

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

OLANZAPİNE BAĞLI KİLO ALIMI VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERDE SANTRAL VE
PERİFERİK NÖROPEPTİDLERİN ROLÜ

DR.NAZİLE ARPACI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

OLANZAPİNE BAĞLI KİLO ALIMI VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERDE SANTRAL VE
PERİFERİK NÖROPEPTİDLERİN ROLÜ

DR.NAZİLE ARPACI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:
PROF. DR. MEHMET AK

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak, çalışmamda ve uzmanlık eğitim sürecimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet AK'a, Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Rahim KUCUR, Prof. Dr. Nazmiye KAYA, Prof. Dr. Faruk UĞUZ, Doç. Dr. Adem AYDIN ve Doç. Dr. Mine ŞAHİNGÖZ'e, Rotasyon eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı Nöroloji Anabilim Dalı ve Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, Tezimin yürütülmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen sevgili Elif Subaşı arkadaşıma, Klinik hemşire ve sağlık personellerimize, Hayatım boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Enver ARPACI, çocuklarım Ezgi ve Öykü ARPACI ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Olanzapine Bağlı Kilo Alımı ve Metabolik Değişikliklerde Santral ve Periferik Nöropeptidlerin Rolü, Dr. Nazile Arpacı, Uzmanlık Tezi, Konya, 201822

Olanzapin, en fazla kilo artışına yol açan antipsikotiklerden biridir. Günümüzde olanzapinin kilo artışının altında yatan fizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Bu çalışmadaki amaç olanzapin alan hastalarda bu ilacın; vücut ağırlığını, vücut kitle indeksini, serum lipid profilini, açlık kan şekerini, karaciğer fonksiyon testlerini nasıl etkilediğinin gösterilmesi ve ortaya çıkan kilo değişiminin altında yatan moleküler mekanizmaların ve bu mekanizmaların hipotalamik beslenme düzenleyici nöropeptidlerden POMC, NPY, periferik peptidlerden leptin, CCK ve pankretik bir hormon olan insülinle ilişkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Bu amaçla Ağustos 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğine başvuran, olanzapin tedavisine karar verilmiş, dışlama kriterlerine uyan hastalardan 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalardan tedavinin başlangıcı ile 2. hafta ve 8. hafta kontrollerinde gerekli ölçümler yapılmış, araştırılan parametrelere bakılmak üzere kanlar alınarak biyokimyasal tetkikler yapılmıştır. Veriler IBM SPSS 23.00 programına girilerek istatistiksel analizleri yapılmıştır.

Sonuçta olanzapin tedavisi alan hastaların 2 aylık bir sürede ortalama %8.6 oranında kilo aldıkları saptanmıştır. Bakılan santral nöropeptid ve periferik peptidlerin ilişkisi incelendiğinde ortaya çıkan kilo artışında temel rolün; olanzapinin özellikle serotonerjik sistem üzerine olan etkileri ile olduğu düşünülmüştür. Olanzapinin; serotonerjik reseptörleri barındıran merkezi iştah arttırıcı alanlardaki etkisi ile nöropeptid salınımında ki dengelerin değişimi yolu ile kilo alımına neden olduğu görüşü ortaya çıkmıştır.

Olanzapin başta olmak üzere özellikle atipik antipsikotiklere bağlı kilo alımının fizyopatolojisinin aydınlatılması, etkinlik sağlarken hastaların minimal düzeyde zarar görmesi açısından önemlidir. Kilo alımı ile başlayan ve metabolik bir çok alanda bozulmaya yol açan sürecin aydınlatılması adına santral değişimleri değerlendiren daha ileri çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Olanzapin, Kilo Alımı, Nöropeptid, Serotonin

ABSTRACT

The Role of Central and Peripheral Neuropeptides in Olanzapine-Induced Weight Gain and Metabolic Changes Nazile Arpacı, Thesis, Konya, 2018

Olanzapine is one of the antipsychotics that causes the most weight gain. At the present time the physiological mechanisms underlying the weight gain by olanzapine are not yet fully clarified. The aim of this study is to show how this drug affects the body weight, body mass index, serum lipid profile, fasting blood sugar, liver function tests. and investigate the molecular mechanisms underlying the change in weight and whether these mechanisms are related to hypothalamic nutritional regulatory neuropeptides such as POMC, NPY, peripheral peptides, leptin, CCK, and insulin, a pancreatic hormone in patients receiving olanzapine..

For this purpose, 30 patients who were admitted to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Psychiatry clinic between August 2017-December 2017 which were decided to be treated with olanzapine and met the exclusion criteria were included in this study. Necessary measurements were made at the beginning of the treatment and at the 2nd and 8th weeks and blood samples were taken for biochemical tests. The data were entered into the IBM SPSS 23.00 program and analyzed statistically.

As a result, it was found that patients who received olanzapine treatment gained an average of 8.6% in a period of 2 months. When the relationship between the central neuropeptide and peripheral peptides is examined, it was thought that the main role of weight gain is the effects of olanzapine on the serotonergic system. It was observed that olanzapine causes weight gain by altering the balance in neuropeptide release by affecting central appetite-enhancing sites which carries serotonergic receptors.

Enlightenment of the physiopathology of weight gain due to atypical antipsychotics, especially olanzapine, is important in terms of minimal harm to patients while providing efficacy. Further studies have been thought to be necessary to evaluate central changes in order to clarify the process that started with weight gain and led to degradation in many metabolic areas.

Keywords: Olanzapine, Weight Gain, Neuropeptide, Serotonin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Psikotik Bozukluklar.....	3
2.1.1 Şizofreni.....	3
2.1.1.1 Şizofrenide Belirti ve Bulgular.....	4
2.1.1.2 Şizofrenide Tanı.....	6
2.1.1.3 Şizofrenide Klinik Seyir.....	7
2.1.1.4 Şizofrenide Tedavi.....	8
2.2 Antipsikotik İlaçlar.....	9
2.2.1 Olanzapin.....	12
2.2.1.1 Olanzapinin Etki Mekanizması.....	12
2.2.1.2 Olanzapinde Farmakokinetik ve Dağılım.....	15
2.2.1.3 Olanzapinin Endikasyonları.....	15
2.2.1.4 Olanzapinin İlaç İlaç Etkileşimleri.....	17
2.2.1.5 Olanzapinin Yan Etkileri.....	17
2.3 Besin Alımının Düzenlenmesi.....	20
2.3.1 Besin Alımını Düzenleyen Santral Alanlar.....	20
2.3.1.1 Ventromedial Nukleus (VMN).....	20
2.3.1.2 Lateral Hipotalamik Alan (LHA).....	20
2.3.1.3 Arcuat Nukleus (ARC).....	21
2.3.1.4 Paraventriküler Nukleus (PVN).....	21
2.3.1.5 Dorsomedial Nukleus (DMN).....	22
2.3.1.6 Suprakiazmatik Çekirdek (SCN).....	22
2.3.1.7 Orbitofrontal Korteks (OFC).....	22
2.3.2 Besin Alımını Düzenleyen Nörokimyasal Peptidler.....	24
2.3.2.1 Neuropeptid Y (NPY).....	24
2.3.2.2 Agouti İlişkili Peptid (AgRP).....	24
2.3.2.3 Oreksin A-B (Hipopretin 1-2).....	24
2.3.2.4 Melanin Yoğunlaştırıcı Hormon (MCH).....	25
2.3.2.5 Ghrelin.....	25
2.3.2.6 Leptin.....	25
2.3.2.7 Proopiomelanokortin (POMC).....	26
2.3.2.8 Kokain Amfetamin İlişkili Peptid (CART).....	26
2.3.2.9 Kolesistokinin (CCK).....	26
2.3.2.10 Glukagon Benzeri Peptid (GLP-1).....	27
2.3.3 Besin Alımında Görev Alan Mediatörler.....	27
2.3.3.1 Dopamin.....	27

2.3.3.2 Noradrenalin.....	27
2.3.3.3 Serotonin.....	28
2.3.3.4 Histamin.....	30
2.3.3.5 Asetil Kolin.....	30
3 AMAÇ.....	31
4 GEREÇ-YÖNTEM.....	32
4.1 Hastaların alınması.....	32
4.2 Dışlama kriterleri.....	32
4.3 Antropometrik ölçümler.....	33
4.4 Biyokimyasal parametreler, kanların toplanması.....	33
4.5 Hormonal analiz.....	34
4.6 İstatistiksel analiz.....	34
5.BULGULAR.....	35
6 TARTIŞMA.....	46
7 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
8 KAYNAKLAR.....	57
9 EKLER.....	70

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Antipsikotik ilaçlar

Tablo 2: Olanzapinin onay almadığı ancak klinik uygulamada kullanıldığı durumlar

Tablo 3: Olanzapinin onaylanmış endikasyonları

Tablo 4: Katılımcıların kullandıkları ilaçlar

Tablo 5: Ortalama ilaç düzeyleri

Tablo 6: LDH, ALP, albumin değişimleri

Tablo 7: TSH, T3, T4 değişimleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Olanzapinin moleküler yapısı

Şekil 2: Olanzapinin farmakolojik ve bağlanma profili

Şekil 3: Besin alımını düzenleyen santral alanlar

Şekil 4: ARC nöronları ve reseptörleri

Şekil 5: Kilo değişimi

Şekil 6: Bel çevresi değişimi

Şekil 7: AST değişimi

Şekil 8: ALT değişimi

Şekil 9: Total bilirubin değişimi

Şekil 10: Direkt bilirubin değişimi

Şekil 11: AKŞ değişimi

Şekil 12: İnsülin değişimi

Şekil 13: LDL değişimi

Şekil 14: TG değişimi

Şekil 15: Total kolesterol değişimi

Şekil 16: HDL değişimi

Şekil 17: POMC değişimi

Şekil 18: Leptin değişimi

Şekil 19: NPY değişimi

Şekil 20: CCK değişimi

SİMGE VE KISALTMALAR

AP	: Antipsikotik İlaçlar
AAP	: Atipik Antipsikotik İlaçlar
DSM	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ICD	: İnternational Classification of Mental and Behavioral Disorders
PVN	: Paraventriküler Nukleus
VMN	: Ventromedial Nukleus
DMN.	: Dorsomedial Nukleus
ARC	: Arcuat Nukleus
LHA	: Lateral Hipotalamik Alan
NPY	: Neuropeptid Y
AgRP	: Agouti İlişkili Peptid
MCH	: Melanin Yoğunlaştırıcı Hormon
POMC	: Proopiomelanokortin
CART	: Kokain Amfetamin İlişkili Peptid
CCK	: Kolesistokinin
α MSH	: Melanokortin
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid 1
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
NA	:Noradrenalin
DA	:Dopamin
Ach	:Asetil kolin

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Antipsikotik ilaçlar, psikiyatri kliniğinde; şizofreni, psikotik özellikli depresyon ve bipolar duygudurum bozukluğu gibi psikotik bozuklukların yanı sıra dirençli obsesif kompulsif bozukluk gibi anksiyete bozukluklarında, davranım problemleri ile seyreden mental retardasyon ve kişilik bozukluklarında, deliryum, demans gibi nörobilişsel bozukluklarda ve anoreksia nervosa gibi başka çok çeşitli hastalıklarda kullanılabilen temel ilaçlardır.

Kilo artışı, antipsikotiklerin önemli yan etkilerinden biridir (Allison, 1999). Kilo artışı hastalarda dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, metabolik sendrom gibi önemli, hayatı tehdit edebilecek sonuçlara zemin hazırlamaktadır. Ayrıca neden olduğu hareketsizlik ve enerjisizliğe ek olarak hastaların vücut görünüşü ile ilgili kendine olan güvenlerini psikolojik olarak etkileyerek tedaviye uyumu azaltabilmektedir. Kilo artışı ve buna bağlı olarak gelişen bedensel ve ruhsal sağlık sorunları ilaçlara uyumsuzluğun en önemli nedenlerindendir (McTigue, 2007).

Olanzapin, en fazla kilo artışına yol açan antipsikotiklerden biridir (Bobes, 2003). Günümüzde olanzapinin kilo artışını ortaya çıkaran fizyolojik mekanizmalar kısmen açıklanabilmiş olmakla beraber henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (Allison, 1999, Pylvanen , 2002, McTigue, 2007).

Beslenme fizyolojisi ve açlık-tokluk döngüsü, temel olarak hipotalamustan salgılanan çeşitli santral nöropeptitler (NPY, POMC, CART, AgRP) ile periferden salgılanan çeşitli periferik peptidler (Leptin, Adiponektin, Ghrelin, CCK) ve hormonların (İnsülin) kontrolündedir (Pylvanen, 2002).

Bu çalışmadaki amaç olanzapin alan hastalarda bu ilacın; vücut ağırlığını, vücut kitle indeksini, serum lipid profilini, açlık kan şekerini, karaciğer fonksiyon testlerini nasıl etkilediğinin gösterilmesi ve ortaya çıkan kilo değişiminin altında yatan moleküler mekanizmaların ve bu mekanizmaların hipotalamik beslenme düzenleyici nöropeptidlerden POMC, NPY, periferik nöropeptidlerden leptin, CCK ve pankretik bir hormon olan insülinle ilişkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Proje sonucunda atipik antipsikotik kullanımı ile kilo alımı arasındaki ilişkide henüz tam aydınlatılamamış olan santral ve periferik değişimler ortaya çıkarılarak bu veriler ışığında klinik pratikte hastalara faydalı olabilecek stratejilerin geliştirilmesi planlanmıştır . Bu konu ile ilgili olarak mevcut ilaçların yeniden dizayn edilmesi veya kilo alımına neden olmayacak yeni ilaçların üretilmesine yol gösterici olmak ve hastalarda ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilecek metabolik yan etkileri ortaya çıkmadan önleyebilmek, dolayısı ile bu konu ile ilgili olarak daha etkin mücadele edebilmek hedeflerimiz arasındadır .

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Psikotik Bozukluklar

Psikoz; DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) yada ICD (International Classification of Mental and Behavioral Disorders) gibi tanısal sınıflandırma sistemlerinde bir bozukluk olarak yer almamakla beraber, bir çok farklı ruhsal hastalıkla ilişkili olan bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (Stahl, 2015). Kişinin düşünce yapısında, duygudurumunda, davranışlarında, gerçeği algılayabilme yetisinde, kişiler arası iletişim ve ilişkilerinde, mental kapasitesinde ciddi bozulmaların olduğu bir belirtiler kümesi şeklinde tanımlanabilir (Stahl, 2015). DSM de ‘şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluklar’ ana başlığı altında; sanrılı bozukluk, kısa psikoz bozukluğu, şizofreniform bozukluk, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, madde/ilacın yol açtığı psikoz bozukluğu, başka bir sağlık durumuna bağlı psikoz bozukluğu, tanımlanmış diğer bir şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluk ve tanımlanmamış şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluk şeklinde gruplandırılmış olup, bu gruptaki hastalıklar için psikotik belirtiler mutlak gerekli olan belirtilerdir. İki uçlu (bipolar) ve ilişkili bozukluklar, depresyon bozuklukları, nörobilişsel bozukluklar gibi başka bazı psikiyatrik hastalıklarda ise psikotik belirtiler ek belirti olarak kliniğe eşlik edebilmekle beraber tanı için mutlak gerekli değildir (Stahl, 2015).

2.1.1 Şizofreni:

Klinik uygulamada sıklıkla kullanılıyor olsa da, şizofreni; tam olarak psikoz ile eşanlamlı değildir. Şizofreni için ‘tüm psikotik belirtileri içerebilen prototip bir hastalık’ denebilir. Hem yaygınlığı açısından hem de kişinin hayatında neden olduğu sorunlar açısından değerlendirildiğinde ciddi bir halk sağlığı sorunu olan şizofreni; genç yaşta başlayan, kişinin insan ilişkilerinden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım (otizm) dünyasında yaşadığı, düşünce, duygu ve davranışlarda ciddi bozuklukların görüldüğü ağır bir ruhsal hastalık olarak tanımlanmaktadır (Öztürk, 2015). Özetle; kişinin düşünce yapısını, duygulanımını, davranışlarını, algılamasını, yargılamasını, dikkatini etkileyen önemli ve ciddi bir hastalıktır. Kişinin kendine bakımı,

öğrenmesi, çalışma hayatı, insan ilişkileri ve yaşam becerileri gibi birçok alanında yetersizliğe yol açarak, bireysel ve toplumsal yaşama uyumunda ciddi sorunlara neden olabilmektedir (Öztürk, 2015).

2.1.1.1 Şizofrenide Belirti ve Bulgular

Şizofreni; kişide bir çok alanda, çok değişik belirtileri bir arada gösteren bir bozukluktur. Bu belirtilerin hiç biri şizofreni için kesin tanı koydurucu (patognomonik) değildir. Şizofreni tanısı konulabilmesi için bir takım belirtilerin bir arada bulunmasına ek olarak kişinin toplumsal uyumunda ya da işlevselliğinde belirgin bir bozulmanın da ortaya çıkmış olması gerekmektedir. Şizofreninin belirti spektrumu ve kişinin işlevselliğinde ki bozulmada kişiden kişiye büyük farklar gözlenmektedir (Öztürk, 2015).

Şizofrenide tanısal önemi olan belirtiler genel olarak ikiye ayrılır: Bunlar pozitif ve negatif belirtilerdir. Bu belirtileri ilk olarak Hughling Jackson 19. yüzyılda tanımlamıştır. Genel olarak pozitif belirtiler, olağan işlevlerdeki aşırılıklar ya da bozulma, negatif belirtiler ise olağan işlevlerin azalması, kaybı şeklinde tanımlanabilir (Moller, 2003). Son dönemlerde şizofreni; pozitif belirtiler, negatif belirtilere ek olarak dağınıklık (dezorganizasyon), bilişsel, duygudurum ve motor belirtiler boyutları ile de tanımlanmaktadır (Tandon, 2009, Arango, 2011).

Pozitif belirtiler: Sanrı ve varsanılar, şizofreninin pozitif belirtileri olup hastalığın en dramatik, en göze çarpan, önemli belirtilerindendir (Kaplan&Sadock's, 2007).

Sanrı; pozitif belirtilerden olup, mantıklı tartışma ile değiştirilemeyen ve gerçeğe uymayan düşünce veya inanış olarak tanımlanmaktadır. Hastanın eğitimi, sosyal ve kültürel altyapısı ve çağın özellikleri ile açıklanamaz. Şizofrenide en sık perseküsyon (kötülük görme) sanrıları görülmekle beraber büyüklük, küçüklük, alınma (referans), nihilistik, somatik, erotomanik sanrılar görülebilir (Kaplan&Sadock's, 2007).

Varsanı da pozitif belirtilerden olup; gerçekte duyu organlarına gelen bir uyaran olmaksızın bir algının oluşmasıdır. Şizofrenide varsanılar beş duyu alanında görülebilmekle beraber en sık işitme varsanıları şeklinde ortaya çıkar. Bu durum genellikle devamlı konuşan, kendi arasında tartışan, eleştiren, yorum yapan veya tehdit eden sesler olarak algılanır (Kaplan&Sadock's, 2007).

Negatif belirtiler: Normalde bulunması gereken mental işlevlerde, duygu yaşantılama ve ifade etmede eksikliğe işaret eden negatif belirtiler genel olarak duygulanımda küntlük, konuşmada fakirleşme (aloji), hayattan zevk alamama (anhedoni), istekli harekete geçmede eksiklik (avolution) ve toplumdan çekilme olarak özetlenebilir (Kaplan&Sadock's, 2007).

Düşünce ve davranışta dağınıklık (dezorganizasyon): Şizofrenide dağınıklık boyutu; düşünce, konuşma, davranışta dağınıklık ve uygunsuz duygulanımı kapsamaktadır. Düşüncede dağınıklık; hedefe yönelik düşünce sürecindeki bozukluğu ifade etmektedir. Davranışta dağınıklık ve uygunsuz duygulanım sıklıkla düşünce sürecindeki dağınıklık ile beraber görülür. Hastalarda kendi öz bakımlarını ihmal etme, sosyal kurallara uymama, toplum içinde soyunma, masturbasyon yapma gibi uygunsuz davranışlar şeklinde ortaya çıkabilir. Uygunsuz duygulanım ise uyaranlara uygunsuz duygu yanıtlarının verilmesidir (Karamustafalıoğlu, 2018).

Bilişsel belirtiler: Kraepelin'in şizofreni için '*erken bunama*' (*dementia precox*) terimini kullanmasından bu yana, bilişsel bozukluklar şizofrenide incelenen önemli bir belirti boyutu olmuştur. Şizofreninin bilişsel alanda yaygın bir bozulma yaptığı genel olarak bilinmektedir. Bazı araştırmalar şizofrenide özellikle sözel epizodik bellek, yürütücü işlevler ve işlem hızı alanlarında ciddi bozukluk olduğuna işaret etse de genel kabul gören yaklaşım hastalığın her aşamasında nöropsikolojik ölçümlerde yaygın bir bozukluğun olduğu şeklindedir (Schaefer, 2013).

Duygudurum belirtileri: Şizofrenide duygudurum belirtileri hastalık sürecinin herhangi bir döneminde görülebilir ve ayrı bir boyut olarak değerlendirilmektedir. Hastalığın prodrom döneminde, psikotik alevlenmeler sırasında, hemen sonrasında veya alevlenmeler arasında görülebilmektedir. Şizofrenide genel olarak duygulanımda azalma, duygusal ifade de eksiklik (duygusal küntlük), duygusal yanıtları tanıyamama şeklinde belirtiler görülmekle beraber pozitif psikotik belirtilere eşlik eden bunaltı veya huzursuzluk gibi duygusal ifade artışı belirtileri de ortaya çıkabilmektedir (Karamustafalıoğlu, 2018).

Motor belirtiler: Şizofrenide psikomotor aktivitedeki değişiklikler hastalığın farklı dönemlerinde farklı belirtilere eşlik edecek şekilde gözlenmektedir. Hiç tedavi almamış bir şizofreni hastasında istemsiz hareketler, nörolojik belirtiler, parkinsonizm, psikomotor yavaşlamanın görülüyor olması bu motor belirtilerin şizofrenideki nörogelişimsel

bozuklukla ilişkili olabileceğini düşündürmüş ve bu motor belirtilerin şizofreni için ayrı bir boyut olarak ele alınması gerekliliğini düşündürmüştür (Walther, 2012). Şizofrenideki motor belirtiler; postür alma, manyerizm ve stereotipi gibi basit hareket bozukluklarından, katatoni gibi daha karmaşık hareket bozukluklarına uzanan geniş bir yelpazede yer almaktadır (Öztürk, 2015).

2.1.1.2 Şizofrenide Tanı

Şizofreni tanısı için çok sayıda farklı tanımlama sistemi ve tanı ölçütü geliştirilmiş olmakla beraber günümüzde yaygın olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması (ICD), ve American Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması (DSM) sistemleri kullanılmaktadır.

DSM 5 'e göre Şizofreni tanı ölçütleri:

A-Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesimin de bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Darmadağın konuşma (örn: sık sık konudan sapma gösterme yada anlaşılma konuşma)
4. İleri derecede dağınık davranış yada katatoni davranışı
5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma yada kalkışamama)

B- Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa; kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C- Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D- Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikuçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E- Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F- Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

2.1.1.3 Şizofrenide Klinik Seyir

Şizofreninin ilk belirtileri genellikle hastalık öncesi belirtiler olmakla beraber bunlar ancak geriye dönük incelendiğinde hastalıkla ilişkili olduğu anlaşılır. Hastalar psikotik belirtiler ortaya çıkmadan önce genellikle içe dönük, sessiz, ilgileri az, etrafındakilere karşı güvensiz, ders başarısı düşük kişilerdir. Tipik olarak ergenlik döneminde bu şekilde olan kişilerde, bir stres yada sosyal zorlanma ile prodrom dönemi belirtileri ortaya çıkmaya başlar. Prodrom dönemi süresi kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Ortalama 1-5 yıl arasında sürebilir (Öztürk, 2015). Hastalığın başlangıcı, açık psikotik belirtilerin gözlenmesi ortalama erkeklerde 15-25, kadınlarda 25-35 yaşlarına uyar. Hastalıkla ilgili tipik bir başlangıç kliniği tanımlanamaz. Bazı hastalarda alevli psikotik belirtiler, sanrılar,

varsanılar kliniğe hakimken bazı hastalarda sinsi bir başlangıç gözlenebilir. Takip eden dönemlerde hastalık genellikle alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreder (Öztürk, 2015).

Şizofreni genellikle süregelen ve ciddi yeti yitimine neden olan bir hastalıktır. Hastaların önemli bir kısmında (%60-70) hastalık alevlenme ve remisyon dönemleri, yineleyen hastane yatışları, araya giren duygudurum epizotları, bazen özkıyım girişimleri, ilaçlara bağlı yan etkiler, fiziksel hastalıklar ile yıkıcı bir şekilde ilerlerken bazı hastalar uzunca bir süre remisyonda kalabilir, hatta işlevselliklerinin normale yakın olduğu, psikotik belirtilerin olmadığı bir yaşam sürebilir (Öztürk, 2015).

2.1.1.4 Şizofrenide Tedavi

Şizofreni hastalığı hasta ve yakınları için oldukça üzüntü verici ve korkutucu bir hastalıktır. Başlangıçta sıklıkla hasta ve yakınlarının hastalığı kabul etmesi ile ilgili sıkıntılar yaşanmaktadır. Dolayısı ile bu dönemde özellikle hekimin hasta ve yakınları ile güvenilir bir ilişki kurabilmesi büyük önem taşımaktadır. Hasta ve yakınlarına hastalık hakkında gerekli bilgilendirme yapılmalı ve bu sırada mümkün olduğunca dengeli olunmalıdır. Hasta ve yakınlarını tamamen umutsuzluğa itecek veya tam iyileşme konusunda kesin garanti verici bir tutum içine girmemek esastır. Hekimin bu aşamada oldukça destekleyici ve sabırlı bir tutum içerisinde olması gerekmektedir (Şizofreni Tedavi Kılavuzu, 2010).

Hastalığın şiddeti, hastanın genel durumu, intihar düşünceleri, ek sağlık problemleri, katatonik belirtiler, sosyal desteği düşünülerek hastanın hastaneye yatış gerekliliği konusunda karar verilmelidir (Şizofreni Tedavi Kılavuzu, 2010).

Şizofreni hastalığının tedavisinde antipsikotik ilaçlar temel tedavi seçeneği olmakla beraber, EKT gibi biyolojik sağaltım yöntemleri de kullanılmaktadır. Ayrıca hastanın topluma uyumunda, kişiler arası ilişkilerinde, iş uyumunda ciddi problemler yaşanmakta olduğundan, hastanın çevresine ve topluma uyumunu artırmaya yönelik psikososyal yaklaşımlarda oldukça önemlidir (Şizofreni Tedavi Kılavuzu, 2010).

Şizofrenide ilaç sağaltımı olmazsa olmaz tedavi olmakla beraber; tedavi, hastalığın seyri, süresi, atak sayısı, hastanın durumu, ek hastalıklar, ilaç uyumu, ortaya çıkan yan

etkiler gibi pek çok faktöre göre planlanmalıdır. Antipsikotik ilaçlar temel olarak tipik ve atipik antipsikotikler (AAP) olarak gruplandırılmaktadır. Temelde tipik antipsikotik ilaçların antipsikotik etkinliğinin dopaminerjik sistem üzerine olan etkileri ile olduğu söylenebilir. Bu sistem üzerine olan etkilerle antipsikotik etkinlik gözlenirken aynı zamanda ciddi ekstrapiramidal semptom (EPS) dediğimiz yan etkiler de ortaya çıkabilir (Stahl, 2015). Öte yandan diğer bir grup olan ve atipik antipsikotikler olarak sınıflandırdığımız grupta ise ilaçların dopaminerjik reseptörlere antagonist etkisine ek olarak aşağıda daha ayrıntılı bir şekilde anlatılmış olan güçlü serotonin reseptör antagonizma etkisi mevcuttur. Serotonerjik nöronların, nigrostriatal dopaminerjik nöronlar üzerindeki negatif feedback etkisi nedeni ile AAP'lerin ortaya çıkardığı serotonin (5HT_{2a}) reseptör blokajının; dopamin reseptör antagonizmasının (D₂) neden olduğu EPS'leri azalttığı düşünülmektedir (Stahl, 2015). Tabiki bu ilaçlarında bu tez kapsamında tartışılacak ilaç uyumunu bozabilecek ya da hayatı tehdit edebilecek ciddi başka yan etkileri olabilmektedir. İster tipik ister atipik antipsikotikler tercih edilecek olsun bu aşamada hekimin, hasta ve yakınları ile büyük bir uyum içerisinde olması, tedavi kararı verirken karşılıklı iş birliği ile karar verilmesi, tedavinin ve sonuçlarının sıkı bir şekilde takip edilmesi, ortaya çıkabilecek sorunlarla mücadelede işbirliğinin bozulmaması oldukça önemlidir (Karamustafalıoğlu, 2018).

2.2 Antipsikotik İlaçlar (AP)

Antipsikotik ilaçlar, psikiyatri kliniğinde; sanrılı bozukluk, kısa psikoz bozukluğu, şizofreniform bozukluk, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, madde/ilacın yol açtığı psikoz bozukluğu gibi psikotik bozukluklarda, iki uçlu (bipolar) ve ilişkili bozukluklar, depresyon bozuklukları, deliryum, demans gibi psikoz tablosunun belirti olarak görülebileceği hastalıklarda ve dirençli obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları, dürtüsel özelliklerin belirgin olduğu kişilik patolojileri, davranım problemleri ile seyreden mental retardasyon, anoreksia nervosa gibi başka bir çok hastalıkta kullanılabilen temel ilaçlardır (Stahl, 2015).

Bu ilaçlar psikiyatride 1950'lerden beri kullanılan temel tedavi seçenekleridir. Kullanımları sonrasında ortaya çıkan kısıtlılıklar ilaçların geliştirilmesine ön ayak olmuş, zamanla antipsikotik ilaçların çeşitlilikleri artmış, daha az yan etkili veya daha etkili ilaçlar

geliştirilmeye başlanmıştır. İlk antipsikotik olan klorpromazinin, 1953 yılında Laborit tarafından Fransa’da keşfedilmesi, psikoz farmakoterapisinde modern çağın başlangıcı sayılmaktadır (Schatzberg, 2004). Antihistaminik bir ajan olarak geliştirilen fenotiyazinlerin sedatif etkilerinin gözlemlenmesi ile fenotiyazinler o dönemde ilk olarak ameliyat öncesi hastaların sedasyonu amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. Bir fenotiyazin olan klorpromazinin şizofreni hastalarında ilk denemesi 1952 yılında Deniker ve Delay tarafından yapılmıştır. Hastalarda faydasının gözlenmesi neticesinde 1953 yılında ‘Largactil’ adı ile piyasaya sürülmüştür. Psikotik semptomlarda hafifleme ve düzelmeye neden olması ile FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi); 1954 yılında, klorpromazinin psikoz ve manide kullanımını onaylamıştır (Karamustafalıoğlu, 2018).

Klorpromazinin hastalarda denenmesi ile beraber zaman içinde diğer etkileri ve bu etkileri ortaya çıkaran mekanizmaları da keşfedilmeye başlanmıştır. Neden olduğu ortostatik hipotansiyon ile adrenerjik reseptör bloke edici etkisi, sonrasında ise antikolinergik etkileri saptanmıştır. Zamanla ekstrapiramidal semptomlar ve tardif diskinezi etkileri gözlenmeye başlanmıştır. Etki mekanizmasının aydınlatılması ve yan etkilerin gözlenmesi; antipsikotik etkinliğe sahip çok sayıda yeni fenotiyazinin (flufenazin, perfenazin, thioridazin) ve hatta başka sınıflardan farklı antipsikotik ajanların bulunmasına zemin hazırlamıştır. Ancak kullanılan bütün bu ajanların değişik oranlarda ekstrapiramidal semptomlara, yani distonik reaksiyonlara, kas rijiditesine, tremora, akatiziye neden olduğu gözlenmiştir. Güçlü dopamin reseptör antagonizması yapan bu ilk grup antipsikotik ilaçlar tipik yada konvansiyonel antipsikotik ilaçlar olarak, nörolojik yan etkilere neden olması dolayısı ile de nöroleptikler olarak isimlendirilmişlerdir (Stahl, 2015). Bugün artık bu ilaçların antipsikotik etkisinin beyinde mezolimbik sistemde yer alan D2 reseptörlerinin blokajına, EPS yan etkisinin ise bazal ganglionlarda yer alan aynı grup reseptörlerin blokajına bağlı olduğu bilinmektedir (Stahl, 2015).

Yüksek oranda EPS’ye yol açmayacak ama aynı dozda antipsikotik etki gösterebilecek ilaç arayışı 1959 yılında bir dibenzodiazepin olan klozapinin keşfine yol açmıştır. Klozapin hastalarda hemen hemen hiç EPS’ye yol açmayan bir antipsikotiktir. Daha önce bahsedilen nöroleptik ilaçların aksine klozapinin güçlü D2 reseptör blokajına neden olmadığı, zayıf D2 reseptör blokajının yanı sıra güçlü serotonin 5HT_{2a} reseptör

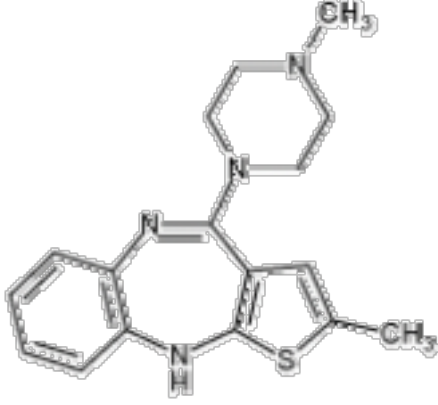
antagonizma etkisinin olduğu, hatta diğerk antipsikotiklerden oldukça farklı ve kompleks bir farmakolojisinin olduğu görölmüştür. Klozapinle beraber antipsikotikler tarihinde yeni bir dönem başlamakla beraber klozapinin atipik etkileri ile ilişkili reseptör profilinin aydınlatılması ile bu etkiye benzer özelliklere sahip çok sayıda yeni ilaçta (Olanzapin, Risperidon, Ketiapin gibi) geliştirilmeye başlanmıştır. Serotonin, dopamin antagonistleri olarak da bilinen bu ilaçlar; yeni nesil, atipik, ikinci kuşak antipsikotikler olarak adlandırılmıştır (Stahl, 2015).

Tablo 1: Antipsikotik İlaçlar

Tipik antipsikotikler	Atipik antipsikotikler
Klorpromazin	Klozapin
Holoperidol	Olanzapin
Trifluperazin	Ketiapin
Flufenazin	Aripiprazol
Zuklopentiksol	Risperidon
Pimozit	Paliperidon
Sülpirid	Ziprasidon
Amisülpirid	Sertindol
Flupentiksol	

2.2.1 Olanzapin

Şekil 1: Olanzapinin Moleküler Yapısı (Formülü: $C_{17}H_{20}N_4S$) (Katzung, 2018)



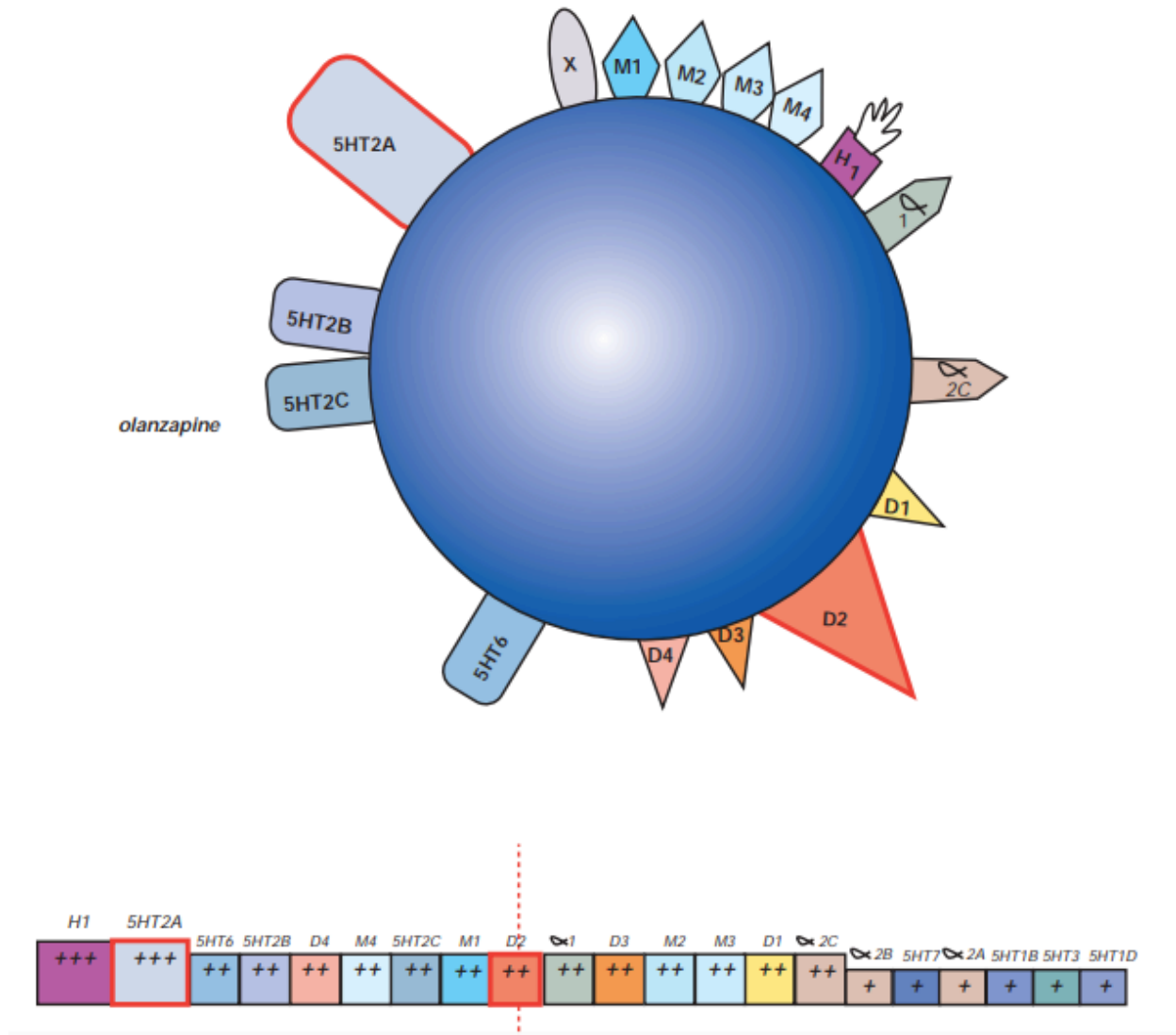
Olanzapin, klozapinin kullanılmaya başlamasını takiben, Eli Lilly tarafından, 1990 yılında geliştirilmiş bir moleküldür. Bu molekülün kimyasal yapısının klozapine çok benzerlik göstermesi, olanzapinin psikoz tedavisinde faydalı olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Şizofreni hastalarında kullanılmasına 1995 yılında başlanmıştır (Karamustafalıoğlu, 2018). Hastalarda psikotik semptomlarda belirgin bir düzelme göstermekle beraber ekstrapiramidal semptom yan etkilerine çok düşük oranda neden olmuştur. 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanarak gerek Amerika Birleşik Devletleri'nde gerekse tüm dünyada yaygın bir şekilde psikoz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Karamustafalıoğlu, 2018).

2.2.1.1 Olanzapinin Etki Mekanizması

Olanzapin; tienobenzodiazepin yapısına sahiptir. Dibenzodiazepin yapılı bir ilaç olan klozapine kimyasal olarak benzerlik göstermektedir. Kimyasal adı “2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepin” dir (Katzung, 2018). Olanzapin ile yapılan prelinik çalışmalar; olanzapinin tipik antipsikotiklerden oldukça farklı, klozapin molekülüne çok benzer bir kimyasal yapısı olduğunu ve çok yaygın bir reseptör profiline sahip olduğunu göstermiştir. Olanzapinin; serotoninin 5HT_{2a} ve dopaminin D₂ reseptörleri

başta olmak üzere, M1, M2, M3, M4, H1, 5HT2c, 5HT2b, 5HT1b, 5HT6, 5HT7, α -1, α -2 ve D1, D3, D4 reseptörlerine etkili potent bir antipsikotik olduğu gösterilmiştir (Bymaster, 1996).

Şekil2: Olanzapinin farmakolojik ve bağlanma profili (Stahl, 2015)



Antipsikotik ilaçların hemen hepsinin temelde dopaminerjik sistem üzerine etkileri vardır. Bu büyük oranda D2 reseptör antagonistik etki şeklindedir. Atipik antipsikotik olan olanzapinin belirgin antipsikotik etkisinin yanında düşük oranda ekstrapiramidal semptom (EPS) oluşturma riski olduğu bilinmektedir. Düşük EPS geliştiriyor olmasının muhtemel nedeni dopamin reseptörlerine nonselektif olarak bağlanıyor olmasıdır (Stahl, 2015). Dopaminin iki temel alt grup altında sıralanan 5 reseptör alt tipi bulunmaktadır (D1 ve D5; D2, D3, D4). Bu reseptörler beyinde birbirlerinden farklı bölgelerde yoğunlaşmaktadırlar ve bu yoğunlaşma nedeni ile olanzapin gibi moleküller farklı bölgelerde farklı oranlarda etkinlik oluşturarak şizofreni semptomlarını tedavi ederken ekstrapiramidal sistem yan etkilerine yol açmamaktadır (Stahl, 2015).

Diğer atipik antipsikotiklerde olduğu gibi olanzapinin de 5HT₂ reseptör antagonizma etkisi mevcuttur. Serotonerjik nöronların nigrostriatal dopaminerjik nöronlar üzerindeki negatif feedback etkisi nedeni ile 5HT₂ blokajının dopamin antagonizmasının neden olduğu EPS'leri azalttığı düşünülmektedir (Stahl, 2015).

Atipiklik mekanizmasının araştırılması esnasında 5HT₂/D2 blokaj oranı önemli bir yer tutmuştur. Bu oran ne kadar yüksek ise atipiklik o kadar belirgin olarak kabul edilmektedir. Yapılan invitro ve invivo çalışmalarda olanzapinin 5HT₂ reseptörlerini D2 reseptörlerine oranla daha yüksek miktarda bloke ettiği gösterilmiştir (Hebebrand, 2001).

Olanzapinin atipik etkinliğine ek olarak yan etki profilinin temelinde çoklu reseptör antagonistik özelliğinin bulunması da önemli bir unsur olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar invitro çalışmalarda olanzapin; muskarinik M1–4 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlandığı gösterilmekte ise de klinik uygulamalarda çok nadiren belirgin antikolinerjik yan etkiler görülmektedir. α_1 antagonizmi; ortostatik hipotansiyon etkisine neden olurken H1 antagonist özelliği nedeni ile de sedasyon ve iştah artışına neden olduğu düşünülmektedir. α_2 , β adrenerjik, H2, nikotinik, Gamma-aminobütirik asit (GABA), opioid, sigma ve benzodiazepin reseptörlerine ya çok az afinite göstermektedir ya da hiç etki göstermemektedir (Gale, 2004).

2.2.1.2 Farmakokinetik ve dağılım

Olanzapinin ülkemizde tableti (2.5,5,7.5,10,15,20 mg lık) ve dil altında eriyen velotab formu (2.5,5,7.5,10,15 ve 20 mg lık) vardır. ABD’ de intramüsküler uygulanan enjeksiyon formu da mevcuttur. Velotab formu ağızda yaklaşık 1 dakika içinde tamamen çözünmektedir, yutma güçlüğü olan hastalar veya tableti ağızda saklayıp sonra gizlice tükürmek isteyen hastalar için kullanımı uygundur. Olanzapinin başlangıç dozu 10 mg/gün, idame dozu 5-20 mg/gün, maksimum dozu 20 mg/gündür (Stahl, 2015). Olanzapin oral alımını takiben hızlı bir şekilde emilir, 4–6 saatte plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Emilimi yemeklerden etkilenmez ve alınan dozun yaklaşık %40’ı ilk geçiş eliminasyonuna uğradığından sistemik dolaşıma geçemez. İlacın %57’si idrarla atılırken, %30’u feçesle atılmaktadır. %93 oranında özellikle albumin ve α 1-asit glikoproteine olmak üzere plazma proteinlerine bağlanmaktadır (Katzung, 2018).

En önemli metabolizma yolu CYP-1A2 üzerinden olmaktadır. Birçok farklı metaboliti bulunur ancak sıklıkla ‘10-*N*-glukoronid (FM03)’ ve ‘4’-*N*-desmetil-olanzapin (CYP-1A2)’ ve ‘2-hidroksimetilolanzapin’e (CYP-2D6)’ metabolize olur. Yarılanma ömrü 36 saattir (Katzung, 2018).

Kadınlarda ve yaşlılarda klirensi azalmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre klirensi %25-30 daha azdır. Yaşlılarda da gençlere oranla klirensi %30 daha azdır ve yarılanma ömrü de yaklaşık %50 daha uzamıştır. Gerek karaciğer, gerekse böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda olanzapin dağılımında bir değişiklik ortaya çıkmamaktadır ve bu nedenle her iki grup hastada da doz ayarlaması gerekmemektedir (Katzung, 2018).

2.2.1.3 Olanzapinin Endikasyonları

Olanzapin; FDA tarafından şizofreni ve bipolar mani tedavisinde onay alması ve piyasaya sürülmesi ile beraber diğer bazı psikiyatrik hastalıklarda da kullanım alanı bulmuş ve bu konularla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) çalışmasına göre hastaların en çok uyum gösterdikleri, en uzun süre kullandıkları antipsikotik ajan olanzapindir. Ortalama diğer ilaçlarda ilacı kesene kadar geçen süre 4.6 ay iken bu süre olanzapin için ortalama 9.2 ay olarak saptanmıştır (Lieberman, 2005).

Tablo 2: Olanzapinin onay almadığı ancak klinik uygulamada kullanıldığı durumlar

Dirençli obsesif kompulsif bozuklukta SSRI'lara ek olarak.
Dirençli depresyonda antidepresanlara ek olarak.
Nonpsikotik dirençli anksiyete.
Deliryum
Demans
Tourette bozukluğu
Kekemelik
Sosyal fobi
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna , otizme, mental retardasyona eşlik eden davranış sorunları
İmpulsivite, saldırganlık gibi durumlar
Dirençli bulantı kusma.

(Karamustafalıoğlu, 2018)

Tablo 3: Olanzapinin onaylanmış endikasyonları

Şizofreni
Manik yada karma epizotların akut tedavisi
Şizofreni ve mani sırasında görülen akut ajitasyonların tedavisinde im olarak
Bipolar 1 bozuklukta idame tedavisi
Bipolar 1 bozuklukta depresif epizotta fluoksetinle kombine olarak (sadece ABD' de)
Major depresyonda SSRI ve SNRI'lara ek olarak.

(Karamustafalıoğlu, 2018)

2.2.1.4 Olanzapinin İlaç İlaç Etkileşimleri

Olanzapin, CYP1A2 tarafından oksidasyon veya glukronidasyon yolu ile metabolize edilmektedir. Bu nedenle bu yolak üzerine etkili olan diğer ilaçlar olanzapin metabolizmasında değişikliklere neden olmaktadır (Söderberg , 2013).

Fluvoksamin; CYP1A2'nin iyi bilinen bir inhibitörüdür ve olanzapinin kan ve beyin düzeylerini artırabilir. Bu durum olanzapinin sedasyon gibi yan etkilerinde artışa neden olabilir. Olanzapin alan birinde tedaviye fluvoksamin ekleneceğinde olanzapin dozunun azaltılması yada başka bir antidepresan seçilmesi düşünülebilir. Kinolon türevi bir antibiyotik olan siprofloksasin de fluvoksamin gibi CYP1A2'yi inhibe ederek olanzapinin kan düzeyini artırabilir (Katzung, 2018).

CYP1A2'yi indükleyen ajanlar ise sistemik dolaşımdaki olanzapin miktarını azaltmaktadırlar. Karbamazepin; olanzapinin kan ve beyin seviyesini azaltarak olanzapinin etkinliğini azaltabilir. Sigara kullanımı da CYP1A2'yi indükleme yolu ile olanzapinin klirensini artırır. Dolayısı ile sigara içen hastalar, içmeyen hastalara göre tedavi için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar (Katzung, 2018).

2.2.1.5 Olanzapinin Yan Etkileri

Olanzapin genelde hasta tarafından iyi tolere edilen bir antipsikotiktir. Yapılan çalışmalarda olanzapinin, klasik antipsikotiklere oranla daha düşük seviyede ekstrapiramidal semptom, parkinsonizm, tardif diskineziye neden olduğu gösterilmiştir (Muench, 2010). Olanzapinin düşük oranda EPS geliştiriyor olmasının muhtemel nedeni; ilacın dopamin reseptörlerine (D2) nonselektif olarak bağlanıyor olmasına ek olarak, asıl etkisini serotoninin 5HT2 reseptörü üzerine antagonist etki göstermesi ile açıklanabilir. Serotonerjik nöronların, nigrostriatal dopaminerjik nöronlar üzerindeki negatif feedback etkisi nedeni ile 5HT2 blokajının D2 antagonizmasının neden olduğu EPS'leri azalttığı bilinmektedir (Stahl, 2015). Olanzapine bağlı malign nöroleptik sendrom ise oldukça nadirdir (Morris, 2009).

Olanzapine bağlı antikolinerjik yan etkiler çok nadir görülmekte ve nadiren tedaviyi bırakmayı gerektirmektedir. Yapılan bir çalışmada olanzapin ile tedavi edilen hastaların

klozapine göre daha az ve hafif düzeyde antikolinergic yan etkilere neden olduğunu, bu yan etkiler nedeni ile hiçbir hastanın bu ilaçları bırakma ihtiyacı olmadığını göstermiştir (Chengappa, 2000). Sedasyon tedavinin ilk başlangıcında önemli bir yan etki gibi görülürken tedavinin ilerleyen aşamalarında bu etkiye karşı tolerans gelişmekte ve genellikle hasta için başlangıçtaki önemini yitirmektedir. Hastanın ilaç uyumunu bozan önemli bir etken olarak kabul edilmemektedir (Chengappa, 2000).

Atipik antipsikotik ilaçlarla birlikte nörolojik yan etkilerin en aza indirgenmiş olması, bütün dikkatlerin metabolik yan etkiler üzerine odaklanmasına neden olmuştur. Düşük ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin aksine olanzapin; hastanın yaşam kalitesini önemli şekilde etkileyen başka yan etkilere sahiptir. Bu yan etkiler arasında kan şekeri, lipid profili üzerindeki olumsuz etkiler ve kilo alımı sayılabilir. Psikotik hastalıkları olan 307 hastayı içeren bir çalışmada, olanzapinin ortalama 7.6 yıllık tedavisi ile; % 48 oranında obezite, % 17 oranında tip 2 diyabet, % 35 oranında dislipidemi ve % 32 oranında hipertansiyona neden olduğu saptanmıştır (Reed, 2014).

Olanzapin tedavisinde görülen en önemli yan etki kilo alımıdır (Musil, 2014). Genel olarak başlangıçta düşük kilolu olanların, tedaviye iyi yanıt verenlerin, beyaz ırk dışındaki ırklardan olanların, tedavinin ilk birkaç haftasında vücut ağırlığında hızlı artış görülenlerin ve genç yaşta antipsikotik kullananların kilo alımı için daha fazla risk altında oldukları bildirilmiştir (Goldstein, 2000, Jin, 2008, Şengül, 2009, Şengül, 2010, Reynolds, 2010). Atipik antipsikotiklerin klinisyenler tarafından tercih edilmesinin en önemli nedenlerinden birisi yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileridir. Ancak kilo alımı atipik antipsikotiklerin yaşam kalitesi üzerine olan bu olumlu etkileri ortadan kaldırmaktadır. Allison ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları metaanalizde 81 çalışmanın verileri derlenmiş ve 10 haftalık antipsikotik tedavi sonrasında klozapin (4.45 kg) ve olanzapin (4.15 kg) en fazla kilo alımına yol açan antipsikotikler olarak gösterilmiştir (Allison, 1999). Şizofrenide alevlenmelerin ve tekrarlamaların önlenmesinde en önemli etken uzun süreli ilaç kullanımının sağlanmasıdır. Kilo alımı ve buna ikincil gelişen sağlık sorunları ilaçlara uyumsuzluğun en önemli nedenlerini oluşturmaktadır. Obezite; morbidite ve mortaliteyi etkileyen, dislipidemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom gibi hastalıkların gelişimine katkıda bulunan önemli bir risk faktörüdür. Artmış abdominal yağlanma,

bozulmuş glukoz regülasyonuna yol açabilen insülin direnciyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Abdominal obezite, hiperglisemi, hipertansiyon, ve dislipidemi, metabolik sendromun temel bileşenleridir (Newcomer, 2007). Dolayısı ile olanzapin düşük EPS ve tardif diskinezi riski nedeni ile iyi tolere edilen bir antipsikotik iken kilo alımı oldukça önemli bir yan etki olup gerek hasta tarafından gerekse klinisyen tarafından tedavinin kesilmesindeki en önemli etkenlerden birisi olarak kabul edilmektedir. Şizofreni ve psikotik hastalarda var olan bilişsel, davranışsal ve sosyal alandaki eksikliklere, ilaca bağlı gelişen kilo alımı ve obezitenin eklenmesi; etiketlenme ve ayrımcılığı artırmakta, kişilerin sosyal olarak içe kapanmasına da yol açmaktadır (Kawachi, 1999).

Kilo alımına ek olarak olanzapin tedavisine bağlı hiperlipidemi sık görülen bir yan etkidir. Bir çalışmada olanzapin; klozapin hariç diğer tüm AAP lere göre daha fazla kilo artışına ek olarak kolesterol, trigliserit (TG) düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır (Rummel-Kluge, 2010). Olanzapinin, LDL'nin yükselmesi ile beraber HDL'de düşmeye neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Rojo, 2015).

Olanzapinin diğer önemli bir yan etkisi ilaca bağlı gelişen hiperglisemi, glukoz tolerans bozuklukları, diyabet, diyabetik ketoasidozdur (Kozian, 2002). Önceki çalışmalara bakıldığında olanzapinin diğer AAP'lerle karşılaştırıldığında AKŞ (Açlık kan şekeri) seviyelerinde anlamlı olarak daha fazla artış gösterdiği görülmektedir (Rummel-Kluge, 2010). Yine benzer başka bir çalışmada ziprasidon ve olanzapinin 6 haftalık tedavisi karşılaştırılmış ve olanzapin ile tedavi edilen hastalarda ziprasidon ile tedavi edilenlere göre daha yüksek kilo alımına ek olarak daha yüksek AKŞ ile insülin direnci düzeylerinde anlamlı olarak artış saptanmıştır (Shao, 2013).

Olanzapin genellikle karaciğer enzimlerinde ve serum bilirubin düzeylerinde asemptomatik, geçici, artmaya neden olur (Hummer, 1997, Kumra, 1997, Szigethy, 1999). Ciddi, ilacın kesilmesini gerektiren hepatik toksisite nadiren ortaya çıkabilir (Raz, 2001, Llinares Tello, 2005, Esposito, 2005, Özcanlı, 2006). Genellikle takiplerde hafif düzeyde yükselen karaciğer enzimlerinin zaman içinde normale döndüğü görülmektedir.

Olanzapine bağlı oluşabilecek diğer bir yan etki PRL yükselmesidir. Prolaktin yükselmesi tedavinin ilk başlangıcında görülür ve risperidon veya klasik antipsikotiklerde

görülenden çok daha düşüktür. Nadiren olanzapine bağlı galaktore ortaya çıkabilir (Peuskens, 2014).

Klozapinle yapısal benzerliğine rağmen, bir kaç vaka bildirimi dışında olanzapinin agranülositoz riskini artırdığına dair herhangi bir çalışma yoktur.(Ng, 2014).

Klinik çalışmalarda düşük oranda QTc uzaması bildirilmekle beraber PR mesafesine etkisi hakkında veriler net değildir.(Suzuki, 2013).

2.3 Besin Alımının Düzenlenmesi

2.3.1 Besin Alımını Düzenleyen Santral Alanlar

Hipotalamusta bulunan Ventro Medial Nukleus (VMN), Lateral Hipotalamik Alan (LHA), Arcuat Nukleus (ARC) , Para Ventriküler Nukleus (PVN), Dorso Medial Nukleus (DMN), Suprakiazmatik Nukleus (SCN) ve Orbito Frontal Korteks (OFC) besin alımının düzenlenmesinde ana rol oynayan bölgelerdir (Meister, 2007, Conn, 2010).

2.3.1.1 Ventro Medial Nukleus (VMN)

Asıl olarak tokluk merkezi olarak bilinen ventromedial nukleus nöronları glukoza karşı duyarlı olup glukagon salınımını düzenleme görevi vardır (Guyton&Hall, 2013). Yeme davranışının tamamlanmasını takiben ortaya çıkan hiperglisemi VMN'yi aktive ederek, beslenme merkezini inhibe eder. Tokluk hissinin oluşması, enerji metabolizmasını düzenleme ve kalori depolanması ile ilgili görevleri vardır (Mequid, 2000). Ek olarak besin alımını inhibe etmek için görevli, periferden salgılanan bir adipokin olan leptin için önemli bir hedef bölgedir (Pauls, 1986). VMN'deki nöronlar leptin ve insülin reseptörleri içerir. VMN'deki hasarlanma genel olarak hiperfaji ve obezite sendromları ile ilişkili bulunmuştur (Satoh, 1997).

2.3.1.2 Lateral Hipotalamik Alan (LHA)

Lateral hipotalamik alan asıl olarak açlık merkezi olarak görev yapar (Guyton&Hall, 2013). LHA ve VMN gıda alımı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde karşılıklı olarak ilişkilidir. VMN'nin aksine hipoglisemiye duyarlı nöronlar içeren LHA; hipoglisemiye bağlı hiperfajide önemli rol oynar (Bernardis, 1996). LHA nöronlarının

hasarlanması hipofaji ile sonuçlanır. LHA besin alımı ile ilgili beynin bir çok alanına projeksiyonlar gösterir. LHA'nın MCH, Oreksin içeren 2 ayrı nöron grubu vardır (Bernardis, 1993).

2.3.1.3 Arcuat Nukleus (ARC)

Hipotalamusun besin alımı, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan enerji çekirdeğidir. ARC kökenli nöronlar oreksijenik ve anoreksijenik olarak iki gruba ayrılmaktadır. NPY, AgRP nöronları oreksijenik, POMC, CART nöronları ise anoreksijenik etkilidir (Valassi, 2008). POMC nöronlarının uyarılması yiyecek alımını azaltır, enerji tüketimini artırır. NPY, AgRP nöronlarının uyarımı ise yiyecek alımını artırır, enerji tüketimini azaltır. Bu nöronlar leptin, insülin, kolesistokinin (CCK) ve ghrelin gibi iştah düzenleyen çeşitli hormonların etkileri için başlıca hedeflerdir (Guyton&Hall, 2013). ARC'deki; NPY, AgRP nöronları leptin hormonu tarafından baskılanırken, buna karşın POMC, CART nöronları uyarılır. ARC'de besin alımı ile ilgili beynin bir çok alanına projeksiyonlar gösterir.

2.3.1.4 Para Ventriküler Nukleus (PVN)

PVN'de enerji dengesinde rol alan çok sayıda nöronal yollar içermektedir. ARC'den kaynak alan NPY, AgRP ve POMC, CART nöronlarından, LHA'dan kaynak alan MCH, Oreksin nöronlarından besin sinyallerini alır. Böylece PVN; tiroid ve hipofiz-hipotalamus eksenindeki işlevlerine ek olarak ve beslenme sinyallerinin entegrasyonunda da önemli rol oynamaktadır (Neary, 2004). Leptin etkisi ile anoreksijenik nöronlarda α MSH (POMC türevi) salınımı artar. Bu nöronların uzantıları hipotalamusta PVN'ye ulaşır, ve α MSH reseptörü olan melanokortin-4 reseptörünün (MC4R) uyarılması ile besin alımı azaltılırken enerji harcanması artar (Horvath, 2005). PVN'ye NPY nöronlarının projeksiyonu ile de besin alımı artırılır. PVN'deki hasarlanma da hiperfaji ve obezite sendromları ile ilişkilidir (Rossi, 1998).

2.3.1.5 Dorso Medial Nukleus (DMN)

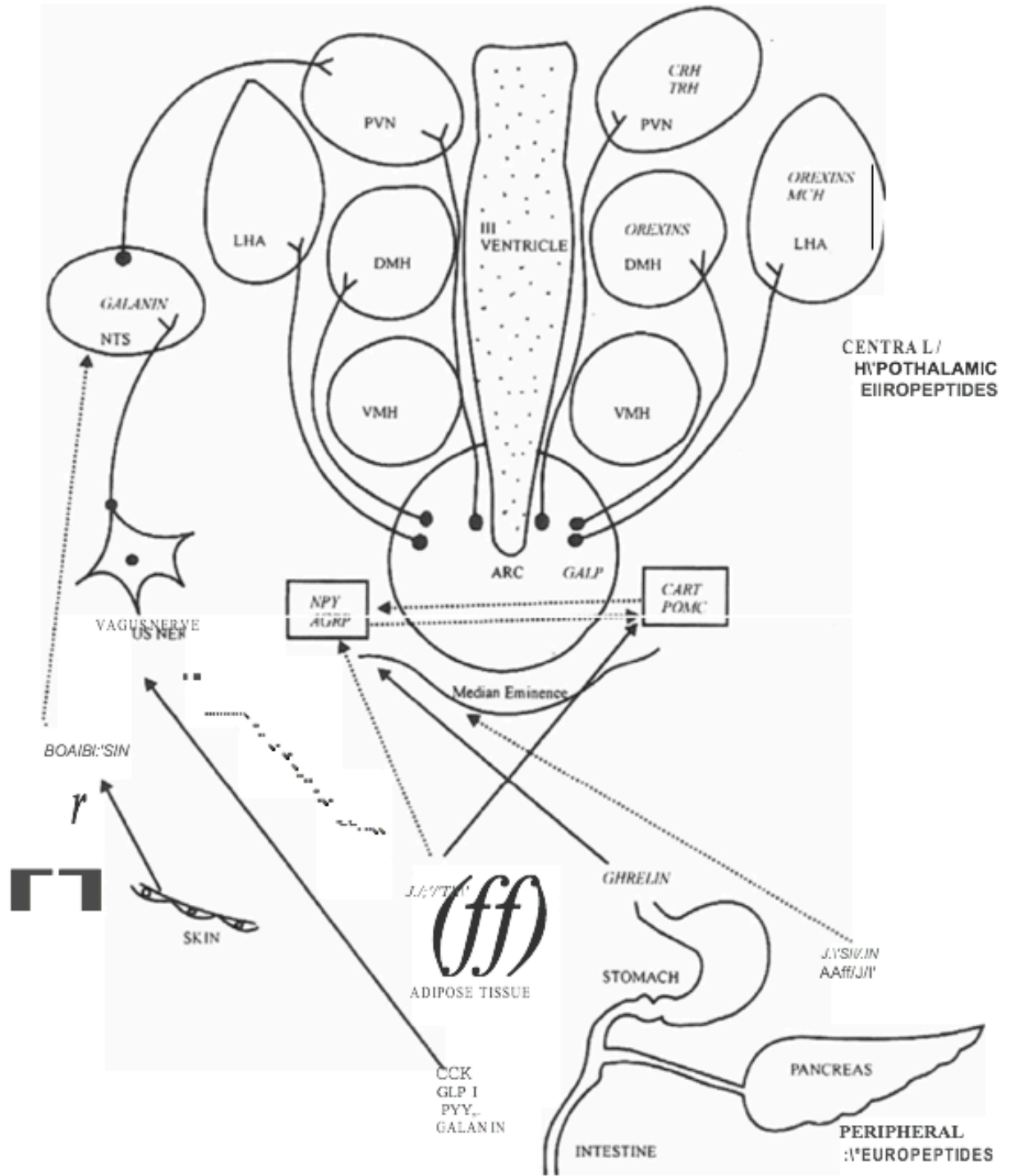
DMN besin alımının sirkadiyen ritim ile düzenlenmesinde önemlidir. SCN'den ve diğer alanlardan projeksiyonlar alır. Bilgilerin entegrasyonu, düzenlenmesi ile ilgili görevleri vardır (Elmqvist, 1998).

2.3.1.6 Suprakiazmatik Nukleus (SCN)

SCN'de günlük besin alımının ritminin oluşmasında önemlidir. SCN ışık uyarısı ile beslenmeyi baskılamaya yol açan VMN'yi uyararak, LHA aktivitesini inhibe eder. Bilateral SCN lezyonları olan sıçanlarda günlük toplam gıda alımı ve su alımının azaldığı gösterilmiştir (Peschke, 2000).

2.3.1.7 Orbito Frontal Korteks (OFC)

Besinlerin fark edilmesi ve dürtülerin kontrolü ile ilgili olan alandır. OFC görev yapmadığında baskın dürtüler kontrol edilemez, yiyecek istemedeki hırçın davranışlar ortaya çıkar (Guyton&Hall, 2013).



Şekil3: Besin Alımını Düzenleyen Santral Alanlar (Arora,2006)

2.3.2 Besin Alımını Düzenleyen Nörokimyasal Peptidler

Oreksijenik peptidler

2.3.2.1 Neuropeptid Y (NPY)

İlk defa 1982’de domuz beyinde Tatemoto, Mutt tarafından izole edilen, 32 aminoasit içeren ve santral sinir sisteminde üretilen bir nöropeptiddir. Beslenmenin yanı sıra, merkezi otonom işlevler, günlük sirkadiyen ritm, uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesi, kan basıncının düzenlenmesi, öğrenme, stres yanıtları, cinsel ve motor davranışlar olmak üzere birçok nöroendokrin işlevin düzenlenmesinde görev almaktadır (Kose, 2010).

Sıklıkla beyinde hipokampus, amigdala, ARC, PVN, SCN, median eminens, VMN, LHA bölgelerinde bulunur, beyin bir çok alanına projekte olur. NPY’nin bilinen 6 reseptörü mevcuttur. NPY’nin beslenme ile ilgili fizyolojik etkileri NPY1, NPY2, NPY4 ve NPY5 olmak üzere 4 reseptör tarafından sağlandığı düşünülmekle beraber halen tam olarak belirlenememiştir. Genel olarak bilinen NPY1, NPY5 reseptörlerinin iştah artırılması ile NPY2, NPY4 reseptörlerinin ise iştahı azaltmakla ilgili olduğudur. Ancak LHA’da NPY5 reseptör miktarının diğer reseptörlere göre daha yoğun bulunması nedeni ile oreksijenik etkinin belirgin olduğu bilinmektedir (Williams, 2000). NPY’nin santral yolla uygulanması besin alımını artırıp, termogenezi azaltırken (Gehlert,1999), endojen NPY düzeylerindeki azalma ise besin alımını azaltmaktadır (Inui, 1999). NPY besin alımını uyarıcı bir oreksijenik peptid olup, deney hayvanlarında kronik uygulama ile hiperglisemi ve obeziteye neden olmaktadır (Conn, 2010).

2.3.2.2 Agouti İlişkili Peptid (AgRP)

Oreksijenik bir peptid olan AgRP; beyin ARC nükleusundan NPY ile birlikte salgılanır, PVN, LHA, DMN alanlarına projekte olur (Arora, 2006). Besin alımı ve arama davranışını artırır. Leptin; AgRP’nin salınımını azaltır. AgRP’nin artması obezite ile ilişkili bulunmuştur (Graham, 1997).

2.3.2.3 Oreksin A-B (Hipocretin 1-2)

Açlık durumunda Oreksin A-B salınımı artmaktadır. Oreksin sinir sonlanmaları beyinde ARC, PVN alanlarına ek olarak serebral korteks, talamus, limbik sistem, beyin sapına uzanmaktadır. Oreksijenik nöronlar kan glukozu düştüğünde, mide boşaldığında uyarılır, besin alımını artırıcı etki ortaya çıkarır (Goforth, 2017).

2.3.2.4 Melanin Yoğunlaştırıcı Hormon (MCH)

MCH içeren nöron gövdeleri beslenme merkezi olarak bilinen LHA'dan çıkar, hipokampus, amigdala, serebral kortekse projekte olur. Ratlarda MCH infüzyonu ile hiperfaji olduğu gözlenmiştir. Leptinin verilmesi ile MCH azalır ve besin alımı azaltılmış olur (Valassi, 2008).

2.3.2.5 Ghrelin

Asıl olarak mideden salınan ancak hipotalamusun LHA, ARC, VMN, DMN, ve PVN arasındaki bazı nöronlardan ve az oranda da plasenta, böbrek, kalp, tiroid ve leyding hücrelerinden salınan oreksijenik bir peptiddir. Beslenme fizyolojisindeki görevlerine ek olarak glukoz ve lipid metabolizması, gastrik motilite, mide asit sekresyonu, PRL sekresyonu, GH salınımı, üreme ve uyku üzerine de etkileri vardır (Valassi, 2008). Oreksijenik etkisini ARC'den salgılanan NPY ve AgRP üzerinden yapar (Kojima, 1999). Açlıkta plazmadaki seviyesi artar, yemekten sonra azalır. POMC üzerine de negatif etkisi vardır (Alvares-Castro, 2013).

Anoreksijenik Peptidler

2.3.2.6 Leptin

Leptin 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından ARC, LHA, DMN, VMN den izole edilmiş bir nöropeptiddir. Vücutta başlıca adipöz dokudan salgılanan leptin, günümüzde plasenta, iskelet kası, mide, epitel hücreleri, ön hipofizden de sentezlendiği bilinmektedir (Zhang, 1994).

Vücuttaki başlıca rolü beyin üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Ayrıca cinsel gelişim, üreme, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, GİS fonksiyonlarının düzenlenmesinde de rol oynar (Pelleymounter, 1995). Leptin; metabolik etkilerini, santral sinir sistemi ve periferik

dokularda bulunan kendine özgü reseptörleri sayesinde gerçekleştirir (Friedman, 2002). ObRa, ObRb, ObRc, ObRe, ObRf olmak üzere 5 farklı reseptörü vardır. ARC leptin sinyalleri için birincil merkezdir. ARC'deki etkilerini ObRb üzerinden yaptığı bilinmektedir (Marik, 2000). Leptin; ARC de bulunan iki önemli nöron grubunu direkt etkiler. Besin alımını azaltan anoreksijenik CART, POMC ve besin alımını artıran oreksijenik NPY, AgRP nöronlarını etkiler. Tokluk durumunda NPY, AgRP nöronlarını baskılayarak CART, POMC nöropeptidlerini artırır (Lewis, 1993). Açlık durumunda leptin seviyesi hızla düşerek besin alımı artırılır. Leptin yada reseptörünün genetik olarak yokluğu, hiperfaji ve obezite sendromları ile ilişkilidir (Valassi, 2008).

Leptin aynı zamanda noradrenalin reseptörleri ile ters ilişki göstererek besin alımını azaltır. Artan leptin yemek yeme davranışını bastırmak için noradrenalin aktivitesini azaltırken, leptinin yokluğunda NA aktivitesi artarak besin alımı artırılır (Paul, 2000).

2.3.2.7 Proopiomelanokortin (POMC)

POMC enerji dengesinin esas düzenleyicisi olan α MSH'nin öncüsüdür. Melanokortinin anoreksijenik etkisini beyinde ve özellikle ARC'de çok görülen MC3R, MC4R denilen iki reseptörle gösterir. Bu reseptörler hipotalamusta DMN, LHA, ARC'de yoğun olarak bulunur (Arora, 2006).

2.3.2.8 Kokain Amfetamin İlişkili Peptid (CART)

CART; PVN, DMN, ARC, LHA ve perifornikal bölgeler de dahil olmak üzere hipotalamusun belli alanlarına lokalize olmuştur. CART'ın verilmesi ile besin alımının azaldığı tespit edilmiştir (Valassi, 2008). ARC'de CART nöronları POMC nöronları ile sıklıkla beraber bulunur. Vagus sinirinde bulunan CCK1 reseptörlerinin CCK tarafından uyarılmasının CART salgılanmasına neden olduğu bilinmektedir (Akieda, 2014).

2.3.2.9 Kolesistokinin (CCK)

Mide bağırsak sisteminde ve beyinde bulunan önemli bir endojen peptiddir. CCK'nin pankreas salgılanması ve uyarılması, safra kesesi kasılması, bağırsak motilitesi, hafıza geliştirme ve gastrik motilite engelleme gibi bir çok fizyolojik fonksiyonlarda önemli rol

oyunar (Schwartz, 1994). CCK vagal afferent nöronlar üzerinde bulunan CCK-A reseptörlerinin aktivasyonu yolu ile gıda alımı üzerine doğrudan etkisi vardır. Safra kesesinin kontraksiyonunu artırıp, mideyi yavaşlatarak gıdaların sindirilmesi için gerekli sürenin oluşturulmasını sağlar. Ayrıca endojen CCK besin alımında yemek miktarını azaltır (Arora, 2006).

2.3.2.10 Glukagon Benzeri Peptid (GLP-1)

GLP-1 gıda alımına yanıt olarak salınan diğer bir bağırsak hormonudur. Kolesistokininin benzeri etki ile mide boşalmasını geciktirirken, glukoz kaynaklı insülin sentez ve sekresyonunun uyarımı ve glukagon salgılanmasının baskılanmasını sağlar. Sağlıklı gönüllülerde uzun süreli etkili GLP -1 agonistinin infüzyonu açlık ve yemek sonrasında glukoz seviyesini düşürmesinin yanı sıra, günlük yemek alımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Arora, 2006).

2.3.3 Besin Alımında Görev Alan Mediatörler

2.3.3.1 Dopamin (DA)

Beyinde dopamin içeren nöronlar başlıca orta beyinde yer almaktadır. Dopaminin; D1 ve D2 olmak üzere temel iki sınıf dopamin reseptörü olmakla beraber bu reseptörlerin alt tiplerinin de olması nedeni ile çok çeşitli dopamin reseptörlerinin olduğu bilinmektedir. Antipsikotiklerle ilgili olan dopamin reseptörü asıl olarak D2 reseptörüdür (Stahl, 2015).

Dopamin besin alımının düzenlenmesinde tatmin ve istek duygusunu düzenleyen önemli bir nörotransmitterdir. Dopaminin besin alımı üzerindeki etkisi yemek yeme istek duygusunu oluşturmakla ilişkilidir (Michael, 2000). APD'ler D2 blokajı yaparak dolayısı ile yemekten alınan zevki artırma sureti ile yemeyi artırıcı etki gösterir (Nasrallah, 2008, Deng, 2013). LHA'ya doza bağlı dopamin uygulanması ile sıçanlarda besin alımının arttığı gözlenmiştir (Takemasa, 1991). LHA'dan mikrodializ yöntemi ile beslenme öncesi ve sonrası alınan örneklerde toklukta dopaminin azaldığı görülmüştür. Dopamin metabolitleri ise artmıştır. Dopamin genindeki bir mutasyon LHA'daki lezyonlara benzer bir şekilde besin alımını azaltıcı etki gösterir (Bernardis, 1996).

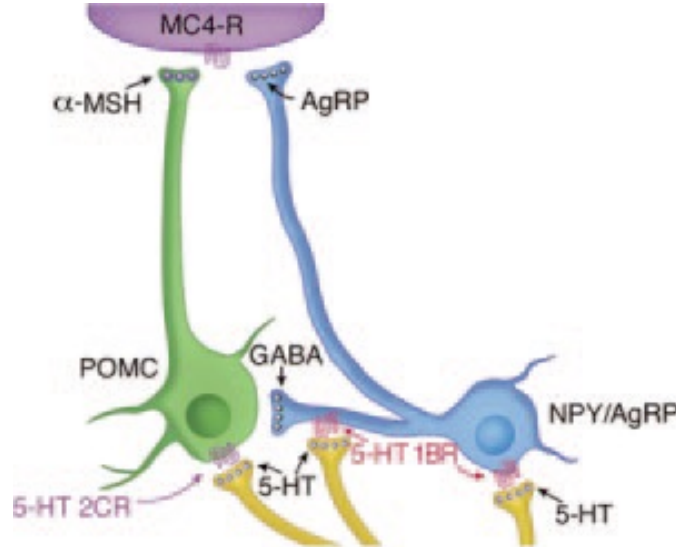
2.3.3.2 Noradrenalin (NA)

Noradrenalinin beyindeki ana kaynağı locus cereleustur. Beyinde α , β olmak üzere iki ana reseptörü mevcuttur. Bu reseptörlerin α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 gibi çeşitli alt grupları vardır. NA sistemi öğrenme, gibi davranışların yanı sıra besin alımının düzenlenmesinde de rol almaktadır (Stahl, 2015). NA'nın beyin farklı bölgelerine uygulanması ve bağlandığı reseptör tipine göre besin alımını artırma yada azaltma etkisi gösterebilmekle beraber genel olarak NA'nın beyinde leptin ile ters bir ilişki içerisinde olduğu bilinmektedir. Leptin besin alımını azaltmak amacı ile NA etkisini azaltır. NA azalınca besin alımı azaltılır. NA beyinde NPY ile de birliktelik gösterir. NPY'nin salınımı ile NA salınımının da arttığı gözlenmiştir (Wellman, 2000).

2.3.3.3 Serotonin (5HT)

Beyinde çok sayıda serotonin reseptör alt tipi mevcuttur. Son yıllarda serotoninin yeme mekanizması ile ilgili önemli görevleri olduğunu araştıran çok sayıda çalışma yapılmakta olup, 5HT reseptör alt tiplerinden özellikle 5HT_{1a}, 5HT_{1b}, 5HT_{2c}, 5HT_{2a}, 5HT₃ reseptörlerinin bu mekanizmada görev aldıklarına dair veriler artmaya başlamıştır. Normalde 5HT_{1b} otoreseptör olma özelliği nedeni ile uyarıldığında serotonin salınımını azaltıcı etki gösterir. 5HT_{1a} reseptörleri de, GABA aracılı nöronlar nedeni ile 5HT_{2a} reseptör antagonizması ile benzer işlev görmektedir (Stahl, 2015).

Hipotalamusun arcuat çekirdeğinde, yeme mekanizmalarının kontrol edildiği nöronların üzerinde de serotonerjik reseptörlerin bulunduğu gösterilmiştir. POMC nöronları üzerinde 5HT_{2c} reseptörü bulunurken, NPY ve AgRP nöronlarının hem hücre gövdesi üzerinde hem de NPY, AgRP nöronları ile POMC nöronlarının aralarında bulunan GABA'ergic ara nöronların aksonları üzerinde 5HT_{1b} reseptörü bulunmaktadır (Karen, 2006). 5HT_{2c} reseptörünün aktive edici, 5HT_{1b} reseptörünün otoreseptör olma özelliği nedeni ile inhibe edici etkisinin olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, serotonin 5HT_{2c} reseptörü üzerinden POMC salınımını artırırken, 5HT_{1b} reseptörü yolu ile, GABA'nın POMC nöronu üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırarak, dolaylı bir şekilde POMC salınımının artışı sağlayarak tokluk kontrolüne katkıda bulunmaktadır (Bymaster, 1996, Schmidt, 2001, Ramos, 2005, Karen, 2006, Reynoulds, 2010).



Şekil 4: ARC nöronları ve reseptörleri (Foster-Schubert and Cummings, 2006)

Serotonerjik sistem ve reseptörlerinin yeme mekanizması ile ilişkisini inceleyen bir çok çalışma yapılmıştır. Serotonin , gıda alımını ve vücut ağırlığını etkilemek için leptin ve nöropeptidlerle etkileşip etkileşmediğini araştırmak için yapılan bir çalışmada; 5HT_{1b} ve 5HT_{2c} reseptörlerinin bloke edilmesinin leptin ile indüklenen anorektik ve vücut ağırlığı azaltıcı etkilerinin tamamen ortadan kaldırıldığı saptanmıştır (Wierucka-Rybak, 2016).

5HT_{1b} reseptörleri ile ilgili yapılan diğer birçok çalışmada da benzer şekilde 5HT_{1b} reseptörünün uyarılması ile besin alımını azaltarak tokluk kontrolüne katkıda bulunduğu gösterilmiştir (De Vry, 2000, Reynolds, 2010). Bir rat çalışmasında sıçanlara uygulanan olanzapinin, 5HT_{2a} ve 5HT_{2c} reseptörlerinin antagonizması yolu ile hem vücut ağırlıklarının hem de yeme isteklerinin karbonhidrat ağırlıklı arttığı gösterilmiştir (Anibal, 2004). Yakın tarihli başka bir hayvan çalışmasında ise 5HT_{2c} agonisti olan lorcaserin'in; olanzapine bağlı gıda alımını ve kilo alımını azaltmakla beraber aynı zamanda dişi farelerde glikoz toleransını iyileştirdiği bulunmuştur (Halford, 2007, Lord, 2017). Başka

bir çalışmada 5HT_{2c} reseptör antagonistlerinin ve 5HT_{1a} reseptör agonistlerinin besin alımını artırdığı gösterilmiştir (Clifton, 2000, Reynolds, 2010).

2.3.3.4 Histamin (H)

Antipsikotiklere bağlı kilo alımında histaminin rolü ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Özellikle H1 ve H3 reseptörleri üzerinde durulan reseptörlerdir. Olanzapin ve klozapinin H1 reseptörü için yüksek bir afinitesi vardır ve meta analizler kilo alımı ve H1 reseptör afinitesi arasında güçlü bir korelasyon göstermektedir. Histamin H1 reseptörlerinin antagonizması, AAP ile indüklenen obezitenin ana nedeni olarak tanımlanmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada intraserebral uygulanan H1 reseptör agonistinin besin alımını azalttığını göstermiştir (Sakata, 1997, Han, 2008).

H3 reseptörü ise , histaminin sentezini ve salımına ek olarak serotonin, noradrenalin ve asetilkolin gibi diğer nörotransmitterleri de inhibe eden bir otoreseptördür. Bu nedenle, H3 reseptörü, hem histaminin kontrolü hem de diğer besleme yolları üzerindeki etkisi ile gıda alımını düzenleyen önemli bir konumda olduğu düşünülebilir. Bu konu ile ilgili bir çalışmada; H3 reseptör antagonistinin eklenmesi ile farelerde besin alımında azalma olduğu tespit edilmiş (Hancock, 2004). Dolayısı ile AAP lere bağlı kilo alımı için bir mekanizmanın da H3 reseptörü aracılığıyla olabileceğini ifade eden araştırmacılar mevcuttur. Bu çalışmada olanzapin verilen hastalarda olanzapine bağlı H1 antagonizma etkisi ile sinaptik aralıkta histaminin arttığı, histaminin H3 oto reseptör üzerinden kendi salınımını azaltarak yeme davranışını artırma etkisi ortaya çıkardığı ifade edilmiştir (Deng, 2009).

2.3.3.5 Asetil Kolin (Ach)

Kolinerjik muskarinik M3 reseptörlerin (M3R); pankreas β -hücreleri üzerinde ve beyinde, insülin sekresyonunu etkilediği ve gastrointestinal sistemin vagal innervasyonu yoluyla diğer metabolik hormonları düzenleyebildiği ifade edilir (Guyton&Hall, 2013). Olanzapinin M3R antagonizması, diyabetojenik sorumluluğu için önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte olanzapinin santral M3R'ler üzerindeki etkileri bilinmemektedir (Weston-Green, 2011).

3 AMAÇ

Günümüzde psikotik bozuklukların temel tedavisi antipsikotik ilaçlar ile sağlanmaktadır. Sıklıkla kullanılan atipik antipsikotiklerin kilo aldırıcı etkisi hem klinisyen hem de hasta için tedavinin devamlılığını konusunda önemli bir engelleyici etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların kilo almaya başladıklarında kendi istekleri ile tedaviyi yarıda kesmelerinin yanı sıra obeziteye bağlı ortaya çıkan ek sağlık sorunları hekimi tedaviyi sonlandırmak zorunda bırakabilmektedir. Obezite ve obeziteye bağlı gelişen hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve diğer metabolik sorunlar hastada ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak önem ve tedavinin devamlılığı konusunda ciddi bir engel teşkil etmektedir. Maalesef psikotik bozukluklar, yeterli süre tedavi edilmediğinde, ilaç kullanımı erken kesildiğinde kısa bir süre sonrasında nüksetmektedir. Üstelik nükslerde daha yüksek ilaç dozlarına, yada farklı bir grup ilaç kullanımına ihtiyaç duyulabilmektedir. İlaç değişikliği de farklı yan etkilere neden olabilmektedir. Bu durum, hem hastanın sosyal hayatını etkilemekte hem de tedavi için ayrılan bütçeyi arttırmaktadır. Hastalar kilo alımıyla tedaviye devam etse bile, bu kez kilo alımı nedeniyle ruhsal sıkıntılarda artma, çevreden gelen baskıların artması ile sosyal, toplumsal izolasyon, ailevi ilişkiler ve işle ilgili işlevselliklerinde azalmalar ortaya çıkabilir.

Literatüre bakıldığında antipsikotiklere bağlı metabolik sendromun gelişmesinde altta yatan en önemli etkenin kilo alımı olduğunu görüyoruz (Rojo, 2015). Dolayısı ile kilo alımı mekanizmasının yeteri kadar anlaşılmasının; gerek kilo alımı gerekse metabolik sorunlarla başa çıkma konusunda yol gösterici olacağı kanaatindeyiz. Kilo alımının bu denli önemli olması nedeni ile son 10 yılda bu konu ile ilgili çalışmalar hız kazanmış olsa da halen kilo alımının mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmayı tasarlamakta amacımız; kilo alımına bağlı gelişen metabolik sorunlar ile başa çıkma konusunda; atipik antipsikotiklerin kilo alımı mekanizmasının aydınlatılmasına katkıda bulunmak, elde ettiğimiz verilerle kullanılan mevcut ilaçların tekrar dizayn edilmesine veya yeni ilaçların üretilmesine ön ayak olmaktır. Mekanizmanın aydınlatılması ile bu konu ile başa çıkma konusunda yeni stratejiler geliştirilmesine de katkı sağlamak amaçlarımız arasındadır.

4 GEREÇ - YÖNTEM:

Bu çalışma; Ağustos 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri kliniğinde, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 05.07.2017 tarih, 2017/141 sayılı kararı (Ek-1) ile onayı, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 24.08.2017 tarih ve 93189304-514.05.01-E.174218 sayılı kararı ile onayı, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün 171518002 proje numarası ile kabulü ve desteklemesi ile güncel Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamalar ilkelerine, ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

4.1 Hastaların Alınması:

Çalışmaya Ağustos 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri kliniğine ayaktan ya da yatarak başvuran, olanzapin tedavisine karar verilmiş hastalardan çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 40 hasta dahil edilmiştir. 10 hasta takiplere düzenli olarak devam etmemesi nedeni ile çalışma dışı bırakılmış, 30 hasta ile çalışma tamamlanmıştır. Olanzapin tedavi dozu, veriliş şekli, kullanma endikasyonu hastayı takip eden klinisyen tarafından belirlenmiş, araştırmacılar tedavi sürecine müdahale etmemişlerdir. Araştırmacılar klinisyenden aldıkları tedavi dozu, veriliş şekli, kullanma endikasyonu ile ilgili bilgileri kayıt altına almışlardır.

4.2 Dışlama Kriterleri

Daha önce olanzapin tedavisi kullanmış veya halen kullanıyor olanlar, metabolik sendroma neden olma olasılığı bulunan başka ek ilaç kullanan hastalar, değerlendirilecek değişkenleri etkileyebilecek diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, karaciğer hastalığı, lipid metabolizma hastalığı gibi ek metabolik ve endokrin hastalığı olanlar, 18 yaş altı ve 65 yaş üstündeki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastayı takip eden klinisyen tarafından araştırmacıya yönlendirilen hastalarla araştırmacılar yüz yüze görüşerek, hastalara çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılmış, bilgilendirme sonrası çalışmayı kabul eden hastalardan onam formu alınmıştır (Ek-2).

Hastaların sosyodemografik bilgileri standart bir formla kayıt altına alınmış ve izlenen değişkenler olgu formuna kayıt edilmiştir (Ek-3).

4.3 Antropometrik Ölçümler

Tedavinin başlangıcında boy, kilo ve bel çevresi gibi değişkenler ölçülerek olgu formuna kaydedilmiştir.

Kilo ölçümü: Kliniğimizdeki ‘Nan’ marka kilo ölçüm aleti ile mümkün olan en ince kıyafetlerle, ayakkabısız, aç karnına ± 100 g hassasiyetinde ölçüm yapılmıştır.

Boy Ölçümü: Çıplak ayak, ayaklar yere düz basmış, topuklar bitişik, dizler gergin ve vücut dik pozisyonda, mezura kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

Bel çevresi: Ayakta, göbek deliğinin hemen altından, mezura ile ölçüm yapılmıştır.

BKI (Beden Kitle İndeksi): Vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanarak olgu formuna kaydı yapılmıştır.

4.4 Biyokimyasal Parametreler, Kanların Toplanması:

Hastayı takip eden klinisyenin olanzapin tedavisine başlamadan önce rutin olarak bakmakta olduğu biyokimyasal parametrelerden AKŞ, AST, ALT, GGT, ALP, LDL, HDL, Total kolesterol, VLDL, TSH, T3, T4 değerleri çalışmada değerlendirilmek üzere olgu formuna kaydedilmiştir.

Ek olarak çalışma kapsamında değerlendirmek üzere insülin tetkiki hastanemiz biyokimya laboratuvarından istem yapılarak sonuçları olgu formuna eklenmiştir.

Santral nöropeptidlerden POMC, NPY ve periferik peptit olan CCK ve adipokin olan leptin düzeylerini ölçmek amacı ile hastalardan 2 ayrı biyokimya tüpüne 5'er cc kan alınmış, 15-20 dk oda ısısında bekletildikten sonra üniversitemiz tıbbi biyokimya araştırma laboratuvarında 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilmiş, ayrılan serumlar 2 'şer cc lik eppendorflara paylaştırılarak -80 derecelik dolaplarda tüm hastaların tamamlanmasına kadar saklanmıştır.

Hastalar kendilerini takip eden klinisyenin uygun gördüğü dozda olanzapin tedavisine başlamışlar (Hastalara başlanan olanzapin dozu ortalama 5-20 mg/gün arasında değişmekteydi), takipleri klinisyenleri tarafından sürdürülmüştür.

Tedavinin 2. ve 8. haftasındaki kontrollerinde olmak üzere 2 kez daha hastalara başlangıçta yapılan ölçümler aynı şekilde tekrar edilerek olgu formuna kaydedilmiştir (boy, kilo, bel çevresi, BKİ). Her iki kontrolde; biyokimyasal parametrelerden AKŞ, AST, ALT, GGT, ALP, LDL, HDL, total kolesterol, VLDL, TSH, T3, T4, insülin değerleri çalışmada değerlendirilmek üzere aynı forma ilk ve ikinci kontrol değerleri olarak kaydedilmiştir. Her iki kontrolde; santral nöropeptidlerden POMC, NPY ve periferik peptit olan CCK ve adipokin olan leptin düzeylerinin kontrol değerlerini ölçmek amacı ile tekrar hastalardan 2 ayrı biyokimya tüpüne 5'er cc kan alınmış, 15-20 dk oda ısısında bekletildikten sonra üniversitemiz tıbbi biyokimya araştırma laboratuvarında 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilmiş, ayrılan serumlar 2'şer cc'lik eppendorflara paylaştırılarak -80 derecelik dolaplarda tüm hastaların tamamlanmasına kadar saklanmıştır.

4.5 Hormonal Analiz

Hastaların tamamlanmasını takiben her hastanın her 2 kontrol serum örneklerinden birer eppendorf ayrılarak ilaç düzeyi çalışılmak üzere dış merkeze yollanmıştır. Kalan serum örnekleri ELISA yöntemi ile hastanemiz tıbbi biyokimya araştırma laboratuvarında çalışılmıştır. Serum Leptin düzeyi Biovendor marka (RD191001100), NPY düzeyi Raybiotech marka (EIA-NPY1), CCK düzeyi Raybiotech marka (EIA-CCK), POMC düzeyi Maybiosource marka (MBS762587) kitler kullanılarak ölçümler yapılmıştır.

4.6 İstatistiksel Analiz

Sayısal veriler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 istatistik programına girilerek analiz edilmiştir. Verilerin dağılımları Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Veriler bağımlı ölçüm ve normal dağılım göstermediğinden dolayı başlangıç, birinci kontrol ölçüm değerleri ile birinci, ikinci kontrol ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel değerlendirme Wilcoxon Signed Ranks Test ile yapılmıştır. P değeri 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, ortanca, standart sapma değerleri kullanılmıştır.

Tekli ilaç ve çoklu ilaç kullanan gruplarda yüzde olarak kilo artış oranları bağımsız gruplar için t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

5 BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri kliniğine ayaktan ya da yatarak başvuran olanzapin tedavisine karar verilmiş, dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalardan; bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 40 hasta dahil edilmiştir. Takiplerde 10 hasta kontrollere düzenli olarak devam etmediğinden çalışma 30 hasta ile tamamlanmıştır.

Katılımcıların %80'i kadın (n=24) , %20'si erkekti (n=6). Katılımcıların yaşları 19-63 yaş arasında değişirken, yaş ortalaması 40.06 idi.

Katılımcılardan 10 tanesi şizofreni tanısı ile takipli olup öncesinde herhangi bir psikotrop tedavi almamaktaydı. Bu hastalara olanzapin tedavisi başlanarak (5-20 mg/gün) takipleri olanzapin monoterapisi ile sürdürüldü. Kalan 20 hasta; bipolar duygulanım bozukluğu, şizoaffektif bozukluk yada psikotik özellikli depresyon tanıları nedeni ile takipli olduklarından öncesinde valproik asit yada lityum gibi bir duygudurum düzenleyici (DDD) kullanmaktaydı. Bu hastalara olanzapin tedavisi başlandığında daha önce kullanmakta olduğu duygudurum düzenleyici tedavilerine de aynen devam edildi (Tablo4).

Tablo 4: Katılımcıların kullandıkları ilaçlar

Hasta sayısı	Başlangıç(0)	0-1.kontrol arası	1.-2. kontrol arası
10	-	Olanzapin	Olanzapin
20	DDD	DDD+Olanzapin	DDD+Olanzapin

Dış merkezden gelen tedavi izlemindeki ortalama ilaç düzeyi verileri tablo 5 de gösterilmiştir. İlaç düzeylerinin tedavi süresi ile artış gösterdiği görülmektedir.

Tablo 5: Ortalama ilaç düzeyleri

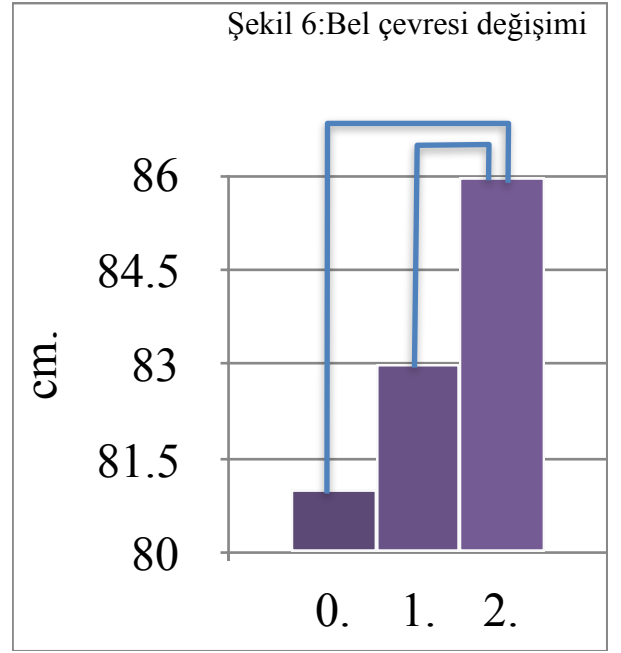
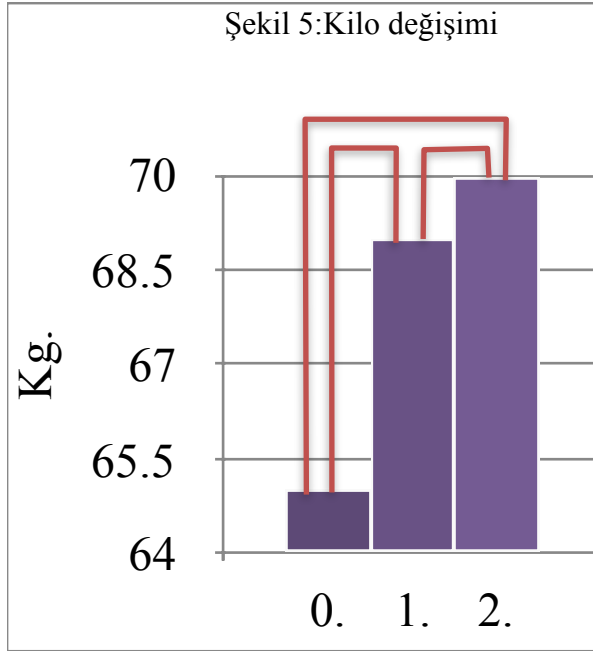
	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
İlaç düzeyi (ortalama)	0.47±0.57	0.63±0.77	3.95±2.98

Katılımcıların başlangıç kilo değerleri minimum 45 kg, maksimum 90 kg iken, ortalama başlangıç kilosu 65.33 ± 12.8 kg olarak saptandı. Başlangıç bel çevresi ölçümü minimum 61cm, maksimum 100 cm iken, ortalama başlangıç bel çevresi 81.26 ± 10.1 cm olarak saptandı. Kadın ve erkek katılımcılar arasında başlangıç kilo ve bel çevresi arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Hastaların tedavi izleminde kilo değişimine bakıldığında; başlangıca göre her iki kontrolde ölçülen kilo değerlerinde devamlı bir artış gözlenmiştir. Hastalarda ortalama başlangıç kilo değeri 65.33 ± 12.89 kg iken, birinci kontrol de ortalama 69.06 ± 13.17 kg'a, ikinci kontrolde ise ortalama 70.88 ± 13.35 kg'a yükseldiği görülmüştür. Sonuçlara bakıldığında hastaların tedavinin 2. haftasında ortalama 3.73 kg, 8. haftasında ise ortalama 5.55 kg aldığı, tedavinin 2. ayında ortalama %8.49 oranında kilo artışı olduğu saptandı. Bu değişimlerden başlangıca göre birinci kontrol değeri ile birinci ve ikinci kontrol kilo değerleri arasındaki yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu görüldü ($p < 0.01$)(Şekil 5).

Benzer şekilde bel çevresi ölçümlerinde de başlangıca göre her iki kontrolde ölçülen bel çevresi değerlerinde devamlı bir artış gözlemlendiği görülmüştür. Ortalama başlangıç bel çevresi 81.26 ± 10.17 cm iken; birinci kontrolde bu değer 83.76 ± 10.57 cm'e, ikinci kontrolde 86.06 ± 11.92 cm'e ulaşmıştır. Bu değişimlerden başlangıca göre birinci kontrol değeri ile birinci ve ikinci kontrol bel çevresi ölçüm değerleri arasındaki yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu görüldü ($p < 0.05$)(Şekil 6).

Öncesinde herhangi bir duygudurum düzenleyici tedavi almakta iken olanzapin tedavisi başlanan hastalar ile olanzapin başlandığında herhangi bir duygudurum düzenleyici tedavi kullanmayan hastaların kilo alım yüzdeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, iki grubun kilo alım yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

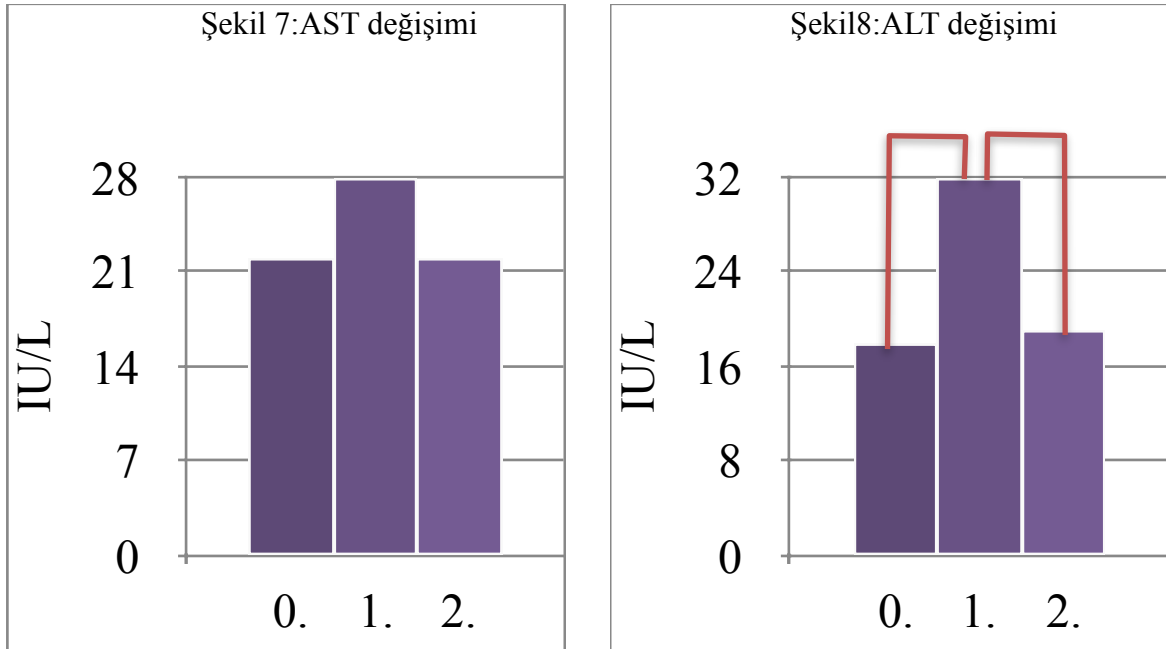


Şekil 5, 6: Kırmızı ile birleştirilmiş alanlar $p < 0.01$, mavi ile birleştirilmiş alanlar $p < 0.05$ ifade etmektedir

Hastaların tedavi izleminde karaciğer enzimlerine bakıldığında ortalama başlangıç AST düzeyinin 22.73 IU/L olduğu, başlangıçtan birinci kontrole kadar hafif bir yükselme eğilimi göstererek 28.86 IU/L değerlerine ulaştığı, sonrasında ikinci kontrole kadar tekrar düşerek 22.03 IU/L değerlerine gerilediği ve başlangıç değerine tekrar yaklaştığı, bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptandı ($p > 0.05$) (Şekil 7).

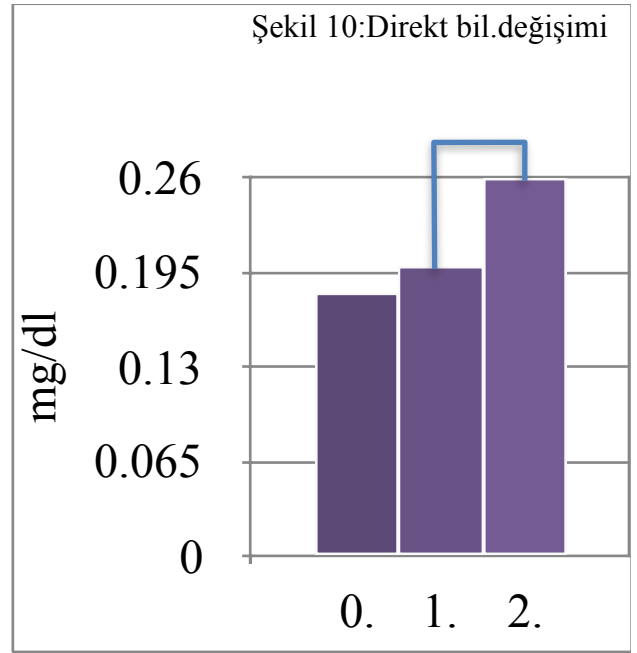
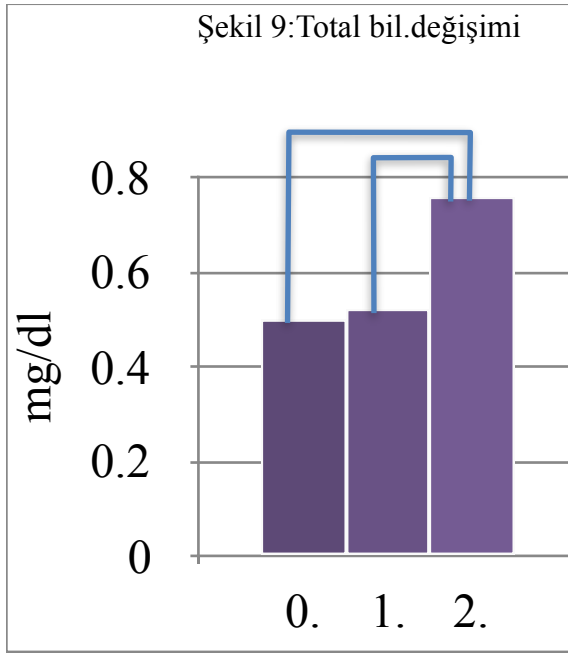
ALT düzeyinde de AST değişimine benzer şekilde bir değişim olduğu, ortalama başlangıç ALT düzeyinin 18.86 IU/L iken, başlangıçtan birinci kontrole kadar yükselme eğilimi göstererek 32.70 IU/L seviyelerine ulaştığı, sonrasında ikinci kontrole kadar tekrar düşerek 19.86 IU/L değerlerine gerilediği, nihai ALT düzeyinin başlangıç seviyesine çok yakın olduğu saptandı. Başlangıca göre birinci kontrol ile birinci, ikinci kontroller

arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde olduğu saptandı ($p<0.01$) (Şekil 8).



Şekil 7, 8 : Kırmızı ile birleştirilmiş alanlar $p<0.01$ ifade etmektedir

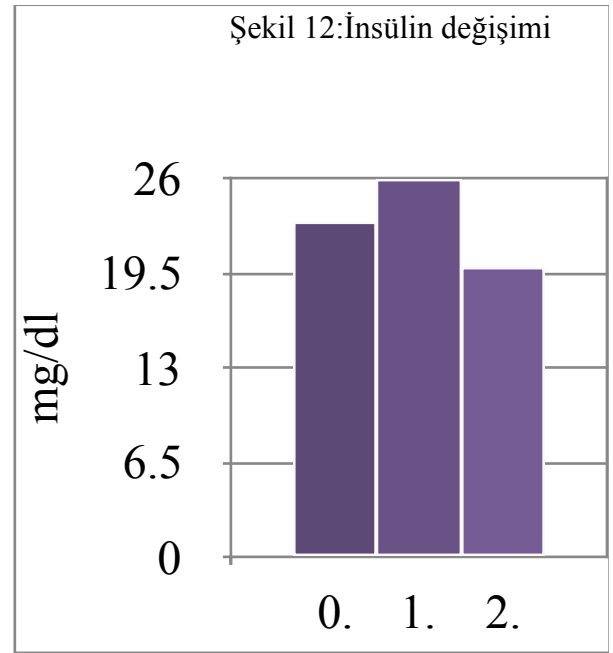
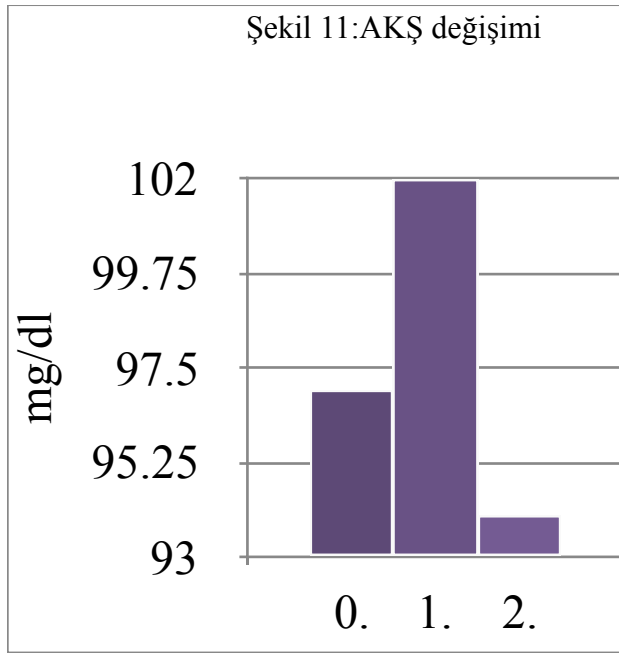
Total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinde her iki kontrolde önceki değerine göre yükselme olduğu gözlemlendi. Total bilirubin başlangıç değeri 0.50 mg/dl iken birinci kontrolde 0.52 mg/dl, ikinci kontrolde 0.76 mg/dl olarak ölçüldü. Direkt bilirubin ise başlangıç değeri 0.18 mg/dl iken birinci kontrolde 0.20 mg/dl, ikinci kontrolde 0.26 mg/dl olarak ölçüldü. Gözlenen değişimlerden birinci kontrolle ikinci kontrol arasında olan yükselişin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ($p<0.05$)(Şekil 9, 10).



Şekil 9, 10: Mavi ile birleştirilmiş alanlar $p < 0.05$ ifade etmektedir

Hastaların takiplerindeki AKŞ düzeylerine bakıldığında kan şekeri seviyelerinin başlangıçta ortalama 97.66 mg/dl olduğu, takiplerde birinci kontrolde hafif düzeyde artış göstererek 102.68 mg/dl seviyelerine yükseldiği, ancak ikinci kontrolde daha belirgin bir düşme göstererek 94.09 mg/dl düzeylerine gerilediği saptanmıştır. Sonuç itibari ile nihai değerin başlangıç değerine yakın seviyelere gerilediği gözlenmekle beraber kontroller arasındaki bu değişim değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$)(Şekil 11).

İnsüline bakıldığında insülin seviyelerinin başlangıçta ortalama 23.38 mg/dl olduğu, takiplerde birinci kontrolde hafif düzeyde artış göstererek 26.85 mg/dl seviyelerine yükseldiği, ancak ikinci kontrolde daha belirgin bir düşme göstererek 20.39 mg/dl düzeylerine gerilediği saptanmıştır. İnsülinde gözlenen bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p > 0.05$)(Şekil 12).

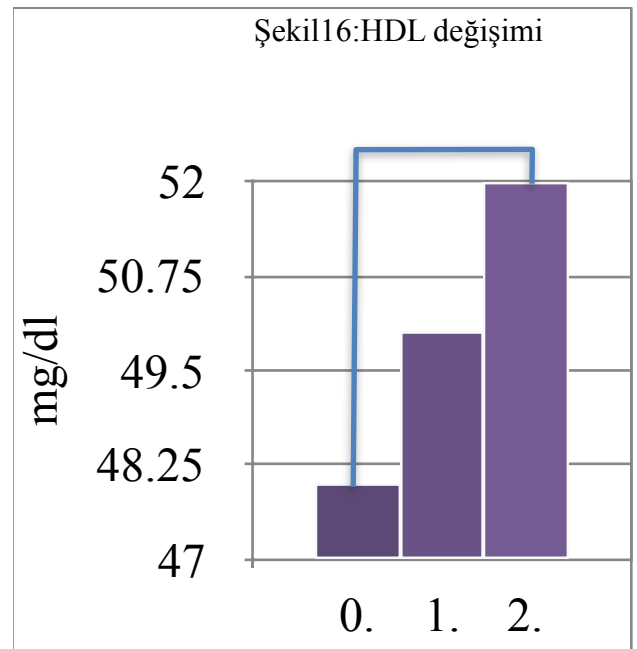
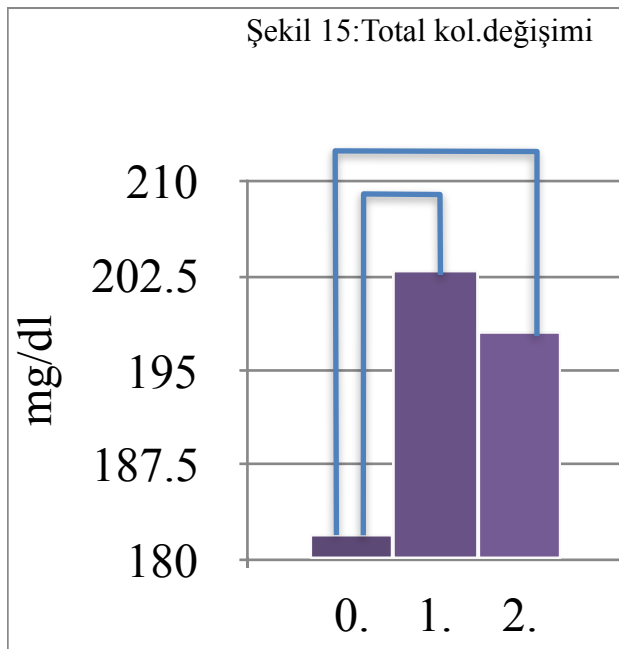
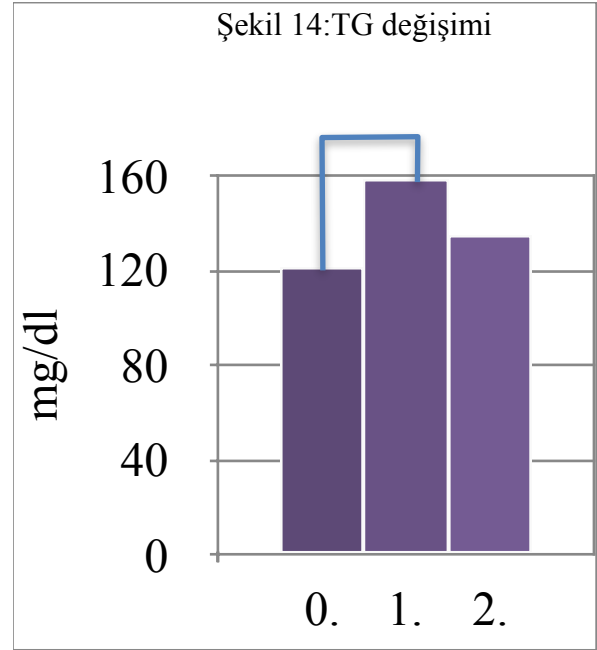
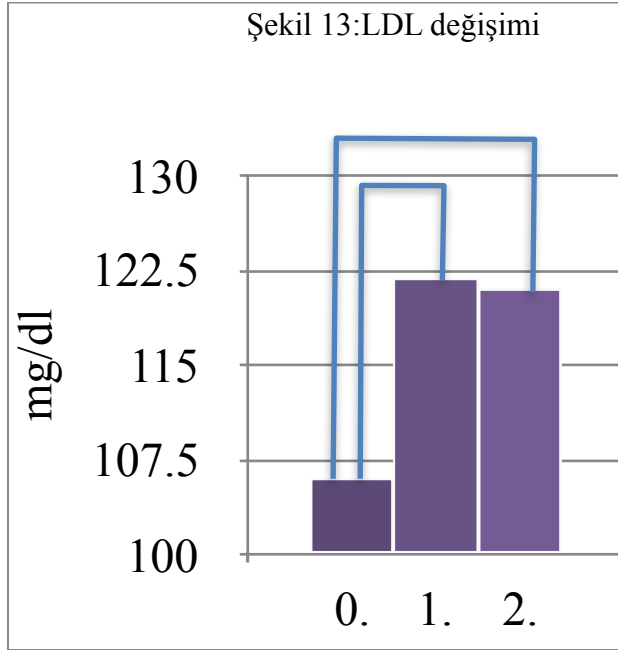


Şekil 11, 12: Tüm değişimlerde $p > 0.05$.

Takiplerde lipid profillerine bakıldığında hem LDL, hem trigliserit , hem de total kolesterol düzeylerinin benzer değişim gösterdiği gözlemlendi. Her 3 değerinde başlangıca göre birinci kontrolde daha yüksek seviyelerde olduğu, ikinci kontrolde ise birinci kontrole göre bir miktar düşerek başlangıca yaklaştığı ancak başlangıç değerinden daha yüksek seviyelerde kaldığı görüldü. Ortalama LDL değeri başlangıçta 106.98 mg/dl iken birinci kontrolde 122.07 mg/dl ,ikinci kontrolde 121.60 mg/dl olarak saptandı. Ortalama TG değeri başlangıçta 121.46 mg/dl iken birinci kontrolde 159.10 mg/dl ,ikinci kontrolde 135.22 mg/dl olarak saptandı. Ortalama total kolesterol değeri başlangıçta 182.96 mg/dl iken birinci kontrolde 203.96 mg/dl , ikinci kontrolde 198.65 mg/dl olarak saptandı. Hastalarda LDL, TG, total kolesterol düzeylerinde başlangıca göre birinci kontrol arasında gözlenen yükselmelerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Birinci kontrolle ikinci kontroller arasında ise hafif bir düşme eğilimine girmekle beraber LDL, TG, total kolesterolün ikinci kontrol değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı (Şekil 13, 14, 15).

Ortalama HDL değeri ise başlangıçta 48.25 mg/dl iken birinci kontrolde 50.09 mg/dl , ikinci kontrolde 52.04 mg/dl olarak saptandı. Sonuç itibari ile HDL düzeyinde ortaya

ıkan değişimlerinden başlangıca göre ikinci kontrol arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu gözlendi. ($p<0.05$)(şekil 16).



şekil 13, 14, 15, 16: Mavi ile birleştirilmiş alanlar $p<0.05$ ifade etmektedir.

LDH, ALP ve Albumin değerlerine bakıldığında LDH düzeyinde başlangıca göre birinci kontrolde hafif düzeyde bir yükselmenin ardından ikinci kontrolde düşme eğilimi gözlenmiş olup LDH seviyelerindeki bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı ($p>0.05$) saptanmıştır.

ALP düzeyinde her iki kontrolde de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan hafif bir artışın olduğu saptanmıştır ($p>0.05$).

Albumin düzeyinde başlangıca göre birinci kontrolde istatistiksel olarak anlamlı olmayacak hafif düzeyde bir düşme olduğu ($p>0.05$) , sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmayacak düzeyde hafif bir yükselme olduğu ($p>0.05$), başlangıç ve ikinci kontroldeki ortalama değerlerin birbirine çok yakın olduğu saptanmıştır.

LDH, ALP, Albumin düzeylerindeki değişim tablo 6 da gösterilmiştir (Tüm değişimlerde $p>0.05$ ' dir).

Tablo 6:LDH, ALP, Albumin Değişimleri ($p>0.05$)

(Ortalama)	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
LDH (u/L)	259.74	343.44	301.71
ALP (u/L)	65.42	70.19	71.64
Albumin (g/dL)	4.30	4.20	4.38

Hastaların T3, T4 ölçümleri de birbirine benzer değişim göstermekteydi. T3, T4 seviyeleri başlangıçla birinci kontrol arasında daha belirgin bir düşme gösterirken ikinci kontrole doğru yükselme eğilimine girerek normal değerlere yaklaşmıştı. T4 düzeyindeki ilk düşüş ($p<0.05$) dışında diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$).

TSH düzeyine bakıldığında benzer şekilde başlangıca göre birinci kontrolde hafif bir düşme ile beraber sonrasında yükselme eğilimi gösterdiği gözlemlendi. Değerler arasındaki

değişim istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$). T3, T4, TSH düzeylerindeki değişimler tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7: TSH, T3, T4 değişimleri ($p>0.05$) (mavi ile işaretlenmiş alan, $p<0.05$)

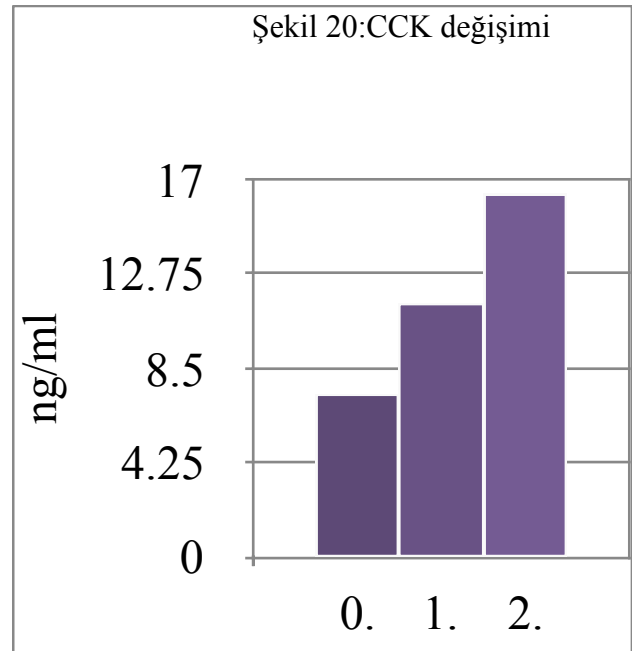
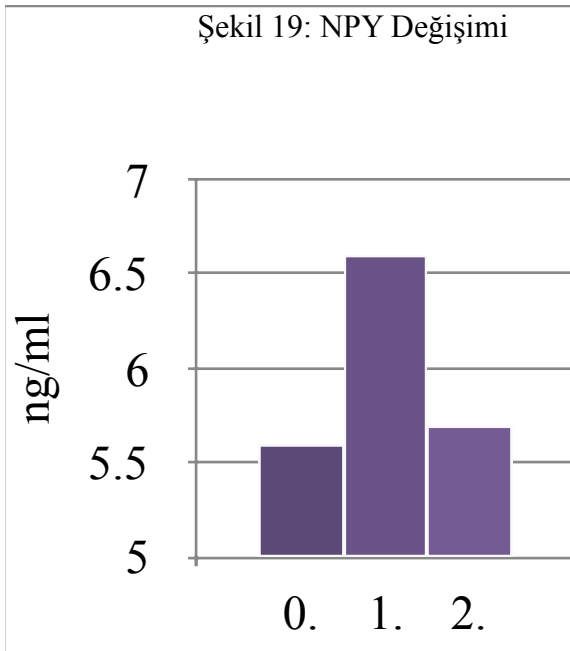
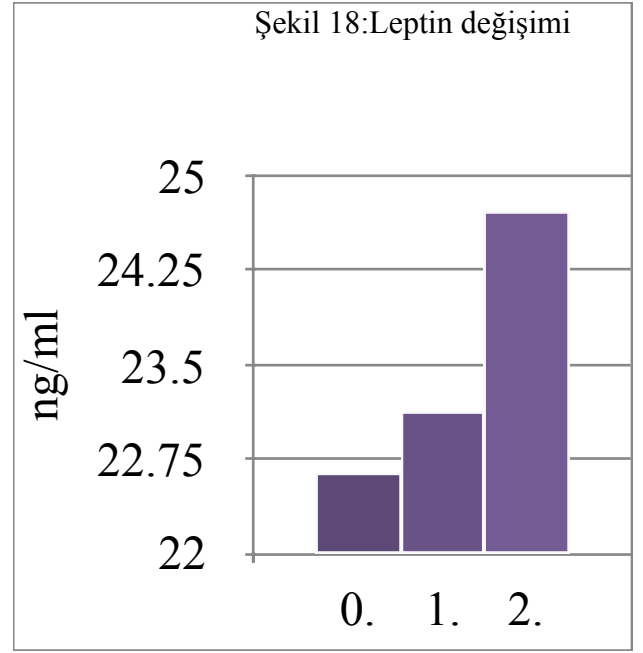
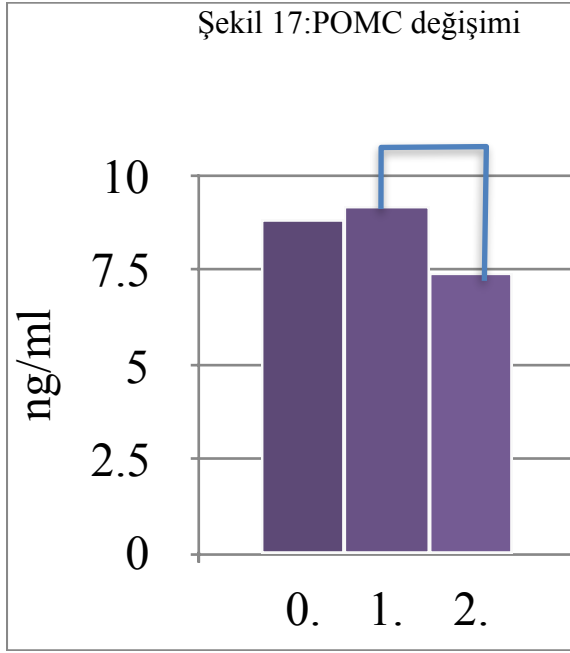
	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
TSH(μ IU/mL)	2.24	2.18	2.37
T3(pg/mL)	3.03	2.80	2.88
T4(ng/dL)	1.25	1.09	1.17

Bakılan nöropeptidlerden POMC ortalama değeri başlangıçta 8.88 ± 3.92 iken, birinci kontrolde 9.24 ± 4.16 , ikinci kontrolde ise 7.42 ± 4.05 olarak saptandı. Başlangıçla birinci kontrol arasında gözlenen yükselme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değilken ($p>0.05$), ikinci kontrole yaklaşıldığında gözlenen düşme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olarak saptandı ($p<0.05$)(Şekil 17).

Leptin ortalama düzeyleri başlangıçta 22.64 ± 18.20 iken, birinci kontrolde 23.12 ± 15.10 , ikinci kontrolde ise 24.71 ± 7.32 olarak ölçüldü. Leptin düzeylerinde gözlenen değişimler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$)(Şekil 18).

NPY ortalama düzeyleri başlangıçta 5.68 ± 2.41 iken, birinci kontrolde 6.66 ± 7.65 , ikinci kontrolde ise 5.77 ± 1.76 olarak ölçüldü. NPY düzeylerinde gözlenen değişimler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$)(Şekil 19).

CCK ortalama düzeyleri başlangıçta 7.36 ± 17.48 iken, birinci kontrolde 11.45 ± 24.40 ikinci kontrolde ise 16.36 ± 26.41 olarak ölçüldü. CCK düzeylerinde gözlenen değişimler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$)(Şekil 20).



Şekil17: Mavi ile birleştirilmiş alan $p < 0.05$ ifade etmektedir

Bakılan tüm parametrelerde kadın erkek arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi. Cinsiyete göre değerler arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

6 TARTIŞMA

Antipsikotik ilaçlar psikiyatri kliniğinde birçok hastalıkta kullanılan temel ilaçlardandır. Atipik ya da ikinci kuşak olarak adlandırılan antipsikotiklerin belirgin kilo aldırıcı etkilerinin yanı sıra ciddi kardiyovasküler ve metabolik problemlere neden olduğu bilinmektedir. Kilo alımının hastalarda tedaviye uyumu bozmasının yanı sıra oluşturduğu hipertansiyon, tip 2 diyabet, metabolik sendrom gibi tıbbi komplikasyonlar bu sorun üzerinde giderek daha fazla durulmasına neden olmuştur (Purdon, 2001, Kroeze, 2003, Wagner, 2005, Yazıcı, 2008).

Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında olanzapin; atipik antipsikotikler içinde kilo aldırıcı etkisi en fazla olan molekül olarak bilinmektedir (Allison, 1999, Bhana, 2001, Tandon, 2002, De Hert, 2011). Bu çalışmada olanzapin tedavisi başlanması planlanan hastaların olanzapin tedavisinden önce ve tedavinin 2. hafta ve 8. hafta kontrollerinde kilo ölçümleri yapıldı. Sonuç olarak hastaların tedavinin 8. haftasında ortalama %8.49 oranında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir kilo artışı olduğu saptandı ($p<0.01$). Ortalama kilo değerlerinin tedavi süresince artış göstermesi literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekildeydi. Daha önce yapılan araştırmalardan seksen bir çalışmanın verilerinin derlendiği geçmiş tarihli bir metaanalizde; 10 haftalık antipsikotik tedavi sonrasında klozapin 4.45 kg ile ve olanzapin 4.15 kg ile en fazla kilo alımına yol açan antipsikotikler olarak saptanmıştı (Allison, 1999). Yakın tarihli başka bir meta-analize göre de olanzapin başlanan hastaların tedaviden sonraki ilk üç ayda ortalama 3.8 kg'lık bir kilo artışı olduğu gösterilmişti (Rummel-Kluge, 2010). Bu çalışmada gözlenen %8.49 oranında ki kilo artışının %5.7'sinin ilk 2 haftada, kalanının ise tedavinin ilerleyen aşamalarında ortaya çıktığı gözlenmiş olup bu artış hızı konusunda sonuçlar literatür ile uyumludur. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda bir çok ikinci kuşak antipsikotik ilaç için kilo artış hızının tedavinin ilk üç ayında en fazla olduğu belirtilmekle beraber, Parsons ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi olanzapin (6-9 ay) ve klozapin için (> 1 yıl) daha uzun süreler bildiren çalışmalarda var. Parsons ve arkadaşları olanzapin kullanan hastaların %57'sinin bir yıl sonunda %7 ve üzerinde kilo aldıklarını saptamıştır (Parsons, 2009).

Bel çevresi artışının kilo alımından bağımsız olarak mortalite ve metabolik sendrom için önemli bir belirleyici olduğu, bel çevresi ölçümü ile belirlenen abdominal

obezitenin metabolik sendromu yordayan en önemli kriterlerden biri olduğu bilinmektedir (Cerhan, 2014). Bu çalışmada olanzapin tedavisi başlanması planlanan hastaların olanzapin tedavisinden önce ve tedavinin 2. hafta ve 8. hafta kontrollerinde bel çevresi ölçümleri yapıldı. Sonuç olarak bel çevresi ölçümlerine bakıldığında tedavi süresince bel çevresi ölçümlerinin kilo artışına paralel olarak artış gösterdiği, tedavinin 2. ayında ortalama 4.8 cm oranında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bel çevresinde artış olduğu gözlemlendi. Bel çevresinde gözlenen ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olan bu artış literatürde yapılmış diğer çalışmalar ile uyumludur. Ak ve arkadaşlarının yaptığı, 4 haftalık olanzapin tedavisi alan hastaların değerlendirildiği benzer bir çalışmada da; hastaların bel çevresi ölçümleri 81.25 cm iken, olanzapin tedavisinin 4. haftasında 86.00 cm'e yükseldiği, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) seviyede olduğu saptanmıştı (Ak, 2012). Bel çevresindeki artışın abdominal obezite ve dolayısı ile metabolik sendromun önemli bir göstergesi olması, bu çalışmada olduğu gibi bu konu ile ilgili altta yatan fizyolojik mekanizmaları inceleyen ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini hedefleyen araştırmaların önemini artırmaktadır.

Çalışmada değerlendirilen parametrelerden kan lipid profiline bakıldığında, özellikle tedavinin erken döneminde LDL, TG ve total kolesterol düzeylerinde birbirine paralel şekilde artış olduğu gözlemlendi. Her üç parametrede de birinci kontrolle ikinci kontroller arasında hafif bir düşme eğilimi gözlenmekle beraber LDL, TG, Total kolesterolün son kontrol değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı. HDL düzeyinde de her iki kontrolde istatistiksel olarak anlamlı seviyede olmayan hafif düzeyde yükselme olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar literatürle uyumludur. Atipik antipsikotiklere bağlı metabolik değişiklikleri inceleyen önceki çalışmalara bakıldığında olanzapinin kan lipid profiline ait total kolesterol, TG ve LDL gibi değişkenleri tipik ve diğer atipik antipsikotiklere göre daha belirgin olarak yükselttiği görülmektedir. 2010 yılında yapılmış bir çalışmada olanzapinin; klozapin hariç diğer tüm atipik antipsikotiklere göre daha fazla kilo alımına ek olarak kolesterol ve glikoz seviyelerinde de daha belirgin artış gösterdiği saptanmıştır (Rummel-Kluge, 2010). Ziprasidon ve olanzapin'in 6 haftalık tedavisinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da olanzapin ile tedavi edilen hastalarda ziprasidon ile tedavi edilenlere göre daha yüksek kilo alımına ek olarak HDL, TG, LDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı olarak artış

saptanmıştır (Shao, 2013). Olanzapinin lipid metabolizmasını etkilemesinin ağırlıklı olarak inflamatuvar sitokinler ve lipogenik genlerle ilişkili olduğu düşünölmekle beraber bu konuyu araştıran çok sayıda yeni çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Proinflamatuvar sitokinlerin (İnterlökinler, TNF α , İFN) yeme davranışı, glukoz, protein ve lipid metabolizmasına aracılık ettiğini gösteren çalışmalara ek olarak (Stumvoll, 2005), olanzapinin lipogenik gen ekspresyonunun aktivasyonunu belirgin bir şekilde indükleyerek kolesterol seviyelerini belirgin olarak artırdığını saptayan araştırmalar da mevcut (Fernø J, 2015, Liu X, 2015). Bu konu ile ilgili mekanizmaların aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu, gözlenen değişimin yeme davranışında artış ve diğer olası etkenlerin sonucu olarak ortaya çıktığı düşünölmüştür.

Çalışmada değerdendirilen parametrelerden bir diğeri AKŞ ve insölin değerdeleri ölçömleri idi. Olanzapin tedavisi başlanması planlanan hastaların olanzapin tedavisinden önce ve tedavinin 2. hafta ve 8. hafta kontrollerinde AKŞ ve insölin düzeyi ölçömleri yapıldı. Sonuç olarak kan şekeri seviyelerinin başlangıca göre 2. hafta kontrolünde hafif düzeyde bir artış gösterdiği, 8. hafta kontrolünde ise AKŞ düzeylerinin 2. hafta düzeylerine göre düşme eğilimi gösterdiği ve başlangıca göre daha düşük olduğu saptandı. Benzer çalışmalara bakıldığında AKŞ düzeylerindeki bu değişimin literatörlle uyumlu olduğu görölmektedir. Antipsikotiklerin hem diyabet hem de hiperglisemik acil durumlara neden olduğu bilinmektedir (Boyda, 2010, Sohn, 2015, Stubbs, 2015). European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) çalışmasında, olanzapin, ketiapin ve ziprasidon ile 1 yıllık tedavi ile hiperglisemi insidans oranı %20-30 olarak bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada antipsikotiklerin %37 prediyabet ve %10 diyabet oluşturduğunu göstermiştir (Manu, 2012). Son yıllarda bir çok çalışma, antipsikotiklerin neden olduğu kan şekeri disregulasyonu ve ortaya çıkan diyabetin altında yatan potansiyel mekanizmaları araştırmaktadır. Antipsikotiklerin, neden olduğu obezite yolu ile insölin direncine yol açarak kan şekeri disregulasyonuna neden olduğunu gösteren çalışmalara (Kahn, 2006) ek olarak, kan şekeri disregölasyonunun ortaya çıkan obeziteden bağımsız olabileceğini düşöndüren çalışmalarda mevcuttur (Hahn, 2013). Hatta antipsikotiklerin doğrudan β - hücre hasarına neden olarak insölin salınımını azaltma yolu ile kan şekeri

disregülasyonuna neden olduğu da öne sürülen mekanizmalar arasında araştırılmaktadır (Cho, 2001, Engl, 2005, Johnson, 2005, Chintoh, 2009).

Ölçülen insülin düzeylerine bakıldığında; başlangıca göre tedavinin ilk 2 haftasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan hafif bir yükselme gözlemlendiği, sonraki kontrolde ise düşme eğilimine girdiği gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar klopazin ve olanzapin ile tedavinin akut döneminde hücre içine azalmış glikoz girişi, artmış hepatik glukoz üretimi ve azalan periferik glikoz kullanımı ile insülin direncinin geliştiğini belirtmişlerdir (Chintoh, 2009). Dolayısı ile çalışmada beklendiği üzere tedavinin ilk aşamasında hücre içine azalmış glikoz girişi ve diğer olası mekanizmalar ile açlık kan şekerinin arttığı ve dolayısı ile ortaya çıkan insülin direnci nedeni ile insülin salınımının arttığını söyleyebiliriz. Enerji korunmasında, gastroenteropankreatik yollarda, glukoz hemostazisinde merkezi ve periferik kolinerjik yolların da önemli rol oynadığı, asetil kolinin M3 reseptörü ile pankreatik beta hücrelerinde insülin ve glukagon salınımında rol aldığı, insülin salınımını artırdığı bilinmektedir (Gautam, 2006, Balakrishnan, 2009, Ruiz de Azua, 2011). Olanzapinin M3 reseptörleri üzerine olan antagonistik etkisi tedavinin ilerleyen aşamalarında gözlenen insülin seviyelerindeki azalmanın açıklaması olarak düşünülebilir. Bu konunun altta yatan mekanizmalarının araştırıldığı yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Olanzapin tedavisi ile takip ettiğimiz hastalarda tedavi başlangıcında ,2. hafta ve 8. hafta kontrollerinde AST, ALT, ALP, total bilirubin ve direkt bilirubin seviyeleri de ölçüldü. Tedavi izleminde karaciğer enzimlerine bakıldığında ortalama AST ve ALT düzeylerinin başlangıçtan birinci kontrole kadar hafif bir yükselme eğilimi gösterdiği ancak birinci kontrol ile ikinci kontrol arasında tekrar düşerek başlangıç değerlerine tekrar yaklaştığı gözlenmiştir. ALT düzeyindeki bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olarak hesaplanmıştır ($p<0.01$). Total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinde de her iki kontrolde önceki değerine göre yükselme gözlenmiş olup bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olarak hesaplanmıştır ($p<0.05$). AST, ALT ve bilirubin düzeylerinde elde ettiğimiz bu veriler literatürle uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Literatüre bakıldığında atipik antipsikotik ilaçların genellikle karaciğer enzimlerinde ve serum bilirubin düzeylerinde asemptomatik, geçici artmaya neden olduğu bildirilmiştir (Hummer, 1997, Kumra, 1997, Szigethy, 1999). Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda 33 olanzapin tedavisi alan hasta ile yapılan bir çalışmada 10 hastada geçici asemptomatik AST, ALT yüksekliği saptanırken, bu hastaların 2 tanesinde tedavi değişikliği gerekmiştir (Atasoy, 2007). Literatürde bir kaç vaka olarak bildirilen ciddi hepatik toksisite nadiren ortaya çıkabilir (Raz, 2001, Llinares Tello, 2005, Esposito, 2005, Özcanlı, 2006). Bizim çalışmamızda herhangi bir hastada bu nedenle ilaç kesilmesi yada değişikliği gereksinimi olmamıştır.

Bilindiği üzere insanlarda vücut ağırlığının kontrolü, beyinde hipotalamus tarafından gerçekleştirilmektedir. Günümüzde antipsikotiklerle ilişkili kilo artışına birçok mekanizmanın aracılık edebileceği ancak asıl rolün merkezi iştah arttırıcı mekanizmaların uyarılması şeklinde olduğu düşünülmektedir (Schwartz M.W, 1992, Gale, 2004, Jin H, 2008, Parsons B, 2009). Özellikle hipotalamusun arcuat çekirdeğinde sentezlenen ve salınan nöropeptidler; POMC, CART, NPY ve AgRP insanda yeme alışkanlıklarını, vücut ağırlığı ve enerji metabolizmalarını düzenlemektedir. Bu çalışma kapsamında ortaya çıkan tüm bu metabolik etki ve kilo alımının santral nöropeptid ve periferik peptidlerle ilişkisini incelemek amacı ile hastalardan çalışmamız kapsamında başlangıç, 2. hafta, 8. hafta kontrollerinde santral nöropeptidlerden NPY ve POMC ile periferik peptidlerden leptin ve CCK düzeyleri için kanlar alınarak gerekli ölçümler yapıldı.

Hipotalamusun arcuat çekirdeğinde, yeme mekanizmalarının kontrol edildiği nöronların üzerinde serotonerjik reseptörlerin bulunduğu bilinmektedir. Olanzapinin etkilediği serotonerjik reseptörler ile besin alımının düzenlenmesinde etkili serotonerjik reseptörlerin benzer olmasından yola çıkarak olanzapine bağlı kilo artışının mekanizmasını aydınlatmak amacı ile serotonerjik sistemler üzerinde önemli araştırmalar yapılmaya başlanmıştır (Kroeze, 2003, Jin H, 2008, Reynolds GP, 2010). ARC'de POMC nöronları üzerinde 5HT_{2c} reseptörü, NPY ve AgRP nöronlarının hem hücre gövdesi üzerinde hem de POMC nöronları ile ara bağlantılar yaptığı GABA'ergic sinapsların bulunduğu aksonlar üzerinde 5HT_{1b} reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir (De Vry J, 2000, Karen E, 2006, Reynolds GP, 2010). Olanzapinin bu reseptörleri antagonize etme etkisinden dolayı olanzapin alan hastalarda ARC'de ki mekanizma ters şekilde işlemeye başlar ve bu merkezdeki normal işleyiş bozulur. Yani olanzapin alan hastalarda; 5HT_{2c} nin antagonist etkisi dolayısı ile POMC'nin azalması , 5HT_{1b} nin antagonist etkisi dolayısı ile de

NPY'nin artmasına ek olarak ara nöronlardaki GABA salınımının artması, dolayısı ile POMC'nin azalması beklenen etkidir (Schwartz, M.W, 1992, Jin H, 2008).

Bahsedilen bu mekanizma üzerinden düşünüldüğünde olanzapin gibi serotonin reseptörleri üzerinden etki eden bir antipsikotik verildiğinde; NPY düzeylerinin yukarıda anlatılan mekanizma ile artmasını beklemekteyiz. Beklendiği üzere; gerek bu çalışmada gerekse literatürde daha önceki bir çok çalışmada olanzapin tedavisi sonrası NPY seviyeleri artmış olarak saptanmıştır (Raposo, 2011, Ferno, 2011). Bu sonucu olanzapinin 5HT_{1b} reseptörü üzerine antagonist etkisi ile açıklamaktayız. Olanzapin tedavisi sırasında ortaya çıkan iştah artışı ve besin alımında artış NPY düzeylerindeki bu artışla açıklanabilir.

NPY'nin artmasına paralel olarak aynı mekanizma üzerinden düşünölmeye devam edildiğinde POMC düzeylerinde bir düşüş beklenmekte iken, bu çalışmada bakılan POMC düzeylerinde beklenen düşüş gözlenmemiştir. Yani olanzapin alan hastalarda hem 5HT_{2c} nin antagonizması yolu ile hem de 5HT_{1b} nin antagonizmasına bağılı GABA salınımının artması yolu ile POMC'nin azalması beklenmekteyken bu çalışmada ters bir şekilde erken dönemde POMC artışı gözlenmiş olup, beklenen POMC'deki azalma tedavinin ilerleyen aşamalarında ortaya çıkmıştır. Bu konu ile ilgili literatürde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında bu durumun bir çok diğör çalışmada da benzer şekilde sonuçlandığını görmekteyiz (Katsuki, 2000). Bu sonuç; POMC salınımında daha karmaşık başka mekanizmaların olabileceğı veya serotonin dışında başka reseptörlerin devreye girmiş olabileceğı düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Bu konuyu açıklamaya yönelik yapılmış bir araştırmada, POMC'nin bir metaboliti olan α -MSH ekspresyonunun dopaminerjik sistem tarafından, D2 reseptörü üzerinden kontrol edildiğı yönünde bulgulara ulaşmışlar, POMC'nin, dopaminin D2 reseptörü üzerindeki etkisi ile baskılandığını iddia etmişlerdir (Tiligada, 1989). Dolayısı ile bu çalışmada ve benzer başka çalışmaların sonucunda gözlenen tedavinin erken aşamalarında gözlenen POMC düzeyindeki artışın; olanzapinin D2 reseptörleri üzerindeki antagonistik etkisi sonucu oluştuğı düşüncesini desteklemektedir. Tedavinin ilerleyen sürecinde POMC'nin azalmasının ise yukarıda bahsedildiğı şekilde serotonin reseptörlerinin devreye girmesi sonucu ortaya çıkmış olması muhtemeldir.

Ak ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ilk atak psikoz tanılı 22 hastaya 1 ay boyunca olanzapin tedavisi verilmiş ve 4 haftalık tedavi sonrası hastalardan kilo

değişimi ve kilo alımı ile ilişkili olabilecek leptin, POMC, CART, NPY düzeylerine bakılmış, sonuçlar sağlıklı 26 kontrol hastası ile karşılaştırılmış (Ak, 2012). Sonuçta hastaların 1 ayda ortalama 4.3 kg aldıkları gözlenmiştir. Nöropeptidlere bakıldığında 1 aylık tedavi sonrası leptin ve NPY düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu, POMC'nin bir metaboliti olan α -MSH'nin ise hafif düzeyde arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçları ile oldukça benzerdir.

Literatüre bakıldığında olanzapin tedavisinin kilo alımı mekanizmalarını inceleyen önceki çalışmaların bir çoğunda leptin düzeylerinin kilo artışı ile paralel olarak arttığını görüyoruz (Eder, 2001, Jin, 2008, Hosojima, 2005). Bu konuyu açıklayan bir başka çalışmada benzer şekilde kilo alımı ile leptin direnci arasındaki bağlantıya dikkat çekerek, obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile BKİ arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu, BKİ yüksek olan obez kişilerde leptin düzeyinin yüksek olduğunu, normal vücut ağırlığına sahip bireylerde bu ilişkinin gözlenmediğini ifade etmiştir. (Özçam, 2009, Özen, 2011). Ayrıca yüksek TG seviyelerinin leptine direnç geliştirdiği ve buna bağlı olarak leptin düzeylerinde yükselme olduğu da daha önce yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir (Banks, 2004). Bu çalışmada leptin düzeyleri tedavinin süresi ile paralel olarak devamlı artış göstermiştir. Leptin düzeylerindeki bu yükselmenin daha önceki araştırmalarda anlaşıldığı gibi; artan TG seviyelerine ve ortaya çıkan kilo alımının neden olduğu leptin direncine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Genel olarak literatüre bakıldığında olanzapin ve klopazine bağlı leptindeki artışın özellikle tedavinin ikinci haftasında pik yaptığını bildirmişlerdir (Jin, 2008).

Normal işleyen beslenme fizyolojisine bakıldığında leptinin; besin alımını düzenleyici etkisini gösterirken oreksijenik nöropeptidlerden NPY ve AgRP'yi baskıladığı bilinmektedir. Daha önceki bir çok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da bahsedildiği üzere tedavinin erken dönemlerinde leptinin yükselmesini takiben beklenen NPY'deki düşüş gözlenmemiştir (Raposo, 2011, Ferno, 2011). Bu sonucu olanzapinin, leptin ile NPY ilişkisinde bozulmaya yol açtığını, bunu da NPY salınımında düzenleyici rol alan 5HT_{1b} reseptör üzerindeki etkisi ile ortaya çıkardığını belirtmiştik. Tedavinin ilerleyen aşamalarında gözlenen NPY seviyesindeki düşme ise ortaya çıkan leptin direncine bağlı artan leptinin fizyolojik mekanizmayı harekete geçirmesi yolu ile olduğu düşünülmektedir.

Kolinerjik muskarinik M3 reseptörlerinin pankreas β -hücreleri üzerinde ve beyinde, insülin sekresyonunu etkilediği ve gastrointestinal sistemin vagal innervasyonu yoluyla CCK gibi diğer metabolik hormonları düzenleyebildiği ifade edilir. Daha önce yapılan çalışmalarda M3 reseptör antagonizması ile CCK artışı ve kilo alımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Gautam, 2006). Muskarinik reseptörlerin beyinde VMH ve ARC de bulunduğu bilinmekle beraber, olanzapinin santral M3 reseptörler üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir (Weston-Green, 2011). Daha önce yapılan bir çalışmada sıçanlarda olanzapinin vücut ağırlığını, besin alımını artırmasına ek olarak dolaşımdaki plazma ghrelin ve CCK seviyelerini arttırdığı gösterilmiş (Weston-Green, 2011). Bu bulgular, insülin ve CCK'nin vagus siniri üzerinden modülasyonunda M3 reseptörlerin rolünü desteklemektedir. Bu çalışmada da CCK seviyelerinin tedavi süresince devamlı artışı olanzapinin M3 reseptör üzerindeki etkisi ile açıklanabilirken artan CCK, besin alımını azaltıcı etkisi kilo alımını azaltan bir faktör olarak yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Olanzapinin kilo alımında santral nöropeptid ve periferik peptidlerin rolünü incelediğimiz bu araştırmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Hasta sayısı açısından her ne kadar güç analizinde hedeflenen rakama ulaşılabilse de yalnızca olanzapin kullanan ve yeni tedavi başlanan hastaya ulaşmakta güçlük yaşanmıştır. Daha geniş sayılara ulaşmanın ancak çok uzun süreli veya çok merkezli araştırmalarla olabileceği söylenebilir. Çalışmada santral sinir sisteminden BOS alınarak ölçüm yapılamamıştır ve bu nedenle değişkenler santral değerleri yansıttığı daha önceki çalışmalarda vurgulanan periferik ölçümle değerlendirilmiştir. Tanımlanan neuropeptidlerin ve reseptörlerin değişimine yönelik hipotetik görüşlerin, insan çalışmalarında gen ekspresyonu seviyesinde ve SSS'den örnekleme gösterilmesi ile netlik sağlanabilir. SSS'deki ilişki ağı oldukça karmaşıktır. Yeme regülasyonunda SSS'deki rol alanlara bir de periferik değişkenleri eklediğimizde resmin büyük halinin bizim teleskobumuzun kapasitesi nedeniyle görülebildiğini iddia etmek mümkün değildir. Daha ileri yöntemlerle santral ve periferik değişkenlerin araştırılması belirsizliklerin giderilmesi için elzemdir.

7 SONUÇ ve ÖNERİLER:

Olanzapin psikiyatri kliniğinde sıklıkla kullanılan atipik antipsikotik olup hastanın yaşam kalitesini önemli şekilde etkileyen ciddi metabolik yan etkilere sahiptir. Bu yan etkiler arasında en önemlilerinden biri kilo alımıdır. Olanzapin tedavisine bağlı gelişen kilo alımı hastalarda önemli, hayatı tehdit edebilecek sonuçlara zemin hazırlamakla beraber hastaların tedaviye uyumunu da ciddi oranda bozabilmektedir.

Günümüzde olanzapinle ilişkili kilo alımına birçok mekanizmanın aracılık edebileceği ancak asıl rolün merkezi iştah arttırıcı mekanizmaların uyarılması şeklinde olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda olanzapinin etkilediği reseptörlerden yola çıkarak kilo alımı ile ilgili mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik çalışmalar artmaktadır. Özellikle olanzapinin merkezi alanlardaki serotonin reseptörleri üzerine olan etkileri ile nöropeptid salınımındaki dengeleri değiştirmesi, bu yolla kilo alımına neden olduğu görüşü ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada biz olanzapin başlanan hastalarda bu ilacın; vücut ağırlığını, serum lipid profilini, açlık kan şekerini, karaciğer fonksiyon testlerini nasıl etkilediğinin göstermek ve ortaya çıkan kilo değişiminin altında yatan moleküler mekanizmaları incelemek amacı ile POMC, NPY, periferik peptidlerden leptin, CCK ölçümleri yaptık.

Son zamanlarda yapılmış çalışmalarda öne sürüldüğü gibi bu çalışma sonuçları da; olanzapinin merkezi iştah düzenleyici alanlardaki serotonin reseptörlerinden özellikle 5HT_{2c} ve 5HT_{1b} üzerindeki antagonistik etki yolu ile iştah artışı ve kilo alımına neden olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bu konu ile ilgili öne sürülen mekanizmanın yeni araştırma ve verilerle desteklenmesi sonuçlarımızın güvenilirliğinin artırılması açısından önem arz etmektedir.

Tabi ki ilaca bağlı kilo alımını sadece birkaç reseptör üzerinden açıklayabilmek gerçekçi olamaz. Gerek beslenme mekanizmalarını düzenleyen santral alanlardaki reseptör yerleşimleri ve yoğunluğu gerekse kullanılan ilacın mevcut reseptörler üzerindeki etkinliği ilaca bağlı kilo alımını belirleyen önemli faktörlerdir. Bizim sonuçlarımız ve tartışmamız olanzapin ilacı bağlamında değerlendirildiğinde anlamlı olup her ilaç için kendi etki ettiği reseptör profili göz önüne alınarak ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Gerek olanzapin

bağlamında gerekse diğer ilaçlar için kilo alımı mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlaçlara bağlı kilo alımının altında yatan mekanizmaların tam olarak aydınlatılması ciddi sonuçlara neden olabilecek kilo alımı yan etkisi ile ilgili olarak daha etkin mücadele edebilme konusunda oldukça önem arz etmektedir. Kilo alımı ile mücadelede hedef alacağımız reseptörleri saptamak bu yan etkiye sahip olmayan yeni ilaçların geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır.

8 KAYNAKLAR

- Air, E.L., Strowski, M.Z., Benoit, S.C., Conarello, S.L., Salituro, G.M., Guan, X.M., Liu, K., Woods, S.C., Zhang, B.B., Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat. Med.* 8 (2), 179–183, 2002.
- Ak M, Sezlev D, Sutçigil L, Akarsu S, Özgen F, Yanik T. Psychoneuroendocrinology. The investigation of leptin and hypothalamic neuropeptides role in first attack psychotic male patients: olanzapine monotherapy. 2013 Mar;38(3):341-7.
- Akieda-Asai S, Poleni PE, Date Y. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Coinjection of CCK and leptin reduces food intake via increased CART/TRH and reduced AMPK phosphorylation in the hypothalamus. 2014 Jun.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156(11):1686-1696
- Álvarez-Castro P1, Pena L, Cordido F. Ghrelin in obesity, physiological and pharmacological considerations. *Mini Rev Med Chem.* 2013 Apr;13(4):541-52.
- American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.) American Psychiatric Publishing. Arlington, VA, USA, 2013
- Anibal A. Arjona a, Sandy X. Zhang a, Brittany Adamson a, Richard J. Wurtman, An animal model of antipsychotic-induced weight gain *Behavioural Brain Research* 152, 121–127, 2004.
- Atasoy N1, Erdogan A, Yalug I, Ozturk U, Konuk N, Atik L, Ustundag Y. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. 2007 Aug 15;31(6):1255-60. Epub 2007 May 25.

- Arango C, Carpenter W, The schizophrenic construct: symptomatic presentation. In: Weinberger D, Harrison P (Eds). Schizophrenia. Wiley-Blackwell. West Sussex, UK, 2011. pp 9-23.
- Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, Morley JE. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. Diabetes. 2004 May;53(5):1253-60.
- Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:42-5. Review.
- Benoit, S.C., Air, E.L., Coolen, L.M., Strauss, R., Jackman, A., Clegg, D.J., Seeley, R.J., Woods, S.C., The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J. Neurosci.* 22 (20), 9048–9052, 2002.
- Bernardis L, Bellinger L. The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, Vol.17, pp. 141-193, 1993
- Bernardis L, Bellinger L. The Lateral Hypothalamic Area Revisited: Ingestive Behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 20, No. 2, pp. 189-217. 1996
- Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61: 111-16
- Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Garcia-Portilla MP, Fernandez I, Hernandez G; EIRE Study Group. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophrenia Research* (2003). 62:77-88.
- Boyda, H. N., Tse, L., Procyshyn, R. M., Honer, W. G., and Barr, A. M. (2010a). Preclinical models of antipsychotic drug-induced metabolic side effects. *Trends Pharmacol. Sci.* 31, 484–497. doi: 10.1016/j.tips.2010. 07.002
- By John E. Hall, PhD, Arthur C. Guyton, Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th Edition, 2015

- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*. 1996 Feb;14(2):87-96
- Chengappa KN¹, Pollock BG, Parepally H, Levine J, Kirshner MA, Brar JS, Zoretich RA. *J Clin Psychopharmacol*. Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. 2000 Jun;20(3):311-6.
- Chen VC, Wang TN, Lu ML, Chou JY, Ju PC, Wu JY, Lin ZR, Ji TT, Chou CE, Lee CT, Lai TJ. Weight gain and ghrelin level after olanzapine monotherapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Mar 30;35(2):632-5. Epub 2011 Jan 20.
- Chintoh AF¹, Mann SW, Lam L, Lam C, Cohn TA, Fletcher PJ, Nobrega JN, Giacca A, Remington G.J *Clin Psychopharmacol*. Insulin resistance and decreased glucose-stimulated insulin secretion after acute olanzapine administration. 2008 Oct;28(5):494-9. doi:10.1097/JCP.0b013e318184b4c5
- Chintoh, A. F., Mann, S. W., Lam, L., Giacca, A., Fletcher, P., Nobrega, J., et al. (2009). Insulin resistance and secretion in vivo: effects of different antipsychotics in an animal model. *Schizophr. Res.* 108, 127–133. doi: 10.1016/j.schres.2008.12.012
- Cho, H., Mu, J., Kim, J. K., Thorvaldsen, J. L., Chu, Q., Crenshaw, E. B., et al. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB β). *Science* (2001). 292, 1728–1731. doi: 10.1126/science.292.5522.1728
- Clifton PG, Lee MD, Dourish CT Similarities in the action of Ro 60-0175, a 5-HT_{2C} receptor agonist and d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Oct;152(3):256-67
- Daurignac E¹, Leonard KE, Dubovsky SL. *Int Clin Psychopharmacol*. Increased lean body mass as an early indicator of olanzapine-induced weight gain in healthy men. 2015 Jan;30(1):23-8. doi: 10.1097/YIC.052
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A

- systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2011 Feb 2. [Epub ahead of print]
- de Leon J, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruaño G, Windemuth A, Diaz FJA. clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophr Res*. 2007 May;92(1-3):95-102. Epub 2007 Mar 8.
- Deng C1, Weston-Green K, Huang XF..The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain?2010 Feb 1;34(1):1-4. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.11.009. Epub 2009 Nov 14
- De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000 May;24(3):341-53. Review.
- Dünya sağlık örgütü, ıcd-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozuklukların Sınıflandırılması. Türkiye Sinir ve Ruh sağlığı Derneği Yayını. Ankara. Türkiye,1993
- Eder U, Mangweth B, Ebenbichler C, Weiss E, Hofer A, Hummer M, Kemmler G, Lechleitner M, Fleischhacker WW Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct;158(10):1719-22.
- Engl, J., Laimer, M., Niederwanger, A., Kranebitter, M., Starzinger, M., Pedrini, M., et al. (2005). Olanzapine impairs glycogen synthesis and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells. *Mol. Psychiatry* 10, 1089–1096. doi: 10.1038/sj.mp.4001729
- Fernø J, Varela L, Skrede S, Vázquez MJ, Nogueiras R, Diéguez C, Vidal-Puig A, Steen VM, López M Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. *PLoS One*. 2011;6(6):e20571. Epub 2011 Jun 13.
- Fernø J1, Ersland KM2, Duus IH2, González-García I2, Fossan KO3, Berge RK4, Steen VM2, Skrede S2. *Eur Neuropsychopharmacol*. Olanzapine depot exposure in male rats: Dose-dependent lipogenic effects without concomitant weight gain.2015 Jun; 25(6):923-32. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.03.002. Epub 2015 Mar 18.

- Foster-Schubert KE¹, Cummings DE., *Endocr Rev.* Emerging therapeutic strategies for obesity. 2006 Dec;27(7):779-93. Epub 2006 Nov 22.
- Friedman JM. The Function of Leptin in Nutrition, Weight, and Physiology. *Nutrition Reviews.* 2002, 60(10): 1-14.
- Gale SM¹, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology., *J Nutr.* 2004 Feb;134(2):295-8.
- Gehlert DR: (Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding, and obesity. *Neuropeptides* 1999).33(5):329-338.
- Goforth PB¹, Myers MG². Roles for Orexin/Hypocretin in the Control of Energy Balance and Metabolism. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;33:137-156.
- Goldstein JM. The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3:339-349
- Guina J^{1,2}, Roy S³, Gupta A^{4,5}, Langleben DD⁶, Elman I^{1,5}. .Oral glucose tolerance test performance in olanzapine-treated schizophrenia-spectrum patients is predicted by BMI and triglycerides but not olanzapine dose or duration. *Hum Psychopharmacol.* 2017 Jul;32(4). doi: 10.1002/hup.2604. Epub 2017 Jun 1
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Quetiapine>. (Erişim tarihi:29.05.2008).
- Hahn, M. K., Wolever, T. M., Arenovich, T., Teo, C., Giacca, A., Powell, V., et al. (2013). Acute effects of single-dose olanzapine on metabolic, endocrine, and inflammatory markers in healthy controls. *J. Clin. Psychopharmacol.* 33, 740–746. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829e8333
- Han M, Deng C, Burne THJ, Newell KA, Huang X-F. Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:569–80
- Halford JC¹, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. ,Serotonergic drugs : effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs.* 2007;67(1):27-55.
- Hancock AA, Bennani YL, Bush EN, Esbenshade TA, Faghieh R, Fox GB, Jacobson P, Knourek-Segel V, Krueger KM, Nuss ME, Pan JB, Shapiro R, Witte DG, Yao BB.

- Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H3 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2004;487:183–97
- He M1, Deng C, Huang XF. .The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain.2013 Jun;27(6):423-34. doi: 10.1007/s40263-013-0062-1
- Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y, Kanai A, Kase A, Uchikado H, Hirayasu Y. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2006 Jan;20(1):75-9. Epub 2005 Oct 4.
- Ikegami M1, Ikeda H, Ohashi T, Kai M, Osada M, Kamei A, Kamei J. Neuroendocrinology. Olanzapine-induced hyperglycemia: possible involvement of histaminergic, dopaminergic and adrenergic functions in the central nervous system.2013;98(3):224-32. doi: 10.1159/000356119. Epub 2013 Oct 11.
- Inui A. (1999). Neuropeptide Y: a key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders? *Molecular Medicine Today*, 5: 79-85.
- Jeong JK, Kim JG, Lee BJ. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Oct;71(19):3799-809. doi: 10.1007/s00018-014-1650-z. Epub 2014 Jun 4. Review. PMID: 24894870
- Jequier, E., Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann. NY Acad. Sci.* 967, 379–388, 2002.
- Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin.*Schizophr Res*. 2008 Mar;100(1-3):70-85.
- Johan Fern, Luis Varela., Silje Skrede, Mari´a Jesu´s Va´zquez, Rube´n Nogueiras, Carlos Die´guez, Antonio Vidal-Puig, Vidar M. Steen, Miguel Lo´pez, Olanzapine-Induced Hyperphagia and Weight Gain Associate with Orexigenic Hypothalamic Neuropeptide Signaling without Concomitant AMPK Phosphorylation, *PLoS ONE*, Volume 6, Issue 6, June 2011
- Johnson, D. E., Yamazaki, H., Ward, K. M., Schmidt, A. W., Lebel, W. S., Treadway, J. L., et al. (2005). Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets role of muscarinic antagonism in antipsychotic-

- induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* 54, 1552–1558. doi: 10.2337/diabetes.54.5.1552
- Kahn, S. E., Hull, R. L., and Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444, 840–846. doi: 10.1038/nature05482
- Karen E. Foster-Schubert and David E. Cummings, *Emerging Therapeutic Strategies for Obesity* *Endocrine Reviews*, 27(7):779–793, 2006
- Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Tsuchihashi K, Hori Y, Yano Y & Adachi Y. Elevated plasma levels of alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH) are correlated with insulin resistance in obese men. 2000
- Katzung ,*Basic and Clinical Pharmacology*, 2018
- Kawachi, I. Physical and psychological consequences of weight gain. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60:5—9.
- Konturek, P.C.; Konturek, J.W.; Cześnikiewicz-Guzik, M.; Brzozowski, T.; Sito, E.; Konturek, S.J. Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(6):5-25, 2005)
- Kose S, Gulec MY, Ozalmete OA, Ozturk M, Gulec H, Sayar K. Plasma neuropeptide Y levels in medication naive adolescents with major depressive disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*; (2010). 20:132-138.
- Kozian R1. *Psychiatr Prax.* Olanzapine-induced diabetes mellitus. 2002 Sep;29(6):318-20.
- Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Mar;28(3):519-26.
- Liu X1, Deng C2, Cao S3, Gong J3, Wang BC4, Hu CH5 *Life Sci.* Acute effects of oral olanzapine treatment on the expression of fatty acid and cholesterol metabolism-related gene in rats. 2015 May 1;128:72-8. doi: 10.1016/j.lfs.2015.01.033. Epub 2015 Mar 2.

- Manceaux P1, Constant E, Zdanowicz N, Jacques D, Reynaert C. Management of marked liver enzyme increase during olanzapine treatment: a case report and review of the literature. *Psychiatr Danub*. 2011 Sep;23 Suppl 1:S15-7.
- Manu, P., Correll, C. U., van Winkel, R., Wampers, M., and De Hert, M. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J. Clin. Psychiatry* (2012). 73, 460–466. doi: 10.4088/JCP.10m06822
- McTigue, K., Larson, J.C., Valoski, A., Burke, G., Kotchen, J., Lewis, C.E., et al., Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006;296: 79—86.
- Meguid MM, Yang Z-J, Laviano A. Meal size and number: relationship to dopamine levels in the ventromedial hypothalamic nucleus. *Am J Physiol* 1997;272:R1925
- Meyer JM1, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, Patel JK, Keefe RS, Stroup TS, Lieberman JA., The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res*. 2005 Dec 1;80(1): 9-18. Epub 2005 Aug 24.
- Moller HJ. Neuroleptic treatments of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties. *Eur Neuropsychopharmacol*, (2003). 3(1):1-11
- Morris E1, Green D, Graudins A. Neuroleptic malignant syndrome developing after acute overdose with olanzapine and chlorpromazine. 2009 Mar;5(1):27-31.
- Muench J1, Hamer AM. *Am Fam Physician*. Adverse effects of antipsychotic medications. 2010 Mar 1;81(5):617-22.
- Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Jan;14(1):73-96. doi:10.1517/14740338.2015. 974549. Epub 2014 Nov 15. Review. PMID : 25400109
- Neuropeptides and Obesity Bernard Beck, PhD Nutrition Volume 16, Number 10, 2000

- Newcomer JW1, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G. Arch Gen Psychiatry. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia.2002 Apr;59(4):337-45.
- Newcomer JW1.J Clin Psychiatry. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk.2007;68 Suppl 4:8-13.
- Ng W1, Kennar R, Uetrecht J.Chem Res Toxicol. Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: implications for drug-induced agranulocytosis. 2014 Jul 21;27(7):1104-8. doi: 10.1021/tx500183x. Epub 2014 Jul
- N Hoggard, L Hunter, J S Duncan and D V Rayner .Regulation of adipose tissue leptin secretion by alpha_-melanocyte-stimulating hormone and agouti-related protein: further evidence of an interaction between leptin and the melanocortin signalling system Journal of Molecular Endocrinology (2004) 32, 145–153
- Ozcanli T1, Erdogan A, Ozdemir S, Onen B, Ozmen M, Doksat K, Sonsuz A.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: a case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity.2006 Aug 30;30(6):1163-6. Epub 2006 Apr 24.
- Öztürk Orhan, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları,2015.
- Parsons B, Allison DB, Loebel A, et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. Schizophr Res 2009;110:103–10
- Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. Arch Gen Psychiatry 1986; 43 :I 180-2
- Peuskens J1, Pani L, Detraux J, De Hert M, The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs. 2014 May;28(5):421-53.
- Psychoneuroendocrinology. 2013 Mar;38(3):341-7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012. 06.012. Epub 2012 Jul 2

- Purdon SE., Malla A, Labelle A and Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J. Psychiatry Neurosci.* 26 (2001), pp. 137–149
- Pylvänen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojärvi JI. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002;43:514-7.
- Ramos EJ, Meguid MM, Campos AC, Coelho JC. Neuropeptide Y, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. *Nutrition.* 2005 Feb;21(2):269-79. Review.
- Raposo NR, Ferreira AS, Gattaz WFB. Body mass index increase, serum leptin, adiponectin, neuropeptide Y and lipid levels during treatment with olanzapine and haloperidol. *Pharmacopsychiatry.* 2011 Jul;44(5):169-72. Epub 2011 Jul 5.
- Rasmussen H1, Ebdrup BH1, Oranje B1, Pinborg LH2, Knudsen GM2, Glenthøj B1. *Int J Neuropsychopharmacol.* Neocortical serotonin2A receptor binding predicts quetiapine associated weight gain in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. 2014 Nov;17(11):1729-36. doi: 10.1017/S1461145714000777. Epub 2014 May 15.
- Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2010 Jan;125(1):169-79.
- Rojo LE1, Gaspar PA2, Silva H3, Risco L3, Arena P4, Cubillos-Robles K4, Jara B4. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res.* 2015 Nov;101:74-85. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022. Epub 2015 Jul
- Rummel-Kluge C1, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. 2010 Nov;123(2-3):225-33. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.012. Epub 2010 Aug
- Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Plata-Salaman C. Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 1997;13: 403–11.

- Satoh N., Ogawa Y., Katsura G., Tsuji T., Masuzaki H., Hiraoka J., Okazaki T., Tamaki M., Hayase M., Yoshimasa Y., Nishi S., Hasoda K. ve Nakao K., 1997. Pathophysiological Significance of the Obese Gene Product, Leptin, in Ventromedial Hypothalamus (VMH)-Lesioned Rats: Evidence for the Loss of Its. *Endocrinology*. 1997 Mar;138(3):947-54.
- Schaefer J1, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D., Schizophr Res. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. , 2013 Oct;150(1):42-50. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.009. Epub 2013 Aug 2.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB: The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Third Edition. P462-472, 2004
- Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR Jr, Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol*. 2001 Aug 17;425(3):197-201.
- Schwartz, M.W., Figlewicz, D.P., Baskin, D.G., Woods, S.C., Porte, D.J., Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance. *Endocr. Rev.* 13, 387–414, 1992
- Schwartz, M.W., Sipols, A.J., Marks, J.L., Sanacora, G., White, J.D., Scheurink, A., Kahn, S.E., Baskin, D.G., Woods, S.C., Figlewicz, D.P., et al., Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 130, 3608–3616, 1992
- Shao P1, Ou J, Wu R, Fang M, Chen H, Xu Y, Zhao J. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. [Effects of ziprasidone and olanzapine on glucose and lipid metabolism in first-episode schizophrenia]. 2013 Apr;38(4):365-9. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.04.005
- Sohn, M., Talbert, J., Blumenschein, K., and Moga, D. C. Atypical antipsychotic initiation and the risk of type II diabetes in children and adolescents. *Pharmacoepidemiol. Drug* (2015). Saf. 24, 583–591. doi: 10.1002/pds.3768
- Söderberg MM1, Dahl ML. Pharmacogenetics of olanzapine metabolism. *Pharmacogenomics*. 2013 Aug;14(11):1319-36. doi: 10.2217/pgs.13.120.

Stephen M. Stahl, Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications 4th Edition by Stephen M. Stahl, Nancy Muntner, 2015

Stubbs, B., Vancampfort, D., De Hert, M., and Mitchell, A. J. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* (2015). 132, 144–157 doi: 10.1111/acps.12439

Suzuki Y1, Ono S2, Tsuneyama N2, Sawamura K2, Sugai T2, Fukui N2, Watanabe J2, Someya T2. *Schizophr Res.* Effects of olanzapine on the PR and QT intervals in patients with schizophrenia. 2014 Jan;152(1):313-4. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.036. Epub 2013 Nov 23

Şengül C, Herken H. Antipsikotiklere Bağlı Kilo Alımının Farmakogenetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19:298-304

Şengül C, Erdal ME, Aydın N, Şengül CB, Barlas O, Aynacığlu Ş, Herken H. Şizofreni hastalarında olanzapine bağlı kilo alımıyla IRS-1 Gly972Arg (insulin reseptör substratı) gen polimorfizmi arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2010; 11:18-22

Şizofreni Tedavi Kılavuzu, 2010.

Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation “atypical” antipsychotics compare? *Psychiatr Q* 2002;73:297-311

Tandon R1, Nasrallah HA, Keshavan MS. *Schizophr Res.* Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. 2009 May;110(1-3):1-23. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.005. Epub 2009 Mar 27.

Theisen FM1, Linden A, Geller F, Schäfer H, Martin M, Hebebrand J. Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res.* 2001 Nov-Dec;35(6): 339-45.

Tiligada and Willson., Regulation of α -melanocyte stimulating hormone release from superfused slices from rat hypothalamus by serotonin and the interaction of serotonin with the dopaminergic system inhibiting peptide release. *Brain Research*, 503 (1989) 225-228

- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2008 ; 18: 158168
- Wagner M, Quednow BB, Westheide J, Schlaepfer TE, Maier W, Kühn KU. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Feb;30(2):381-90
- Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2012;66(2): 77-92
- Weston-Green K1, Huang XF, Lian J, Deng C. *Eur Neuropsychopharmacol*. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. 2012 May;22(5): 364-73.
- Wierucka-Rybak M1, Wolak M2, Juszczak M3, Drobnik J4, Bojanowska E2., The inhibitory effect of combination treatment with leptin and cannabinoid CB1 receptor agonist on food intake and body weight gain is mediated by serotonin 1B and 2C receptors. *J Physiol Pharmacol*. 2016 Jun;67(3):457-63.
- Yazıcı K, Yazıcı A. Antipsikotik ilaçların Yol Açtığı Kilo Artışı: Genlerin Payı Ne?. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18:59-70.

N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Olanzapine Bağlı Kilo Alımı Ve Metabolik Değişikliklerde Santral Ve Periferik Nöropeptidlerin Rolü"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı Akyokuş - Meram / KONYA Posta Kodu: 42080
	TELEFON	0 332 2236180
	FAKS	0 332 2236180
	E-POSTA	etikmeram@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet AK			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ	N.E.Ü. BAP Koordinatörlüğü			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☒		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz:				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Burak Cem SONER
İmza:



N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Olanzapine Bağlı Kilo Alımı Ve Metabolik Değişikliklerde Santral Ve Periferik Nöropeptidlerin Rolü"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.05.2017	V:02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.05.2017	V:02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	18.05.2017	V:02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	İLAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
DİĞER:	☒	-Uzmanlık tez çalışması olduğuna dair belge					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/141	Tarih: 05.07.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili olarak, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu' nun 25.04.2017 tarih ve E.91603 nolu revizyon yazısına istinaden yapılan değişikliklerin toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile uygun olduğuna karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Burak Cem SONER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Doç. Dr. B. Cem SONER	Tıbbi Farmakoloji	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU	İç Hastalıkları	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet AK	Ruh Sağlığı ve Hasta.	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Tahir Kemal ŞAHİN	Halk Sağlığı	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon.	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Nazmi ZENGİN	Göz Hastalıkları	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. A.Sadık GİRİŞGİN	Acil Tıp	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Müslim YURTCU	Çocuk Cerrahisi	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Figen GÜNEY	Nöroloji	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Konya Eğitim ve Ars. Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ	Fizyoloji	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. İbrahim KILIÇ	Tıbbi Biyokimya	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Osman ÖZKAN	Sağ. meslek mensubu olmayan üye	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Muhammed BAYSAL	Hukuk	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Burak Cem SONER

İmza:

EK2

HASTA ONAM FORMU

(Katılımcının Beyanı)

Şu dönemlerde duygusal olarak durum bozukluğu yaşamakta olduğunuz için psikiyatri kliniğine başvuruda bulundunuz.Hastalığınızın tedavisi için gerekli olan ilaçlar size hekiminiz tarafından reçete edildi.Tedaviniz kapsamında gerekli olan tetkikleriniz kliniğiniz tarafından yapılıyor.Bizde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniği doktorları olarak size reçete edilen ilaçların vücudunuzda bazı zararlı etkilere neden olup olmadığını araştırmak amacı ile bir çalışma yapmak istiyoruz. Bu bir araştırmadır,araştırmanın adı “Olanzapine Bağlı Kilo Alımı Ve Metabolik Değişikliklerde Santral Ve Periferik Nöropeptidlerin Rolü” dür.Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde yürütülecektir.Araştırma kapsamında sizin tedavinizle ilgili hedeflenen bir yarar yoktur.

Bu araştırma kapsamında size hastalığınız ve tedavisi ile ilgili herhangi bir müdahalede bulunulmayacaktır.Maruz kalacağınız herhangi bir risk veya rahatsızlık öngörülmemektedir.İlaç tedavinizin başladığı ilk hafta ve tedavinizin 2. Ayında sizden kontrol amacı ile rutin tedaviniz kapsamında kan alınacaktır.Rutin kan örneklerinin alındığı sırada çalışma kapsamında ek olarak 2 tane ayrı tüpe 5 er ml daha kan örneği vermeniz istenecektir. Bu kanlar hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılacak olup yurt dışı vs. başka bir dış merkeze yollanmayacaktır.Artan kanlar imha edilecektir.

Bu çalışmanın yaklaşık olarak 1 yıl sürmesi ve toplam 30 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.Olanzapin kullanımına bağlı kilo alımı, kolesterol, glukoz ve trigliserit düzeylerinde artış, baş dönmesi, huzursuzluk,karaciğer enzimlerinde geçici artış,ödem gibi yan etkiler görülebilir. Herhangi bir nedenle (etki yetersizliği ,yan etki..)veya klinisyenin uygun görmesi durumunda tedaviniz aynı hastalıkta kullanılabilecek alternatif başka bir ilaçla değiştirilebilecektir. Bu hastalığın alternatif tedavileri diğer antipsikotik ilaçlardır.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceği belirtildi. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler,etik kurul ,kurum ve diğer sağlık otoritelerinin bana ait orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan ulaşabileceği ancak bilgilerimin gizli

tutulacağı,araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında dahi kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi. Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceğim tarafıma bildirildi.

Araştırma kapsamında kendi haklarım,araştırma ile ilgili herhangi bir yan etki hakkında bir soru yada sorunum olursa 0505 691 92 20 numaralı telefondan 24 saat boyunca Dr.Nazile ARPACI ya ulaşabilirim.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğininide biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Söz konusu araştırmaya, gönüllü olarak katıldığımı,istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

SORUMLU ARAŞTIRMACI: Doç. Dr. Mehmet AK

TLF: 0505 600 06 81

Email:drmehmetak@gmail.com

YARDIMCI ARAŞTIRMACI: Arş.Gör.Nazile ARPACI

TLF:0505 691 9220

Email:nazile.arpaci@gmail.com

GÖNÜLLÜNÜN:

KANUNİ TEMSİLCİSİNİN:

ADI,SOYADI,TARİH, İMZA:

ADI,SOYADI,TARİH,İMZA:

EK3

OLGU RAPOR FORMU

HASTANO:

TARİH:

İletişim Bilgileri:

Cep tel:

İş tel:

Ev Adresi:

1-Adı Soyadı:

2-Yaş:

3- Cinsiyeti:

4- Boy(cm):

Kilo(kg):

Bel Çevresi (cm):

5-Bilinen genetik veya kronik bir hastalığınız var mı?

Grip () Şeker Hastalığı () Tansiyon () Kanser () Karaciğer Hastalığı, sarılık () Tiroid ()

Diğer

6- Kullandığınızı,

Antipsikotik İlacın Adı:

Dozu (mg/gün):

Kullanım süreniz (ay):

7- Antipsikotik yanında reçete edilen diğer ilaçlar, dozu (mg/gün), kullanım süresi (ay):

8-Sürekli alınan diğer ilaçlar (Aspirin, ağrı kesici, vitamin dahil) (ad, doz ve süre):

9- Düzenli meyve suyu içme alışkanlığınız var mı?

Cevabınız evet ise; hangi tür meyve suyu (greyfurt, nar, portakal.. vb) ne kadar miktarda ve ne sıklıkta içersiniz?

10- Sigara içme alışkanlığı:

Hiç içmedim ()

Eskiden içerdim () Sigaraya başlama ve bırakma yaşı= ve

Halen içiyorum () Kaç Adet: () Yıl: ()

11- Sigara içilen ortamlarda sıkça bulunuyor musunuz? Evet () Hayır ()

12- Madde Kullanma alışkanlığı:

Hiç içmedim ()

Eskiden içerdim () Başlama ve bırakma yaşı= ve

Ek-1.(devam) Çalışmaya alındıkları zaman gönüllülere uygulanan anket

Halen içiyorum ()

13- Alkol alıyor musunuz? Hayır () Evet ()

Nadiren () Haftada bir() Haftada 2-3() Haftada 4-5() Her gün ()

Kaç yıldır kullanıyorsunuz?

14-Kahve içme alışkanlığınız var mı? Var () Yok ()

Günde 1 bardak () Günde 2 bardak () 3 ve daha fazla ()

15- Çay içme alışkanlığınız var mı? Var () Yok ()

Günde 1 bardak () Günde 2 bardak () 3 ve daha fazla ()

16- Aile bireylerinde metabolik hst. olan var mı? (DM vb): evet ise açıklama:.....

Ö N E M L İ Rutin Biyokimya parametreleri form ekine eklenmeli

BİYOKİMYA LABARATUVAR:

	TEDAVİYE BAŞLAMADAN ÖNCE	TEDAVİNİN 2.HAFTASI	TEDAVİNİN 3-4. AYI
ALT			
AST			
LDH			
Bilirubin Total			
Bilirubin Direk			
ALP			
Albumin			
AKŞ			
LDL			
HDL			
TG			
TOTAL KOLESTEROL			
TSH			
T4			
T3			

İNSULİN			
BEL ÇEVRESİ			
KİLO			
BOY			
Psikiyatrik ölçekler:			
-sans			
-saps			
-CGI			

