

Dr. Ecz. Aygin BAYRAKTAR

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

aygin@hacettepe.edu.tr



1977 yılında İstanbul'da doğdu. 1997 yılında Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 1998-2003 yılları arasında Strathclyde Üniversitesi'nde Klinik Eczacılık & Farmasötik Bakım alanında doktorasını tamamladı. Çalışma alanları; klinik eczacılık ve farmasötik bakım uygulamaları, artrit ve romatizmal hastalıklar, ağrı ve tedavisi konuları üzerinedir. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Klinik Eczacılık alanında görev yapmaktadır.

Obezite Tedavisinde Eczacının Rolü ve Katkısı

Obezite, sadece aşırı kilo artışı değil, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan ve tüm dünyada gözlenme sıklığı gün geçtikçe artan bir sağlık sorunudur.¹ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2006 verilerine göre; dünyada 400 milyon üzerinde 'obez' ve 1,6 milyar 'aşırı kilolu' bireyin bulunduğu, 2015 yılında bu oranın 700 milyon 'obez' ve 2,3 milyar 'aşırı kilolu' bireylere ulaşacağı düşünülmektedir.² Obezite gözlenme sıklığı son yıllarda çocuk ve adolesanlarda da artış göstermektedir; 2005 yılı itibarıyla, 5 yaşın altındaki 20 milyon çocuk 'aşırı kilolu' olarak bildirilmiştir. TEKHARF, TURDEP, TOHTA ve TOAD* çalışmalarının sonuçlarına göre ise Türkiye'de toplumun yaklaşık olarak %19-32'si 'obez', %24-35'i ise 'aşırı kilolu' olarak belirtilmektedir; obezite gözlenme oranı kadınlarda %25-43 iken, erkeklerde ise %13-21 olarak bulunmuştur. Dünyadaki verilere benzer şekilde, Türkiye'de de çocuklarda obezite görülme sıklığının son 20 yılda %7'den %16'ya çıktığı bildirilmiştir.³

Obezite ile birlikte, kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, dislipidemi), diyabet, kas-iskelet sistemi hastalıkları (özellikle osteoartrit) ve bazı kanserlerin (endometriyal, göğüs ve kolon kanserleri gibi) gelişiminde artış gözlenmektedir.^{4,5}

* **TEKHARF** : Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri.
TURDEP : Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması.
TOHTA : Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
TOAD : Türkiye Obezite Araştırma Derneği.

Genel tanıma göre obezite, bedenin yağ kitle-sinin yağsız kitleye oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkmasıdır ki bu durum, beden kit-le indeksi (BKİ) hesaplanarak değerlendirilir. Be-den kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg cinsinden), boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bö-lünmesi ile bulunan değerdir ve bu değer 30 ve üzerinde olması 'obezite'; ≥ 40 olması ise 'modbid obez' olarak değerlendirilir.⁶ Ancak sadece beden kitle indeksi değerinin belirlenmesi, vücut yağ da-ğılımı hakkında bilgi vermez, sağlık riski açısından adipoz dokunun dağılımı da önemlidir. Adipoz dokunun özellikle karın bölgesi ve bel çevresinde aşırı yoğunlaşması, obezite ile ilişkili olan diğer hastalıkların (tip II diyabet, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar) gelişme-si için daha fazla risk oluşturur. Bu nedenle bire-yin obezite açısından değerlendirilmesinde diğer parametrelerin de (kan basıncı, açlık ve tokluk kan şekeri, lipid düzeyleri, bel çevresi ölçümü, deri kıvrım kalınlığı, bel çevresi: kalça çevresi oranı, boyun çevresi ölçümü gibi) göz önünde bulundurulması gereklidir (**Tablo 1**).

Obez hastalarda tedaviye başlamadan önce, obezitenin gelişmesinde rol alan genetik, hormo-nal ve nöro-endokrin faktörlerin gözden geçirilme-si ve temelde doğru enerji dengesinin sağlanması (*alınan enerji < harcanan enerji*) ilk düşünülmesi gereken tedavi yaklaşımıdır. Bu yaklaşımlar doğ-rultusunda obezite tedavisine eczacının katkısı üç başlıkta toplanabilir;

- i. toplumu hedefleyerek sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve egzersizin öneminin vurgulanma-sı ile, doğru enerji dengesinin sağlanarak obezite gelişiminin önlenmesi (*birincil koruma*),
- ii. obez olup, henüz komplikasyon geliştirmemiş kişilerin hedeflenmesi ve yönlendirilmesi (*ikincil koruma*),
- iii. obez olup, diğer kronik rahatsızlıklara da sa-hip olan kişilerin hedeflenmesi ile, bireysel-leştirilmiş sağlık hizmetinin sunulması.

Genel olarak topluma yönelik sağlıklı beslenme alışkanlıkları, düzenli ve dengeli beslenme ile egzersizin önemini vurgulayan broşürlerin ve bil-gilerin sağlanması, birincil bakım hizmeti sunan sağlık personeli olarak eczacıların rol alabileceği uygun bir alandır. Obezitenin nedenleri ve sağlık riskleri ile birlikte BKİ ve bel çevresi ölçümleri hakkında danışmanlık hizmeti sunulması, kişilerin sağlıklı yaşam konusunda bilinçlenmesi ve moti-vasyonlarının artırılması sağlanabilir.

Obez olan bireylerde ise, obeziteye bağlı geli-şen hastalık riskleri açısından bilgi verilerek, has-tanın en kısa zamanda bir endokrin uzmanına ve diyetisyene yönlendirilmesi, eczacının tedavide birinci basamaktaki görevidir. Hekim kontrolünde olmak suretiyle, düzenli olarak kilo kontrolü, bel çevresi ve kan basıncı ölçümlerinin yapılması; li-pid düzeylerinin ve kan şekeri ölçümlerinin de-ğerlendirilerek hastaya kilo verme ve/veya kilo kont-rolü ve buna yönelik diyetler, besin destekleyicileri konusunda doğru bilginin aktarılması eczacının sorumluluğunda olmalıdır.⁷

Tablo 1. Sağlık risklerinin değerlendirmesinde kullanılan ölçümler

	bel çevresi ölçümü		bel çevresi: kalça çevresi oranı	deri kıvrım kalınlığı	boyun çevresi ölçümü
	artan risk	yüksek risk			
Kadın	≥ 80 cm	≥ 88 cm	>0.8	$> \%24$	>43 cm
Erkek	≥ 94 cm	≥ 102 cm	>1.0	$> \%20$	

*obstruktif uyku apnesi için risk faktörü olarak değerlendirilir.

Eczacıların obezite tedavisi ve kilo verdirci ürünler konusundaki danışmanlık hizmeti de önemlidir. Kilo verilmesi konusunda ticari kaygı güden ve kısıtlı kalori içeren diyetler ve diğer kilo verdirdiği öne sürülen ürünlerin, etkinlik ve güvenilirlikleri konusunda doğru bilginin eczacı tarafından hastaya aktarılması sağlanmalıdır. Özellikle vurgulanması gereken husus ise; ideal kiloya ulaşmanın her zaman mümkün olmayabileceği, ancak uzun vadede (genellikle 6 ay) varolan kilonun yaklaşık %10'unun verilmesinin sağlıklı ve istikrarlı bir kilo kontrolü sağlayacağıdır.^{8,9}

Piyasada bulunmakta olan ve kilo verdirdiği ileri sürülen ürünlerin çoğu, iştahı baskılayarak veya tokluk hissi yaratarak; besinlerin absorpsiyonu azaltarak; yağ oksidasyonunu sağlayarak (L-karnitin ve konjuge linoleik asit- CLA) veya metabolik hızı arttırarak kilo vermeye yardımcı olurlar.¹⁰ Ancak unutulmaması gereken bir konu da, bu ürünlerin etkinliklerini kanıtlayan klinik çalışmaların heterojen olduğu ve çalışma sonuçları açısından karşılaştırma yapmaya olanak sağlamadığı, küçük çaplı çalışmalar olması ve sonuçların genellikle klinik veya istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmaması, uzun dönem etkinlik / güvenlik profillerinin tam olarak belirlenememesi sebebiyle dikkatli kullanılması gerektiğidir. Bu amaçla kullanılan ürünlerden biri de konjuge linoleik asittir.^{11,12} CLA, insülin direncini arttırmaması, özellikle trans-10 cis-12 izomeri ile karaciğer enzimlerinde yükselmeye sebep olması sebebiyle obez hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.^{13,14,15} Diğer bir ürün olan L-karnitin ise, yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde angina semptomlarını iyileştirdiği, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda nabız, nefes darlığı ve ödemi azaltarak yararlı etkileri olduğu, total kolesterol ve trigliserid düzeyini belirgin olarak azaltırken HDL düzeyini arttırdığı, hastalarda egzersiz performansını iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak kilo verdirci etkisine bakıldığında, plasebo kont-

rollü çalışmalarda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bunun yanında yüksek doz kullanımı ile bulantı, kusma, ishal ve myasteni gibi yan etkiler gözlenmiştir. Son günlerde oldukça popüler hale gelen krom ise, insülinin etkisini arttırarak, böylece karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkiler. Günlük alınması gereken krom miktarı 50-200mikrogram olarak tavsiye edilmektedir. Ancak obezite tedavisinde 6-14 hafta süre ile kullanımında 1.1-1.2kg kilo kaybı sağladığı bulunmuştur; yapılan farklı çalışmalarda ise 50-500mikrogram/gün gibi farklı dozlarda kullanılmış olması, bu ürünün kilo vermeye yardımcı olarak kullanılmasındaki etkinliğini tartışılır hale getirmiştir. Son zamanlarda belirtilen vaka raporları ile 6 hafta-5 ay süre ile 600-2400 mikrogram/gün dozda trivalan krom kullanımı ile böbrek yetmezliği gelişebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle uzun dönem kullanımlarında hastaların böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte uygulanan ilaç tedavilerinin etkinlikleri kanıtlanmıştır.^{16,17} Ancak Avrupa İlaç Ajansı (EMA), 21 Ocak 2010'da 'Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial (SCOUT)' isimli çalışmayı¹⁸ gerekçe göstererek, sibutraminin plaseboyla karşılaştırdığında ciddi, ölümcül olmayan kardiyovasküler etkilere (inme ve kalp krizi gibi) daha sık neden olduğunun gösterilmesi sonucu sibutraminin risklerinin yararlarından daha ağır bastığına kanaat getirerek, bu etken maddeyi içeren ilaçların ruhsatlarını askıya aldı. Hemen arkasından T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü de ülkemizde satılmakta olan ve sibutramin ihtiva eden ürünlerin satışını durdurdu. Türkiye'de şu an obezite tedavisi için ruhsat almış ve kullanılmakta olan tek ilaç orlistattır. Bu nedenle, eczacıların tedavi yaklaşımları, yeni ilaçlar ve ürünler hakkında bilgileri takip ederek, hastalarına doğru ve güncel bilgileri aktarması gerekmektedir.

Orlistat tedavisine başlayabilmek için hastaların BKİ >30 veya BKİ >27 olup, obezite ile ilişkili en az bir metabolik veya kardiyovasküler hastalığının olması (dislipidemi, diyabet, hipertansiyon gibi) gerekmele birlikte; son 1 ay içinde diyet ve egzersiz ile 2.5kg vermiş olması gerekmektedir. Üç ay süren tedavide başlangıç kilosundan %5 veya 6 aylık tedavide kümülatif olarak %10'luk kilo kaybı gözleniyorsa tedaviye devam edilebilir (maksimum 2 yıl); aksi halde tedavinin devam ettirilmesi akılcı bir yaklaşım olmayacaktır.

Orlistat, pankreatik ve gastrik lipaz inhibitörüdür; besinlerle alınan enerji bakımından yoğun yağların gastrointestinal kanaldan emilimini azaltarak etki gösterir. Yapılan klinik çalışmalarda bir yıl süren tedavi ile hastaların başlangıçtaki kilolarından %10 civarında bir kayıp sağlandığı, 2 yıl süren tedavi ile de bu kilo kayıplarının korunduğu belirtilmektedir (tüm klinik çalışmalarda hastalara ilaç tedavisi yanında kısıtlı diyet de uygulanmıştır). İlaç tedavisinin etkili olabilmesi için, kişinin beslenme alışkanlıklarına dikkat ederek fiziksel aktivitesini mümkün olduğunca arttırması istenmektedir. Orlistat ile 4 yıllık tedavi sonucunda,¹⁹ hastalar başlangıçtaki kilolarının yaklaşık

olarak %7'sini kaybetmiş ve tip II diyabet gelişme insidansında %37 kadar bir azalma sağlanmıştı.

Eczacının ilaç tedavisinde, hastaya danışmanlık hizmeti sunumu ve ilaç etkileşimlerinin saptanması ve çözüm yolunun önerilmesine yönelik yaklaşımları önem taşımaktadır (**Tablo 2**). Hastaya, orlistat kapsüllerinin günde 3 kez yemeklerden hemen önce veya 1 saat sonrasına kadar alınabileceği, eğer öğün atlanırsa, o dozun da atlanabileceği söylenmelidir. Bazı hastaların, orlistatı yemeklerle birlikte almaktan kaçındığı ancak daha az yağlı yiyecekler yedikleri zaman kapsülü kullandıkları bildirilmiştir; bu uygulamanın yanlış olduğu hastaya anlatılmalıdır. Orlistat tedavisi ile gözlenen en yaygın yan etkiler, karın ağrısı ve krampları, bulantı, şişkinlik hissi, yağlı dışkılama ve dışkılamada aciliyet olarak sayılabilir. Amerikan Besin ve İlaç İdaresi (FDA) 'nin Ekim 2009 tarihli uyarısı doğrultusunda hastalar tedavi süresince hepatotoksisite açısından da izlenmelidir. Malabsorbsiyonu veya kronik gastrointestinal hastalığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Obezite tedavisinde multidisipliner yaklaşım ile belirgin kilo kayıpları sağlandığı gösterilmiştir;²⁰ dolayısıyla eczacı, hastanın yaşam tarzı

Tablo 2. Orlistat-ilaç etkileşimleri

Etkilenen ilaç	Mekanizma	Öneriler
A, D, E, K vitaminleri	Uzun süreli tedavide riskli hastalarda absorpsiyonları azalır; vitamin eksikliği gözlenebilir.	Multivitamin takviyesi gerekebilir. Tedavi süresince ek multivitamin kullanılacak ise, orlistat dozundan en az 2 saat sonra alınması gerektiği belirtilmelidir.
Varfarin	Vitamin K absorpsiyonu azalabileceği için, varfarinin antikoagülan etkisini arttırabilir.	Üretici firma INR değerinin varfarin kullanan hastalarda izlemine önermektedir.
Levotiroksin (L-tiroksin)	Levotiroksin absorpsiyonunu azaltarak etkisini azaltabilir ve hipotiroidizm riski söz konusu olabilir.	İki ilaç arasında en az 4 saat süre bırakılmalı ve düzenli olarak tiroid fonksiyon testlerinin izlemi yapılmalıdır.
Amiodaron	Absorpsiyonunu azaltabilir ve böylelikle etkinliğinin azalmasına neden olabilir.	Hastanın tedaviye olan cevabı yakından izlenmelidir.
Siklosporin	Absorpsiyonunu azaltabilir ve böylelikle etkinliğinin azalmasına neden olabilir.	Hastanın tedaviye olan cevabı yakından izlenmelidir.

değişikliklerini (egzersiz, dengeli beslenme vb) sürdürmesine yardımcı olarak, ilaç tedavisine olan uyuncunu arttırarak, kilo verilmesine yönelik ürünler hakkında danışmanlık hizmeti sağlayarak ve kan basıncı, lipid düzeyleri ve diğer metabolik / endokrin bulgular hakkında hastaya bilgi vererek olası komplikasyonları önleyip hastanın yaşam kalitesinin arttırılmasına yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-96.
2. Dünya Sağlık Örgütü web sitesi: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
3. Türkiye Obezite (şişmanlık) ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014), T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Yayın No:773, 2010, Ankara.
4. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9:88.
5. Ali O. Get to grips with obesity- incidence and associated risks. *Pharm J*. 2002; 268:616-18.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
7. Ali O. Get to grips with obesity- nondrug strategies. *Pharm J*. 2002; 268:652-54.
8. Noël PH, Pugh JA. Management of overweight and obese adults. *BMJ* 2002; 325; 757-761.
9. Ali O. Get to grips with obesity- how pharmacist can contribute to obesity management. *Pharm J*. 2002; 268:720-22.
10. Dwyer JT, Allison DB, Coates PM. Dietary Supplements in Weight Reduction. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105:80-86.
11. Rainer L, Heiss CJ. Conjugated linoleic acid: health implications and effects on body composition. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104:963-968.
12. Li JJ. *Mol. Nutr. Food Res*. 2008; 52 (6):631-45.
13. Ramos R, Mascarenhas J, Duarte P, Vicente C, Casteleiro C. Conjugated linoleic acid-induced toxic hepatitis: First case report. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1141-43.
14. Silveira MB, Carraro R, Monereo S, Tebar J. Conjugated linoleic acid and obesity. *Public Health Nutrition* 2007; 10:1181-86.
15. Whigham LD, Watras AC, Schoeller DA. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in human, *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85:1203-11.
16. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346 (8): 591-602.
17. Orzano JA, Scott JG. Diagnosis and Treatment of Obesity in Adults: An Applied Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17:359-69.
18. Sharma AM, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni P, Torp-Pedersen C, Bacher HP, Shepherd GM, James WPT. Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management- an analysis from the 6-week lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009; 11: 239-250.
19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27 (1):155-61.
20. Feigenbaum A, Pasternak S, Zusk E, Sarid M, Vinker S. Influence of intense multidisciplinary follow-up and orlistat on weight reduction in a primary care setting. *BMC Fam Pract*. 2005; 29; 6 (1):5.