

## Derleme

# Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi

## Disease of Our Time: Obesity and Its Treatment

Hakan KAYAR<sup>1</sup>, Semra UTKU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Mersin

### Özet

Kronik bir hastalık olan obezite prevalansı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Genel olarak enerji sağlayan gıdaların alınması ve harcanması arasındaki dengesizliğin neden olduğu obezite sedanter yaşam, fiziksel aktivite yetersizliği ve sağlıklı beslenme gibi modern yaşantının bir sonucu olarak görülmektedir. Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve bazı kanserler gibi birçok hastalık ile yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Obez hastalarda kilo kaybının sağlanması ve uygun kilonun korunması için kişiye özgü diyet ve düzenli egzersiz programının uygulanması en başarılı yöntemlerdir. Ayrıca, davranış tedavisi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi yöntemi de obez hastaların tedavisinde uygulanan diğer yöntemlerdir. Bu derlemede obeziteye neden olan etkenler ve tedavi seçenekleri birlikte özetlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** obezite; antiobezite ajanları; yaşam kalitesi

### Abstract

The prevalence of a chronic disease, obesity, consistently increases in our country as all over the world. Obesity, in general, is the result of an imbalance between energy obtained from food and energy expended. Therefore, it seems to be a natural consequence of modern life causes such as sedanter life-style, physical inactivity and unhealthy diets. It is well-known fact that obesity is closely related with many diseases such as cardiovascular disease, type 2 diabetes, and certain cancers. In obese patients, implication of an individualized diet plan supported with regular exercise program is the most successful method to provide weight loss and then, maintain ideal weight. Also, behavioral and pharmacological therapies as well as surgical treatment are other significant methods to combat with this serious chronic disease: obesity. In this review, the factors leading to obesity and treatment options were summarized.

**Keywords:** obesity; anti-obesity agents; quality of life

*Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2013;6(2):1-8*

Geliş Tarihi : 07.01.2014

Kabul tarihi : 13.03.2014

Yazışma adresi : Doç. Dr. Semra UTKU, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Mersin

Tel : 0505 7572482

Faks : 0324 3413022

E-posta : utkusemra@hotmail.com

*\*Bu derleme Ecz. Hakan Kayar'ın, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 17.05.2013 tarih ve 2013/61 sayılı yönetim kurulu kararı ile kabul edilmiş Mezuniyet Araştırma Tez Projesi'dir.*

## Giriş

Son yıllarda görülme sıklığı giderek artan obezite; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, farklı beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi ile fiziksel aktivite azlığı gibi birçok etkenin sorumlu olduğu bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2006 verilerine göre, dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve 1.6 milyar aşırı kilolu bireyin bulunduğu, 2015 yılında ise bu oranın 700 milyon obez ve 2.3 milyar aşırı kilolu bireye ulaşacağı öngörülmektedir (2).

Obezite, genel olarak bedenin yağ kütesinin, yağsız kütleyle oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkması olarak tanımlanırken, DSÖ ise sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamaktadır (3,4).

Obezite, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, üreme bozuklukları, osteoartrit, respiratuvar ve gastrointestinal sistem hastalıkları, uyku apnesi ve bazı kanser türleri ile ilişkisi olduğu saptanan, kişilerin yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkileyen, dünya genelinde sıklığı giderek artan, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır (1,5). Aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu hastalıklar sonucunda her yıl 2.8 milyon insanın öldüğü DSÖ tarafından bildirilmiştir (6).

Son yıllarda yapılan araştırmalara göre, dünyada ve ülkemizde, fiziksel aktivite düzeyinin azalması, beslenme enerjisi yüksek doymuş yağ asitleri ve tuz içeriği zengin ancak posa içeriği, A ve C vitaminleri ve kalsiyum yönünden yetersiz olan ayaküstü beslenmenin tercih edilmesi, televizyon ve bilgisayar başında zaman geçirme süresinin artması, obezite prevalansının yetişkin kadın ve erkeklerle birlikte çocuk ve gençler arasında da alarm düzeyine geldiğini göstermektedir. (1,7,8) Sağlık Bakanlığı'nın 2010 yılında yaptığı bir çalışmada, Türkiye'de 19 yaş ve üzerindeki nüfusun %34.6'sının aşırı kilolu, %30.3'ünün ise obez olduğu belirlenmiştir (9).

Kronik bir hastalık olarak kabul edilen obezite ile ilgili sağlık harcamaları ülke ekonomilerini doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedir (10). Dünya genelinde fiziksel hareketsizlik ve sağlıksız beslenmenin neden olduğu sağlık sorunları için yapılan harcamalar ortalama olarak sağlık harcamalarının %2-7'sini oluşturmaktadır (1,11).

Obezite epidemisinin dünyanın en önemli halk sağlığı mücadelelerinden birisi olduğu, eğiliminin özellikle çocuklar ve yetişkinler için alarm düzeyine ulaştığı ve gelecek nesiller için daha çok sağlık yüküne yol açabileceği araştırmalarla bildirilmektedir (12,13). Bu nedenlerle çağımızın en büyük sağlık sorunlarından birisi olan obeziteye neden olan etkenlerin araştırılması ve tedavi seçeneklerinin iyi bilinmesi, obezite ve komplikasyonlarının ideal tedavisinin tespit edilebilmesi açısından önem kazanmaktadır. Bu derlemede kronik bir

hastalık olan obeziteye neden olan etkenler, tedavi seçenekleri ve obeziteden korunma yolları birlikte özetlenmiştir.

## Obezite Tanısı

Obeziteyi belirlemek için DSÖ'nün formüle ettiği indeks kullanılmaktadır (4). Beden Kitle İndeksi (BKİ) olarak adlandırılan bu indeks, kişilerin kilogram cinsinden ağırlıklarının, metre cinsinden boylarının karesine ( $BKİ = \frac{kg}{m^2}$ ) bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Bu indekse göre BKİ'nin 30.00 veya üzerindeki değerlerde olması obez, 25.00-29.99 arası aşırı kilolu olarak tanımlanmaktadır. Yetişkinlerde BKİ'ne göre obezite sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Yetişkinlerde Beden Kitle İndeksi (BKİ)'ye göre obezitenin sınıflandırılması.

Sınıflandırma	BKİ
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50
Normal	18.50-24.99
Toplu, fazla kilolu	≥25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00-29.99
Şişman (Obez)	≥30.00
Şişman I. Derece	30.00-34.99
Şişman II. Derece	35.00-39.99
Şişman III. Derece (Morbid)	≥40.00

Başka bir obezite tanısına göre ise bel çevresinin, kalça çevresine oranı kadınlarda 0.85'den ve erkeklerde 1'den büyük olması erkek tipi obezite olarak tanımlanmaktadır (3). Obezite ile mücadelenin yaygınlaştığı son yıllarda tek başına bel çevresi ölçümü de karın bölgesindeki yağ dağılımının pratik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Bel çevresi ölçümünün erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm ve üzerinde olması hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır (1).

## Obezitenin Etiyolojisi

Esas olarak enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizliğin bir sonucu olan obezite, genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, fiziksel aktivite yetersizliği ve sosyo-ekonomik düzey gibi birçok etmenin neden olduğu kompleks bir etiyolojiye sahiptir (1,4).

İlerleyen yaşla birlikte bazal metabolizma hızının yavaşlaması, kişinin enerji harcamasını azaltacağı için günlük alınan enerji miktarına sınırlama getirilmediği ve fiziksel aktivite arttırılmadığı zaman obezitenin kaçınılmaz olduğu ve kadınlarda obezite görülme sıklığının özellikle ilerleyen yaşlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (14-16).

Özellikle yaşam tarzının değişimini etkileyen endüstri, şehirleşme ve hareketsiz bir yaşam tarzı ile birlikte kolay ulaşılabilir, şeker ve yağ oranı yüksek, bol kalorili hazır gıda tüketimi, hızlı ve ayaküstü yeme

alışkanlığı gerekenden fazla kalori alımına neden olduğu ve kalori harcanmasındaki yetersizlikle birleştiğinde fazla kiloluluk ve ardından obezitenin kaçınılmaz olduğu bildirilmektedir (17,18).

Obezitenin gelişmesindeki bir başka etkenin de bebeklik dönemindeki beslenme şekli olduğu ve obezite görülme sıklığının, anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütü ile beslenmeyen çocuklara göre daha düşük oranda olduğu, anne sütü verme süresinin, tamamlayıcı besinlerin türü, miktarı ve başlama zamanının da obezite gelişimini etkilediği bildirilmektedir (1,19).

Obezite veya aşırı kilo ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda, vücudun enerji kullanımı, iştah, yağın beden belirlir bölümlerine dağılımı, yağ hücre sayısı ve büyüklüğünün genlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

Yemeğe başlama, iştah ve tokluk algılanmasında önemli rolü olan leptin ve grelin, vücut ağırlığının kontrolünü düzenleyen hormonlardır. Leptin kişinin tokluk algılamasını, grelin hormonunun ise yemekten kısa süre önce yükselerek yemeğe başlanmasını sağladığı ve bu öğün ilişkili gastrointestinal sinyallerin besin alımının sıklığını ve miktarını etkilediği literatürde bildirilmektedir (21-23).

Yeme davranışını etkileyen bir başka etken de vücutta salgılanan nöropeptitlerdir. Yapılan çalışmalarda hipotalamik AMPK- aktive protein kinazın (5'-adenozin monofosfat ile etkinleştirilen protein kinaz; 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) yemek yemenin düzenlenmesi üzerinde bir rol oynadığı gösterilmektedir. Leptin, insülin ve  $\alpha$ -lipoik asit, hipotalamik AMPK-aktive protein kinazın düzeyini azaltarak besin alımını azaltmakta tam tersi grelin ve glukoz AMPK-aktive protein kinaz aktivitesini artırarak besin alımını çoğaltmaktadır. Ayrıca AMPK-aktive protein kinazın enerji tüketiminin santral düzenlenmesini sağladığı da bildirilmektedir (24,25).

Anksiyete, depresyon, tip 2 diyabet, hiperprolaktinemi gibi hastalıklar ve bu hastalıklarda ve diğer bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da obeziteye neden olduğu bilinmektedir (1).

## Obezite Tedavisi

Obezite tedavisinde amaç, yeterli bir vücut ağırlığı kaybı hedeflenerek, obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite riskini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir (26).

Obez hastalarda, obezitenin gelişmesinde rol alan genetik, hormonal ve nöroendokrin etkenlerin tetkik edilmesi ve doğru enerji dengesinin sağlanması (alınan enerji<harcanan enerji) obezite tedavisinin birinci basamağını oluşturmaktadır (1,22). Obezite tedavisinde vücut ağırlığının altı aylık dönemde %10 azalması, obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli yararlar sağlamaktadır. Obez hastalarda kilo

verilmesi ve kilonun korunması, uzun süreli davranış değişikliği, dengeli ve sağlıklı beslenme ile birlikte fiziksel aktivitenin de artırılmasına bağlıdır. Bu nedenle kronik bir hastalık olan obezite tedavi edilirken, sağlıklı beslenme tedavisi, egzersiz (fiziksel aktivite), davranış tedavisi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi gibi çeşitli tipte tedavi yöntemleri tek başına veya kombine olarak uygulanmaktadır (26,27).

## Sağlıklı Beslenme Tedavisi

Obezitenin sağlıklı beslenme tedavisinde, enerji açığı oluşturarak kas ve yaşamsal organlarda kas kütle kaybı olmadan vücut yağ depolarının azalmasını sağlanması ile birlikte ideal kiloya ulaşmak ve ideal kiloyu korumak amaçlanmaktadır (28). Sağlıklı beslenme tedavisi, kilolu ve obezlerin tedavisinde basit, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenli bir yoldur. Diyet uzmanları tarafından kişilerin enerji ihtiyaçlarına göre kadınlar için ortalama 1000-1200 kkal/gün, erkekler için 1200-1600 kkal/gün enerji veren düşük kalorili diyetler önerilmektedir (22,29).

Öğün atlanması, öğün aralarında yağlı ve karbonhidrat içeriği yüksek besinlerin tüketimi, hızlı ve ayaküstü beslenme alışkanlığı, aşırı alkol alınması ve dondurulmuş hazır gıda tüketimi obezitenin oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir (1). Pozitif enerji dengesinin sağlanması için enerjiyi oluşturan besin öğelerinin oranına dikkat edilerek günlük alınması gereken kalori miktarı belirlenmelidir. Hazır ve endüstrilemiş gıdalardan uzak, doğal ve ev yapımı, doymuş yağ oranı düşük, lif içeriği yüksek, iştah baskılayıcı ve enerji harcanmasını artırıcı gıdalardan oluşan bir beslenme düzeni kilo kontrolüne yardımcı olmaktadır (30).

Her kişiye uygun tek bir diyet programının olmadığı ayrıca beslenme alışkanlıklarının ve besin tüketim durumunun değerlendirilerek kişiye özgü farklılıklar dikkate alınarak kilo kontrolünde günlük beslenme listelerinin oluşturulmasına dikkat edilmesi gerektiği uzmanlar tarafından bildirilmektedir (29,30).

## Egzersiz Tedavisi

Fiziksel aktivite yetersizliği veya sedanter yaşam olarak tanımlanan hareketsizlik, yetişkin ve çocuklarda dünyada bir epidemik şeklinde artan obeziteye neden olarak gösterilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 raporuna göre dünyada 1.9 milyon ölüm, fiziksel aktivite yetersizliğine bağlanmaktadır (2).

Düzenli fiziksel aktivite enerji dengesinin düzenlenmesinde, obezite ile gelişen sağlık sorunlarının ve bu sorunlara bağlı ölümlerin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Obez kişilerin yeni bir fiziksel aktivite rejimine başlamadan önce kardiyopulmoner kontrollerinin yapılarak yaş, kronik hastalıklar ve semptomları birlikte değerlendirilmektedir (31).

Sağlıklı beslenme ile birlikte yapılan düzenli egzersizin, kilo kaybının sağlanmasına, vücut kas kütlelerinin korunmasına, yağ dokusundan kayıpları arttırmasına ve ideal BKİ'nin korunmasına yardımcı olduğu çalışmalarda gösterilmektedir (32-34). Zayıflama programının önemli bir bölümünü oluşturan egzersiz ile kiloda %5 oranında kayıp sağlanabilmektedir. Her gün ortalama en az 30 dakika orta şiddette yapılan egzersiz 840 kJ (200 kkal) enerji tüketimi sağlamaktadır (29). Haftada en az beş gün sıklıkla yapılan egzersizlerin en verimli olduğu ve yağ dokusundan kaybı sağlamak için egzersiz programının en az iki ay süre ile devam etmesi gerektiği bildirilmektedir (35,36).

### Davranış Değişikliği Tedavisi

Fiziksel aktiviteyi artırmakla birlikte sağlıklı beslenme önerilerine uyma zorluğu yaşayan kişilerde uyumu artırmak için davranış tedavilerinden yararlanılması önerilmektedir (1). Vücut ağırlığının kontrolünde davranış değişikliği tedavisi, fazla ağırlık kazanımına neden olan beslenme ve fiziksel aktivite ile ilgili olumsuz davranışları olumlu yönde değiştirmeyi veya azaltmayı, olumlu davranışları ise pekiştirerek yaşam biçimi haline getirmeyi amaçlayan bir tedavi şeklidir (37).

Davranış değişikliği programı kendini izleme, uyarıların kontrolünü sağlama, kendini ödüllendirme tekniği olmak üzere üç bileşeni içermektedir. Bu bileşenler, aşırı yeme isteğini ortadan kaldırma, yenilenlerin miktarını azaltma, düzenli öğün yemeği ve yaşam biçimine ilişkin davranış değişikliği kazandırmayı amaçlamaktadır (37,38).

Davranış tedavisi tek başına orta ve şiddetli obezite tedavisinde yeterli değildir ancak obezite hastalarının yaşam tarzının değiştirilmesini sağladığından tüm zayıflama programlarında kişinin kilo verme isteğini arttırmaktadır (3). Davranış stratejileri 4-12 ay içinde sağlıklı beslenme ve egzersizle sağlanan kilo kaybını %10 kadar arttırmaktadır. Davranış tedavisi sonlandırıldığında hastalar genellikle verilen kilonun 1/3'ünü yeniden almaktadırlar. Bununla birlikte haftada iki kez terapist ile yapılan düzenli iletişimin uzun süreli kilo kontrolüne yardımcı olduğu bildirilmektedir (22,39).

### Farmakolojik Tedavi

Obezitenin farmakolojik tedavisi, hastanın BKİ'nin >27-30 kg/m<sup>2</sup> olması ve obezite ile ilişkili risk etkenleri veya komplikasyonlarından (kalp-damar hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi vb.) en az birinin varlığı ile sağlıklı beslenme ve egzersizi içeren davranış tedavisine yanıt alınamaması durumunda uygulanmaktadır (1,40).

Yemek yeme alışkanlıklarını değiştirmek için piyasaya çıkarılan birçok farklı etki mekanizmasına sahip antiobezite ilacı yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanılamamıştır (23). Psikiyatrik hastalıkların tedavisi

için geliştirilen ve obezite tedavisinde hızlı kilo verilmesini sağlayan amfetamin ve türevi ilaçların bağımlılık, miyokart enfarktüsü ve inme gibi yan etkileri olduğundan piyasadan çekilmiştir (41). Oral yoldan kullanılan ve obezite tedavisinde kısa süreli kullanılan fenfluramin ve fentermin 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyak valvülopatiye neden olduğunun gözlenmesi sonucu kullanımdan kaldırılmıştır. Obezite tedavisi için kullanılan tiroid hormonu; hipertiroidizme, dinitrofenol; katarakt ve nöropatiye, aminoreks; primer pulmoner hipertansiyona yol açtığından belirlenmesinin ardından bu ilaçların klinikte kullanımdan çekilmesine neden olmuştur (23,41).

Obezitenin ilaçla tedavisi önemli bir sağlık konusudur. İdeal bir antiobezite ilacı (22,42):

- Dozla ilişkili kilo kaybı yapmalı
- Ulaşılan hedef kilonun sürekliliği sağlamalı
- Kronik olarak kullanıldığında güvenilir olmalı
- Tolerans gelişmemeli ve
- Kötüye kullanım ya da bağımlılık yapmamalıdır.

Obezite kronik ve yineleyen bir durum olduğu için, ilaç tedavisi sürekli kullanım hedefiyle başlatılmalıdır. Bu amaçla ilaç sanayide uzun süreli tedavide yan etkileri en aza indirilmiş ve kilo vermede başarı sağlayan orlistat, sibutramin ve rimonabant tedaviye girmiştir (43).

Farmakolojik tedavinin başarılı olabilmesi için obezite tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlikleri ve yan etkileri hekim ve eczacı tarafından iyi bilinmelidir. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların istenmeyen yan etkilere sahip olmaları, etkilerinin sınırlı olması ve hastanın ilacı bıraktığında tekrar kilo alması ilaçların piyasada uzun süreli kullanımlarını kısıtlamaktadır (23,27). Tedavide kullanılan antiobezite ilaçları diyet ve egzersize göre daha fazla yan etkiye sahip olduklarından bu tedaviye fayda/zarar oranı göz önünde bulundurulacak başlanmalıdır (44).

Obezitenin farmakolojik tedavisinde hedefler aşağıdaki gibi sıralanabilir: (42-44)

1. Obezite tedavisinde ilacın başarısı, kilo kaybı derecesi ve eşlik eden risk etkenlerindeki azalmayla ölçülmektedir. İlaç tedavisinin ilk ayında 2 kg kilo kaybı, 3-6 ay içinde başlangıç vücut ağırlığının %5'inden fazlasının verilmesi ve bu kiloda kalınması tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir. Aksi halde ilaç tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

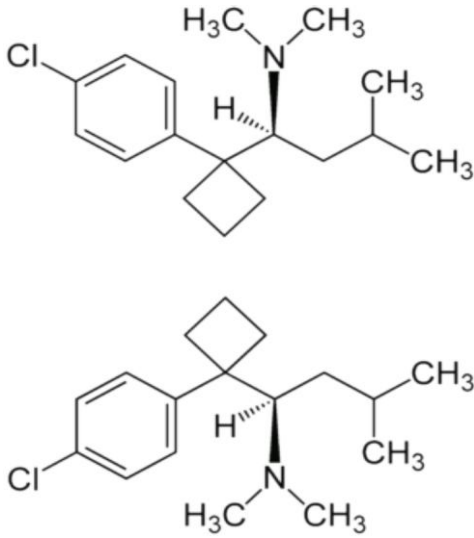
2. Farmakolojik tedaviye devam süresi, seçilen ilaçla yapılan çalışmaların süresi göz önünde bulundurulacak belirlenmelidir (örneğin; orlistat için dört yıl, sibutramin için iki yıllık çalışmalar mevcuttur). Daha uzun süreli tedaviler için hastanın bilgilendirilmesi gerekmektedir.

3. İlaç tedavisi kür sağlamaz. Maksimum terapötik etki sağlandığı zaman kilo kaybı durmakta ve ilaç kesildiğinde tekrar kilo alınmaktadır.

#### *Sibutramin*

Sibutramin (Şekil 1), sinir uçlarında norepinefrin,

serotonin ve daha az oranda da dopaminin geri alım• inhibitörü olarak etki göstererek sinaps boşluğunda bu nörotransmitterlerin artışını sağlayan bir antiobezite ilacıdır (45). Sibutramin sinapslardaki serotonin düzeyini, serotonin uyarıcı ajanlardan daha az oranda yükseltir. Bu nedenle serotonin uyarıcı ilaç kullanan hastalarda görülebilen pulmoner hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı gibi yan etkiler sibutramin kullanan hastalarda görülmemektedir. Sibutraminin öteki semptomimetikler gibi plazma yarılanma ömrü kısadır fakat sibutramin karaciğerde etkili metabolitlerine

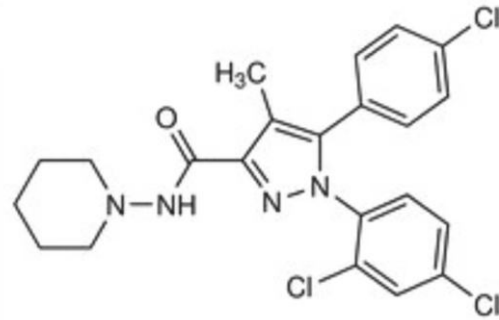


(RS)-1-[1-(4-klorofenil)siklobutil]-N,N-dimetilizopentilamin

Şekil 1. Sibutraminin kimyasal yapısı

dönüştüğünden günde bir kez kullanılmaktadır. Sibutramin, yemek yemeye başlarken doyumluk hissini arttırarak etki gösterdiği öne sürülmektedir (46).

Obez hastaların tedavisinde başlangıçta 10 mg önerilen sibutramin dozu, hastanın ilaca verdiği yanıtı göre hekim tarafından titre edilmektedir. İlacın dozu arttıkça kilo kaybı da artmaktadır, maksimum doz olarak 15 mg önerilmektedir (43). Altı ay boyunca sibutramin tedavisi alıp %5 ve üzerinde kilo kaybı olanların, izleyen 18 ay boyunca sibutramin ve plaseboya randomize edildiği bir çalışmada, sibutramin alan grupta hastalar



5-(4-klorofenil)-1-(2,4-diklorofenil)-4-metil-N-piperidinopirazol-3-karbamit

Şekil 2. Rimonabantın kimyasal yapısı

kilo vermeyi sürdürürken veya en azından kilo almazken, plasebo grubundaki hastaların kilo aldıkları bildirilmektedir (47).

Sibutraminin yan etkileri asteni, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk, ağız kuruması, rinit ve konstipasyondur. Ayrıca noradrenerjik reseptörler bağlanarak göstermiş olduğu etkisinden dolayı kalp atım hızını ve kan basıncını yükseltmektedir. Kontrolsüz veya kötü kontrollü hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, inme öyküsü, şiddetli karaciğer ve böbrek hastalığı, gebelik ve laktasyon, periferik arteriyel hastalığı olanlarda, seçici serotonin geri alım inhibitörü veya monoamin oksidaz inhibitörü kullananlarda ilaç kontrendikedir (43).

Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından Türk Eczacıları Birliği'ne gönderilen 22 Ocak 2010 tarih ve B.100.0.İEG.0.11. 00.11 sayılı yazı ile sibutramin içeren ilaçların "kardiyovasküler sistemle ilişkili hastalığı olanlarda risk oluşturduğu" gerekçesiyle

Avrupa İlaç Değerlendirme Kurumu (European Medicines Evaluation Agency; EMEA) tarafından ruhsatlarının askıya alınması ve Avrupa Birliği üye ülkelerinde piyasadan toplatılması nedeniyle ülkemizde ruhsatlı ilaçlara 2. sınıf B düzeyinde (eczane, ecza deposu, hastane, v.b.) geri çekme işlemi uygulanmıştır (43,48).

#### Rimonabant

Rimonabant (Şekil 2) iştah, enerji, glukoz ve lipid metabolizmasının merkezi ve periferik düzeyde düzenlenmesinde rol oynayan endokannabinoid sistemin, kannaboit reseptör 1 (CB1R) düzeyindeki özgül blokajı yaparak kilo kaybı sağlamaktadır (49).

Oral yoldan kullanılan rimonabant hızla emilmektedir. Emilim hızı doza bağımlıdır. Ağızdan 20 mg dozda kullanılan rimonabant iki saatte doruk plazma derişimine ulaşır. Periferde CB1R esas olarak gastrointestinal kanal, adipoz doku, karaciğer, kas

dokusu ve pankreasta bulunur. Rimonabant etkisiz metabolitlerine dönüşerek safra yoluyla elimine edilir (48).

İlacın yan etkileri bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, sersemlik, anksiyete ve ruhsal durum değişiklikleridir. Depresyonu olan hastalar faz çalışmalarında dışlandığı için depresif hastalarda veya antidepresan kullananlarda etkileri bilinmemektedir (43).

Depresyon, epilepsi ve intihara eğilimi artırıcı etkisi olduğu düşünüldüğü için Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite tedavisi veya sigarayı bıraktıracı etkisi için onay alamamıştır (48).

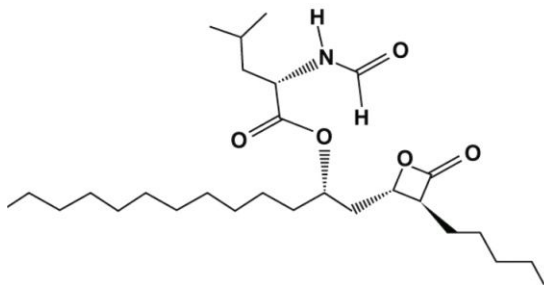
Rimonabant, EMEA tarafından 19 Temmuz 2006'da tüm Avrupa Birliği ülkelerinde tip 2 diyabet veya dislipidemi gibi risk etkenleri olan obez veya aşırı kilolu hastaların tedavisinde diyet ve egzersize yardımcı olarak kullanılmak üzere onaylanmıştır. Avrupa Birliği Komisyonu, 13 Kasım 2008'de rimonabantın ruhsatını Avrupa Birliği'nde pazarlanmakta olduğu tüm ülkelerde askıya almış ve 16 Ocak 2009 tarihinde geri çekmiştir (43,48).

#### Orlistat

Antiobezite ilacı olarak kullanılan orlistat (Şekil 3), Streptomyces toxytrici'ni tarafından üretilen doğal bir lipaz inhibitörü olan lipstatinin hidrojenize edilmiş türevidir. Orlistat, gastrik ve pankreatik lipazların serin kalıntılarına kovalan bağla bağlanarak geri dönüşümsüz bir kompleks yaparak trigliserit hidrolizini azaltması sonucunda yağ içeren bir diyetle %30 oranında fekal yağ atılımını artırmaktadır (50).

Orlistatın farmakolojik etkisi doza bağımlı olup, optimal terapötik doz 180-360 mg/gün olarak önerilmektedir. İlacın 120 mg'lık kapsülleri günde üç kez yemeklerden beş dakika önce veya yemekle birlikte alınmaktadır. Öğün atlanması durumunda orlistat alınması gerekmemektedir (43).

İlacın etki süresi doza, alım süresine ve lipaz salgılanmasına bağlıdır. Orlistat gastrointestinal sistemden minimal olarak emilir ve atılımı çoğunlukla feçesle olmaktadır (43,48).



(3S,4S)-3-hekzil-4-((2S)-2-hidroksitridesil)-2-oksetanon N-formil-L-lösin esteri

Şekil 3. Orlistatın kimyasal yapısı

Yağlı lekelenme, gazla birlikte sızıntı, ani dışkılama gereksinimi, gevşek veya sulu dışkı, yağlı dışkı, defekasyon sıklığında artış ve dışkı kaçırma gibi gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler görülmektedir. Bu yan etkiler diyetteki yağ oranı miktarı fazlaştıkça artmaktadır. Bazı hastalarda karın ağrısı, şişkinlik, rektumda ağrı, dış ve dış eti rahatsızlıkları, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, menstrüel düzensizlik, anksiyete ve yorgunluk görüldüğü bildirilmektedir (43,50). Yağda çözünen vitaminlerin (vitamin A, D, E ve K) emilimi bozulduğundan vitamin ilavesi önerilmektedir (48). Malabsorpsiyon, kolestaz ve hipersensitivitesi olanlarda, gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir (43).

#### Cerrahi Tedavi

Günümüzde obezitede kullanılan cerrahi tedavi yöntemleri güvenilir ve etkin olmakla birlikte, öteki tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen, BKİ>40 kg/m<sup>2</sup> veya BKİ'i 35-40 kg/m<sup>2</sup> arasında olan ve obezite ile ilişkili hastalıklar için yüksek risk taşıyan hastalara uygulanmaktadır (3). Obezite cerrahisi uygulanan hastalarda esas amaç hem hastaların kilo vermesini sağlamak hem de hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite cerrahisinde, hastaların aldıkları gıdaların azaltılması için girişimler uygulanmaktadır. Bunun için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. İntestinal bypass, parsiyel biliopankreatik bypass, gastroplastik, ayarlanabilir silikon mide bandı takılması, laparoskopik gastrik bant uygulaması ve gastrik balon uygulaması obezite cerrahisinde uygulanan yöntemlerdir (40). Bu yöntemler ile midede oluşturulan 30-60 ml kapasitesindeki bir bölüm ile gastrointestinal sistemin sürekliliği sağlanmakta ve erken doyma hissi nedeniyle gıda alımı kısıtlanmış olmaktadır. Uygulanan cerrahi yöntemler sayesinde morbid obez hastaların kilo vermesine ve obezitenin eşlik ettiği hastalıkların azaltılmasında oldukça etkili oldukları bildirilmektedir (51). Cerrahi prosedürler ile bir yılda BKİ'de 16.4 kg/m<sup>2</sup> azalma ve 1.5-2 yılda %35 kilo kaybı sağlanabilmektedir (52).

Sonuç olarak ülkemizde ve dünyada artan bir prevalansa sahip olan, neden olduğu metabolik, endokrin ve bazı organlardaki yapısal sorunlar nedeniyle, halk sağlığı açısından önemli bir sorun olarak karşımıza çıkan obezite önlenemez bir hastalıktır. Türkiye'de obezite insidansının düşürülmesi, gelecek kuşakların daha sağlıklı yaşam şansına sahip olması ve aynı zamanda ülke ekonomisini olumsuz etkileyen bu durumun ortadan kaldırılması için halkın sağlıklı beslenme ve hareketli yaşam hakkında bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Antiobezite ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında obeziteye neden olan yolların keşfedilmesi ile yan etkileri az ve etkinliği yüksek moleküllerin geliştirilmesi ilerde obezite tedavisi için daha etkin ilaçların sentezlenmesi sağlanabilir.

**Kaynaklar**

1. Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2013-2017), T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı, 2013, Ankara. Erişim adresi : <http://webtasarim.thsk.saglik.gov.tr/thskweb/Document/bilgi/Turkiye-Saglikli-Beslenme-ve-Hareketli-Hayat-Programi.pdf-13775948140.pdf> Erişim tarihi: 10.07.2013
2. World Health Organization, Unhealthy Diets and Physical Inactivity, Fact Sheet June 2009. Erişim adresi: [http://www.who.int/nmh/publications/fact\\_sheet\\_diet\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/fact_sheet_diet_en.pdf). Erişim Tarihi: 22.07.2013
3. Tam AA, Çakır B. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Ankara Medical Journal* 2012;12(1):37-41.
4. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet, March 2013. Erişim adresi: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>Erişim tarihi: 22.07.2013
5. Weiss R, Bremer AA, Lusting RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann NY Acad Sci* 2013;1281(1):123-40.
6. World Health Statistics 2012 Report Erişim adresi: [Http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_status/Tics/EN\\_WHS2012\\_Full.pdf](Http://www.who.int/gho/publications/world_health_status/Tics/EN_WHS2012_Full.pdf) Erişim tarihi: 22.07.2013
7. Bağrıaçık N, Onat H, İlhan B, Tarakçı T, Oşar Z, Özyazar M, Hatemi HH, Yıldız G. Obesity profile in Turkey. *International of Journal Diabetes Metabolism* 2009;17(1): 5-8.
8. World Health Organisation, Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity. Erişim adresi: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/Childhood\\_obesity\\_Tool.pdf](http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/Childhood_obesity_Tool.pdf) Erişim tarihi: 22.07.2013
9. The Ministry of Health of Turkey, Health Statistics Year Book, Ankara 2012. Erişim adresi: [http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/health\\_statistics\\_yearbook\\_2011.Pdf](http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/health_statistics_yearbook_2011.Pdf) Erişim tarihi: 10.07.2013
10. Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending Attributable to Obesity: Payer and Service specific estimates. *Health Aff* 2009;28(15):822-31.
11. Popkin BM, Kim S, Rusev ER, Du S, Zizza C. Measuring The full economic cost of diet, physical activity and obesity-related chronic diseases. *Obesity Rev* 2006;7(3): 271-93.
12. Matson KL, Fallon RM. Treatment of obesity in children and adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(1):45-57.
13. Ahuja B, Klassen AF, Satz R, Malhotra N, Tsangaris E, Ventresca M, Fayed N. A review of patients-reported outcomes for children and adolescents with obesity. *Qual Life Res* 2013;22(6): 1136-47.
14. Akman M, Budak Ş, Kendir M. Genel dahiliye polikliniğine başvuran hastalarda obezite sıklığı ve ilişkili sağlık problemleri. *Marmara Medical Journal* 2004;17(3):113-20.
15. Erden S. Poliklinik hastalarında obezite sıklığı ve klinik özellikleri. *Istanbul Tıp Fak Mecmuası* 2001;64(4):249-54.
16. World Health Organization, New data highlight increases in hypertension, diabetes incidence, Fact Sheet June 2012. Erişim adresi: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/world\\_health\\_statistics\\_20120516/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/world_health_statistics_20120516/en/) Erişim tarihi: 22.07.2013
17. Lubrano C, Genovesi G, Specchia P, Costantini D, Mariani S, Petrangeli E, Lenzi A, Gnassi L. Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases? *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:640673.
18. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi* 2006;13(4):138-42.
19. Öztora S. İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dr. Sami Hatipoğlu Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
20. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. *Ann NY Acad Sci* 2013;1281:178-90.
21. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30(2):113-18.
22. Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2009. Erişim adresi: <http://www.turkendokrin.org/files/pdf/obezite.pdf> Erişim tarihi: 22.07.2013
23. Adan RAH, Vanderschuren LJM, laFleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(4):208-17.
24. Kim MS, Par JY, Namkoong C, Jang PG, Ryu JW, Song HS, Yun JY, Namgoong S, Ha J, Park IS, Lee IK, Viollet B, Youn JH. Anti-obesity effects of  $\alpha$ -lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2004;10(7):727-33.
25. Hardie GD, Hawley SA, Scott JW. AMP-activated protein kinase-development of the energy sensor concept. *J Physiol* 2006;574(1):7-15.
26. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WCS, Jung RT, Campbell MK, Grant AM. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implication for health improvement. Health Technol Assess (Electronic Book) 2004;8(21):1-182. Erişim adresi: [http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0014/65003/FullReport-hta8210.pdf](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0014/65003/FullReport-hta8210.pdf) Erişim tarihi: 22.07.2013

27. Bayraktar A. Obezite tedavisinde eczacının rolü ve katkısı. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi* 2010;23-24:106-10.
28. Greenway FL, Smith SR. The future of obesity research. *Nutrition* 2000;16(10):976-82.
29. Akbulut G. Erişkinlerde şişmanlığın diyet tedavisindeki güncel yaklaşımlar ve fiziksel aktivitenin önemi. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi* 2010;23-24:86-90.
30. Mercanlğıl SM. Kaybedilen ağırlığın korunması. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2003;7(2):39-43.
31. Baltacı G. Obezite ve egzersiz. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Dairesi Başkanlığı Yayın No 730, 2. Baskı, Ankara, 2012:1-20.
32. Kokino S, Özdemir F, Zateri C. Obezite ve fiziksel tıp yöntemleri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;23(1):47-54.
33. Tremblay A, Almeras N, Boer J, Kranenbarg EK, Despres JP. Diet composition and postexercise balance. *Am J Clin Nutr* 1994;59(5):975-9.
34. Kempen KPG, Saris WHM, Westertep KR. Energy balance during an 8-wk energy-restricted diet with and without exercise in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995;62(4):722-9.
35. Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA, Johnstone AM, King N, Horgan G, Blundell JE. The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living women. *Int J Obes* 2002;26(6):866-9.
36. Yetkin İ, Çimen AR. Obezite tedavisinde diyet ve egzersiz. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi* 2010;23-24:1-7.
37. Adachi Y. Behavior therapy for obesity. *Japon Medical Association Journal* 2005;48(11):539-44.
38. Foster GD, Makris AP, Bailer BA. Behavioral treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):230S-235S.
39. Latner JD, Wilson GT, Stunkard AJ, Jackson ML. Self-help And long-term behavior therapy for obesity. *Behav Res Ther* 2002;40(7):805-12.
40. Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in Adults: an applied evidence-based review. *Journal of The American Board of Family Medicine* 2004;17(5):359-69.
41. Bray GA. Amphetamine: The Janus of treatment for obesity. *Obes Res* 1994;2(3):282-5.
42. Hainer V, Hainerová IA. Do we need anti-obesity drugs. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(2):8-20.
43. Üstünes L. RxMedia Pharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2013.
44. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346(8):591-602.
45. Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JPH. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech* 2012;5(5):621-6.
46. Connoley IP, Liu YL, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ. Thermogenic effects of sibutramin and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999;126(6):1487-95.
47. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB. Sibutramin produced dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7(2):189-98.
48. Jordan MA. Interaction with drug and dietary supplements used for weight loss. El-Shemy HA. Ed: Drug Discovery, 1<sup>st</sup> Ed. Croatia:In Tech, 2013:107-55.
49. Kirilly E, Gonda X, Bagdy G. CB<sub>1</sub> receptor antagonist: new discoveries leading to new perspectives. *Acta Physiol* 2012;205(1):41-60.
50. Tanakol R. Obezite tedavisinde orlistat. *Turkish Journal of Endocrinology Metabolism* 2003;7(2):87-97.
51. Yorgancı K, Tırnaksız MB. Morbid obezitenin cerrahi tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38(4):218-22.
52. Çoşkun H, Bostancı Ö, Dilege E, Demir U, Yüksel E, Mihmanlı M. Morbid obezite tedavisinde gastrik bypass uygulamasının erken postoperatif dönem sonuçları. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2006;22(2):59-62.