



**LEPTİN VASPİN VE CHEMERİN'İN ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANAN
ÇOCUKLARDA OBEZİTE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Ezgi ILGAN YÜKSEL

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2015

Ezgi ILGAN YÜKSEL tarafından hazırlanan “LEPTİN VASPİN VE CHEMERİNİN ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANAN ÇOCUKLARDA OBEZİTE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Ayşe Banu ÇAYCI SİVRİ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye: Prof. Dr. Ayşe BİLGİHAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye: Doç. Dr. Nilüfer BAYRAKTAR

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Tez Savunma Tarihi:08/06/2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ezgi ILGAN YÜKSEL

08/06/2015

LEPTİN VASPIN VE CHEMERİN'İN ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANAN ÇOCUKLARDA OBEZİTE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

(Yüksek Lisans)

Ezgi ILGAN YÜKSEL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2015

ÖZET

Antipsikotik ilaç kullanımı son 10 yıllık süreçte dramatik bir biçimde artmıştır. Antipsikotik ilaçların nöropsikiyatrik faydalarının yanında kilo alımı, dislipidemi, insülin direnci, inflamasyon ve obezite gibi ikincil yan etkileri olduğu tartışılmaktadır. Biz çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Polikliniği'ne başvuran, 8-18 yaş aralığındaki 16 hastanın tedaviye başlamadan önce ve 3 aylık minimum etken (0,25-2 mg/gün), sabit doz antipsikotik ilaç tedavisi sonrası serum numunelerinde leptin, chemerin ve vaspın düzeylerini karşılaştırdık. 0. ve 3. aylar arasında leptin, chemerin, vaspın, insülin, VKİ ve yağ kütlesi dahil hiçbir parametrede anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), serum vaspın ve insülin seviyelerinin 0. ay kuvvetli olan korelasyonlarının 3. Ay kaybolduğunu tespit ettik. Büyüme çağındaki çocuklarda, boy uzaması ve gelişimle birlikte özel bir etki olmadan, vücut yağlarının artmasını beklemiyorduk. Sonuç olarak; elimizdeki veriler ışığında, antipsikotik ilaçların minimum etken doz (0,25-2 mg/gün) ile tedavi edilen çocuklarda, kilo alımı bakımından güvenli olabileceği, negatif bir etkisi olmayacağı düşüncesindeyiz. Ancak çalışmamızın, ileride daha çok sayıdaki hasta ile yapılacak benzer çalışmalara yol göstereceğini umut etmekteyiz.

Bilim Kodu : 1010.1

Anahtar kelimeler : Obezite, antipsikotik ilaç, Leptin, Vaspın, Chemerin

Sayfa Adedi : 76

Danışman : Prof. Dr. Ayşe Banu ÇAYCI SİVRİ

THE EFFECT OF LEPTIN, VASPIN AND CHEMERIN ON DEVELOPMENT OF
OBESITY CHILDREN USING ANTIPSYCHOTIC DRUGS

(M. Sc. Thesis)

Ezgi ILGAN YÜKSEL

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2015

ABSTRACT

During the last decade the use of antipsychotic medication increased dramatically. Despite it's neuropsychiatric benefits, it is argued that antipsychotic drugs are the cause of secondary side effects such as weight gain, dyslipidemia, insulin resistance, inflammation and obesity. In this study, we compared the level of leptin, chemerin and vaspin within the serum samples of 16 patients between the age of 8 to 18, which consulted the Gazi University Faculty of Medicine, Child and Adolescent Psychiatric Polyclinic, before and after 3 months of medical treatment with a minimum effective dose of antipsychotic drugs (0,25-2 mg/day). While we were not able to see any remarkable differences regarding the level of leptin, chemerin, vaspin, insulin, BMI and fat mass ($p>0,05$), we identified that the strong correlation between serum vaspin and insulin before the start of medical treatment, could not be detected after the third month. As a result, in light of the available data, in our opinion the use of antipsychotic drugs with a minimum effective dose (0,25-2 mg/day) could be safe and without negative effects regarding weight gain. However, we hope that this analysis will lead to similar studies covering a higher number of patients.

Science Code : 1010.1

Key Words : Obesity, Antipsychotic drugs, Leptin, Vaspin, Chemerin

Page Number : 76

Supervisor : Prof.Dr.Ayşe Banu ÇAYCI SİVRİ

TEŞEKKÜR

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından 01/2012-41 proje numarası ile desteklenmiştir.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışma sürecimde derin bilgisi, deneyimi ve desteğini benden esirgemeyen, sabır ve hoşgörüsü ile her zaman yol gösteren, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, sevgi ve saygı duyduğum değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Banu Çaycı Sivri'ye,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca teorik derslerimde değerli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tüm Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Numunelerin toplanması aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh sağlığı A.B.D üyesi Prof. Dr. Elvan İşeri ve araştırma görevlisi Dr. Hüseyin Tunca'ya,

Fiziki incelemede, VKİ ve yağ kütlesi ölçümlerinde yardımcı olan Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü A.B.D başkanı Nevin Şanlıer, Öğretim görevlisi Emine Yassıbaş ve Araştırma görevlisi Gülşah Şahin'e

Tez aşamasında ve öncesinde birçok konuda bana destek olan, numunelerin toplanma aşamasında ve laboratuvar çalışması esnasında deneyimlerini ve yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi Dr. Sevim Eşmedere Eren'e,

Tez aşamasında çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde destek ve bilgileri ile bana büyük katkısı olan, değerli zamanını ayıran sevgili Ast. Dr.(PhD) Durmuş Ayan'a ve sevgili Dr.(PhD) Seher Yüksel'e,

Yüksek lisans eğitimimde ve tez çalışması boyunca her zaman yanımda olan manevi desteğini ve yardımlarını her zaman hissettiğim aynı yolda beraber yürüdüğüm sevgili arkadaşım Duygu Özsoy'a,

Yaşamım boyunca destekleri ile yanımda olan, sevgi, hoşgörü ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen başta eşim Ahmet Yüksel, babam Aydın Ilgan ve annem Cevahir Ilgan olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Obezitenin Tanımı	5
2.2. Obezitenin Tanısı	6
2.2.1. Obezitenin değerlendirme yöntemleri	6
2.2.2. Obezitenin antropometrik değerlendirilmesi	6
2.2.3. Obezitenin saptanması.....	7
2.3. Obezitenin Epidemiyolojisi	9
2.3.1. Küresel obezite prevalansı	10
2.3.2. Türkiye’de obezite prevalansı.....	11
2.4. Obezitenin Nedenleri.....	13
2.5. Obezitenin Patolojik Sonuçları ve Komplikasyonları.....	17
2.5.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar	19
2.5.2. İnsülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve metabolik sendrom (MS).....	20
2.5.3. Obezite ve Kanser.....	22
2.5.4. Solunum Sistemi Komplikasyonları	22
2.5.5. Kas ve İskelet Sistemi Komplikasyonları	22
2.5.6. Psikolojik Komplikasyonlar	22
2.6. Enerji Dengesinin Düzenlenmesi ve Obezite Patogenezi.....	23
2.6.1. Gıda alımı kontrolü ve nöroendokrin düzenleme	24
2.7. Yağ Dokusu ve Adipokinler	30
2.7.1. Chemerin.....	31

	Sayfa
2.7.2. Vaspin (visseral adipose tissue-derived serine protease inhibitor).....	33
2.8. Antipsikotikler	34
2.8.1. Çocuk ve ergenlerde ilaç kullanımının özellikleri	35
2.8.2. Yan etkiler	36
2.8.3. Antipsikotiklere bağlı kilo alımının fizyopatolojisi	36
2.8.4. Kilo alımı bakımından risk etkenleri.....	37
2.8.5. Bazı atipik antipsikotiklerin kilo alımı üzerine etkileri	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi.....	41
3.1.1. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri	41
3.1.2. Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri.....	41
3.1.3. Araştırmaya katılım oranı	41
3.2. Fizik İnceleme	42
3.3. Kan alma ve Serum Hazırlama.....	42
3.4. Deneyler.....	42
3.4.1. Çalışmada kullanılan cihazlar.....	42
3.4.2. Çalışmada kullanılan yöntemler	43
3.5. Veri Analizi	51
4. BULGULAR	53
4.1. Grup 1 ve Grup 2 Değerlerinin Karşılaştırmaları	53
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR	65
EKLER.....	73
Ek-1. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.....	74
ÖZGEÇMİŞ	76

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması	8
Çizelge 2.2. Bölgesel dağılımlara göre obezite sıklığı	12
Çizelge 2.3. Obezitenin etyolojisi	14
Çizelge 2.4. Obeziteye neden olan ilaçlar	16
Çizelge 2.5. İlaç nedenli obezitede yer alan teorik mekanizmalar	17
Çizelge 2.6. Obezitenin komplikasyonları	18
Çizelge 2.7. Metabolik sendrom tanımlamaları	21
Çizelge 2.8. İştahın düzenlenmesinde rol alan nöropeptidler	25
Çizelge 2.9. Leptin sekresyonunun regülasyonu	26
Çizelge 4.1. Grup 1 ve Grup 2'nin klinik ve biyokimyasal değişkenleri	53

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Küresel Obezite Prevalansı	11
Şekil 3.1. Leptinin konsantrasyonunun absorbanza karşı standart eğrisi	44
Şekil 3.2. Chemerinin konsantrasyonunun absorbanza karşı standart eğrisi.	46
Şekil 3.3. İnsülin konsantrasyonunun absorbanza karşı standart eğrisi	48
Şekil 3.4. Vaspin absorbanz konsantrasyon standart eğrisi	50
Şekil 4.1. Leptin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı	54
Şekil 4.2. Vaspin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı	54
Şekil 4.3. Chemerin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı.....	55
Şekil 4.4. İnsülin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
AACE	: Amerikan Klinik Endokrinolojistler Birliği
DM	: Diabetes Mellitus
HDL	: Yüksek Dansite Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Dansite Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansite Lipoprotein
MS	: Metabolik Sendrom
NHANES	: ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması
OLETEF	: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty kobayı
LETO	: Long-Evans Tokushima Otsuka kobayı
VKI	: Vücut Kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

Obezite, beden yağ kütlesinin, yağsız kütleyle oranla aşırı artması sonucunda vücut ağırlığının, boy uzunluğuna göre istenmeyen düzeylere çıkmasıyla kendini gösteren güncel bir hastalıktır [1].

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada son 30 yıllık dönemde, obezite prevalansı, çocuklar ve erişkinler arasında keskin bir artış göstermiştir [2].

Yağlanmayı direk ölçemediği halde, dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyi olan ve günümüzde obeziteyi belirlemek için en yaygın kullanılan metot vücut kitle indeksi (VKİ)'dir [3]. $VKI = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplanır [4]. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre, VKİ'nin 30 ve üzerinde olması obezite olarak kabul edilir [5].

Obezitenin tıbbi açıdan önemi, başta koroner arter hastalığı olmak üzere çeşitli hastalıklarla olan yakın bağlantısından kaynaklanmaktadır. Obezitenin ilk aşamalarında metabolik ve endokrin değişiklikler söz konusudur. Tedavi edilmediğinde asemptomatik metabolik değişiklikler, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır [6,7]. Obezite ayrıca birçok toplumda çirkinlik olarak görülür ve kendinden nefret etmeye kadar varabilen psikolojik cevaplara neden olur. Ciddi obezlerde anksiyete, depresyon, suçluluk hissi ve somatik yakınmalarla sonuçlanır. Belirgin tıbbi komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce bile, sosyal davranış bozukluklarına sebep olabilir [8].

Genel olarak obeziteye neden olan etmenleri; enerji alımını arttıran, enerji kullanımını azaltan ve genetik etmenler olarak üç başlıkla değerlendirebiliriz [9].

Günümüzde yağ dokusunun adipositlerden sentezlenen adipositokin adı verilen proteinler sayesinde endokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir. Her geçen gün yeni adipositokinler ve onların yeni fonksiyonları tanımlanmaktadır [10]. Yağ dokusundan salınan adipokinler; leptin, resistin, adiponektin, vaspin, chemerin, apelin, visfatin, hepcidin, adipisin, omentin, TNF- α , IL-6, IL-8, Monosit kemoattractan protein (MCP-1), prostaglandin I2 (PG I2), prostaglandin F2 α (PG

F2 α), Nerve growth faktör (NGF), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), asilation-stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGFI) gibi çok sayıda proteindir [11].

Leptin, başlıca adipöz dokudan sentezlenen ve temel görevi hipotalamus üzerinde negatif feedback etki ile gıda alımının ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve obezite gelişiminin engellenmesi olan bir hormondur. Buna ek olarak üreme, cinsel gelişim, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır. Leptinin dolaşımında bulunması vücuttaki yağ kitlesiyle doğru orantılıdır [12,13].

Chemerin, yağ dokusundan salgılanan bir protein olup adipogenezis ve adiposit fonksiyonlarında düzenleyici role sahip olabileceği düşünülen bir adipokindir. Chemerin sinyalizasyonu için beyaz yağ dokusu bir kaynak ve hedeftir [14].

Chemerinin, yağ hücresinin farklılaşmasını düzenlediği ve serum chemerin seviyesinin VKİ, serum trigliserid düzeyi ve kan basıncı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunların sonucu olarak chemerinin metabolik sendromun patogenezinde düzenleyici rol alabileceği düşünülmektedir [15].

Vaspin temel olarak yağ hücresini etkiler ve stromal endotelial hücreler üzerine parakrin bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Human vaspin uygulamasının beyaz yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasını içeren çeşitli dokulardaki gen ekspresyon profili üzerine etkileri, henüz hedef proteazlarının bilinmemesine rağmen beyaz yağ dokusunun, vaspin için majör hedef organ olduğunu işaret etmektedir [16]. Bazı çalışmalar vaspin ekspresyonunun diabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile azaldığı, serum vaspin seviyelerinin ise insülin veya pioglitazone tedavisiyle normale döndüğünü ifade eder. Bu gözlemler vaspinin beyaz yağ dokusu üzerinde insülin duyarlılaştırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir [17].

Günümüzde antipsikotikler, çocuklarda ve adolesanlarda, şizofreni, bipolar bozukluk, otistik bozuklukla ilişkili agresyon ve davranış bozukluğunda kullanılmaktadır. Antipsikotiklere bağlı kilo alımı ve metabolik yan etkiler özellikle

gençlerde önemli bir sorundur [18]. Çocukluk ve ergenlik, hem bir hastalığın kliniği ve seyri (prognoz) hem de uygulanan tedaviler ve riskleri açısından kendine özgü sorunlar getirebileceği için özel önem arz eden bir dönemdir [19]. Antipsikotiklere bağlı kilo alımının klinik ve fizyopatolojik özellikleri yeterince bilinmemekle birlikte akla gelen ilk olasılık kullanılan ilacın dozu olmaktadır [20].

Bu çalışmada leptin, chemerin ve vaspin'in minimum etken dozda antipsikotik ilaç kullanan çocuklarda obezite gelişimi üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, beden yağ kütlesinin yağsız kütleyle oranla aşırı artması sonucunda boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının istenmeyen düzeylere çıkmasıdır [1].

Bireylerin ihtiyaç duydukları besinleri, kendi yaş ve cinsiyetlerine göre dengeli ve yeterli miktarlarda alabilmeleri fiziksel, zihinsel ve sosyal anlamda gelişip, yaşam süresince sağlıklı olabilmeleri için temeldir.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak, hem tıbbi ve hem estetik açıdan güncel bir hastalıktır [2].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünyada 1,6 milyar civarında hafif obez ve 400 milyonun üzerinde obez birey bulunmaktadır. 2015 yılında hafif obez birey sayısının 2,5 milyar, obez birey sayısının ise tüm dünyada 700 milyona kadar yükseleceği beklenmektedir [21].

Aşırı kilo ve obezite günlük hayatta birbiri yerine kullanılan terimler olsa da aslında farklı kavramlardır. Aşırı kilo; bireyin boyuna ve yaşına göre standartların üstünde bir ağırlıkta olması (VKİ: 25-29,9) iken, obezite; (VKİ: 30-34,9) vücut yağı depolarının aşırı olması durumudur. Aşırı kilolu bireylerde vücut yağ fazla olabilir ancak yağ kitlesi normal hatta düşük olduğu halde, kas kitlesi fazla olan aktif bireyler de ağırlık olarak standartların üzerinde olabilirler. Atletik bireylerin vücut ağırlıkları boylarına göre standartların üstünde olduğunda bile vücut yağ depolarının fazla olamayacağı klinik açıdan açıktır [6]. Bu anlamda aşırı kilolu olan her birey obez olmayabilir.

Gelişimini tamamlamış bireylerde vücut ağırlığı hormonal, sinirsel, kimyasal ve fiziksel mekanizmalarla denetlenerek belli bir dengede tutulur. Bu mekanizmalardan bir veya birkaçında meydana gelen bozukluklar vücut dengesini olumsuz etkileyerek vücut ağırlığının değişmesinde rol oynar.

2.2. Obezitenin Tanısı

Obezite, vücuttaki yağ dokularında aşırı yağ birikiminin olduğu durumdur. Obezite tanısı koymak için vücuttaki yağ miktarının artmış olduğunu saptamak gereklidir.

2.2.1. Obezitenin değerlendirme yöntemleri

Bireylerde vücut ağırlığının, vücut bileşiminin ve vücuttaki yağ dağılımının bilinip değerlendirilmesi, obezitenin tanımlanabilmesi için önemlidir. Bu nedenle klinikte ve sahada obeziteyi tanımlamak amacıyla laboratuvar yöntemleri ve antropometrik (insan ölçüleriyle ilgili) yöntemler kullanılmaktadır. Antropometrik ölçümler vücut kas ve yağ depolarını gösterdiği için önemlidir. En yaygın kullanılan, kolay uygulanabilen ve maliyeti az antropometrik yöntemler; vücut kitle indeksi (VKİ), deri kıvrımları ölçümü, bel çevresi ölçümü ve bel/kalça oranı ölçümüdür [22].

2.2.2. Obezitenin antropometrik değerlendirilmesi

Deri Kıvrım Kalınlıkları

İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triceps, supskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ancak kabul edilebilir değerler için iki ölçüm yeterlidir. Deri kıvrımı kalınlıkları, hassas metreler kullanılarak vücudun sol tarafından ölçülür. Denklemler ve nomogramlar, deri kıvrım kalınlığının vücut yağına çevrimi için kullanışlıdır. Bununla beraber bu yöntemin dezavantajı, bazı obezlerde yağ dağılımının abdominal, bazılarında ise genel olmasıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez. Bu sorunlara rağmen deri kıvrım kalınlığı ölçümü, vücut bileşimi hakkında diğer yöntemleri destekleyici bilgi sağlar [23,24].

Bel Çevresi Ölçümü

Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç) ve büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez [25]. Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm risk artışı; bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışı gösterir [26].

Bel / Kalça Oranı

Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir. Bel/kalça oranı VKİ'den bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet nedenli mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir [27]. 0,72'nin üstündeki değerler anormaldir. Erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0,9'un üzerine çıkınca komplikasyon oranının artışı görölür [28].

Vücut Kitle İndeksi

İlk kez 1835 yılında Belçikalı ünlü astronom ve istatistikçi olan Quetelet tarafından tarif edilen bu indeks bir asırdan fazla süredir kullanılmaktadır [29]. Yağlanmayı direk ölçemediği halde günümüzde en yaygın kullanılan metot VKİ'dir. Dansitometreyle ölçölmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir [3]. VKİ = Ağırlık (kg) / boy (m²) formölü ile hesaplanır [4]. Obezitenin VKİ'ye göre sınıflandırılması Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

2.2.3.Obezitenin saptanması

Vücut bileşimi; cinsiyet, yaş, ırk, beslenme durumu, özel diyetler, egzersizler,yaşam tarzı, hastalık ve genetik faktörler gibi pek çok etmene göre farklılık göstermektedir. Vücut bileşiminin ölçümü beslenme ve diyet uzmanları, sağlık personeli ve spor bilimciler için önemlidir.

Değişik yazarlar tarafından ileri sürölen obezite ayırım sınırları şöyleözetlenebilir:

1) NHCS (A.B.D.'de sağlık istatistikleri merkezi olan National Center for HealthStatistics) VKİ'nin erkeklerde obezite sınırı 31,1kg/m², kadınlarda 32,3 kg/m²olarak kabul etmektedir. Bu değerler 1976-1980 yılları arasında 20-29 yaş arası kadın ve erkeklerden elde edilen NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey) alışması sonuçlarına dayanmaktadır [30].

2) ABD hekimleri genel olarak Metropolitan Sigorta şirketinin hazırladığı,1959veya 1983 VKİ tablolarını kullanmaktadır. Burada, orta yapı (medium frame) ve spesifik boya göre düzenlenen ağırlık sınırlarının orta noktasını %20 veya daha fazla aşan

VKİ değerleri aşırıkilolu olarak kabul edilmektedir [31]. Metropolitan Sigorta Şirketinin 1959 tablolarında VKİ değerlerinin erkeklerde 26,4 kg/m² veya daha yukarısı, kadınlarda 25,8 kg/m² veya daha yukarısı aşırı kilolu olarak kabul edilmekteydi [32].

3) Şişmanlığın saptanmasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Avrupa da farklı epidemiyolojistlerce ufak değişiklikler haricinde kabul gören uluslararası bir sınıflandırma geliştirmiştir. Bu sınıflandırmaya göre 25-29,9 kg/m² fazla kilolu, 30-34,9 kg/m² 1.derece hafif obez, 35-39,9 kg/m² 2.derece orta obez, 40 kg/m² ve üzeri ise 3.derece ağır obeziteyi gösterir [1].

Çizelge2.1.VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması [5].

<u>WHO Sınıflandırması</u>		<u>VKI (kg/m²)</u>
<u>Zayıf</u>	<u>Ciddi düzey</u>	<u><16</u>
	<u>Orta düzey</u>	<u>16-16,9</u>
	<u>Hafif düzey</u>	<u>17-18</u>
<u>Normal</u>		<u>18-24,9</u>
<u>Fazla Kilolu</u>		<u>25-29,9</u>
<u>Obez</u>	<u>Hafif obez</u>	<u>30-34,9</u>
	<u>Orta obez</u>	<u>35-39,9</u>
	<u>Ağır obez</u>	<u>≥40</u>

4) Bir Fransız sağlık istatistikleri kurumu olan INSERM'de Laurier ve ark. [33], obezite tanısında 1959 Metropolitan yaşam tablolarını kullanmıştır. Bu tablodaki relatif ağırlık indeksi (relative weight index, RWI) %130'u aşılırsa şişman, %150'yi aşılırsa aşırı şişman terimlerini kullanmaktadır. Burada %100 RWI, erkeklerde 22,6 kg/ m² ve kadınlarda 21,1 kg/ m² VKİ değerlerine uymaktadır. Bu nedenle obezite tanımına uyan ayırım sınırları erkeklerde 29.4kg/ m², kadınlarda 27,4 kg/m² VKİ değerlerine uygunluk göstermektedir.

5) NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmalarında aşırıkilolu terimi erkeklerde VKİ'nin 27,8 kg/ m², kadınlarda 27,3 kg/ m²'nin üzerinde olması olarak kabul edilmiştir. Bu değerler 1983 Metropolitan Sigorta

Şirketi yaşam tablolarında elbise ve ayakkabıya göre ağırlık sınırlarının ortalamasına göre ağırlığın erkeklerde %124 ve kadınlarda %120'nin üzerinde olmasını göstermektedir [34].

6) Van Itallie, NHCS bulgularına dayanarak obezite kriterlerini şu şekilde sıralamıştır:

VKİ <25 kg/ m² uygun ağırlık, 25-27 kg/ m² sınırdaki obez, 27-30 kg/ m² hafif obez, 30-35 kg/ m² orta derecede obez, 35-40 kg/m² ciddi obez, >40 kg/ m² ileri derecede obezdir [35].

7) İdeal ağırlığın %120'si kabaca 27 kg/ m² VKİ'ye eşgeğdir [30]. Bu nedenle bazı yazarlar tarafından VKİ 27 kg/m²'nin üzerindeki kişiler obez olarak kabul edilmektedir.

2.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Kilonun derecelerini sınıflandırmak için ülkeler, birbirlerinden farklı parametreler kullandıklarından obezite epidemiyolojisinin incelenmesinde uzun yıllar zorluklar yaşanmıştır. VKİ 1990'lı yıllardan itibaren aşırı kilo ölçütü olarak kabul edilmeye başlanmış ve birbirine yakın sınır değerler önerilmiştir [1].

Obezitenin başlangıcı herhangi bir yaşa denk gelebilir. Bebeklik dönemindeki obeziteyle, erişkin yaşlarda obeziteye yakalanma riski arasında sıkı bir ilişki bulunamamıştır [36]. Ancak erişkin dönemde obez olan hastaların üçte birden daha azının çocukluk çağında da obez oldukları saptanmıştır. Genel olarak bu tip obezite yağ hücrelerinin sayısının artmasıyla (hiperplazi) karakterizedir. Başlangıcı erişkin çağa denk gelen obezite ise hipertrofik tiptir [37].

Her iki cinste de, obezite gelişiminin sıklığı açısından erişkin hayatın ilk yılları risklidir. Hastaların çoğunda obezite puberteden sonra gelişmektedir. Kadınlar için hamilelik, obezite gelişimindeki temel olaydır. Erişkin dönemde obeziteyle karşılaşılmasının en sık sebebi ise fiziksel aktivitenin minimum seviyede olduğu, hareketsiz yaşam tarzıdır [8]. Kilo alımı 60 yaşına kadar alışılmış bir olay olarak kabul edilirken, bu yaştan sonra kilo artışı alışılmış bir olay olarak kabul edilmemektedir [37]. Kilo fazlalığının prevalansı erkeklerde ve kadınlarda yaş ile

doğru orantılı artmaktadır. VKİ ve yaş arttıkça Bel/Kalça (B/K)oranı da artar [38]. Erkeklerde 45-54 yaşları arasında kilo fazlalığı %31 değeriyle kadınlarda ise 65-74 yaşları arasında % 38,5 değeriyle zirve yapar [39].VKİ değerinin, 25 yaşının üzerindeki bireylerde artması, bu bireylerin sağlığını tehdit eden hastalıklara yakalanma riskini de arttırmaktadır [40].

2.3.1. Küresel obezite prevalansı

Gelişmiş ölkeler başta olmak üzere tüm dünyada son 30 yıllık dönemde, obezite prevalansı, çocuklar ve erişkinler arasında keskin bir artış göstermiştir [2].

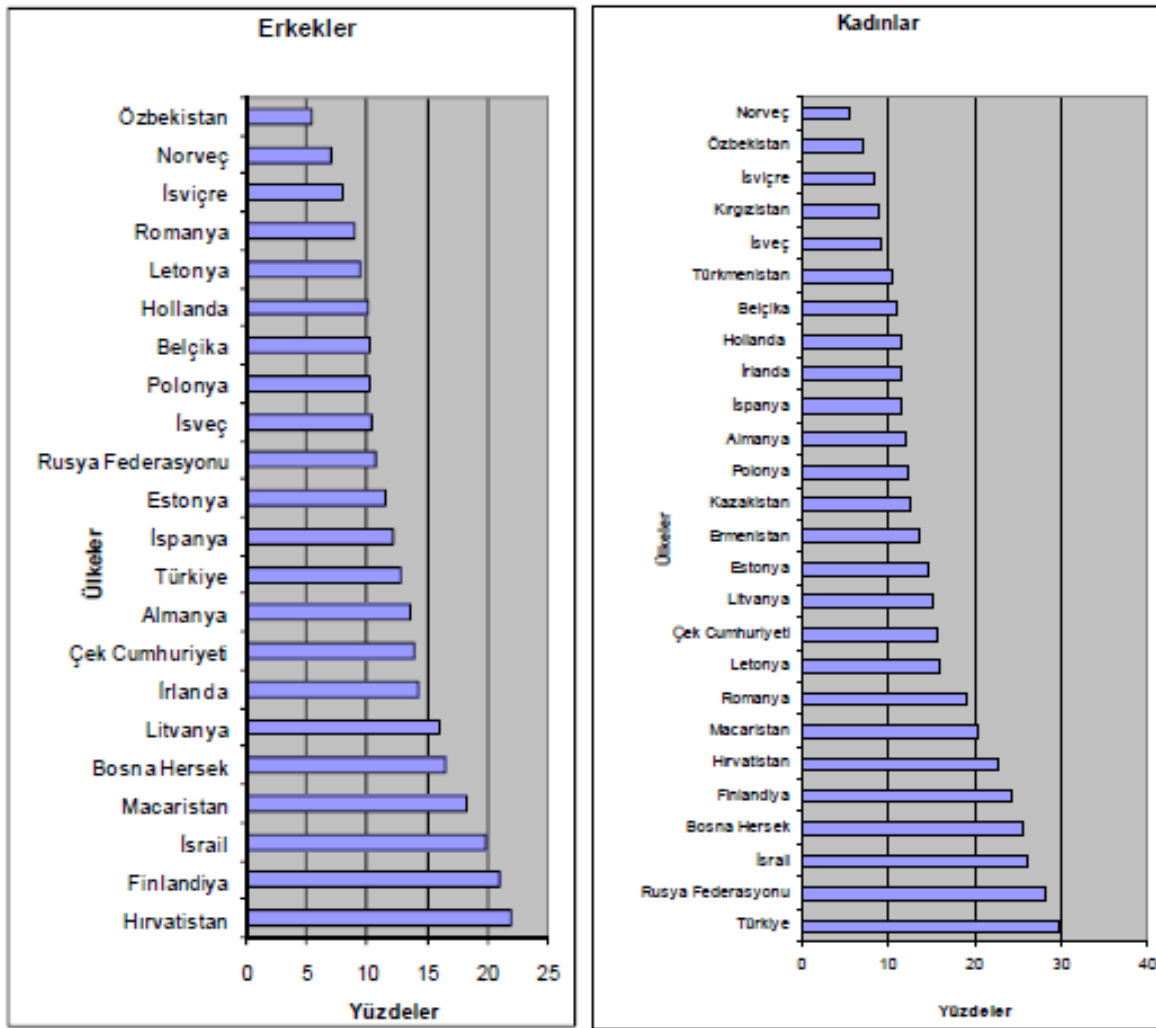
Obezitenin en sık görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri'nde, Kronik Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından NHANES (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) çalışmasına göre 2003-2004 yıllarında obezite (VKİ ≥ 30) prevalansının kadınlarda %33,2, erkeklerde %31,1 olarak açıklamıştır. Aynı çalışmaya göre 2005-2006 yılında ise bu oran kadınlarda %35,3, erkeklerde %33,3 olarak tespit edilmiştir [41].

ABD'de, NHANES çalışmasının değerlendirilmesi sonucunda 2003-2006 yıllarında 2-19 yaş grubu çocuklar ve adölesanların %16,3'ünün obez olduğu bildirilmiştir [41].

Avrupalı yetişkin erkeklerde fazla kilolu olma prevalansı %32-79, kadınlarda ise %29-78 arasında değişmektedir.

WHO 2007 raporuna göre fazla kilolu olma durumunun en yüksek görüldüğü ölkeler Arnavutluk, Bosna-Hersek ve İngiltere'dir. Norveç, Özbekistan ve İsviçre ise prevalansın en düşük olduğu ölkelerdir.

WHO 2005 raporunda, farklı ölkelerden gelen ulusal obezite oranları şekil 2.1'de gösterilmiştir [42,43].



Şekil 2.1. Küresel Obezite Prevalansı [42,43].

Ülkeler ayrı ayrı ele alındıklarında, çok düşük veya çok yüksek obezite prevalansları ortaya çıkabilir. Örneğin Çin, Japonya ve bazı Afrika ülkelerinde %5'in altında obezite prevalansı varken, Samoa'da kentsel nüfusun %75'i obezdir. Dünyadaki en yüksek obezite oranları Melanezya, Polinezya ve Mikronezya'nın pasifik ada populasyonlarında görülmektedir [44].

2.3.2. Türkiye'de obezite prevalansı

Diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Sağlık Bakanlığınca yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010"ön çalışma raporuna göre Türkiye'de yetişkinler arasında obezite görülme sıklığı; kadınlarda %41, erkeklerde %20,5 olmak üzere toplamda %30,3 olarak bulunmuştur. Ön çalışma raporunun verilerine göre, yetişkinlerde

fazla kilolu olanlar %34,6, fazla kilolu ve şişman olanlar %64,9, çok şişman olanların oranı ise %2,9 olarak bulunmuştur [45].

Bölgesel dağılımlar göz önünde bulundurulduğunda yetişkinlerde obezite görülme sıklığı %33,1 ile Doğu Karadeniz bölgesinde en yüksek iken, %20,5 ile Ortadoğu Anadolu'da en düşüktür [45].

Çizelge2.2. Bölgesel dağılımlara göre obezite sıklığı [45]

Bölgeler	Obezite Görülme Sıklığı Yüzdesi
Doğu Karadeniz	%33,1
Batı Anadolu	%33
Orta Anadolu	%32,9
Batı Karadeniz	%31,3
Batı Marmara	%30,7
Doğu Marmara	%30,6
Akdeniz	%30,1
Ege	%28
Kuzeydoğu Anadolu	%23,3
Güneydoğu Anadolu	%22,9
Ortadoğu Anadolu	%20,5

Türkiye'de, Sağlık Bakanlığı'nın Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesince yürütülen "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010"ön çalışma raporuna göre; 0-5 yaş arası kız çocuklarında obezite görülme sıklığı %6,8, erkek çocuklarında %10,1 olarak bulunmuştur. 0-5 yaşları arasındaki çocuklarda toplamda obezite sıklığı ise %8,5 olarak verilmiştir [45].

Yine aynı araştırmanın ön raporlarına göre Türkiye'de; 6-18 yaş arası kızlarda obezite görülme sıklığı %7,3, erkeklerde %9,1 olarak bulunmuştur. Toplamda ise 6-18 yaş arası obezite görülme sıklığı ise %8,2 olarak verilmiştir [45].

0-5 yaşta fazla kilolu olanlar %17,9, fazla kilolu ve şişman olanların toplamı %26,4'tür. 6-18 yaş aralığında fazla kilolu olanlar %14,3, fazla kilolu ve şişman olan bireyler %22,5 olarak ifade edilmiştir [45].

Türkiye'de de obezite bu rakamlardan da anlaşılacağı gibi hızla artmaktadır.

Dünyada zengin batılı ülkelerde hem de yoksul ülkelerde obezite prevalansı tehlikeli bir hızla artmaktadır. Halk sağlığında obezitenin önlenmesi için, tüm yaş gruplarına yönelik öncelikli hedef, sağlıklı yaşama tarzını benimsetmek ve teşvik etmek olmalıdır. Bireysel çabalarla hedeflenen düzeyde başarı sağlanamaz. Çevreyi değiştirmek ve kilo artışını daha aza indirmek hususunda hükümetlerin, toplumun, medya ve gıda endüstrilerinin iş birliği içerisinde davranması gerekmektedir [1].

2.4. Obezitenin Nedenleri

Obezitenin nedenlerine bakıldığında genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, sosyo-ekonomik, beslenme ve fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok etmen bir aradadüşünülmektedir. Genel olarak obeziteye neden olan etmenleri; enerji alımını arttıran sebepler, enerji kullanımını azaltan sebepler ve genetik sebepler olarak üç temel başlıkla değerlendirebiliriz [9].

Obezitenin sebeplerini Çizelge 2.3'deki gibi özetleyebiliriz [6,37].

Çizelge2.3.Obezitenin Etyolojisi

<u>Nöroendokrin obezite:</u>
Hipotalamik sendrom Cushing sendromu Hipotiroidi Polikistik over sendromu Psödohipoparatiroidi Hipogonadizm GH eksikliği İnsulinoma ve hiperinsulinizm Leptin yetersizliği veya reseptor defekti
<u>İatrojenik obezite:</u>
İlaçlar ve hormonlar Hipotalamus cerrahisi
Nutrisyonel dengesizlik ve obezite:
Yüksek yağlı, özellikle doymuş yağlı diyetler Kafeterya diyetleri
Fiziksel hareketsizlik:
Postoperatif dönem Yaşlılık İş ile ilgili olan
Genetik (Dismorfik) obezite:
Otosomal resesif X'e bağlı kromozomal

Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birlikte görülen hastalık Cushing sendromudur. Bu hastaların vücudundaki yağlanma karakteristiktir. Yağ birikimi özellikle göğüste, supraklaviküler çukurda ve boynun arka tarafında görülür. Kollar ve bacaklar ise incedir. Cushing sendromuna bağlı olmayan sıradan obezite bazen Cushing sendromu ile karıştırılabilir. Ancak bunlarda plazma ve idrar kortizol, plazma ACTH düzeyleri normaldir.

Polikistikover sendromu hipotalamik ve endokrin obezitenin kombinasyonuna sebep olur. Bu hastalarda meydana gelen hiperinsülinizm vücut ağırlığının ve yağ birikiminin artmasına neden olmaktadır.

Azalmış GH salgılanması obezitenin endokrin nedenleri arasındadır. Vücut yağ miktarında artma ile karakterizedir, ancak bu hastalarda IGF-1 düzeyleri normaldir ve GH replasmanı yapılması ile artmış olan yağ miktarı önemli miktarda azalır [37,46].

Genetik faktörlerle ilişkili obezite türlerinin çoğu çoklu gen defektleri veya farklılıkları sonucudur. Tek gen defektli etyolojiler oldukça nadirdir ancak oluşabilir [47,48].

Özellikle çocuklarda, masif obezitesi olan veya çok hızlı kilo alan hastalar için genetik defektler değerlendirilmelidir [6]. Prader-Willi, Bardet-Biedl, Carpenter sendromları ve lipodistrofi gibi dismorfik şişmanlık tiplerinde genetik mekanizmalar primer rol oynamaktadır [46]. Böyle hastalıklar nadirdir ve tutulan kişilerde şişmanlık ciddi derecede olabilir. Bunlar arasında en sık rastlanılanı Prader-Willi sendromudur.

Ancak bu tip genetik defektlerin mutad şişmanlıkta rol oynamadığı düşünülmektedir [37,46].

Fiziksel inaktivite, obezite gelişiminin altında yatan en önemli nedenini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel hareketsizliğin sorumluluk payının %67,5 gibi çok önemli bir oran olduğu tespit edilmiştir. Aktif meslek gruplarında obezite daha seyrekken, emeklilerde ve ev hanımlarında sıklık artmıştır [37].

Modern toplumlarda işlerin, daha az enerji harcanarak yapılabilme olanağı, televizyon ve bilgisayar karşısında daha fazla zaman harcamak, vücudun kullanmadığı enerjiyi yağ olarak biriktirmesine sebep olmaktadır [37,49,50]. Epidemiyolojik çalışmalara göre erkekler arasında kilo fazlalığına en fazla sedanter hayat yaşayanlarda rastlanmaktadır [50].

Fiziksel aktivite şişmanlığın önlenmesinde olduğu kadar, özellikle de zayıflama diyetleri uygulayan kişilerde yağsız vücut kitlesinin korunarak, yağ kitlesinin kaybını arttırmaktadır.

Enerjiyi oluşturan besin öğelerinin kompozisyonu da obeziteyi oluşturan nedenlerden biridir. Yüksek yağ içeriği diyet ile VKİ arasında pozitif korelasyon vardır. Benzer şekilde özellikle şeker içeren içecekler ve kafeterya tipi yiyeceklerin diyetle yer alması, ihtiyaçtan fazla alınmış enerjinin vücutta yağla dönüştürülüp depolanmasına neden olmaktadır [37].

Gelişmiş ülkelerde de çoğu gebelik ile birlikte vücut ağırlığında net bir artış olduğu ve bu artışın başarılı gebeliklerde kalıcı olduğu bilinmektedir [51].

Yaygın kullanılan birçok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisi de kilo artışıdır. Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obezite ile sonuçlanabilir. Birçok hastada tedavilerinde kullanılan kortikosteroidler, trisiklik antidepressanlar ve psikoaktif ilaçlar, kalıcı ve sorun yaratan vücut ağırlığına sebep olurlar. Obeziteye neden olan ilaçlar Çizelge 2.4'te özetlenmiştir [25].

Çizelge 2.4. Obeziteye neden olan ilaçlar

Antipsikotikler: Fenotiazinler, butirifenonlar
Antidepressanlar: Trisiklik antidepressanlar, lityum, monoamin oksidaz inhibitörleri
Antikonvülzanlar: Valproat, karbamazepin
Antimigren ve Antihistaminikler: Kriptoheptadin, flunarizin, pizotifen
Antidiyabetikler: İnsülin, sülfonilüre grubu, glitazonlar
Glukortikoidler: Farmakolojik dozları
Beta blokerlar: Non spesifik (örn: Propranolol)
Seks hormonları: Yüksek doz östrojen, megestrol asetat, tamoksifen
Diğer: Bazı antineoplastik ajanlar

Çizelge 2.5. İlaç nedenli obezitede yer alan teorik mekanizmalar [25].

Serotonerjik ve dopaminerjik aktivitede azalma
Yağ asitlerinin beta oksidasyonunun bozulması ve substrat oksidasyonundaki diğer değişiklikler
Sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması
Enerji sarfiyatının azalması
Ağız kuruması ve kalorili içeceklerin alımının artmasına neden olan antikolinerjik yan etkiler
Sedasyon
Hipotalamik leptin ve norepeptit Y aktivitesinde değişiklik

Obez Zucker farelerinde üzerine yapılan deneysel çalışmalarda fosfofruktokinaz enziminin katekolaminler tarafından aktive edilmesinde bozukluk olduğu saptanmıştır. Ayrıca yine bu denemeler neticesinde karaciğerdeki Na-K ATPaz aktivitesinin bozulduğu gösterilmiştir. Obez insanların yağ dokularında gliserol-3-fosfat dehidrogenaz enziminin miktarının azaldığı tespit edilmiştir [8].

2.5. Obezitenin Patolojik Sonuçları ve Komplikasyonları

İstatistiklerin kanıtladığı üzere obezite genel olarak yaşam süresini kısaltan önemli bir habercidir. Yapılan bir çalışmaya göre sigara içmeyen kırk yaşında obez kadın ve erkeklerin, kendi eş özelliklerinde fakat obez olmayan insanlara göre 6-7 yıl erken öldükleri gösterilmiştir. Obezlerde ölümün iki ana sebebi kardiyovasküler hastalıklar ve kanserdir. Diyabet ve hipertansiyon başta olmak üzere birçok komorbid durum, kardiyovasküler hastalık aracılığı ile erken ölüme sebep olur [26].

Çocukluk çağındaki obezite, komplikasyonlara açısından erişkinlere göre daha az risklidir.

Obezitenin yol açtığı komplikasyonlar Çizelge2.6'da gösterilmiştir [6,7].

Çizelge2.6.Obezitenin komplikasyonları [6,7].

- 1) Diyabetes mellitus, insülin direnci
- 2) Hipertansiyon
- 3) Dislipidemi
- 4) Kalp hastalığı: Aterosklerotik hastalık, Konjestif kalp yetersizliği
- 5) Alveolar hipoventilasyon (Pickwick sendromu)
- 6) Serebrovasküler hastalık
- 7) Kanser
- 8) Safra kesesi hastalıkları: Taş, infeksiyon
- 9) Hepatosteatoz
- 10) Karaciğer sirozu
- 11) Osteoartrit
- 12) Venöz staz ve ödem
- 13) Üriner inkontinans
- 14) Reprodüktif disfonksiyon
- 15) Gut
- 16) Artmış intraabdominal basınç sendromu: Hiatus hernisi, fıtıklar
- 17) Psödotümör serebri
- 18) Gebelik riskleri: Toksemi, diyabet
- 19) Cerrahi riskleri: Pnömoni, yara infeksiyonu, tromboflebit
- 20) Psikolojik ve emosyonel problemler
- 21) Sosyal ve ekonomik problemler
- 21) Erken ölüm

Obezitenin psikolojik ve tıbbi sonuçları vardır. Psikolojik sonuçlar daha çok toplumun şişmanlık algısı ile ilgilidir. Batı kültüründe obezite, negatif bir imaj sebebi olmakla birlikte önemli kozmetik bir problemdir. Obezite çirkinlik olarak görülür ve kendinden nefret etmeye kadar varabilen psikolojik cevaplara neden olur. Ciddi obezlerde anksiyete, depresyon, suçluluk hissi ve somatik yakınmalarla

sonuçlanır. Belirgin tıbbi komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce bile, obez hastalarda azalmış aktivite gibi davranışsal değişimler vardır. Bu durumlarda kişi sosyal ilişkilere girmekten çekinir, iş ve okul yaşamında sıkılganlık, utangaçlık gösterir.

Tıbbi sorunlarda en az psikolojik sorunlar kadar ciddidir. Obezite ABD’de ölüm nedenleri arasında sigaradan hemen sonra ikincisırada yer almaktadır. Morbid obezite ile kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, pulmonerhastalıklar ve safra taşlarının prevalansında artış görülür. Kadınlarda uterus, serviks ve memekanseri riski artmıştır. Apandisitlen ölüm oranı hem erkek hem de kadınlarda obeziteylebirlikte iki kat artar. Obezlerin cerrahi riski daha yüksektir [8].

Türkiye’de ise 2002-2004 yılları arasında geniş kapsamlı olarak yürütölen Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması, obezite ve yüksek beden kitle indeksine atfedilebilir hastalık yükü, ölüm sayıları ve bunların komplikasyonlara göre dağılımını bize detaylı olarak bildirmektedir. Obezitenin önlenmesi ile önlenecek ölüm sayıları istemik kalp hastalığında 29581, istemik inmede 11109, diyabette 7674’tür.Toplamda 57143 ölüm önlenebilmekte olup, bu rakam tüm ölümlerin %13,3’ünü oluşturmaktadır [52].

2.5.1.Kardiyovaskülerkomplikasyonlar

Kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski obeziteyle birlikte artar. Obez bireylerde, hipertansiyon, kalp yetersizliği, kardiyomyopati, aritmi ve ani ölüm, aterosklerotik koroner hastalık ile venöz tromboembolik eğilimigibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklar şeklinde karşımıza çıkar. Bazı hastalarda bu klinik durumlardan birkaçına birlikte aynı anda rastlanabilir.Obez hastaların nabzında görölen en bariz değişim, dakikada 2 veya 5 atım nabız artışıdır [53].

Özellikle abdominal obezite, artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserid, apolipoprotein B ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol değerleriyle, aterojenik bir lipit profiliilişkilidir. Koroner kalp hastalığı riski artmaktadır. VKİ’deki ki her bir puan yükselme ile koroner arter hastalığı riski 3,6 kat yükselmektedir [54,55].

2.5.2. İnsülin direnci, tip 2 diabetes mellitus (DM) ve metabolik sendrom(MS)

Tip 2 diyabet hastalarının %90'ında VKİ değeri 23'ün üzerindedir.

Obez hastalarda vücut ağırlığı artışı insülin direncine, insülin direnci hiperinsülinemiye, hiperinsülinemi de reseptör sayısının down regülasyon ile azalmasına sebep olmaktadır. Bu durumda kan glukoz değeri yükselmektedir [54].

Kanda yükselen glukoz, pankreasın beta hücrelerini uyarmaktadır. Beta hücrelerine ihtiyaç arttıkça, beta hücrelerin fonksiyonu bozulmaya başlar. Açlık hiperglisemisinin sebebi beta hücrelerinin fonksiyonunu yerine getirememesidir. İnsülin cevabı insülin direnci sebebiyle azaldığında glukoz transportu bozulur. Böylece insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisi bozulur. Ayrıca adipositlerde üretilen ve obez adipositlerinde daha fazla bulunan sitokin tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), insülini inhibe eder. Obezite ve azalmış fiziksel aktivite, tip 2 diyabette insülinin etkisinin bozulmasına katkıda bulunur [55,56].

İnsülin direnci, obezite, yüksek kalorili beslenme, genetik faktörler, sedanter hayat tarzı birbirleri ile karmaşık ilişkiler içinde insülin rezistans sendromu veya Metabolik sendrom (MS) adı altında bir grup hastalık ve bulgular kompleksine yol açmaktadır [57].

Özellikle abdominal obezite, lipolitik aktivitesi ve salgıladığı adipokinler ile metabolik sendromun gelişiminde ve sonuçlarının ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar [57]. Vücut ağırlığının %10-15 civarı azalması, diyabeti olan obez hastalarda kan glukozu kontrolünü anlamlı olarak düzelmesini sağlayan bir durumdur.

MS tanısında, WHO ve Amerikan Klinik Endokrinolojistler Birliği (AACE) birbirinden farklılık gösteren kıstaslar kullanılmaktadır. Bu farklı metabolik sendrom tanımlamaları Çizelge 2.7'da gösterilmiştir [57].

MS'deki bozuklukları açıklayabilecek esas mekanizmanın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Normal diyetle beslenen sıçanlara göre, İnsülin direnci veya hiperinsülinemi yaptığı bilinen fruktozdan zengin diyet alan sıçanların kan basıncının arttığı gösterilmiştir. Hipertansiyonu olan hastalarda da insülin direnci ile karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki anormallikler arasında ilişki

saptanmıştır [58]. İnsülin direncinde beta hücrelerinin fonksiyon kaybı veya bu fonksiyon kaybının giderilmesi, direncin diyabetes mellitusa dönüşüp dönüşmeyeceğinde rol oynar. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda obezite, sigara kullanımı, insülin direnci, yüksek kan basıncı gibi risk faktörleri düzeltilmez veya düzeltilemezse bu diyabetes mellitus ile sonuçlanır [45,58].

Çizelge2.7. Metabolik sendrom tanımlamaları [57].

WHO (1999)	AACE (2002)
DM veya bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci	Bozulmuş açlık glukozu
+ veya aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması; Obezite ve/veya bel-kalça oranı	Obezite ve/veya abdominal obezite
erkeklerde > 0,9 kadınlarda > 0,85	Trigliserit \geq 150 mg/dl
Trigliserit > 150 mg/dl ve/veya HDL	HDL erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl
erkeklerde < 35 mg/dl Kadınlarda < 40 mg/dl	Kan basıncı \geq 130/85 mmHg
Kan basıncı \geq 160/90 mmHg ve/veya antihipertansif kullanımı	
Mikroalbuminüri \geq 20 μ g/dk	

Tip 2 diyabetes mellitus için obezite önemli bir ön belirleyicidir. Tip 2 DM'li hastaların büyük çoğunluğu obezken, tüm obezlerde Tip 2 diyabete rastlanmaz. Obez hastalardaki insüline karşı duyarsızlık da bireyden bireye farklılık göstermektedir. Ayrıca obezite ile insülin direnci arasında hangisinin diğerinin sonucu olduğu konusunda kesin bir görüş yoktur. Fakat insülin direnci ile özellikle abdominal obezite arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir [59].

2.5.3. Obezite ve kanser

Erkeklerde obeziteyle mide, kolon, pankreas, prostat, böbrek ve safra kesesi kanseri riski artar. Kadınlarda ise mide, kolon, böbrek, safra kesesi, meme, endometrium, over ve serviks kanseri arasında pozitif bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Obez kadınlardaki endometrial kanser riskinin artış sebebi, adipoz dokunun stroma hücrelerinde östrojen üretiminin artmasıdır. Meme kanserinin ise abdominal obeziteyle bağlantısı vardır [60,61].

2.5.4. Solunum sistemi komplikasyonları

Obez hastalardaki pulmoner değişiklikler, klinik bulgu vermeyen ancak solunum fonksiyonu testleri ile tespit edilebilen anormalliklerden, ağır semptomatik durumlara varabilen farklı boyutlarda görülebilir. İnterkoksal kasların yağlanması, cilt altı yağ birikimi, solunum işinin artışı göğüs duvarı mekaniğini bozabilir. Obstrüktif uyku apne sendromu ve obezite hipoventilasyon sendromu, obez hastalarda sık görülen uykuda solunum bozukluklarından [8].

2.5.5. Kas ve iskelet sistemi komplikasyonları

Obezitede, kas iskelet sisteminin taşıdığı yükün artmasına bağlı gelişen travma osteoartrit, lomber omurga ve yumuşak doku sorunlarını içeren geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Obezitenin kas iskelet sistemi üzerine olumsuz etkilerinde eklemlerde aşırı yüklenme yanında nöroendokrin anormal aktivite ve artmış proinflatuar sitokinlerin de rolü olduğu önerilmektedir [62].

2.5.6. Psikolojik komplikasyonlar

Geçmişte ve günümüzde, hemen tüm toplumların dış görünüşe, çekicilik, güzel veya yakışıklı olmaya verdikleri önem ister istemez herkeste beğenilir olma isteğini doğurmuş, insanlar daha güzel görünmek uğruna yoğun çabalar sarf etmeye başlamışlardır. Fiziki görünüşe verilen önem çoğunlukla kitle iletişim araçlarıyla tüm toplumlara, dolayısıyla da tek tek bireylere empoze edilir ve böylece insanlar benzer değerlendirmelere koşullanır. Aslında birey, fiziksel özelliklerin önemli olduğu görüşü ile çok daha erken yaşlarda karşılaşmaktadır. Çocuk masal kitaplarındaki kahraman karakterler bile genellikle güzel, yakışıklı ve güçlü

kişilerdir. İzlediğimiz filmlerdeki insanlar hep güzel bir fiziğe sahiptir. Görünüşe verilen anlam ve görünüşle ilgili değerlendirmeler, içinde bulunulan zamana ve toplumun kültürüne göre farklılıklar gösterse de, günümüzde özellikle kadınlar narin ve ince bir beden yapısına özendirilmektedir.

Benlik saygısının kişiler arası ilişkilerden ve bireyin bu ilişkilere verdiği anlamdan etkilendiği düşünülürse, çevreden gelen olumsuz geri bildirimler bireyde benlik saygısının azalmasına neden olacaktır. Aşırı kilo nedeni ile eleştirilme ve sosyal dışlanma, okul ya da iş yaşamını, sosyal ilişkilerini ve fiziksel etkinliklere karşı obez bireylerin tutumlarını olumsuz etkileyecektir.

Obez bireylere karşı toplumlarda küçük görme, önyargı ve saygısızlık son derece yaygındır. Obez bireyler toplumsal alanlarda "etiketlenirler". Maruz kaldıkları bu ayrımcılık özsaygılarının azalmasına, depresyona açık duruma gelmelerine yol açar. Benlik saygısının azalması obez bireylerin disforik ve depresif olmalarına sebep olur [63].

2.6. Enerji Dengesinin Düzenlenmesi ve Obezite Patogenezi

Enerji dengesinin düzenlenmesinde ve substrat metabolizmasında pek çok fizyolojik sistemin, nöral ve biyokimyasal yolların rolü olduğu bilinmektedir. Vücuda alınan enerjiyle tüketilen enerji arasındaki ufak dengesizlikler bile uzun vadede vücut ağırlığında büyük değişimlere sebep olur. Vücut ağırlığında azalma olduğunda enerji tüketimi azalır ve iştah artar, aşırı beslenme durumunda ise enerji tüketimi artar ve iştah azalır. Ancak genellikle ikinci metabolizma başarısızdır [64].

Enerji dengesinde sindirim sistemi hormonları ve enzimler, yağ asitleri, yağ oksidasyonu ve yağ dokusu hormonları, hipotalamik peptidler gibi aracılardan uzun veya kısa süreli etkileri vardır [65]. Başlıca enerji tüketimi aşağıdaki yollarla meydana gelmektedir.

1. Bazal metabolizma hızı(harcanan enerji %65-75)
2. Gıdaların termik etkisi ve soğuğa termik cevap (harcanan enerji%15)
3. Egzersiz veya fiziksel aktivite esnasında (harcanan enerji% 5-10)
4. Kalori alımına cevap olarak değişen adaptif termogenez [66].

2.6.1.Gıda alımı kontrolü ve nöroendokrin düzenleme

Gıda alımı, metabolik durum ve beyine göre nöral, hormonal, nörokimyasal sinyallerin santral sinir sistemiyle entegrasyonu sonucu olan karmaşık bir davranıştır. Bu santral ve periferik sinyallerin devreye girmesiyle gıda alımı ve sonlandırılması davranışları olur. Bu sinyaller beş gruba ayrılır.

- 1.Hipotalamik nöropeptidler
- 2.Beyin insülini
- 3.Leptin
- 4.Metabolik sinyaller
- 5.Nöral etkileşim.

Hipotalamik Nöropeptitler

Hipotalamus bölgesinde, vücudumuzdan gelen sinyalleri alıp bunları beyin diğer merkezlerine yönlendirerek beslenmeyi düzenleyen arkuat nucleus adı verilen bir doyum merkezi vardır. Santral ve periferik nöral uyarılar, metabolitler ve hormonlar bu merkeze etki eden sinyallerdir [67].

Arkuat nucleusta besin alımını kontrol eden iki farklı nöron grubu vardır. Bir grup nöron, besin alımını hızlandırıp enerji tüketimini azaltırken; diğer grup nöron, tam tersi besin alımını yavaşlatıp enerji tüketimini hızlandırır [68].

Çizelge2.8.İştahın düzenlenmesinde rol alan nöropeptidler [43].

Katabolik Peptidler	Anabolik Peptidler
CRH	NPY
MSH	AGRP
GLP-1	Orexin
Somatostatin	Galanin
CCK	Beta endorfin
Serotonin	Noradrenalin
CART	GHRH

İnsülin

İştah ve metabolizma düzenleyicisi olarak leptin son zamanlarda popüler bir hormonsada, insülin 25 yıldır bilinen ve arkuat nukleus yolu ile etki eden bir hormondur. Beynin birçok bölgesinde insulın reseptörleri vardır. Ancak insülin hormonun iştah baskılayıcı etkisinin arkuat nukleustaki reseptörler aracılığı ile olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Arkuat nükleustaki reseptörlerin bloke edilmesi ile farelerin hızla yemek yemeyi arttırdığı, arkuat nucleus yakınlarına yapılan insülin infüzyonlarının iştahı stimüle eden nöropeptid Y (NPY) yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Beyinde insülin duyarlılığı normal olduğu sürece daha az yemek yenmektedir ancak bu etki leptinin etkisi kadar güçlü değildir [43].

Leptin

Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alır. Molekül ağırlığı 16kDA olan leptin, 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur [69,70].İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünölolarak belirlenmiştir. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin'in, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir.

Kanda proteine bağlı ve serbest halde bulunur. Serbest formun leptin'inaktivitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.Yapılan çalışmalarda obez

bireylerde serumdaki leptin'in büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir. Serbest leptin formunun obez hastalarda artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir [71].

Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü 30 dakika civarındadır. Yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylerde bulunur. Erkeklerle oranla kadınlarda serum düzeyleri yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır.

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler [72].

Çizelge 2.9. Leptin sekresyonunun regülasyonu

LEPTİN SENTEZİNİ STİMÜLE EDEN	LEPTİN SENTEZİNİ İNHİBE EDEN
	Tiroid Hormonları
İnsülin	Büyüme Hormonu
Glukokortikoidler	Somatostatin
Prolaktin	Katekolaminler
	Serbest yağ asitleri
	Uzun süre soğuğa maruz kalma

Başta hipotalamus üzerinde negatif feedback etki ile gıda alımının ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi, obezite gelişiminin engellenmesi leptinin vücuttaki temel görevidir. Buna ek olarak üreme, cinsel gelişim, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır. Leptinin dolaşımda bulunması vücuttaki yağ kitlesiyle doğru orantılıdır. Plazma seviyeleriyle orantılı olarak santral sinir sistemine geçer. Leptin'in ana etki

mekanizması, temel etkisi iştahı artırmak olan ve birçok hipofizer hormonun regülasyonundagörev alan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar leptinin, günlük gıda alımını arttırarak pozitif enerji dengesine yol açan NPY ile olduğu gibi alfa melanosit stimülan hormon (MSH) gibi diğer birtakım katabolik mediatörlerle de ilişkide olduğunu göstermektedir.

Enerji dengesinde nükleus arkuatus nöronlarının aktiviteleri de farklıdır. Örneğin paraventriküler nükleus (PVN) lezyonları obezite ile sonuçlanırken, lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları düşük vücut kilosunu korumaya yönelik olarak anoreksi ile sonuçlanır. Böylece nükleus arkuatus nöronları leptin sinyallerini bu iki nörona ulaştırırken, iki nöron arasında koordinasyon da sağlanmış olmaktadır. Kilo kaybına yanıt olarak LHA nöronları uygun şekilde aktive edilir ve beraberinde PVN nöronlarından anoreksijenik sinyal iletiminde azalma ile beraber gıda alımı da artırılır ve enerji harcanımı azaltılır. Böylece yağ depoları doldurularak kilo alımı sağlanmayaçalışılır.Tersine PVN nöronlarından artmış sinyal iletimi ile gıda alımı azalır (iştah kaybı), enerji harcanımı artar ve yağ depolarında azalma olur [12].

Obezite hastalarının yaklaşık %90-95 inde leptin direnci yani hiperleptinemi vardır [43].

Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur.

Leptin ve İmmün Sistem

Leptin defektif (ob/ob) ve leptin reseptör defektif (db/db) farelerde, başlıca hücre aracılı immün yanıtta fonksiyonların bozulduğu gözlemlenmiştir. Sadece makrofaj fonksiyonları azalmamış, ayrıca viral ve bakteriyel infeksiyonlaracevap da azalmıştır. Leptin de bakteriler gibi makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir. Prove anti-inflamatuar sitokin salınımını uyarrır. Yara iyileşmesini kısalttıgıda tespit edilmiştir [12].

Leptin ve Kemik Metabolizması

Leptin kemik ilişkisine ilgiyi arttıran bulgu, defektif (fa/fa) sıçanlarında azalmış kemik kitlesi, artmış kemik rezorbsiyon aktivitesi ve hiperkalsüri gelişimidir. Benzer şekilde (ob/ob) farelere leptin verilmesi ile in vivo olarak osteoblastik aktivite ve kemik oluşumu hızlanmıştır. İnsanlarda leptin seviyelerinin obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Kısaca leptin kemik oluşumunu stimüle edip, rezorbsiyonun inhibe eden bir “kemik dostu” olarak çalışmaktadır [12].

Leptin ve Üreme Sistemi

Leptinin üreme sistemi üzerinde önemli etkilere sahip olduğunu düşündüren ilk keşifler plasenta tarafından da sentezlendiğinin ve leptin reseptörlerinin plasenta ve over da da eksprese edildiğinin anlaşılmasıyla olmuştur. Leptinin üreme fonksiyonundaki rolünü en iyi gösteren bulgular, genetik olarak hipogonadotropik hipogonadizm gösteren vesteril olan obez C57BL/6J (ob/ob) farelerindedir. Steriliteleri diyet kısıtlaması (kilo verme) ile de düzelmeyen bu farelere leptin verilmesi ile puberte başlamış ve infertilite düzelmiştir. Ayrıca, normal sıçanlara leptin verilmesiyle pubertenin başlamasının hızlandığı görülmüştür [72].

İnsanlarda düşük leptin seviyelerinin veya diurnal ritminin bozulmasının hipotalamik hipogonadizm ve amenore ile sonuçlandığı görülmüştür.

Leptinin nöropeptid Y üzerinden etkiyle, hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH, LH ve prolaktin salınımını stimüle ettiği düşünülmektedir. Yüksek konsantrasyonlardan nöropeptid-Y, gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkilidir. Böylece direkt olarak düşük gıda alımı ve/veya aşırı enerji harcanması gibi koşullarda seviyesi artarak seksüel matürasyonu ve üremeyi inhibe eder [12].

Leptin ve Termogenez

Alınan gıdalardaki enerjinin büyük kısmı metabolizma sırasında ısı olarak açığa çıkma prensibine termogenezis denir. Termogenezisde en önemli faktörler, mitokondrinin iç membranında bulunan ve protonların eşleşmesine engel olarak ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlayan UCP' (uncoupling

proteinler)lerdir. Tiroid hormonları ise UCP2 ve UCP3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarırlar ve böylece daha fazla ısının oluşmasını (daha fazla enerji harcanmasını) sağlarlar.

Leptin, tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak termogenezisi arttırır. Böylece leptin, obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılmasının (enerji alımının azaltılması) yanı sıra çok önemli bir adım olan enerji harcanması da arttırılmış olur [12].

Leptin ve Obezite

Leptin defektli ob/ob farelerde artmış gıda alımı (iştah), diyabet gelişmesi ve aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde leptin direnç gösteren db/db farelerde de tıpkı ob/ob fareler gibi leptin yeterli fonksiyon gösterememektedir. Ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı (iştah), vücut kilosu, insülin ve glukoz konsantrasyonlarının azalması, fakat aynı şekilde db/db farelere (leptin rezistansı) leptin verilmesi sonucunda herhangi bir etki görülmemiş olması, obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamamıştır. Ancak serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir [71]. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır [13]. Ayrıca, serum leptin seviyelerinde obezler arasında cinse bağlı fark da vardır. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır [13]. Ayrıca obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebralsıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması, leptin rezistansını kolaylaştırıcı sınırlayıcı faktörün leptinin santral sinir sistemine transportundaki bir defekt olduğunu göstermektedir [12].

2.7. Yağ Dokusu ve Adipokinler

Yağ dokusu adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit ve makrofaj gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir [73].Günümüzde yağ dokusunun fiziksel koruma, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, termogenezis fonksiyonları dışında, adipositlerden sentezlenen adipositokin adı verilen proteinler sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir.

Yağ hücresinde enerji, lipid damlacıkları halinde trigliserid olarak depolar, ihtiyaç duyulduğunda da hızla dolaşıma verebilir. Lipid damlacıkları hücrenin yaklaşık %90'dan fazlasını oluşturup, geri kalan kısmını ise hücre organelleri oluşturur. Hormonal sinyallerle, enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler v.b.) kontrol edilir.

Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması; yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır. Her geçen gün yeni adipositokinler ve onların yeni fonksiyonları tanımlanmaktadır [10].Adipoz dokudan salınan adipokinler; leptin, resistin, adiponektin, son keşfedilenlerden; vaspin, chemerin, apelin, visfatin, hepcidin, lipocalin 2, adipsin, omentin; inflamasyonla ilişkili TNF- α , IL-1 Beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, TGF- β , IL-17D, IL-18, transforming büyüme faktörü- α 17(TGF- α), Monosit kemoattractan protein (MCP-1), prostaglandin I2 (PG I2), prostaglandinF2 α (PG F2 α), Nerve growth faktör (NGF); akut faz reaksiyonlarında yer alan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), haptoglobin, serum amiloid A, α 1-asit glikoprotein veanjyotensinojen, asilation-stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGFI) gibi çok sayıda proteindir [11].

Beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere yağ dokusu iki kategoriye ayrılabilir.

Termoregülasyonda görev alması ve erişkinlerde az olması sebebiyle kahverengi yağ dokusu, beyaz yağdan ayrı incelenir. Beyaz yağ dokusu, karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan viseral yağ ve subkutan yağ olmak üzere iki

kısımda incelenir. Total vücut yağının %10 kadarını viseral yağ oluşturur ve yağlanma ile bu oran %20'lere kadar artabilir.

Hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama bakımından subkutan ve viseral yağ arasında hücre farklılıkları vardır.

Fetal dönemin 15. haftasından sonra fibroblastlar mitozla çoğalarak preadipositlere dönüşürler. Yaşamın ilk 2 yılında preadipositlerden yağ hücreleri oluşur. Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğaltmaya devam eder. Puberteden itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez, hücreler sayıca artmaz, sabit kalır, sadece hücre büyüklüğü değişir. Bu nedenle puberte öncesi obezite hiperplastik (hücre sayısında ve büyüklüğünde artış), puberte sonrası hipertrofik (sadece hücre çapı ve hacminde büyüme)'tir. Yağ hücrelerinin çapı 20-200 µm arası büyüklüklerde olabilir. Böylece hücre çapı olarak 20 kat kadar büyüme gösterebilirken, hacim olarak büyüme 1000 kata ulaşabilmektedir [11].

2.7.1. Chemerin

Chemerin, inaktif bir pro-protein olan prochemerin olarak salınır. İnaktif prochemerin tam uzunlukta 18 kDa'dır. Extrasellüler olarak C-terminal ucundan, plazmin, faktör XII a ve C1s, aktive nötrofil granüllerinden salınan nötrofil elastaz ve tripsin gibi serin proteazların 5-10 aminoasit ayırmasıyla yarılmaya uğrayarak plazma, serum ve hemofiltratta bulunan 16 kDa'luk aktif kısa formu olan chemerine dönüştürülür. Prochemerin, chemerine kıyasla düşük biyoaktiviteye sahiptir. Yağ dokusunda chemerinin hangi formunun bulunduğu açık değildir fakat chemerini aktive eden proteazlardan C1s ve cathepsin G de yağ dokusunda ekspres edilir [74]. Obez kovalarda chemerinin proteolitik ayrılma ile bioaktif formuna dönüştüğü, zayıf kovalardaysa chemerinin uzun form olan inaktif formda kaldığını düşünülmektedir. Bu gözlemler aynı zamanda chemerinin biyoaktif regülasyonunun yağlanma ve inflamasyon gibi dahileri süreçler için başlatıcı bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir [14].

Yapılan bir çalışmada plazma ve serumdaki yaklaşık chemerin konsantrasyonu sırasıyla insanda 3,0 nM ve 4,4 nM, kobayda ise 0,6/0,5 nM olarak bulunmuştur [14].

Chemerin sinyalizasyonu için beyaz yağ dokusu bir kaynak ve hedeftir. Chemerin yağ dokusundan salgılanan birprotein olup adipogenezis ve adiposit fonksiyonlarında düzenleyici role sahip olabileceği düşünülen bir adipokindir [14].

Goralski K.B. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kobay chemerin mRNA'sının overda orta miktarda; beyaz yağ dokusu, karaciğer ve plasentada ise yüksek miktarda ve eksprese edildiğini saptamışlardır. Chemerin mRNA seviyeleri karaciğerde diğer dokulardakinden %5 daha fazla bulunmuştur. CMKLR1 mRNA ekspresyonu ise en yüksek beyaz yağ dokusunda, orta seviyede karaciğer, kalp ve plasentada, diğer dokulardaysa çok düşük seviyelerde gösterilmiştir [14].

Karşılaştırmalı olarak kahverengi yağ dokusunda düşük seviyelerde chemerin ve CMKLR1 eksprese edilmesinin tespiti chemerin ve CMKLR1'in primer fonksiyonun kahverengi yağ dokusunun ısı regülasyonunun tersine, beyaz yağ dokusunda enerji depolanması olduğunu dşndrmştir. Epididimal beyaz yağ dokusunda chemerin ve CMKLR1 ekspresyonu yağ hcreti stromal damarsal fraksiyona göre 2 kat fazla bulunmuştur. Yağ dokusundaki salınımı hcretel komponentlere oranlanacak olursa chemerinin yağ dokusundaki matür adipositlerden ağırlıklı olarak eksprese edildiği ve preadipositlerden değilde adipositlerden salındığı gösterilmiştir. Chemerinin tersine CMKLR1'in hem yağ hcreti hem yapısal damarsal hcretlerden eksprese ediliyor olması yağ dokusunun iki komponentinin chemerin sinyalizasyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir [14].

Goralski K.B. ve arkadaşları çalışmalarında CMKLR1'in adiposit hcret kültür ortamının insan CMKLR1 'ini aktive edip CMKLR1 eksprese eden hcretlerin göçünü stimüle ettiklerini ve beyaz yağ dokusu stromal damarsal komponentinde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermişlerdir. Kobay makrofajlarının CMKLR1 eksprese etmesi ve bu hcretlerin beyaz yağ dokusunda toplanıyor olması, chemerinin obezitenin gelişmesine katkıda bulunan inflamatuvar cevapta rolünün olabileceğini dşndrmştir [14].

Romatoid Artritli hastaların sinovial sıvılarında ve over kanseri asit sıvısında chemerin üretiminin arttığı belirlenmiştir [75]. Bu bulgular chemerinin tümör dokularında lökosit toplanmasında ve inflamasyonda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Kan basıncının düzenlenmesinde anahtar organ olan böbreklerden yüksek miktarda chemerin eksprese edilir. Plazma chemerin seviyelerinin normal glukoz toleranslı olgularda kan basıncı ile güçlü ilişkisi olması, chemerinin kan basıncı düzenlenmesinde de rolü olabileceğini düşündürmektedir [15]. Tüm bu gözlemler chemerinin kan basıncı düzenlenmesindeki rolüyle ilgili ileri çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Chemerinin bir adipokin olduğu ve yağ hücresinin farklılaşmasını düzenlediği ve serum chemerin seviyesinin VKİ, serum trigliserid düzeyi ve kan basıncı ile ilişkili olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir [15]. Bunların sonucu olarak chemerinin metabolik sendromun patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir.

2.7.2. Vaspin (visseral adipose tissue-derived serine protease inhibitor)

Viseral yağ dokusundan salınan ve serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspin, son yıllarda keşfedilmiş bir adipositokindir. Vaspin ilk olarak Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir. OLETF kobayları, tip 2 Diabetes mellitus'lu, insülin direnci, hipertansiyon, abdominal obezite ve dislipidemi ile karakterize bir hayvan modelidir.

Vaspinin serpin ailesine ait olabileceği düşünülmektedir. Serpin ailesi 3 beta tabaka ve 9 alfa heliksten meydana gelen çekirdek alt biriminin varlığı ile karakterize antiproteaz inhibitör etkiye sahip proteinlerdir [76,77]. Fakat Hida K. ve arkadaşları yaygın proteazlardan olan tripsin, elastaz, ürokinaz, kollajenaz, dipeptidil peptidaz ve faktör 10a üzerine vaspinin inhibitör aktivitesinin olmadığını çalışmalarında tespit etmişlerdir [17]. Vaspinin inhibisyon aktivitesi bilinmemektedir ancak beta tabakaları ve alfa helikslerin yanında reaktif bir kıvrımın varlığı, vaspinin olasılıkla serpin ailesine ait olduğunu düşündürmektedir. Vaspin temel olarak yağ hücresini etkiler ve stromal endotelial hücreler üzerine parakrin bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Human vaspin uygulamasının beyaz yağ

dokusu, karaciğer ve iskelet kasını içeren çeşitli dokulardaki gen ekspresyon profili üzerine etkileri, henüz hedef proteazlarının bilinmemesine rağmen beyaz yağ dokusunun, vaspin için majör hedef organ olduğunu işaret etmektedir [16].

Youn B.S. ve arkadaşları deneysel çalışmalarında 6 haftalık zayıf Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) kobaylarında ve obez OLETF kobaylarının kahverengi yağ dokularında, cilt altı yağ dokularında ve diğer dokularda vaspin mRNA ekspresyonunun olmadığını belirlemişlerdir. 30 haftalık OLETF kobaylarında ise vaspin serum seviyeleri LETO kobaylarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Serum vaspin seviyelerinin OLETF kobaylarında şiddetli hipergliseminin geliştiği 50. haftada azaldığını ancak insülin ve pioglitazone tedavilerinin uygulanmasıyla artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak vaspin ekspresyonunun diabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile azaldığı ve serum vaspin seviyelerinin insülin veya pioglitazone tedavisiyle normale döndüğünü ifade etmişlerdir. Bu gözlemler vaspinin beyaz yağ dokusu üzerinde insülin duyarlılaştırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada ayrıca normal glukoz toleranslıların obez alt grubunda hem visceral hem subkutanöz beyaz yağ dokusunda human vaspin mRNA tespit etmişler ve visceral vaspin ekspresyonunun anlamlı olarak beden kütle indeksi, vücut yağ yüzdesi ve 2 saatlik oral glukoz tolerans testi sonrası plazma glukozu ile korele olduğunu saptamışlardır. Zayıf kişilerde ise kilo fazlalığı olan ve obez kişilere kıyasla anlamlı derecede düşük serum vaspin seviyelerinin olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar yağ dokusu vaspin mRNA ekspresyonunun, zayıf normal glukoz toleranslı kişilerde olmadığı sonucunu desteklemiştir [78]. Vaspinin, obezlerde azalan adiponektin ekspresyonunu stimüle edip; artış gösteren leptin, resistin ve TNF- α ekspresyonunu baskıladığı yönünde çalışmalarla bağlantılı olarak obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir [17].

2.8. Antipsikotikler

Günümüzde anti-psikotikler, çocuklarda ve adolesanlarda, şizofreni, bipolar bozukluk, otistik bozuklukla ilişkili agresyon ve davranış bozukluğunda kullanılmaktadır. Antipsikotiklere bağlı kilo alımı ve metabolik yan etkiler özellikle gençlerde önemli bir sorundur [18]. Son 10-15 yıllık süreçte atipik antipsikotik ilaçların kullanımı giderek artmıştır. Önceleri bu ilaçlar, dirençli şizofren

olgular datercih edilirken; günümüzde akut şizofreni olguları yanında psikotik depresyon, bipolar bozukluk ve pek çok değişik psikiyatrik bozuklukta, birinci ya da ekleme seçeneği olarak tedaviprogramlarına girmeye başlamıştır. Çocukluk ve ergenlik, gebelik, lohusalık ve emzirme dönemi, yaşlılık gibi dönemler hem bir hastalığın kliniği ve seyri (prognoz) hem de uygulanantedaviler ve riskleri açısından kendine özgü sorunlar getirebileceği için özel önem arz eden dönemlerdir. Bu özellikler sahip olmaları nedeniyle, bu dönemdeki hastaları özel gruplar olarak adlandırabiliriz. Atipik antipsikotiklerin, yukarıda belirtilen özel gruplardaki kullanımına vesonuçlarına yönelik elde edilen tecrübeler, tipik antipsikotiklere göre daha az sayıdadır. Bu yöndeki literatür gözden geçirildiğinde, bu özel gruplarda atipik antipsikotik kullanımında sıklıkla ilaçyan etkilerinin daha bir önem kazandığı dikkati çekmektedir. Bunlar kilo alma, glukoz toleransında bozulma, diabet, pankreatit, nöroleptik kötücül sendrom, metabolik sendrom gibi ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Metabolik sendrom başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok soruna yol açmakta, yaşam niteliğini düşürmekte ve mortaliteyi arttırmaktadır. ABD'de yeni antipsikotik ilaçların kutularına diabetle ilgili uyarı konulması zorunluluğu getirilmiştir [19]. Gerçekte atipik olarak bilinen antipsikotik ilaçların kullanımının yaygınlaşması ile psikiyatrik hastalarda mortalite olasılığı artmıştır [79].

2.8.1. Çocuk ve ergenlerde ilaç kullanımının özellikleri

Atipik antipsikotikler çocuklarda başta duygu durum ve psikotik bozukluklar olmak üzere anksiyete bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluklar, yeme bozuklukları, hareket bozuklukları, deliryum ve agresyon tedavisinde kullanılır. Çocukların karaciğer kitleleri, yetişkinlere göre vücut kitle indeksi göz önünde bulundurulduğunda orantısız olarak daha büyüktür. Yağ dokusu kitlesi ve ilacın proteine bağlanma oranı ise daha azdır. Bu sebeplere dayanarak yetişkinlere göre çocuklar aynı dozu daha çabuk metabolize ederler. Bu, çocuklar için yetişkinlere nazaran daha yüksek dozlar gerekebileceği anlamını taşır. Hem etki hem de yan etkiler açısından biyoaktivite artar [80].

2.8.2. Yan etkiler

Psikotrop ilaçlara bağı kilo alımı önemli bir sorundur. Antipsikotikler, bu grup ilaçlar arasında en çok göze çarpanlardır. Yeni antipsikotik ilaçların kullanıma girmesi ve kullanımına bağı kilo alımı, yeni bilgiler eklendikçe bu konuya dikkatleri çekmiştir. Atipik antipsikotiklerin kullanımına bağı metabolik yan etkilerin gözlemlenmesi artık bu konuda ciddi araştırmaların yapılmasına sebep olmaktadır [20].

Atipik antipsikotik ilaç kullanan çocuk ve ergenlerde de çoğunlukla yetişkinlerde olduğu gibi, iştah ve kilo artışı olduğu görülür. Olanzapin ve klozapin en fazla sıklıkta, risperidon orta ve ketiapin ise en az sıklıkta kilo alımına neden olur [81]. Tip 2 DM, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları gibi durumlar kilo alımına bağı gelişebilen önemli sorunlardır. Bunlara ek olarak, kilo alımıyla birlikte sık rastlanan psikososyal işlevsellikte bozulma, aktivite ve benlik saygısında azalma da önemli sorunlardır. Yeni antipsikotik ilaçlar ekstrapiramidal belirtilere daha az neden olmakta, daha az hiperprolaktinemi yapmakta ancak belirgin olarak kilo artışına neden olmaktadır [20]. Çoğunlukla tedavi başlangıcında daha sık görülmekle birlikte sedasyon, yorgunluk, gastrointestinal yan etkiler ve baş ağrıları doz ile ilişkilidir. Atipik antipsikotiklerin doz ilişkili yan etkilerini en aza indirmek için düşük dozlarda başlatıp, dozu yavaş yavaş arttırmanın yararlı olacağı; yan etki riskini minimumda tutacağı ileri sürülmüştür [82].

2.8.3. Antipsikotiklere bağı kilo alımının fizyopatolojisi

Kilo alımının klinik ve fizyopatolojik özellikleri yeterince bilinmemekle birlikte akla gelen ilk olasılık kullanılan ilacın dozu olmaktadır. Ancak bu konuda literatürde yeterince karşılaştırmalı güvenilir çalışma yoktur. Ketiypinde doz ve kilo alımının bir bağılantısı bulunmazken, olanzapin ve risperidonda kilo alımı dozla ilişkilidir. İlacı başladıktan sonrageçen zaman ise diğer bir belirleyicifaktördür. Pek çok çalışmanın ortak sonuçlarına göre olasılık ilk 26 haftada daha belirgin olmaktadır. Kullanılan ilaç ve kullanım süresi dışında klinik tip de kilo alımında önemlidir. Örneğin; fiziksel aktivitelerinin azaldığı gözlenen, negatif belirtileri yoğun olan hastalardakilo alımının daha fazla olması beklenir. Hastalık doğası gereği daha hareketliolanparanoid olguların kilo alımında daha az olmalıdır. Kronik

olgular darisiperidon ile kilo alımı daha fazla olmaktadır. Ancak bu konuda yeterli kanıt olduğu söylenemez. Klozapin ve olanzapinin hem diabet olasılığı açısından en belirgin hem de kilo alımı açısından en çok suçlanan ilaçlar olduğu bilinmektedir. Diğer atipiklere karşılaştırıldığında klozapin insülin düzeyini daha çok yükseltmekte ve glukoz toleransında bozulmaya sebep olmaktadır. Klozapin ve olanzapinin trigliserid düzeylerini yükselttiği, hiperlipidemi ile kalp hastalıkları olasılığını arttırdığı iyi bilinmektedir. Kilo değişimi ile trigliserit düzeyleri birbirlerine doğrudan bağlantılıdır. Kolesterol artışı için de benzer şeyler söylenebilmektedir. Klozapin ve olanzapin serum leptin düzeylerini arttırmaktadır. Leptin ile iştah bağlantılıdır. Hem klozapin hem de olanzapin adipozitlerden leptin salınımını uyarmaktadır. Klozapin tedavisinde leptin ile insülin arasında doğrudan bağlantı varken, bu ilişkinin olanzapin ile daha farklı olması salınım mekanizmasının iki ilaçta farklı olabileceğini düşündürmektedir [20].

2.8.4. Kilo alımı bakımından risk etkenleri

Özellikle çocuklar, gençler ve kadınların psikiyatrik tanı, duygu durum dengeleyici kullanımı kilo alımı bakımından risk etkeni olarak tanımlanmaktadır.

Bazı çalışmalar VKİ'nin tedavi başlangıcında düşük olmasının kilo alımı bakımından risk etkeni olduğunu ileri sürülmektedir. Klozapin, risperidon, sulpirid ve zotepin kullanımı ile başlangıçta düşük VKİ'li hastaların diğer hastalara oranla daha fazla kilo aldığı gözlenmektedir. İlaç kullanımına bağlı kilo alımının VKİ düşük olduğunda daha fazla olması konusunda farklı görüşler ileri sürülmektedir. Örneğin; hastaların psikopatolojilerine bağlı olarak gıda reddi, kilo kaybı VKİ'lerinin düşük olmasına yol açmış olabilir. İlaç başlanmasıyla görülen klinik iyileşmenin sonucu olarak, hastaların düzenli beslenmeye başlaması ve bu nedenle hızlı kilo alıyor olmaları olasıdır. Başka bir deyişle kilo alımı ilacın metabolik yan etkisiyle bağlantılı olmayabilir. Özellikle daha önce antipsikotik ilaç kullanmamış gençlerde, atipik antipsikotik tedavi başlangıcında genç olmayan ve/veya daha önce antipsikotik ilaç kullanmış gruplara oranla hızlı bir şekilde kilo alımı gözlenmektedir. Klozapin için böyle bir ilişki söz konusu değildir [20].

2.8.5. Bazı atipik antipsikotiklerin kilo alımı üzerine etkileri

Klozapin

Klozapinle geniş çaplı natüralistik çalışmalarda, yüksek oranda kilo alımı bildirilmektedir. Çalışmaların büyük bir bölümünde; hastaların yaklaşık %20'sinin, 16-24 ayda başlangıçtaki kilolarına göre, %10 ve daha fazla kilo aldığı gözlemlenmiştir. Hatta bu oran bazı çalışmalarda %70'lere kadar çıkmaktadır. Farklı araştırmaların sonuçlarına göre ortalama kilo alımı 2,3-16,2 kg arasındadır. Karşılaştırmalı çalışmaların sonuçlarına göre haloperidolden ve klorpromazinden belirgin şekilde fazla kilo artışına sebep olmaktadır. Bazı çalışmalar olanzapinde kilo artışının daha yüksek olduğunu bildirirse de, klozapinde daha fazla olduğu konusunda fikir birliği vardır. Sıklıkla tipik antipsikotiklere cevap vermeyen hastalarda klozapin başlandığı düşünüldüğünde, bugözlemlerin doğru olmayabileceği veya genellenemeyeceği ileri sürülmektedir. Tedavinin genellikle ilk 6-12. Ayındaki kilo alımı daha fazla olmakla birlikte, 20 haftada plato yapmaktadır. Kilo alımı, aşırı yeme ve iştah artışıyla birlikte, plazmaleptin düzeylerinde artma ve tedavi süresiyle de bağlantılıdır. Klozapin leptin düzeyini belirgin olarak yükseltmektedir. Kadınlarda VKİ'nin 3 yıl içinde 23,2'den 29,1'e; erkeklerde ise 26,4'ten 29,7'ye yükseldiği görülmüştür. Başlangıçtaki VKİ, klozapin dozu vesigaranın bırakılması bu hastalarda VKİ'yi etkileyen 3 önemli faktördür. Hastalığın türü de kilo alımında önemli olabilir. Yeni bir çalışmada şizofreni hastalarında ve klozapine göre celi olarak düşük dozlarda verildiği hastalarda, kilo alımının daha fazla olduğu ileri sürülmektedir [83].

Olanzapin

Kontrollü çalışmalarda kilo alımını arttırdığı kanıtlanmıştır. Olanzapin kullanan olguların %40,5-94'ü başlangıç kilolarına göre %7 ve daha fazla oranda kilo almışlardır. Karşılaştırmalı çalışmalarda, olgularda risperidon ve haloperidolden belirgin olarak yüksek kilo alımı vardır. Güçlü bir orsılıkla kilo alımı dozla bağlantılıdır. Olanzapin için tedavi başlangıcındaki VKİ düşüklüğü kilo alımı için önemli bir belirleyici faktördür. Leptin düzeyini artırır. Bazı çalışmalardaki gözlemler kilo alımının belli bir süreden sonra durduğu yönündedir. Risperidonda 15. haftada, olanzapinde 21. haftada ve klozapinde 25. haftada plato

gerçekleşmektedir. Çocuk ve ergenlerde debelirgin şekilde yüksek oranda kilo alımına sebep olduğu gözlemlenmiştir [83,84] .

Risperidon

Risperidonun, tipik antipsikotiklere göre belirgin şekilde ve yüksek oranda kilo alımına neden olduğu düşünülmektedir. Kilo Alımının isedozla direk bağlantısı olduğu bulunmuştur. 8 haftalık çalışmalarda kilo alım oranı %39 olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise bu oran %11'e kadar inebilmektedir. Risperidonun kilo aldırma olasılığı klozapin ve olanzapine göre daha düşüktür. Çocuk ve ergen grubunda, yüksek oranda kilo alımıyla karşılaşılmaktadır. Buna sebep olarak, çocuk ve ergen grubunun kilo alımına daha duyarlı olması gözlemine dayanılmaktadır [83].

Amisulpirid

Amisulpridle kilo alımı risperidondan belirgin olarak az, plasebodan ve haloperidolden ise fazladır. Bu ilaçta kilo alımı, kullanım dozuyla negatif korelasyon gösterir. Düşük dozlarda kilo alımı daha fazla olabilir [83].

Aripiprazol

Kilo alımına sebep olduğu biliniyor olsa da bu konuda yeterli bilgi yoktur [83].

Ketiypin

Farklı araştırmalarda 6-8 hafta süre ile ilaç kullanan olgularda başlangıç kilosuna göre %7 ve daha fazla kilo alanların oranı %11-25 olarak verilmektedir. Dozla ilişkili bir kilo alım farkı gözlenmemiştir. Bu etki çocuklar içinde geçerlidir [83].

Sertindol

Haloperidol ve plasebodan belirgin olarak yüksek kilo alımı gözlenmektedir [83].

Ziprasidon

Başlangıçta kilo alımına neden olmadığı ileri sürülmüş olsa da sonraki gözlemler bu bulguyu doğrulamamıştır. Bazı olgularda kilo alımına sebep olarak iştahın artışı

gösterilmiştir. Kilo alım oranı %12,4 olarak verilmektedir. Ziprasidonda tedavinin başlangıcında önemsenmeyen kilo alımları sonradan sorun olabilir. Kilo alımı olasılığı diğer atipik antipsikotiklere göre daha azdır. Ziprasidonla kilo alan olgularla kilo veren olguların oranı eşit bulunmuştur [85]. Çocuklarda kilo alımına sebep olup olmadığı konusunda yeterli bilgi yoktur.

Zotepin

Zotepinin kilo alımına sebep olduğu bilinmektedir. Natüralistik çalışmalarda kilo alan hastaların oranı %32 olarak verilmektedir [86].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda çalışılmış olup, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: 01/2012-41).

3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi

Haziran 2012- Temmuz 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh sağlığı polikliniğine başvuran, 8-18 yaş aralığındaki antipsikotik tedaviye başlayan çocuk hastalar çalışma grubumuzu oluşturdu.16 hastanın tedaviye başlamadan ve 3 aylık sabit doz tedavi sonrasında kan örnekleri alındı. Serumlardan leptin, chemerin, vaspin ve insülin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçülmüştür. Açlık glukozu, trigliserid, total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, ALT, AST, GGT düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntem ile ölçülmüştür.

Grup 1: 8-18 yaş aralığında daha önce atipik ilaç kullanmayan 16 çocuk hasta.

Grup 2: Aynı 16 hastanın 3 aylık minimum etken doz (0,25-2mg/gün) atipik ilaç tedavi sonrası.

3.1.1. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri

Araştırmaya, 8-18 yaş arası minimum etken dozda antipsikotik ilaç kullanan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar kabul edilmiştir.

3.1.2. Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri

Araştırmaya, başka bir ilaç kullanan, hipertansiyon, diyabet, troid hastalıkları olan veya çalışmaya uyumu güçleştirecek davranışlarda bulunan hastalar dahil edilmemiştir.

3.1.3. Araştırmaya katılım oranı

Araştırmaya katılım kriterlerimize uyan 32 hastaya çalışma hakkında bilgi verilip çalışmaya katılmaları önerilmiştir. Toplam 16 hasta çeşitli nedenlerle araştırmadan ayrılmış, üçüncü ay analizleri 16 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.2. Fizik İnceleme

Çalışmaya katılan tüm hastaların ilk görüşmede boy ve TANİTA BC 418 ile vücut ağırlığı ölçümleri alınıp, ağırlık (kg) / boyun karesi (m²) formülü ile VKİ hesaplanmıştır. 3 aylık ilaç kullanımı sonrasında aynı ölçümler tekrar alınmıştır.

3.3. Kan alma ve Serum Hazırlama

Kan numuneleri, laboratuvar ölçümleri için tüm hastalardan sabah aç karnına, biyokimya tüplerine, 10 cc alındı. Tüpler 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Tüpün üst kısmında kalan serum örneği kapaklı ependorflara konularak etiketlendi. Daha sonra tüm ölçümler için serumlar -20°C'de analiz zamanına kadar muhafaza edildi.

3.4. Deneyler

3.4.1. Çalışmada kullanılan cihazlar

Stat Fax-2600 ELISA plaka yıkayıcı

Chromate ELISA plaka okuyucu

Vorteks (Heidolf Reax 200, Labinco L 24)

Nüve NF 1200 marka santrifüj cihazı

Orbital çalkalayıcı (Nüve SL 350)

Abbott Architech C16000

Tanita BC 418 tartı

Çeşitli hacimlerde ayarlanabilir otomatik pipetler

Eppendorf

Ayrıca araştırma laboratuvarında var olan ve biyokimyasal analizler için gerekli olan diğer malzemeler de kullanılmıştır.

3.4.2. Çalışmada kullanılan yöntemler

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), antijen-antikor bağlanmasının antikorlara horseradish peroksidaz (HRP) ya da alkalenfosfataz gibi bir enzim bağlanması ardından bu enzim substratının renkli ürünlere dönüştürülerek gösterilmesi mantığıyla işleyen immünokimyasal bir ölçüm tekniğidir.

ELISA yönteminde numunede miktarı ölçülmek istenen antijeni veya antikoru özgül antikor veya antijenini kullanarak kullanarak ölçebiliriz. ELISA farklı çeşitlerde uygulanabilir.

Leptin, chemerin, vaspin ve insülin ELISA yöntemiyle, diğer ölçümler rutin biyokimyasal testler ile çalışıldı.

Serum Leptin Düzeylerinin Ölçümü

Serum Leptin düzeyleri, Biovendor marka hazır ticari elisa kiti (Katalog No: RD191001100) ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

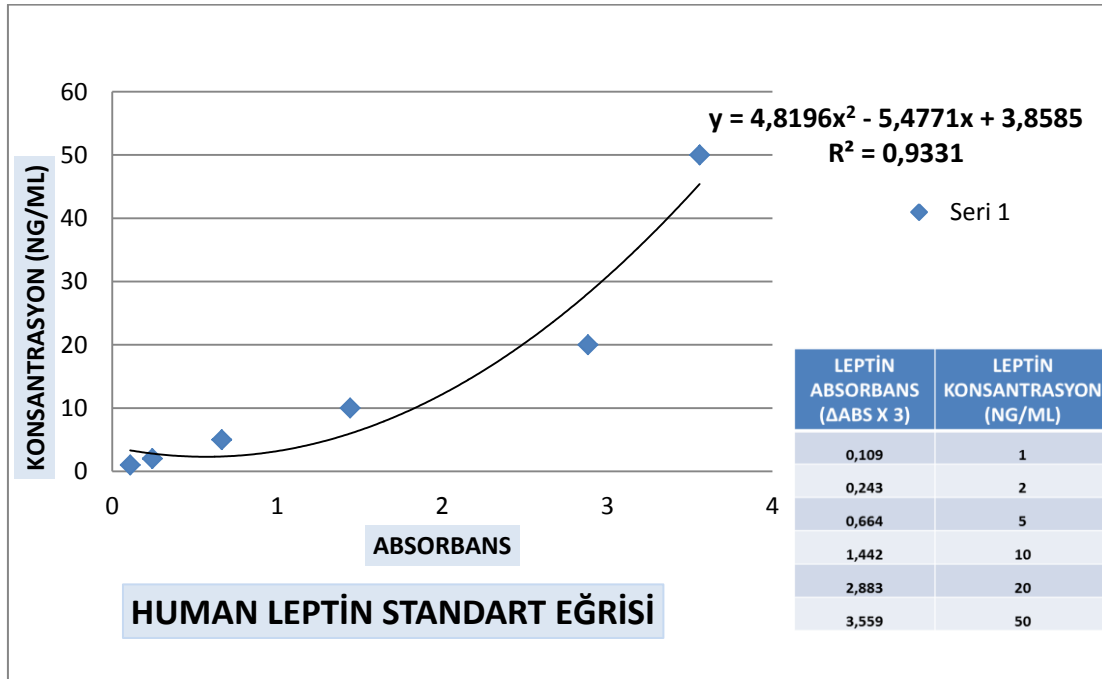
Reaktifler:

- Master standart (1100 µl örnek seyreltici ile hazırlanan 50 ng/ml konsantrasyonda bir adet stok ve ondan seyreltilerek hazırlanan toplam 6 standart)
- Kontrol (Her biri 350 µl örnek seyreltici ile hazırlanacak olan iki adet vial kontrol)
- Örnek seyreltici (Kullanıma hazır 13 ml hacimli bir adet örnek seyreltici)
- Yıkama solüsyonu (100 ml hacimli bir adet konsantre; 900 ml deiyonize su eklenip magnet kullanılarak karıştırılır.)
- Konjugat (Kullanıma hazır 13 ml hacimli bir adet konjugat)
- Substrat solüsyonu (Kullanıma hazır 13 ml hacimli bir adet)
- Durdurma solüsyonu (Kullanıma hazır 13 ml hacimli bir adet)

Çalışma Prosedürü:

1. Standartlar, kontroller(H ve L) ve tüm numuneler 3x oranında örnek seyrelticiyle seyreltilir.
2. Standartlar (50 ng/ml, 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2 ng/ml, 1ng/ml), kontroller (H ve L), blank ve tüm numunelerden 100 µl kuyucuklara konulur.
3. 1 saat oda ısısında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
4. 350 µl Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır, son yıkamayı takiben kağıt havluya vurarak kuyucuklar kurulanır.
5. Tüm kuyucuklara 100 µl HRP konjugat konulur.
6. 1 saat oda ısısında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
7. 350 µl Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır, son yıkamayı takiben kağıt havluya vurarak kuyucuklar kurulanır.
8. Tüm kuyucuklara 100 µl substrat solüsyonu koyulur.
9. 10 dk oda ısısında, karanlıkta, inkübe edilir.
10. Tüm kuyucuklara 100 µl durdurma solüsyonu konulur.
11. 5 dk içinde 550 nm ve 650 nm dalga boyunda absorbands ölçümü yapılır.

Sonuçlar standart eğriden (Şekil3.1) hesaplanarak, ng/ml olarak ifade edildi.



Şekil3.1. Leptinin konsantrasyonunun absorbandsa karşı standart eğrisi

Serum Chemerin Düzeylerinin Ölçümü

Serum Chemerin düzeyleri, Biovendor marka hazır ticari elisa kiti (Katalog No: RD19136200R) ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

Reaktifler:

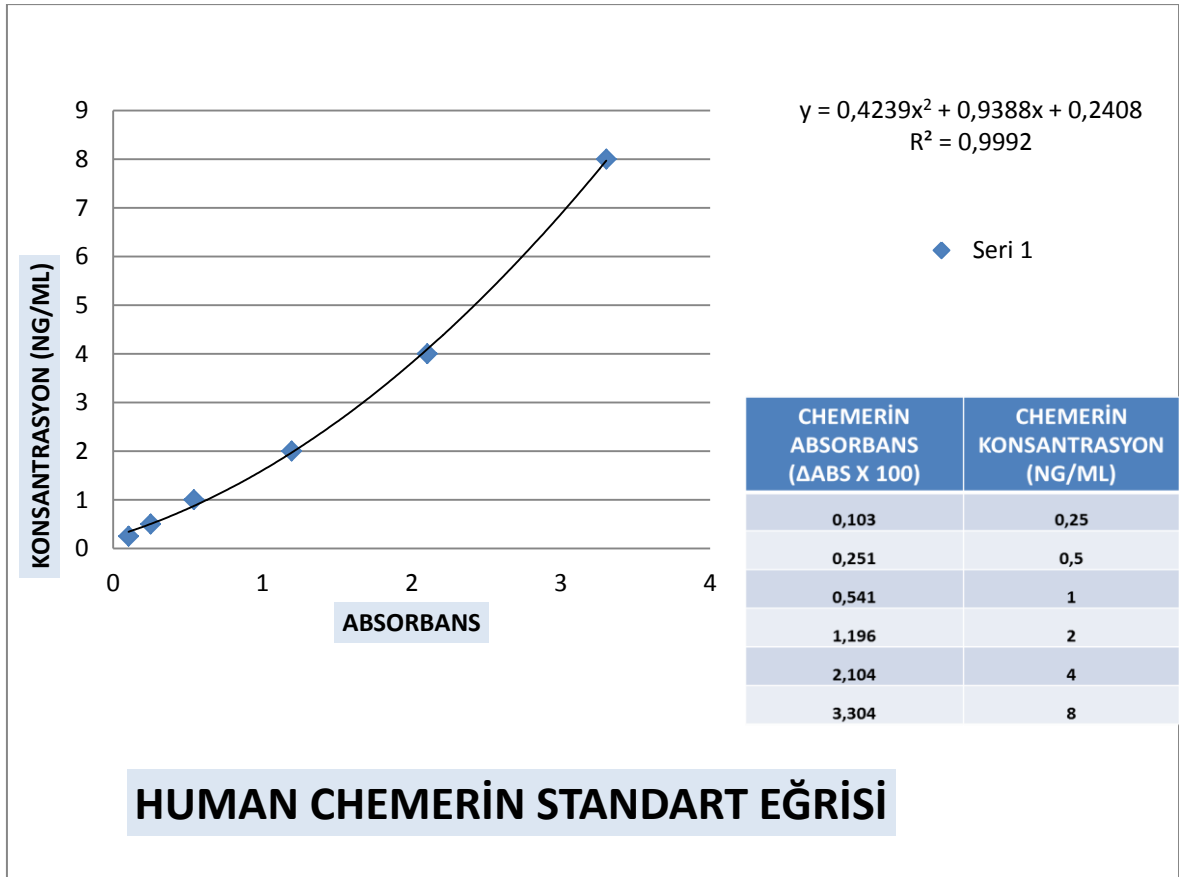
- Master standart (850 µl örnek seyreltici ile hazırlanan 8 ng/ml konsantrasyonda iki adet stok ve ondan seyreltilerek hazırlanan toplam 6 standart)
- Kontrol (Her biri 800 µl örnek seyreltici ile hazırlanacak olan iki adet vial kontrol)
- Biotin-AB dilüent (Kullanıma hazır 13 ml hacimli bir adet)
- Biotin Labelled Antibody (40 kere konsantre 350 µl bir adet)
- Örnek seyreltici (Kullanıma hazır 50 ml hacimli bir adet örnek seyreltici)
- Yıkama solüsyonu (100 ml hacimli bir adet konsantre; 900 ml deiyonize su eklenip magnet kullanılarak karıştırılır.)
- Streptavidin-HRP Konjugat (Kullanıma hazır 13 ml hacimli bir adet konjugat)
- Substrat solüsyonu (Kullanıma hazır 13 ml hacimli bir adet)
- Durdurma solüsyonu (Kullanıma hazır 13 ml hacimli bir adet)

Çalışma Prosedürü:

1. 200 µl konsantre antibody, 7800 µl Biotin-Ab Seyreltici ile seyreltildi.
2. Tüm numuneler 100x oranında örnek seyrelticiyle seyreltilir.
3. Standartlar (8 ng/ml, 4 ng/ml, 2 ng/ml, 1 ng/ml, 0,5 ng/ml, 0,25ng/ml), kontroller (H ve L), blank ve seyreltilmiş tüm numunelerden 100 µl kuyucuklara konulur.
4. 1 saat oda ısısında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
5. 350 µl Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır, son yıkamayı takiben kağıt havluya vurarak kuyucuklar kurulanır.
6. 100 µl 1. basamakta hazırlanan Biotin Labelled Antibody solusyon eklenir.
7. 1 saat oda ısısında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
8. Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır, son yıkamayı takiben kağıt havluya vurarak kuyucuklar kurulanır
9. Tüm kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP konjugat koyulur.
10. 30 dk oda ısısında inkübe edilir.

11. Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır, son yıkamayı takiben kağıt havluya vurarak kuyucuklar kurulanır
12. Tüm kuyucuklara 100 µl substrat solüsyonu konulur.
13. 15 dk oda ısısında, karanlıkta inkübe edilir.
14. Tüm kuyucuklara 100 µl durdurma solüsyonu konulur.
15. 5 dk içinde 550 nm ve 650 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapılır.

Sonuçlar standart eğriden (Şekil3.2) hesaplanarak, ng/ml olarak ifade edildi.



Şekil3.2. Chemerinin konsantrasyonunun absorbansa karşı standart eğrisi.

Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü

Serum İnsülin düzeyleri, DiaMetra marka hazır ticari elisa kiti (REF No: DKO076) ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

Reaktifle:

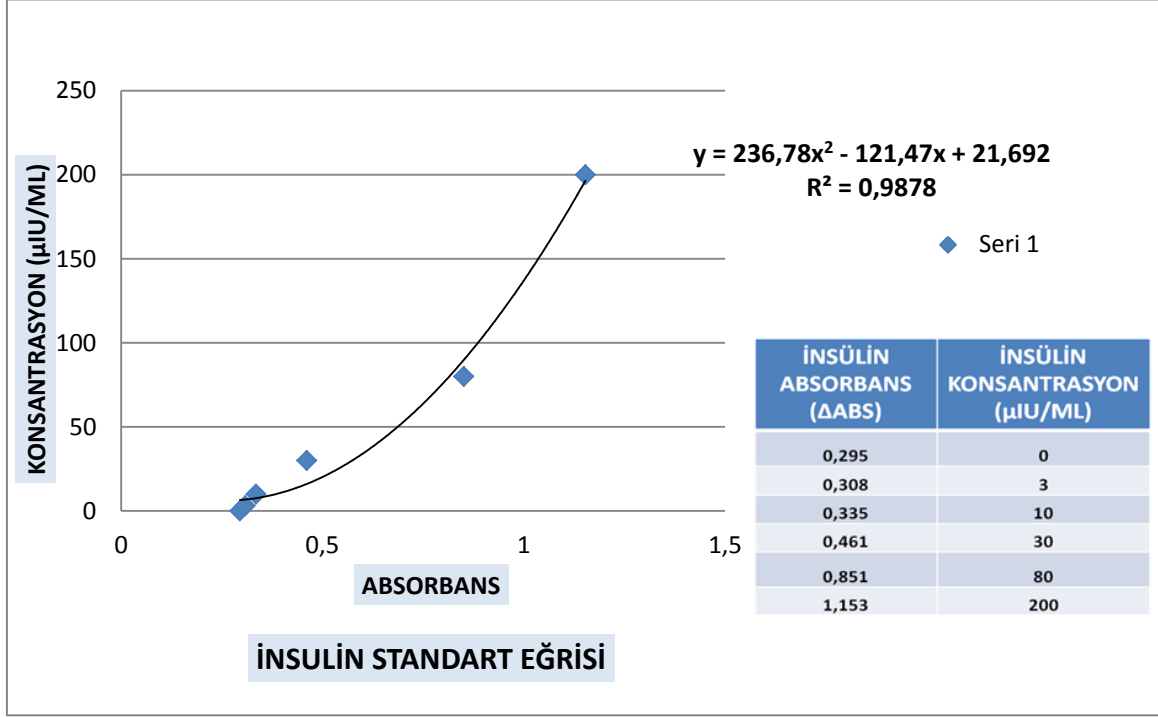
- Kalibratör (Kullanıma hazır, biri 3 ml hacimli, beşi 1 ml hacimli olmak üzere toplam altı vial kalibratör)
- Kontrol (Kullanıma hazır 1ml hacimli 1 adet vial kontrol)
- HRP Konjugat (Kullanıma hazır 13 ml hacimli bir adet konjugat)
- Yıkama solüsyonu (20 ml hacimli bir adet konsantre; 980 ml deiyonize su eklenip magnet kullanılarak karıştırılır.)
- TMB Substrat solüsyonu (Kullanıma hazır 15 ml hacimli bir adet)

Durdurma solüsyonu (Kullanıma hazır 15 ml hacimli bir adet)

Çalışma Prosedürü:

1. Kalibratörler (0 μ IU/mL, 3 μ IU/mL, 10 μ IU/mL, 30 μ IU/mL, 80 μ IU/mL, 200 μ IU/mL), kontrol ve tüm numunelerden 100 μ l kuyucuklara pipetlenir.
2. Tüm kuyucuklara 100 μ l konjugat eklenir.
3. 2 saat oda ısısında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
4. 300 μ l Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
5. Tüm kuyucuklara 100 μ l TMB substrat eklenir.
6. 15 dk oda ısısında, karanlıkta inkübe edilir.
7. Tüm kuyucuklara 100 μ l durdurma solüsyonu pipetlenir.
8. Kibarca sallayıp 5 dk içerisinde 450nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapılır.

Sonuçlar standart eğriden (Şekil3.3) hesaplanarak, $\mu\text{IU/ml}$ olarak ifade edildi.



Şekil3.3. İnsülin konsantrasyonunun absorbansa karşı standart eğrisi

Serum Vaspın Düzeylerinin Ölçümü

Serum Vaspın düzeyleri, RayBio marka hazır ticari elisa kiti (Kat: EIA-VAP-1) ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

Reaktifler:

- Dilüent A (Kullanıma hazır, 30 ml hacimli 1 adet)
- Dilüent B (15ml hacimli 5 kere konsantre 1 adet)
- Standart Vaspın peptid (10 μl hacimli iki adet vial)
- Anti-Vaspın polyclonal antibody (5 μl hacimli iki adet vial)
- Biotinylated Vaspın peptid(20 μl hacimli iki adet vial)
- HRP Konjugat (500 kere konsantre, 600 μl hacimli bir adet)
- Kontrol (100 μl hacimli bir adet vial)
- Yıkama solüsyonu (25 ml hacimli bir adet konsantre; 480 ml deiyonize su eklenip magnet kullanılarak karıştırılır.)

- TMB Substrat solüsyonu (Kullanıma hazır 12 ml hacimli bir adet)
- Durdurma solüsyonu (Kullanıma hazır 8 ml hacimli bir adet)

Reaktiflerin ve Numunelerin Hazırlanması:

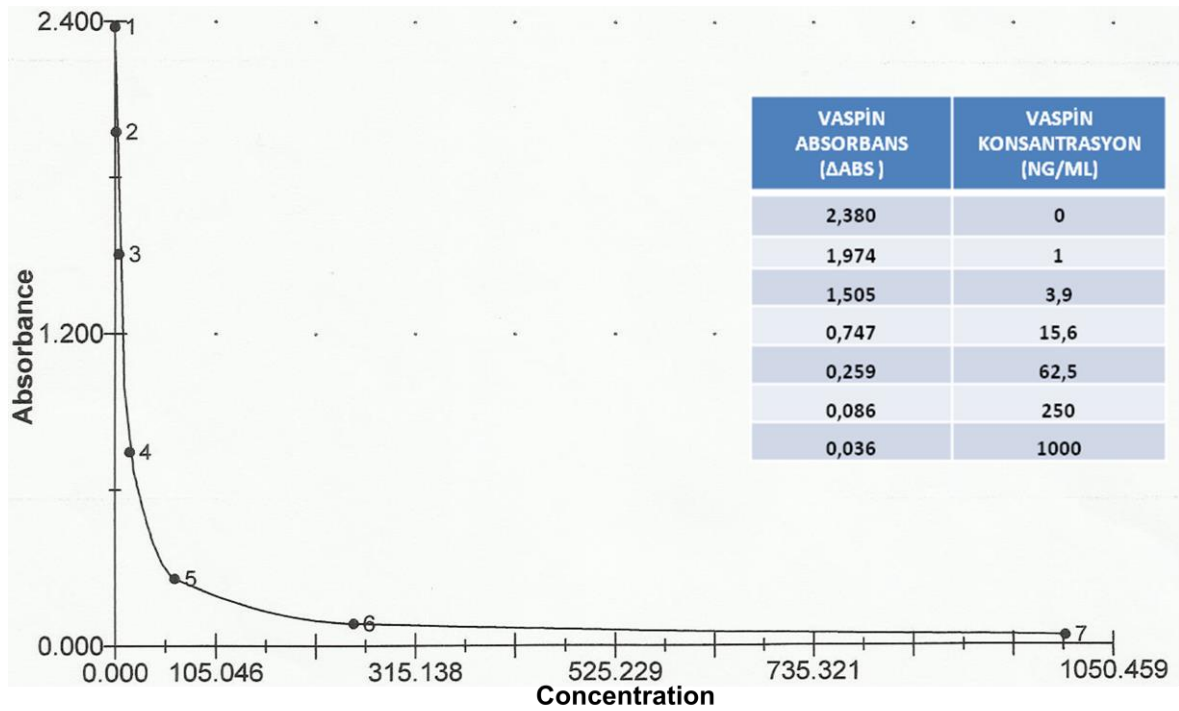
- Dilüent B (15 ml x5 dilüent B ye 60 ml deiyonize su eklenerek x1 hacimli dilüent b 1 elde edilir)
- Anti-Vaspin Antibody 1 hazırlamak için, 5 µl Anti-Vaspin Antibody ile 50 µl dilüent b 1 karıştırılır.
- Biotinylated Vaspin peptid 1 solüsyonu hazırlamak için 5 µl Biotinylated Vaspin peptid ve 5 ml dilüent A karıştırılır.(Standartlar hazırlanırken bu ürün kullanılır)
- Biotinylated Vaspin peptid 2 solüsyonu hazırlamak için 2 µl Biotinylated Vaspin peptid ve 18 µl dilüent A karıştırılır.(Pozitif kontrol hazırlanırken bu ürün kullanılır)
- HRP Konjugat 1 hazırlamak için 25 µl HRP-Streptavidin, 12475 µl dilüent b 1 ile karıştırılır.
- Standartları hazırlamak için 7 adet tüp alınır. Biri dışında hepsine 100 µl Biotinylated Vaspin peptid 1 solüsyonu konur. Boş kalan tüpe 8 µl Standart Vaspin peptid ve 792 µl Biotinylated Vaspin peptid 1 solüsyonu konur, bu 1000 pg/ml Vaspin stok solüsyonumuz olur.
- Vaspin stok solüsyonundan 250 pg/ml, 62,5 pg/ml, 15,6 pg/ml, 3,9 pg/ml, 1 pg/ml ve 0 pg/ml lik diğer standartlar hazırlanır.
- Pozitif kontrol hazırlamak için 100 µl pozitif kontrole, 2 µl Biotinylated Vaspin peptid 2 solüsyonu ve 101 µl dilüent b 1 solüsyonu eklenir.
- Örneklerin her birini hazırlamak için ilgili serumdan 62,5 µl, 185µl dilüent A ve 2 µl Biotinylated Vaspin peptid 1 solüsyonu karıştırılır.

Çalışma Prosedürü:

1. Tüm reaktifler, standartlar ve örnekler hazırlanır.
2. Tüm kuyucuklara 100 µl anti-Vaspin antibody pipetlenir.
3. 1,5 saat oda ısısında inkübe edilir.
4. Kuyucuklara 100 µl standartlardan (0 ng/ml, 1 ng/ml, 3,9 ng/ml, 15,6 ng/ml, 62,5 ng/ml, 250ng/ml, 1000 ng/ml), pozitif kontrol ve tüm numunelerden 100 µl kuyucuklara konulur.

5. 2,5 saat oda ısısında inkübe edilir.
6. Tüm kuyucuklara 100 µl HRP konjugat pipetlenir.
7. 45 dk oda ısısında inkübe edilir
8. Tüm kuyucuklara 100µl TMB substrat pipetlenir.
9. 30 dk oda ısısında ikübasyona bırakılır.
10. Tüm kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu pipetlenir
11. 450 nm dalga boyunda absorbands ölçümü yapılır.

Sonuçlar standart eğriden (Şekil3.4) hesaplanarak, ng/ml olarak ifade edildi.



Şekil3.4. Vaspın absorbands konsantrasyon standart eğrisi

Rutin Biyokimyasal Testlerin Ölçümü

Biyokimyasal parametreler (glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL, VLDL, LDL) en az 12-14 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinden hazır ticari kitlerle, enzimatik kalorimetrik yöntem ile Abbott Architech C16000 cihazında, Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

Lipid Profili (LDL, HDHL, VLDL, Total Kolesterol, Trigliserid) ve Açlık Kan Şekeri Ölçümü

Hazır ticari kitlelerle Abbott Architect C16000 cihazında, Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

Karaciğer Fonksiyon (ALT, AST,GGT) Ölçümü

Hazır ticari kitlelerle Abbott Architect C16000 cihazında, Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır

3.3. Veri Analizi

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tablonun oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15.0 kullanılmıştır. Hasta gruplarının, 0. Ay ve 3. Ay sonuçlarının karşılaştırılması yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapılırken ortalamalar hesaplandı ve standart sapmalar +- şeklinde ifade edildi. Gruplar birbirine bağımlı olduklarından bu iki grup arasındaki laboratuvar ölçümleri yönünden farkın önemliliği Wilcoxon iki bağımlı değişken analizi kullanılarak tespit edildi burada bulunan "p" değerlerinin istatistiksel olarak 0,05 düzeyinde zayıf anlamlı ve 0,01 düzeyinde kuvvetli anlamlı olduğu yorumu yapıldı. Ayrıca grupların kendi arasındaki korelasyon gösterip göstermemesi ise "Pearson Korelasyonu" ile yapıldı ve hem 0. Ay içinde hem de 3. Ay sonuçlarının kendi arasındaki değişimleri korelasyon katsayılarına bakılarak kuvvetli ya da zayıf korelasyon gösterdiği rapor edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 8-18 yaş aralığındaki antipsikotik tedaviye başlayan 16 çocuk hasta, tedaviye başlamadan önce grup 1'i, 3 aylık minimum etken sabit doz tedavi sonrasında grup 2'yi oluşturdu.

4.1. Grup 1 ve Grup 2 Değerlerinin Karşılaştırmaları

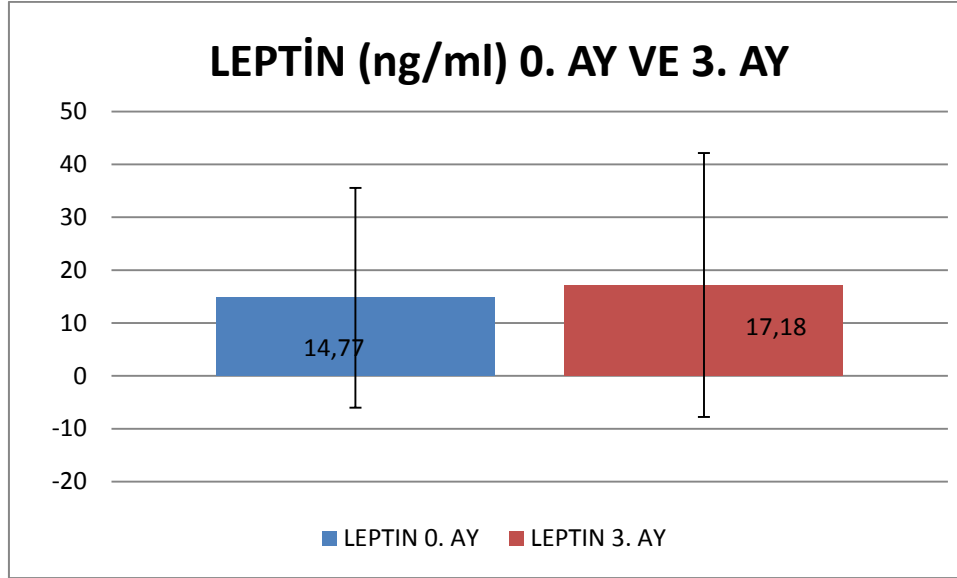
Bu çalışmada her iki gruba ait leptin, chemerin, vaspin, insülin, HDL, VLDL, LDL, total kolesterol, açlık kan şekeri, ALT, AST ve GGT düzeyleri, VKİ ve vücut yağ kütleleri karşılaştırılarak Med (min-max) ve p değerleri incelenmiştir. İstatistiksel sonuçlar Çizelge 4.1'de gösterilmektedir.

Çizelge4.1.Grup 1 ve Grup 2'nin klinik ve biyokimyasal değişkenleri

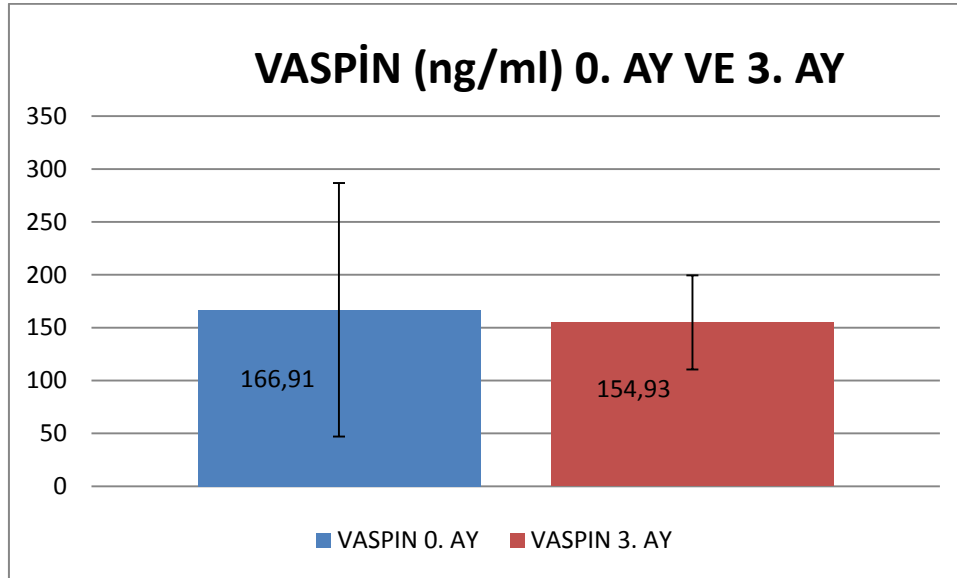
Testler	Grup 1, n=16 Med (min-max)	Grup 2, n=16 Med (min-max)	Test değeri, p
Leptin ng/ml	14,77 (0,47-88,41)	17,18 (6,91-105,08)	0,756
Vaspin ng/ml	166,91(92,50-605,50)	154,93 (64,33-209,68)	0,569
Chemerin ng/ml	272,55(126,47-604,46)	309,11(148,22-724,61)	0,234
İnsülin µIU/ml	7,24 (6,48-9,27)	7,20 (6,41-9,38)	0,453
VKİ kg/m ²	17,89 (13,10-24,10)	17,81(12,90-25,30)	0,363
Yağ kütlesi kg	6,77 (2-18,10)	5,98 (0,80-20,10)	0,865
Glukoz mg/dl	87,93 (79-99)	89,06 (78-101)	0,736
AST U/L	22,62 (14-31)	24,12 (16-34)	0,232
ALT U/L	10,62 (6-16)	12,06 (5-42)	0,639
GGT U/L	13,87 (8-24)	14,62 (9-26)	0,157
Kollesterol mg/dl	151,50 (115-191)	152,31 (113-190)	0,570
Trigliserid mg/dl	63 (30-155)	64,68 (35-101)	0,277
HDL mg/dl	47,50 (32-69)	48,12 (32-67)	0,288
VLDL mg/dl	12,68 (6-31)	12,93 (7-20)	0,344
LDL mg/dl	92,25(65-117)	91,25 (59-129)	0,670

Sonuçlar medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Test değeri, *p<0.05 ise zayıf derecede anlamlı, **p<0.01 ise kuvvetli derecede anlamlıdır.

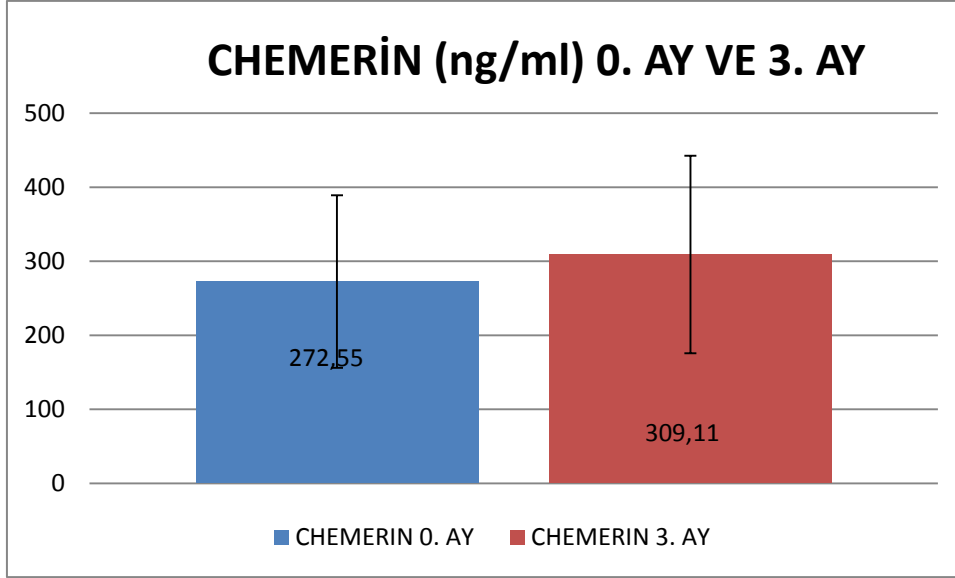
Çalışmamızdaki tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).



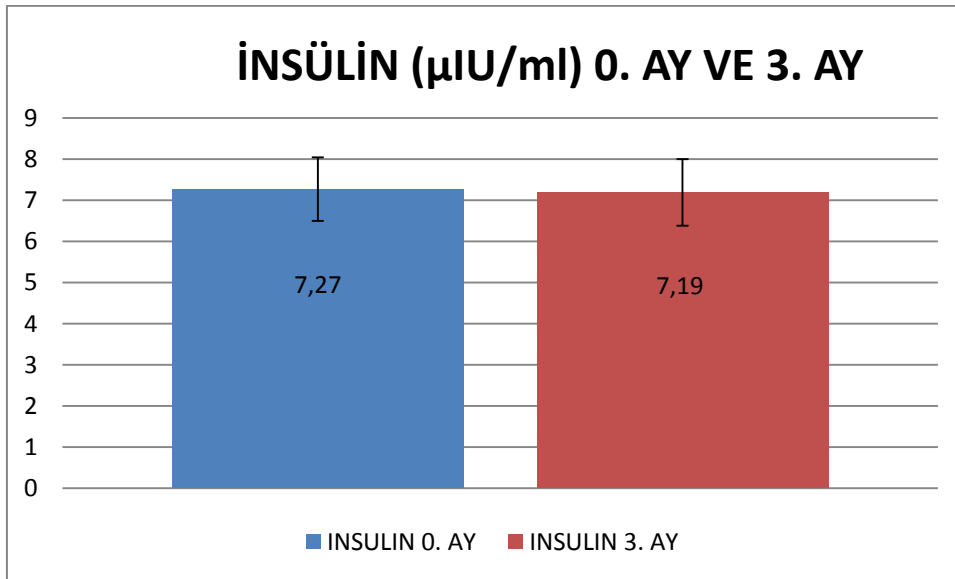
Şekil4.1. Leptin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı



Şekil4.2. Vaspın düzeylerinin gruplar arasındaki farkı



Şekil 4.3. Chemerin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı



Şekil 4.4. İnsülin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı

5. TARTIŞMA

Obezite, beden yağ kütlesinin yağsız kütleye oranla aşırı artması sonucunda boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının istenmeyen düzeylere çıkmasıyla kendini gösteren güncel bir hastalıktır [1].

Sağlık Bakanlığınca yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010"ön çalışma raporuna göre Türkiye'de yetişkinler arasında obezite görülme sıklığı; %30,3 olarak, 6-18 yaş arası obezite görülme sıklığı ise %8,2 olarak verilmiştir [45].Obezite, çeşitli ülkelerde genel nüfusun %5-30'unu etkilemektedir.

Dickerson ve arkadaşları, fazla kilo ve obezitenin genel nüfusa göre nöropsikiyatrik rahatsızlığı olan hastalarda iki katı yaygın olduğu bildirilmiştir [87]. Allison ve arkadaşları, bu sonucun antipsikotik ilaç tüketimiyle, özellikle atipik olanlarıyla bağlantılı olabileceğini düşünmektedir [88].

Kahn ve arkadaşlarına göre çocuklarda ve ergenlerde antipsikotik ilaçlar yetişkinlere oranla daha oreksijenik (iştah arttırıcı)etki göstermektedir. Bu nedenle, genç hastaların aşırı kilo alma veya obez olma riski artmaktadır [89].

De Hert M.ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada atipik antipsikotik ilaçların, nöropsikiyatrik bozukluğu olan hastalarda yararlı etkilerine ilave olarak, kilo alma, artmış yağlanma dislipidemi, hiperglisemi, inflamasyon, glukoz intoleransı ve insülin direnci gibi metabolik yan etkiler ve bunlara bağlı olarak obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Metabolik yan etkileri ile antipsikotik ajanlar, obezite ile ilişkili veya ilişkisiz glukoz ve lipid metabolizması anormalliklerine sebep olabilir [90].

Mc Conville MJ ve arkadaşlarının çalışmasına göre, çocukların yetişkinlere göre karaciğer kitlesinin VKİ'ye oranı daha büyük, yağ dokusu kitlesi ve ilacın proteine bağlanma oranı ise daha azdır. Çocuklar aynı dozu yetişkinlere göre daha çabuk metabolize ederler, bu nedenle tedavi için daha yüksek dozlar gerekebilir. Sonuç olarak etki ve yan etkiler açısından biyoaktivite artar [80].

Birmaher B. doz ilişkili yan etkileri en aza indirmek için atipik antipsikotiklere düşük dozlarda başlayıp, doz arttırmayı yavaşça yapmanın yan etki riskini en azda tutacağını savunmuştur [82].

Kowatch ve arkadaşlarının bir çalışmasında tipik antipsikotik ve duygudurum düzenleyicisine cevap vermeyen 10 çocuk hastada klozapine 12,5 mg/gün dozu ile başlanıp, 128 mg/gün dozunda sürdürülen tedavide 6.hafta sonunda klinik düzelmelerin yanında 9 olguda kilo alımı gözlenmiştir [91].

Yapılan bir çalışmada 5-14 yaşları arasındaki 23 hastada 8 hafta süreyle ortalama 10 mg/gün dozunda olanzapin kullanılmıştır ve kiloda anlamlı düzeyde (ortalama 5kg) artış saptanmıştır [92].

Soutullo ve arkadaşları 12-17 yaş arası 7 hastaya 10 mg/gün dozda olanzapin tedavisinde 8 hafta sonra sedasyon dışında bir yan etkiye rastlamamışlardır [93].

Frazier ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmasında 1,7 mg/gün dozunda 6 aylık bir tedavide yaş ortalamaları 10,4 olan 28 olgudan 5 tanesinde kilo artışı gözlenmiştir [92].

Bizim çalışmamızda 8-18 yaş arası minimum etken doz olan 0,25-2 mg/gün dozla tedavi edilen 16 olgunun 3 aylık antipsikotik tedavi sonrasında VKİ ve yağ kütlelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

İkinci kuşak antipsikotiklere bağlı dislipidemi çocuk ve ergenlerde önemli problemlerden biridir.

Patel ve arkadaşları, antipsikotik ilaç tedavisini en az bir aylık süre boyunca alan çocuk psikiyatri hastalarında, trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü oranını %23, herhangi bir kan lipid düzeyi bozukluğuna rastlanma oranını %51 olarak bildirmiştir [94].

Tohen ve arkadaşları bipolar ergenlerin manik atak tedavisinde olanzapin kullanımı ile kan trigliserid, HDL ve serbest kolesterol düzeylerinde önemli artışlar olduğu saptamıştır [95].

Correll ve arkadaşları olanzapin, risperidon ve ketiyapin tedavisi alan hastalarda trigliserid düzeylerinin; aripiprazol ve olanzapin tedavisi alan hastalarda LDL kolesterol düzeylerinde artış bildirilmiştir [96].

Bizim çalışmamızda 8-18 yaş arası minimum etken doz olan 0,25-2 mg/gün dozla tedavi edilen 16 olgunun 3 aylık antipsikotik tedavi sonrasında HDL, VLDL, LDL ve trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ($p>0,05$).

Leptin, yağ dokusundan salgılanan; enerji dengesini, norendokrin fonksiyonları, glukoz, lipit ve kemik metabolizmasını, bağışıklık fonksiyonunu ve diğer sistemler yoluyla merkezi sinir sistemi ve çevresel dokuları etkileyen bir hormondur. Leptin düzeyleri vücut yağ miktarıyla iyi bir korelasyon gösterir. Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksidir [72].

Ohya ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli ve obez olmayan hastalarda yaptığı bir çalışmada insülin direnci ile leptin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [97].

Silha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez ve normal kilolu gruplarda plazma leptin düzeyleri ile insülin direnci arasındaki korelasyona bakılmış, çalışmanın sonucunda, leptin düzeyleri ile insülin direnci arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur [98].

Wirsaladze ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; normal kilolu, obez ve obez diyabetik kadınlarda leptin ve adiponektin düzeylerine bakılmış ve sonuç olarak obez diyabetik grupta, obez gruba göre adiponektin düzeyleri anlamlı düşük, leptinde anlamlı yüksek saptanmıştır. Obez diyabetik grupta, obez ve normal kilolu gruplardan daha fazla insülin direnci olduğu görülmüştür [99].

Gültürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, her iki cinsiyette de, tip 2 diyabeti olsun veya olmasın, leptinin, VKİ, bazal metabolik hız, kilo, yağ yüzdesi ve yağ kitlesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [100].

Büyükbeşe ve arkadaşlarının obez ve tip 2 diyabet hastası obez kadınlarda yaptığı çalışmada leptin düzeyleri, sadece obez olan kadınlarda daha yüksek saptanmış

ve diyabetik obez grupta leptin ile HDL arasında pozitif korelasyon, trigliseridler arasında negatif korelasyon saptanmıştır [101].

Jaleel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez ve normal kilodaki postmenopozal kadınlarda leptin, adiponektin ve plazma lipid düzeyleri karşılaştırılmıştır. Obez grupta anlamlı olarak leptin yüksek, adiponektin düşük, trigliseridler, total ve LDL kolesterol de artmış olarak saptanmış, ancak HDL ile anlamlı bir ilişki görülmemiştir [102].

Vaspin, viseral yağ dokusundan salınan ve potansiyel anti-proteaz fonksiyonu olabileceği düşünülen bir adipokindir. Beyaz yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırarak tip 2 diyabet ve metabolik sendromda görülen bozuklukları düzeltebileceği öngörülmektedir.

Jian ve arkadaşları 148 tip 2 diyabet hastası ve 193 diyabeti olmayan kontrol grubu hastasıyla yaptıkları çalışmada, vaspin seviyelerinin tip 2 diyabetli grupta anlamlı derecede düşmüş olduğu sonucunu buldular. Ayrıca kontrol grubunda vaspin ve HDL'nin, tip 2 diyabet grubunda ise vaspin ve VKİ'nin pozitif korelasyonu olduğunu tespit etmişlerdir [103].

Youn B.S. ve arkadaşları kilo fazlalığı olan ve obez kişilere kıyasla zayıf kişilerde anlamlı derecede düşük serum vaspin seviyelerinin olduğunu belirlemişlerdir [78].

Klötting N. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subkutan adipöz doku örneklerinin %15'inde, viseral yağ dokusu örneklerinin %23'ünde vaspin mRNA ekspresyonunu belirlemişlerdir [104].

Çalışmamızda serum vaspin 0. ay ve 3. ay değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulamadık. Ancak serum vaspin ve insülin seviyeleri 0. ay (ilaç kullanım öncesi) birbirleriyle kuvvetli korele iken, 3. ay (ilaç kullanımı sonrası) korelasyonun ortadan kalktığını tespit ettik. 3 aylık minimum etken dozda antipsikotik ilaç tedavisinin dahi vaspin insülin dengelerini değiştirebileceği fikri daha ileri araştırmalarla ve hasta sayısı artırılarak aydınlatılması gereken bir konudur.

Chemerin beyaz yağ dokusundan salınan adipogenezis ve yağ hücresi fonksiyonlarında rolü olabileceği düşünülen bir adipokindir. Obezitenin inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Bu bilgilere dayanarak chemerinin yağ dokusunda makrofaj kümelenmesini, insülin hassasiyetini ve inflamasyonu olumlu yönde düzenleyebileceği araştırılması gereken bir konudur.

Bozaoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında normal glukoz toleranslı vakalarda VKİ > 30 VE VKİ < 25 olanlarda chemerin seviyelerini karşılaştırmış, VKİ > 30 olanlarda plazma chemerin seviyelerini VKİ < 25 olanlara göre anlamlı yüksek bulmuşlardır [15]. Biz çalışmamızda gruplar arasında VKİ ve chemerin arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Bozaoğlu ve arkadaşları obez ve tip 2 diabetik P.obesus kobaylarının adipoz dokularında chemerin ekspresyonunu zayıf normoglisemik P.obesus kobaylarına kıyasla anlamlı yüksek bulmuşlardır [15]. Bu bilgilere dayanarak serum chemerinin ana kaynağının yağ dokusu olduğunu düşünülmüştür.

Biz yaptığımız çalışmada 0. ve 3. aylar arasında leptin, chemerin, vaspin, insülin, VKİ ve yağ kütlesi dahil hiçbir parametrede anlamlı bir fark bulamadık. Kullanılan tedavinin minimum etken dozda olması, hasta sayımızın az olması ve hastaların gelişiminin devam ediyor olması istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemememize sebep olmuş olabilir.

Büyüme çağındaki çocuklarda, boy uzaması ve gelişimle birlikte özel bir etki olmadan, vücut yağlarının artmasını zaten beklemiyorduk. Ancak çalışmamızın, ileride daha çok sayıdaki hasta ile yapılacak benzer çalışmalara yol göstereceğini umut etmekteyiz.

Sonuç olarak; elimizdeki veriler ışığında, antipsikotik ilaçların minimum etken doz (0,25-2 mg/gün) ile tedavi edilen çocuklarda, kilo alımı bakımından güvenli olabileceği, negatif bir etkisi olmayacağı düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda leptin, vaspın ve chemerin'in antipsikotik ilaç kullanan çocuklarda obezite gelişimi üzerine etkisini aydınlatmak amaçlanmıştır.

Biz yaptığımız çalışmada 0. ve 3. aylar arasında leptin, chemerin, vaspın, insülin, VKİ ve yağ kütlesi dahil hiçbir parametrede anlamlı bir fark bulamadık. Kullanılan tedavinin minimum etken dozda olması, hasta sayımızın az olması ve hastaların gelişiminin devam ediyor olması istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemememize sebep olmuş olabilir.

Büyüme çağındaki çocuklarda, boy uzaması ve gelişimle birlikte özel bir etki olmadan, vücut yağlarının artmasını zaten beklemiyorduk. Ancak çalışmamızın, ileride daha çok sayıdaki hasta ile yapılacak benzer çalışmalara yol göstereceğini umut etmekteyiz.

Sonuç olarak; elimizdeki veriler ışığında, antipsikotik ilaçların minimum etken doz (0,25-2 mg/gün) ile tedavi edilen çocuklarda, kilo alımı bakımından güvenli olabileceği, negatif bir etkisi olmayacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Pekcan G. (2001). Şişmanlığın tanımı ve saptanması, 3. uluslararası beslenme ve diyetetik kongresi, kongre kitabı. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 12-15 Nisan, 93-104.
2. World Health Organization(1998). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997. (Geneva: World Health Organisation, WHO/NUT/NCD/98:1.
3. Black D, James WPI, Besser GM. (1983). Obesity. J Royal Collage Physicians London. 17, 5-65.
4. Seidell, J. C., Deurenberg, P., Hautvast, J. G. A. J., Diet, W. R. N. (1987). Obesity and fat distribution in relation to health: current insights and recommendations. *Overweight and fat distribution-Associations with aspects of morbidity*.
5. İnternet: World Health Organization (WHO). (2008). URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index>. Html, Son Erişim Tarihi: 10.05.2013.
6. Wadden AT, Stunkard JA. (2003). Obezite Tedavi El Kitabı (Birinci baskı) İstanbul: And yayıncılık.
7. Yılmaz C. (1985). Obezite Tanım, Sıklık, Tanı, Sınıflandırma Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. Yılmaz C (Ed.), Obezite (ss. 1-20). Nobel Tıp Kitabevleri.
8. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. (1998). Williams Textbook of Endocrinology (9th Edition) *Philadelphia: WB Saunders Company*.
9. Pi-Sunyer, F. X. (1993). Medical hazards of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 119(7_Part_2), 655-660.
10. Çekmez F., Purtuloglu T., İpek M., Berber M. (2014). Yeni adipokinler ve sitokinler. *Journal of Clinicaland Analytical Medicine*, 5(3), 256-9.
11. Trayhurn, P.,& Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 92(03), 347-355.
12. Aslan, K., Serdar, Z., & Tokullugil, H. A. (2004). Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(2), 113-118.
13. McConway, M. G., Johnson, D., Kelly, A., Griffin, D., Smith, J., & Wallace, A. M. (2000). Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Annals of Clinical Biochemistry*, 37(5), 717-723.

14. Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., Sinal, C. J. (2007). Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 28175-28188.
15. Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., Segal, D. (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 148(10), 4687-4694.
16. Li, Q., Chen, R., Moriya, J., Yamakawa, J., Sumino, H., Kanda, T., Takahashi, T. (2008). A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *Journal of International Medical Research*, 36(4), 625-629.
17. Hida, K., Wada, J., Eguchi, J., Zhang, H., Baba, M., Seida, A., Kanwar, Y. S. (2005). Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(30), 10610-10615.
18. Maayan, L., Correll, C. U. (2011). Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 21(6), 517-535.
19. Church, C. O., Stevens, D. L., & Fugate, S. E. (2005). Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabetic Medicine*, 22(10), 1440-1443.
20. Yüksel, N., & Sayın, A. (2006). Antipsikotiklere bağlı metabolik yan etkiler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 9(1), 5-16.
21. World Health Organization. (2005). Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO Global Report.
22. Taşan E. (2005). Obezitenin Tanımı, Değerlendirme Yöntemleri ve Epidemiyolojisi. *International Journal of Medical Sciences*, 1(37), 1-4.
23. Lohman, T. G. (1981). Skinfolts and body density and their relation to body fatness: a review. *Human Biology*, 181-225.
24. Sloan, A. W., & Weir, J. D. V. (1970). Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *Journal of Applied Physiology*, 28, 221-222.
25. Bjorntorp P. (2002). International Textbook of Obesity Türkçe, (Birinci baskı) İstanbul: And yayıncılık
26. Kopelman PG, Dunitz M. (2003). Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, Birinci baskı, And yayıncılık, İstanbul.

27. Lapidus, L., Bengtsson, C., Larsson, B. O., Pennert, K., Rybo, E., Sjöström, L. (1984). Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *BmJ*, 289(6454), 1257-1261.
28. Kissebah, A. H., & Peiris, A. N. (1989). Biology of regional body fat distribution: Relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism Reviews*, 5(2), 83-109.
29. Després, J. P. (1994). 7 Dyslipidaemia and obesity. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 8(3), 629-660.
30. Van Itallie T.B. (1985). Health implications of overweight and obesity in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 103, 983-988.
31. Tables, G. S., & Lentner, C. (1984). Vol. 3. *Ciba-Geigy, Basle*, 329.
32. Albrink, M. J. (1974). Overnutrition and the fat cell. Ed: Bondy PK, Rosenberg LE, Duncan's Disease of Metabolism. *Genetics and Metabolism, WB Saunders Company, Philadelphia*, 417-425.
33. Laurier, D., Guiguet, M., Chau, N. P., Wells, J. A., & Valleron, A. J. (1992). Prevalence of obesity: a comparative survey in France, the United Kingdom and the United States. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(8), 565-572.
34. Kuczmarski, R. J., Flegal, K. M., Campbell, S. M., & Johnson, C. L. (1994). Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *The Journal of the American Medical Association*, 272(3), 205-211.
35. VanItallie, T. B. (1996). Prevalence of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 25(4), 887-905.
36. Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., Dietz, W. H. (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England Journal of Medicine*, 337(13), 869-873.
37. Bray G.A.(1989). Classification and evaluation of the obesities. *Medical Clinics of North America*, 73, 161-184.
38. Jakicic, J. M., Donnelly, J. E., Jawad, A. F., Jacobsen, D. J., Gunderson, S. C., & Pascale, R. (1993). Association between blood lipids and different measures of body fat distribution: effects of BMI and age. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 17(3), 131-137.
39. Wright, A. R., Cameron, H. M., Lind, T. (1992). Magnetic resonance imaging pelvimetry: a useful adjunct in the management of the obese patient. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 99(10), 852-853.

40. Sencer E. (1991). Beslenme ve Diyet, Güven matbaası, İstanbul, 258-287.
41. İnternet: National Center for Health Statistics. (2012, January). URL:<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fnchs%2Fdata%2Fdatabriefs%2F+db82.pdf&date=2015-05-10>, Son Erişim Tarihi: 10.04.2015
42. Branca, F., Nikogosian, H., & Lobstein, T. (Eds.). (2007). *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary*. World Health Organization.
43. Şenay, M. (2007). *Obezitede biyomedikal ve biyopsikososyal tedavi yaklaşımlarının karşılaştırılması* (Doctoral dissertation).
44. Antipatis VJ, Gill TP. (2002). Küresel bir sorun olarak obezite. International textbook of obesity. Björntorp P,(Eds). Dursun AN,(Çev.) Birinci baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti, 1: 3-23.
45. İnternet: TC. Sağlık Bakanlığı, Dünyada Obezitenin Görülme Sıklığı. URL:<http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=39>, Son Erişim Tarihi: 10.04.2015
46. Endokrinoloji, S. E. (2001). Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Birinci baskı. *İstanbul: Nobel Tıp kitapçevleri*.
47. Bouchard C, Perusse L, Rice T. (1998). The genetics of human obesity. Handbook of Obesity, Newyork, 157-190.
48. Chagnon, Y. C., Pérusse, L., Weisnagel, S. J., Rankinen, T., & Bouchard, C. (2000). The human obesity gene map: the 1999 update. *Obesity Research*, 8(1), 89-117.
49. Taras, H. L., Sallis, J. F., Patterson, T. L., Nader, P. R., & Nelson, J. A. (1989). Television's influence on children's diet and physical activity. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 10(4), 176-180.
50. Buchowski MS, Sun M. (1996). Energy expenditure, television viewing and obesity. *The International Journal of Obesity*, 20: 236-244.
51. Haris HE. (2002). Gebelik. International testbook of obesity (Björntorp P, ed). Çev: Dursun AN. Birinci baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 20: 283-303.
52. Başara BB, Dirimeşe V, Özkan E, Varol Ö. (2006). Yüksek beden kitle indeksi. Türkiye hastalık yükü çalışması (Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N, ed). Birinci baskı. Ankara, Sağlık Bakanlığı, s:31-33.
53. Coppack SW. (2003). Obezite ve kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon. Obezite ve ilişkili hastalıkların tedavisi (Kopelman PG, ed). Çev: Dursun AN. Birinci baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 4: 65-84.

54. Kopelman P. (2007). Health risks associated with overweight and obesity. *Obesity reviews*, 8(1), 13-17.
55. Handin, R. I., Braunwald, E., Fauci, A., Kasper, D. L., Hauser, S., Longo, D. L., Jameson, J. L. (2005). *Harrison's principles of internal medicine. Harrison's Principles of Internal Medicine*.
56. Arslan M. (2005). Obezite. Koloğlu endokrinoloji-temel ve klinik (Erdoğan G,ed). İkinci baskı. Ankara: MN Medikal ve Nobel. 16: 785-803.
57. Arıkan, E. (2005). Obezite ve Metabolik Sendrom. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 1(37), 18-23.
58. Yılmaz C. (1985). Obezite, insulin direnci ve diabetes mellitus. Yılmaz C (Ed.) Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri, s: 65-69.
59. Kopelman, P. G. (1994). 4 Hormones and obesity. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 8(3), 549-575.
60. Hill M. (2002). Obezite, aşırı kilo ve insan kanseri. International textbook of obesity (Björntorp P, ed). Çev: Dursun AN. Birinci baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 26: 379-383.
61. Bray, G. A. (1996). Health hazards of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 25(4), 907-919.
62. Akkaya, S.,& Akkaya, N. (2013). Obezite ve Kas İskelet Sistemi. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*, 6(1), 60-64.
63. Balcıoğlu, İ.,& Başer, S. Z. (2008). Obezitenin psikiyatrik yönü. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*, 62, 341-348.
64. Gale, S. M., Castracane, V. D., & Mantzoros, C. S. (2004). Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *The Journal of Nutrition*, 134(2), 295-298.
65. Korner, J.,& Aronne, L. J. (2003). The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *Journal of Clinical Investigation*, 111(5), 565.
66. Özbey, N. (2005). Enerji Metabolizması ve Obezitenin Patogenezi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 1(37), 5-8.
67. İnternet: Özata M. İştah ve Hormanlar. URL:<http://www.endokrin.org/Tr/content3.asp?m1=1&m2=11&m3=202>, Son Erişim Tarihi: 05.11.2014
68. Tunçbilek, E. (2005). Obesite genetik bir hastalık mıdır. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 101-108.

69. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425-432.
70. Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., Collins, F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269(5223), 540-543.
71. Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., Caro, J. F. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334(5), 292-295.
72. Chehab, F. F., Mounzih, K., Lu, R., & Lim, M. E. (1997). Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*, 275(5296), 88-90.
73. Gimble, J. M. (2003). Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 3(5), 705-713.
74. Bakanlığı, s., Hastanesi, T. E. V. A., Őef, V., & Gvenen, U. D. G. Bozulmuş Alık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus Olgularında Chemerin, Vaspin Ve Hscrp Düzeyleri.
75. Wittamer, V., Franssen, J. D., Vulcano, M., Mirjolet, J. F., Le Poul, E., Migeotte, I., Communi, D. (2003). Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *The Journal of Experimental Medicine*, 198(7), 977-985.
76. Lago, F., Dieguez, C., Gmez-Reino, J., & Gualillo, O. (2007). The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 18(3), 313-325.
77. Kawano K., Hirashima T. et al. (1992). Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty strain. *Diabetes* 41, 1422-1428.
78. Youn, B. S., Klötting, N., Kratzsch, J., Lee, N., Park, J. W., Song, E. S., Blüher, M. (2008). Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(2), 372-377.
79. Klinik Psikofarmakoloji Blteni, Cilt: 14, Sayı: 4, 2004 / Bulletin of Clinical Psychopharmacology, Vol: 14, N.: 4, 2004
80. McConville, B. J., Sorter, M. T. (2003). Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 20-29
81. Sallee, F. R., Kurlan, R., Goetz, C. G., Singer, H., Scahill, L., Law, G., Chappell, P. B. (2000). Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(3), 292-299.

82. Birmaher B. (2003). Treatment of Psychosis in children and adolescents. *Psychiatric Annals* 33, 257- 264.
83. Stigler K.A., Potenza M.N., Posey D.J. (2004). Antipsychotic use in children and adolescents prevalence, clinical relevance, and management. *Pediatr Drugs*, 6(1), 33-44.
84. McIntyre, R. S., McCann, S. M., & Kennedy, S. H. (2001). Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue Canadienne de Psychiatrie*.
85. Russell, J. M., & Mackell, J. A. (2001). Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics. *CNS drugs*, 15(7), 537-551.
86. Taylor, D. M., & McAskil, R. (2000). Atypical antipsychotics and weightgain—a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(6), 416-432.
87. Dickerson, F., Brown, C., Kreyenbuhl, J., Fang, L., Goldberg, R., Wohlheiter, K., Dixon, L. (2006). Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 113, 306–313.
88. Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., & Weiden, P. J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1686-1696.
89. Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., & EUFEST Study Group. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*, 371(9618), 1085-1097.
90. De Hert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., & Correll, C. U. (2012). Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(2), 114-126.
91. Kowatch, R. A., Suppes, T., Gilfillan, S. K., Fuentes, R. M., Grannemann, B. D., & Emslie, G. J. (1995). Clozapine treatment of children and adolescents with bipolar disorder and schizophrenia: a clinical case series. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 5(4), 241-253.
92. Frazier, J. A., Meyer, M. C., Biederman, J., Wozniak, J., Wilens, T. E., Spencer, T. J., Shapiro, S. (1999). Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 38(8), 960-965.
93. Soutullo, C. A., Sorter, M. T., Foster, K. D., McElroy, S. L., Keck, P. E. (1999). Olanzapine in the treatment of adolescent acute mania: a report of seven cases. *Journal of Affective Disorders*, 53(3), 279-283

94. Patel, N. C., Hariparsad, M., Matias-Akthar, M., Sorter, M. T., Barzman, D. H., Morrison, J. A., DelBello, M. P. (2007). Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(3), 303-311.
95. Tohen, M., Kryzhanovskaya, L., Carlson, G., DelBello, M., Wozniak, J., Kowatch, R., Biederman, J. (2007). Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1547-1556.
96. Correll, C. U. (2009). Multiple antipsychotic use associated with metabolic and cardiovascular adverse events in children and adolescents. *Evidence Based Mental Health*, 12(3), 93-93.
97. Ohya, M., Taniguchi, A., Fukushima, M., Nakai, Y., Kawasaki, Y., Nagasaka, S., Seino, Y. (2005). Three measures of tumor necrosis factor α activity and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 54(10), 1297-1301.
98. Silha, J. V., Krsek, M., Skrha, J. V., Sucharda, P., Nyomba, B. L., & Murphy, L. J. (2003). Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 149(4), 331-335.
99. Virsaladze, D., Adamia, N., Charkviani, N., Skhirtladze, M., & Lomtadze, I. (2007). Plasma adipocytokine levels in obese and insulin resistant postmenopausal females with type 2 diabetes. *Georgian Medical News*, (142), 25-28.
100. Gültürk, S., Cetin, A., & Erdal, S. (2008). Association of leptin with insulin resistance, body composition, and lipid parameters in postmenopausal women and men in type 2 diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, 29(6), 813-820.
101. Büyükbeşe, M. A., Çetinkaya, A., Kocabaş, R., Güven, A., & Tarakcioğlu, M. (2004). Leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus. *Mediators of Inflammation*, 13(5-6), 321-325.
102. Jaleel, F., Jaleel, A., Rahman, M. A., & Alam, E. (2006). Comparison of adiponectin, leptin and blood lipid levels in normal and obese postmenopausal women. *Journal-Pakistan Medical Association*, 56(9), 391.
103. Jian, W., Peng, W., Xiao, S., Li, H., Jin, J., Qin, L., Su, Q. (2014). Role of serum vaspin in progression of type 2 diabetes: a 2-year cohort study. *Public Library of Science One*, 9(4), e94763.
104. Klötting, N., Berndt, J., Kralisch, S., Kovacs, P., Fasshauer, M., Schön, M. R., Blüher, M. (2006). Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 339(1), 430-436.

EKLER

Ek-1. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULUNUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı/ANKARA
TELEFON	0 312 306 5685
FAKS	0 312 312 5069
E-POSTA	etik_kurul@yahoo.com.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnflamatuvar belirteçlerin ve sitokinlerin antipsikotik ilaç kullanan çocuklarda obezite gelişimi üzerine etkisi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. A. Banu ÇAYCI SIVRI		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üni. Tıp Fakültesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Gazi Üni. Tıp Fakültesi		
	ARAŞTIRMA FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni bir endikasyon	<input type="checkbox"/>		
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>		
	Diğer ise Belirtiniz	<input checked="" type="checkbox"/>	Gözlemsel çalışma, vaka kontrol çalışması	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

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

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DİĞER	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 53	Karar Tarihi: 19.06.2012
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurusu dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ancak bütçenin Gazi BAP tarafından karşılanması koşulu ile toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

EK-1. (devam) Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Doç.Dr.Sema ZERGEROĞLU	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti		İlişki (*)		Katılım (**)		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anestezioloji	Zekai Tahir Burak EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr.Fırat HARDALAC	Biomedikal	Gazi Üniv. Elek. Elektronik Müh.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yük Müh.Fatih DULKAN	Metallerji Müh.	Sanayi Bakanlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.M.Ali BUMİN	Halk Sağlığı	Gazi Üni. Tıp Fak	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr.Ece GÜL TUNCER	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm Dr.Pelin ZORLU	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Sami Ulus Çocuk Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.Uğur DİLMEN	Çocuk Hast. (Neonatoloji)	Zekai Tahir Burak EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.H.Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.Zehra AYCAN	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Sami Ulus Çocuk Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr.Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr.Sema ZERGEROGLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ILGAN YÜKSEL, Ezgi
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 18.09.1985
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (539) 829 90 15
e-posta : e.y.ilgan@gmail.com



Eğitim Derecesi Okul/Program

Mezuniyet Yılı

Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/ Tıbbi Biyokimya Programı (Devam Ediyor)	
Lisans	Kırıkkale Üniversitesi/ Biyoloji	2008
Lise	Ankara Cumhuriyet Anadolu Lisesi Y.D.A.	2003

İş Deneyimi, Yıl

Ankalab Laboratuvarları, Biyolog, 2008-2011

Yabancı dil

İngilizce, Almanca



GAZİ GELECEKTİR..