



**ADİPONEKTİN, İNTERLÖKİN 6 ve TNF-ALFA'NIN ANTİPSİKOTİK İLAÇ
KULLANAN ÇOCUKLARDA OBEZİTE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Duygu ÖZSOY

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2015

Duygu ÖZSOY tarafından hazırlanan “ADİPONEKTİN, İNTERLÖKİN 6 ve TNF-ALFA’NIN ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANAN ÇOCUKLARDA OBEZİTE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU 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: 22.05.2015

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.

DUYGU ÖZSOY

22/05/2015

ADİPONEKTİN, İNTERLÖKİN 6 ve TNF-ALFA'NIN ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANAN ÇOCUKLARDA OBEZİTE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

(Yüksek Lisans)

Duygu ÖZSOY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2015

ÖZET

Antipsikotiklere bağlı kilo alımında, metabolizma değişikliğinden çok iştah ve yeme davranışı sorumludur. Daha önceden antipsikotik ilaç almamış olanlarda, tedavi başlangıcında kilo alımı daha fazla olmaktadır. Aynı ilaçlar çocuk ve ergenlerde gelişimsel dönemlerine uygun olmayan tiroid, kan şekeri, cinsiyet hormonları düzeyi ve büyüme hızı, kemik metabolizmasını içeren pek çok yan etkiye de neden olabilmektedir. Çalışmamızda adiponektin, interlökin-6 ve TNF-alfa'nın antipsikotik ilaç kullanan çocuklarda obezite gelişimi üzerine etkisi amaçlanmıştır. Haziran 2012- Temmuz 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Polikliniğine başvuran, 8-18 yaş aralığındaki antipsikotik ilaç tedavisine başlayan 14 çocuk hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Çalışmamızda Grup 1 daha önce antipsikotik ilaç kullanmamış çocuklardan oluşmakta iken 3 ay boyunca sabit minimum etken dozda(0,25-2 mg/gün) antipsikotik ilaç tedavisine başlayan aynı çocuklar Grup 2'i olarak belirlenmiştir. Kan numunelerinden adiponektin, interlökin-6, tümör nekrosis faktör alfa ve insülin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçülmüştür. Lipid profili düzeyleri ve karaciğer enzim testleri enzimatik kolorimetrik yöntem ile ölçülmüştür. Bu ölçüm sonuçlarına göre, tedavi öncesi ve sonrası grupları karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak p değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grup 2'de İL-6 ve TNF-alfa arasında kuvvetli korelasyon, adiponektin ve insülin arasında da korelasyon gözükmemekte ise de tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Lipid profili testlerimizde ise kolesterol ve LDL ile trigliserid ve VLDL arsında hem grup 1'de hem de grup 2'de kuvvetli korelasyon saptanmış ise de tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Karaciğer enzim testlerinin sonuçlarında ise grup 2'de ALT ve AST arasında korelasyon bulunmuşsa da yine bunlar arasında da tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmamızda hasta çocuklara uygulanan üç aylık minimum etken dozda (0,25-2 mg/gün) antipsikotik ilaç tedavisinin obezite açısından risk oluşturmadığı görülmüştür. Hasta sayısının, uygulanan antipsikotik ilacın mg/gün dozunun ve tedavi süresinin azlığı ile bu çocukların büyüme döneminde olması da bu sonuca ulaşmamızdaki önemli nedenler arasındadır. Yukarıda belirtilen hasta sayısı, uygulanan ilacın mg/gün dozu ve tedavi süresi artırılarak daha güvenilir sonuçlara ulaşılabileceği düşüncesindeyiz.

Bilim Kodu : 1010.1

Anahtar kelimeler : Obezite, antipsikotik ilaç, adiponektin, TNF-alfa, interlökin-6

Sayfa Adedi : 92

Danışman : Prof. Dr. Ayşe Banu ÇAYCI SİVRİ

THE EFFECT OF ADIPONECTIN, TNF-ALPHA AND INTERLEUKIN 6 ON DEVELOPMENT OF OBESITY CHILDREN USING ANTIPSYCHOTIC DRUGS

(M. Sc. Thesis)

Duygu ÖZSOY

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

May 2015

ABSTRACT

It's the gluttony and eating behaviours rather than the changes in the metabolism that give rise to a weight gain related to antipsychotic drugs. People who are treated with antipsychotic drugs for the first time gain more weight in the beginning phase of the treatment compared with others. The same drugs can also cause so many side effects in children and adolescents including thyroid, blood sugar, sex hormones levels, growth speed and bone metabolism; side effects that are in fact improper for their developmental phase. In our research, we aimed to study the effect of adiponectin, interleukin-6 and TNF-alpha on the development of obesity in children who use psychotic drugs such as adiponectin, interleukin-6 and TNF-alpha. The patient group in the study was comprised of 14 children between the ages of 8 and 18 who was treated with psychotic drugs in the Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic in the Medicine Faculty of Gazi University between June 2012 - July 2013. While children who used no such drugs before was included in the Group 1 in our study, those children who were treated with psychotic drugs in fixed minimum effective doses (0,25 - 2 mg/day) for three months were evaluated in Group 2. The levels of adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and insulin were measured by means of ELISA method. Lipid profile levels and liver enzyme tests were tested by means of enzymatic colorimetric method. We found no meaningful statistical difference in p values when we compared both of the groups before and after the treatment in the light of the test outcomes. Even though a strong correlation between IL-6 and TNF-alpha and a correlation between adiponectin and insulin were observed in Group 2, no meaningful difference was found between the groups before and after the treatment. On the other hand, even though a strong correlation was observed both in Group 1 and Group 2 between cholesterol and LDL, and triglyceride in our lipid profile tests, no meaningful difference was observed between the groups before and after the treatment. As for the test result concerning liver enzymes, a correlation was found in Group 2 between ALT and AST, however no difference was detected here between the groups before and after the treatment as well. We observed in our research that the antipsychotic drug treatment applied to these children in minimum effective dose (0,25 - 2 mg/day) posed no risk in respect of obesity. The number of the patients participated, the dose of the antipsychotic drugs applied in mg/day, short treatment time and the fact that all the children were in developmental phase are the factors that played an important role in this outcome. We are of the opinion that more reliable results could be obtained if the number of patients, the dose of the drugs in mg/day and the time of the treatment indicated above are increased.

Science Code : 1010.1

Key Words : Obesity, Antipsychotic drugs, Adiponektin, Tümör nekrosis alfa, İnterlökin-6

Page Number : 92

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 incelemeledeki kilo, boy, 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 yardımcı olan, numunelerin toplanması aşamasında ve laboratuvar çalışması esnasında da bilgilerini, deneyimlerini, desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen manevi olarak da her zaman yanımda olan araştırma görevlisi Dr. Sevim Eşmedere Eren'e,

Tez aşamasında ve öncesinde her zaman bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan hem çalışma boyunca hem de çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde destek ve bilgileri ile büyük katkısı olan, değerli zamanını ayıran manevi olarak da hep yanımda olan 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 çok sevgili biricik tez arkadaşım Ezgi Ilgan Yüksel'e,

Yaşamım boyunca her zaman destekleri ile yanımda olan, sevgi ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen başta eşim Onur Önder Kalkan'a annem Suzan Özsoy ve babam Metin Özsoy'a olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Duygu ÖZSOY

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Obezite.....	5
2.1.1 Obezite'nin tanımı.....	5
2.1.2. Türkiye'de ve dünya genelinde obezitenin dağılımı	7
2.1.3. Obezitenin sınıflandırılması	8
2.1.4. Obezitenin belirlenmesinde kullanılan genel yöntemler	10
2.1.5. Obezitenin sebep olduğu komplikasyonlar	11
2.2. Yağ Dokusu Ve Adipokinler	19
2.2.1. Yağ dokusu.....	19
2.2.2. Yağ hücresinin fonksiyonları	20
2.2.3. Adipokinler (yağ hücresi salgı ürünleri).....	24
2.3. Obezite ve Antipsikotik İlaç Kullanımı	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi.....	39
3.1.1. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri	40
3.1.2. Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri	40

	Sayfa
3.1.3. Araştırmaya katılım oranı	40
3.2. Fizik İnceleme	40
3.3. Kan alma ve Serum Hazırlama	40
3.4. Deneyler.....	41
3.4.1. Çalışmada kullanılan cihazlar	41
3.4.2. Çalışmada kullanılan yöntemler.....	41
3.3. Veri Analizi	51
4. BULGULAR	53
4.1 Grup 1 ve Grup 2 Değerlerinin Karşılaştırılmaları	53
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR.....	69
EKLER.....	89
EK-1. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.....	90
ÖZGEÇMİŞ	92

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. VKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması	6
Çizelge 2.2. Çocukluk Yaş grubunda Obezite Ayırıcı Tanısı	9
Çizelge 2.3. Yağ Hücrelerinden Salgılanan Ürünler ve Fonksiyonları	22
Çizelge 4.1. Grup 1 ve Grup 2'nin klinik ve biyokimyasal değişkenleri	53

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Adiponektin Standart Eğrisi.....	44
Şekil 3.2. TNF- α Standart Eğrisi	46
Şekil 3.3. İnterlökin-6 Standart Eğrisi.....	47
Şekil 3.4. İnsülin konsantrasyonunun absorbanza karşı standart eğrisi	48
Şekil 4.1. Serum Adiponektin değerlerinin gruplar arasındaki farkı	53
Şekil 4.2. İnterlökin-6 değerlerinin gruplar arasındaki farkı	53
Şekil 4.3. TNF-Alfa değerlerinin gruplar arasındaki farkı	54
Şekil 4.4. İnsülin değerlerinin gruplar arasındaki farkı	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Kısaltmalar	Açıklama
ACRP30	Adipocyte complement related protein 30
AGRP	Aguti Related Protein
APM1	Adipose Mast Abundant Gene Transcript
ATP	Adult Treatment Panel
CDC	Centers for Disease Control
CRH	Kartikotropik Salgılatıcı Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Melitus
GNRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-6	İnterlökin 6
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MCH	Melanin Konsantre Edici Hormon
NCEP	Ulusal Kolaesterol Eğitim Programı
NHANES	Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması
NO	Nitrik Oksit
NPY	Nöropeptid Y
PAL-1	Plazminojen aktivatör protein-1
PGF2 α	Prostoglandin F2 alfa
PKOS	Polikistik Over Sendrom

Kısaltmalar**Açıklama**

SAA	Serum Amiloid A
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SYA	Serbest Yağ Asidi
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
TGF-β	Transforming Büyüme Faktör- β
TNF- α	Tümör nekrosis faktör alfa
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgüt

1. GİRİŞ

Obezite fiziksel ve ruhsal sebeplere neden olabilen, vücutta aşırı yağ depolanması şeklinde ortaya çıkan enerji metabolizması bozukluğudur. Dengesiz beslenmenin sonucu olan obezite, besinlerle alınan kalori miktarının bazal metabolizma ve bedensel hareket ile tüketilen kalori miktarını aştığı durumlarda meydana gelen multi-faktoriyel bir durumdur [1]. Obezitenin en önemli nedeni tüketilenden daha fazla enerji alınmasıdır [2]. Obezite ciddi sağlık problemlerine yol açan obezite WHO tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir [3,4]. WHO obeziteyi sınıflandırmak ve vücut yağ oranını belirlemek için yaygın olarak Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanmaktadır. VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kilogram),boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bölünmesi formülü ile hesaplanır ($VKİ=kg/m^2$).

Obezite prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte tüm dünyada son 20 yılda hızla artmaktadır [5]. Obezite yalnızca görünüm sorunu değil, aynı zamanda kronik hastalıkları hazırlayıcı bir etmendir [6]. Obezite ile Diabetes Mellitus (DM) arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir [7]. Metabolik sendrom; erişkinlerin sorunu olarak bilinirken son yıllarda yapılan çalışmalarda çocukluk ve adolesan dönemde de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır [8]. Metabolik sendrom, daha doğrusu insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır [9].

Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır [10,11]. Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ hücresinden leptin, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α),resistin, adiponektin, adipsin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-I), transforming büyüme faktör- β (TGF- β), asilation-stimulating protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), prostoglandin-I2 (PGI2), prostoglandin-F2 α (PGF2 α) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır [12].

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen, adipoz dokuya özgül salgısal bir matriksproteinidir.

[13,14]. Obezite ile dolaşımdaki adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon vardır. Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı; plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır [15,16].

TNF-alfa'nın dolaşımdaki kısmının en büyük kaynağı yağ dokusudur. Adipoz dokuda TNF- α 'nın hem kendisi hem de reseptörleri eksprese edilmektedir. Viseral yağ dokusunda üretimi deri altı yağ dokusuna göre 67 kat daha azdır, m-RNA'sı vücut yağı ile koreledir. Obezlerde kilo kaybıyla miktarı azalır. Yağ hücre kültürlerinde insülinin etkisini bloke ettiği görülür [11,17,18]. TNF- α 'nın obezite ve insülin direnci patogenezinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü vardır. Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Dolayısıyla obez bireylerde TNF- α düzeyleri artmıştır [19,20]. Obez bireyler kilo verdiklerinde TNF- α düzeylerinde düşme olur [20].

İnterlökin-6 hem inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar bir sitokindir. Kas dokusundan egzersizle salgılanan bir miyokindir. Egzersize yanıt olarak ilk artan sitokindir. Obezite ile IL-6 konsantrasyonu yükselmekte, TNF- α ve IL-1 ile de stimüle olmaktadır. Plazmada vücut yağ kitlesi ile korele bir şekilde bulunur [21] Adipoz dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı; obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir [22]. Klinik çalışmalar, obezitede insülin direncinin artışı ile plazma ve yağ dokusu IL-6 seviyesinin artışı ile ilişkilendirmiştir [23]. Kilo azalmasıyla birlikte plazma ve yağ dokusu IL-6 seviyesinin de azaldığı gösterilmiştir [24].

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar eski nesil (tipik)ve yeni nesil (atipik) antipsikotikler olarak iki başlık altında ele alınabilirler [25]. Atipik antipsikotikler, klasik antipsikotiklere göre hareket bozukluklarına daha az sebep olmakta ve negatif semptomları azaltmada daha etkili olmaktadır [26,27]. Atipik antipsikotik ilaçların bir yan etkisi olan metabolik sendrom öncelikli olarak obezite ile ilişkili kronik metabolik ve kardiyovasküler bozukluklar için risk faktörüdür [28]. Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı metabolik bozukluklar erişkinlerde kardiyovasküler ve diyabet gibi hastalıklara bağlı morbidite

ve mortalite açısından risk oluşturmaktadır. Aynı ilaçlar çocuk ve ergenlerde gelişimsel dönemlerine uygun olmayan tiroid, kan şekeri, cinsiyet hormonları düzeyi ve büyüme hızı, kemik metabolizmasını içeren pek çok yan etkiye de neden olabilmektedir [29]. Antipsikotiklere bağlı kilo alımında, metabolizma değişikliğinden çok iştah ve yeme davranışı sorumludur [30].

Bu çalışmada adiponektin, interlökin-6 ve TNF-alfa'nın antipsikotik ilaç kullanan çocuklarda obezite gelişimi üzerine etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1 Obezite'nin tanımı

Latince dilinde obezite 'obesus' veya 'obesiteus' sözcüklerinden türemiştir. Bunlardan obesus 'iyi beslenmiş' anlamına gelirken obesiteus ise 'yemekten dolayı' anlamına gelmektedir [2]. İngilizce'de şişmanlık anlamına gelirken Türkçe'de ise obezite sözcüğü 'şiş' kökünden gelerek 'kabarıklık', 'ur' anlamına gelmektedir [31]. Obezite fiziksel ve ruhsal sebeplere neden olabilen, vücutta aşırı yağ depolanması şeklinde ortaya çıkan enerji metabolizması bozukluğudur. Dengesiz beslenmenin sonucu olan obezite, besinlerle alınan kalori miktarının bazal metabolizma ve bedensel hareket ile tüketilen kalori miktarını aştığı durumlarda meydana gelen multi-faktoriyel bir durumdur [1]. Obezitenin en önemli nedeni tüketilenden daha fazla enerji alınmasıdır [2].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan tanıma göre ise obezite; sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktardaki yağ birikmesidir [3].

Ciddi sağlık problemlerine yol açan obezite WHO tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir [3,4]. WHO obeziteyi sınıflandırmak ve vücut yağ oranını belirlemek için yaygın olarak Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanmaktadır. VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kilogram), boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bölünmesi formülü ile hesaplanır ($VKİ=kg/m^2$).

$$VKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$$

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre VKİ'nin erişkinlerde 25'in üzerinde olması fazla kilolu, 30'un üzerinde olması ise obeziteyi tanımlamaktadır. VKİ 25-29 kg/m^2 arası fazla kilolu, 30.0-39.9 kg/m^2 arası obez, 40 kg/m^2 ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır [32].

Çizelge 2.1. VKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması (6)

VKİ(kg/m ²)	WHO SINIFLANDIRMASI	GENEL TANIM
<18.5	Düşük Kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı, normal
25.0-29.9	Pre-obez	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez	Obez (şişman)
40 ve üstü	Morbid obez	Aşırı Obez

Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Bel, kalça ölçümleri ve bel/kalça oranı yağ dağılımını göstermede iyi bir yol gösterici olarak görülmekte ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede diğer ölçümlerden daha değerli görülmektedir [33]. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilen değerler kızlarda 0,8'i erkeklerde ise 1'i geçmemesi gerekir. VKİ sabit kalsa bile, bel/kalça oranındaki olumlu bir değişiklik riskin azalmasını sağlayabilir. Çünkü bölgesel dağılım, şişmanlığın derecesinden de bağımsız gözükmemektedir. Bel/kalça oranı çocuklarda fazla kullanılmamakla birlikte 0,8'in üstünde olması özellikle glukoz, insülin veya lipoprotein metabolizmasında dengesizliklere bağlı obezite göstergesidir [33]. Bel/kalça oranı yüksek, üst kısmı obez olanlarda tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı daha fazla sıklıkta görülmektedir [33]. Çocuk ve ergenlerde ise yetişkin bireylerde olduğu gibi belli bir sınıflandırma bulunmamakta farklı yaklaşımlar benimsenmektedir [34]. Çocuklarda ve ergenlerde sık kullanılan yöntemlerden birisi bireysel ve toplumsal düzeyde persantil (yüzdeler) ya da z skor değerlerinin kullanılmasıdır. WHO tarafından çocuklarda yaşa ve cinse göre belirlenmiş beden kitle indeksinin 85-95. persentiller arasında olması fazla kiloluluk, 95. persentilin üzerinde olması ise obezite olarak tanımlanır [35]. Centers for Disease Control 2000 (CDC) çocukluk ve adölesan çağı için VKİ yüzdelerini esas alarak yüzdeler çizelgesinin % 85-95 aralığını kilolu, % 95'in üzerini ise obez olarak tanımlamaktadır [36].

Obezite prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte tüm dünyada son 20 yılda hızla artmaktadır [4]. WHO tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde

yapılan ve 12 yıl süren MONICA çalışmasında obezite prevalansında 10 yılda %10-30 arasında bir artış saptanmıştır [37]. Ayrıca Uluslararası Obezite Komisyonunun 2003 yılı raporunda dünya çapında 5-17 yaş arası 10 çocuktan birinin obez olduğu bildirilmiştir [4]. Obez olan 10 yaş ve üzeri bu çocukların beklenen yaşam süresini 5-20 yıl kadar kısaltır [38]. Obezite prevalansını yaş, genetik faktörler, psikolojik faktörler, beslenme alışkanlıkları, ırk, fiziksel aktivite, cinsiyet, günlük enerji harcanmasının azalması, sosyoekonomik durum, eğitim durumu gibi faktörler etkilemektedir [39].

2.1.2. Türkiye’de ve dünya genelinde obezitenin dağılımı

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması (NHANES) 2009-2010 yılı sonuçlarına göre yaklaşık 12.5 milyon çocuk ve adolesan (%16.9) obezdir. Bu çalışmada kızlarda obezite prevalansının %15, erkeklerde ise %18.6 olduğu raporlanmıştır [40].

Avrupa’da çocukların %20’si kilolu ve bu çocukların 1/3’i obezdir. Okul çağı çocuklarında her iki cinsiyette obez olma prevalansı en yüksek olan ülkeler İtalya (8-9 yaşta %35.9) ve Portekiz (7-9 yaşta %31.5) en düşük olduğu ülkelerin ise Çek Cumhuriyeti (11-14 yaşta, %14.1) ve Fransa (7-9 yaşta, %15.8) olduğu görülmüştür. Beyana dayalı araştırmalarda ise Belçika’da 5-9 yaş grubunda fazla kiloluluk %21.8 ve İsveç’te 8 yaş grubunda %19.5 olarak bulunmuştur [41].

Türkiye’de çocuklarda ve gençlerdeki obezite profilinin ortaya konulması amacıyla TBSA 2010 araştırmasında Vücut Kitle İndeksi (VKİ) değerlerine göre NUTS (The Nomenclature of Territorial Units for Statistics) bölgelerinde obezitenin en az görüldüğü bölgeler ise sırasıyla, Güneydoğu Anadolu (%3.4), Doğu Karadeniz (%3.6) ve Kuzeydoğu Anadolu (%4.1) bölgeleridir. Obezitenin en fazla görüldüğü bölgeler ise Doğu Marmara (%12.5), Ege (%11.4), Akdeniz (%11.4) ve İstanbul’dur (%10.8) [42]. İstanbul, Ankara ve İzmir illerinde 2005 yılında, 12-13 yaş grubu 1044 ergen üzerinde yapılan bir çalışmada çocukların %2’si obez olarak bulunmuştur [43]. Yine aynı yıl Muğla’da, 6-15 yaş arasında 4260 çocuk obezite açısından değerlendirilmiş ve kızların %7.6’sının, erkeklerin %9.1’inin obez olduğu bulunmuştur. Bu yaş grubunda obezitenin nedenleri uzun süre televizyon izleme,

TV izlerken atıştırma, annenin çalışması ve okulda en az 1 öğün tatlı tüketimi olduğu saptanmıştır [44].

Şimşek ve arkadaşları (2005) Ankara'da bir ilköğretim okulunda 6-17 yaş grubundaki 1541 çocuğu kapsayan çalışmada, obezite sıklığını 6-12 yaş arasındaki çocuklarda %4.4, 12-17 yaş arasındaki çocuklarda %5.4 olarak saptamışlardır. Bu araştırmada obez çocukların %55,6'sının kız çocuk olduğu görülmüştür. Obez çocukların aktivite düzeylerinin düşük olduğu ve hatalı beslenme alışkanlıklarına sahip oldukları saptanmıştır [45]. Yapılan bu çalışmalar, obezitenin çocukluk döneminde önemli fiziksel ve psikolojik sorunlara neden olduğunu göstermektedir. Çocukluk döneminde edinilmiş olan fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlığının erişkin dönemde de devam ettiği düşünüldüğünde, özellikle okul sağlığı programlarında, obeziteden korunmaya yönelik eğitimin yer alması önemlidir [46].

2.1.3. Obezitenin sınıflandırılması

Obezite alınan enerji miktarının tüketilen enerji miktarından fazla olduğu durumlarda vücutta aşırı yağ depolanması olarak ortaya çıkan metabolizma bozukluğudur [1]. Obezite vakalarının büyük bölümünde altta yatan bir patoloji bulunmaz [47]. Bu yüzden obezite,

1. Obezitenin başlama yaşına göre
2. Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre
3. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre sınıflandırılabilir [48].

Obezitenin Başlama Yaşına Göre Obezite

- a. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite
- b. Erişkin dönemde başlayan obezite

Yağ Hücre Sayısı Ve Büyüklüğüne Göre Obezite

A. Hipertrofik Tip Obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriği artmıştır, fakat yağ hücre sayısı normaldir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite bu tiptedir.

B. Hipersellüler(hiperplastik) obezite: Yağ hücre sayısının artışı ile seyreden obezitedir ve çocukluk çağındaki obezite tipidir. Nadiren erişkin dönemde de ortaya çıkabilir [48].

Vücutta Yağ Birikiminin Lokalizasyonuna Göre Obezite

A. Android tip obezite (abdominal/ santral): Özellikle erkeklerde daha çok karın bölgesinde yağ toplanmaktadır.

B. Gynoid tip obezite (gluteal/periferal): Yağ dokusu kalça ve uylukta toplanmıştır. Daha çok kadınlarda görülen obezite tipidir [49].

Etiyolojiye Göre Obezite

A. Basit(ekzojen) Obezite

B. Sekonder Obezite olarak ikiye ayrılır.

Çizelge 2.2. Çocukluk Yaş grubunda Obezite Ayırıcı Tanısı

	Basit Obezite	Sekonder Obezite
Aile öyküsü	Pozitif	Negatif
Boy	Uzun(>%50)	Kısa
Zekâ durumu	Normal	Genellikle düşük
Kemik yaşı	Normal	Geri
Fizik inceleme	Normal fizik inceleme	Patalojik bulgu(+)

A. Basit (Ekzojen) Obezite: Obez çocukların çoğunda altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basit obezite veya ekzojen obezite olarak adlandırılır. Bu grupta bulunan çocukların çoğunda belirti yoktur. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes

almada güçlük ve ekstremitte ağrıları mevcuttur. İştah genellikle iyi olabilir. Beslenme öykülerinde şeker, şekerli gıda, yağlı gıda ve hazır gıda tüketiminin çok olduğu görülmüştür. Genellikle hamburger, sosis, kızartma, çikolata ve diğer hazır gıdalar sık tüketilir [50].

Yapılan çalışmalar sonucunda ekzojen obezitesi olan çocukların doğum ağırlığının diğer çocuklardan farklı olmadığı bulunmuştur. Bunların dışında bazı çalışmalarda ise doğumdan itibaren kilolu olan çocuklar da saptanmıştır. Ekzojen obeziteli çocuklar prepubertal dönemde yaşıtlarına göre uzundurlar ancak pubertenin erken başlaması ve büyümenin erken sonlanması nedeni ile erişkin boyları ortalama civarında veya altında olabilir. Anne baba boylarının bilinmesi boy beklentisi konusunda bilgi verebilir [50].

B. Sekonder(Hormonal veya Metabolik) Obezite: Obezite tanısı ve teşhisi konan hastalarda altta yatan önemli endokrin veya endokrin dışı neden olup olmadığı incelenmeli ve patolojik bir durumun olmadığı gösterilmelidir. Hormonal yetmezliklerden, hipotiroidide enerji harcanımının azalması, büyüme hormonu eksikliğinde ise lipolitik etkinin olmaması obezite nedenidir. Basit obeziteden ayırımında; yağ depolanmasının tipik olarak gövdede olması, boy kısalığı, idrar serbest kortizolün atılımının fazlalığı ve kortizol diurnal ritminin bozulması önemli kriterlerdir [51].

Sekonder obeziteye neden olan faktörler arasında ise genetik sendromlar (örneğin prader- willi sendromu, down sendromu gibi) endokrin nedenler (örneğin cushing sendromu, hipotroidi, hipogonadal sendromlar gibi)hipotalamik bozukluklar (ensefalit, tüberküloz gibi) ve ilaçlar(glukokortikoidler gibi) gösterilebilir [51].

2.1.4. Obezitenin belirlenmesinde kullanılan genel yöntemler

Obezitenin belirlenmesi ve değerlendirilmesi için vücuttaki yağın uygun bir şekilde ölçülmesi gerekir. Bu amaç doğrultusunda vücuttaki yağ miktarını ölçecek yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin amacı vücuttaki yağ dokusu ile yağ dokusu dışında kalan doku miktarının belirlenmesidir. Vücutta bulunan yağın ölçümü için kullanılan direkt ve indirekt yöntemler vardır [52].

2.1.5. Obezitenin sebep olduğu komplikasyonlar

Dünyada ve Türkiye’de obez kişilerin sayısındaki artışla birlikte obezitenin getirdiği risklerde de artış görölmüştür [53]. Obezite, mortalite ve morbidite gelişiminde başlıbaşına bir risk faktörüdür [54]. Obezite yalnızca görünüm sorunu değil, aynı zamanda kronik hastalıkları hazırlayıcı bir etmendir [6]. Her yıl yaklaşık 300.000 insanın obezitenin hazırladığı kronik hastalıklar nedeniyle öldüğü rapor edilmektedir [55]. Obez çocuk ve adölesanlarda görülen tıbbi sorunlar;

Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, derin ven trombozu ve varikoz venler obezitenin kardiyovasküler sistemle ilgili komplikasyonlarından [56]. Öncelikle ergenlik çağında kazanılmış obezitenin, yetişkin obezitesinin önemli bir belirleyicisi olduğu ve yetişkin yaşta koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği gibi kalp hastalıklarından ölümlerin artışından sorumlu olduğu gösterilmiştir [57]. Framingham çalışmasında da obezitenin koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği riskiyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır [58]. Vücut ağırlığında artış ile beraber kalp kitlesi ve kalbin iş yükü de artar. Bu ise kardiyomiopati ve kalp yetmezliğine neden olur. Willet ve arkadaşları kilo alanlarda, mevcut kilosunu koruyanlara göre koroner arter hastalığı riskinin 2,5 katı kadar artabileceğini göstermişlerdir [59]. Son 10 yılda çocuklarda kalp-damar hastalıkları görülme sıklığında ciddi bir artış olduğu saptanmış olup, bu artışta, obezite, yüksek kan basıncı, sigara kullanımı, kolesterol düzeylerinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir [60,61].

Hipertansiyon

Obez adölesanlarda ve genç erişkinlerde hipertansiyon görülme oranı normallerden iki kat fazladır [62]. Obezlerde sempatik aktivitede artış vardır. Bunun periferik direncin artışında da etkisi olduğu düşünülmektedir. Obezlerde bazal ve uyarılmış norepinefrin düzeyleri yüksektir [63]. ABD’de hipertansiyon klinik değerlendirme komitesinin bir milyonu aşkın bir popülasyon üzerinde yaptıkları bir çalışmada kilo fazlalığının çocuk ve erişkinlerde hipertansiyon

prevelansını %50 artırdığı saptanmıştır [64]. Obezite de hipertansiyona neden olan faktörler arasında, hiperinsulinemi, arteriyel duvar kalınlığında artma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, artmış sodyum reabsorpsiyonu ve azalmış natriürezise yol açan renin-anjiyotensin aktivasyonu bulunmaktadır. Bu nedenle obez adölesanlardaki kan basıncı sodyum alımına hassastır. Obez olan ve olmayan adölesanlar tuzlu diyetten tuzsuzaya geçince; obez olanlarda kan basıncının azaldığı görülmüştür [65].

Lipid Profili Bozuklukları

Obezitedeki dislipidemi artmış visseral yağ hücre lipolizine sekonder plazma serbest yağ asitlerinin artması sonucunda oluşmaktadır. Aterojenik lipidler olarak da bilinen LDL ve total kolesterol düzeylerinin obezite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Koroner aterosklerozun çocukluk döneminde başladığı ve bu durumun yüksek serum total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Obez çocuklardaki dislipidemi karakteri serum total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseridde artış ve HDL kolesterolde azalma şeklindedir [66].

Endokrinolojik Komplikasyonlar

Tip II DM ile obezite arasında güçlü bir ilişki vardır. Tip II DM'nin %80'inden fazlası obeziteye bağlanmaktadır. Obezitenin süresi, derecesi, vücut yağının santral dağılımı ile DM gelişme riski artar [67]. Vücut ağırlığında yirmi kilogramlık artış ile DM riski 15 kat artarken, 20 kg'lık kilo kaybı ile DM riski sıfıra inmektedir [65]. Obez erkeklerde, obezitenin derecesine bağlı olarak total serum testosteron düzeyinde azalma, estradiol ve estrogen düzeylerinde artma görülmektedir. Testosteron düzeyinde azalma seks hormon bağlayıcı proteindeki azalmaya bağlıdır. Testis boyutları, FSH, LH düzeyleri normal bulunmuştur [65]. Obez kızlarda ise menstruel anormallikler daha fazla görülür. Menstruasyon genellikle vücut yağı %22'ye ve vücut ağırlığında 31 kilograma ulaştığı zaman başlar. Bu nedenle obez kızlarda erken menstruasyon genellikle 10 yaşın altında görülür. Geç menstruasyon veya amenore de obez kızlarda görülebilir. Obezite ile birlikte

olan oligomenore veya amenore, insülin rezistansı, hirsütizm, akne, akantozis nigricans, polikistik over sendromunu (PKOS) oluşturur [67].

Solunum Sistemi Komplikasyonları

Obezitenin solunum fonksiyonları üzerine olan etkileri genel etkiler ve obeziteye bağlı uyku apne sendromu olarak iki grupta incelenmektedir. Boyunda, üst solunum yollarında, göğüs duvarında ve karında yağ birikimi, solunum sisteminin mekanik fonksiyonlarını bozar. Obezitede görülen pulmoner fonksiyon değişiklikleri, akciğer volümünde azalma ve restriktif tipte solunum yetmezliği ile karakterizedir [68]. Obezitenin neden olduğu en önemli solunum sistemi problemi uyku apnesidir. Uyku apnesinin patogenezinde üst solunum yollarında görülen daralma ve solunum yollarındaki kollaps rol oynamaktadır. Uyku apnesinde boyun çevresi artmıştır. Boyun çevresi, boyundaki yağ birikiminin ve yağlı doku artışının bir çeşit indeksidir ve üst solunum yollarının obstrüksiyonunu gösterir [69].

Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

Obezler için kolelitiazis ve karaciğerde steatoz karakteristiktir. Steatoz hiperinsulinemiye bağlı olarak artmış VLDL üretimi ile ilgilidir. Obez çocukların % 20-25'i artmış transaminaz düzeyleri veya ultrasonografik bulgularla steatohepatit belirtileri gösterirler [70]. Steatohepatitin fibrozise ilerleyişi, obezitenin derecesi, süresi ve erkek cinsiyetle ilişkilidir [71].

Nörolojik Komplikasyonlar

Epidemiyolojik çalışmalarda ideal ağırlığın %10'undan fazla olanlarda psödötümör serebri riski 14 kat, ideal ağırlığın %20'sinden fazla olanlarda 20 kat daha fazladır [65].

Kemik, Eklem, Bağ Dokusu Komplikasyonları

Obezlerde osteoartrit sık rastlanır. Diz ve ayak bileklerinde gelişen osteoartrit fazla kiloların yarattığı travma ile oluşur. Blount hastalığı ve femoral epifiz özellikle obez adölesanlarda gelişebilen kalıcı deformitelerdir. Ayak bileği burkulmaları obez

çocuklarda sık görülür. Her iki durum da obezitedeki artmış yükten kaynaklanmaktadır [72].

Kanser Riski

Yapılan çalışmalarda obezite ile bazı kanser tiplerinin sıklığı arasında bir ilişki bulunmuştur. Kadınlarda meme, over, endometrium, serviks ve safra kesesi kanseri riski obezite ile artmıştır. Endometrium ve meme kanseri riskinin artışı, vücut yağına bağlı olarak artan estrogen üretimine bağlanmaktadır. Erkeklerde ise kolon, rektum, safra kesesi ve prostat kanseri artmıştır [66]. Son yıllarda bunlara ek olarak özafagus, karaciğer, pankreas, mide ve böbrek kanseri riskinde obeziteye bağlı artış ile ilgili raporlar bildirilmiştir. Bu raporlar arasında meme, kolon ve prostat kanserinde obezitenin prognozu olumsuz etkilediği görülmüştür [73].

Psikososyal Sorunlar

Obez çocuk ve ergenlerde emosyonel ve psikososyal sorunlar en sık karşılaşılan sorunları oluşturmaktadır. Obez çocuk ve ergenlerde anksiyete, depresyon, distoni, enürezis gibi psikopatolojik bulgulara rastlanmaktadır [64,74]. Bu tür psikopatolojik bulguların yanı sıra, öfke nöbetleri, özgüven kaybı, beden imajının aşağılanması ve küçümsenmesi, diğer kişilerin kendilerinden tiksindiğini ya da küçük gördüğünü düşünmeleri, damgalanma, sürekli dışlanma hissi ile olumsuz bir benlik kavramına sahip olma, buna bağlı olarak sosyal işlevlerde bozulma, içe kapanma, akran ilişkilerinden kaçınma gibi sosyal sorunlar sık görülmektedir [75,76,77].

Metabolik Sendrom

Obezite ile Diabetes Mellitus (DM) arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir [7]. Günümüzde komponentleri daha iyi anlaşılmiş olan metabolik sendrom ilk olarak 1960'lı yıllarda tanınmaya başlamış ve patogenezi insülin rezistansı sorumlu tutulmuştur [78,79]. Metabolik sendrom ilk kez G.Reaven tarafından 1988'de erişkinlerde insülin direnci ile lipid bozukluklarının, kan basıncı

yüksekliği, diabetes mellitus ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskindeki artış arasındaki ilişkiye dikkat çekmek üzere tanımlanmıştır [7]. İlk tanımlandığında metabolik sendromun bileşenleri olarak santral obezite, hiperünsülinemi, hipertrigliseridemi ile koroner hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklara yatkınlık sayılmıştır. Sonraki yıllarda “sendrom X”, “insülin direnci sendromu”, “metabolik kardiyovasküler sendrom”, “dismetabolik sendrom” ve “Reaven sendromu” gibi değişik isimlerle anılmaktadır. Metabolik sendromun tanı kriterleri, kronolojik sırayla 1998’de “Dünya Sağlık Örgütü (WHO) [80], 2001’de “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) [80,81] tarafından tanımlanmıştır. En son olarak 2005’te bu kriterler hastalığı daha tanımlayıcı hale getirmek amacıyla “The International Diabetes Federation (IDF) [82] tarafından tekrar düzenlenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, metabolik hastalık için gerekli olan asıl komponenti insülin direnci olarak belirlemiş, insülin direncine ek olarak diğer iki risk faktörünün varlığının olmasını yeterli saymıştır. WHO’nun kriterlerine göre, ATP-III’ten daha yüksek kan basıncı değerleri gerekli görülmüş, bel çevresi yerine vücut kitle indeksi (VKİ) veya artmış bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ayrıca mikroalbuminüri ayrı bir kriter olarak yer almıştır [80]. WHO kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için insülin direncini tanımlayan en az bir kriter ile eşlik eden kriterlerden en az ikisinin varlığı yeterli görülmüştür [83].

“The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III” kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı, belirlenen beş kriterden üçünün varlığı durumunda konulur. Bu kriterler arasında metabolik sendroma katkıda bulunan abdominal obezite birinci kriterdir. Bunun yanısıra artmış trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol)düzeylerinde azalma, artmış plazma glukozu seviyeleri ile yüksek kan basıncı diğer kriterler arasında yer alır. ATP-III’e göre metabolik sendromun tanımını yapabilmek için yüksek açlık glukozunu göstermek yeterlidir, WHO kriterlerinde yer alan insülin rezistansının gösterilmesi gerekli değildir [80].

“The International Diabetes Federation” kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için bel çevresi ile belirlenen santral obezite ve buna ek olarak iki veya daha fazla

kriterin olması yeterlidir. Yeni kararda sendromun tanısı için santral obezite ön koşul risk faktörüdür. Klinik uygulamada günden güne ölçmenin zor olduğu insülin direnci temel gereklilik değildir [82].

Metabolik sendrom; erişkinlerin sorunu olarak bilinirken son yıllarda yapılan çalışmalarda çocukluk ve adolesan dönemde de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır [8]. Metabolik sendrom, daha doğrusu insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Bunlar arasında santral obezite, deri çatlakları, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, astım gibi alerjik sorunlar, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi (VLDL ve TG yüksekliği + HDL düşüklüğü), erken ateroskleroz, uzun boyluluk, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, over ve adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması sayılabilir [9]. Metabolik sendromun gelişmesinde en önemli faktör insülin direncidir. İnsülin direnci, hücre ve dokularda, karaciğerde eksojen ve endojen insülinin normal düzeylerine beklenenden daha az yanıt olması halidir. İnsülinin yağ ve kas dokusunda glukoz kullanımındaki etkisine ve karaciğerden glukoz açığa çıkışını baskılayıcı etkisine direnç söz konusudur [84,85].

İnsülin direnci ile viseral obezite arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Abdominal bölgede biriken yağın, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, artmış lipid oksidasyonu, karaciğer ve kasta insülin direnci ile birlikte olduğu gösterilmiştir [86,87].

İnsülin direncinde, bir yandan plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. Diğer yandan artmış insülin düzeyleriyle paralel olarak serbest yağ asitleri de artar. Serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır [85]. Yüksek serum trigliserid düzeyleri, LDL partikülleri ve düşük HDL-kolesterol düzeylerinin birlikteliği "lipid üçlüsü" veya "aterojenik dislipidemi" olarak adlandırılır ve metabolik sendrom için karakteristiktir [88]. İnsulin direnci, kolesterol ester transfer protein enzim aktivitesini, VLDL ve LDLkolesterol düzeylerini artırır, HDL-kolesterol düzeylerini düşürür [84].

Viseral yağ dokusunun artışı metabolik dengeyi bozduğu gibi, proinflamatuvar ve protrombotik maddelerin de üretimini artırır. Viseral yağ dokusunun artışı, yağ dokusundan salınan, antiinflamatuvar etkiye sahip adiponektin isimli bir sitokin azalmasına yol açar. Bunun sonucunda yağ dokusundan TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar maddeler salgılanır, ayrıca kanda plazminojen aktivatör inhibitörü ve fibrinojen seviyesinin artışıyla tromboz ve ateroskleroz riski artar [84,85,89]. Sonuçta tüm bu metabolik ve inflamatuvar değişikliklerin sonucunda kardiyovasküler hastalık riski büyük ölçüde artış gösterir.

Son epidemiyolojik çalışmalar, ABD'de yaşayan erişkinlerin (>20 yaş) %24'ünde metabolik sendrom olduğunu, bazı etnik gruplarda bu oranın %50'yi bulduğunu göstermektedir [90]. Benzer çalışmalarda metabolik sendromun DM ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ve insülin direncinin DM'li, DM olmayan ve toplam nüfus dikkate alındığında Amerika'daki yıllık kardiyovasküler hastalıkların sırasıyla %46.8, %6.2 ve %12.5'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir [91].

MS'un günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmesindeki etkenler, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığındaki değişimler olduğu gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır [85].

Arslanian ve arkadaşlarının çocukluk çağında sendrom X'in varlığına ilişkin ilk yazılarından bugüne kadar, çocukluk çağında metabolik sendrom sorununa dikkat çeken yayınlar belirgin şekilde artmış ve çocukluk çağı için tanı kriterlerinin geliştirilmesi için çabalar yoğunlaşmıştır [92].

Enerji Metabolizması

Vücutta metabolizma hızı spesifik bir ayar noktası çevresinde tutulmaya çalışılmaktadır. Bu ayar noktası sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir [93]. Enerji harcanımını etkileyen faktörler bazal metabolizma hızı, gıdaların termik etkisi ve fizik aktivitedir. Toplam enerji harcanımının %65-75'ini bazal metabolizma, %15'ini termogenez,%8-15'ini fizik aktivite oluşturur. Bunlar arasında fizik aktivite total enerji harcamasının en önemli belirleyicisi olarak

gözükmektedir [93]. Obeziteye neden olan çok yemenin mekanizmasında hipotalamusun iştah, merkezi önemli rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanlarda ventromedial hipotalamusun tokluk, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu gösterilmiştir [94]. Obezitede enerji alımı, enerji sarfından fazla olmaktadır. Bazal metabolizma hızının temel belirleyicisi; vücudun yağsız kütlesi ve ana nedeni fiziksel aktivite olan enerji sarfıdır. Bu belirleyicilerdeki değişiklikler, dengenin pozitif enerji yönüne kaymasına ve obeziteye neden olmaktadır [95]. Enerji metabolizmasının kontrolünde rol alan primer düzenleyici hormonlardan biri insülinidir. İnsülinin etkisi esas olarak kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerindedir. Kaslarda ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını artıran anabolik bir hormondur. Adipozite ve tokluk sinyali olarak leptin ile benzerlik gösterir. İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir [96]. İnsülinin özel bir transport sistemi ile kan beyin bariyerinden geçtiği gösterilmiştir [97,98]. Karbonhidratların fazlası karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisi ile trigliseridlere dönüşür. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipid seviyesini azaltıp, fazla kaloringin depolanmasını sağlar. Hücrelerde aminoasit uptake'ini ve protein sentezini artırır.

Kan glukozu düştüğünde insülin sekresyonu bazal düzeye iner. Glikojen glukoz oluşturmak üzere parçalanır (glikojenoliz), proteinler katabolize olur ve açığa çıkan aminoasitler glukozu çevrilir (glukoneogenezis), trigliseridler serbest yağ asitlerine, onlar da asetil CoA yolu ile glukozu ve ketoasitlere dönüşür. Kilo artınca normal glukoz homeostazını sağlamak için direnci yenmek amacıyla insülin salınımı artar.

Pankreas hücreleri bu adaptasyona ayak uyduramaz ve daha fazla insülin salınamazsa hiperglisemi ve sonuçta tip 2 diabetes mellitus-obezite birlikteliği ortaya çıkar [99,100].

Enerji alımını oroksijenik (iştah arttırıcı) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) faktörler etkilemektedir [101].

Enerji alımını azaltan faktörler: İnsülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptid-I, α -melanin stimüle edici hormon (MSH),proopiomelanokortin (POMC), melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R),

dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), kokain ve amfetamin regulated transkript (CART), norepinefrin β -reseptör, kalsitonin geni related peptid ve adrenomedüllindir [101,102].

Enerji alımını arttıran faktörler: Noradrenalin, opiatlar (β endorfin, dinorfin, medenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), nöropeptid-Y (NPY), melanin konsantre edici hormon (MCH), galanin, ghrelin, kortizol, aguti related protein (AGRP), oreksin, GABA, glutamat, norepinefrin α -reseptörü'dür [80,90].

2.2. Yağ Dokusu Ve Adipokinler

2.2.1. Yağ dokusu

Modern toplumların pozitif enerji dengesi ile beslenmesi, yağ dokusu artışı ve obeziteye neden olur. Obezite yağ dokusu artışı ile birlikte [12,103]. Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, sürekli boyutları değişkenlik gösteren bir dokudur. Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için karmaşık mekanizmalar tarafından kontrol edilir [104]. Yağ hücresi pasif bir hücre değildir, aksine günlük enerji alımına bağlı olarak sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir. Bu salgı ürünleri ile endokrin, otokrin ve parakrin yolla diğer hücrelerle iletişim içindedirler. Hormonlar ve sitokine membran reseptörleri aracılığı ile yağ asidi salgılayarak veya yağ asitlerini hücre içine alarak ve sitokin salgılayarak cevap verir [17,104]. Yağ hücresi enerji salgılamaya ve depolamaya adapte olmuştur. Yağ lipid damlacıkları trigliserit olarak depolanır ve bu lipid damlacıklar, hücrenin yaklaşık %90 kadarını oluşturur, geri kalanını diğer hücre organelleri oluşturur. Yağ dokusunun özel bir tipidir ve adipositlerden oluşan yağ bu dokunun normal ağırlıklı bir insanda, kadınlarda vücut ağırlığının %20-25'ini erkeklerde ise vücut ağırlığının %15-20'sini oluşturmaktadır [10,105]. Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler ise tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içerir. Bu dokunun hücreleri mikroskobik olarak bol miktarda küresel, oval ya da ipliksi formda ve sıkı paketlenmiş mitokondri

taşıdığından, çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür. Kahverengi yağ hücreleri sitoplazmalarında içerdiği çok sayıda mitokondrileri, erişkinde çok az sayıda bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ dokusundan farklıdır [11,106].

Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur. Bu hücreler tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından "taşlı yüzük" manzarası oluştururlar. Lipid damlacığı herhangi bir hücre içi organel içermez. Beyaz yağ dokusu, viseral yağ (karın boşluğunda iç organlar çevresinde yerleşmiş olan, omental yağ) ve deri altı yağ olmak üzere iki kısımda incelenir. Viseral yağ, total vücut yağının %10 kısmını oluşturur ve yaşla beraber bu oran %20 lere çıkabilir. Deri altı ve viseral yağ arasında hücre hacmi, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır. Örnek olarak viseral yağ dokusundan IL-6 salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır [11,106,107]. Yağ hücrelerinin büyüklüğü 10-200 mikrometre kadar olabilmektedir. Böylece hücre çap olarak 20 kat büyüme gösterebilirken, hacim olarak büyüme bin kata kadar ulaşabilmektedir [10,17]. Yağ hücrelerinin hamileliğin 15. haftasından sonra, fibroblastlardan preadipositlere dönüşümü mitozla çoğalarak olur. Yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden yağ hücreleri oluşur, büyüklük ve sayı olarak en çok bu zamanlarda değişime uğrarlar [10,17,108]. Puberteye kadar yağ hücre sayısı, çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez. Hücreler sayısal olarak artış göstermez. Sadece büyüklükleri değişime uğrar [109,110]. Bu sebepten dolayı puberte öncesi obezite hiperplastik (hücre sayısı ve büyüklük artışı), puberte sonrası hipertrofik (hücre çapı ve hacminde artışı) şeklindedir [10,17].

2.2.2. Yağ hücresinin fonksiyonları

Yağ hücresi ve dokusu pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır [10,11]. Yağ

hücreyi membranında ve stoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Yağ hücreyi membranında bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörler (leptin, insülin, TSH, anjiotensin II gibi), adrenerjik reseptörler (α 1, α 2, β 1, β 2 reseptör gibi), lipoprotein reseptörler (VLDL, LDL, HDL gibi) ve sitoplazmada bulunan nükleer reseptörler olmak üzere sınıflandırılabilir [17]. Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonlarını stimüle veya inhibe ederek düzenlerler. Yağ hücreyi içinde bu sinyaller ile trigliserid depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır. Yağ hücreyi içinde; TSH, TNF- α , tiroksin ve glukokortikoid gibi maddeler proliferasyona neden olurlar [11,17]. Yağ hücreyi membranında diğer hücrelere göre daha fazla miktarda bulunan lipoproteinlipaz (LPL), Apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer protein enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlar ve VLDL'den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır [10,11,17].

Obezlerde yağ hücreyi lipoproteinlipaz aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu nedenle yağ asitlerinin trigliserit şeklinde depolanması artmıştır [17,112].

Yağ hücreyiinin 3 ana görevi vardır:

1. Metabolizma fazlası enerjiyi trigliseridlere çevirerek depolamak.
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseridleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek.
3. Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak.

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji kaynağıdır. Bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek trigliserit halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden enerjinin(yağ asitlerinin) ve salgıladığı hormon ve sitokinlerinin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücreyiine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi maddeler etki ederek onun fonksiyonunu düzenlerler [113,114]. Yağ hücreyiinden salgılanan leptinin keşfiyle yağ hücreyiinin sinir sistemini etkilediği de saptanmıştır [106,115,116]. Çünkü leptin reseptörü, en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkezlerde (hipotalamusta) bulunmuştur [17,115,117]. Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev

yapmaktadır. Yağ hücresinden leptin den başka; tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α), resistin, adiponektin, adipsin, interlökin-6 (IL-6), makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-I(MCP-I) plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-I), transforming büyüme faktör- β (TGF- β), anjiotensinojen, asilation-stimulating protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), prostoglandin-I2 (PGI2), prostoglandin-F2 α (PGF2 α) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır [12].

Çizelge 2.3. Yağ Hücresinden Salgılanan Ürünler ve Fonksiyonları [10,11,104,111,113,118,119,120,121,122]

Leptin	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir.
Resistin	İnsülin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir.
TNF- β	Proliferasyon, diferansiasyon ve apoptosis gibi biyolojik cevapları düzenler.
Adiponektin	Ailevi hiperlipidemi patogenezinde yer alır ve insülin direnci ile ilişkilidir.
Adipsin	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur.
PAI-I	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür.
IL-6	Vücut savunmasında ve glukoz ve yağ metabolizmasında yer alır.
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde düzenleyici rol alan anjiotensin-II nin öncü maddesidir.
ASP	Trigliserid sentez hızını artırır.
IGF-I	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder.
MIF	İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immüitenin düzenlenmesinde yer alır
PGI2 ve PGF2 α	İnflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır.
TGF- β	Proliferasyon, diferansiasyon ve apoptosis gibi biyolojik cevapları düzenler.

PAI-1; plazminojen aktivatör inhibitör-1, TGF- β ; transforming büyüme faktörü- β , ASP; asilation-stimüle protein, IGF-I; İnsülin benzeri büyüme faktörü, PGI2; Prostoglandin-I2, PGF2 α ; Prostoglandin- F2 α , MIF; makrofaj inhibitör faktör

Yağ dokusundan salgılandıkları yeni tespit edilmiş olan diğer önemli moleküller ise şunlardır: Visfatin, apelin, vaspin, ghrelin, omentin, obestatin, serum amiloid A(SAA), α -1 asit glikoprotein, pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü, hipokampal kolinerjik nörostimulan peptid, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, haptoglobin, sistatin C, fibronektin, matriks metalloproteinaz, doku metalloproteinaz inhibitörü, katepsin, osteonektin/SPARC ve entaktin [123,124].

Bunların dışında yağ dokusu bir endokrin organ gibi sitokin üretimi ile sempatik sistem stimülanı olarak çalışır. Yağ dokusundan salgılanan sitokin ve hormonların çoğu kan glukoz homeostazisinde görev alırlar.

Ayrıca yağ dokusunda leptin, TNF- α , ve IL-6 üretimi noradrenalin ve adrenalin tarafından düzenlenir. Leptin, resistin ve adiponektin sadece yağ dokusundan salgılanmakta iken yağ hücresinden ise, TNF- α ve IL-6 lenfositlerdenden salgılanır.

Yağ hücresinden salgılanan TNF- α , IL-6, leptin fonksiyonel ve yapısal benzerlikler gösterirler:

1. Reseptörleri benzer olup hücre içi JAK/STAT yolagını kullanır.
2. Büyüme faktörü özelliindedir.
3. Plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturlar.

Obezlerde adiponektin düzeyi azalırken leptin, resistin, TNFa ve IL-6 plazma düzeyleri artmaktadır.

Resistin, TNF- α hücrelerde glukozu karşı toleransı bozarken leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşumuna sebep olurlar.

Leptin, IL-6, TNF a, ASP, IGF-1, PG, Aguti protein gibi yağ hücresinden salgılanan maddelerin yağ hücresi membranında da reseptörleri vardır [17,18,104].

2.2.3. Adipokinler (yağ hücresi salgı ürünleri)

Son yıllarda özellikle yeme-içme alışkanlığındaki değişikliklerle obezite ve obeziteye bağlı hastalıklarda artış gözlenmektedir. Obezitenin en karakteristik özelliği ise yağ dokusunun artmasıdır. Yağ dokusu adiposit olarak adlandırılan lipi dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokin ismi verilen bazı proteinlerin otokrin parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir [125,126]. Adipokinler yağ dokusu tarafından salınan hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlere verilen isimdir. Adipokinler asıl olarak iştah ve enerji tüketimini düzenlerken bunun dışında insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını da etkiler. Adipoz dokunun endokrin bir organ olduğu ve adipoz dokudan birçok adipokin salgılandığı keşfedilmiştir [127]. Adipokinler yağ dokusundaki adiposit dışındaki hücrelerden de salgılanırlar. Yağ dokusundaki makrofajlardan salgılanan tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) da adipokin olarak değerlendirilmektedir. Vücuttaki yağ dokusu artışı obeziteye sebebiyet verirken kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin morbiditesini de arttırmaktadır [128]. Özellikle artan yağ kitlesi ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok hastalığın ortaya çıkması bu durumu ispatlamaktadır. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir [129]. Ayrıca adipositlerin obezite gibi stres durumlarında çeşitli inflamatuvar mediatörleri salgıladığı tesbit edilmiştir [130]. C-reaktif protein, IL-6, TNF-Alfa ve sellüler adezyon molekülleri gibi plazmadaki inflamatuvar göstergeler obez kişilerde değişmez bir şekilde yükselmekte ve adipozite ve insülin direnci parametreleri ile korelasyon göstermektedir [126,130]. Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyararak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır [131]. Enerji fazlalığı oluştuğunda TNF- α ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilirken enerji açığı geliştiğinde ise, adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonları düşmektedir [132]. Böylece preadipositlerden yeni adiposit oluşumu uyarılmış olur. Adipokinlerin vücut üzerindeki etkisinin oldukça karmaşık bir yapıya sahip olması çalışmalarda birbirinden farklı sonuçların çıkmasına sebep olmaktadır [128].

Yağ dokusundan salgılanan adipokinleri sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak sınıflandırmak mümkündür. Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipokinler şunlardır:

Adiponektin

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Saito ve ark. tarafından klonlanan ve GBP 28 (gelatin binding protein 28 gene) adı verilen adipoz doku spesifik genin daha önce Maeda ve arkadaşlarınca tanımlanan "adipose most abundant gene transcript (APM1)" ile aynı gen olduğu ve adiponektin adı verilen proteinin mRNA'sını kodladığı bildirilmiştir. Bu yüzden literatürde adiponektin, GBP28, "adipocyte complement related protein 30 (ACRP30)", AdipoQ, APM1 geni gibi değişik sinonimleri mevcuttur. En sık kullanılan isim ise adiponektin'dir [133,134,135,136]. Adipoz doku tarafından yağ hücresinden insülin stimülasyonu ile salgılanan, anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkilere sahip,30 kDa ağırlığında olan ve 247 aminoasitten oluşan adiponektin, kollajen tip VIII, tip X ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösteren bir plazma proteinidir [133]. Esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma salınır. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup, bu alan tip 2 diyabetle ve metabolik sendromla da ilişkili bulunmuştur [134]. Adiponektin bir N-terminal kollajen benzeri alan ve bir C-terminal globular alan içeren modüler yapıdadır [14]. Adiponektin plazmada salgılandıktan sonra; kollajen I,III,V' e bağlanır, II ve IV' e bağlanmaz. Endotel adezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-Selektin ile olan ilişkilerini inhibe eder, inflamatuvar sitokinler (TNF α gibi) ile ilişkiyi tetikler [17].

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin, adipoz dokuya özgül salgısal bir matriks proteinidir.

Adiponektin üretimi adiposit öncül hücresinden olgun adiposite farklılanma sırasında artar. Adiponektin dolaşımında en fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup insan plazma proteinlerinin % 0,01' ini oluşturur. İnsan plazmasında

konsantrasyonu 5-30 µg /ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır [13,14].

İnsan DNA'sının yeni bir gen için araştırılması sürecinde Maeda ve arkadaşları tarafından bir adipoz doku spesifik kollajene benzer (adiponektin ya da APM1 transkriptini kodlayan DNA) izole edilmiştir. DNA dizi analizi çalışmalarını ile adiponektin 247 aminoasitten oluşan bir salgı proteini olduğu, bir sinyal peptidi içerdiği, transmembran hidrofobik kısmının bulunmadığı, N terminalinde ise, bir non-kollajen dizinin ve bunu G-X-Y tekrarlarından oluşan kısa bir kollajen benzeri motifin takip ettiği, C terminalinin ise kollajen X, kollajen VIII ve kompleman proteini C1q ile önemli oranda homoloji gösterdiği belirlenmiştir [133,137].

5-ucu-AMP ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)'ın fosforilasyon ve aktivasyonunun, iskelet kasında adiponektin'in globüler kısmını ya da tamamını, karaciğerde ise tamamını tarafından stimüle edildiği gösterilmiştir. AMPK'ın aktivasyonuna paralel olarak adiponektin, asetil koenzim A karboksilazın (ACC1) fosforilasyonunu stimüle etmekte, yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımını ve miyositlerde laktat üretimini, ACC fosforilasyonu ve karaciğerde glikoneogenezise dahil olan moleküllerin yıkımını ve glukoz seviyesinde azalmayı da in-vivo olarak stimüle etmektedir. AMPK aktivasyonunun bir dominant-negatif mutant ile bloke edilmesi yoluyla tüm bu etkilerin inhibe etmesi, glukoz kullanımı ve yağ asidi oksidasyonunun stimülasyonunun adiponektin tarafından AMPK'yı aktivasyonu yoluyla olduğunu işaret etmektedir. Bu veriler ile Yamauchi ve ark. (2002); adipositlerden farklılaşan antidiyabetik hormon adiponektin'in, in-vivo ve in-vitro glukoz metabolizmasında, insülin duyarlılığını doğrudan doğruya düzenlemek yerine AMPK'ı aktive ederek rol oynadığı sonucuna varmışlardır [138,139]. Adiponektin fare homologu ACRP 30'un globüler baş bölgesi (gACRP 30), kaslarda akut yağ asidi oksidasyonuna yol açmaktadır. Yüksek sukroz ve yağ diyetine maruz bırakılan farelerde besin alımı değiştirilmeksizin günlük çok düşük doz gACRP 30 verilmesinin kilo kaybına yol açtığı bulunmuştur. gACRP 30'un bir gC1q reseptörü olarak KC, düz kas, endotelyum, immün hücre doku ve organlar gibi, obesite ve benzeri kompleks hastalıkların biyolojisinde yer alması muhtemel pek çok dokuda görev aldığı düşünülmektedir [136].

Adiponektin ekspresyonu ve salınımı hormonlar tarafından düzenlenir [14,140].

- a) İnsülin: 3T3-L 1 hücrelerinde yapılan çalışmada kronik insülin tedavisinin doza ve zamana bağımlı olarak adiponektin ekspresyonunu azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir.
- b) TNF- α : TNF- α , adiponektin ekspresyonunu doza ve zamana bağımlı olarak baskılar.
- c) Glukokortikoidler: In vivo olarak glukokortikoidler insülin direncine neden olur. Deksametazon, adiponektin geninin potansiyel baskılayıcısıdır. Adiponektin geni üzerindeki insülin, TNF- α ve deksametazonun negatif etkisi geri dönüşümlüdür.
- d) Androjenler: Testesteron ve 5 α -hidroksi-testesteron plazma adiponektin seviyesini azaltır. Androjene bağılı düşük plazma seviyesi erkeklerdeki yüksek ateroskleroz ve insülin direnci ile ilgilidir.
- e) İlaçlar: Tiazolidinedionlar (TZD), adiponektin gen transkripsiyonunu ve salınımını doza ve zamana bağımlı olarak artırır. TZD'ler insülin duyarlılığını PPAR- aracılığı ile düzeltirler. Normal glukoz toleranslı kişilerde rosiglitazon ile 14 günlük tedavi sonucunda plazma adiponektin seviyesi %30 artar.
- f) Diğer: Adiponektin gen transkripsiyonu beta-adrenerjik agonistler ve dibutiril-cAMP tarafından azaltılırken, IGF-1 uyarısı ile arttırılmaktadır.

Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı; plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır [15,16].

Obezite ile dolaşımdaki adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon vardır. Kilo verdikçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kişilerde plazma adiponektin konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir [15]. Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde düşük bulunmuştur. ELİZA yöntemi kullanarak Arita ve ark. Japon kadınlarda ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ve VKİ

arasındaki negatif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama plazma konsantrasyonu obez olmayan kişilerde 8.9 µg/ml iken obezlerde 3.7µg /ml olarak bulunmuştur [141]. Benzer çalışmalar beyaz ırkta, Pima yerlilerinde ve Asyalılarda yapılmış ve VKİ ile adiponektin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir. Obezitede azalmış plazma adiponektin seviyesi, azalmış mRNA seviyesi ile ilişkilidir.

Obezitenin tersine, adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Kilo kaybını takiben diyabetik ve diyabetik olmayan Japonlarda plazma adiponektin seviyesi %42 ve %65 artmıştır. Cerrahi olarak zayıflatılan kişilerde de plazma adiponektin seviyesi artmıştır [14,140,142,143].

Adiponektin konsantrasyonlarının insülin direnci ve hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi durumlarında normalden düşük olduğu bildirilmiştir [15,16]. Plazmada hipoadiponektemi derecesinin, adiposite derecesinden çok hiperinsülinemi ve insülin direnci derecesiyle yakından ilgili olduğu gösterilmiştir. Bu bulguyla uyumlu olarak obez ve diyabetik kişilerden alınan adipositlerde adiponektin gen transkripsiyonu azalmıştır [14]. Adiponektin verilmesi insülin duyarlılığını arttırarak obezite ile birlikte olan hiperglisemiye düzeltebilir [15]. IGF-1 ve thiazolidinedionlar ile stimülasyon sonrası adiponektin gen transkripsiyonu ve sekresyonu artarken, TNF α ve glukokortikoidlerin stimülasyonu sonrası azalır [14]. Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve serbest yağ asitleri (SYA) düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta trigliserit üretimini azaltırken, enerji harcanmasını ve yağ oksidasyonu arttırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır [144]. Adiponektin kas ve karaciğerde insülin duyarlılaştırıcı rol oynar [14]. İnsülin duyarlaşmasının altında yatan mekanizmalar tam olarak bulunup anlaşılamamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan in-vivo çalışmada adiponektinin etkisinin en çok karaciğer üzerine olduğu bulunmuştur [145].

Örneğin; adiponektin verilmesi farelerde yüksek yağ ve yüksek karbonhidratın indüklediği obeziteyi önlemiştir. Buna plazma SYA'da, kas ve hepatik trigliseridlerde bir azalma eşik etmiştir [146,147]. Adiponektinin vücut ağırlığının

azalması üzerine etkilerinin kasta artmış lipid oksidasyonu sonucu olduğu öne sürülmüştür [146].

Adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunca belirlenir. Abdominal yağ dokusu artmış obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür [15]. Obezite ve tip 2 diyabette iskelet kası tirozin kinaz aktivitesinde azalma olmaktadır [148]. Azalmış tirozin kinaz aktivitesinin insülin direnci gelişiminde erken ya da primer olay olduğu düşünülmektedir. Ayrıca düşük plazma adiponektin düzeylerinin, vücut yağ oranındaki değişikliklerden bağımsız olarak, insülin duyarlılığında azalışla birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Bu da düşük plazma adiponektin düzeylerinin insülin duyarlılığında azalmadan önce gerçekleştiğini göstermektedir [149].

Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri tip 2 DM, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir [150]. Adiponektinin hipertansiyon (HT) ile ilişkisi gösterilmiş ve hipertansif olan kişilerde normotansiflere göre daha düşük konsantrasyonda bulunmuştur.

Tüm bireylerde plazma adiponektin düzeyleri ile diyastolik kan basıncı (DKB) ve sistolik kan basıncı (SKB) arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir [151]. Ancak yapılan tüm çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir. Mallamaci ve ark. nın çalışmasında erkeklerde anlamlı ilişki bulunmuşken, kadınlarda bulunamamıştır [152]. İnsülin adiponektin üretimini artırır. Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir [153]. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur [154]. Uzun süreli obezite durumunda ve tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir [155].

Adipoz doku hem savunma (adiponektin gibi) hem de saldırı (PAI-1, HR-FGF) molekülleri salgılamaktadır. Obezitede saldırı moleküllerinin artması ve savunma moleküllerinin azalması damar hastalığını alevlendirmektedir. Adiponektin adipovasküler hastalığın önlenmesinde önemli rol oynamaktadır [156].

Adiponektinin anti-aterosklerotik ve anti-inflamatuvar özellikleri vardır. Artmış serum CRP düzeylerinin adiponektin seviyesi ile ters orantılı olması, adiponektin ve koroner arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Adiponektinin endotel hücrelere direkt etki göstererek antiaterojenik olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür [157]

Düşük adiponektin düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkilidir. Yapılan prospektif bir çalışmada öncesinde bir KVH' ı olmayan ve yüksek adiponektin düzeyleri olan bireylerin, düşük ve orta düzeyde adiponektine sahip olan bireylere göre daha az kalp krizi riski taşıdığı tespit edilmiştir. Bu ilişkinin geleneksel KVH risk faktörlerinden (DM, HT gibi) bağımsız bir risk faktörü olduğu, sadece kan lipid düzeyleri ile ilintili olduğu tespit edilmiştir [150].

Adiponektin hücre dışı matriks molekülleri ile etkileşir. Damar intimasında bol miktarda bulunan kollajen I, III ve V'e bağlanırken kollajen II, IV, laminin ve fibronektine bağlanmaz. Adiponektin kateterle hasar oluşturulan sıçan damar duvarında, erken evrede subendotelial alanda bulunmuş fakat sağlam damar duvarında tespit edilememiştir. Ayrıca insanda hasarlı aortta da, makrofajların çevresinde bulunmuştur. Bu bulgu adiponektin'in endotel bariyer bozukluğunda, damar duvarında hızla biriktiğini gösterir [158,159].

Lipid yüklü köpük hücrelerinin birikimi ve makrofajla ilgili inflamasyon aterosklerotik lezyonun anahtarıdır. Adiponektin; bu aşamada, sınıf A makrofaj çöpçü reseptörü (MSR) ekspresyonunu transkripsiyon aşamasında baskılar. Böylece monosit kökenli makrofajlarda lipid birikimi ve köpük hücre oluşumunu önler [159].

Adiponektin endotelial inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroza önler. Adiponektin hasarlı damar duvarının uyarılmış endotel hücrelerinden; HB-EGF, EGF, trombosit kökenli büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, ayrıca düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü baskılar.

Bu şekilde de ateroskleroza önleyici etki gösterir. Koroner arter hastalığında plazma adiponektin seviyesinin, azaldığı görülmüştür. Beyaz ırkta ve Pima

Yerlileri'nde benzer VKİ'ne sahip obez kişiler 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik olmayan kişiler, KAH olmayan diyabetik olmayan kişiler ve KAH olan diyabetik kişiler. Obez diyabetiklerin plazma adiponektin konsantrasyonu, obez diyabetik olmayan kişilerden daha düşük bulunmuştur. En düşük adiponektin seviyesi KAH olan diyabetik hastalarda tespit edilmiştir [142,156,160]. Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir. Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir [161].

Bir çok çalışma bu etkinin karaciğer ve kas dokusu üzerinden olduğunu göstermiştir. Adiponektin karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini ve endojen glukoz üretimi hızını azaltır. Glukoz alım hızını, glikoliz ya da glikojen sentezini ise etkilemez. Kısacası glukoz üretimini, periferik glukoz alımını etkilemeden azaltır. VKİ'nden bağımsız olarak tip II diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre plazma adiponektin konsantrasyonu azalır. Kronik insülin direnci tip II diyabette azalmış plazma adiponektin seviyesi ile ilgilidir [145,147,149,162].

Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını arttırıcı glitazon türü ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir [163]. Tip 2 diyabette glimeprid kullanımı da adiponektin düzeylerinde artış yapmaktadır [164]. Metforminin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir [165].

Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar, bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi arttırması sureti ile yapar. Leptinin göstermiş olduğu etkilerine ters olarak; adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder, B lenfositlerinin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar. Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkileri olduğunu da göstermektedir [166].

Tümör Nekrosis Faktör Alfa (TNF- α)

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) birçok fonksiyonu olan inflamatuvar bir sitokindir. Etkilerini Tip 1 ve Tip 2 TNF- α olmak üzere iki reseptörü aracılığıyla gösteren 26 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir [19]. İlk kez Carswell ve

arkadaşları tarafından 1975'de, sarkomda nekrozdan sorumlu faktör olarak tanımlanmıştır [167]. TNF- α başta makrofajlar olmak üzere çeşitli hücre türleri tarafından sentezlenir. Bunlar; aktif T ve B lenfositleri, mononükleer hücreler, düz kas hücreleri ve endotel hücreleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise adipoz dokudan da salgılandığı gösterilmiştir [168].

TNF- α trimerik bir proteindir. 26-kDa transmembran öncül hormonu şeklinde sentezlenir. Proteolitik yıkımla 17-kDa'lık çözünebilir TNF- α molekülüne dönüşür. Boyutlarında ve yerleşim yerlerinde farklılık olmasına rağmen, TNF- α 'nın her iki tipi de biyolojik yanıt oluşmasına sebep olabilir. İkisi birlikte sitokin sistemik ve yerel etkilerinden sorumludur. TNF- α etkilerinin çoğunu iki farklı reseptör aracılığı ile gösterir. Tip I; TNFR1 (55 ya da 60 kDa'lık peptid) ve tip II; TNFR2 (75 ya da 80 kDa'lık peptid). Her iki reseptör de fosfoprotein fosfatazları ve kinazları aktif hale getirir. TNFR1; farklılaşma, çoğalma ve apoptozis ile ilgili iken, TNFR2; doku nekrozu ve lenfosit çoğalması ile ilgilidir. Hücre yüzeyinde bulunan bu reseptörler, proteolitik olarak yıkılarak çözünebilir şekle dönüşürler. Dolaşan reseptörlerin seviyesi ateş, sepsis, kanser, kronik lenfositler, otoimmün hastalıklar, lösemi ve obezite gibi çeşitli patolojik durumlarda artar [169,170].

Adipoz dokuda TNF- α 'nın hem kendisi hem de reseptörleri eksprese edilmektedir. Dolasındaki kısmının en büyük kaynağı yağ dokusudur. Viseral yağ dokusunda üretimi deri altı yağ dokusuna göre 67 kat daha azdır, m -RNA'sı vücut yağı ile koreledir. Obezlerde kilo kaybıyla miktarı azalır. Yağ hücre kültürlerinde insülinin etkisini bloke ettiği görülür [11,17,18]. TNF- α 'nın obezite ve insülin direnci patogenezinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü vardır. Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Dolayısıyla obez bireylerde TNF- α düzeyleri artmıştır [19,20]. Obez bireyler kilo verdiklerinde TNF- α düzeylerinde düşme olur [20]. VKİ ve adipoz doku TNF- α mRNA seviyesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kilo kaybı, adipoz dokuda azalmış TNF- α mRNA ekspresyonu ile ilişkilidir. Tümör nekrozis faktör alfa geninin promotor bölgesindeki genetik değişiklikler dokuda TNF- α ekspresyonu ile ilişkilidir [168,171].

TNF- α 'nın lipid metabolizmasında düzenleyici rolü olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar vardır. TNF- α 'nın lipoprotein lipaz aktivitesini ve ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca TNF- α , serbest yağ asitleri taşıyıcılarının adipoz dokuda ekspresyonunu azaltır. Dolaşımdan SYA'nın alımının azalması obezitedeki hiperlipideminin bir nedenidir [170].

TNF- α yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktivitesini baskılayarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır. Lipolizi stimüle eder, lipogenezi baskılar, yağ hücresinde leptin üretimini artırır [119].

Erişkinlerde özellikle obezlerde artmış TNF- α düzeylerinin, ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte aterosklerozun başladığı bilinen çocukluk çağı obezitesinde TNF- α düzeyleri ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır [171].

Aterosklerotik damarlarda aterom plaklarında, makrofaj köpük hücreleri ve düz kas hücrelerinde TNF- α 'nın artmış oranda bulunması ateroskleroz patogenezinde TNF- α 'nın rolü olduğunu düşündürmektedir [172]. İnsan ve hayvanlardaki aterosklerotik lezyon; makrofaj, düz kas hücresi, T-lenfosit ve mast hücresi gibi çeşitli hücreler içerir. Bu hücrelerin hepsi TNF- α üretir ve TNF- α 'ya yanıt verir. Birçok çalışma TNF- α 'nın aterosklerozun gelişimindeki her aşamaya katıldığını göstermiştir. Adipoz dokuda da üretilen ve obez bireylerde fazla miktarlarda sentezlenen TNF- α ;

- Düz kas hücre çoğalmasını ve göçünü artırarak,
- Sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin arttırarak,
- Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak,
- Hücrel reseptör üretimini değiştirerek,
- Apoprotein üretimini azaltarak,
- Lipolizi uyarıp serbest yağ asiti düzeyini arttırarak,
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 içeriğini adipositlerde artırarak ve
- İnsülin direncine neden olarak aterosklerotik lezyonun ilerlemesine neden olur [170,171,173,174].

İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 önceleri interferon-B2, B hücre stimüle edici faktör (BSF-2), hepatosit stimüle edici faktör, hibridoma, plazmasitoma büyüme faktörü olarak bilinmekteydi. Diğer sitokinlerin aksine endokrin karakterdedir [175,176]. Dolaşımda 22 ve 27 kDa ağırlığında olarak bulunan, dolaşımdaki miktarının 1/3'ünün yağ dokusundan salındığı IL-6; viseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 2-3 kat daha çok üretilmektedir [107]. Hem inflamatuvar hemde anti-inflamatuvar bir sitokindir. Kas dokusundan egzersizle salgılanan bir miyokindir. Egzersize yanıt olarak ilk artan sitokindir. Obezite ile IL-6 konsantrasyonu yükselmekte, TNF- α ve IL-1 ile de stimüle olmaktadır. Plazmada vücut yağ kitlesi ile korele bir şekilde bulunur. IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşmaktadır. IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan iki etkisi hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olmaktadır. Bu da hiperkoagülibiteye katkıda bulunmaktadır [20].

Başta makrofajlar olmak üzere aktive olmuş T ve B lenfositleri, monositler, fibroblastlar, bağ dokusu ve yağ dokusu hücrelerinden salınır.(86)IL-6 üretimini çeşitli sinyaller arttırıp azaltabilir. Antijenik stimülasyon ile T hücrelerinden üretimi indüklenir. Lipopolisakaritler monosit ve fibroblastlardan IL-6 üretimini stimüle ederler. IL-6 B lenfositlerinin olgunlaşmasını sağlar ve immünoglobulin M, G, A yapımını indükler. IL-6 T hücrelerinin differansiasyonunun farklı aşamalarında stimülatör olarak fonksiyon görür [177].

Adipoz dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı; obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir [21]. Klinik çalışmalar, obezitede insülin direncinin artışı ile plazma ve yağ dokusu IL-6 seviyesinin artışı ile ilişkilendirmiştir [23]. Kilo azalmasıyla birlikte plazma ve yağ dokusu IL-6 seviyesinin de azaldığı gösterilmiştir [24]. Abdominal yağlanmada IL-6 üretiminin, deri altı yağlanmadaki IL-6 üretiminden 3 kat fazla olduğu ve böylelikle abdominal yağlanmanın hepatik insülin direncinin artışında güçlü bir aktivatör olduğu söylenmiştir [178]. IL-6 glikojen sentazı inhibe ederek ve glikojen fosforilaz

aktivitesini uyararak hepatik glukoz üretiminde artış yapar. Hepatik trigliserid sekresyonunu da uyardığı düşünülmektedir. Periferde insülinin etkisini azaltır, fakat insülin üretimini artırır. Ayrıca adipogenezi inhibe edip adiponektin salgılanmasını da azaltır. Endotelden adezyon moleküllerinin salınımında artış yaptığı gibi, karaciğerde fibrinojen ve prokoagülan maddelerin üretimini de artırır [179].

IL-6, hepatik C-reaktif protein üretiminin önemli bir düzenleyicisi ve uyarandır. Plazma IL-6 düzeyleri tip-2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından prediktif özelliğe sahiptir [180]. Önemli bir nokta IL-6'nın endotelial adhezyon moleküllerinin salınımını arttırmasıdır. Ayrıca GLUT-4'ü inhibe ederek insülin sensitivitesi, hepatik glikojenezis ve lipoprotein lipaz üzerine zıt etki göstermektedir. Sonuç olarak görülen lipoliz non esterifiye yağ asitlerini arttırmakta ve bu da nitrik oksite (NO) bağlı endotelial vazodilatasyonu engellemektedir [181,182].

IL-6'nın diğer fonksiyonları ise; yağ dokusunun LPL aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, termogenezde kortikotropik salgılatıcı hormon (CRH) etkisi ile görev alır, kortizol, CRH ve ACTH salınımını stimüle ederek artırır [17].

2.3. Obezite ve Antipsikotik İlaç Kullanımı

Fenotiyazin grubu, antipsikotik etkileri ilk bulunan ilaçlardır. Aslında antihelmintik olarak kullanılmakta olan bu ilaçların antipsikotik etkileri 1950'li yıllarda bulunmuştur [25]. Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar eski nesil ve yeni nesil antipsikotikler olarak iki başlık altında ele alınabilirler. Eski nesil antipsikotikler için tipik, klasik, konvansiyonel ve dopamin reseptör antagonisti; yeni nesil antipsikotikler için ise atipik, ikinci nesil ve serotonin-dopamin reseptör antagonisti terimleri de yaygın olarak kullanılır [25]. Atipik antipsikotiklerle birlikte şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir [183]. Atipik antipsikotikler, klasik antipsikotiklere göre hareket bozukluklarına daha az sebep olmakta ve negatif semptomları azaltmada daha etkili olmaktadır [26,27]. Ancak bunlar da reseptör bağlanma aktiviteleri ve

yan etki profillerine göre farklılıklar göstermektedirler [184,185]. Atipik antipsikotikleri klasik antipsikotiklerden ayıran temel özellik, 5-HT₂ ve D₂ reseptörlerini farklı oranlarda bloke etmeleridir. Atipik antipsikotiklerin, klasik antipsikotiklerden farklı olarak kompleks reseptör aktiviteleri ve birbirlerinden farklı farmakodinamik özellikleri vardır [186]. Klasik antipsikotik ilaçların terapötik etkileri, özellikle mezolimbik dopamin yolağındaki D₂ reseptörlerinin bloke edilmesinden kaynaklanır [187]. Tipik ve atipik antipsikotiklerin veya atipik antipsikotiklerin birlikte kullanımı sık olarak uygulanmaktadır [186].

Atipik antipsikotik tedavisinde kilo alımı, hiperglisemi ve hiperlipidemi; klasik antipsikotik tedavisinde ise hiperprolaktinemi daha sık gözlenir [188,189,190]. Atipik antipsikotik ilaçların bir yan etkisi olan metabolik sendrom öncelikli olarak obezite ile ilişkili kronik metabolik ve kardiyovasküler bozukluklar için risk faktörüdür [28]. Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı metabolik bozukluklar erişkinlerde kardiyovasküler ve diyabet gibi hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite açısından risk oluşturmaktadır. Aynı ilaçlar çocuk ve ergenlerde gelişimsel dönemlerine uygun olmayan tiroid, kan şekeri, cinsiyet hormonları düzeyi ve büyüme hızı, kemik metabolizmasını içeren pek çok yan etkiye de neden olabilmektedir [29]. Daha önceden antipsikotik ilaç almamış olanlarda, tedavi başlangıcında kilo alımı daha fazla olmaktadır. Gençlerde, özellikle de daha önce antipsikotik almamış olanlarda, atipik antipsikotik başlandığında kilo alımı hızlı bir biçimde gerçekleşmektedir. Kilo alanlar arasında da gençlerin oranı yüksek orandadır. Bu bağlantı klozapin için geçerli değildir [191,192]. Antipsikotiklere bağlı kilo alımında, metabolizma değişikliğinden çok iştah ve yeme davranışı sorumludur [30].

Tipik antipsikotikler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler:

Yüksek Potanslılar: Haloperidol, ziklopentiksol, flufenazin, trifluoperazin, pimozid gibi ilaçlar daha az antikolinergik yan etki, daha az sedasyon ve hipotansiyon yaparlar. Ekstrapiramidal yan etkileri daha çoktur.

Düşük Potanslılar: Klorpromazin, tioridazin, mezoridazin gibi ilaçlar daha çok antikolinergik yan etki, sedasyon ve hipotansiyon yaparlar, epilepsi eşğini düşürürler, ekstrapiramidal yan etkileri daha azdır [193].

Atipik antipsikotiklerin sınıflandırılması ise:

a. Klozapin: Klozapinin en ciddi yan etkisi agranülositozdur. Klozapin pankreas ada hücrelerinde hasar yaparak diabete neden olabilmektedir. Klozapin özellikle yüksek dozlarda epileptik nöbet riskini arttırmaktadır. Ağır sedasyona da yol açabilen klozapin, tüm antipsikotikler arasında en fazla kilo aldırıcı ilaçtır [194]. Çalışmaların önemli bir bölümünde; başlangıç kiloya göre, 16-24 ayda %10 ve daha fazla kilo alan olguların oranı %20'ler civarındadır. Bazı çalışmalarda bu oran %70'lere dek çıkmaktadır. Ortalama kilo alımı farklı araştırmalarda 2.3-16.2 kg arasında verilmektedir [195].

b. Aripiprazol: Düşük Ekstra Piramidal Sendrom riski ve daha az sedasyon, minimal kilo alımı etkileri varken QT uzaması ve prolaktin artışı yapmaz. En yaygın yan etkileri baş ağrısı, anksiyete ve uykusuzluktur. Kilo alımına neden olduğu bilinmekle birlikte bu konudaki bilgilerimiz yetersizdir [196].

c. Risperidon: Antipsikotik etkinliğinin yanı sıra bilişsel işlevler üzerine de etkilidir. Düşük dozlarda atipik özellik taşır fakat yüksek dozlarda ekstrapiramidal yan etkilere yol açabildiğinden klasik nöroleptiklere benzemektedir [25]. Antikolinergik etkileri yoktur. Risperidonda kilo alımı dozla doğrudan bağlantılı olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda; bu ilaçla kilo alımında haloperidole göre fark bulunmadığı ileri sürülse de, tipik antipsikotiklere göre belirgin olarak yüksek derecede kilo alımı yaptığı düşünülmektedir. Kilo alımı oranı 8 haftalık bir çalışmada %39 olarak verilmektedir. Bu oran bazı çalışmalarda %11'e dek inebilmektedir. Çocuk ve ergenlerde de yüksek oranda kilo alımına neden olmaktadır. Bu grubun kilo alımına daha duyarlı olduğu konusunda gözlemler vardır [195].

d. Amisulprid: Kilo alımı plasebodan ve haloperidolden fazla, flupentiksolden azdır. Bu gözlem amisulpiridin düşük dozları için de geçerlidir. Kilo alımı bu ilaçta dozla negatif korelasyon gösterir. Düşük dozlarda kilo alımı daha fazla olabilir. Bu ilaçla kilo alımı risperidondan belirgin olarak azdır [25].

e. Sülprid: Bazı yönleriyle klasik antipsikotiklere benzemekle birlikte, dezinhibitör özellikleri ve sedasyona yol açmaması nedeniyle atipik bir antipsikotik olarak kabul edilir. Kan-beyin bariyerini az geçtiğinden yüksek dozlarda verilmelidir [25].

f. Zipsaridon: Diğer atipik antipsikotiklere göre kilo alımı olasılığı daha azdır. Başlangıçta kilo alımına yol açmadığı ileri sürülmüştür. Bazı olgularda iştah artışına yol açması kilo alımına neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilaçta, tedavinin başında önemsiz olabilen kilo alımı, daha sonra sorun olabilir. Ziprasidonla kilo kaybı da olabilmektedir [27].

g. Sertindol: Kilo alımı haloperidol ve plasebodan belirgin olarak yüksektir. Hematolojik yan etki gözlenmemiştir. Tedavi başlangıcında hipotansiyon, sinüs taşikardisi, nazal konjesyon yapabilir, ama bunlar geçicidir [25].

h. Ketiypin: Başlangıç kilosuna göre %7 ve daha fazla kilo alanların oranı, farklı araştırmalarda 6-8 hafta süre ile ilacı kullananlarda %11-25 kadar verilmektedir. Bu etki haloperidolden fazladır. Kilo alımının dozla ilişkisi belirlenmemiştir. Bu etki çocuklar için de geçerlidir [25,195].

ı. Olanzapin: Karşılaştırmalı çalışmalarda kilo alımı risperidon ve haloperidolden belirgin olarak yüksektir [195,197]. Bir yıl ilaç kullananlarda yaklaşık 11–12 kg kilo alımı olmuştur [198,199]. Hiperglisemi yapabilir. Diyabetik ketoasidoza sebep olabilir, trigliseridleri yükseltebilir [200,201]. Bu ilaçta başlangıçta VKİ düşüklüğü daha sonraki kilo alımı için güçlü bir belirleyicidir. Leptin düzeyini de artırır. Çocuklarda ve ergenlerde de belirgin olarak yüksek düzeyde kilo alımına neden olmaktadır [195,197].

j. Zotepin: Karşılaştırmalı çalışmalarda olasılığın haloperidolden belirgin olarak yüksek olduğu bildirilmektedir [202].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh sağlığı polikliniğine başvuran 8-18 yaş aralığındaki çocuklardan tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan 3 ay sonra alınan kan örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ve Gazi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Çalışma için Ankara Zekai Tahir Burak Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan bilimsel araştırma izni alındı. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: 01/2012-41).

3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi

Numuneler Haziran 2012- Temmuz 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh sağlığı Polikliniğine gelen 8-18 yaş aralığındaki çocuklardan temin edilmiştir. 14 hastanın tedaviye başlamadan ve 3 aylık sabit doz tedavi sonrasında kan örnekleri alındı. Çalışmada 0.ay ve 3. ay olarak toplam 28 hastaya ait serum örnekleri adiponektin, interlökin-6 (IL-6), tümör nekrosis faktörü (TNF- α), insülin, glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, ALT, AST, GGT tayinlerinde numune olarak kullanılmıştır. Numuneler, çalışılacak zamana kadar -20 °C'de saklanmıştır. Çalışmaya Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı A.B.D ve Polikliniğine başvuran daha önce antipsikotik ilaç tedavisi almayan çocuklar katılmıştır. Gruplar tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan 3 ay sonraki aynı çocuklar olmak üzere 2'ye ayrılmıştır.

Grup 1; 8-18 yaş aralığında daha önce atipik ilaç kullanmayan çocuklardan oluşmaktadır. Grup 1'i oluşturan hasta sayısı 14'dür (n=14).

Grup 2; Grup 1 deki aynı çocukların 3 ay boyunca düzenli olarak sabit minimum etken dozda (0,25-2 mg/gün) atipik ilaç tedavisi gören çocuklardan oluşmaktadır. Grup 2'i oluşturan hasta sayısı 14'dür (n=14).

Tüm hastaların serumlarından insülin, adiponektin, IL-6, TNF- α ELİSA metodu ile glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, ALT, AST, GGT spektrofotometrik rutin test yöntemi ile çalışılmıştır.

3.1.1. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri

Araştırmaya, 8-18 yaş arası daha önce 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 19 hasta çeşitli nedenlerle araştırmadan ayrılmış, üçüncü ay analizleri 14 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

Nüve NF 1200 marka santrifüj cihazı

Nüve SL 350 orbital çalkalayıcı

Stat Fax-2600 ELISA plaka yıkayıcı

Chromate ELISA plaka okuyucu

Eppendorf

Pastör pipet

Kırmızı biyokimya tüpü

Çeşitli hacimlerde ayarlanabilir otomatik pipetler

Abbott Architect C16000 marka biyokimya cihazı

Vorteks (Heidolf Reax 200, Labinco L 24)

Tanita BC 418 tartı

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 ölçebiliriz. ELISA farklı çeşitlerde uygulanabilir.

Adiponektin, TNF- α , interlökin-6 ve insülin ELISA yöntemiyle, diğer ölçümler rutin biyokimyasal testler ile çalışıldı.

Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçümü

Serum Adiponektin düzeyleri, eBioscience marka hazır ticari elisa kit (katalog no: BMS2032) ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

Reaktifler

- İnsan adiponektin monoklonal antikor ile kaplanmış 1 mikro plaka
- 1 şişe (70 μ l) Biotin-konjugat
- 1 şişe (200 μ l) Streptavidin-HRP
- 2 şişe İnsan adiponektin standart liyofilize, 100 ng/ml üzerine sulandırma
- 1 şişe (5 ml) Deney tamponu(Assay buffer) konsantre 20x
- 1 şişe (50 ml) Yıkama tampon(Wash buffer) konsantre 20x
- 1 şişe (15ml) Substrat solusyon (Tetrametil-benzidin)
- 1 şişe (15 ml) durdurma solusyon (1M fosforik asit)
- Yapıtırıcı filmler

Çalışma Prosedürü

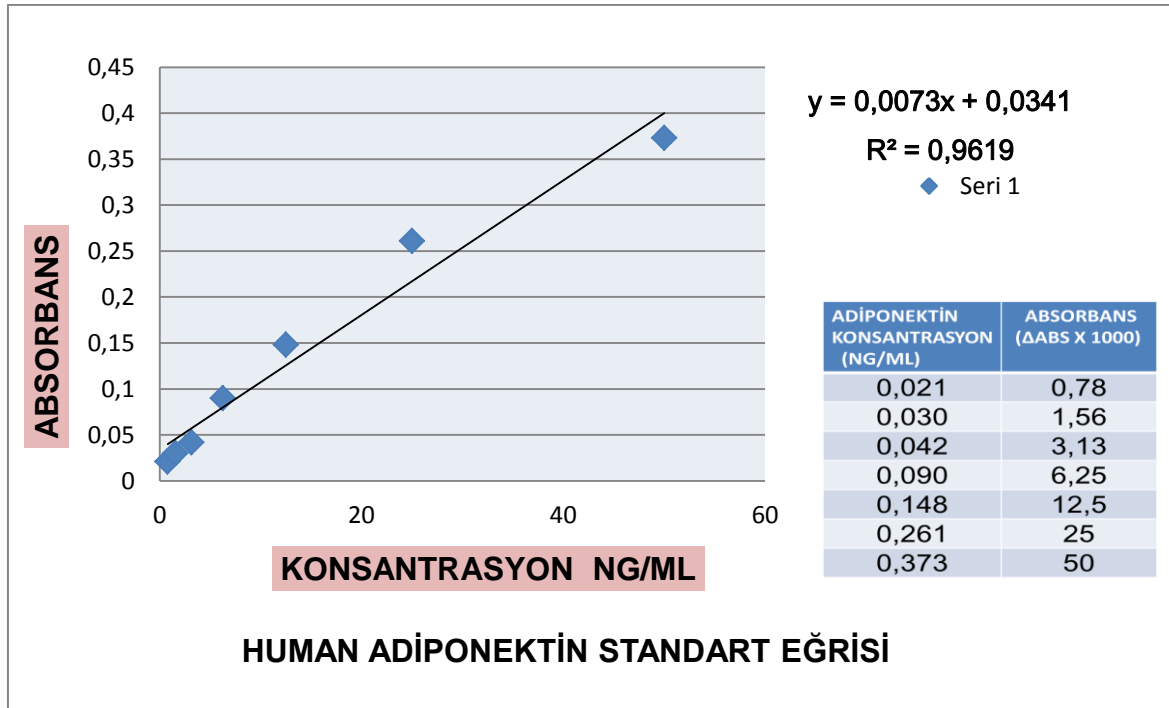
1. Çalışmaya başlamadan önce numuneler test protokolüne göre seyreltilir.Serum numuneleri 1:500 assay buffer ile plana göre seyreltme işlemi yapılır.
1. Seyreltme: 10 μ l numune + 90 μ l assay buffer (1x)
2. Seyreltme: 10 μ l seyreltme 1 + 490 μ l assay buffer (1x)
2. Standartlar(7 adet),kontrol numuneleri ve boşluklar belirlenir.
3. Numunelere yıkama tamponu ile 400 μ l 'de 2 kez yıkama işlemi yapıldı. Aspirasyondan önce yıkama tamponunun kuyucuklara yerleşmesi için 10-15 saniye beklenildi. Son yıkama aşamasından sonra fazla yıkama tamponunu çıkarmak için mikro şeritler 15 dakikadan fazla olmamak üzere nemli bir emici

kağıt üzerine ters olarak yerleştirilir ve bu esnada kuyucukların kurumamasına dikkat edilir.

4. Standartları hazırlamak için 7 tane ependorf numaralandırılır. Tüm ependorflara 100 µl assay buffer eklenir.(5 ml assay buffer + 95 ml distile su koyulur 1x elde edilir). Önce 100 ng/ml hazırladığımız standardı birinci ependorfa koyup 50 ng/ml standart elde ettik. Daha sonra 100 µl assay buffer koyduğumuz ependorflara 100 µl hazırladığımız standartları ard arda ekleyip 50;25;12.5;6.25;3.125;1.56;0.78 ng/ml standart elde etmiş olduk.
5. Ardından boş kuyucuklara 100 µl assay buffer (1x) eklenir.
6. Örneklerin olduğu kuyucuklara da 50 µl assay buffer(1x) eklenir.
7. Daha sonra örneklerin olduğu kuyucuklara 50 µl seyreltilmiş numuneler eklenir.
8. Kullanmadan 30 dakika önce Biotin-konjugat hazırlanır.
9. Hazırlanan Biotin-konjugattan bütün kuyucuklara 50 µl eklenir.
10. Mikro plakanın üstü yapışkan film ile kaplanır ve oda sıcaklığında (18-25 °C) 2 saat boyunca çalkalayıcıda 400 rpm'de inkübasyona bırakılır.
11. Streptavidin-HRP hazırlanır.
12. Yapışkan film ve boş kuyucuklar çıkartılır ardından test protokolüne göre 400 µl'de 6 kez yıkama işlemi yapılır.
13. Kuyucuklara 100 µl seyreltilmiş streptavidin-HRP eklenir.
14. Mikro plakanın üstü yapışkan film ile kaplanır ve oda sıcaklığında 1 saat boyunca çalkalayıcıda 400 rpm'de inkübasyona bırakılır.
15. 1 saat sonunda test protokolüne göre 400 µl'de 6 kez yıkama yapılır ve beklenmeden diğer aşamaya geçilir.
16. Bütün kuyucuklara 100 µl TMB substrat solusyonu eklenir.

17. 30 dakika boyunca karanlıkta ve oda sıcaklığında inkübasyona bırakılır.
18. Hızlı bir şekilde 100 µl durdurma solusyonu eklenir.(Hızlı olunmazsa enzim inaktif olabilir.)
19. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapılır.
20. Çıkan sonuçlar 1000 ile çarpılır.

Sonuçlar standart eğriden (Şekil 3.1) hesaplanarak, ng/ml olarak ifade edildi.



Şekil 3.1. Adiponektin Standart Eğrisi

Serum TNF- α Düzeylerinin Ölçümü

Serum TNF-α düzeyleri, Diasource marka hazır ticari elisa kiti (Katalog No:KAP1751) ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

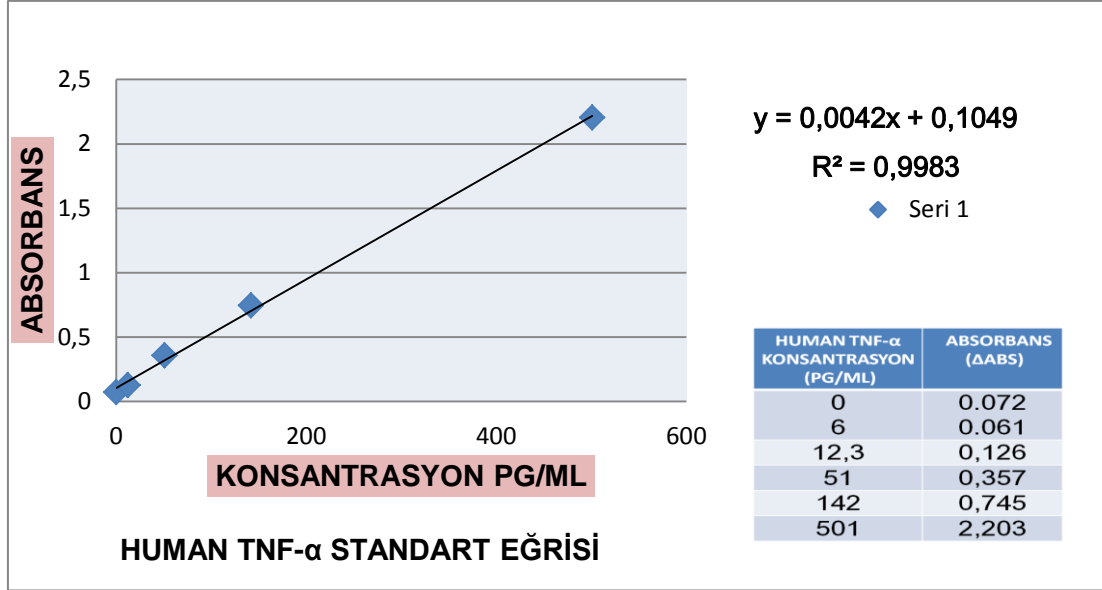
Reaktifler

- ✦ Konjugat (Kullanıma hazır bir adet vial)
- ✦ Kalibratör (Her biri 1ml deiyonize su ile hazırlanacak olan beş adet kalibratör)

- Kontrol (Her biri 1ml deiyonize su ile hazırlanacak olan iki adet kontrol)
- İnkübasyon tamponu (Kullanıma hazır 6 ml hacimli bir adet vial)
- Yıkama solüsyonu (10 ml hacimli bir adet vial; 1990 ml deiyonize su eklenip magnet kullanılarak karıştırılır.)
- Kontrol (Her biri 1ml deiyonize su ile hazırlanacak olan iki adet kontrol)
- Kromojen TMB solüsyonu (Kullanıma hazır 25 ml hacimli bir adet vial)
- Substrat (Kullanıma hazır 21 ml hacimli üç adet vial)
- Durdurma solüsyonu (Kullanıma hazır 6 ml hacimli bir adet vial)

Çalışma Prosedürü

1. Tüm kuyucuklara 50 µl inkübasyon tamponu koyulur.
 2. Kalibratörler, kontroller ve tüm numunelerden 200 µl kuyucuklara konulur.
 3. 2 saat oda sıcaklığında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
 4. 400 µl Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
 5. Tüm kuyucuklara 100 µl kalibratör konulur.
 6. Tüm kuyucuklara 50 µl anti-TNF- α -HRP konjugat konulur.
 7. 2 saat oda sıcaklığında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
 8. 400 µl Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
 9. Yıkamayı takiben, 15 dk içinde tüm kuyucuklara 200 µl 200 µl yeni hazırlanmış revelation solüsyonu konulur.
 10. 30 dk oda sıcaklığında, karanlıkta, çalkalayıcıda inkübe edilir.
 11. Tüm kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu koyulur.
 12. 450 nm ve 490 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapılır.
- Sonuçlar standart eğriden (Şekil 3.2) hesaplanarak, pg/ml olarak ifade edildi.



Şekil 3.2. TNF- α Standart Eğrisi

Serum IL-6 Düzeylerinin Ölçümü

Serum IL-6 düzeyleri, Diasource marka hazır ticari elisa kiti (Katalog No: KAP1261) ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

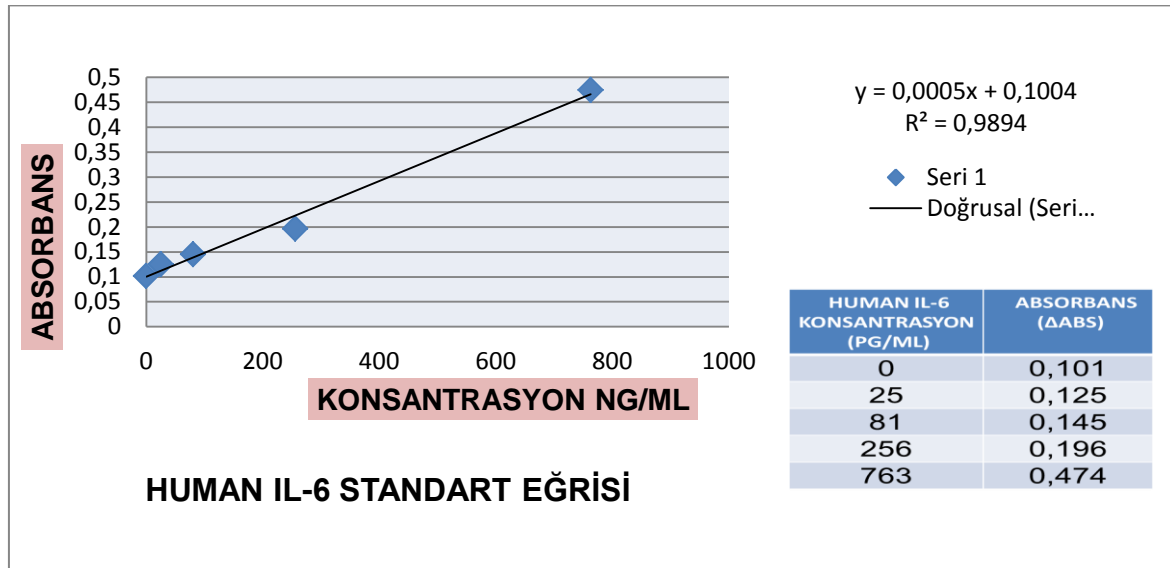
Reaktifler

- Kalibratör (Her biri 1ml deiyonize su ile hazırlanacak olan altı adet kalibratör)
- Kontrol (Her biri 1ml deiyonize su ile hazırlanacak olan iki adet kontrol)
- Örnek seyreltici (Her biri vialler üzerinde yazan miktar kadar deiyonize su ile hazırlanacak olan üç adet örnek seyreltici)
- Yıkama solüsyonu (10 ml hacimli bir adet vial; 1990 ml deiyonize su eklenip magnet kullanılarak karıştırılır.)
- Konjugat (Kullanıma hazır 11 ml hacimli bir adet vial)
- İnkübasyon tamponu (Kullanıma hazır 11 ml hacimli bir adet vial)
- Kromojen TMB solüsyonu (Kullanıma hazır 25 ml hacimli bir adet vial)
- Durdurma solüsyonu (Kullanıma hazır 25 ml hacimli bir adet vial)

Çalışma Prosedürü

1. Tüm kuyucuklara 50 µl inkübasyon tamponu konulur.
2. Kalibratörler (0 pg/ml, 23.3 pg/ml, 68 pg/ml, 201 pg/ml, 633 pg/ml, 2560 pg/ml), kontroller (L ve H) ve tüm numunelerden 100 µl kuyucuklara konulur.
3. 1 saat oda sıcaklığında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
4. 400 µl Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
5. Tüm kuyucuklara 100 µl anti-IL-6-HRP konjugat ve 50 µl örnek seyreltici konulur.
6. 1 saat oda sıcaklığında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
7. 400 µl Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
8. Yıkamayı takiben, 15 dk içinde tüm kuyucuklara 200 µl kromojen koyulur.
9. 15 dk oda sıcaklığında, karanlıkta, çalkalayıcıda inkübe edilir.
10. Tüm kuyucuklara 100 µl durdurma solüsyonu konulur.
11. 450 nm ve 490 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapılır.

Sonuçlar standart eğri üzerinden (Şekil 3.3) hesaplanarak, pg/ml olarak ifade edildi.



Şekil 3.3. İnterlökin-6 Standart Eğrisi

Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü

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

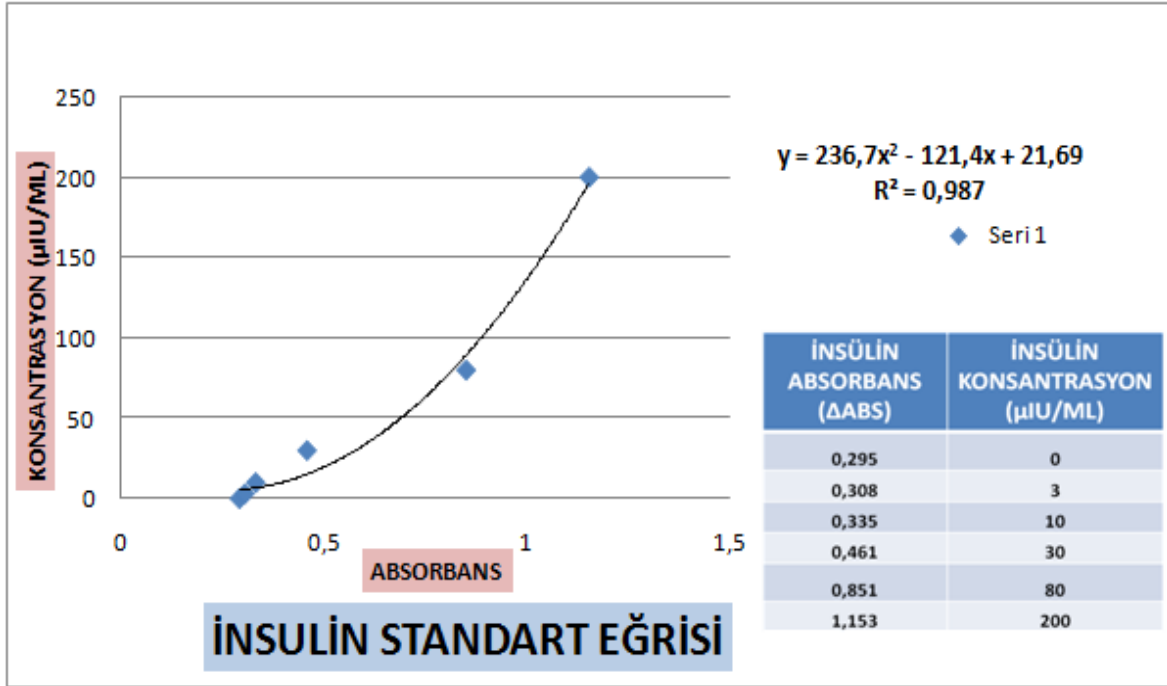
Reaktifler

- 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 sıcaklığında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
4. 300 μ l Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
5. Tüm kuyucuklara 100 μ l TMB substat eklenir.
6. 15 dk oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edilir.
7. Tüm kuyucuklara 100 μ l durdurma solüsyonu pipetlenir.
8. 450nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapılır.

Sonuçlar standart eğri üzerinden (Şekil 3.4) hesaplanarak, μ IU/ml olarak ifade edildi.



Şekil 3.4. İnsülin 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 (HDL, LDL, VLDL, Total Kolesterol, Trigliserid) Düzeylerinin Ölçülmesi

Lipid profili düzeylerinin ölçümü Abbott Arhitect C16000 biyokimya cihazı ile enzimatik yöntemle ölçülmüştür. Bu yöntemler şöyledir;

Total Kolesterol

Kolesterol esterler enzimatik olarak kolesterol esteraz tarafından kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidrolize edilirler. Serbest kolesterol, başlangıçta mevcut olan dahil olmak üzere, kolesterol oksidaz tarafından

kolest-4-ene-3-one ve hidrojen peroksit oksitlenir. Hidrojen peroksit 500nm'de 4 kantite edilen kromofor (kuinonimin boyası) oluşturmak için hidroksibenzoik asit (HBA) ve 4-aminoantipirin ile birleşir [203].

Trigliserid

Trigliseritler enzimatik olarak lipaz tarafından yağ asitleri ve gliserole hidrolize edilirler. Gliserol gliserol kinazlı adenosin trifosfat (ATP) tarafından gliserol-3-fosfat ve ADP oluşturmak için fosforile edilir. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz ile dihidroksiasetonfosfata oksidize edilir ve hidrojen peroksit üretir. Peroksidaz ile katalize edilen bir renkli reaksiyonda H₂O₂ kırmızı renkli bir boya oluşturmak için 4-aminoantipirin ve 4-klorofenol ile reaksiyona girer. Bu boyanın absorbansı örnekteki trigliserid varlığının konsantrasyonu ile orantılıdır [203,204]. (metod: gliserol fosfat oksidaz).

HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)

Kolesterol oksidaz'la non-HDL kolesteroller renksiz bir bileşik oluştururlar, geriye kalan HDL bir deterjan tarafından çözündürülüp ve renkli bir bileşik oluşturma esasına dayanır [205,206,207].

LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein)

Diğer lipid profil değerleri ölçüldükren sonra otomatik olarak Friedewald formülü ile trigliserid konsantrasyonu 400 mg/dl değerinin altında olduğu durumlarda hesaplanır [205,206].

LDL-kolesterol = Total kolesterol – (Ölçülen HDL-C + TG /5)

VLDL (Çok Düşük Dansite Lipoprotein)

Diğer lipid profil değerleri ölçüldükren sonra otomatik olarak Friedewald formülü ile trigliserid konsantrasyonu 400 mg/dl değerinin altında olduğu durumlarda hesaplanır [205,206]. Friedewald formülünün prensibi VLDL'nin dolaşımdaki trigliseridlerin çoğunu taşımasına dayanır. VLDL'deki TG/kolesterol oranı yaklaşık olarak beştir ve Friedewald bu gerçekten yola çıkarak VLDL'nin total TG'den hesaplanabileceğini düşünmüştür [208].

VLDL-kolesterol = TG/5 (mg/ dL için),

VLDL-kolesterol = TG/2.22 (mmol/L için).

Karaciğer Fonksiyon Testleri (ALT,AST,GGT)

Karaciğer fonksiyon testleri 12 saat açlık sonrası alınan kan örneklerinde enzimatik kalorimetrik yöntem ile Abbott Architect C16000 biyokimya cihazı kullanılarak Gazi Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kilogram),boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bölünmesi formülü ile hesaplanır. ($VKİ=kg/m^2$) Ölçüm işlemi Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde yapılmıştır. İşlemden Tanita BC 418 cihazı kullanıldı. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre BKİ'nin erişkinlerde 25'in üzerinde olması fazla kilolu,30'un üzerinde olması ise obeziteyi tanımlamaktadır. VKİ 25-29 kg/m^2 arası fazla kilolu, 30.0-39.9 kg/m^2 arası obez, 40 kg/m^2 ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır [32].

3.3. Veri Analizi

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve çizelgenin oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15.0 kullanılmıştır. Hasta grupları 0. ay ve 3. ay sonuçları ile karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapılırken ortalamalar hesaplandı ve standart sapmalar \pm 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 değışimleri korelasyon katsayılarına bakılarak kuvvetli ya da zayıf korelasyon gösterdiği rapor edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 8-18 yaş aralığındaki antipsikotik tedaviye başlayan 14 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 Karşılaştırılmaları

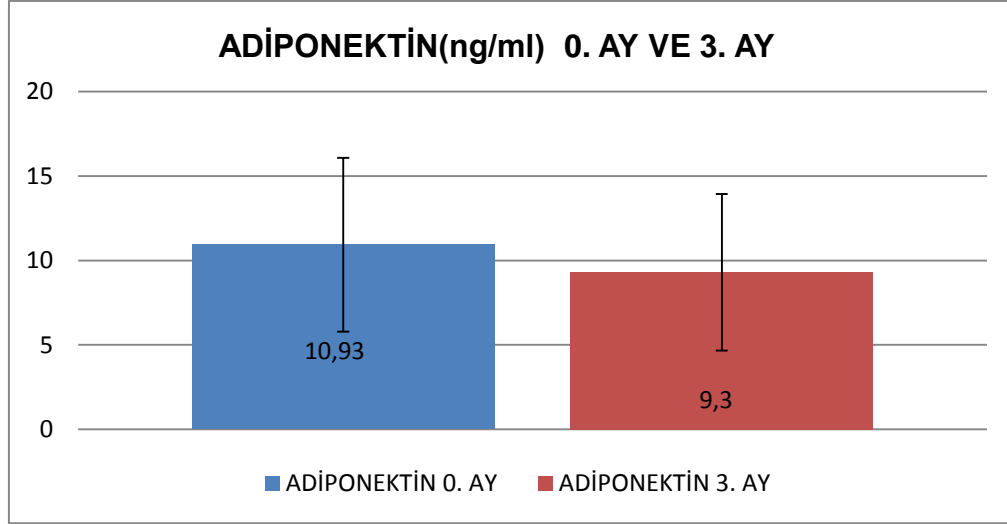
Bu çalışmada her iki gruba ait adiponektin, TNF- α ,interlökin-6, insülin, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, açlık kan şekeri, AST, ALT, GGT düzeyleri, VKİ ve vücut yağ kütleleri karşılaştırılarak Med (min-max) ve p değerleri incelenmiştir istatistiksel sonuçlar Çizelge 8'de istatistiksel gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. Grup 1 ve Grup 2'nin klinik ve biyokimyasal değişkenleri

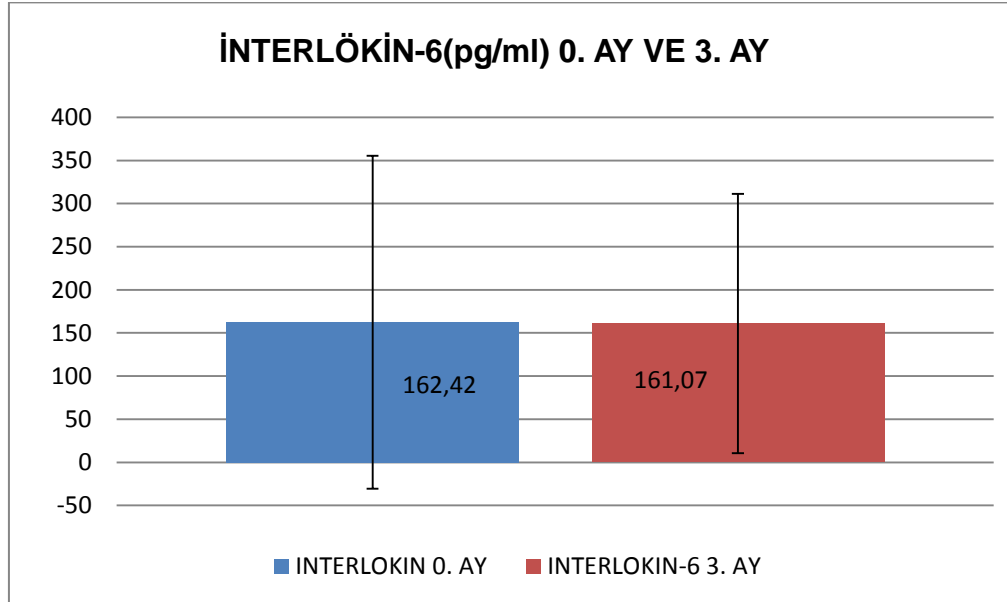
Test	Grup 1, n=14 Med (min-max)	Grup 2, n=14 Med (min-max)	Tes T değeri; p
Adiponektin (ng/ml)	10,93 (1,96-23,88)	9,30 (3,10-20,91)	0,470
Tnf- α (pg/ml)	16,90 (6,02-36,17)	16,73 (0,70-41,13)	0,594
İnterlökin-6 (pg/ml)	162,42 (2-634)	161,07 (33-489)	0,826
İnsülin (μ U/ml)	7,27 (6,48-9,27)	7,19 (6,41-9,38)	0,286
VKİ (kg/m ²)	18,26 (13,10-24,10)	18,07(12,90-25,30)	0,506
Glukoz (mg/dL)	87,92(79-99)	89,28 (81-101)	0,660
Yağ kütlesi (kg)	7,14(2-18,10)	6,10 (0,80-20,10)	0,861
AST U/L	22,28 (14-31)	23,92 (16-34)	0,245
ALT U/L	10,42 (6-16)	12,42 (5-42)	0,430
GGT U/L	13,85 (8-24)	14,50 (9-26)	0,280
Kolesterol (mg/dL)	150,92 (115-191)	149,28 (113-190)	0,916
Trigliserit (mg/dL)	63,78(30-155)	66,57 (35-101)	0,177
HDL (mg/dL)	46,42 (32-69)	46,28 (32-67)	0,682
LDL (mg/dL)	92,71 (65-117)	89,71 (59-1299)	0,421
VLDL (mg/dL)	12,85 (6-31)	13,28(7-20)	0,247

(Sonuçlar medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. ($p < 0,01^{**}$ kuvvetli derece anlamlı, $p < 0,05^*$ zayıf derece anlamlı)

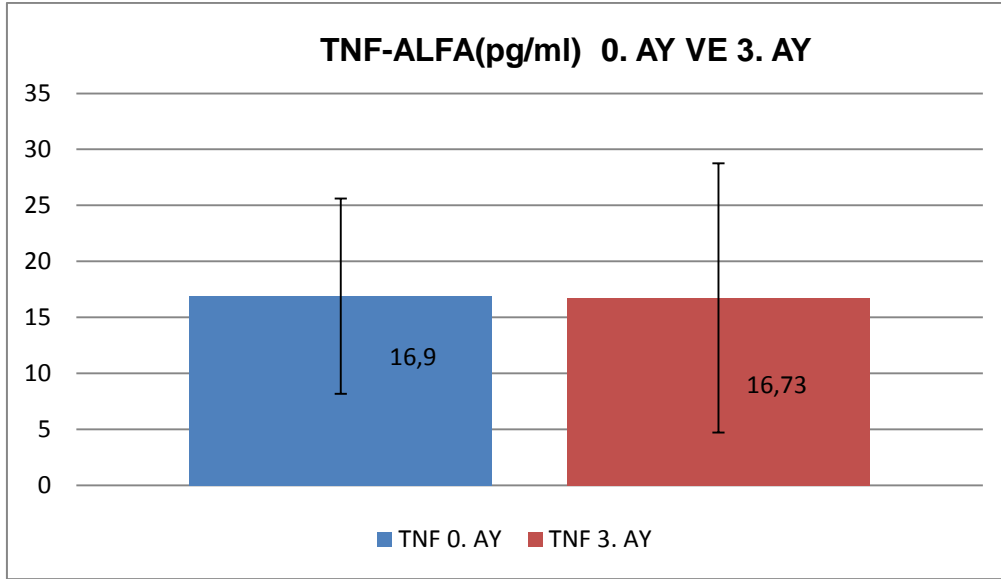
Çalışmamızdaki tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).



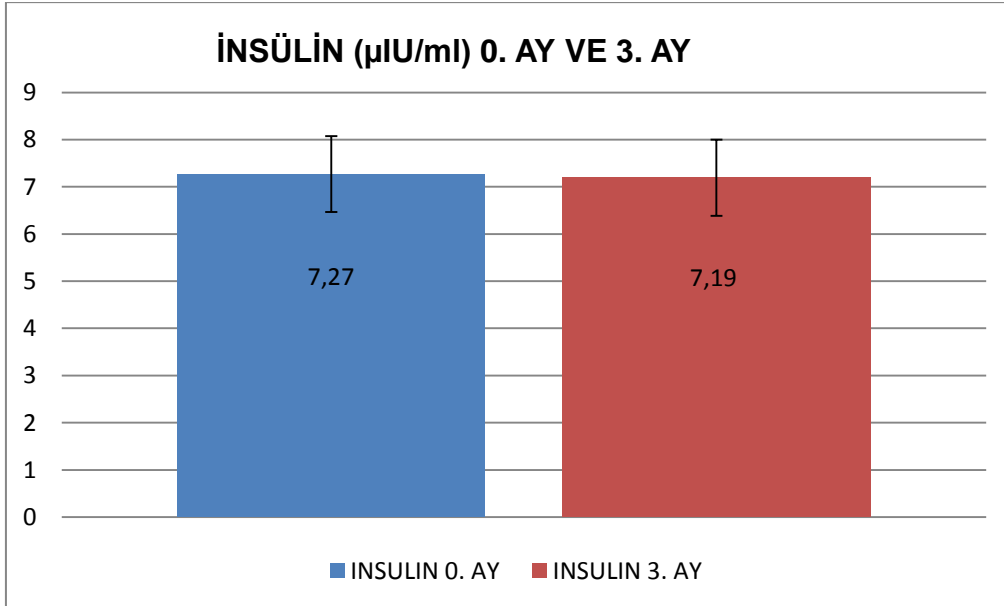
Şekil 4.1. Serum Adiponektin değerlerinin gruplar arasındaki farkı



Şekil 4.2. İnterlökin-6 değerlerinin gruplar arasındaki farkı



Şekil 4.3. TNF-Alfa değerlerinin gruplar arasındaki farkı



Şekil 4.4. İnsülin değerlerinin gruplar arasındaki farkı

5. TARTIŞMA

Dengesiz beslenmenin sonucu olan obezite, besinlerle alınan kalori miktarının bazal metabolizma ve bedensel hareket ile tüketilen kalori miktarını aştığı durumlarda meydana gelen multi-faktoriyel bir durumdur [1]. Ciddi sağlık problemlerine yol açan obezite WHO tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir [3,4]. Obezite yalnızca görünüm sorunu değil, aynı zamanda kronik hastalıkları hazırlayıcı bir etmendir [6]. Obezite prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte tüm dünyada son 20 yılda hızla artmaktadır [5].

Atipik antipsikotik ilaçların bir yan etkisi olan metabolik sendrom öncelikli olarak obezite ile ilişkili kronik metabolik ve kardiyovasküler bozukluklar için risk faktörüdür [28]. Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik ilaçlara bağlı en sık gözlenen yan etki metabolik sendromun belirleyicilerinden olan kilo artışıdır [209].

Antipsikotiklere bağlı kilo alımında, metabolizma değişikliğinden çok iştah ve yeme davranışı sorumludur [30]. Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda gözlenen kilo alımı sıklıkla bu ilaçların histamin H1 reseptörlerinin antagonizmasına bağlı olarak ortaya çıkan antihistaminik etkilerine bağlıdır [210]. Ancak yeni kuşak antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre daha fazla kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir [211].

Birmaher B.'nin yaptığı çalışmaya göre antipsikotik ilaçların yan etkilerini en aza indirebilmek için atipik antipsikotik ilacın olası en düşük dozda başlanarak ve klinik cevaba göre ilacın aşamalı olarak artırılmasının yararlı olacağını öne sürmüştür [212].

Şizofren olgularda risperidonla ilgili yapılan kontrollü çalışmalarda elde edilen verilere göre, ilaca günde 2 defa 0,5-1 mg başlayıp, sonra her 3-4 günde bir 0,5-1 mg artırılması ve etkili doza erişinceye kadar buna devam edilmesi (genellikle 6 mg'dan daha az); yıkıcı davranım bozukluğunda ise günde 0,25-0,5 mg ile başlayıp 1,5-3 mg/gün dozuna kadar artırılması önerilmektedir [213,214].

Lieberman ve arkadaşları on sekiz aylık bir takip çalışması sonucu olanzapin alanların %30'unda, ketiyapin alanların %16'sında, risperidon alanların %14'ünde, perfenazin alanların %12'sinde, ziprasidon alanların %7'sinde, ilk ağırlığına göre %7 veya daha fazla anlamlı klinik kilo artışı olduğu görülmüştür [215].

8-18 yaşları arasında Tourette bozukluğu olan hastaların dahil edildiği farklı bir çalışmada, 25 mg/gün başlangıç dozunun ardından, 4. ve 8. haftalarda sırasıyla ortalama 114.6 ± 51.6 mg/gün ve 175.0 ± 116.8 mg/gün ketiyapin ile Tourette bozukluğu belirtilerinde belirgin düzelme saptanmıştır. Bu çalışmada ketiyapinin hafif fakat anlamlı bir kilo artışına neden olduğu görülmüştür [216].

Stigler ve arkadaşları olanzapinin kilo alımını risperidon ve haloperidolden belirgin olarak yüksek olduğunu aynı zamanda risperidonda kilo alımının dozla doğrudan bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Kilo alımı oranı 8 haftalık bir çalışmada %39 olarak verilmekte iken bu oran bazı çalışmalarda %11'e dek inebilmektedir [195].

Lamberti ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 36 şizofreni hastasına altı ay süreyle klozapin ortalama 380 mg/gün dozunda uygulanmış ve ortalama kilo artışı 7.7 kg. olarak saptanmıştır [217].

Bapista ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, klozapin ve olanzapin ile kilo artışının en fazla; ketiyapin ve zotepin ile daha az; risperidon ve sertindol ile orta düzeyde ve ziprasidon, amisülprid, haloperidol, flufenazin, pimozyd, molindon ile kilo artışının minimal bulunmuştur [218]. Eder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, olanzapin tedavisiyle kilo artışının yağsız vücut kitlesinde artıştan çok, vücut yağındaki artış şeklinde olduğu belirtilmiştir [219].

Newcomer ve arkadaşlarının bir çalışmasında atipik antipsikotik ilaç kullanan hastalarda viseral yağ dokusundaki artışa paralel olarak lipolizin azaldığı, insülin direnciyle ilişkili olarak çizgili kaslara glukoz transportunun bozulduğu ve glikoneogenezin arttığı bildirilmiştir [220].

Yapılan çalışmalar, antipsikotik tedavinin sonlandırılmasının ardından hastalarda gözlenen glukoz metabolizmasındaki bozuklukların gerilediğini göstermiştir. Koller ve arkadaşlarının, klozapin kullanan hastaların %46'sında ilaç kesildikten sonra

glisemik kontrolde iyileşme olduğu, bu hastaların %62'sinin uzun süreli hipoglisemik ajanlara ihtiyaç duymadığı saptanmıştır [221].

Wirshing ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, antipsikotik tedavi öncesi ve sonrasında hastaların kan glukoz düzeyleri ölçüldüğünde, klozapin, olanzapin, haloperidol tedavisiyle kan glukoz düzeylerinde anlamlı artış görülürken, risperidon ve flufenazin Tedavisiyle kan glukoz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır [222].

Dislipidemi artmış trigliserid ve LDL; azalmış HDL düzeyleri ile ifade edilmekte ve tüm bu parametrelerin aterosklerotik süreci hızlandırıcı etkileri mevcuttur [223].

Meyer ve Koro'nun yaptığı çalışmaya göre atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı dislipidemi gelişiminden kilo alımı, glukoz intoleransı, çoklu ilaç kullanımı ve beslenme tarzının sorumlu olabileceğine dair görüşler öne sürülmüştür [224].

Farmakoterapide birden fazla ajan kullanımının da dislipidemi riskini artırdığı gösterilmiştir; Paton ve arkadaşları 606 yatarak tedavi edilen şizofreni hastaları üzerindeki yaptıkları bir çalışmada, bir ya da birden fazla antipsikotik ilaç kullanan hastaların %66-68'inde dislipideminin geliştiği saptanmıştır [225].

Atipik antipsikotikler dislipidemi geliştirme potansiyeline göre risk azalacak şekilde klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon ve aripiprazol olarak sıralanabilirler [226].

İngiltere'de 19600 şizofreni hastasıyla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, hastalarda hiperlipidemi gelişme riskinin olanzapin kullanımı ile beş, tipik antipsikotik ilaç kullanımı ile üç kat arttığı saptanmıştır [224].

CATIE (2005) çalışmasında da benzer şekilde olanzapin kullanımının serum total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde sırasıyla 9.4 mg/dl ve 30.5 mg/dl miktarında artışa neden olduğu saptanmıştır [227].

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin, adipoz dokuya özgü ve adipoz doku tarafından yağ hücresinden insülin stimülasyonu ile salgılanan, anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkilere sahip salgısal bir matriks proteindir [133].

Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı; plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır [15,16].

Arita ve arkadaşları eliza yöntemini kullanarak Japon kadınlarda ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ve VKİ arasındaki negatif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama plazma adiponektin konsantrasyonu obez hastalardan oluşan bir grupta 3.7 µg/ml olduğunu, buna karşın obez olmayan hastalarda bu değerlerin ortalama 8.9 µg/ml düzeyine ulaştığını göstermişlerdir [228].

Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı, normal kilodaki 967 Japon katılımcıda yapılan başka bir çalışmada plazma adiponektinin vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık plazma glukozu, insülin, insülin direnci, toplam ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, trigliseridler ve ürik asit ile negatif; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ile de pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir [89].

Bizim çalışmamızın sonucuna göre adiponektin ve insülin arasında ilk grupta korelasyon bulunmuyor iken minimum etken dozda ilaç kullanan grup 2'de ise adiponektin ve insülin korele olarak bulunmuştur.

Adiponektin ile serum lipid konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin incelendiği bir başka çalışmada Owecki ve arkadaşlarının obez diyabetik ve diyabetik olmayan obez hastalarda yaptığı çalışmada, adiponektin ile plazma kolesterol düzeyleri ve trigliseridlerin ilişkisine bakılmış; total ve LDL kolesterol arasında ilişki bulunamamış, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon, trigliseridler ile ise negatif korelasyon bulunmuştur [229]. Tanuguchi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da;

adiponektin ile trigliseridler arasında negatif, HDL arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır [230].

Adamia ve arkadaşlarının 26 tip 2 DM' li obez hastada 6 aylık metformin tedavisi ile yaptığı çalışmanın sonucunda ise; adiponektin düzeyleri anlamlı olarak artarken beraberinde VKİ ve insülin direncinde anlamlı azalma görülmüştür [231].

Imagawa ve arkadaşları; plazma adiponektin konsantrasyonlarının tip 1 diyabetik 46 hastadan oluşan bir grupta sağlıklı kontrollerle ilişkili olarak anlamlı şekilde yükseldiği bulunmuştur [232].

İnterlökin-6 hem inflamatuvar hemde anti-inflamatuvar bir sitokindir. Kas dokusundan egzersizle salgılanan ve egzersize yanıt olarak ilk artan sitokindir [20]. Dolaşımda 22 ve 27 kDa ağırlığında olarak bulunan, dolaşımdaki miktarının 1/3'ünün yağ dokusundan salındığı IL-6; viseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 2-3 kat daha çok üretilmektedir [107].

Mohammed Ali ve arkadaşları; yağ dokusundan salgılanan IL-6'nın obezitedeki rolünü, obez bireylerde yağ dokusundan artmış oranda IL-6 salgılandığını göstererek kanıtlamıştır ve bu salgı bazal durumdaki IL-6 konsantrasyonunun %25'ini oluşturmaktadır [119].

Bastard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise; IL-6, TNF- α , leptin, CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarını, diyabeti olan ve olmayan obez kadınlarda, sağlıklı zayıf kadınlara kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. IL-6, TNF- α ve leptin serum konsantrasyonlarının bu kişilerin VKİ değerleri ile belirgin korelasyon içinde olmaları, bu sitokinlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarının kısmen de olsa yağ dokusu üretimini yansıttığını göstermektedir. Ayrıca açlık serum IL-6 konsantrasyonlarının, insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu, FİRİ (Fasting insülin resistance index) ve Bel/kalça oranı) ilişkili olduğunu da göstermişler ve IL-6 düzeylerinin TNF- α ve leptine göre obeziteye bağlı insülin direnciyle daha sıkı ilişkili olduğunu da saptamışlardır [24].

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada inflamatuvar markır olarak IL-6 ve TNF- α seviyeleri ölçüldü. Tedavi öncesi ve 3 aylık minimum etken dozda tedavi süresi sonunda ölçmüş olduğumuz serum düzeylerine ve istatistik korelasyon sonuçlarımıza göre tedavi öncesi grupta korelasyon yokken 3.ayın sonunda IL-6 ve TNF-alfa arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur.

Plazma IL-6 yüksekliği ayrıca plazma serbest yağ asitleri ile de bir orantı içindedir. Kern ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kişilerde obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki bulmuşlar ve VKİ 20 kg/m²'den 30 kg/m²'ye yükseldiğinde diyabet riskinin 11 kat artabileceğini göstermişlerdir. Kern ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada BKİ 30-40 kg/m² olan obez kişilerle, sağlıklı zayıf (BKİ <25 kg/m²) olan kişilerin plazma IL-6 düzeylerini araştırmışlar, VKİ yüksek olan obez kişilerde plazma IL-6 düzeylerinin yüksek oranda olduğunu bulmuşlardır. Yine bu çalışmada yaş ve VKİ aynı olan hastalarda ölçülen yüksek IL-6 plazma düzeyinin, insülin direncinden bağımsız olarak obeziteyi etkilediği de gösterilmiştir [23].

Yudkin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada obez grupta plazma IL-6 düzeylerinin dolaşımda yükseldiğini, bunun da obezite ve insülin direncinde önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Ayrıca obez kişilerde plazma IL-6 düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönde ilişki olduğunu da saptamışlardır [233].

Recansens ve arkadaşları da inflamasyon ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyerek yağ dokusunda yapılan ve salınan IL-6 ile diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [234].

TNF- α başta makrofajlar olmak üzere çeşitli hücre türleri tarafından sentezlenir. Bunlar; aktif T ve B lenfositleri, mononükleer hücreler, düz kas hücreleri ve endotel hücreleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise adipoz dokudan da salgılandığı gösterilmiştir [168].

Adipoz dokuda TNF- α 'nın hem kendisi hem de reseptörleri eksprese edilmektedir. Dolasımdaki kısmının en büyük kaynağı yağ dokusudur. Viserel yağ dokusunda üretimi deri altı yağ dokusuna göre 67 kat daha azdır, m -RNA'sı vücut yağı ile

koreledir. Obezlerde kilo kaybıyla miktarı azalır. Yağ hücre kültürlerinde insülinin etkisini bloke ettiği görülür [11,17,18].

Zinnman ve arkadaşları, hem Tip 2 diyabetik hem de bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerin (her iki cins) dolaşımındaki TNF- α düzeylerini normal kişilerle karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulmuşlardır [235].

Katsuki ve arkadaşları da, dolaşımdaki TNF- α ile visseral adipoz doku arasında anlamlı korelasyon tespit etmişler ve bu durum obez ve nonobez Tip 2 diyabetiklere uygulanabilir olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca, serum TNF- α düzeyinin subkütan yağ dokusu ile de pozitif korelasyon gösterebileceğini ileri sürmüşlerdir [236].

Hotamışlıgil ve arkadaşları, obezlerde 80 kDa'dan ağır olan TNF-reseptör 2 miktarı ile insülin rezistansı arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir [237].

Warzocha ve arkadaşları da; TNF-alfa reseptörünün dolaşımdaki düzeyi ile insülin düzeyi ve vücut kitle indeksi arasında korelasyon saptamışlardır [238].

Metabolik sendromun gelişmesinde en önemli faktör insülin direncidir. Metabolik sendrom vakalarında obeziteden bağımsız olarak, insülin direnci temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Yani metabolik sendrom obezitenin basit bir sonucu değil daha çok bağımsız bir bileşen olarak insülin direnci olduğunda ortaya çıkan bir patolojik durumdur. Artmış insülin salgılanması ile birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır [9].

1988-1994 yılları arasında yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir taramada, sağlıklı çocuklar arasında %4 obez çocuklarda ise %30 oranında insülin rezistansı olduğu bildirilmiştir [239]. 2005 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada obez çocuk ve gençlerin üçte birinde insülin rezistansı saptanmıştır [240].

Weiss ve arkadaşları yaptıkları çalışmada obezite ile insülin direnci arasında güçlü korelasyon saptamışlardır. Yine bu çalışmaya göre metabolik sendrom sıklığında insülin direncinin etkisini göstermek için de olguları insülin direnci açısından üç gruba bölmüşlerdir (bunun içinde 33. ve 66. persantilleri kullanmışlar) ve metabolik sendrom sıklığının insülin direnci artışı ile birlikte artmakta olduğunu

göstermişlerdir. İnsülin direnci ile dislipidemi arasındaki ilişkide ise; insülin direnci ile trigliserid seviyeleri arasında pozitif korelasyon, HDL ile ise negatif korelasyon saptamışlardır [241].

Gutin ve arkadaşları, 7-11 yaş grubu çocuklarda vucüt yağ oranında artma ile serum trigliserit ve TK/HDL-C oranı arasında kuvvetli ilişki olduğunu rapor etmiştir [242].

Wattigney ve arkadaşları da çocuklarda obezite ile serum total kolesterol, trigliserid, VLDL, LDL düzeyleri arasında pozitif ve HDL ile negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir [243].

Bizim çalışmamızın sonucuna göre ise hem grup 1'de hem de minimum etken dozda ilaç kullanan grup 2'de yağ kütlesi ve VKİ, kolesterol ve LDL arasında ayrıca trigliserid ve VLDL arasında da kuvvetli korelasyon bulunmuştur.

Bizim araştırmamızda ilk defa minimum etken dozda atipik antipsikotik tedavi almaya başlayan 8-18 yaş arasındaki 14 hasta çocuğunun tedavisi öncesi ve 3 aylık tedavi süresi sonunda eşzamanlı olarak serumlarından insülin, adiponektin, IL6, TNF- α ELİSA metodu ile glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, ALT, AST, GGT spektrofotometrik rutin test yöntemi ile çalışılmıştır. Bu ölçümler hem tedavinin nasıl ilerlediğini incelemek hem de atipik antipsikotik ilaçların obeziteye olan etkisini değerlendirmek için kullanıldı. Çalışmamızda 8-18 yaş arasındaki 14 hasta çocuğunun 3 ay boyunca sabit dozda 0,25-2 mg/gün doz antipsikotik ilaç tedavisi uygulandı. Buna göre, 3 ay boyunca yapılan 0,25-2 mg/gün doz antipsikotik ilaç tedavisinin sonuçlarına göre grupların değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak p değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grup 2'de İL-6 ve TNF-alfa arasında kuvvetli korelasyon, adiponektin ve insülin arasında da korelasyon gözükmemekte ise de tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Adiponektin, interlökin-6, TNF-alfa ve insülin sonuçları arasında başka türlü pozitif ya da negatif yönde korelasyon bulunmamış iken tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Lipid profili testlerimizde ise kolesterol ve LDL ile trigliserid ve VLDL arasında hem grup 1'de hem de grup 2'de kuvvetli korelasyon saptanmış ise de tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık

bulunmamaktadır. Karaciğer enzim testlerinin sonuçlarında ise grup 2'de ALT ve AST arasında korelasyon bulunmuşsa da yine bunlar arasında da tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda adiponektin, interlökin-6 ve TNF-alfa'nın antipsikotik ilaç kullanan çocuklarda obezite gelişimi üzerine etkisini aydınlatmak amaçlanmıştır.

7-18 yaş aralığındaki hasta çocuklara uygulanan üç aylık minimum etken dozda (0,25-2 mg/gün) antipsikotik ilaç tedavisinin obezite açısından risk oluşturmadığı görülmüştür. Bu sonuca ulaşmamızın nedenleri ise hasta sayısının, uygulanan antipsikotik ilacın mg/gün dozunun ve tedavi süresinin azlığı olduğunu öngörmekteyiz. Ayrıca bu çocukların büyüme ve gelişim döneminde olması da bu sonuca ulaşmamızdaki diğer önemli nedenler arasındadır. Bu nedenlere bağlı olarak çalışmamıza katılan hasta çocukların tedavi öncesinde ve sonrasında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Yukarıda belirtilen hasta sayısı, uygulanan ilacın mg/gün dozu ve tedavi süresi arttırılarak daha güvenilir sonuçlara ulaşılabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Brownell, K. D., and Wadden, T. A. (1992). *Etiology and treatment of obesity: understanding a serious, prevalent, and refractory disorder* (Vol. 60, No. 4, p. 505). American Psychological Association.
2. Donohoue, P.A. (2004). Obesity. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB.(Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics* (seventeenth edition). Philadelphia: W.B. Saunders, 173- 177.
3. World Health Organization. (2000). Obesity: Prevention and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. *WHO technical report series,894*.
4. Panel, N. O. E. I. E. (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults.
5. European Charter on Counteracting Obesity. (2007). Report of a WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity Conference.
6. Thompson, D., Edelsberg, J., Colditz, G. A., Bird, A. P., and Oster, G. (1999). Lifetime health and economic consequences of obesity. *Archives of Internal Medicine, 159*(18), 2177-2183.
7. Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes,37*(12), 1595-1607.
8. Hatun, Ş. (2005). Çizmecioğlu F. *Çocukluk çağında metabolik sendrom. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 48*, 257-65.
9. Ten, S., and Maclaren, N. (2004). Insulin resistance syndrome in children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89*(6), 2526-2539.
10. Steppan, C. M., and Lazar, M. A. (2002). Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism, 13*(1), 18-23.
11. Montague, C. T., and O'Rahilly, S. (2000). The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes, 49*(6), 883-888.
12. Schling, P., and Löffler, G. (2002). Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology. *Physiology, 17*(3), 99-104.
13. Yokota, T., Oritani, K., Takahashi, I., Ishikawa, J., Matsuyama, A., Ouchi, N., and Matsuzawa, Y. (2000). Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood, 96*(5), 1723-1732.
14. Stefan, N., and Stumvoll, M. (2002). Adiponectin--its role in metabolism and beyond. *Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et métabolisme, 34*(9), 469-474.

15. Meier, U., and Gressner, A. M. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*, 50(9), 1511-1525.
16. Matsubara, M., Maruoka, S., and Katayose, S. (2002). Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *European Journal of Endocrinology*, 147(2), 173-180.
17. Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F. J., and Burrell, M. A. (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 280(6), E827-E847.
18. Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W., and Hotamisligil, G. S. (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, 389(6651), 610-614.
19. Kern, P. A., Saghizadeh, M., Ong, J. M., Bosch, R. J., Deem, R., and Simsolo, R. B. (1995). The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *Journal of Clinical Investigation*, 95(5), 2111.
20. Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., and Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 95(5), 2409.
21. Flack, J. M., and Sowers, J. R. (1991). Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *The American journal of medicine*, 91(1), S11-S21.
22. Fernandez-Real, J. M., Vayreda, M., Richart, C., Gutierrez, C., Broch, M., Vendrell, J., and Ricart, W. (2001). Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(3), 1154-1159.
23. Kern, P. A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., and Ranganathan, G. (2001). Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 280(5), E745-E751.
24. Bastard, J. P., Jardel, C., Bruckert, E., Blondy, P., Capeau, J., Laville, M. and Hainque, B. (2000). Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(9), 3338-3342.
25. Danacı A.E. Antipsikotik ilaçlar. E Köroğlu, C Güleç (Eds.). Psikiyatri Temel Kitabı, ikinci baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007, s.648-657.

26. Sadock BJ ve Sadock VA (2005) Kaplan ve Sadock klinik psikiyatri., H. Aydın, A. Bozkurt (Editörler). İkinci baskı. Ankara: Güneş Kitapevi, s:418-506.
27. Russell, J. M., and Mackell, J. A. (2001). Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics. *CNS drugs*, 15(7), 537-551.
28. Alberti, K. G. M., Zimmet, P., Shaw, J., and IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059-1062.
29. McIntyre, R. S., and Jerrell, J. M. (2008). Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 162(10), 929-935.
30. Gothelf, D., Falk, B., Singer, P., Kairi, M., Phillip, M., Zigel, L., and Apter, A. (2002). Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *American Journal of Psychiatry*, 159(6), 1055-1057.
31. World Health Organization. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic* (No. 894). World Health Organization.
32. 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.
33. Çöl, M. (1998). Halk sağlığı yönünden obezite. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 51(03).
34. Pyle, S. A., Sharkey, J., Yetter, G., Felix, E., Furlong, M. J., and Poston, W. S. (2006). Fighting an epidemic: the role of schools in reducing childhood obesity. *Psychology in the Schools*, 43(3), 361-376.
35. World Health Organization. (1995). Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee.
36. Himes, J. H., and Dietz, W. H. (1994). Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services. *The American journal of clinical nutrition*, 59(2), 307-316.
37. Molarius, A., Seidell, J. C., Sans, S., Tuomilehto, J., and Kuulasmaa, K. (1999). Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Journal of clinical epidemiology*, 52(12), 1213-1224.
38. St-Onge, M. P., and Heymsfield, S. B. (2003). Overweight and obesity status are linked to lower life expectancy. *Nutrition reviews*, 61(9), 313-316.

39. Rabinowitz, D., and Zierler, K. L. (1962). Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. *Journal of Clinical Investigation*, 41(12), 2173.
40. 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: 10.05.2015.
41. Branca, F., Nikogosian, H., and Lobstein, T. (Eds.). (2007). *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary*. World Health Organization.
42. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA,2010) Yayımlanmamış Rapor, Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
43. Sur, H., Kolotourou, M., Dimitriou, M., Kocaoglu, B., Keskin, Y., Hayran, O., and Manios, Y. (2005). Biochemical and behavioral indices related to BMI in schoolchildren in urban Turkey. *Preventive medicine*, 41(2), 614-621.
44. Süzek, H., Arı, Z., ve Uyanık, B. S. (2005). Muğla'da yaşayan 6-15 yaş okul çocuklarında kilo fazlalığı ve obezite prevalansı. *Türk Biyokimya Dergisi*, 30(4), 290-295.
45. Simsek, F., Ulukol, B., Berberoglu, M., GÜLNAR, S., ADRYAMAN, P., ve ÖCAL, G. (2005). Ankarada bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sikligi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 58, 163-166.
46. Önsüz, M. F., Zengin, Z., Özkan, M., Şahin, H., Gedikoğlu, S., Erseven, S. ve Müdürlüğü, S. İ. S. (2011). Sakarya'da bir ilköğretim okulu öğrencilerinde obezite ve hipertansiyonun değerlendirilmesi. *Sakarya MJ*, 1, 86-92.
47. Raine, J. E., Donaldson, M. D. C., Gregory, J. W., and Savage, M. O. (2001). Obezity. *Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), Practical Endocrinology and Diabetes in Children, United Kingdom: Blackwell Science*, 161-171.
48. Öztora, S., Hatipoğlu, S., Barutçugil, M. B., Salihoğlu, B., Yıldırım, R., ve Şevketoğlu, E. (2006). İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2(1), 11-4.
49. Poskitt, E.M.E. (1995). The Fat Child. In: Clinical Pediatric Endocrinology. Brokk G.D. (Third edition). *Blackwell Scientific Publications. Oxford*. 210-233
50. Kiess, W., Galler, A., Reich, A., Müller, G., Kapellen, T., Deutscher, J., and Kratzsch, J. (2001). Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obesity reviews*, 2(1), 29-36.

51. Bray, G. A., Dahms, W. T., Swerdloff, R. S., Fiser, R. H., Atkinson, R. L., and Carrel, R. E. (1983). The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine*, 62(2), 59-80.
52. Gasper, A. (2009). The fat of the land: obesity prevention over obesity treatment. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 19(4), 212-213.
53. Dorsey, K. B., Wells, C., Krumholz, H. M., and Concato, J. C. (2005). Diagnosis, evaluation, and treatment of childhood obesity in pediatric practice. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 159(7), 632-638.
54. Albu, J., Allison, D., Boozer, C. N., Heymsfield, S., Kissileff, H., Kretser, A., and Wedral, E. (1997). Obesity solutions: report of a meeting. *Nutrition Reviews*, 55(5), 150-156.
55. Prentice, A. M. (1997). Obesity-the inevitable penalty of civilisation?. *British medical bulletin*, 53(2), 229-237.
56. Goodrick K., Walker S. (1996). Methods for voluntary weight loss and control update 1996. *Nutrition*, 12(10)-20.
57. Sinaiko, A. R., Donahue, R. P., Jacobs, D. R., and Prineas, R. J. (1999). Relation of Weight and Rate of Increase in Weight During Childhood and Adolescence to Body Size, Blood Pressure, Fasting Insulin, and Lipids in Young Adults The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation*, 99(11), 1471-1476.
58. Tor, H. (1999). Obezlerin Sorunları ve Bunlara Yaklaşım. (1), 20-34.
59. Soutan, Z., Wadowski, S., Rao, M., and Kravath, R. E. (1999). Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 153(1), 33-37.
60. Medici, F., Puder, D., and Williams, C. L. (1991). Cholesterol screening in the pediatric office. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 623(1), 200-204.
61. Aristimuño, G. G., Foster, T. A., Voors, A. W., Srinivasan, S. R., and Berenson, G. S. (1984). Influence of persistent obesity in children on cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 69(5), 895-904.
62. Rocchini, A. P., Katch, V., Anderson, J., Hinderliter, J., Becque, D., Martin, M., and Marks, C. (1988). Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics*, 82(1), 16-23.
63. Sowers J.R., Whitfield L.A., Beck F.W. (1982). Role of enhanced sympathetic nervous system activity and reduced Na,K-dependent adenosine triphosphatase activity in maintenance of elevated blood pressure in obesity: Effects of weight loss. *Clinical Science*; 63, 121-124.

64. Ogden, C. L., Kuczmarski, R. J., Flegal, K. M., Mei, Z., Guo, S., Wei, R., .and Johnson, C. L. (2002). Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*, 109(1), 45-60.
65. Strauss, R. S. (2000). Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics*, 105(1), e15-e15.
66. Serter, R. (2004). *Obezite Atlası*. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color.
67. Sinaiko, A. R., Donahue, R. P., Jacobs, D. R., and Prineas, R. J. (1999). Relation of Weight and Rate of Increase in Weight During Childhood and Adolescence to Body Size, Blood Pressure, Fasting Insulin, and Lipids in Young Adults The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation*,99(11), 1471-1476.
68. Soutan, Z., Wadowski, S., Rao, M., and Kravath, R. E. (1999). Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 153(1), 33-37.
69. Holcomb, S. S. (2004). Obesity in children and adolescents: guidelines for prevention and management. *Nurse Practitioner*, 29(8), 9-5.
70. Goulding, A., Taylor, R. W., Gold, E., and Lewis-Barned, N. J. (1996). Regional body fat distribution in relation to pubertal stage: a dual-energy X-ray absorptiometry study of New Zealand girls and young women. *The American journal of clinical nutrition*, 64(4), 546-551.
71. Bray, G. A., and Ryan, D. H. (2000). Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine*, 13(2), 167-186.
72. Taylor, R. W., Jones, I. E., Williams, S. M., and Goulding, A. (2000). Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3–19 y. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 490-495.
73. Young, T. K., Dean, H. J., Flett, B., and Wood-Steiman, P. (2000). Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *The Journal of pediatrics*, 136(3), 365-369.
74. Willett, W. C., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rosner, B., Speizer, F. E., and Hennekens, C. H. (1995). Weight, weight change, and coronary heart disease in women: risk within the " normal" weight range. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 50(7), 525-528.
75. Woo, K. S., Chook, P., Yu, C. W., Sung, R. Y. T., Qiao, M., Leung, S. S. F., and Celermajer, D. S. (2004). Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *International journal of obesity*, 28(7), 852-857.

76. Power, C., Lake, J. K., and Cole, T. J. (1997). Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(7), 507-526.
77. Davison, K. K., and Birch, L. L. (2001). Weight status, parent reaction, and self-concept in five-year-old girls. *Pediatrics*, 107(1), 46-53.
78. Tabel, Y., and Obez, M. S. (2004). Hipertansiyonlu çocukları bekleyen önemli bir sorun: Metabolik sendrom. *Türk Neph Dial Transpl*, 13(3), 140-3.
79. Görpe U. (1997) Metabolik sendrom. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Diabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul, 4751.
80. Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C., and Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3), 433-438.
81. Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N., Brewer, H. B., Clark, L. T., and Hunninghake, D. B. (2004). Coordinating Committee of the national cholesterol education program implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel iii guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 44(3), 720-732.
82. İnternet: International Diabetes Fedaration. The IDF consensus worldwide defination of the metabolic syndrome URL:http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fhttp%3A%2Fwww.idf.org%2Fwebdata%2Fdocs%2Fmetac_syndrome_def.pdf.&date=2015-05-10 , Son Erişim Tarihi: 10.05.2015.
83. *World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.*
84. Özbakkaloğlu, M. (2003). Demirci C. *Yüzyılın salgını: Metabolik sendrom. SSK Tepecik Hastanesi Dergisi* 2003; 13 (3): 121, 127.
85. Işıldak, M., Güven, G. S., ve Gürlek, A. (2004). Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35, 96-99.
86. Grundy, S. M. (2002). Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*, 105(23), 2696-2698.
87. Carey, D. G., Jenkins, A. B., Campbell, L. V., Freund, J., and Chisholm, D. J. (1996). Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*, 45(5), 633-638.

88. Grundy, S. M. (1998). Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*, 81(4), 18B-25B.
89. Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., and Matsuzawa, Y. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(6), 1595-1599.
90. Meigs, J. B. (2003). Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Current diabetes reports*, 3(1), 73-79.
91. Soutan, Z., Wadowski, S., Rao, M., and Kravath, R. E. (1999). Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 153(1), 33-37.
92. Arslanian, S., and Suprasongsin, C. H. (1996). Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is " syndrome X" present?. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(3), 1058-1062.
93. Orhan Y., Bozboru A. (2008) Enerji tüketiminin düzenlenmesi. Obezite. İstanbul Medikal Yayıncılık, 93.
94. Babaoğlu, K. Hatun, G. (2002). "Çocukluk Çağında Obezite", *STED*, 11: 8-10.
95. Ravussin, E., Lillioja, S., Knowler, W. C., Christin, L., Freymond, D., Abbott, W. G., and Bogardus, C. (1988). Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *New England Journal of Medicine*, 318(8), 467-472.
96. Alemzadeh R, Lifshitz F. (2003). Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology, Lifshitz F(ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker*, 823-858.
97. Lustig, R. H. (2001). The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatric Clinics of North America*, 48(4), 909-930.
98. Baskin, D. G., Wilcox, B. J., Figlewicz, D. P., and Dorsa, D. M. (1988). Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends in neurosciences*, 11(3), 107-111.
99. Raine, J. E., Donaldson, M. D. C., Gregory, J. W., and Savage, M. O. (2001). Obezity. *Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), Practical Endocrinology and Diabetes in Children, United Kingdom: Blackwell Science*, 161-171.
100. Gungor, N., and Arslanian, S. A. (2002). Nutritional Disorders In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology 2nd ed, Philadelphia: Saunders*, 689-725.

101. Cinaz, P., Bideci, A., Günöz, H., Öcal, G., Yordam, N., ve Kurtoğlu, S. (2003). Pediatrik Endokrinoloji, 1. Basım. *Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 1, 487-505.
102. Sultuybek G. (2003 Mart). Obezitede genetik ve çevresel faktörlerin rolü. In: Hatemi H, Altıntaş A(eds), *Obezite ve metabolik sendrom-tıbbi etik sempozyum kitabı, İstanbul*, 33-45.
103. Goldstein, B. J. (2002). Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 90(5), 3-10.
104. Fernández-López, J. A., Remesar, X., Foz, M., and Alemany, M. (2002). Pharmacological approaches for the treatment of obesity. *Drugs*, 62(6), 915-944.
105. Caro, J. F., Sinha, M. K., Kolaczynski, J. W., Zhang, P. L., and Considine, R. V. (1996). Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45(11), 1455-1462.
106. Miller, W. H., Faust, I. M., Goldberger, A. C., and Hirsch, J. (1983). Effects of severe long-term food deprivation and refeeding on adipose tissue cells in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 245(1), E74-E80.
107. Fried, S. K., Bunkin, D. A., and Greenberg, A. S. (1998). Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(3), 847-850.
108. Young, B., Lowe, J. S., Stevens, A., and Heath, J. W. (2006). Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas Churchill Livingstone ELSEVIER.
109. Reynisdottir, S., Dauzats, M., Thörne, A., and Langin, D. (1997). Comparison of Hormone-Sensitive Lipase Activity in Visceral and Subcutaneous Human Adipose Tissue 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(12), 4162-4166.
110. Warden, N. A. S., and Warden, C. H. (2001). Biological influences on obesity. *Pediatric Clinics of North America*, 48(4), 879-891.
111. Berger, A. (2001). Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ: British Medical Journal*, 322(7280), 193.
112. Kayaalp, S.O. (1998). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. (Sekizinci Baskı). Hacettepe- Taş, 2, 1241.
113. Wiğcek, A., Kokot, F., Chudek, J., and Adamczak, M. (2002). The adipose tissue—a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(2), 191-195.

114. Ling, C., Kindblom, J., Wennbo, H., and Billig, H. (2001). Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS letters*, 507(2), 147-150.
115. Caro, J. F., Sinha, M. K., Kolaczynski, J. W., Zhang, P. L., and Considine, R. V. (1996). Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45(11), 1455-1462.
116. Auwerx, J., and Staels, B. (1998). Leptin. *The Lancet*, 351(9104), 737-742.
117. Kayaalp, S.O. (1998). Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. (Sekizinci Baskı). Hacettepe- Taş, 2, 1241.
118. Ergün, A. (1999). Leptin (ob protein). *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 19(2), 130-136.
119. Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D. R., Miles, J. M., Yudkin, J. S., and Coppel, S. W. (1997). Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, But Not Tumor Necrosis Factor- α , in Vivo 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(12), 4196-4200.
120. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J., and Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661-671.
121. Haugen, F., Jørgensen, A., Drevon, C. A., and Trayhurn, P. (2001). Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS letters*, 507(1), 105-108.
122. Shuldiner, A. R., Yang, R., and Gong, D. W. (2001). Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *The New England journal of medicine*, 345(18), 1345-1346.
123. Lin, Y., Rajala, M. W., Berger, J. P., Moller, D. E., Barzilai, N., and Scherer, P. E. (2001). Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *Journal of Biological Chemistry*, 276(45), 42077-42083.
124. Chavey, C., Mari, B., Monthouel, M. N., Bonnafous, S., Anglard, P., Van Obberghen, E., and Tartare-Deckert, S. (2003). Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 278(14), 11888-11896.
125. Gimble, J. M. (2003). Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert opinion on biological therapy*, 3(5), 705-713.
126. Tilg, H., and Hotamisligil, G. S. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology*, 131(3), 934-945.
127. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., and Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *nature*, 372(6505), 425-432.

128. Mehta, S., and Farmer, J. A. (2007). Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Current atherosclerosis reports*, 9(2), 134-138.
129. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:134-8.
130. Furuhashi, M., Fucho, R., Görgün, C. Z., Tuncman, G., Cao, H., and Hotamisligil, G. S. (2008). Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *The Journal of clinical investigation*, 118(7), 2640.
131. Wisse, B. E., Ogimoto, K., Morton, G. J., Wilkinson, C. W., Frayo, R. S., Cummings, D. E., and Schwartz, M. W. (2004). Physiological regulation of hypothalamic IL-1 β gene expression by leptin and glucocorticoids: implications for energy homeostasis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 287(6), E1107-E1113.
132. Steffes, M. W., Gross, M. D., Schreiner, P. J., Yu, X., Hilner, J. E., Gingerich, R., and Jacobs, D. R. (2004). Serum adiponectin in young adults—interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Annals of epidemiology*, 14(7), 492-498.
133. Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., and Matsubara, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochemical and biophysical research communications*, 221(2), 286-289.
134. Saito, K., Tobe, T., Minoshima, S., Asakawa, S., Sumiya, J., Yoda, M., and Tomita, M. (1999). Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*, 229(1), 67-73.
135. Hu, E., Liang, P., and Spiegelman, B. M. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 271(18), 10697-10703.
136. Fruebis, J., Tsao, T. S., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M. R. S., Yen, F. T., and Lodish, H. F. (2001). Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(4), 2005-2010.
137. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., and Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological chemistry*, 270(45), 26746-26749.
138. Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y. A., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., and Kadowaki, T. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*, 8(11), 1288-1295.
139. Stefan, N., Vozarova, B., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Weyer, C., Lindsay, R. S., and Tataranni, P. A. (2002). Plasma adiponectin concentration is

- associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 51(6), 1884-1888.
140. Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M., and Paschke, R. (2002). Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 290(3), 1084-1089.
 141. Arita, Y. (2012). Reprint of "Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity". *Biochemical and biophysical research communications*, 425(3), 560-564.
 142. Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R. E., and Tataranni, P. A. (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(5), 1930-1935.
 143. Yang, W. S., Lee, W. J., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chao, C. L., and Chuang, L. M. (2002). Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obesity research*, 10(11), 1104-1110.
 144. Ryo, M., Nakamura, T., Kihara, S., Kumada, M., Shibazaki, S., Takahashi, M., and Funahashi, T. (2004). Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation Journal*, 68(11), 975-981.
 145. Combs, T. P., Berg, A. H., Obici, S., Scherer, P. E., and Rossetti, L. (2001). Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *Journal of Clinical Investigation*, 108(12), 1875.
 146. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., and Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature medicine*, 7(8), 941-946.
 147. Fruebis, J., Tsao, T. S., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M. R. S., Yen, F. T., and Lodish, H. F. (2001). Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(4), 2005-2010.
 148. Arner, P., Pollare, T., Lithell, H., and Livingston, J. N. (1987). Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 30(6), 437-440.
 149. Stefan, N., Vozarova, B., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Weyer, C., Lindsay, R. S., and Tataranni, P. A. (2002). Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 51(6), 1884-1888.

150. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis* 2003; 170: 21-29.
151. Adamczak, M., Wiğcek, A., Funahashi, T., Chudek, J., Kokot, F., and Matsuzawa, Y. (2003). Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*, 16(1), 72-75.
152. Mallamaci, F., Zoccali, C., Cuzzola, F., Tripepi, G., Cutrupi, S., Parlongo, S., and Matsuzawa, Y. (2001). Adiponectin in essential hypertension. *Journal of nephrology*, 15(5), 507-511.
153. Ahima, R. S., Prabakaran, D., and Flier, J. S. (1998). Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *Journal of Clinical Investigation*, 101(5), 1020.
154. Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F. A., Cutrupi, S., Parlongo, S., and Matsuzawa, Y. (2002). Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 134-141.
155. Hu, E., Liang, P., and Spiegelman, B. M. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 271(18), 10697-10703.
156. Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M., Arita, Y., Nishida, M., Maeda, N., and Matsuzawa, Y. (2002). Role of adiponectin in preventing vascular stenosis the missing link of adipo-vascular axis. *Journal of Biological Chemistry*, 277(40), 37487-37491.
157. Putz, D. M., Goldner, W. S., Bar, R. S., Haynes, W. G., and Sivitz, W. I. (2004). Adiponectin and C-reactive protein in obesity, type 2 diabetes, and monodrug therapy. *Metabolism*, 53(11), 1454-1461.
158. Okamoto, Y., Arita, Y., Nishida, M., Muraguchi, M., Ouchi, N., Takahashi, M., and Matsuzawa, Y. (2000). An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et metabolisme*, 32(2), 47-50.
159. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Nishida, M., Matsuyama, A., Okamoto, Y., and Matsuzawa, Y. (2001). Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 103(8), 1057-1063.
160. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Okamoto, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., and Matsuzawa, Y. (2000). Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 102(11), 1296-1301.

161. Ahima, R. S., Prabakaran, D., and Flier, J. S. (1998). Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *Journal of Clinical Investigation*, 101(5), 1020.
162. Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., and Matsuzawa, Y. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(6), 1595-1599.
163. Yang, W. S., Jeng, C. Y., Wu, T. J., Tanaka, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., and Chuang, L. M. (2002). Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 25(2), 376-380.
164. Tsunekawa, T., Hayashi, T., Suzuki, Y., Matsui-Hirai, H., Kano, H., Fukatsu, A., and Iguchi, A. (2003). Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes care*, 26(2), 285-289.
165. Phillips, S. A., Ciaraldi, T. P., Kong, A. P., Bandukwala, R., Aroda, V., Carter, L., and Henry, R. R. (2003). Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes*, 52(3), 667-674.
166. Yokota, T., Meka, C. R., Medina, K. L., Igarashi, H., Takahashi, M., Nishida, M., and Kincade, P. W. (2002). Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *The Journal of clinical investigation*, 109(10), 1303-1310.
167. Carswell, E. A., Old, L. J., Kassel, R., Green, S., Fiore, N., and Williamson, B. (1975). An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(9), 3666-3670.
168. Sheu, W. H. H., Lee, W. J., Chang, R. L., and Chen, Y. T. (2000). Plasma tumor necrosis factor α levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clinical and experimental hypertension*, 22(6), 595-606.
169. Perez, C., Albert, I., DeFay, K., Zachariades, N., Gooding, L., and Kriegler, M. (1990). A nonsecretable cell surface mutant of tumor necrosis factor (TNF) kills by cell-to-cell contact. *Cell*, 63(2), 251-258.
170. Sethi, J. K., and Hotamisligil, G. S. (1999, February). The role of TNF α in adipocyte metabolism. In *Seminars in cell and developmental biology* (Vol. 10, No. 1, pp. 19-29). Academic Press.
171. Samad, F., Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Pandey, M., Hotamisligil, G. S., and Loskutoff, D. J. (1999). Tumor necrosis factor α is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(12), 6902-6907.

172. Collins T.(1999) Acute and chronic inflammation: *Robbins Pathologic Basis of Disease*. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, Bobbins SL (Eds.) six edition, WB Saunders, Philadelphia s:56-88.
173. LeBoeuf, R. C., and Schreyer, S. A. (1998). The role of tumor necrosis factor- α receptors in atherosclerosis. *Trends in cardiovascular medicine*, 8(3), 131-138.
174. Hotamisligil, G. S. (1999). The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *Journal of internal medicine*, 245(6), 621-625.
175. Feldman M.(1996) Cell cooperation in the antibody response. Cytokines. In: Roit I, Brostoff J, Male D(Eds.) *Immunology*,8-10.
176. Nijsten, M. W. N., De Groot, E. R., Ten Duis, H. J., Klasen, H. J., Hack, C. E., and Aarden, L. A. (1987). Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *The Lancet*, 330(8564), 921.
177. Arai, K. I., Lee, F., Miyajima, A., Miyatake, S., Arai, N., and Yokota, T. (1990). Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annual review of biochemistry*, 59(1), 783-836.
178. Fontana, L., Eagon, J. C., Trujillo, M. E., Scherer, P. E., and Klein, S. (2007). Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*, 56(4), 1010-1013.
179. Yudkin, J. S., Kumari, M., Humphries, S. E., and Mohamed-Ali, V. (2000). Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link. *Atherosclerosis*, 148(2), 209-214.
180. Blake, G. J., and Ridker, P. M. (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation research*, 89(9), 763-771.
181. Piconi, L., Quagliari, L., Da Ros, R., Assaloni, R., Giugliano, D., Esposito, K. and Ceriello, A. (2004). Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(8), 1453-1459.
182. Wallenius, V., Wallenius, K., Ahrén, B., Rudling, M., Carlsten, H., Dickson, S. L. and Jansson, J. O. (2002). Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nature medicine*, 8(1), 75-79.
183. Mete, L. ve Ünsal, P. Ç. (2004). Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 14(3).
184. Addington, D. E., Pantelis, C., Dineen, M., Benattia, I., and Romano, S. J. (2004). Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(12), 1624-1633.

185. Shirzadi, A. A., and Ghaemi, S. N. (2006). Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harvard review of psychiatry*, 14(3), 152-164.
186. Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G. and Houle, S. (2000). Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 514-520.
187. Stahl SM.(2000) Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application. Second Edition. Cambridge. Cambridge University Pres, s. 401-459
188. Melkersson, K., and Dahl, M. L. (2004). Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Drugs*, 64(7), 701-723.
189. Petty, R. G. (1999). Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophrenia Research*, 35, S67-S73
190. Jin, H., Meyer, J. M., and Jeste, D. V. (2004). Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophrenia research*, 71(2), 195-212.
191. Russel, J. M., and Mackell, J. A. (2001). Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics. Epidemiology and therapeutic implications. *CNS drugs*, 15(7), 537-551.
192. Ackerman, S., and Nolan, L. J. (1998). Bodyweight gain induced by psychotropic drugs. *CNS drugs*, 9(2), 135-151.
193. Vural, M. (2007). Şizofreni ve bipolar affektif bozukluk hastalarında antipsikotik ilaç kullanımı ile metabolik sendrom ve diğer metabolik süreçlerin ilişkisinin incelenmesi. *Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği. İstanbul*, 1-43.
194. Stahl SM.(2000) Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application Second Edition. Cambridge Cambridge University Pres., s. 401-459.
195. , K. A., Potenza, M. N., Posey, D. J.,and McDougle, C. J. (2004). Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents. *Pediatric Drugs*, 6(1), 33-44.
196. Kaplan and Sadock. Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry. Ninth edition.'den Çeviri editörü: Hamdullah Aydın. Syf:134-154, 2. baskı. Güneş kitabevi. İstanbul. 2005
197. McIntyre R.S., McCann S.M. and Kennedy S.H. (2001). Antipsychotic metabolic effects: Weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *The Canadian Journal of Psychiatry Can J Psychiatry*, s.273-281.

198. Beasley, C. M., Tollefson, G., Tran, P., Satterlee, W., Sanger, T., Hamilton, S., and Olanzapine HGAD Study Group. (1996). Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*, 14(2), 111-123.
199. Nemeroff, C. B. (1997). Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58(10), 45-49.
200. Wirshing, D. A., Boyd, J. A., Meng, L. R., Ballon, J. S., Marder, S. R., and Wirshing, W. C. (2002). The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *Journal of Clinical Psychiatry*.
201. Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J., Citrome, L., Sheitman, B., McEvoy, J. P., and Lieberman, J. A. (2003). Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Changes*, 160(2).
202. Taylor, D. M., and McAskill, R. (2000). Atypical antipsychotics and weightgain—a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(6), 416-432.
203. Fossati, P., and Prencipe, L. (1982). Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinical chemistry*, 28(10), 2077-2080.
204. McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R., and Zak, B. (1983). A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clinical Chemistry*, 29(3), 538-542.
205. Occupational Safety and Health Administration. (2001). Occupational exposure to bloodborne pathogens; needlesticks and other sharps injuries; final rule (29 CFR Part 1910). *Federal Register January*, 18(2001), 66.
206. US Department of Health and Human Services. (2008). Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Fifth Edition, Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
207. World Health Organization.(2004). Laboratory biosafety manual. Third Edition. Geneva: World Health Organization.
208. Nauck, M., Warnick, G. R., and Rifai, N. (2002). Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clinical chemistry*, 48(2), 236-254.
209. Correll, C. U., and Carlson, H. E. (2006). Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(7), 771-791.
210. Goudie, A. J., Halford, J. C., Dovey, T. M., Cooper, G. D., and Neill, J. C. (2003). H (1)-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology: official*

- publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 28(12), 2209-author.*
211. Schatzberg, A. F., and Nemeroff, C. B. (2004). Treatment of schizophrenia, weight gain, diabetes, and hiperlipidemia, Textbook of Psychopharmacology. Third Edition, The American Psychiatric publishing, s.897-898.
 212. Birmaher, B. (2003). Treatment of Psychosis in Children and Adolescents- Managing psychotic symptoms in children and adolescents, as well as interventions to encourage understanding about their illnesses to improve. *Psychiatric Annals, 33(4), 257-265.*
 213. Findling, R. L., McNamara, N. K., and Gracious, B. L. (2000). Paediatric uses of atypical antipsychotics. *Expert opinion on pharmacotherapy, 1(5), 935-945.*
 214. Findling, R. L., McNamara, N. K., Branicky, L. A., Schluchter, M. D., Lemon, E., and Blumer, J. L. (2000). A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 39(4), 509-516.*
 215. Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., and Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine, 353(12), 1209-1223.*
 216. Copur, M., Arpaci, B., Demir, T., and Narin, H. (2007). Clinical effectiveness of Quetiapine in children and adolescents with Tourette's syndrome. *Clinical drug investigation, 27(2), 123-130.*
 217. Lamberti JS, Bellnier T, Schwarzkopf SB (1992) Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry, 149:689-690.*
 218. Baptista, T., Kin, N. M., Beaulieu, S., and De Baptista, E. A. (2002). Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry, 35(6), 205-219.*
 219. Eder, U., Mangweth, B., Ebenbichler, C., Weiss, E., Hofer, A., Hummer, M., and Fleischhacker, W. W. (2014). Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat.
 220. Newcomer, J. W., Flavin, K. S., Haupt, D. W., Schweiger, J., Maeda, J., Patterson, B., and Klein, S. (2004). Atypical antipsychotic treatment effects on tissue specific insulin sensitivity. In *Annual Society for Neuroscience Meeting in San Diego, CA. Soc Neurosci Abstr (Vol. 113).*
 221. Koller, E., Schneider, B., Bennett, K., and Dubitsky, G. (2001). Clozapine-associated diabetes. *The American journal of medicine, 111(9), 716-723.*

222. Wirshing, D. A., Boyd, J. A., Meng, L. R., Ballon, J. S., Marder, S. R., and Wirshing, W. C. (2002). The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *Journal of Clinical Psychiatry*, pp.856-865.
223. Kannel, W. B. (2005). Risk stratification of dyslipidemia: insights from the Framingham Study. *Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular and Hematological Agents*, 3(3), 187-193.
224. Meyer, J. M., and Koro, C. E. (2004). The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophrenia research*, 70(1), 1-17.
225. Paton, C., Esop, R., Young, C., and Taylor, D. (2004). Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(4), 299-305.
226. Tandon, R., and Jibson, M. D. (2003). Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 9-26.
227. Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., and Hsiao, J. K. (2005). Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353(12), 1209-1223.
228. Arita, Y. (2012). Reprint of "Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity". *Biochemical and biophysical research communications*, 425(3), 560-564.
229. Owecki, M., Miczke, A., Pupek-Musialik, D., Bryll, W., Cymerys, M., Nikisch, E., and Sowiński, J. (2007). Serum adiponectin concentrations and their relationship with plasma lipids in obese diabetic and non-diabetic Caucasians. *Neuro endocrinology letters*, 28(6), 901-907.
230. Taniguchi, A., Fukushima, M., Ohya, M., Nakai, Y., Yoshii, S., Nagasaka, S., and Seino, Y. (2006). Interleukin 6, adiponectin, leptin, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 55(2), 258-262.
231. Adamia, N., Virsaladze, D., Charkviani, N., Skhirtladze, M., and Khutsishvili, M. (2007). Effect of metformin therapy on plasma adiponectin and leptin levels in obese and insulin resistant postmenopausal females with type 2 diabetes. *Georgian Med News*, 145, 52-5.
232. Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F. A., Cutrupi, S., Parlongo, S., and Matsuzawa, Y. (2002). Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 134-141.
233. Yudkin, J. S., Yajnik, C. S., Mohamed-Ali, V., and Bulmer, K. (1999). High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural, Indians. A potential explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*, 22(2), 363-364.

234. Recasens, M., Ricart, W., and Fernández-Real, J. M. (2004). Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra*, 48(2), 49-54.
235. Zinman, B., Hanley, A. J., Harris, S. B., Kwan, J., and Fantus, I. G. (1999). Circulating Tumor Necrosis Factor- α Concentrations in a Native Canadian Population with High Rates of Type 2 Diabetes Mellitus 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(1), 272-278.
236. Katsuki, A., Sumida, Y., Murashima, S., Murata, K., Takarada, Y., Ito, K., and Yano, Y. (1998). Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- α Are Increased in Obese Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(3), 859-862.
237. Hotamisligil, G. S., Budavari, A., Murray, D., and Spiegelman, B. M. (1994). Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *Journal of Clinical Investigation*, 94(4), 1543.
238. Warzocha, K., Bienvenu, J., Coiffier, B., and Salles, G. (1994). Mechanisms of action of the tumor necrosis factor and lymphotoxin ligand-receptor system. *European cytokine network*, 6(2), 83-96.
239. Cook, S., Weitzman, M., Auinger, P., Nguyen, M., and Dietz, W. H. (2003). Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 157(8), 821-827.
240. Viner, R. M., Segal, T. Y., Lichtarowicz-Krynska, E., and Hindmarsh, P. (2005). Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Archives of disease in childhood*, 90(1), 10-14.
241. Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T. S., Tamborlane, W. V., Taksali, S. E., Yeckel, C. W., and Caprio, S. (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2362-2374.
242. Gutin, B., Islam, S., Manos, T., Cucuzzo, N., Smith, C., and Stachura, M. E. (1994). Relation of percentage of body fat and maximal aerobic capacity to risk factors for atherosclerosis and diabetes in black and white seven-to eleven-year-old children. *The Journal of pediatrics*, 125(6), 847-852.
243. Wattigney, W. A., Harsha, D. W., Srinivasan, S. R., Webber, L. S., and Berenson, G. S. (1991). Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults: The Bogalusa Heart Study. *Archives of internal medicine*, 151(10), 2017-2022.

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 belirtilerin ve sitokinerin 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"/>
	BİYOLOJİK 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 Kararı

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	Metalurji 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 : ÖZSOY,Duygu
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 08.09.1987
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (544) 566 95 35
e-posta : ozsoyduygu@hotmail.com



Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/ Tıbbi Biyokimya Programı	Devam Ediyor
Lisans	Selçuk Üniversitesi/ Biyoloji	2011
Lise	Kalaba Y.D.A. Lisesi	2005

İş Deneyimi, Yıl

2012-2013 Ücretli Öğretmenlik

Yabancı dil

İngilizce



GAZİ GELECEKTİR..