etkileyebilmektedir. Bu sebeple yaşı

ne olursa olsun tüm bireylerde D vitamini eksikliği açısından risk değerlendirmesi yapılmalı ve eksiklik tespit edildiğinde gerekli tedavi uygulanmalıdır.

Anemi parametrelerinden olan hgb, demir ve ferritin ile D vitamini arasındaki ilişkisi çalışmamızda incelenmiştir ve hgb, demir ve ferritin düzeyleri D vitamini eksikliği olmayan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca hgb ile 25(OH)D vitamini düzeyi, demir ile 25(OH)D vitamini düzeyi ve ferritin ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızdaki katılımcıların %35,2'sinde demir eksikliği gözlenirken, %64,8'inde demir eksikliği yoktur ve demir eksikliği D vitamini eksikliği olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla görülmektedir. Demir eksikliği olan ve olmayan gruplarda D vitamini eksikliği görülme oranları ise sırasıyla %84,9 ve %39,9 şeklindedir ve anlamlı düzeyde demir eksikliği olanlarda D vitamini eksikliği daha fazla bulunmuştur. Ayrıca 25(OH)D vitamin ortalamaları da demir eksikliği olan grupta anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Vitamin D'nin eritropoez ve demir metabolizmasına etkisi bilinmekte, D vitamini eksikliğinin anemi riski ile ilişkisinden bahseden pek çok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar neticesinde ise demir eksikliği olan bireylerde D vitamini eksikliği ihtimalinin de akılda tutulması gerektiği düşünülmekte, ayrıca gerekli tetkik ve tedavilerin zamanında yapılmasının demir ve D vitamini eksikliğine bağlı sorunların azaltılmasında etkili olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda kan parametrelerinden olan plt, wbc, neu ve len ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiş olup aralarındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde de anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan grupta ALT ortalama değeri D vitamini eksikliği olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuş, AST düzeyi de D vitamini eksikliği olan grupta daha düşük bulunmuş olup anlamlı değildir.

Çalışmamızda katılımcıların, D vitamini eksikliği olan ve olmayan grupta AKG ve insülin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca AKG ve insülin düzeyleri ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkileri de anlamlı değildir. Aynı zamanda çalışmamızdaki katılımcıların insülin direnci durumlarına bakıldığında popülasyonun %52,7'sinde insülin direnci varken %47,3'ünde insülin direnci yoktur. İnsülin direnci varlığı ve D

vitamini eksikliği durumları arasındaki ilişki incelendiğinde ise; insülin direnci olan grupta D vitamini eksikliği görülme sıklığı ile insülin direnci olmayan gruptaki görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun yanında insülin direnci gruplarının 25(OH)D vitamin ortalamaları ise insülin direnci olmayan grupta, insülin direnci olan gruptan anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. Bu konuyla ilgili AKG, insülin ve D vitamini düzeylerini etkiyebilecek diğer faktörlerin dışlandığı daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplar arasında total kolesterol (TK), HDL ve TG ortalamaları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. LDL ortalaması ise D vitamini eksikliği olan grupta D vitamini olmayan gruba göre daha anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca katılımcıların lipid parametreleri ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon durumu incelendiğinde; TK, TG ve LDL ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktur. HDL ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ise anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği en az sıklıkta pre-obez grupta görülmekte iken en sık evre 3 obez grupta görülmekte ve bu iki grup arasındaki fark anlamlıdır. Ayrıca BKİ grupları arasında D vitamini eksikliği bulunması açısından da anlamlı fark bulunmaktadır. BKİ gruplarının 25(OH)D vitamini ortalamaları açısından ise gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmadaki katılımcıların BKİ ortalamalarına bakılacak olursa da D vitamini eksikliği olan gruptaki BKİ ortalaması anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca BKİ ile serum 25(OH)D vitamin düzeyleri arasında negatif anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Aynı zamanda bireylerin D vitamini eksikliği olan gruptaki vücut yağ yüzdeleri (VYY) ve vücut yağ doku ağırlıkları (VYA) D vitamini eksikliği olmayan gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda VYY ve VYA ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında negatif anlamlı bir korelasyon vardır. Bireylerin visseral yağ oranları (VYO) ile D vitamini arasında ise anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Obezite ve D vitamini arasındaki neden-sonuç ilişkisi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Obezitenin D vitamini eksikliğine yol açabileceği konusunda bir bakış açısı bulunurken, bir diğer bakış açısı ise D vitamini eksikliğinin obeziteye sebep olabileceğidir. Bu farklı görüşler bir yana hem obezitenin hem de D vitamini

eksikliğinin sağlığı olumsuz etkileyen durumlar olmalarından ötürü önemleri fazladır. Bu sebeple obez bireylerde D vitamini eksikliği riski her zaman göz önünde bulundurulmalı, aynı zamanda D vitamini eksikliği olan bireylerde de obezite gelişmesini önleyecek tedbirlere önem verilmeli ve kısa sürede tedavileri yapılmalıdır.

Sonuç olarak D vitamini eksikliği birçok farklı semptom ve hastalığa zemin hazırlaması, kolaylıkla önlenebilir ve tedavi edilebilir bir durum olması nedeniyle takip ettiği nüfusu yakın gözlemleyen Aile hekimliği disiplininin birinci basamakta üzerinde hassasiyetle durması gereken bir husus olması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca D vitamini eksikliği için risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve tanınması, aynı zamanda obezite ve demir eksikliği gibi ilişkili olabilecek durumlar konusunda da dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Biochemistry: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Bringhurst FR. Bone and mineral metabolism in health and disease. Harrison's principles of internal medicine. 2008:2365-77.
3. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. Nutrition reviews. 2008;66(suppl_2):S182-S94.
4. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. Diabetes. 2008;57(2):298-305.
5. Wacker M, Holick M. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients. 2013;5(1):111-48.
6. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. Metabolism. 2008;57(2):183-91.
7. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28(7):1672-9.
8. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. Progress in lipid research. 2011;50(4):303-12.
9. Jaimungal S, Wehmeier K, Mooradian AD, Haas MJ. The emerging evidence for vitamin D–mediated regulation of apolipoprotein AI synthesis. Nutrition research. 2011;31(11):805-12.
10. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2016;10(2):105-12.
11. Chambe P, Harvey D, Ferrier D. Biyokimya lippincott's ıllustrated reviews 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2007:384-7.
12. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiological reviews. 1998;78(4):1193-231.
13. Brown A, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol. 1999.
14. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(3):362-71.
15. Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2010;39(2):271-86.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine. 2007;357(3):266-81.
17. Ataş A, Çakmak A, Soran M. vitamini metabolizması ve Rikets hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi. 2008;4(1):1-7.
18. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends in biochemical sciences. 2004;29(12):664-73.
19. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. Annual review of nutrition. 2002;22(1):139-66.

20. Shils ME, Shike M. Modern nutrition in health and disease: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
21. Bouillon R. Vitamin D: Photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. Endocrinology. 2001.
22. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. Rheumatic Disease Clinics. 2012;38(1):1-11.
23. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. The American journal of clinical nutrition. 2008;87(4):1080S-6S.
24. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? British Journal of Nutrition. 2003;89(5):552-72.
25. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol–vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. Sci Signal. 2009;2(75):re4-re.
26. Nemere I, Farach-Carson MC. Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. Biochemical and biophysical research communications. 1998;248(3):443-9.
27. Norman AW. Receptors for 1α, 25 (OH) 2D3: past, present, and future. Journal of Bone and Mineral Research. 1998;13(9):1360-9.
28. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. Molecular and cellular endocrinology. 2011;347(1-2):25-9.
29. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocrine reviews. 2005;26(5):662-87.
30. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. Journal of cellular biochemistry. 2003;88(2):259-66.
31. TEMD. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2019.
32. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. The Journal of clinical investigation. 2006;116(8):2062-72.
33. As D. Vitamin D. Am J, Physiol Renal Physiol. 2005;289:F8-F28.
34. Stoffels K, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C. Immune regulation of 1α-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNγ pathway. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2007;103(3-5):567-71.
35. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase in human health and disease. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2007;103(3-5):316-21.
36. Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. Endocrinology. 1986;119(5):2214-20.
37. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. The American journal of clinical nutrition. 2002;75(4):611-5.
38. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2012;13(1):71-7.
39. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged≥ 60 y. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(3):752-8.

40. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck A, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj. 2009;339:b3692.
41. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff‐Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple‐dose study. Journal of the American Geriatrics Society. 2007;55(2):234-9.
42. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2005;97(1-2):93-101.
43. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science. 1983;221(4616):1181-3.
44. Manolagas SC, Provvedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. Molecular and cellular endocrinology. 1985;43(2-3):113-22.
45. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. The FASEB Journal. 2001;15(14):2579-85.
46. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. Archives of biochemistry and biophysics. 2000;374(2):334-8.
47. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Rheumatic Disease Clinics. 2012;38(1):141-60.
48. Malek H, Shata A. Effect of a high dose of vitamin D on a rabbit model of atherosclerosis. International journal of immunopathology and pharmacology. 2014;27(2):195-201.
49. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009;4(9):1515-22.
50. Statistics NCfH. Plan and operation of the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Vital health stat. 1994;32:1-407.
51. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2012;5(6):819-29.
52. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nature reviews cancer. 2007;7(9):684.
53. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. Annual review of pharmacology and toxicology. 2011;51:311-36.
54. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer: ready for prime time? Obstetrical & Gynecological Survey. 2011;66(8):494-5.
55. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2008;17(11):2958-69.
56. Leyssens C, Marien E, Verlinden L, Derua R, Waelkens E, Swinnen JV, et al. Remodeling of phospholipid composition in colon cancer cells by 1α, 25 (OH) 2D3 and its analogs. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2015;148:172-8.

57. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2010;121(1-2):425-9.
58. Mathieu C, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2005;16(6):261-6.
59. Wang G, Hu C, Ruan L, Bo Q, Li L. Impact of oral vitamin D supplementation in early life on diabetic mice induced by streptozotocin. Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research. 2013;42(3):455-9.
60. Takiishi T, Ding L, Baeke F, Spagnuolo I, Sebastiani G, Laureys J, et al. Dietary supplementation with high doses of regular vitamin D3 safely reduces diabetes incidence in NOD mice when given early and long term. Diabetes. 2014;63(6):2026-36.
61. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. Endocrine reviews. 2012;33(3):456-92.
62. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(1):67-73.
63. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. The American journal of clinical nutrition. 2008;88(2):558S-64S.
64. Holick MF, editor High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clinic Proceedings; 2006: Elsevier.
65. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Annals of epidemiology. 2009;19(2):73-8.
66. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. Journal of cellular biochemistry. 2003;88(2):296-307.
67. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D: National Academies Press; 2011.
68. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. Accessed. 2014;10(24):18.
69. Di Renzo L, Galvano F, Orlandi C, Bianchi A, Di Giacomo C, La Fauci L, et al. Oxidative stress in normal‐weight obese syndrome. Obesity. 2010;18(11):2125-30.
70. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği OTvTK, http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144108.pdf. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu 2018- Ankara (erişim tarihi:18.01.2019).
71. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. The American journal of clinical nutrition. 1996;64(3):436S-48S.
72. P B. International Textbook of Obesity. 2002.
73. YC S. Obez ve aşırı kilolu hastalarda farklı antropometrik ölçümlerin ve kardiyometabolik risk faktörlerinin prediktif değerlerinin karşılaştırması. Tıpta uzmanlık tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, 2014, Düzce.
74. Wang Z-M, Pierson Jr RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. The American journal of clinical nutrition. 1992;56(1):19-28.

75. Heyward V. ASEP methods recommendation: body composition assessment. Journal of exercise physiology online. 2001;4(4).
76. Wang J, Thornton J, Kolesnik S, Pierson R. Anthropometry in body composition: an overview. Annals of the New York Academy of Sciences. 2000;904(1):317-26.
77. Lohman TG. Body composition in children and youth. Advances in pediatric sport sciences. 1984;1:29-57.
78. Healty topics O, WHO, http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/. Healty topics, Obesity,WHO (erişim tarihi:21.01.2019).
79. Collaboration NRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. The Lancet. 2016;387(10026):1377-96.
80. Organization. WH. WHO fact sheet on overweight and obesity. Updated October 2017. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Erişim tarihi:22.01.2019.
81. Indicators O. Health at a Glance 2011. OECD Indicators, OECD Publishing, Paris DOI: https://doi org/101787/health_glance-2015-en Accessed February. 2015;15:2016.
82. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care. 2002;25(9):1551-6.
83. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28(2):169-80.
84. Türkiye Sağlık Araştırması 2016 TİK, http://www.tuik.gov.tr. 15 yaş ve üstü bireylerin vücut kitle indeksinin cinsiyete göre dağılımı (Erişim tarihi: 03.01.2019).
85. Sucaklı MH, Çelik M. Obezite Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics. 2015;6(3):1-6.
86. Hall KD, Guo J. Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition. Gastroenterology. 2017;152(7):1718-27. e3.
87. Serter R. Obezite Atlası. Ankara, Karakter Color Basımevi. 2004.
88. Karamancı T. Düzce İlinde 15-65 Yaş Arası Bireylerde Obezite Prevalansı ve Etkileyen Faktörler. Tıpta Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tip Fakültesi, Aİle Hekimliği Anabilim Dalı, 2019, Düzce. .
89. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. New England Journal of Medicine. 1998;338(1):1-7.
90. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Jacques PF, Must A. Adolescent obesity and risk for subsequent major depressive disorder and anxiety disorder: prospective evidence. Psychosomatic medicine. 2007;69(8):740-7.
91. Dönmez N, Yıldırım M, Arslan P. Obezite ve Kanser. Sağlık Bakanlığı Yayın. 2008(729).
92. Reinehr T, Toschke AM. Onset of puberty and cardiovascular risk factors in untreated obese children and adolescents: a 1-year follow-up study. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2009;163(8):709-15.
93. Samur G, Yıldız E. Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar/Hipertansiyon. Sağlık Bakanlığı Yayın. 2008.

94. Karabayraktar T, Sargın M. Obezite ve Diyabet. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics. 2015;6(3):29-32.
95. American DA. The prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25(4):742.
96. Topal K, Saatçi E. Obezite ve Dislipidemi. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics. 2015;6(3):33-8.
97. Ashley FW, Kannel WB. Relation of weight change to changes in atherogenic traits: the Framingham Study. Journal of chronic diseases. 1974;27(3):103-14.
98. TEMD Obezite D, Hipertansiyon Çalışma Grubu, http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144111.pdf. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018 (erişim tarihi:21.02.2019).
99. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006;113(6):898-918.
100. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. Archives of internal medicine. 2007;167(16):1720-8.
101. Lawrence J Appel M, MPH. Overweight, obesity, and weight reduction in hypertension https://www.uptodate.com/contents/overweight-obesity-and-weight-reduction-in-hypertension (erişim tarihi:23.02.2019).
102. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-607.
103. Watson R, Pride NB, Thomas EL, Fitzpatrick J, Durighel G, McCarthy J, et al. Reduction of total lung capacity in obese men: comparison of total intrathoracic and gas volumes. Journal of Applied Physiology. 2010.
104. Behazin N, Jones SB, Cohen RI, Loring SH. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. Journal of applied physiology. 2009.
105. Jones RL, Nzekwu M-MU. The effects of body mass index on lung volumes. Chest. 2006;130(3):827-33.
106. Peters U, Suratt BT, Bates JH, Dixon AE. Beyond BMI: obesity and lung disease. Chest. 2018;153(3):702-9.
107. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. International journal of general medicine. 2010;3:335.
108. Franssen F, O'donnell D, Goossens G, Blaak E, Schols A. Obesity and the lung: 5· Obesity and COPD. Thorax. 2008;63(12):1110-7.
109. Peker AGC, Dabak R, Ungan M. Birinci basamakta obezite ve gastrointestinal sistem hastalıkları. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics. 2015;6(3):54-9.
110. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. The oncologist. 2010;15(6):556-65.
111. Society AC. Cancer facts & figures 2014: American Cancer Society; 2014.

112. TÜBA-Gıda BvKÖSR. http://www.tuba.gov.tr/tr/yayinlar/suresiz-yayinlar/raporlar/tuba-gida-beslenme-ve-kanserin-onlenmesi-sempozyumu-raporu (erişim tarihi:27.02.2019).
113. Vainio H, Bianchini F. Weight control and physical activity: Iarc; 2002.
114. Carley A. Anemia: when is it iron deficiency? Pediatric nursing. 2003;29(2):127.
115. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. New England Journal of Medicine. 1999;341(26):1986-95.
116. Greer John P, John F, John L, Rodgers George M, Frixos P, Bertil G. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, USA; 2003.
117. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014;123(5):615-24.
118. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. 2015;50(1):11.
119. Ünal S, Balcı Y, Toprak S. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. Bölüm III Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu Ankara: Türk Hematoloji Derneği. 2011:23-33.
120. Atkinson MA, Melamed ML, Kumar J, Roy CN, Miller III ER, Furth SL, et al. Vitamin D, race, and risk for anemia in children. The Journal of pediatrics. 2014;164(1):153-8. e1.
121. Adorini L. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000). 2002;3(10):1458-63.
122. Carvalho C, Isakova T, Collerone G, Olbina G, Wolf M, Westerman M, et al. Hepcidin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. Clinical nephrology. 2011;76(2):90.
123. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. Journal of inflammation research. 2014;7:69.
124. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2015;1852(7):1347-59.
125. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. Trends in Pharmacological Sciences. 2014;35(3):155-61.
126. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. Hematology/Oncology Clinics. 2014;28(4):671-81.
127. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. New England Journal of Medicine. 2005;352(10):1011-23.
128. Shin JY, Shim JY. Low vitamin D levels increase anemia risk in Korean women. Clinica Chimica Acta. 2013;421:177-80.
129. Lee JA, Hwang JS, Hwang IT, Kim DH, Seo J-H, Lim JS. Low vitamin D levels are associated with both iron deficiency and anemia in children and adolescents. Pediatric hematology and oncology. 2015;32(2):99-108.
130. Guyton AC, Hall JE, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ. Tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
131. Victor R, Hypertension A. em: Goldman L, Ausiello D-Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, Elsevier; 2004.

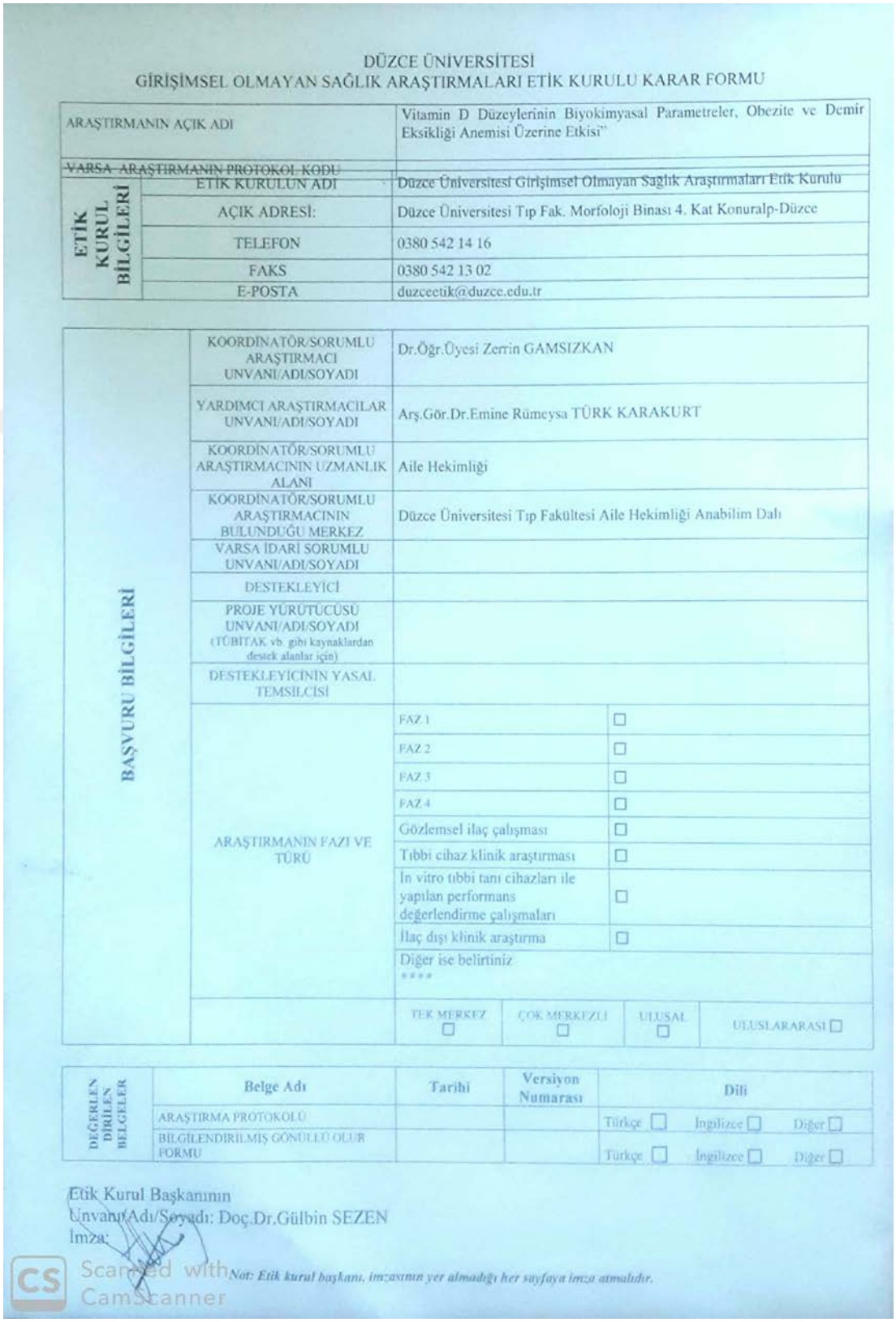
132. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology: With Student Consult Access: Elsevier Health Sciences; 2013.
133. Hancı T, Türkön H, Aydoğdu A, Yıldız Ö, Karademirci İ, Çoker I. Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein (hscrp) ve obezite ilişkisi. Journal of turkish clinical biochemistry. 2012;10:1-7.
134. Akman M, Budak Ş, Kendir M. GENEL DAHİLİYE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA OBEZİTE SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ SAĞLIK PROBLEMLERİ. Marmara Medical Journal. 2004;17(3):113-20.
135. Nazik H, Kökçam İ, Demir B, Çoban Gül F. Aşırı kilolu ve obezlerde deri bulguları. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 2016;50(2):59-64.
136. Belahsen R, Rguibi M. Population health and Mediterranean diet in southern Mediterranean countries. Public health nutrition. 2006;9(8A):1130-5.
137. Gavin AR, Simon GE, Ludman EJ. The association between obesity, depression, and educational attainment in women: the mediating role of body image dissatisfaction. Journal of psychosomatic research. 2010;69(6):573-81.
138. Cordero A, León M, Andrés E, Ordoñez B, Laclaustra M, Grima A, et al. Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain. Preventive medicine. 2009;48(2):134-9.
139. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(7):1911-30.
140. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutrition research. 2011;31(1):48-54.
141. Golbahar J, Al-Saffar N, Diab DA, Al-Othman S, Darwish A, Al-Kafaji G. Predictors of vitamin D deficiency and insufficiency in adult Bahrainis: a cross-sectional study. Public health nutrition. 2014;17(4):732-8.
142. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. BMC Public Health. 2010;10(1):782.
143. Öğüş E, Sürer H, Kılınç A, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, et al. D Vitamini düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. Ankara Medical Journal. 2014;15(1).
144. Kurt M, Cömertoğlu İ, Sarp Ü, Yalçın P, Dinçer G. Osteoporozlu hastalarda D vitamini düzeyleri. Turk J Osteoporos. 2011;17(3):0-.
145. Çolak AA, Doğan N, Bozkurt Ü, Avcı R, Karademirci İ. The Vitamin D Status in Women in İzmir. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital. 2015;25(1):38-42.
146. Linnebur SA, Vondracek SF, Griend JPV, Ruscin JM, McDermott MT. Prevalence of vitamin D insufficiency in elderly ambulatory outpatients in Denver, Colorado. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2007;5(1):1-8.
147. Jang SY, Lee JY, Bae JM, Lee C, Hong SN, Kim A, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and body mass index in healthy postmenopausal women. Korean Journal of Obstetrics & Gynecology. 2012;55(6):378-83.
148. Öztürk G, Bulut E, Akyol S, Taşlıpınar MY, Giniş Z, Uçar F, et al. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin hemogram parametreleri üzerine etkisi. Dicle Tıp Dergisi. 2014;41(2):332-6.

149. Pankiv I. Risk factors of vitamin ddeficiency among Ukrainian women in Carpathian region. Международный эндокринологический журнал. 2018;14(1).
150. Goicoechea M, Vazquez M, Ruiz M, Gomez-Campdera F, Perez-Garcia R, Valderrabano F. Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. Nephron. 1998;78(1):23-7.
151. Toxqui L, Pérez-Granados AM, Blanco-Rojo R, Wright I, González-Vizcayno C, Vaquero MP. Effects of an iron or iron and vitamin D–fortified flavored skim milk on iron metabolism: a randomized controlled double-blind trial in iron-deficient women. Journal of the American College of Nutrition. 2013;32(5):312-20.
152. Blazsek I, Farabos C, Quittet P, Labat M-L, Bringuier AF, Triana BK, et al. Bone marrow stromal cell defects and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 deficiency underlying human myeloid leukemias. Cancer detection and prevention. 1996;20(1):31-42.
153. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. New England Journal of Medicine. 1989;320(15):980-91.
154. Norman AW. Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. Endocrinology. 2006;147(12):5542-8.
155. Saab G, Young DO, Gincherman Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. Nephron Clinical Practice. 2007;105(3):c132-c8.
156. Aucella F, Scalzulli RP, Gatta G, Vigilante M, Carella AM, Stallone C. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure. Nephron Clinical Practice. 2003;95(4):c121-c7.
157. Qader EA, Alkhateeb NE. Vitamin D Status in Children with Iron Deficiency and/or Anemia. International Journal of Pediatrics. 2016;4(9):3571-7.
158. Fettah A, Reis GP, Erten İ, Cayir A. The effect of serum vitamin D levels on anemia and iron parameters in children and review of the literature. Medicine. 2016;5(3):821-5.
159. Sim JJ, Lac PT, Liu ILA, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. Annals of hematology. 2010;89(5):447-52.
160. Doudin A, Becker A, Rothenberger A, Meyer T. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and red blood cell indices in German adolescents. European journal of pediatrics. 2018;177(4):583-91.
161. Seong JM, Yoon YS, Lee KS, Bae NY, Gi MY, Yoon H. Gender difference in relationship between serum ferritin and 25-hydroxyvitamin D in Korean adults. PloS one. 2017;12(5):e0177722.
162. Yıldız E. D Vitaminin Hemogram Parametreleri, Karaciğer Fonksiyon Test Parametreleri ve Diğer Demografik Verilerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, 2018, Tokat.
163. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2007;17(7):517-24.

164. Skaaby T, Husemoen LLN, Borglykke A, Jørgensen T, Thuesen BH, Pisinger C, et al. Vitamin D status, liver enzymes, and incident liver disease and mortality: a general population study. Endocrine. 2014;47(1):213-20.
165. Obez Kadınlarda Serum D Vitamini Eksikliğinin Anemi Parametreleri ve Vücut Bileşimi Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, 2018, Ankara. . Kahve, Ayşe Nur.
166. Bilici M. 10-18 yaş arası D vitamini eksikliği olan obez adolesanlarda 2000IU/gün D vitamini tedavisinin insülin direnci ve kardiyovasküler risk parametleri üzerine etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2016.
167. Bachali S, Dasu K, Ramalingam K, Naidu J. Vitamin D deficiency and insulin resistance in normal and type 2 diabetes subjects. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2013;28(1):74-8.
168. Heaney RP, French CB, Nguyen S, Ferreira M, Baggerly LL, Brunel L, et al. A novel approach localizes the association of vitamin D status with insulin resistance to one region of the 25-hydroxyvitamin D continuum. Advances in nutrition. 2013;4(3):303-10.
169. Wang Y, Si S, Liu J, Wang Z, Jia H, Feng K, et al. The associations of serum lipids with vitamin D status. PLoS One. 2016;11(10):e0165157.
170. Kayaniyil S, Vieth R, Harris SB, Retnakaran R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Association of 25 (OH) D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(1):168-75.
171. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. European journal of clinical nutrition. 2010;64(12):1457.
172. Rajakumar K, de Las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. The journal of clinical endocrinology & metabolism. 2011;96(5):1560-7.
173. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp Dergisi. 2006;13(4):138-42.
174. Cândido F, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? International journal of molecular sciences. 2014;15(4):6569-91.
175. Mai X-M, Chen Y, Camargo Jr CA, Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. American journal of epidemiology. 2012;175(10):1029-36.
176. Aypak C, Yıkılkan H, Dicle M, Önder Ö, Görpelioğlu S. Erişkin obez hastalarda D vitamini düzeyinin vücut kitle indeksi ile ilişkisi. Haseki Tıp Bülteni. 2013;954:9598.
177. Tosunbayraktar G, Bas M, Kut A, Buyukkaragoz AH. Low serum 25 (OH) D levels are assocıated to hıgher BMI and metabolic syndrome parameters in adult subjects in Turkey. African health sciences. 2015;15(4):1161-9.
178. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, et al. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(9):4251-7.

179. Baradaran A, Behradmanesh S, Nasri H. Association of body mass index and serum vitamin D level in healthy Iranian adolescents. Endokrynologia Polska. 2012;63(1):29-33.
180. Filiz TM, Cınar N, Topsever P, Ucar F. Tanning youth: knowledge, behaviors and attitudes toward sun protection of high school students in Sakarya, Turkey. Journal of adolescent health. 2006;38(4):469-71.
181. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. Diabetes. 2010;59(1):242-8.
182. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. The American journal of clinical nutrition. 2000;72(3):690-3.
183. Beydoun MA, Boueiz A, Shroff M, Beydoun H, Wang Y, Zonderman A. Associations among 25-hydroxyvitamin D, diet quality, and metabolic disturbance differ by adiposity in adults in the United States. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(8):3814-27.
184. Tosunbayraktar G. https://docplayer.biz.tr/52169589-T-c-baskent-universitesi-saglik-bilimleri-enstitusu-beslenme-ve-diyetetik-bilim-dali.html Farkli Beden Kitle İndeksine Sahip Bireylerde D Vitamini ve Serum Kalsiyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi', Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2013. (erişim tarihi: 16.08.2019).

EK-1 Klinik Araştırmalar İçin Etik Kurul İzin Formu



DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Vitamin D Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler, Obezite ve Demir Eksikliği Anemisi Üzerine Etkisi"
~~VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU~~		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Zerrin GAMSIZKAN	
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Emine Rümeysa TÜRK KARAKURT	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı	
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI		
	DESTEKLEYİCİ		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ		
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
		FAZ 2	☐
		FAZ 3	☐
		FAZ 4	☐
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐
		İlaç dışı klinik araştırma	☐
		Diğer ise belirtiniz ****	
		TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN
İmza:

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

Scanned with CamScanner

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Vitamin D Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler, Obezite ve Demir Eksikliği Anemisi Üzerine Etkisi"			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**		
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2019/49**	**Tarih: 04.03.2019**			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr.Gülbin SEZEN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Atilla Senih MAYDA	Halk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY	Göğüs Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Muhammet Ali KAYIKÇI	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Birgül ÖNEÇ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Mehmet GAMSIZKAN	Patoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr Üyesi Nuri Cenk COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr Üyesi Filiz SÜZER ÖZKAN	Hemşirelik Bölümü	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğr Üyesi Önder KILIÇASLAN	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Abdullah BELADA	KBB	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğr Üyesi Zerrin GAMSIZKAN	Tıp Eğitimi ve Bilişimi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mustafa Salih EROL	Biyomedikal Uzmanı	Düzce Üniversitesi Sağlık Uyg.ve Araş.Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Kenan VAROL	Sivil Üye	Varollar Demir Çelik Ürünleri San.ve Tic.Ltd.Şti	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN
İmza:

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

Scanned with CamScanner