

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

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

Dr. MEHMET YILDIRIM YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

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

DR. MEHMET YILDIRIM YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. MEHMET AK

KONYA, 2019

TEŞEKKÜR

Psikiyatri eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kendilerinden çok Őey öğrendiğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. Rahim KUCUR, Prof. Dr. Nazmiye KAYA, Prof. Dr. Faruk UGUZ, Prof. Dr. Mehmet AK, Doç. Dr. Adem AYDIN'a,

Asistanlık sürecimin ve tezimin tüm aŐamalarında yol gösterici olan ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet AK'a,

Rotasyon eğitimlerim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm öğretim üyelerine,

Bu çalışmaya gönüllü olarak katılan hastalarımıza,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma, psikiyatri servis ve poliklinik çalışanlarına,

Hayatıma anlam katan sevgili dostlarıma,

Tez sürecimde desteklerini esirgemeyen Ömer Nart'a ve Eda&HurŐit çiftine,

Hayatımın her aŐamasında yanımda olan çok kıymetli aileme teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Yıldırım YILMAZ

ÖZET

Essitaloprama Bağlı Kilo Alımı ve Metabolik Değişikliklerde Santral ve Periferik Nöropeptitlerin Rolü, Dr. Mehmet Yıldırım YILMAZ, Uzmanlık Tezi, Konya 2019

Psikiyatrik hastalığı olan bireylerde kardiyometabolik risk faktörlerinde artış nedeniyle morbidite ve mortalite oranı artmaktadır. Bunun nedeni hastalığın kendisi ile ilişkili ve/veya psikotrop ilaç kullanımı ile ilişkili faktörler olabilir. Antidepresanların dislipidemi, diyabet, obezite gibi metabolik risk faktörleriyle ilişkisi ve bunun altında yatan mekanizmalar yeterince netliğe kavuşmamıştır. Bu mekanizmaları anlayabilmek amacıyla essitalopram alan hastalarda vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, serum lipid profili, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri ve hipotalamik beslenme düzenleyici nöropeptitlerden POMC, NPY, periferik peptitlerden ise CCK ve pankreatik bir hormon olan insülin düzeyleri ve essitalopramın bu parametreler üzerine etkileri araştırılmıştır.

Bu amaçla Mart 2018 - Ocak 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğine başvuran, essitalopram tedavisine karar verilmiş, çalışmaya alma kriterlerine uyan hastalardan 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalardan tedavinin başlangıcı ile 12. hafta kontrolünde planlanan ölçümler yapılmış, araştırılan parametrelere bakılmak üzere kanlar alınarak biyokimyasal tetkikler yapılmıştır. Veriler IBM SPSS 23.00 programına girilerek istatistiksel analizleri yapılmıştır.

Hastalarda üç ayın sonunda anlamlı değişim olarak kilo, bel çevresi artışı ve bel-kalça oranında azalma saptandı. Nöropeptit düzeyinde ise POMC'deki düşüş anlamlı bulundu. Bu düşüşün yeme davranışı modülasyonunda bozulmaya yol açarak kilo artışına neden olabileceği düşünülmüştür. Ancak daha geniş gruplarda ileri ölçümlerle bu mekanizmaların çalışması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Essitalopram, Kilo alımı, Nöropeptit, Serotonin

ABSTRACT

The Role of Central and Peripheral Neuropeptides in Weight Gain and Metabolic Changes Due to Escitalopram. Mehmet Yıldırım YILMAZ, Thesis, Konya 2019

The rate of morbidity and mortality increases due to an increase in cardiometabolic risk factors in individuals with psychiatric disorders. This may be due to the disease itself and / or factors associated with psychotropic drug use. The association of antidepressants with metabolic risk factors such as dyslipidemia, diabetes, obesity, and the mechanisms underlying it have not been sufficiently clear. In order to understand these mechanisms, in patients receiving escitalopram, body weight, body mass index, serum lipid profile, fasting blood glucose, liver function tests and hypothalamic nutrition regulator neuropeptides POMC, NPY, peripheral peptides CCK and pancreatic hormone insulin levels and escitalopram on these parameters effects were investigated.

For this purpose, 30 patients who were admitted to Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Psychiatry Clinic between March 2018 and January 2019 and decided to receive escitalopram treatment were included in the study. At the beginning of the treatment and at the 12th week control, the planned measurements were performed and blood samples were taken and biochemical tests were performed. The data were entered into the IBM SPSS 23.00 program and analyzed statistically.

At the end of the 3-month period, significant changes were weight gain, waist circumference increase and waist-hip ratio decrease. In neuropeptide level, decrease in POMC was significant. It was thought that this decrease could lead to weight gain by causing deterioration in eating behavior modulation. However, it was concluded that these mechanisms should be studied with further measurements in larger groups.

Keywords: Escitalopram, Weight Gain, Neuropeptide, Serotonin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Psikiyatrik Popülasyonda Obezite.....	4
2.2 Serotonin Gerilim İnhibitörleri.....	6
2.2.1 SSRI'ların Endikasyonları.....	7
2.2.2 SSRI'ların Yan Etkileri.....	8
2.3 Essitalopram.....	9
2.3.1 Essitalopramın Farmakodinamiği.....	10
2.3.2 Essitalopramın Farmakokinetiği.....	11
2.3.3 İlaç Etkileşimleri.....	13
2.4 Besin Alımının Düzenlenmesi.....	13
2.4.1 Besin Alımını Düzenleyen Santral Alanlar.....	13
2.4.1.1 Ventromedial Nukleus (VMN).....	13
2.4.1.2 Lateral Hipotalamik Alan (LHA).....	14
2.4.1.3 Arkuat Nukleus (ARC).....	14
2.4.1.4 Paraventriküler Nukleus (PVN).....	14
2.4.1.5 Dorsomedial Nukleus (DMN).....	15
2.4.1.6 Suprakiazmatik Nukleus (SCN).....	15
2.4.1.7 Orbitofrontal Korteks (OFC).....	15
2.4.2 Beslenmenin ve Vücut Ağırlığının Nöral ve Hormonal Kontrolü.....	15
2.4.3 Beslenmenin Düzenlenmesinde Rol Oynayan Peptitler.....	17
2.4.3.1 Nöropeptit Y (NPY).....	17
2.4.3.2 Oreksin A-B.....	17
2.4.3.3 Agouti İlişkili Peptit (AgRP).....	18
2.4.3.4 Melanin Yoğunlaştırıcı Hormon (MCH).....	18
2.4.3.5 Ghrelin.....	18
2.4.3.6 Leptin.....	18
2.4.3.7 Proopiomelanokortin (POMC).....	19
2.4.3.8 Kolesistokinin (CCK).....	20
2.4.3.9 İnsülin.....	20
2.4.4 Besin Alımı ile İlişkili Mediatörler.....	20
2.4.4.1 Serotonin.....	21
2.4.4.2 Histamin.....	22
2.4.4.3 Dopamin.....	22
2.4.4.4 Noradrenalin.....	23
2.5 Antidepresanların Kilo Alımı Üzerine Etkileri.....	23
2.5.1 SSRI'ların Kilo Alımı ile İlişkisi.....	23
2.6 Antidepresanların Lipit Profili Üzerine Etkileri.....	25
2.7 Antidepresanların glukoz ve insulin metabolizması üzerine etkileri.....	26
3 AMAÇ.....	28
4 GEREÇ-YÖNTEM.....	29
4.1 Hastaların alınması.....	29

4.2 Dışlama kriterleri.....	29
4.3 Antropometrik ölçümler.....	30
4.4 Biyokimyasal parametreler, kanların toplanması.....	30
4.5 Hormonal analiz.....	31
4.6 İstatistiksel analiz.....	31
5 BULGULAR.....	32
6 TARTIŞMA.....	39
7 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
8 KAYNAKLAR.....	47
9 EKLER.....	61



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Tablo 2: Essitalopramın onaylanmış endikasyonları

Tablo 3: Katılımcıların kullandıkları ilaçlar



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1: Essitalopramın moleküler yapısı
- Őekil 2: Besin alımını dűzenleyen santral alanlar
- Őekil 3: ARC nűronları ve reseptűrleri
- Şekil 4: Kilo değişimi
- Şekil 5: Bel evresi değişimi
- Şekil 6: Bel-kalça oranı değişimi
- Şekil 7: AST değişimi
- Şekil 8: ALT değişimi
- Şekil 9: AKŞ değişimi
- Őekil 10: İnsűlin deęiŐimi
- Şekil 11: Total kolesterol değişimi
- Şekil 12: TG değişimi
- Şekil 13: HDL değişimi
- Şekil 14: LDL değişimi
- Şekil 15: POMC değişimi
- Şekil 16: NPY değişimi
- Şekil 17: CCK değişimi

SİMGE VE KISALTMALAR

AP : Antipsikotik İlaçlar

AAP : Atipik Antipsikotik İlaçlar

ACH : Asetil kolin

AgRP : Agouti İlişkili Peptit

ARC : Arkuat Nukleus

BKİ : Beden Kitle İndeksi

CART : Kokain Amfetamin İlişkili Peptit

CCK : Kolesistokinin

DA : Dopamin

DMN : Dorsomedial Nukleus

DSM : The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptit 1

ICD : İnternational Classification of Mental and Behavioral Disorders

LHA : Lateral Hipotalamik Alan

MCH : Melanin Konsantre Edici Hormon

NA : Noradrenalin

NPY : Neuropeptit Y

POMC : Proopiomelanokortin

PVN : Paraventriküler Nukleus

S-DCT : S-demetilsitalopram

S-DDCT : Sdidemetilsitalopram

VMN : Ventromedial Nukleus

α MSH : Melanokortin

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Psikiyatri hastaları genel nüfusa oranla daha yüksek morbidite ve mortaliteye ve daha düşük yaşam beklentisine sahiptirler (De Hert M ve ark 2009). İlaç yan etkileri, fiziksel aktivite azlığı, kötü beslenme, sigara, alkol ve madde kullanımı gibi nedenlerle bu hastaların fiziksel sağlığı bozulmaktadır. Yaşam beklentisini azaltan fiziksel sağlık problemlerinin başında obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Bu hastaların önemli bir kısmı kardiyovasküler veya metabolik komplikasyonlar nedeniyle ölmektedirler (Kayar Erginer ve Ark 2013).

Psikiyatri hastalarında obezite ruhsal hastalığa bağlı ortaya çıkabilmekle birlikte psikotrop kullanımına bağlı da ortaya çıkabilmektedir. Antipsikotikler, duygudurum düzenleyicileri ve antidepresanlar gibi psikotropoların yaygın olarak kilo alımına yol açtıkları bilinmektedir. Kilo alımı hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırabilmekte, medikal komorbiditeye ve ruhsal hastalığın nüksüne yol açabilmektedir. Antidepresanların, antipsikotiklere ve duygudurum düzenleyicilere göre daha az kilo alımına yol açtığı bilinse de bu ilaçların çok daha yaygın kullanımları nedeniyle daha fazla soruna yol açabilmektedir. Antidepresan kullanımına bağlı kilo alımı ile ilgili olarak yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Ancak depresyon, anksiyete bozuklukları gibi hastalıkların psikotik bozukluklara kıyasla daha sık görülmesi ve antidepresanların daha yaygın reçete edilmesi nedeniyle bu ilaçlara bağlı kilo alımı ile ilgili daha büyük bir risk bulunmaktadır (Nihalani N. ve Ark 2012).

Günümüzde antidepresanlar oldukça yaygın olarak reçete edilmektedir. Ancak klinik başarı bu oranda olmamaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden biri hastaların tedaviye uyumsuzluğudur (Thase ME, Rush AJ 1997). Tedavi uyumunu bozan faktörlerden birinin ise sedasyon ve kilo alımı olduğu düşünülmektedir. Ancak antidepresanların kilo artışına neden oluşunun altında yatan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Vücut ağırlığı birçok faktör ile çeşitli yollardan etkilenmektedir. Bugün elimizdeki verilerin ışığında, vücut ağırlığının, çevresel faktörler ile iştah ve enerji dengesini düzenleyen biyolojik sistemlerin etkileşimi sonucunda belirlendiği söylenebilir. Psikotrop ilaçlar da çevresel bir etken olarak iştah ve enerji dengesini düzenleyen nörobiyolojik mekanizmaları etkiliyor gibi görünmektedir.

İştah ve enerji dengesini düzenleyen mekanizmalar oldukça karmaşık görünmektedir. Bir takım biyolojik düzenleyiciler açlık/tokluk hissini ya da doğrudan yiyecek alımını etkileyerek optimal kiloyu korumaktadırlar (Galgani ve ark. 2008). İştah düzenleyen biyolojik faktörler bir takım periferik (beyin dışı) ve santral (beyin ile ilgili) faktörlerden oluşmaktadır. Gıda alımını kontrol eden periferik faktörlerin başında gastrointestinal sistem tarafından salgılanan hormonlar gelmektedir. Bir diğer periferik faktör ise vagal uyarı gibi bir takım nöral sinyallerdir. Gastrointestinal sistem, pankreas ve yağ dokusundan salgılanan kolesistokin, leptin, ghrelin, insülin ve nöropeptit y gibi hormonlar iştahı düzenleyen hormonlardan bazılarıdır (Cummings De, Overduin J. 2007). Bu hormonlar santral sinir sistemindeki bazı nörotransmitterleri etkileyerek gıda alımını düzenlemektedirler (Ahima RS. 2008). Nöropeptit Y, galanin, MCH (melanin konsantre edici hormon) oreksinler, endojen kanaboidler, agou-related peptit gibi oreksinerjik hormonlar enerji dengesi ve gıda alımını düzenleyen santral düzenleyicilerden bazılarıdır (Badman MK, Flier JS. 2005).

Psikiyatrik hastalığı olan kişilerde psikotrop kullanımına bağlı enerji dengesi ve gıda alımını düzenleyen mekanizmalar etkilenebilmekte ve buna bağlı olarak hastaların beslenme alışkanlığını değiştirerek kilo alımı ile sonuçlanabilmektedir. Psikotrop ilaçların hangi mekanizmalar ile kilo alımına yol açtığı halen tam olarak açıklanamamıştır. Antidepresan ilaçların da kilo alımına yol açtığı bazı çalışmalarca gösterilmiştir (Serretti 2018).

Sonuç olarak antidepresanların psikiyatrik hastalıktan bağımsız olarak iştah ve enerji dengesini düzenleyen nöropeptitleri etkileyerek kilo alımına yol açabileceği varsayımından yola çıkarak bir SSRI sınıfından essitalopramın kilo alımı ve bazı nöropeptitler üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Essitalopramın yeme davranışı regülasyonu ve metabolik parametrelere etkisi ve bu etkinin oluşmasında santral nöropeptitlere ve periferik nöropeptitlerdeki değişimi belirlemek için santral nöropeptitlerden nöropeptit y ve proopiomelanokortin, periferik nöropeptitlerden kolesistokin, leptin ve insülin seçilmiştir.

Bu çalışmada günümüzde yaygın olarak kullanılan essitalopramın kilo alımına neden olup olmadığı ve metabolik risk faktörleri olarak kabul edilen BKİ, bel çevresi, kalça çevresi gibi vücut ölçümleri, lipit paneli ve glukoz-insülin sistemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Eğer var ise bu metabolik yan etkilerin altında yatan mekanizmayı araştırmak maksadı ile gıda alımı ve enerji dengesi sistemini düzenleyen santral ve periferik

nöropeptitlerden bazılarının düzeyleri ölçülerek, bu metabolik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1 Psikiyatrik Popülasyonda Obezite

Son yıllarda psikiyatrik hastalıklar giderek artış göstermektedir. Bu artışla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün verilerine göre şiddetli psikiyatrik hastalığı olanlarda, genel popülasyona göre beklenen yaşam süresinde 10-25 yıl azalma olmaktadır (Roberts ve ark. 2017). Ciddi psikiyatrik hastalığı olanlarda intiharın yanı sıra başlıca ölüm sebepleri olarak kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, ateroskleroz tanımlanabilmektedir (Roberts, L ve ark. 2017). Bu da sigara ve alkol kullanımındaki artış, obezite, dislipidemi ve diyabet gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin artışı ile ilişkilendirilmektedir (Roberts, L ve ark. 2017).

Birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıkların şizofreni hastalarında genel popülasyona göre önemli ölçüde yüksek olduğu ve bu hastaların 40-50%'sinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı olduğu belirtilmektedir (Ringen ve Ark 2014). Unipolar depresyon ve bipolar bozukluğu olan hastalarda da özellikle de kadınlarda kalp hastalığına bağlı ölüm riski artmıştır (Angst F. Ve ark. 2002) ve depresyon, artmış kalp hastalığı ve miyokart enfarktüsü riski ile ilişkili bulunmuştur (Fenton WS, Stover ES. 2006). Kardiyovasküler hastalık (KVH) etiyojisinde, genetik, yaşam tarzı, tıbbi bakıma ulaşmadaki zorluklar, ruhsal hastalığın kendisi ve kullanılan psikotrop ilaçlar rol oynamaktadır (De Hert M ve Ark 2009). Sigara kullanımı, fiziksel egzersiz azlığı, kötü beslenme, dislipidemi, hiperglisemi gibi yaşam tarzı ile ilgili olan değiştirilebilir risk faktörleri ciddi ruhsal hastalığı olan bireylerde daha sık gözlenmektedir. Ancak bu hastalarda risk faktörleri yeteri kadar incelenmemekte ve tanı konulamamaktadır (D.B. ve ark. 1999)

Depresif hastalarda metabolik sendrom riski genel popülasyona göre 2 kat daha yüksektir (Carla Gramaglia 2018). Açlık kan şekeri yüksekliği, tansiyon yüksekliği, trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü kriterlerinden en az ikisine ek olarak abdominal obezitenin de olması ile metabolik sendrom tanısı konulmaktadır.

Ciddi ruhsal hastalığı olanlarda görülebilen obezitenin birçok nedeni vardır. Ruhsal hastalığa bağlı yaşam tarzı değişikliği, gıda alımında artış, enerji harcamada azalmaya ve böylece kilo alımında artışa ve sonuç olarak obeziteye yol açabilmektedir. Bununla birlikte, ruhsal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da kilo alımına yol açtığı belirtilmektedir. (Srivastava ve ark. 2010).

Psikiyatrik hastalıklarda kullanılan ilaçlardan en çok kilo alımı klozapin ve olanzapin ile ilişkili bulunmuştur (D.B. ve ark. 1999). Kilo alımı antipsikotikler arasında değişkenlik göstermekle birlikte genellikle tedavinin ilk 6 ayında daha çok olmakta ve 20. haftada plato yapmaktadır (Yüksel & Sayın, 2006).

Atipik antipsikotik kullanımına bağlı kilo alımının mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak uzun süre atipik antipsikotik kullanımının insülin direncinde artma ve lipit düzeylerinde yükselmeye yol açabileceği bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada metabolik sendromun ikinci kuşak antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek oranda ve daha erken yaşlarda görüldüğü belirtilmiştir (Roerig ve ark. 2011).

Duygudurum düzenleyicilerinin kilo alımı ile ilişkisi antipsikotiklere benzer düzeydedir (Torrent C ve ark. 2008). Özellikle antipsikotiklerle kombine edildiklerinde kilo artışı daha fazla olmaktadır. Lityum ve valproik asit ise bu sınıf ilaçlardan kilo alımına en sık yol açan ajanlardır. Karbamazepin de kilo alımına yol açmaktadır, bazı çalışmalarda ortalama 15 kilo aldırıldığı bildirilmiştir (Lampl Y. 1991). Lamotrijinin kilo aldırmasına ilişkin net bir veri bulunmamaktadır.

Antidepresanların kilo aldırıcı etkisinin antipsikotikler ve duygudurum düzenleyicilere göre daha az olduğu bilinmektedir. Ancak antidepresanların daha yaygın kullanılmasına bağlı olarak kilo alımı daha yaygın ve kronik bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Antidepresanlara bağlı kilo alımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmakta ve yeteri kadar bilinmemektedir. Depresyon ve anksiyete bozukluklarının psikotik bozukluklara göre toplumda daha yaygın olması sebebi ile antidepresanlara bağlı iatrojenik kilo alımı daha büyük risk teşkil etmektedir ve bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Antidepresanlar depresyon, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk gibi birçok ruhsal hastalıklarda yaygın olarak kullanılmakta ve psikiyatri dışı hekimler tarafından da sıklıkla reçete edilmektedir. Ülkemizde 2003 yılında 14.24 milyon kutu antidepresan ilaç reçete edilirken 2012 yılında bu sayı 37.35 milyona ulaşmıştır (Aydın ve ark. 2013).

2.2 Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Klinisyenlerin çoğu SSRI'ları, depresyon ve anksiyete bozukluklarının ilk basamak tedavisi olarak kabul etmektedir. Günümüzde kullanılan SSRI'lar ve günlük dozları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

SSRI	Günlük Dozları (mg/gün)
Fluoksetin	10-60
Sertralin	50-200
Paroksetin	10-80
Sitalopram	20-40
Essitalopram	5-20
Fluvoksamin	100-300

Tablo 1 SSRI'lar ve günlük dozları (CMS, 2015)

Serotonin geri alımının inhibisyonu ve bunun sonucu olarak artan serotonin düzeyi, depresif belirtilerdeki azalmadan ve bu ilaç sınıfının bazı yan etkilerinden sorumludur. SSRI'lar serotoninin hücre içine geri alımını güçlü ve selektif bir şekilde inhibe ederler ve böylece serotonerjik nörotransmisyon etkisini artırır (Goodnick 1998). SSRI sınıfı antidepressanların ortak primer farmakolojisinin serotonin geri alımının inhibisyonu olmasına karşın, bu ajanların sekonder farmakolojisi oldukça heterojendir. SSRI'lar arasında gözlenen etkinlik ve tolerabilite farklılıklarına bu sekonder özelliklerin neden olduğu düşünülmektedir. Örneğin; fluvoksaminin σ_1 reseptörlerine afinitesi vardır ve bu özellik psikotik depresyondaki etkinliğinden sorumludur (Carrasco JL 2005).

SSRI'lar arasındaki önemli farklılıklardan biri de yarı ömürleridir. Fluoksetinin ortalama yarı ömrü 96 saat, sitalopramın 35 saat, essitalopramın 30 saat, sertralinin 26 saat, paroksetinin 21 saat ve fluvoksaminin 15.6 saattir (Hosenbocus & Chahal, 2011)

Bu ilaçların, kullanıma girmelerinden bu yana özellikle güvenilirlik ve tolerabilite açısından TSA'lar ve MAOI'lerine göre belirli üstünlüklere sahip olduğu bilinmektedir. Bu ilaçların çok yüksek dozlarda alınması durumunda bile hayatı tehdit edecek düzeyde toksik etkilere rastlanmamaktadır (GlaxoSmithKline, 2015). Bu nedenle intihar riski olan hastalarda öncelikli olarak bu ilaçlar tercih edilebilmektedir (Işık E. 2006).

TSA'lara kıyasla, SSRI'lar adrenerjik, histaminerjik ve kolinerjik reseptörleri daha zayıf bloke etmektedir (Ferguson, 2001). Bununla birlikte sertralin yüksek dozlarda

dopamin geri alım inhibisyonu yapmaktadır (Kessler ve ark. 2007). Paroksetin ise SSRI'lar içerisinde en belirgin antikolinergik özelliğe sahip olan ajandır (Yüksel, 2007).

Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, CYP enzimleri ile ilişkileri nedeniyle ilaç etkileşimleri gözlenebilmektedir. Özellikle CYP 2D6 enzim alt-tipi antidepresanlar, opioidler, beta blokerler, antiaritmikler ve bazı nöroleptiklerin yıkılmasından sorumludur. Etkileşim, diğer ilaçların metabolizmalarını değiştirerek yan etki ihtimalini artırmak ve diğer ilaçların etkinliklerini değiştirmek şeklinde olmaktadır. Tüm SSRI'lar klasik MAOI'leri ile farmakodinamik etkileşime girerek, ölümcül olan serotonin sendromuna neden olabilirler. SSRI'ların daha yüksek dozları antidepresan etkinliği artırmamaktadır (Hariri ve ark. 2003).

2.2.1. SSRI'ların Endikasyonları

I. Depresyon: Fluvoksamin dışında tüm SSRI'lar depresyon tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır (CMS, 2015). Çocuk ve adölesanlardaki depresyonun tedavisi için SSRI kullanımıyla ilgili yakın zamanda yapılan çalışmalarda, intihar fikrinde ve impulsif davranışlarda hafif bir artış bulunmuştur. Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak tüm antidepresanların yaptığı gibi SSRI'ların da primer etkilerinin bir sonucu olarak potansiyel intiharları önleyeceği bilinmelidir (Duran ve ark. 2008). Erişkin yaş grubunda veya eşlik eden somatik bir hastalığı olanlarda SSRI'lar güvenilirdir ve iyi tolere edilirler. Çocuklarda kullanılabilen ve FDA onayı alan SSRI'lar essitalopram, fluoksetin, sertralin ve fluvoksamindir.

II. Anksiyete Bozuklukları: Paroksetin, sertralin ve fluoksetin, panik bozukluğun tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilaçlardır. Essitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram (fluvoksamin haricindeki tüm SSRI'lar) sosyal anksiyete bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu tedavisinde FDA onaylıdır (CMS, 2015).

III. Obsesif Kompulsif Bozukluk: Sitalopram ve essitalopram dışındaki tüm SSRI'lar erişkinlerde obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Fluoksetin ve essitalopram aynı zamanda pediatrik OKB (6-17 yaş) tedavisi için de onay almıştır (CMS, 2015). OKB tedavisinde, depresyonda kullanılanlardan daha yüksek SSRI dozları gerekmektedir. OKB spektrumu içinde yer alan trikotillomani, deri yolma, biriktiricilik ve beden dismorfik bozukluğu gibi durumlarda SSRI'lar kullanılabilir (Kaplan&Sadocks, 2015).

IV. Bulimia ve Baska Yeme Bozuklukları: Fluoksetin bulimia tedavisinde kullanılmaktadır, ancak tek başına anoreksia nervroza tedavisinde etkili bulunmamıştır. Bir davranış programı ile birlikte kullanıldığında ise kilo kaybı için bir miktar faydalı olduğu gösterilmiştir (Duran A, 2008).

V. Diğer Kullanımlar: Prematür ejakülasyon, parafililer ve otizm (Duran A, 2008).

2.2.2. SSRI'ların Yan Etkileri

SSRI'ların yan etkilerinin sıklığı, çeşitliliği ve ciddiyeti diğer antidepresan ilaçlara kıyasla daha azdır. Özellikle antikolinerjik, kardiyak ve sedatif yan etkilere rastlanmaz. Aynı zamanda SSRI kullanımı sırasında epileptik nöbetler görülmez. Yan etkileri genellikle doza bağlıdır, doz arttıkça yan etki insidansı da artar (Hariri & Ceylan, 2016).

1. Baş ağrısı: SSRI'ların çoğunda görülen ortak bir yan etki olup, analjezikler ile geçer (Hariri & Ceylan, 2016).

2. Baş dönmesi: Baş ağrısı gibi ortak bir yan etki olup, hafif ve geçicidir. Rutin günlük işlevleri bozması nadirdir. Baş dönmesi daha çok ortostatik hipotansiyona bağlıdır (Hariri & Ceylan, 2016).

3. Gastrointestinal Yan Etkiler: Bulantı-kusma sık görülür ve genellikle aç karnına alındıklarında neden oldukları mide irritasyonuna bağlıdır. Bu nedenle yemek arası veya tok karnına alınmalıdır. Daha çok ishale neden olurlarsa da, özellikle uzun süreli fluvoksamin ve paroksetin kullanımı konstipasyona neden olmaktadır (Hariri & Ceylan, 2016).

4. Merkez Sinir Sistemi Yan Etkileri: Özellikle fluoksetinin kullanımının ilk birkaç gününde, geçici bir anksiyete hali görülebilir. Bu duruma, paroksetin ve essitalopram kullanımında daha az rastlanmaktadır. SSRI kullananların %25'inde uyku düzensizliği, aşırı uyuma (somnolans) ya da aşırı yorgunluk görülebilmektedir. Daha nadir olarak uykuda diş gıcırdatma, huzursuz bacak sendromu, nokturnal myoklonus ve terleme görülebilir. Emosyonel küntleşme, kronik SSRI kullanımında sık rastlanan fakat gözden kaçan bir yan etkidir (Hariri & Ceylan, 2016).

5. Endokrin ve Alerjik Reaksiyonlar: SSRI'lar prolaktin düzeylerini yükseltebilir. Hastaların yaklaşık %4'ünde değişik tipte döküntüler ortaya çıkabilir (Hariri & Ceylan, 2016).

6. Santral Serotonin Sendromu: Bir SSRI'nın L-triptofan, MAOI ya da lityum ile birlikte verilmesi durumunda serotonin düzeyinin toksik seviyelere çıkması ile karakterize ciddi bir yan etkidir (Kaplan ve ark. 2015). Hipertermi, rijidite, myoklonus, otonomik belirtiler, vital bulgularda bozukluklar, mental durum değişimleri ve ajitasyon ile giden bir tablodur. Bu konuda en fazla risk taşıyan fluoksetindir ve sebebi yarılanma ömrünü uzatan aktif metaboliti olmasıdır. Bir SSRI'dan bir MAOI'ne veya diğer bir serotonerjik ilaca geçişte, kural olarak 5 yarılanma ömrü kadar bir süre ilaca ara verilmelidir (Hariri & Ceylan, 2016).

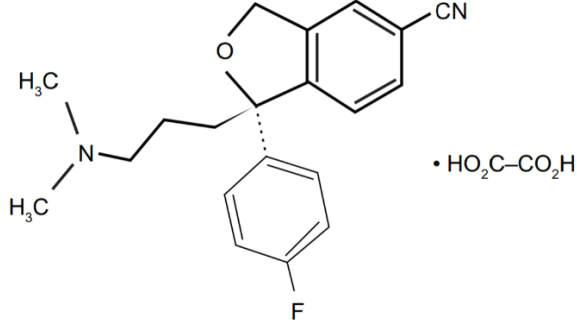
7. Doz aşımı: SSRI'lar diğer antidepresanlara göre daha emniyetli ilaçlardır. Letal dozları (LD 50) oldukça yüksektir. Bir defada 1000 mg fluvoksamin alan vakalarda ölüm görülmemiştir. Tek başına alındıklarında ölüme yol açmasa da kombine kullanıldıklarında ölüm riski taşırlar. Bunun nedeni, sitokrom P-450 (CYP) enzim sistemini inhibe etmeleri, böylece beraber alındığı yüksek dozdaki diğer ilaç veya ilaçların metabolizmalarını engelleyerek kan düzeylerini daha da artırmalarıdır. Toksik dozlarda bulantı-kusma, rahatsızlık ve huzursuzluktan ajitasyona varan durumlar, hipomani tablosu, santral sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı belirtiler ile epileptik nöbetler görülebilir (Garnier ve ark. 1993).

8. Kesilme Sendromu: SSRI kullanımının, özellikle de fluvoksamin ve paroksetin gibi kısa yarı ömürlü ajanların ani kesilmesi ile ortaya çıkan sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, letarji, pareteziler, rebound depresyon, kaygı ve migren gibi belirtilerden oluşan çekilme sendromudur. Genellikle 6 haftalık tedaviden sonra ortaya çıkar ve yaklaşık 3 haftada düzeler (Kaplan ve ark. 2015). Yapılan çalışmalarda yoksunluk tablosuna en fazla paroksetin, en az ise oldukça uzun yarılanma ömrüne sahip olduğundan fluoksetin kullanımında rastlanmıştır (Hariri & Ceylan, 2016).

2.3 ESSİTALOPRAM

Lundbeck ve Forest laboratuvarları tarafından Aralık 2001 tarihinde geliştirilen essitalopram, oksalat, bisiklik fitalan türevi olan rasemik sitalopramın saf Senantiyomeridir (McRae AL 2002).

Şekil 1: Essitalopramın kimyasal formülü (Kirino, 2012).



Majör depresif durumlar
Yaygın anksiyete bozukluğu
Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tedavilerinde
Sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi)
Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu

Tablo 2: Essitalopramın Türkiye’de onaylanmış endikasyonları (Titck.gov.tr)

Oral yoldan uygulanan bir seçici serotonin geri-alım inhibitörüdür. Merkezi sinir sisteminde 5-HT geri-alımının inhibisyonu yoluyla serotonerjik etkinliği artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Essitalopramın nöronlarda noradrenalin ve dopamin gerialımı üzerinde minimal etkili olması, oldukça seçici bir serotonin geri-alım inhibitörü olduğunu göstermektedir. Essitalopram, 5-HT geri-alım inhibisyonu ve 5-HT nöron ateşleme hızı inhibisyonu açısından R-enantiyomerine göre en az 100 kat daha etkilidir (Braestrup & Connie 2004). Essitalopramın, serotoninerjik (5-HT₁₋₇), dopaminerjik (D₁₋₅), alfa ve betaadrenoreseptörler, histaminerjik (H₁₋₃), muskarinerjik (M₁₋₅), benzodiyazepin reseptörlerine afinitesi çok düşüktür veya hiç yoktur (Culpepper, 2002).

2.3.1. Essitalopramın Farmakodinamiği

Essitalopram, RS-sitalopramın (RSS) SSRI olarak etki gösteren Senantiomeridir(Allergan USA, 2016). Esitalopramın antidepresan etkisinin, serotonin taşıyıcısının inhibe edilmesi ile artan serotonin seviyesinin sonucu olarak MSS'deki serotonerjik nörotransmisyonun uyarılmasının ile ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Serotonin taşıyıcısı için yüksek seçiciliğe sahip ve potent bir ajandır (Owens ve ark. 2001). Rat beynindeki sinaptozomlarda, essitalopramın sert inhibisyonunda RS-sitalopramın yaklaşık iki katı kadar potent olduğu gösterilmiştir (Sanchez & Brennum, 2000). İnsan serotonin taşıyıcılarının kullanıldığı *in vitro* bir çalışmada, essitalopramın bağlanma afinite

katsayısının (Ki) 1.1 nmol/L olduğu gösterilmiştir (RS-sitalopram için 1.6 nmol/L) (Owens ve ark. 2001). Essitalopramın serotonin geri alım için Ki değeri noradrenalin için olandan 5900 kat düşüktür ve *in vitro* çalışmalarda serotonin geri alım bölgesi için seçiciliğinin diğer bölgeler için seçiciliğinden 100 kat yüksek olduğu da saptanmıştır (Owens ve ark. 2001). Yani, essitalopramın serotonin (5-HT)₁₋₇, dopamin D₁₋₅, α - ve β -adrenerjik, histamin (H)₁₋₃, muskarinik (M)₁₋₅, ve benzodiazepin reseptörlerine afinitesi yoktur veya çok düşük bir afinitesi vardır (Allergan USA, 2016). Essitalopram, hem serotonin geri alım inhibisyonunda *in vitro* olarak hem de dorsal rafe nükleusundaki serotonin nöronlarının ateşleme hızının inhibisyonunda *in vivo* olarak R-enantiomerden 30-100 kat daha potenttir (John & L, 2003). Ratların frontal korteksindeki serotonin düzeylerinin 2mg/kg essitalopramın subkutan enjeksiyonundan sonra 20 dk içinde 4 kat artış gösterdiği bildirilmiştir. 4mg/kg RS-sitalopram verilen ratlarda da yaklaşık 2 kat artış olduğu bulunmuştur. Bu iki uygulama karşılaştırıldığında, essitalopramın etkinliğinin RS-sitalopramın etkinliğinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Mork ve ark. 2002).

2.3.2. Essitalopramın Farmakokinetiği

Yirmi dört sağlıklı erkeğin katılımı ile yapılan bir çalışmada essitalopram 20 mg tek oral dozun biyoeşdeğerinin RS-sitalopram için 40 mg olduğu belirlenmiştir (Gutierrez & Mengel 2002). RS-sitalopram oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızlıca emilen lipofilik bir bileşiktir (Tan & Levin, 1999). Kan beyin bariyerinden stereoselektivite olmaksızın iki yönlü ve aktif taşıyıcı mekanizmalardan ve monaamin oksidazlardan bağımsız olarak taşınmaktadır (Rochat ve ark. 1999). Tek doz 20 mg essitalopram uygulamasından sonra, doruk plazma konsantrasyonunun (C_{max}) oluşmasına kadar geçen süre 4-5 saattir ve bu süre besin alımından etkilenmemektedir (Allergan USA, 2016). RS-sitalopramın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 80'dir ve essitalopramın plazma proteinlerine bağlanma oranı % 56'dır (Allergan USA, 2016). RS-sitalopramın oral uygulama sonrası gözlenen dağılım hacmi 12-26 L/kg'dır (GlaxoSmithKline, 2015).

Essitalopram 10-30 mg/gün dozlarının, tek ve çoklu doz için farmakokinetik profili doğrusaldır ve dozla birlikte artmaktadır (Gutierrez & Mengel 2002). Essitalopram 10 mg/gün uygulanan bireylerdeki kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi yaklaşık 1 haftadır (Allergan USA, 2016). S-enantiomerin 24 saatlik plazma

konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (AUC) essitalopram 20 mg/gün ve RS-sitalopram 40 mg/gün uygulaması ile oluşan AUC ile benzerdir (Gutierrez & Mengel 2002).

Essitalopram, karaciğerde S-demetilsitalopram (S-DCT), Sdidemethylsitalopram (S-DDCT) ve daha az olarak N-oksit metabolize olur (John & L, 2003). İnsandaki baskın plazma bileşeni essitalopramdır (Allergan USA, 2016, GlaxoSmithKline, 2015). Çoklu doz uygulamasından sonra, S-DCT ve S-DDCT konsantrasyonları, ana ilacın (alınan ilacın) plazma konsantrasyonunun % 33'ü ve % 5'inden azı olduğu bulunmuştur (Allergan USA, 2016, GlaxoSmithKline, 2015). Essitalopram, serotonin geri alım inhibisyonu açısından S-DCT ve SDDCT'den sırasıyla 7 ve 27 kat potenttir. Bu bilgiye dayanarak, essitalopramın antidepresan etkisine metabolitlerin katkısının minimal olduğu söylenebilir (Allergan USA, 2016). *İn vitro* çalışmaların sonuçlarına göre, essitalopram'ın N-demetilasyonuna katılan primer izoenzimler (bu enzimlerin intrinsik klirens katkıları yüzde olarak), sitokrom P450 (CYP2C19) (%37), CYP3A4 (%35) ve CYP2D6 (%28) olarak belirlenmiştir (Olesen & Linnet, 1999). RS-sitalopram uygulanan ve CYP2C19 zayıf metabolizasyonuna sahip bireylerde, hızlı metabolize eden bireylerden anlamlı derecede daha yüksek kararlı durum plazma konsantrasyonları ve eğri altı alan saptanmıştır (Sindrup S. ve ark, 1993).

Essitalopram ve metabolitlerinin hepatik ve renal aracılı olarak elimine edildiği kabul edilmektedir. İlacın önemli bir kısmı metabolit olarak böbrekler tarafından atılmaktadır (GlaxoSmithKline, 2015). Oral uygulamanın ardından essitalopram dozunun %8'i ana ilaç, %10'u S-DCT olarak idrarda saptanır. Essitalopramın oral klirensi 36 L/saattir (Allergan USA, 2016, GlaxoSmithKline, 2015). Bu ilacın yarı-ömrü ($t_{1/2}$) 27-32 saat arasında değişmektedir (Allergan USA, 2016).

Erkek ve kadınlar arasında AUC, Cmax veya $t_{1/2}$ açısından fark yoktur ve cinsiyete bağlı doz ayarlaması gerekmemektedir (Allergan USA, 2016, GlaxoSmithKline, 2015). Cmax değişmemekle birlikte, essitalopram yaşlı hastalarda gençlerden daha yavaş bir şekilde elimine edilmektedir (Allergan USA, 2016). RS-sitalopramın oral klirensi, hepatik yetmezliği olan hastalarda %37 azalmakta ve $t_{1/2}$ iki kat artmaktadır. Yaşlı ve/veya hepatik yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir (Allergan USA, 2016, GlaxoSmithKline, 2015)

Bir hafta boyunca 20 mg/gün ve ardından 3 hafta boyunca 40 mg/gün RSsitalopram uygulanan sağlıklı çocuklar ile sağlıklı erişkinlerin katıldığı çok merkezli ve açık etiketli bir

çalışmada, değerlendirilen herhangi bir farmakokinetik parametre açısından iki grubun farklılık göstermediği saptanmıştır (Gutierrez & Mengel 2002). RS-sitalopramın oral klirensinde %17 oranında hafif bir azalma olmasına karşın, hafif veya orta şiddette renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır renal yetmezliği olan bireyler ile ilgili farmakokinetik veri yoktur (Allergan USA, 2016).

2.3.3 İlaç Etkileşimleri

In vitro enzim inhibisyonu çalışmalarından elde edilen veriler, essitalopram'ın CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2E1 üzerine inhibitör etkisi olmadığını düşündürmektedir. Bu sitokrom enzimlerinin aracılık ettiği *in vivo* metabolizma süreçlerinde çok az inhibitör bir etkinlik beklenebilir (Allergan USA, 2016). RS-sitalopram ile yapılan ilaç etkileşimi çalışmalarının sonuçları, RSsitalopramın CYP3A4 üzerine inhibitör etkisinin olmadığını ve CYP2D6 üzerine hafif bir inhibitör etkisinin olduğunu göstermiştir (Allergan USA 2016, Gutierrez & Abramowitz 2001).

In vitro ve *in vivo* çalışmaların sonuçları, essitalopramın CYP2D6'yı inhibe etmediğini düşündürmesine karşın, CYP2D6'nın substratı olan trisiklik antidepresan desipramin ile 21 gün boyunca birlikte uygulanan essitalopramın, desipraminin Cmax'ını % 40, EAAy'ı % 100 artırdığı bildirilmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemekle birlikte, CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçları kullanan ve essitalopram tedavisi başlanacak bireylerde dikkatli olunması önerilmektedir. Metoprolol ve essitalopramın birlikte kullanımı sırasında da benzer sonuçlar gözlenmiştir (Allergan USA 2016).

2.4 Besin Alımının Düzenlenmesi

2.4.1 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 (Rexford S.A. 2008).

2.4.1.1 Ventro Medial Nukleus (VMN)

Asıl olarak tokluk merkezi olarak bilinen ventromedial nukleus, beslenme sonrası uyarılarak tokluk hissini beslenme merkezine göndererek bu merkezi inhibe eder (Guyton&Hall, 2016). Tokluk hissini oluşması, enerji metabolizmasını düzenleme ve kalori depolanması ile ilgili görevleri vardır(Torelli ve ark. 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).

2.4.1.2 Lateral Hipotalamik Alan (LHA)

Lateral hipotalamik alan asıl olarak açlık merkezi olarak görev yapar (Guyton&Hall, 2016). LHA ve VMN gıda alımı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde karşılıklı olarak ilişkilidir. LHA; VMN'nin aksine glukoz duyarlı nöronlar içermektedir ve glukoz uygulanması ile nöronal ateşlenmesi doza bağımlı olarak düşmektedir (Bernardis, 1996). LHA nöronlarının hasarlanması hipofaji ile sonuçlanır. LHA besin alımı ile ilgili beyin birçok alanına projeksiyonlar gösterir. LHA'nın MCH, Oreksin içeren 2 ayrı nöron grubu vardır (Bernardis, 1993).

2.4.1.3 Arkuat 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, 2016).

ARC'deki; NPY, AgRP nöronları leptin hormonu tarafından baskılanırken, buna karşın POMC, CART nöronları uyarılır. ARC'de besin alımı ile ilgili beyin birçok alanına projeksiyonlar gösterir.

2.4.1.4 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 -melanosit uyarıcı hormon (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 azaltılmaktadır (Hill, 2012). PVN'ye NPY enjeksiyonu ile besin alımı doza

bağlı artmaktadır (Morgan ve ark. 1998). PVN'deki hasarlanma da hiperfaji ve obezite sendromları ile ilişkilidir (Yoshida ve ark. 1989).

2.4.1.5 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).

2.4.1.6 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).

2.4.1.7 Orbito Frontal Korteks (OFC)

Besinlerin fark edilmesi ve dürtülerin kontrolü ile ilgili olan alandır. OFC görev yapamadığında baskın dürtüler kontrol edilemez, yiyecek istemedeki hırçın davranışlar ortaya çıkar (Guyton&Hall, 2016).

2.4.2 Beslenmenin ve Vücut Ağırlığının Nöral ve Hormonal Kontrolü

Beslenme ve kilo kontrolünü sağlayan primer beyin bölgesi hipotalamustur. Hipotalamik nöronlardan salınan nöropeptitler hem santral nöral sistemi hem de periferik düzenleyicileri etkileyerek beslenmeyi kontrol ederler. Beslenme kontrolünde rol oynayan hipotalamik nöropeptitlerden başlıcaları; nöropeptit Y (NPY), agouti-gen ilişkili protein (AGRP), oreksinler, oksitosin, α -MSH, MCH ve kokain-amfetamin regulated transcript (CART) gibi peptitlerdir (Parker & Bloom, 2012).

Beslenme, enerji dengesini sağlayarak vücut ağırlığını kontrol eden periferik sinyaller ise yağ doku ve gastrointestinal sistemden (GİS) kaynaklanır. GİS'den kaynaklananlar; peptit YY, oksintomodülün, grelin, pankreatik polipeptit (PP), glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) ve kolesistokinindir. Yağ dokusundan kaynaklananlar; leptin, insülin ve adiponektindir. GİS ve yağ dokusundan kaynaklanan bu periferik sinyaller hipotalamus ve beyin sapı üzerine negatif veya pozitif etki ile beslenme-enerji dengesini düzenlerler (Stanley ve ark. 2005).

GIS'den kaynaklanan bu sinyaller, tokluk sinyalleri olarak da adlandırılır. Bir yemek sonrasında tokluk hissinin oluşmasında çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Mide

duvarında bulunan gerilim reseptörlerinin tespit ettiği gastrik distansiyondan kaynaklanan tokluk sinyalleri vagus siniri aracılığı ile beyine ulaşır. Beslenme esnasında salgılanan kolesistokinin (CCK) de gastrik vagal sinyalleri kuvvetlendirerek abartılmış bir tokluk yanıtının oluşmasına yardımcı olur. Bu sinyaller mide içindeki besinin hacmini yansıtırlar (Halford JC& Blundell JE. 2000, Wilding JP. 2002).

Karaciğerde ve muhtemelen ince barsaklarda alınan kalorinin miktarına bağlı olarak vagus sinirinin bir başka dalı ile ortaya çıkan bir diğer tokluk sinyali ise beslenme sonrası pankreastan salgılanan insülinin varlığında ortaya çıkmaktadır. İnsülinin tokluk sinyallerini beyin üzerindeki direkt etkisi ile ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Bu nedenle mide boşalmasını takiben hemen tokluk hissi yok olmaz, bunun yerine alınan besin miktarına bağlı olarak gastrik distansiyonun oluşturduğu tokluk hissi postgastrik sinyaller ile yer değiştirir (Berthoud ve ark. 2012).

Beslenme ile vücut kitlesi de yakın ilişki içinde gibi görünmektedir. Vücut kitlesinde ortaya çıkan değişiklikler adipoz dokudaki kalori depolarında ortaya çıkan değişikliklerin bir göstergesidir. Bu depolar besin yoksunluğu döneminde kullanılarak hücre fonksiyonlarının devamı için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır. Adipoz dokudan adiposit hücrelerinin boyutları ile doğru orantılı olarak salgılanan bir protein olan leptin, direkt olarak beyine inhibitör sinyaller göndererek tokluk hissini ortaya çıkarmaktadır. Bir insanda yağ dokusu ne kadar fazla ise o kadar fazla leptin salgılanmaktadır ve beslenme o derecede inhibe edilmektedir. Leptin reseptörleri hipotalamusta bulunur ve uyarıldıkları zaman beslenmeyi azaltırlar (Campfield LA, 2000).

Sonuç olarak kolesistokinin, leptin ve insülin gibi periferik peptitler tokluk hissini sağlayarak besin alımını azaltırlar ve anoreksijenik ajanlardır. Ghrelin ise GIS'den izole edilen oreksijenik bir peptittir. Açlık hissini artırarak yiyecek alımını artırır. Ghrelin düzeyi anorektik hastalarda yüksek, obez bireylerde düşük bulunmuştur (Valassi, 2008).

Yemek sırasında GIS'den kaynaklanan kolesistokinin, GLP-1 ve peptit YY gibi tokluk sinyalleri vagus siniri aracılığıyla nukleus traktus solitariusa (NTS) ulaşır. NTS'den afferent lifler ile arkuat nukleusa (ARC) ulaşır. ARC'de ise NPY/AgRP nöronlarının oreksijenik etkilerini engelleyerek ve POMC nöronlarının aktivitesini artırarak anoreksijenik etkilerini gösterirler (İpekçi, 2013, Shah & Vella, 2014). Beslenme kontrolünde rol alan diğer beyin bölgelerinden paraventriküler nukleusta bulunan ve α -MSH ile salınımı uyarılan TRH ve leptin ile salınımı uyarılan CRH peptitleri gıda alımını azaltıp enerji harcanmasını artırarak anoreksijenik etki göstermektedirler. Lateral hipotalamusta

bulunan MCH, azalan leptin düzeyleri ile aktifleşerek oreksijenik etki gösterirken, oreksin ise kandaki glukoz seviyesine hassas olup, azalan glukoz düzeyi ile iştah açıcı etkilerini göstermektedir (Valassi, 2008, Ebrahim ve ark. 2002).

2.4.3 Beslenmenin düzenlenmesinde rol oynayan peptitler

Oreksijenik Peptitler

2.4.3.1 Nöropeptit Y

NPY ilk olarak 1982 yılında izole edilmiştir. Otuz altı aminoasitten oluşan ve memeli sinir sisteminde yüksek oranda bulunan bir polipeptit ailesindedir. Yaygın olarak merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunur. Hem santral hem de periferik olarak strese cevap olarak salgılanır. Beslenmenin yanı sıra, sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık siklusu, kan basıncı, öğrenme, duygudurum, stres yanıtları, cinsel davranışlar olmak üzere birçok nöroendokrin işlevin düzenlenmesinde görev almaktadır (Gulec ve ark. 2010).

Sıklıkla beyinde hipokampus, amigdala, SCN, ARC, PVN, median eminens, LHA, VMN bölgelerinde bulunur ve beynin birçok alanına projekte olur. NPY'nin memelilerde beş reseptörü vardır. Beslenme ile ilgili etkileri NPY1, NPY2 NPY4, NPY5 reseptörleri tarafından sağlanmaktadır. NPY2 ve NPY4'ün iştahın baskılanmasında, NPY1 ve NPY5 alt tiplerinin beslenme uyarılmasında rol aldıkları düşünülmektedir (Lindner ve ark. 2008). 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, termogenezisi azaltırken (Gehlert,1999), endojen NPY düzeylerindeki azalma ise besin alımını azaltmaktadır (Inui, 1999). NPY besin alımını uyaran güçlü bir oreksijenik peptit olup, deney hayvanlarında kronik uygulama ile hiperfaji ve obeziteye neden olmaktadır (Beck & Poincare, 2006).

2.4.3.2 Oreksin A-B

Oreksin sinir sonlanmaları beyinde ARC, PVN alanlarına ek olarak serebral korteks, talamus, limbik sistem, beyin sapına uzanmaktadır. Kan glukozu düştüğünde veya mide boşaldığında oreksinerjik sinirlerin uyarıldığı ve oreksin-A salınımı artarken oreksin-B salınımının baskılandığı gösterilmiştir (Gültekin & Serkan, 2005). Oreksin-A açlık durumunda artarak beslenme davranışını uyarmakta, doyunluğun oluşmasını geciktirerek besin alımını arttırmaktadır (Rodgers ve ark. 2002). Uyanıklığı sürdürme ile ilişkili olan oreksin-B ise açlık halinde baskılanarak hipoglisemide görülen uykuya meyil haline neden olmaktadır (Gültekin & Serkan, 2005).

2.4.3.3 Agouti İlişkili Peptit (AgRP)

Oreksijenik bir peptit olan AgRP; beynin ARC nukleustan NPY ile birlikte salınır, PVN, LHA, DMN alanlarına projekte olur (Martin & Bloom, 2008). Besin alımı ve arama davranışını artırır. Leptin; AgRP'nin salınımını azaltır. AgRP'nin artması obezite ile ilişkili bulunmuştur (Ilnytska & Argyropoulos, 2008).

2.4.3.4 Melanin Konsantre Edici 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).

2.4.3.5 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 peptittir. 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 nöronları üzerinden yapar (Gillard ve ark. 2016). Açlıkta plazmadaki seviyesi artar, yemekten sonra azalır. POMC üzerine de negatif etkisi vardır (Chen ve ark. 2017, Erdmann ve ark. 2004).

Anoreksijenik Peptitler

2.4.3.6 Leptin

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

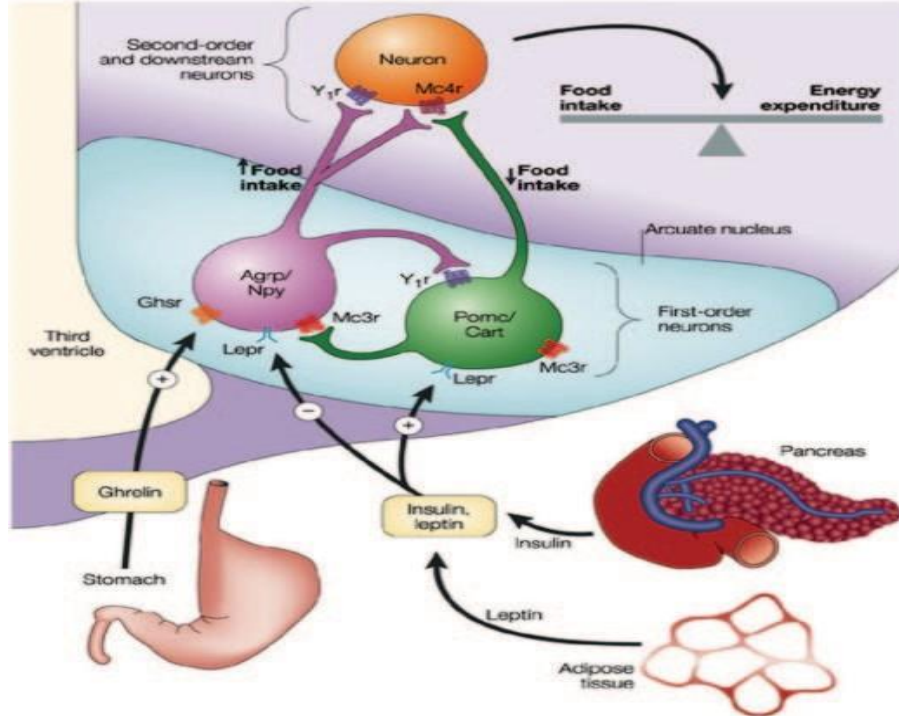
Vücuttaki başlıca rolü beyin üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Ayrıca cinsel gelişim, üreme, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, GİS fonksiyonlarının düzenlenmesinde de rol oynar (Pelleymounter, 1995). Leptin; metabolik 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 nöropeptitlerini artırır (Lewis, 1993). Açlık durumunda leptin seviyesi hızla düşerek besin alımı artırılır. Leptin ya da 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 (Wellman, 2000).

2.4.3.7 Proopiomelanokortin (POMC)

POMC enerji dengesinin esas düzenleyicisi olan α MSH'nin öncüsüdür. Melanokortinin anoreksijenik etkisini beyinde ve özellikle MC3R, MC4R denilen iki reseptörle gösterir. Bu reseptörler hipotalamusta PVN, VMH ve ARC'de yoğun olarak bulunur (Girardet & Butler, 2015, Haliloglu & Bereket, 2015).



Şekil 2: Leptin ve insülin, reseptörleri aracılığı ile POMC üreten nöronları doğrudan uyarır. Bu öncü protein, Mc4r ve Mc3r sinyalleri aracılığı ile gıda alımı ve enerji harcaması üzerinde katabolik etkiler sergilemek üzere bölünerek a-MSH'yi oluşturur. Leptin ve insülin

baskılanırken, ghrelin, anabolik nöropeptit NPY ve Agrp'yi üreten komşu nöronların aktivitesini uyarır. (Foster-Schubert and Cummings, 2006).

2.4.3.8 Kolesistokinin (CCK)

CCK, 33 aminoasitten oluşan, sindirim sistemi-beyin peptitleri ailesine dâhil olan bir peptittir. İlk olarak sindirim sisteminde keşfedilmiştir (Ivy & Janecek, 1959). Öğrenme ve hafıza, anksiyogenez, (sıkıntı), nosisepsiyon (ağrı duyumu), doygunluğun oluşması, gastrik boşalmanın inhibisyonu, safra kesesinin kontraksiyonu gibi önemli fonksiyonları vardır (Chandra, 2007). CCK'nın CCK-1, CCK-2 olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. CCK-1 reseptörleri başlıca gastrointestinal kanalda, myenterik pleksus ve vagal afferentlerde bulunur ve gıda alımı üzerinde doğrudan etkisi vardır. Yiyeceklerin ince barsağa geçmesiyle CCK kana salınır, CCK-1 reseptörlerine bağlanarak midede yerleşik fundusu gevşetir, gastrik boşalmayı ise inhibe eder. CCK-2 reseptörleri ise ağırlıklı olarak beyinde eksprese edilir ve doygunluğun oluşmasında rol oynar (Chandra, 2007). Ayrıca endojen CCK besin alımında yemek miktarını azaltır (Sullivan ve ark. 2007).

2.4.3.9 İnsülin

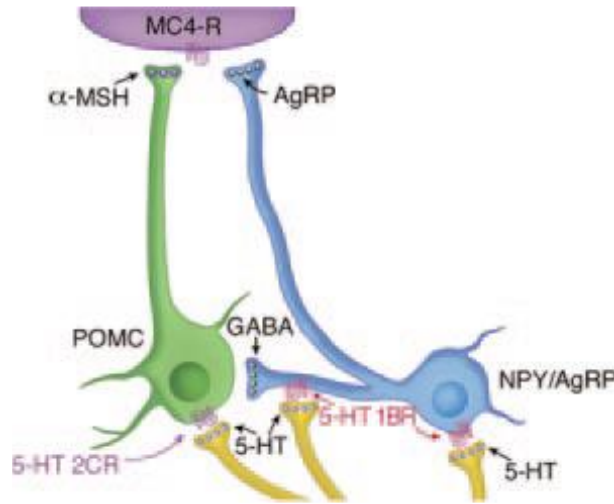
Beynin birçok bölgesinde insülin reseptörleri olmakla birlikte, bu hormonun iştah baskılayıcı etkisinin arkuat nukleustaki reseptörler yolu ile olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Baskin ve ark. 1988, Lustig 2001). Özel bir transport sistemiyle insülinin kan-beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir (Baskin ve ark. 1988). Arkuat nukleus yakınlarına yapılan insülin infüzyonlarının iştah stimüle edici NPY yapımını inhibe ettiği, ayrıca arkuat nukleustaki insülin reseptörlerinin bloke edilmesi ile farelerin hızla yemek yemeyi artırdığı gösterilmiştir. Beynin normal insülin duyarlılığı olduğu sürece, insülin daha az yemeyi ve kilo kaybedilmesini sağlamaktadır.

Enerji dengesinde primer düzenleyici hormon olarak anabolik etki ile kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini, enerji substratlarının depolanmasını ve protein sentezini sağlar. İnsülin'in iştah mekanizması üzerine olan etkisi leptine benzer. İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direncinin gelişmesi sonucunda bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir (Schwartz ve ark. 1992).

2.4.4 Besin Alımı ile İlişkili Mediatörler

2.4.4.1 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 5HT1a, 5HT1b, 5HT2c, 5HT2a, 5HT3 reseptörlerinin bu mekanizmada görev aldıklarına dair veriler artmaya başlamıştır. Normalde 5HT1b otoreseptör olma özelliği nedeni ile uyarıldığında serotonin salınımını azaltıcı etki gösterir. 5HT1a reseptörleri de, GABA aracılı nöronlar nedeni ile 5HT2a reseptör antagonizması ile benzer işlev görmektedir (Stahl, 2015). Hipotalamusun arkuat çekirdeğinde, yeme mekanizmalarının kontrol edildiği nöronların üzerinde de serotonerjik reseptörlerin bulunduğu gösterilmiştir. POMC nöronları üzerinde 5HT2c reseptörü bulunurken, NPY ve AgRP nöronlarının hem hücre gövdesi üzerinde hem de NPY, AgRP nöronları ile POMC nöronlarının aralarında bulunan GABA'erjik ara nöronların aksonları üzerinde 5HT1b reseptörü bulunmaktadır (Karen, 2006). 5HT2c reseptörünün aktive edici, 5HT1b reseptörünün otoreseptör olma özelliği nedeni ile inhibe edici etkisinin olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, serotonin 5HT2c reseptörü üzerinden POMC salınımını artırırken, 5HT1b 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, Reynolds, 2010).



Şekil 3: ARC nöronları ve reseptörleri (Foster-Schubert and Cummings, 2006)

Serotonerjik sistem ve reseptörlerinin yeme mekanizması ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Serotoninin, gıda alımını ve vücut ağırlığını etkilemek için leptin

ve nöropeptitlerle etkileşip etkileşmediğini araştırmak için yapılan bir çalışmada; 5HT1b ve 5HT2c reseptörlerinin bloke edilmesinin leptin ile indüklenen anorektik ve vücut ağırlığı azaltıcı etkilerinin tamamen ortadan kaldırıldığı saptanmıştır (Wierucka- Rybak, 2016). 5HT1b reseptörleri ile ilgili yapılan diğer birçok çalışmada da benzer şekilde 5HT1b reseptörünün uyarılması ile besin alımını azaltarak tokluk kontrolüne katkıda bulunduğu gösterilmiştir (De Vry, 2000, Reynolds, 2010). Başka bir çalışmada 5HT2c reseptör antagonistlerinin ve 5HT1a reseptör agonistlerinin besin alımını artırdığı gösterilmiştir (Clifton, 2000, Reynolds, 2010).

2.4.4.2 Histamin (H)

Histamin reseptörleri, ventromedial hipotalamusta bulunan H1 reseptörleri aracılığı ile besin alımını inhibe edici aktivite göstermektedir (Sakata, 1997). Antidepresanlara bağlı kilo alımı nedenlerinden birinin H1 reseptör blokajı olduğu bilinmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada intraserebral uygulanan H1 reseptör agonistinin besin alımını azalttığını göstermiştir (Sakata, 1997, Han, 2008). Sitalopram, TSA'lerden daha az olmak üzere SSRI'lar içerisinde en belirgin H1 blokajı yapan ajan olup karbonhidrat aşırma ile ilişkili bulunmuştur (Bouwer & Harvey, 1996). Essitalopramın H1 affinitesi ise sitaloprama göre 6 kat daha düşüktür (Francisco ve ark. 2004). Düşük H1 affinitesinin essitaloprama bağlı kilo alımını ne derecede etkilediği net değildir.

2.4.4.3 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 ilişkidir (Meguid ve ark. 2000) LHA'ya doza bağlı dopamin uygulanması ile sıçanlarda besin alımının arttığı gözlenmiştir (Takemasa, 1991). LHA'dan mikrodiyaliz 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). Antidepresanlar içerisinde sertralin, venlafaksin, duloksetin, bupropion gibi ajanların

dopamini geri alım blokajı ile arttırdıkları bilinmektedir. Ancak dopamin artışının bu ilaçlara bağlı kilo alımı ile ilişkisi henüz açıklanmamıştır.

2.4.4.4 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'nin beyin farklı bölgelerine uygulanması ve bağlandığı reseptör tipine göre besin alımını artırma yada azaltma etkisi gösterebilmekle beraber genel olarak NA'nin 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).

2.5 Antidepresanların Kilo Alımı Üzerine Etkileri

Trisiklik antidepresanlar önemli ölçüde kilo alımına yol açmaktadırlar. Presinaptik terminalde noradrenalin, dopamin ve serotonin geri alımı ile ve kolinerjik, muskarinik, alfa adrenerjik ve histaminerjik etkileşimler bu ilaçların kilo aldırıcı etkilerinden sorumludur. Trisikliklerin antikolinerjik aktivitesi kilo alımına neden olan temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Örneğin antikolinerjik aktivitenin neden olduğu ağız kuruluğu ile yüksek kalorili içeceklerin tüketilme sıklığını artmaktadır. TSA'ların kilo aldırıcı etkileri değişkenlik göstermektedir (Cantu & Korek 1988). OKB hastalarında kullanılan fluoksetin, sertralin, venlafaksin, fluvoksamin ve klomipramin karşılaştırıldığında en fazla kilo alımı klomipramin kullanan hastalarda, en az kilo alımı ise sertralin ve fluoksetin kullanan hastalarda görülmüştür (Albert ve ark. 2002). Mirtazapin ise TSA'lardan daha az SSRI'lardan ise daha fazla kilo aldırılmaktadır. Fluoksetin, paroksetin, mirtazapin ve sertralin ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada kilo alımının mirtazapin ile en fazla olduğu gözlenmiştir. (Fava, 2000, Benkert ve ark. 2000). Bupropion kullanımı ile daha ziyade kilo kaybı gözlenmiştir (Fava, 2000).

2.5.1 SSRI'ların kilo alımı ile ilişkisi

SSRI'ların kilo alımı üzerine etkileri henüz tam olarak açıklanmamıştır. SSRI'ların TSA'ların aksine kilo alımından ziyade kilo kaybına neden oldukları ileri sürülmektedir.

Serotonin miktarını arttırdıkları için karbonhidrat alımını azaltmaları olasıdır (Delgado ve ark. 1990). SSRI kullanan hastalarda başlangıçta iştahta azalma ve minimal kilo kaybı gözlenir, ancak 1 yılın sonunda genellikle kilo alımı gözlenmektedir (Sussman ve ark. 2001).

Fluoksetin;

Fluoksetinin, ruhsal hastalığı olmayan ve obezite nedeniyle tedavi alan bireylerde vücut ağırlığını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır ve obezite tedavisinde kullanılmaktadır (Goldstein ve ark. 1994, Wadden & Foster, 2000). Fluoksetin kullanırken sigara bırakan hastalarda rebound kilo alımı daha düşük bulunmuştur (Borrelli ve ark. 1999, Spring ve ark. 1995). Gebelik ve laktasyon süresince fluoksetin kullanan kadınların ilk 6 ayda çocuklarında doğum ağırlıklarının düştüğü gözlenmiştir (Chambers ve ark. 1999). Fluoksetin kullanımına bağlı kilo kaybının ilk aylarda ve hafif düzeyde olduğu daha sonrasında hafif düzeyde kilo alımının gözlendiği bildirilmektedir (Serretti & Mandelli, 2010). Başka bir çalışmada da fluoksetin alan hastalarda anlamlı ölçüde kilo artışının olmadığı belirtilmektedir (Uguz ve ark. 2015).

Sertralin;

Sertralinin kilo alımı ilişkisi ile ilgili mevcut veriler sertralinin kilo alımına az düzeyde yol açtığı veya kilo aldırmadığı şeklindedir. Yaşlı hastalarda fluoksetin ve sertralinin antidepresan etkisini karşılaştıran bir çalışmada fluoksetinin sertralinden daha fazla kilo kaybına sebep olduğu gözlenmiştir (Finkel ve ark. 1999). Başka bir çalışmada 6-36 ay boyunca sertralin alan hastaların %20'sinde tedavi öncesine göre 7% veya daha fazla kilo artışı olduğu bulunmuştur (Uguz F ve ark. 2015). Sofer ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise 2 yıl sertralin kullanan hastalarda ortalama 4.8 kg artış olduğu saptanmıştır (Sofer ve ark. 2016).

Paroksetin;

Paroksetinin kilo aldırıcı etkisi diğer SSRI'lara göre daha fazladır (Marks ve ark. 2008). Paroksetin, sertralin ve fluoksetinin karşılaştırıldığı çalışmada paroksetin kullanan hastalarda tedavinin başlangıcına göre % 3.6'lık bir kilo artışı gözlenmiştir. Ancak sertralin (+%1) ya da fluoksetin (-%0,2) ile anlamlı bir kilo değişikliği gözlenmemiştir (Fava, 2000). Dahası paroxetine alan hastaların 25.5%inde (Rosko ve ark. 2011) ve 55%inde (Uguz ve ark. 2015) tedavi öncesine göre 7% veya daha fazla kilo artışı olduğunu bildiren çalışmalar

da vardır.

Sitalopram;

Sitalopramın vücut ağırlığı üzerine anlamlı bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (Maglione ve ark. 2005). Plasebo kontrollü kısa dönemli 1000'den fazla hasta içeren bir çalışmada plasebo grubu ortalama 2 kg alırken sitalopram grubunun ortalama 5 kg kaybettiği bulunmuştur. 6 aylık sitalopram tedavisinden sonra en fazla 1 kg, bir yılda ise en fazla 1.5 kg aldıkları tespit edilmiştir (Bouwer & Harvey, 1996). Uguz F ve ark. yaptıkları bir çalışmada sitalopram alan hastaların 31.6%'sında tedavi öncesine göre 7% veya kilo artışının olduğu, 10% veya daha fazla kilo artışı olan hastaların oranı ise 10.5% olarak bulunmuştur (Uguz F ve ark. 2014).

Fluvoksamin;

Fluvoksamin ile yapılan iki çalışmada kilo üzerinde herhangi bir değişiklik yapmadığı görülmüştür (Sussman ve ark. 2001, Fava, 2000). Klozapinle birlikte kullandığında klozapinin kilo aldırıcı etkisini azalttığı bulunmuştur (Lu ve ark. 2004). Bununla birlikte fluvoksaminin anlamlı ölçüde kilo aldırıcı etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. 12 aylık bir takip çalışmasında fluvoksamin alan hastaların ortalama 6.3 kg aldığı saptanmıştır (Dannon ve ark. 2007).

Essitalopram;

Essitalopram seçici serotonin geri alım inhibitörleri içerisinde en selektif olan ajandır. Tıkınırcasına yeme bozukluğunda essitalopramın kiloyu ve tıkinma ataklarını azalttığı bulunmuştur (Guerdjikova ve ark. 2008). Major depresif bozukluğu olan yaşlı hastalarda ise uzun dönemde kilo artışı yapmıştır (Kasper ve ark. 2006). Yine major depresif bozukluğu olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise essitalopram kullanan hastalarda BMİ'de ortalama 0.12, vücut ağırlığında ise ortalama 0.34 kg artış olduğu saptanmıştır (Uher ve ark. 2011). Yeni nesil antidepressanların kilo alımı ilişkilerinin araştırıldığı bir çalışmada essitalopram alan hastaların 55%inde tedavi öncesi vücut ağırlığına göre 7% veya daha fazla kilo artışı olduğu bulunmuştur (Uguz ve ark. 2014). 10 yıllık bir takip çalışmasında essitaloprama bağlı 5%ten fazla kilo alımı insidans hızının %1.23 olduğu saptanmıştır (Gafoor, Booth, & Gulliford, 2018).

2.6 Antidepressanların lipit profili üzerine etkisi

Depresif semptomlar ve lipit profilindeki deęişiklikler ile ilgili yapılan çalıřmalarda çeliřkili sonuçlar bulunmuřtur. Bazı çalıřmalarda depresif semptomların dūřuk HDL dūzeyleri (Lehto SM ve ark. 2008, Maes ve ark. 1997) ve yūysek trigliserit dūzeyleri (Golden SH ve ark. 2004) ile iliřkisi gōsterilmiřtir. Raeder ve arkadaşlarının yaptıęı kesitsel bir çalıřmada SSRI kullanımını ile artmıř total kolesterol, dūřuk HDL, yūysek trigliserit ve artmıř diyabet riski anlamlı olarak iliřkili bulunmuřtur (Raeder ve ark. 2006).

Bir çalıřmada da majōr depresyon hastalarında 4 haftalık SSRI tedavisi sonrası serum total kolesterol dūzeyinde anlamlı bir artıř gōsterilmiřtir (Gabriel A, 2007). Yosmaoęlu ve arkadaşların yaptıęı çalıřmada, total kolesterol dūzeyinde artıř bulunmuřtur (Yosmaoęlu ve ark. 2013). Major depresyon hastalarında kontrollere gōre HDL dūzeyinin anlamlı olarak dūřuk olduęu ve klinik olarak tedaviyle iyileřen major depresyon hastalarında tedavi sonrası serum total kolesterol dūzeylerinde anlamlı bir artıř olduęu gōsterilmiřtir (Maes ve ark. 1997, Sarchiapone M ve ark. 2000).

Bazı çalıřmalarda da antidepresan tedavi ile HDL, kolesterol ve trigliserit dūzeyi arasında iliřki bulunamamıřtır (Ma Y, 2013). Doksaniki depresif yatan hastada yapılan bir çalıřmada tedavinin 1. ve 4. haftasında serum kolesterol dūzeylerine bakılmıř, bu çalıřmada kolesterol dūzeyinde ve kolesterol dūzeyi ile iyileřme arasında bir korelasyon gōsterilememiřtir (Deisenhammer ve ark. 2004).

Bařka bir çalıřmada da hastanede yatan 65 yetiřkin majōr depresyon tanılı hasta ile 33 kontrol arasında yapılmıřtır. Hastalara rastgele venlafaksin ve mirtazapin tedavisi verilip, tedavi öncesi ve tedaviden 4 hafta sonra serum kolesterol bileřenlerine bakılmıřtır. Tedavi öncesi hastalarda total kolesterol kontrollere gōre anlamlı olarak daha dūřuk bulunmuřtur. Yine tedavi öncesi dūřuk yoęunluklu lipoprotein (LDL) ve HDL deęerleri de kontrollere gōre anlamlı ölçūde daha dūřuk bulunmuřtur. Bu çalıřmada tedavi ile total kolesterol dūzeyinde bir deęiřiklik olmamıřtır (Hummel ve ark. 2011). Yine 71809 postmenopozal kadınla yapılan çalıřmada multivariate analizlerde ne antidepresan kullanımını ne de depresif semptomların trigliserit ve HDL ile iliřkisi gōsterilememiřtir (Ma Y, 2013).

2.7 Antidepresanların glukoz ve insulin metabolizması üzerine etkileri

Depresyon hastalarında sıklıkla gōzlenen HPA aksında bozulma ve neden olduğu hiperkortizoleminin insūlin rezistansı gelişimine yol açtığı, bunun da artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu, yaşam tarzı değişikliklerinin de bu riski arttırdığı belirtilmektedir (Sv

ve ark. 2016). Antidepresanlar da, reseptör düzeyindeki farklılıkları nedeni ile glukoz ve insulin metabolizması üzerine farklı etkiler göstermektedir. SSRI'ların seçici geri alımı özellikleri neticesinde, sinaptik aralıkta artan serotoninin, pankreas 5HT duyarlı β hücrelerinden insulin salınımını artırarak hiperglisemiye inhibe ettiği, TSA'ların muskarinik affiniteleri ile pankreas β hücrelerinde insulin salınımını inhibe ederek, adrenerjik ajanların ise yol açtığı ağız kuruluğu nedeni ile yüksek kalorili içeceklerin alımını artırarak glisemik kontrolün bozulmasına yol açabilmektedirler (Deuschle 2013, Hennings 2012).

Antidepresanların artmış açlık kan glukozu ve insulin direnci ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır. SSRI ve TSA sınıfı antidepresanların anlamlı düzeyde artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Brown ve ark. 2008, Andersohn F. 2009). Yine bir çalışmada SSRI'lar dahil tüm antidepresanların artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Rubin ve ark. 2008). Başka bir sistematik gözden geçirme çalışmasında SSRI'ların diyabet hastalarında glisemik kontrolü kötüleştirdiği belirtilmektedir (Barnard ve ark. 2013).

MAOI, TSA vs SSRI sınıfı antidepresanların kullanıldığı 9 yıllık bir prospektif kohort çalışmasında, antidepresan kullananlar ile kullanmayanlar arasında ve antidepresan sınıfları arasında HbA1c, açlık kan glukozu ve insulin duyarlılığında anlamlı bir değişiklik saptanmadığı belirtilmektedir (Nabi ve ark. 2015). Fluoksetin ve paroksetin ile tedavi edilen diyabet hastalarının AKŞ ve insülin düzeylerinde ihtiyaç duydukları insulin dozlarında anlamlı ölçüde azalma olduğu bildirilmiştir (Knol MJ ve ark. 2008).

Başka bir çalışmada essitalopram kullanan tip 2 diyabet tanılı hastalarda açlık kan glukozunda 6. ve 12. haftalarda yapılan ölçümlerde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (Kumar ve ark. 2015). SSRI grubu ilaçların metabolik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada essitalopram alan grupta AKŞ değerlerinde anlamlı olmayan hafif bir yükselme saptanmıştır (Beyazyüz ve ark. 2013). Essitalopram ile agomelatinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, essitalopram grubunda 6 hafta sonunda AKŞ ve HbA1c düzeylerinde anlamlı ölçüde düşme olduğu bildirilmiştir (Arain ve ark. 2017). 2013 yılında yapılan bir çalışmada, TSA kullanan diyabet hastalarında glisemik kontrolün bozulduğu, SSRI kullanan hastalarda ise diyabet gelişme riskinin azaldığı belirtilmiştir (Deuschle, 2013).

3 AMAÇ

Günümüzde birçok ruhsal hastalığın tedavisi antidepresan ilaçlar ile sağlanmaktadır. Sıklıkla kullanılan antidepresanların kilo aldırıcı etkisi hem klinisyen hem de hasta için tedaviyi sürdürme konusunda önemli bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalar kilo almaya başlayınca tedaviyi kendi istekleri ile yarıda kesebilmekte veya obeziteye bağlı ortaya çıkan sağlık sorunları klinisyeni tedaviyi sonlandırmak zorunda bırakabilmektedir. Obezite ve obeziteye bağlı gelişen metabolik sorunlar hastada ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak önem ve tedavinin devamlılığı konusunda ciddi bir engel teşkil etmektedir. Maalesef ruhsal bozukluklar, yeterli süre tedavi edilmediğinde veya ilaç kullanımı erken kesildiğinde kısa bir süre sonrasında nüksedebilmektedir. 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 antidepresanlara bağlı metabolik sendromun gelişmesinde alta yatan en önemli etkenlerden birinin kilo alımı olduğunu görüyoruz (Chokka, Tancer, & Yeragani, 2006). Dolayısı ile kilo alımı mekanizmasının yeteri kadar anlaşılmasının; gerek kilo alımı gerekse metabolik sorunlarla başa çıkma konusunda yol gösterici olacağı kanaatindeyiz. Bu çalışmayı tasarlamakta amacımız; antidepresanların kilo alımı mekanizmasının aydınlatılmasına katkıda bulunarak, bu sorun ile başa çıkma konusunda yeni stratejiler geliştirilmesine de katkı sağlamaktır.

4 GEREÇ - YÖNTEM:

Bu çalışma; Mart 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri kliniğinde, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 01.11.2017 tarih, 2017/151 sayılı kararı (Ek-1) ile onayı, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 07.03.2018 tarih ve 93189304-514.05.01-E.44587 sayılı kararı ile onayı, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün 181518022 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 Mart 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri kliniğine ayaktan ya da yatarak başvuran, essitalopram tedavisine karar verilmiş hastalardan çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 50 hasta dahil edilmiştir. 20 hasta, takiplere düzenli olarak devam etmemesi nedeni ile çalışma dışı bırakılmış, çalışma 30 hasta ile tamamlanmıştır. Essitalopram 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

Son 3 ay içerisinde essitalopram kullanmış veya halen kullanıyor olanlar, metabolik sendroma neden olma olasılığı bulunan başka ek ilaç kullanan hastalar, değerlendirilecek değişkenleri etkileyebilecek diabetes mellitus, 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.

Kalça çevresi: Ayakta, kalçanın en geniş yerinden, mezura ile ölçüm yapılmıştır.

Bel/kalça oranı: Bel çevresinin (m), kalça çevresine (m) bölünmesiyle hesaplanarak olgu formuna kaydı yapılmıştır.

4.4 Biyokimyasal Parametreler, Kanların Toplanması:

Hastayı takip eden klinisyenin essitalopram tedavisine başlamadan önce rutin olarak bakmakta olduğu biyokimyasal parametrelerden AKŞ, AST, ALT, LDL, HDL, Total kolesterol, trigliserit 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 nöropeptitlerden 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 essitalopram tedavisine başlamışlar (Hastalara başlanan essitalopram dozu ortalama 5-20 mg/gün arasında değişmekteydi), takipleri klinisyenleri tarafından sürdürülmüştür.

Tedavinin 12. haftasındaki kontrollerinde hastalara başlangıçta yapılan ölçümler aynı şekilde tekrar edilerek olgu formuna kaydedilmiştir (boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, BKİ). Her iki kontrolde; biyokimyasal parametrelerden AKŞ, AST, ALT, LDL, HDL, total kolesterol, insülin değerleri çalışmada değerlendirilmek üzere aynı forma ilk ve kontrol değerleri olarak kaydedilmiştir.

Kontrolde; santral nöropeptitlerden 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 EIAab marka (E0083h), NPY düzeyi EIAab marka (E0879h), CCK düzeyi EIAab marka (E0802h), POMC düzeyi Cloud Clone marka (CEB311Hu) 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 3 grupta 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 essitalopram tedavisine karar verilmiş, dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalardan; bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 50 hasta dahil edilmiştir. Takiplerde 20 hasta kontrollere düzenli olarak devam etmediğinden çalışma 30 hasta ile tamamlanmıştır.

Katılımcıların %60'ı kadın (n=18), %40'ı erkekti (n=12). Katılımcıların yaşları 19-50 yaş arasında değişirken, yaş ortalaması 31.80 idi.

Katılımcıların hiçbiri tedavi öncesinde psikotrop tedavi almamaktaydı. Hastalardan 12'sine depresyon, 16'sına kaygı bozukluğu ve 2'sine de panik bozukluk tanıları ile essitalopram tedavisi başlandı (5-20mg) ve takiplerine essitalopram monoterapisi ile devam edildi. Hipotiroidi tanısı ile tiroit preparatı kullanan 3 hasta ile hipertansiyon tanısı ile bisoprolol kullanan 1 hastanın bu tedavilerine devam edildi.

Hasta sayısı	Tedavi başlangıcı	Kontrol muayene
26	-	Essitalopram
3	Levotiron	Essitalopram+Levotiron
1	Bisoprolol	Essitalopram+Bisoprolol

Tablo 3: Katılımcıların kullandıkları ilaçlar

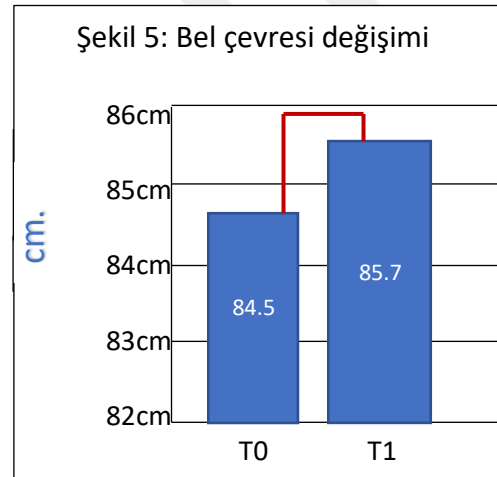
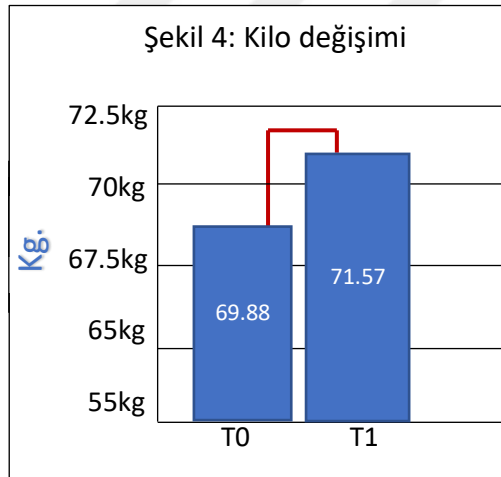
Katılımcıların başlangıç kilo değerleri minimum 46.5 kg, maksimum 107 kg iken, ortalama başlangıç kilosu 69.88 ± 13.1 kg olarak saptandı. Başlangıç bel çevresi ölçümü minimum 64cm, maksimum 108 cm iken, ortalama başlangıç bel çevresi 84.56 ± 12.1 cm olarak saptandı. Başlangıç kalça çevresi ölçümü minimum 84cm, maksimum 115 cm iken ortalama başlangıç kalça çevresi 100.65 ± 7.8 cm olarak hesaplandı. Bel/kalça oranında ise minimum %71, maksimum %97 olarak ölçüldü.

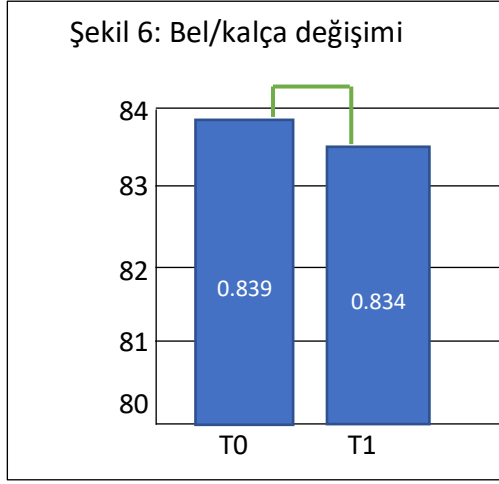
Hastaların 12 hafta sonundaki kilo değişimlerine bakıldığında; başlangıca göre anlamlı kilo artışı olduğu gözlemlendi. Hastaların tedavi öncesi ölçülen ortalama kilo değeri 69.88 ± 13.7 kg iken, tedavisi sonrası 71.57 ± 13.7 kg'a yükseldiği saptandı. Ortalama kilo artışı erkeklerde 1.2 kg (n=12) iken, kadınlarda 2.0 kg olarak gerçekleşti. Sonuçlar değerlendirildiğinde hastaların vücut ağırlığında ortalama %2.41 ve 1.69 kg artış olduğu

saptandı. Beden kitlesindeki bu artışın her iki cinsiyet grubunda da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$).

Benzer şekilde hastaların hem bel hem kalça çevresi ölçümlerinde artış gözlemlendi. Başlangıçtaki ortalama bel çevresi ölçümü 84.52 ± 12.1 iken tedavi sonrası 85.73 ± 12.4 cm'ye yükseldiği görüldü. Tüm hastalarda ortalama 1.2 cm artış şeklinde gözlenen bel çevresi değişimi, erkeklerde 0.8cm ve kadınlarda 1.5cm artış şeklinde olduğu saptandı. Her iki cinsiyetteki bel çevresi artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

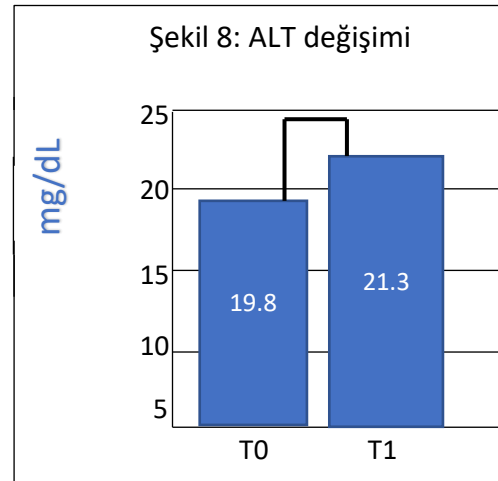
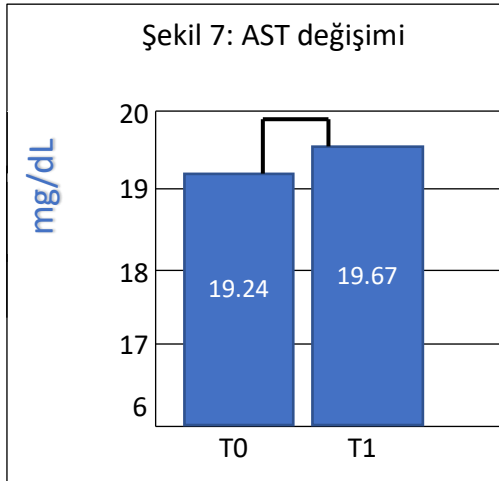
Kalça çevresi ölçümünün ise başlangıçta ortalama 100.65 ± 7.8 cm iken, tedavi sonrası 102.41 ± 8.8 'e yükseldiği gözlemlendi. Bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bel/kalça oranı ise tedavi öncesinde $\%83.8\pm 8$ iken, tedavi sonrasında $\%83.4\pm 8$ 'e gerilediği gözlemlendi. Bel/kalça oranındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.03$). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; kadınlardaki ortalama bel/kalça oranı tedavi öncesi 0.797 ± 0.17 , tedavi sonrası 0.793 ± 0.16 olarak hesaplandı ve istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$). Erkeklerde ise istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (tedavi öncesi 0.901 ± 0.16 , tedavi sonrası 0.895 ± 0.17 , $p<0.05$).





Şekil 4,5,6: Kırmızı çizgi ile ifade edilen değişim $p < 0.01$ 'i, yeşil çizgi ile ifade edilen değişim $p < 0.03$ 'ü ifade etmektedir.

Hastaların 12 hafta sonundaki karaciğer enzimlerine bakıldığında; AST değerinin, tedavi öncesi ortalama 19.24 ± 5.2 U/L iken, tedavi sonrası 19.67 ± 5.5 U/L'ye yükseldiği saptandı. Bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). ALT değerinde de benzer şekilde hafif düzeyde yükselme olduğu gözlemlendi. Başlangıç ortalama ALT değeri 19.8 ± 11.1 U/L iken, tedavi sonrası 21.3 ± 12.4 U/L'ye yükseldiği saptandı. ALT değerindeki bu artışın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. ($p > 0.05$).

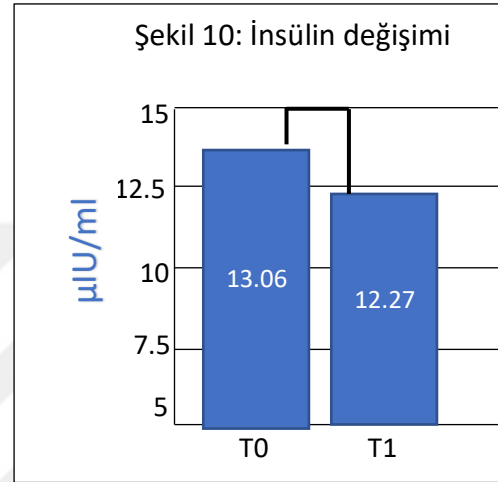
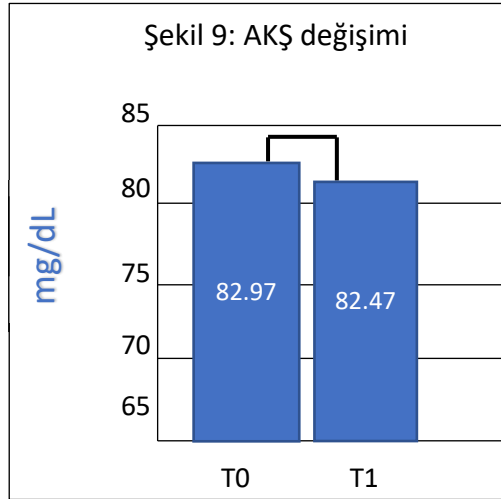


Şekil 7,8: Siyah çizgi ile ifade edilen değışim $p > 0.05$ 'i ifade etmektedir.

AKŞ değerlerindeki değışim incelendiğinde; kan şekeri düzeyinin tedavi öncesi ortalama 82.97 ± 13.6 mg/dL olduğu, tedavi sonrası ise ortalama 82.2 ± 16.5 mg/dL'ye düştüğü gözlemlendi. AKŞ'deki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptandı.

($p>0.05$).

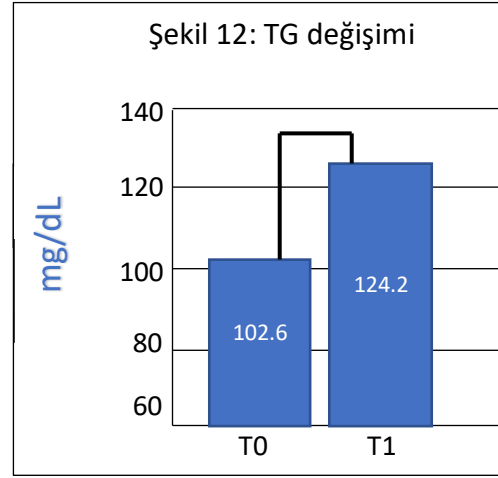
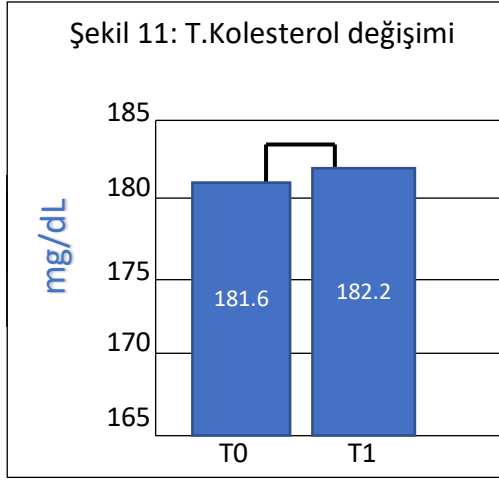
İnsülin düzeyleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ortalama insülin düzeyinin $13.06\pm 11.9\mu\text{I/ml}$ olduğu gözlemlendi. Tedavi sonrasında ise insülin düzeyinin $12.27\pm 12.9\mu\text{I/ml}$ 'ye gerilediği gözlemlendi. İnsülin düzeyinde gözlenen bu azalma kadın ve erkek gruplarında benzer oranda olup istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$).



Şekil 9, 10: Siyah çizginin üstündeki alan $p>0.05$ 'i ifade etmektedir.

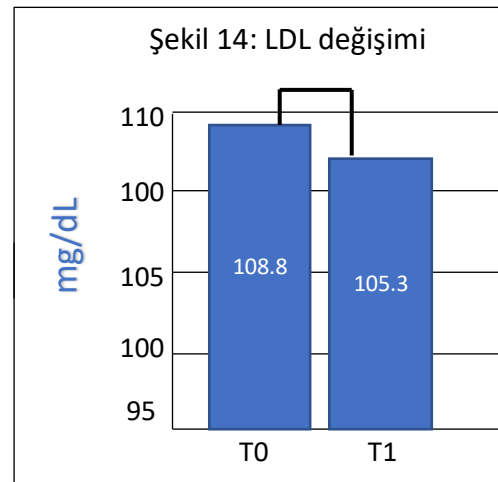
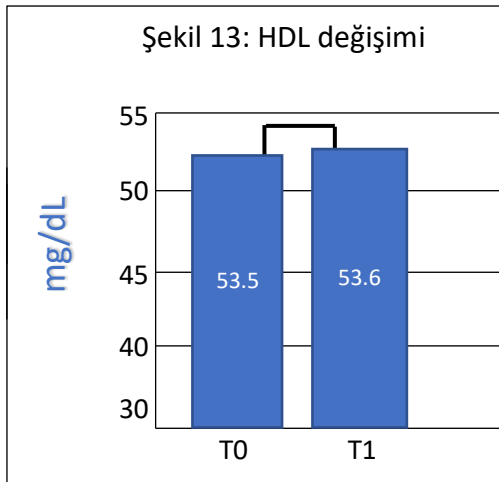
Hastaların lipid profilleri incelendiğinde trigliserit düzeylerinin tedavi öncesine göre yükseldiği, HDL, LDL, ve total kolesterol değerlerinde belirgin bir değişikliğin olmadığı gözlemlendi. Tedavi öncesi ortalama trigliserit düzeyi $102.5\pm 62\text{mg/dL}$ iken tedavi sonrası $124.2\pm 120\text{mg/dL}$ 'ye yükseldiği saptandı. Trigliserit düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p>0.05$).

Ortalama total kolesterol düzeyi tedavi öncesi $181.6\pm 31.5\text{mg/dL}$ iken, tedavi sonrası $182.2\pm 38.5\text{mg/dL}$ olarak ölçüldü. Total kolesteroldeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde trigliseritte olduğu gibi kolesterol değerlerinde de erkeklerde anlamlı olmayan düzeyde yükselme ve kadınlarda ise anlamlı olmayan hafif bir düşme olduğu saptandı.



Şekil 11, 12: Siyah çizgi ile ifade edilen değişim $p > 0.05$ 'i ifade etmektedir.

HDL ve LDL ortalama değerleri sırası ile 53.53 ± 15.4 mg/dL ve 108.8 ± 24.1 iken, tedavi sonrası sırası ile 53.58 ± 16.3 mg/dL ve 105.3 ± 31.9 mg/dL olduğu saptandı. HDL ve LDL düzeylerindeki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme, LDL düzeylerinde yükselme, kadınlarda ise tam tersi şekilde HDL düzeyinde anlamlı olmayan yükselme, LDL düzeyinde ise düşme olduğu gözlemlendi.

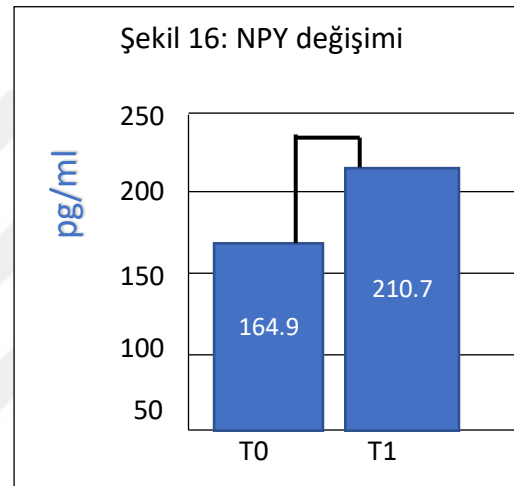
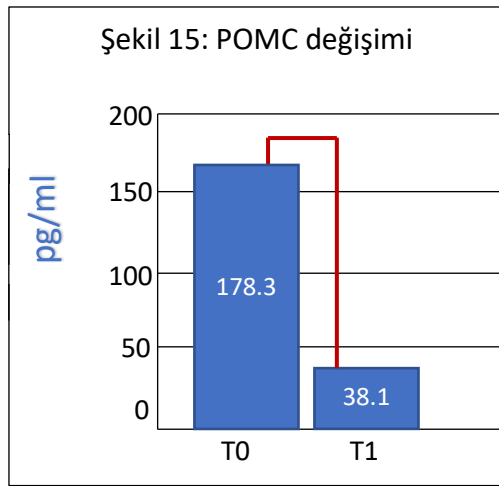


Şekil 13, 14: Siyah çizgi ile ifade edilen değişim $p > 0.05$ 'i ifade etmektedir.

Santral Nöropeptitlerden POMC'nin tedavi ile değişimi incelendiğinde; tedavi öncesinde ortalama 179.3 ± 184 pg/ml iken, tedavi sonrasında 38.1 ± 4.6 mg/ml olarak saptandı. POMC düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Cinsiyet

dağılımı incelendiğinde ise POMC değerlerindeki düşmenin her erkeklerde hem de kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.01$).

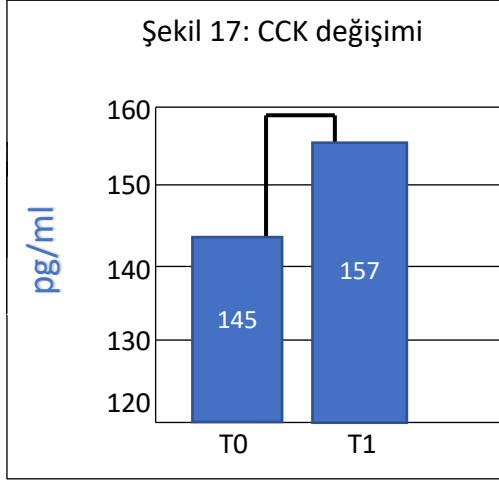
Diğer bir santral nöropeptit olan NPY incelendiğinde; tedavi öncesi ortalama değerleri 164.9 ± 209 pg/ml iken, tedavi sonrası 210.750 ± 334 pg/ml. NPY düzeylerinde gözlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede erkeklerde ortalama NPY düzeylerinde hafif düzeyde azalma, kadınlarda ise hafif bir yükselme olduğu ve bu değişimlerin de istatistiksel anlam taşımadığı saptandı ($p > 0.05$).



Şekil 15, 16: Kırmızı çizgi ile ifade edilen değişim $p < 0.01$ 'i, Siyah çizgi ile ifade edilen değişim $p > 0.05$ 'i ifade etmektedir.

Leptin ölçümü metodolojik olduğu düşünülen bir nedenle yapılamadı.

CCK ortalama düzeyleri tedavi öncesinde 145.3 ± 130 pg/ml iken, tedavi sonrası 157.4 ± 102 pg/ml'ye yükseldiği gözlemlendi. CCK düzeylerindeki bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0.05$). Cinsiyete göre değişimler ayrı ayrı incelendiğinde erkeklerde ortalama CCK düzeylerinde istatistiksel anlamı olmayan düzeyde yükselme, kadınlarda ise hafif bir azalma olduğu saptandı ($p > 0.05$).



Şekil 18: Siyah çizgi ile ifade edilen değişim $p > 0.05$ 'i ifade etmektedir.



6 TARTIŞMA

Antidepresanlar, birçok psikiyatrik ve psikiyatri dışı hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. Antidepresanlar, reseptör düzeyindeki farklılıkları nedeni ile farklı oranlarda kilo alımına sebep olabilmektedirler. Kilo alımı ile hastaların tedavi uyumu bozulabilmekte ve hassas bireylerde metabolik sendroma ve dolayısı ile kardiyovasküler sorunlara yol açabilmektedir (Morgan ve ark. 1998, Park ve ark. 2010).

Literatüre bakıldığında TSA ve MAOI'lerinin kilo alımına en çok yol açan antidepresan sınıfı oldukları, SSRI'ların da kilo aldırıcı etkilerinin olduğu anlaşılmaktadır (Mastronardi ve ark. 2010, Nihalani N. ve ark. 2012). SSRI'lara bağlı kilo alımının uzun dönemde ortaya çıktığı ve hastaların akut dönemde daha çok kilo kaybetmeye meyilli oldukları bildirilmektedir (Sussman ve ark. 2001). Essitalopramın SSRI grubuna en son katılan ilaç olması nedeniyle kilo aldırıcı etkisiyle ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. 2007'de yayımlanan bir çalışmada essitalopram alan hastaların 8 aylık tedavi sonunda ortalama 1.83 kg aldıkları bildirilmiştir (Pigott ve ark. 2007). 2015 tarihli başka bir çalışmada ise essitalopram kullanan hastaların %48.7'sinin 6-36 ayda başlangıç vücut ağırlığına göre %7 veya daha fazla kilo aldıkları belirtilmiştir (Uguz F ve ark. 2015). 2018 yılında yayımlanan bir kohort çalışmasında essitaloprama bağlı %5'ten fazla kilo alımı insidans hızının %1.23 olduğu saptanmıştır (Gafoor et al. 2018). Bizim çalışmamızda, Essitalopram tedavisine karar verilmiş hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasında kilo ölçümleri yapıldı. 12 haftanın sonunda hastaların ortalama 1.69 kg ve 2.41% oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kilo aldıkları gözlemlendi ($p < 0.01$). Çalışmamızdaki ortalama kilo değerlerinde gözlenen artış literatürdeki bazı çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, her iki grupta da anlamlı olmak üzere, erkeklerde ortalama 1.2 kg, kadınlarda ise ortalama 2kg artış olduğu gözlemlendi. Literatüre bakıldığında antipsikotikler, antidepresanlar ve duygudurum düzenleyicileri ile kadınlarda kilo artışının daha fazla olduğu bilgisine ulaşılmaktadır (Haack ve ark. 2009, Gates ve ark. 2016). Essitaloprama bağlı anlamlı düzeyde kilo alımının olduğunu bildiren çalışmalar gibi aksi yönde sonuç bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu alandaki bir çalışmada, essitalopram alan hastalarda 12 hafta sonunda ortalama kilo artışı 0.65 kg iken, placebo grubunda 0.50 olduğu ve essitalopramın anlamlı düzeyde kilo artışına yol açmadığı belirtilmektedir (Koen ve ark. 2009). Yine başka bir çalışmada, essitalopram kullanan hastalarda ilk 12 haftada ortalama 0.14 kilo veya 0.05 BKİ artış olduğu ve bu artışın

istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmektedir (Uher ve ark. 2011). Essitaloprama bağlı kilo alımı ile ilgili az sayıda çalışma olsa da bu çalışmaların çoğu uzun dönemde anlamlı düzeyde kilo artışına neden olduğu konusunda tutarlılık göstermektedir. Kısa dönem tedavide gözlenen farklı sonuçların, SSRI'ların kilo aldırıcı etkilerinin ilk haftalardan sonra ortaya çıkması, bu alanda yapılan çalışmaların az sayıda, küçük ölçekli ve genel popülasyonu temsil etme özelliğinin düşük olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim bizim çalışmamızda da %5 üzeri kilo artışı olan 4 hasta istatistiksel hesaplamaadan çıkarıldığında kalan 26 hastanın kilo artış oranının ortalama 1.2 kg'ye gerilediği ve bu değerlerin daha önce bildirilen oranlara yaklaştığı görülmektedir. Bu anlamda daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bel çevresi ölçümlerinin metabolik sendrom ile, biyoimpedan yöntemi ile ölçülen vücut yağ oranına göre daha yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (Shen ve ark. 2007). Bir çalışmada 8 haftalık antidepressan kullanımı sonrası essitalopram alan hastalarda anlamlı kilo artışı yok iken bel çevresi ölçümünde anlamlı ancak hafif bir artış olduğu saptanmış (Olguner Eker ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda ise anlamlı kilo artışı ile birlikte bel çevresi ölçümlerinde de 12 hafta sonunda anlamlı düzeyde artış olduğu, tedavinin başında ortalama 84.56 ± 12.1 cm iken, tedavi sonrası 85.85 ± 12.3 cm'ye yükseldiği gözlemlendi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı. Kadınlarda bel çevresi ölçümlerinin erkeklere göre daha fazla yükseldiği gözlemlendi.

Essitalopram kullanımının bel çevresi değişikliği ile ilişkisine dair yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle karşımıza çelişkili veriler çıkmaktadır. Bir çalışmada essitalopram kullanan hastalarda 12 hafta sonunda bel çevresi ölçülerinde azalma olduğu bildirilmiştir (Beyazyüz ve ark. 2013). Bu farklılıklar, bu alanda yapılacak daha geniş ölçekli çalışmaların önemini arttırmaktadır. 2016 tarihli başka bir çalışmada 12 haftalık essitalopram tedavisi sonrası hem erkeklerde hem de kadınlarda bel çevresi ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu, ancak anlamlı düzeydeki kilo artışının sadece kadın grubunda olduğu belirtilmektedir (Demirci ve ark. 2016). Daha önceki çalışmalarla kıyasladığında kadınlardaki bel çevresi artışının erkeklere göre daha fazla oluşu bizim çalışmamızdaki verilerle uyumaktadır. Bel çevresi ölçümlerinin bazı çalışmalarda farklılık göstermesinin; bizim çalışmamız da dahil şimdiye kadar bu alanda yapılan çalışmaların genellikle az sayıdaki hasta grubunda ve belli bir popülasyondan seçilmesi nedeni ile olası beslenme ve aktivite alışkanlıklarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği

düşünülmüştür.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer bir parameter bel-kalça oranıydı. Literature baktığımızda, psikotrop kullanımı ile ilgili çalışmalarda bel-kalça oranının neredeyse hiç kullanılmadığını görüyoruz. Ancak bel-kalça oranının metabolik sendrom ve diyabet gelişimi için bel çevresi ve BKİ ölçümlerine göre daha prediktif olduğu belirtilmektedir (Bener ve ark. 2013). Bel-kalça oranı ölçümlerinin yapıldığı antipsikotik kullanımı ile ilgili bir çalışmada, olanzapin ve risperidon kullanımına bağlı ortalama bel-kalça oranlarında artış olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda bel-kalça oranlarında anlamlı düzeyde azalma olduğu gözlemlendi. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede kadınlardaki bel-kalça oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalma ($0.797 \pm 0.17 - 0.793 \pm 0.16$), erkeklerde ise anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştı ($0.901 \pm 0.16 - 0.895 \pm 0.17$). Bu açıdan değerlendirecek olursak, essitalopram kullanımına bağlı kilo artışı ile metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığını söylemenin güç olacağı ancak riskin düşük olabileceği öngörüsünde bulunabiliriz. Ancak öngörümüzün doğruluğunun daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Açlık kan glukozu ile ilgili yaptığımız literatür taramasında essitalopram kullanımında açlık kan glukozunu inceleyen az sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz. Yakın tarihli bir çalışmada, 6 haftalık essitalopram tedavisi sonrası hastaların ortalama açlık glukoz seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu bildirilmiştir (Arain ve ark. 2017). Başka bir çalışmada essitalopram kullanan tip 2 diyabet tanılı hastalarda açlık kan glukozunda 6. ve 12. haftalarda yapılan ölçümlerde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (Kumar ve ark. 2015). Olguner Eker ve ark. yaptıkları yakın tarihli bir çalışmada 8 haftalık antidepresan tedavisi sonrası essitalopram kullanan hastalarda açlık kan glukoz düzeyinde anlamlı düzeyde azalma olduğu belirtilmiştir (Olguner Eker ve ark. 2017). Farklı antidepresan sınıflarının dahil edildiği bir uzun dönem takip çalışmasında antidepresan kullanımı ile açlık kan glukoz değerlerinde anlamlı düzeyde değişiklik olmadığı bildirilmektedir (Nabi ve ark. 2015). SSRI grubu ilaçların metabolik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada essitalopram alan grupta AKŞ değerlerinde anlamlı olmayan hafif bir yükselme saptanmıştır (Beyazyüz ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda ise ortalama AKŞ değerlerinde 12 hafta sonunda her iki cinsiyette de anlamlı olmayan düzeyde azalma olduğu gözlemlendi ($p > 0.05$). Daha önce yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında essitaloprama bağlı belirgin kilo alımının görülmediği kısa dönemde AKŞ değerlerinde azalma olduğu,

ancak uzun süreli çalışmalarda AKŞ değerlerinin normal veya anlamlı olmayan düzeyde yükselme olduğu gözlenmektedir. Bu bağlamda bizim çalışmamızdaki AKŞ'nin anlamlı olmayan düzeyde azalma bulgusunun diğer çalışmalardaki bulgularla paralellik gösterdiği anlaşılmaktadır.

Antidepresanların insülin duyarlılığı üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmaların bulguları çelişkilidir. Son yıllarda yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda antidepresanların diyabet gelişim riskini artırdığını ileri süren bazı indirek kanıtlar gösterilmiştir (Kivimaki M. Ve ark. 2010, Ma Y. Ve ark. 2011).

Öte yandan özellikle essitalopram ve diğer SSRI grubu antidepresanların, diyabeti olan ve olmayan depresif hastalarda insülin direnci üzerine olumlu etkilerinin olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (Olguner Eker ve ark. 2017, Glintborg ve ark. 2018). SSRI'ların düşük doğum ağırlıklı ratlarda insülin rezistansını düzelttiği bildirilmiştir (Buhl ES ve ark. 2010).

Bu çalışmada ise 12 haftalık essitalopram tedavisi ile insülin düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu bulgu diyabet riskinde artış olmadığını bildiren çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Antidepresan kullanımı ile diyabet riskinde artışa dikkat çeken çalışmalar genellikle geniş popülasyonlarda diyabet ile antidepresan kullanımının ilişkisini gösteren çalışmalardır (Kivimaki M. Ve ark. 2010, Ma Y. Ve ark. 2011). Bu anlamda antidepresan kullanımı öncesi ve sonrası insülin metabolizmasını değerlendiren uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

SSRI'ların, diğer antidepresan sınıflarına göre karaciğer toksisitesine daha az yol açtığı bilinmektedir. SSRI'lar içerisinde karaciğer üzerine en az etkisi olan ajanın essitalopram olduğu belirtilmektedir (Friedrich ve ark. 2016). Essitalopram ve diğer SSRI grubu antidepresanların karaciğer üzerine minimal etkilerinin olması nedeniyle bu alanda yapılan çalışmaların sayısı oldukça azdır. Yakın tarihli bir gözden geçirme çalışmasında essitalopram ve sitalopram alan hastalardaki karaciğer enzim değişiklikleri plaseboda farksız bulunmuştur (Sebastian Voican ve ark. 2014) Bu çalışmada da ortalama AST ve ALT değerlerinde essitalopram tedavisi ile anlamlı düzeyde değişiklik saptanmadı ve hiçbir hastada normal aralığın dışında bir değere rastlanmadı.

Çalışmada incelediğimiz parametrelerden lipit paneline bakıldığında, TG, total kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinin hiçbirinde istatistiksel anlamlılık gösteren değişim

saptanmadı. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızla tutarlılık gösteren çalışmalar olduğu gibi farklı sonuç elde eden çalışmaların da olduğu görülmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada 3 ay boyunca essitalopram tedavisi alan 41 hastanın ortalama BKİ, bel çevresi, vücut ağırlığında anlamlı düzeyde artış olduğu ancak lipit panelinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı sonucuna varılmıştır (Demirci ve ark. 2016). Başka bir çalışmada YAB tanısı ile essitalopram alan kadın hasta grubunda 16 hafta sonunda ortalama TG düzeyinin anlamlı ölçüde artış gösterdiği ancak diğer lipit parametrelerinde anlamlı bir artışın olmadığı belirtilmektedir. Essitalopram tedavisi başlanan depresyon, YAB ve PB tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada da lipit parametrelerinde anlamlı düzeyde değişikliğin olmadığı bildirilmektedir (Peh ve ark. 2013). 4 farklı antidepresan ile metabolik parametrelerin değişiminin incelendiği bir çalışmada essitalopram alan hastalarda HDL düzeyinde anlamlı artış olduğu belirtilmiştir (Olguner Eker ve ark. 2017). Lipit parametrelerinde farklı sonuç bildiren çalışmalara bakıldığında, tanı, cinsiyet veya hasta sayısı bakımından farklılıklar içerdikleri görülmektedir. Çalışmanın lipit parametreleri ile ilgili bulguları anlamlı bir değişiklik olmadığını gösterse de daha geniş örnekleme verilerin doğrulanmasına ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamız kapsamında santral nöropeptitlerden NPY ve POMC, periferik nöropeptitlerden ise CCK düzeyleri incelendi. Bu nöropeptitlerin ortak özelliği beslenme alışkanlığı ve enerji metabolizması ile yakından ilişkili olmalarıdır. NPY ile değerlendirmeye başlayacak olursak; NPY'nin Beslenme dışında, sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık siklusu, kan basıncı, öğrenme, duygudurum, stres yanıtları, cinsel davranışlar olmak üzere birçok nöroendokrin işlevin düzenlenmesinde görev almaktadır (Gulec ve ark. 2010).

NPY sistemindeki bozulmanın depresyon, TSSB gibi stresle ilişkili bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (Reuss S ve ark. 1990). Dahası prelinik ve klinik çalışmalar NPY'nin antidepresan ve anksiyolitik etkilerinin olduğunu ve kendisinin veya reseptör aktivitesini etkileyen maddelerin yeni bir antidepresan olarak umut vaat ettiğini öne sürmektedir (Wu G ve ark. 2011). Bu çalışmaların dayanağı bu grup hastalıklarda NPY düzeyinin düşük olması (Heilig M ve ark. 2004) ve antidepresan tedavi ile yükselmesidir. Antidepresan tedavinin deneysel modeli merkezi NPY sentezinin upregulasyonunu gösterirken, depresyon hayvan modelinde baskılanmış merkezi NPY düzeyi görüldüğü ortak görüş olarak bildirilmiştir (Heilig M ve ark. 2004). Hayvan

modellerinde antidepresan benzeri etki yapan tedaviler NPY ve/veya NPY R1 reseptörünü kodlayan mRNA düzeylerinde artış yapmaktadır. Bu da NPY'nin hücre proliferasyonunu stimüle edip antidepresan benzeri etkiyi indüklediğini desteklemektedir (Bjornebeek A ve ark. 2010).

Ayrıca NPY'nin hipotalamusun paraventriküler nukleusuna ve intrakranial ventriküllere direk enjeksiyonu oreksijenik etki oluşturmaktadır (Stanley BG& Leibowitz SF, 1984, Clark JT ve ark. 1984). Güçlü bir şekilde besin alımını indükler, bu da kilo alımına neden olur (Stanley BG& Leibowitz SF, 1985). Fare ve maymun çalışmaları tekrarlayan stres, yüksek yağ, yüksek şekerli diyetin, NPY salgılanmasını uyararak karın bölgesinde yağ birikmesine neden olduğunu göstermiştir (Kuo LE ve ark. 2007). Burdan anlaşılacağı üzere NPY seviyelerinin antidepresan etkinlik ile yükselmesi ve iştah artışına yol açması beklenmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada essitalopram kullanımına bağlı NPY düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (Olguner Eker ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda, ortalama NPY düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan artış olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu bulgu ile verilen mekanizma ve mevcut az sayıdaki çalışmanın sonuçları ile tutarlılık göstermemektedir. Antidepresan kullanımı ile NPY düzeyi ile ilişkili mevcut çalışmaların büyük çoğunluğunun hayvan deneylerine dayanması nedeniyle hasta popülasyonunda aynı ilişkiden bahsetmenin henüz güç olduğunu ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Arkuat nukleusta NPY/AgRP ile POMC/Cart komşu nöronları birbiriyle yakın ilişki içerisinde olup hipotalamusa giden uzantıları vardır. POMC ekspresyonu leptin ile uyarılır ve leptin yokluğunda ise baskılanmaktadır. Özellikle de POMC'den üretilen α -MSH, Mc4r reseptörü aracılığı ile besin alımını güçlü şekilde baskılamaktadır (N, N, & Budak, 2004). Bilindiği üzere, depresyon hastalarında HPA aktivite artışı görülebilmektedir. Ve bu disfonksiyonun 5HT1A disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Savitz, Lucki, & Drevets, 2009). Ayrıca anksiyete bozukluklarında da HPA aktivite artışı ile ilgili bazı kanıtlar vardır (Faravelli, 2012). Antidepresan tedavisi, 5HT1A ve 5HT1B reseptörleri aracılığı ile HPA aşırı aktivitesini inhibitör etki göstererek artmış kortizol seviyesini de düzeltmektedir. HPA aşırı aktivitesinin azalması ile birlikte POMC ekspresyonunun da azaldığı bildirilmektedir (Eşel, 2000, Jensen, Mørk, & Mikkelsen, 2001). Ayrıca 5HT1A ile 5HT1B-2C reseptörleri gıda alımı üzerine ters etki göstermektedirler. Yani 5HT1A agonistleri gıda alımını uyarırken, 5HT1B-2C agonistleri gıda alımını baskılayıcı etki

göstermektedirler (Reynolds, 2010). Antidepresanlarda bulunan 5HT1A agonist, 5HT1B-2C antagonist özelliklerin gıda alımını uyarıcı etkileri ile POMC seviyelerinde azalma olabileceği düşünülmüştür. Ancak Antidepresan tedavisinin insanlarda POMC düzeyi ile ilişkisine dair yapılmış bir çalışma mevcut literatürde bulunmamıştır. Ratlarda yapılan bir çalışmada sitalopram, fluoksetin, maklobemid ve desipramin ile POMC düzeyinin %40-50 seviyelerine gerilediği, POMC düzeyindeki düşmenin antidepresan etkinlikle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Jensen, Mørk, & Mikkelsen, 2001). Açlık durumunda POMC düzeylerinin azalmasının, yeme davranışının uyarılması ve kilo artışı ile yakından ilişkili olduğundan daha önce bahsedilmiştir. Bu çalışmada ortalama POMC değerleri 179.3 ± 184 pg/ml seviyesinden anlamlı düzeyde azalarak 38.1 ± 4.6 mg/ml seviyesine inmiştir. Çalışmadaki anlamlı düzeyde kilo artışı bulgusu ile beraber değerlendirdiğimizde, POMC değerlerindeki azalma bizim beklediğimiz bir bulgu olup daha önceki az sayıda çalışma ile de tutarlılık göstermektedir. Bu anlamlı azalmayı antidepresan tedavi ve iştah artışı birlikte etkiliyor gibi görünmektedir.

CCK, gastrointestinal besinin hacmine ve kimyasal yapısına bağlı olarak salgılanan kısa dönem periferik tokluk faktörlerinden biridir. Kemirgenlerde ve maymunlarda besin alımını doza bağlı olarak azaltır (Wilding JP, 2002). Potansiyel tokluk ajanı olarak tanımlanmıştır (Halford JC & Blundell JE, 2000). CCK değerlerinin iştah ve kilo artışı ile ters orantılı olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda essitalopram tedavisi ile CCK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Yakın tarihli bir çalışmada SSRI vs SNRI tedavileri ile 8 hafta sonunda CCK düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmiştir (Olguner Eker ve ark. 2017). Bu bağlamda CCK ile ilgili bulgularımızın desteklenmesi için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın önemli kısıtlılıkları olarak; örneklem grubunun azlığı, placebo ve sağlıklı kontrol grubunun olmaması, santral nöropeptitlerin periferik ölçülebilmesi ve kan ilaç düzeyinin ölçülmemesi sayılabilir.

7 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 12 hafta süre ile essitalopram kullanan hastalarda vücut ağırlığı, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır. Çalışmada anlamlı düzeydeki kilo değişikliği ile birlikte POMC düzeylerinde gözlenen azalma, bu nöropeptitin kilo değişikliklerinde önemli bir aracı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca lipid parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Her ne kadar çalışma süresi kısa olsa da essitalopram kullanımının metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık açısından anlamlı risk artıracak metabolik bir değişim yaratmadığı düşünülmüştür. Açlık kan glukozu ve insülin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamasının da bu düşünceyi desteklediği söylenebilir.

Çalışmamızda plasebo kontrollü kontrol grubunun olmaması nedeniyle, ruhsal hastalığın seyrine bağlı kilo değişimi ile ilaca bağlı değişim ayrımı yapılamamıştır. Bu nedenle yukarıda tanımlanan kısıtlılıklar giderildikten sonra bu alanda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

8 KAYNAKLAR

- De Hert, M., Dekker, J. M., Wood, D., Kahl, K. G., Holt, R. I. G., & Moller, H.-J. (2009). Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(6), 412–424. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.01.005>
- Kayar Erginer, D., & Partlak Günüşen, N. (2013). Kronik Psikiyatri Hastalarının Fiziksel Sağlık Durumu: İhmal Edilen Bir Alan. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi*, 6(3), 159–164.
- Nihalani, N., Schwartz, T. L., Siddiqui, U. A., & Megna, J. L. (2012). Obesity and psychotropics. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 18(1), 57–63. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00232.x>
- Thase, M. E., & Rush, A. J. (1997). When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 58 Suppl 13, 23–29.
- Cummings, D. E., & Overduin, J. (2007). Gastrointestinal regulation of food intake. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 13–23. <https://doi.org/10.1172/JCI30227>
- Ahima, R. S. (2008). Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(7), 2380–2383. <https://doi.org/10.1172/JCI36284>
- Badman, M. K., & Flier, J. S. (2005). The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science (New York, N.Y.)*, 307(5717), 1909–1914. <https://doi.org/10.1126/science.1109951>
- Roberts, L. W., Louie, A. K., Guerrero, A. P. S., Balon, R., Beresin, E. V, Brenner, A., & Coverdale, J. (2017, August). Premature Mortality Among People with Mental Illness: Advocacy in Academic Psychiatry. *Academic Psychiatry: The Journal of the American Association of Directors of Psychiatric Residency Training and the Association for Academic Psychiatry*. United States. <https://doi.org/10.1007/s40596-017-0738-9>
- Ringen, P. A., Engh, J. A., Birkenaes, A. B., Dieset, I., & Andreassen, O. A. (2014). Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 137. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00137>
- Chaddha, A., Robinson, E. A., Kline-Rogers, E., Alexandris-Souphis, T., & Rubenfire, M. (2016, November). Mental Health and Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine*. United States. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.05.018>

- Angst, F., Stassen, H. H., Clayton, P. J., & Angst, J. (2002). Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *Journal of Affective Disorders*, 68(2-3), 167-181.
- Fenton, W. S., & Stover, E. S. (2006). Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(4), 421-427. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000228765.33356.9f>
- Torrent, C., Amann, B., Sanchez-Moreno, J., Colom, F., Reinares, M., Comes, M., ... Vieta, E. (2008). Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(1), 4-18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01204.x>
- Serretti, A., & Porcelli, S. (2018). Antidepressant induced weight gain. *BMJ (Online)*, 361(May), 10-11. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2151>
- Galgani, J., & Ravussin, E. (2008). Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *International Journal of Obesity (2005)*, 32 Suppl 7, S109-19. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.246>
- Lampl, Y., Eshel, Y., Rapaport, A., & Sarova-Pinhas, I. (1991). Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clinical Neuropharmacology*, 14(3), 251-255.
- CMS. (2015). Antidepressant Medications: Use in Adults, (August 2013). Retrieved from <https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ad-adult-factsheet11-14.pdf>
- Carrasco, J. L., & Sandner, C. (2005). Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *International Journal of Clinical Practice*, 59(12), 1428-1434. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00681.x>
- Goodnick, P. J., & Goldstein, B. J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders--I. Basic pharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 12(3 Suppl B), S5-20.
- Culpepper, L. (2002). Escitalopram: A New SSRI for the Treatment of Depression in Primary Care. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 4(6), 209-214. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014711> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC315490>
- Işık E. Depresyon, tedavi yaklaşımları ve antidepresan ilaçlar. Gazi Üniversitesi Yayınları. 2006. ss 69-75.
- Hosenbocus, S., & Chahal, R. (2011). SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 20(1), 60-67.

- McRae, A. L. (2002). Escitalopram H Lundbeck. *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England : 2000)*, 3(8), 1225–1229.
- Kirino, E. (2012). Escitalopram for the management of major depressive disorder: A review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Preference and Adherence*, 6(December 2012), 853–861. <https://doi.org/10.2147/PPA.S22495>
- Braestrup, C., & Sanchez, C. (2004). Escitalopram: a unique mechanism of action. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 8 Suppl 1, 11–13. <https://doi.org/10.1080/13651500410005496>
- Hariri, A. G., & Ceylan, M. E. (2016). Depresyonda İlaç Tedavisi : Özgül Serotonin Gerialım Engelleyicileri, (January 2003).
- Stokes, P. E., & Holtz, A. (1997). Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues. *Clinical Therapeutics*, 19(5), 1135–1250.
- Kessler, M., Tassani-Prell, M., Von Bomhard, D., & Malis, U. (1997). The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*, 25(3), 275–283. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>
- Sanchez, C. and L.T. Brennum, The S-enantiomer of RS-citalopram (Lu 26-054) is a highly selective and potent serotonin reuptake inhibitor [abstract no. 291]. *Biol Psychiatry*, 2000. 15(47Suppl): p. 88.
- Allergan USA, I. (2016). Label Lexapro® (escitalopram oxalate) tabl., 1–26. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021323s047lbl.pdf
- John Waugh, and Goa Karen L. 2003. “Escitalopram : A Review of Its Use in the Management of Major Depressive and Anxiety Disorders. [Review] [64 Refs].” *CNS Drugs* 17 (5): 343–62. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200317050-00004>.
- Gutierrez, M. and H. Mengel, Pharmacokinetics of escitalopram [poster]. *42nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting*, 2002 Jun 10-13; Boca Raton
- Tan, J. Y., & Levin, G. M. (1999). Citalopram in the treatment of depression and other potential uses in psychiatry. *Pharmacotherapy*, 19(6), 675–689. <https://doi.org/10.1592/phco.19.9.675.31538>
- Rochat, B., Baumann, P., & Audus, K. L. (1999). Transport mechanisms for the antidepressant citalopram in brain microvessel endothelium. *Brain Research*, 831(1–2), 229–236.
- GlaxoSmithKline. Product monograph. *Prod. Monogr.* (2015). doi:10.1021/cm980211r
- Olesen, O. V., & Linnet, K. (1999). Studies on the stereoselective metabolism of citalopram by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes. *Pharmacology*, 59(6), 298–309. <https://doi.org/10.1159/000028333>

- Sindrup, S. H., Brosen, K., Hansen, M. G., Aaes-Jorgensen, T., Overo, K. F., & Gram, L. F. (1993). Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and the mephenytoin oxidation polymorphisms. *Therapeutic Drug Monitoring*, *15*(1), 11–17.
- Gutierrez M, Abramowitz W. Lack of a pharmacokinetic interaction between escitalopram and the CYP3A4 inhibitor ritonavir [abstract no. 181]. *Biol Psychiatry* 2001 Apr; 49 Suppl.: 51S
- Owens, M. J., Knight, D. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Second-generation SSRIs: Human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biological Psychiatry*, *50*(5), 345–350. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01145-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01145-3)
- Mork, A., M. Kreilgaard, and C. Sanchez, In vitro and in vivo effects of citalopram and its enantiomers on the serotonin uptake transporter [abstract no. P.1.135]. *J Eur Neuropsychopharmacol* 2002. 3(12 Suppl): p. 224
- Yüksel, N., & Sayın, A. (2006). Antipsikotiklere Bağlı Metabolik Yan Etkiler. *Klinik Psikiyatri*, *9*(Ek 1), 5–14.
- Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., & Weiden, P. J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(11), 1686–1696. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1686>
- Sadock, Benjamin J., Virginia A. Sadock, and Pedro Ruiz. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 2015.
- Rexford S.A., and D. A. . NIH Public Access. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **37**, 811–823 (2008).
- Hall, J. E. (2016). *Guyton and Hall textbook of medical physiology*.
- Torelli, G. F., Meguid, M. M., Miyata, G., Fetissov, S. O., Carter, J. L., Kim, H. J., ... Rossi Fanelli, F. (2000). VMN hypothalamic dopamine and serotonin in anorectic septic rats. *Shock (Augusta, Ga.)*, *13*(3), 204–208.
- Pauls, D. L., Towbin, K. E., Leckman, J. F., Zahner, G. E., & Cohen, D. J. (1986). Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Archives of General Psychiatry*, *43*(12), 1180–1182.
- Satoh, N., Ogawa, Y., Katsuura, G., Tsuji, T., Masuzaki, H., Hiraoka, J., ... Nakao, K. (1997). Pathophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats: evidence for loss of its satiety effect in VMH-lesioned rats. *Endocrinology*, *138*(3), 947–954. <https://doi.org/10.1210/endo.138.3.4989>
- Bernardis, L. L., & Bellinger, L. L. (1993). The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *17*(2), 141–193.

- Affairs, V., Sciences, B., & Program, N. (1996). <Physiol Behav 1996 Bernardis.pdf>, 59(3), 523–536.
- Valassi, E., Scacchi, M., & Cavagnini, F. (2008). Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 18(2), 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.06.004>
- Neary, N. M., Goldstone, A. P., & Bloom, S. R. (2004). Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clinical Endocrinology*, 60(2), 153–160.
- Hill, J. W. (2012). PVN pathways controlling energy homeostasis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(Suppl 3), S627-36. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.105581>
- Yoshida, T., Yoshioka, K., Nishioka, H., & Kondo, M. (1989). Lesions of the hypothalamic paraventricular nucleus and norepinephrine turnover in rats. *Endocrinologia Japonica*, 36(2), 187–194.
- Parker, J. A., & Bloom, S. R. (2012). Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology*, 63(1), 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.02.004>
- Berthoud, H.-R., Munzberg, H., Richards, B. K., & Morrison, C. D. (2012). Neural and metabolic regulation of macronutrient intake and selection. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 71(3), 390–400. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000559>
- Campfield, L. A. (2000). Central mechanisms responsible for the actions of OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage. *Frontiers of Hormone Research*, 26, 12–20.
- Gulec MY, Ozalmete OA, Ozturk M, Gulec H, Sayar K, Kose S. Plasma neuropeptide Y levels in medication naive adolescents with major depressive disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010;20:132-8.
- Lindner, D., van Dieck, J., Merten, N., Morl, K., Gunther, R., Hofmann, H.-J., & Beck-Sickinger, A. G. (2008). GPC receptors and not ligands decide the binding mode in neuropeptide Y multireceptor/multiligand system. *Biochemistry*, 47(22), 5905–5914. <https://doi.org/10.1021/bi800181k>
- Williams, G., Harrold, J. A., & Cutler, D. J. (2000). The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 59(3), 385–396.
- Gehlert, D. R. (1999). Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides*, 33(5), 329–338. <https://doi.org/10.1054/npep.1999.0057>
- Inui, A. (1999). Neuropeptide Y: a key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders? *Molecular Medicine Today*, 5(2), 79–85.

- Gültekin, H., & Serkan, Ş. (2005). Oreksinler (hipokretinler): Obezite tedavisinde yeni hedef moleküller, *15*(2), 85–90.
- Ilnytska, O., & Argyropoulos, G. (2008). The role of the Agouti-Related Protein in energy balance regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, *65*(17), 2721–2731. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8104-4>
- A Simpson, K., M Martin, N., & R Bloom, S. (2008). *Hypothalamic Regulation of Appetite. Expert Review of Endocrinology and Metabolism* (Vol. 3). <https://doi.org/10.1586/17446651.3.5.577>
- Gillard, L., Billiauws, L., Stan-iuga, B., Ribeiro-parenti, L., Jarry, C., Cavin, J., ... Bado, A. (2016). Enhanced Ghrelin Levels and Hypothalamic Orexigenic AgRP and NPY Neuropeptide Expression in Models of Jejuno-Colonic Short Bowel Syndrome. *Nature Publishing Group*, (April), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep28345>
- Chen, S.-R., Chen, H., Zhou, J.-J., Pradhan, G., Sun, Y., Pan, H.-L., & Li, D.-P. (2017). Ghrelin receptors mediate ghrelin-induced excitation of agouti-related protein/neuropeptide Y but not pro-opiomelanocortin neurons. *Journal of Neurochemistry*, *142*(4), 512–520. <https://doi.org/10.1111/jnc.14080>
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, *372*(6505), 425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>
- Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., & Collins, F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science (New York, N.Y.)*, *269*(5223), 540–543.
- Friedman, J. M. (2002). The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutrition Reviews*, *60*(10 Pt 2), S1-14; discussion S68-84, 85–87. <https://doi.org/10.1301/002966402320634878>
- Marik, P. E. (2000, September). Leptin, obesity, and obstructive sleep apnea. *Chest*. United States.
- Lewis, D. E., Shellard, L., Koeslag, D. G., Boer, D. E., McCarthy, H. D., McKibbin, P. E., ... Williams, G. (1993). Intense exercise and food restriction cause similar hypothalamic neuropeptide Y increases in rats. *The American Journal of Physiology*, *264*(2 Pt 1), E279-84. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.264.2.E279>
- Wellman, P. J. (2000). Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *16*(10), 837–842.
- Haliloglu, B., & Bereket, A. (2015). Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM*, *28*(5–6), 503–513. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0512>
- Ivy AC, Janecek HM. Assay of Jorpes-Mutt secretin and cholecystokinin. *Acta physiologica Scandinavica* 1959;45:220-30.

- Chandra, R., & Liddle, R. A. (2007). Cholecystokinin, 63–67.
- Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends in neurosciences* 1988;11:107-11.
- Lustig, R. H. (2001). THE NEUROENDOCRINOLOGY OF CHILDHOOD OBESITY. *Pediatric Clinics of North America*, 48(4), 909–930. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70348-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70348-5)
- Schwartz, M. W., Figlewicz, D. P., Baskin, D. G., Woods, S. C., & Porte, D. J. (1992). Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine Reviews*, 13(3), 387–414. <https://doi.org/10.1210/edrv-13-3-387>
- Stephen M. Stahl, Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications 4th Edition by Stephen M. Stahl, Nancy Muntner, 2015
- Foster-schubert, K. E., & Cummings, D. E. (2006). Emerging Therapeutic Strategies for Obesity, 27(7), 779–793. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0041>
- Bymaster, F. P., Calligaro, D. O., Falcone, J. F., Marsh, R. D., Moore, N. A., Tye, N. C., ... Wong, D. T. (1996). Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 14(2), 87–96. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(94\)00129-N](https://doi.org/10.1016/0893-133X(94)00129-N)
- Schmidt, A. W., Lebel, L. A., Howard, H. R. J., & Zorn, S. H. (2001). Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *European Journal of Pharmacology*, 425(3), 197–201.
- Ramos, E. J. B., Meguid, M. M., Campos, A. C. L., & Coelho, J. C. U. (2005). Neuropeptide Y, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 21(2), 269–279. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.06.021>
- Reynolds, G. P., & Kirk, S. L. (2010). Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, 125(1), 169–179. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.010>
- Wierucka-Rybak, M., Wolak, M., Juszczak, M., Drobnik, J., & Bojanowska, E. (2016). 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. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 67(3), 457–463.
- De Vry, J., & Schreiber, R. (2000). Effects of selected serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(3), 341–353.

- Clifton, P. G., Lee, M. D., & Dourish, C. T. (2000). Similarities in the action of Ro 60-0175, a 5-HT_{2C} receptor agonist and d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology*, *152*(3), 256–267.
- Sakata, T., Yoshimatsu, H., & Kurokawa, M. (1997). Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *13*(5), 403–411.
- Han, M., Deng, C., Burne, T. H. J., Newell, K. A., & Huang, X.-F. (2008). Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(5), 569–580. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.01.018>
- Francisco, E., Faccidomo, S., Gupta, S., & Miczek, K. (2004). *Anxiolytic-Like Effects of Escitalopram, Citalopram, and R-Citalopram in Maternally Separated Mouse Pups. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* (Vol. 308). <https://doi.org/10.1124/jpet.103.058206>
- Albert, U., Aguglia, E., Maina, G., & Bogetto, F. (2002). Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(11), 1004–1009.
- Cantu, T. G., & Korek, J. S. (1988). Monoamine oxidase inhibitors and weight gain. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, *22*(10), 755–759.
- Benkert, O., Szegedi, A., & Kohnen, R. (2000). Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *61*(9), 656–663.
- Fava, M. (2000). Weight gain and antidepressants. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *61 Suppl 11*, 37–41.
- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., & Heninger, G. R. (1990). Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, *47*(5), 411–418.
- Sussman, N., Ginsberg, D. L., & Bikoff, J. (2001). Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *62*(4), 256–260.
- Goldstein, D. J., Rampey, A. H. J., Enas, G. G., Potvin, J. H., Fludzinski, L. A., & Levine, L. R. (1994). Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *18*(3), 129–135.
- Wadden, T. A., & Foster, G. D. (2000). Behavioral treatment of obesity. *The Medical Clinics of North America*, *84*(2), 441–61, vii.

- Borrelli B, Spring B, Niaura R, Kristeller J, Ockene JK, Keuthen NJ. Weight suppression and weight rebound in ex-smokers treated with fluoxetine. *Journal of consulting and clinical psychology* 1999;67:124-31.
- Spring, B., Wurtman, J., Wurtman, R., el-Khoury, A., Goldberg, H., McDermott, J., & Pingitore, R. (1995). Efficacies of dexfenfluramine and fluoxetine in preventing weight gain after smoking cessation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(6), 1181–1187. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.6.1181>
- Chambers, C. D., Anderson, P. O., Thomas, R. G., Dick, L. M., Felix, R. J., Johnson, K. A., & Jones, K. L. (1999). Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics*, 104(5), e61.
- Tollefson, G. D., Holman, S. L., Sayler, M. E., & Potvin, J. H. (1994). Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 55(2), 50–59.
- Finkel, S. I., Richter, E. M., Clary, C. M., & Batar, E. (1999). Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 7(3), 221–227.
- Rosalinda T. Change in weight during a one-year trial with fluoxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992;53:259-67.
- Hinze-Selch, D., Schuld, A., Kraus, T., Kuhn, M., Uhr, M., Haack, M., & Pollmacher, T. (2000). Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 23(1), 13–19. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00089-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00089-0)
- Bouwer, C. D., & Harvey, B. H. (1996). Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *International Clinical Psychopharmacology*, 11(4), 273–278.
- Li, Z., Maglione, M., Tu, W., Mojica, W., Arterburn, D., Shugarman, L. R., ... Morton, S. C. (2005). Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 142(7), 532–546.
- Guerdjikova, A. I., McElroy, S. L., Kotwal, R., Welge, J. A., Nelson, E., Lake, K., ... Hudson, J. I. (2008). High-dose escitalopram in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a placebo-controlled monotherapy trial. *Human Psychopharmacology*, 23(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/hup.899>
- Kasper, S., Lemming, O. M., & de Swart, H. (2006). Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients. *Neuropsychobiology*, 54(3), 152–159. <https://doi.org/10.1159/000098650>

- Lehto SM, Hintikka J, Niskanen L, et al. Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7-year history of depressive symptoms. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2008;32:1557-61.
- Maes, M., Smith, R., Christophe, A., Vandoolaeghe, E., Van Gastel, A., Neels, H., ... Meltzer, H. Y. (1997). Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95(3), 212–221.
- Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67:1974-82.
- Gabriel, A. (2007). Changes in plasma cholesterol in mood disorder patients: does treatment make a difference? *Journal of Affective Disorders*, 99(1–3), 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.08.015>
- Yosmaoğlu, A., Fistikci, N., Keyvan, A., Hacıoğlu, M., Erten, E., Saatçioğlu, Ö., & Kora, K. (2013). Seçici serotonin geri - alım inhibitörü kullanımının vücut ağırlığı ve metabolik parametreler ile ilişkisi Correlation of selective serotonin re-uptake inhibitor use with weight gain and metabolic parameters. <https://doi.org/10.5455/apd.36693>
- Sarchiapone, M., Roy, A., Camardese, G., & De Risio, S. (2000). Further evidence for low serum cholesterol and suicidal behaviour. *Journal of Affective Disorders*, 61(1–2), 69–71.
- Ma, Y., Balasubramanian, R., Pagoto, S. L., Schneider, K. L., Hébert, J. R., Phillips, L. S., ... Liu, S. (2013). Relations of depressive symptoms and antidepressant use to body mass index and selected biomarkers for diabetes and cardiovascular disease. *American journal of public health*, 103(8), e34–e43. doi:10.2105/AJPH.2013.301394
- Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry research* 2004;121:253-61.
- Hummel J, Westphal S, Weber-Hamann B, et al. Serum lipoproteins improve after successful pharmacologic antidepressant treatment: a randomized open-label prospective trial. *The Journal of clinical psychiatry* 2011;72:885-91.
- Duran A. Psikiyatride ilaçla tedavi. Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi no: 62. 2008; ss 275-302.
- Uher, R., Mors, O., Hauser, J., Rietschel, M., Maier, W., Kozel, D., ... Farmer, A. (2011). Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 367–375. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000933>
- Gafoor, R., Booth, H. P., & Gulliford, M. C. (2018). Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years’ follow-up: population based cohort study. *BMJ*, 361, k1951. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1951>

- Lu, M.-L., Lane, H.-Y., Lin, S.-K., Chen, K.-P., & Chang, W.-H. (2004). Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(6), 766–771.
- Rosko T. Psychiatric medications and weight gain: a review. *Bariatric Times*. 2011;8(3):12–15.
- Patkar, A. A., Pae, C.-U., Marks, D. M., Han, C., Park, M.-H., Masand, P. S., & Ham, B.-J. (2008). Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert Opinion on Drug Safety*, *7*(6), 783–794. <https://doi.org/10.1517/14740330802423168>
- Serretti, A., & Mandelli, L. (2010). Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(10), 1259–1272. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
- Mastronardi, C., Paz-Filho, G. J., Valdez, E., Maestre-Mesa, J., Licinio, J., & Wong, M. L. (2010). Long-term body weight outcomes of antidepressant-environment interactions. *Molecular psychiatry*, *16*(3), 265–272. doi:10.1038/mp.2010.122
- Pigott, T. A., Wohlreich, M. M., Prakash, A., Arnold, L. M., Mallinckrodt, C. H., & Aaronson, S. T. (2007). Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion*, *23*(6), 1303–1318. <https://doi.org/10.1185/030079907x188107>
- Koen, L., Seedat, S., Stein, D. J., Muller, J. E., Niehaus, D. J. H., & Wentzel, I. (2009). Escitalopram in the treatment of multisubstance use disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, *23*(1), 43–48. <https://doi.org/10.1097/yic.0b013e32825ea301>
- Haack, S., Seeringer, A., Thürmann, P. A., Becker, T., & Kirchheiner, J. (2009). Sex-specific differences in side effects of psychotropic drugs: Genes or gender? *Pharmacogenomics*, *10*(9), 1511–1526. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.102>
- Gates ML, Wilkins T, Ferguson E, Walker V, Bradford RK, Yoo W. Gender and race disparities in weight gain among offenders prescribed antidepressant and antipsychotic medications. *Health Justice*. 2016;4:6.
- Bener A, Yousafzai MT, Darwish S, Al-Hamaq AO, Nasralla EA, Abdul-Ghani M. Obesity index that better predict metabolic syndrome: body mass index, waist circumference, waist hip ratio, or waist height ratio. *J Obes*. 2013;2013:269038.
- Arain, A. A., Memon, A. R., Qureshi, A., Panhwar, F., Mashori, B. A., & Kazi, H. (2017). Antihypertensive/Glycemic Effects of Escitalopram: A Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Opens a New Window for Researcher, *2*, 57–61.
- Kumar, K., Salman, M. T., Shukla, V., Ahmad, A., Verma, V. K., Rizvi, D. A., & Kohli, A. (2015). Comparative Effect of Agomelatine Versus Escitalopram on Glycemic Control and Symptoms of Depression in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Depression. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *6*(10), 4304–4309. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(10\).4304-09](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(10).4304-09)

- Nabi, H., Azevedo Da Silva, M., Fumeron, F., Balkau, B., Singh-Manoux, A., ... Roussel, R. (2015). Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose, glycated haemoglobin, β -cell function and insulin sensitivity: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort. *International Journal of Epidemiology*, 44(6), 1927–1940. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv153>
- Kivimaki M, Hamer M, Batty GD, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2010;33:2611-6.
- Ma Y, Balasubramanian R, Pagoto SL, et al. Elevated depressive symptoms, antidepressant use, and diabetes in a large multiethnic national sample of postmenopausal women. *Diabetes care* 2011;34:2390-2.
- Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes research and clinical practice* 2008;79:61-7.
- Glintborg, D., Altinok, M. L., Højlund, K., Andersen, M., Ravn, P., & Stage, K. B. (2018). Adrenal activity and metabolic risk during randomized escitalopram or placebo treatment in PCOS. *Endocrine Connections*, 7(3), 479–489. <https://doi.org/10.1530/ec-18-0077>
- Buhl ES, Jensen TK, Jessen N, et al. Treatment with an SSRI antidepressant restores hippocampo-hypothalamic corticosteroid feedback and reverses insulin resistance in low-birth-weight rats. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2010;298:920-9.
- Friedrich, M. E., Akimova, E., Huf, W., Konstantinidis, A., Papageorgiou, K., Winkler, D., ... Kasper, S. (2016). Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(4), 1–9. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv126>
- Peh, A. L. H., Nieng, C. H., Ling, Y. H., Kheng, T. W., Neng, T. S., & Koon, O. G. (2013). The effect of escitalopram on metabolic parameters in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder, and panic disorder: A prospective 6-month follow-up study. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(3), 256–257. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.12.009>
- Reuss S, Hurlbut EC, Speh JC, Moore RY. Neuropeptide Y localization in telencephalic and diencephalic structures of the ground squirrel brain. *The American journal of anatomy* 1990;188:163-74.
- Wu G, Feder A, Wegener G, et al. Central functions of neuropeptide Y in mood and anxiety disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:1317-31.
- Heilig M, Zachrisson O, Thorsell A, et al. Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *Journal of psychiatric research* 2004;38:113-21.


- Bjornebekk A, Mathe AA, Brene S. The antidepressant effects of running and escitalopram are associated with levels of hippocampal NPY and Y1 receptor but not cell proliferation in a rat model of depression. *Hippocampus* 2010;20:820-8.
- Clark, J. T., Kalra, P. S., Crowley, W. R., & Kalra, S. P. (1984). Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*, 115(1), 427–429. <https://doi.org/10.1210/endo-115-1-427>
- Stanley, B. G., & Leibowitz, S. F. (1984). Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life Sciences*, 35(26), 2635–2642.
- Stanley, B. G., & Leibowitz, S. F. (1985). Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: a powerful stimulant of feeding behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82(11), 3940–3943. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.11.3940>
- Kuo, L. E., Kitlinska, J. B., Tilan, J. U., Li, L., Baker, S. B., Johnson, M. D., ... Zukowska, Z. (2007). Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nature Medicine*, 13(7), 803–811. <https://doi.org/10.1038/nm1611>
- Gultekin H, Sahin S, Budak N. (2004). Beslenme Davranışı : Farmakolojik Hedef Moleküller Feeding Behaviour : *Pharmacological Target Molecules*, 13(1), 77–87.
- Savitz, J., Lucki, I., & Drevets, W. C. (2009). 5-HT1A receptor function in major depressive disorder. *Progress in Neurobiology*, 88(1), 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.01.009>
- Faravelli, C. (2012). Childhood stressful events, HPA axis and anxiety disorders. *World Journal of Psychiatry*, 2(1), 13. <https://doi.org/10.5498/wjp.v2.i1.13>
- Eşel, E. (2000). Depresyondaki Nöroendokrinolojik Bulgular. *Klinik*, 4, 35–50. Retrieved from https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_5_80_35_50.pdf
- Jensen, J. B., Mørk, A., & Mikkelsen, J. D. (2001). Chronic antidepressant treatments decrease pro-opiomelanocortin mRNA expression in the pituitary gland: Effects of acute stress and 5-HT1A receptor activation. *Journal of Neuroendocrinology*, 13(10), 887–893. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2001.00712.x>
- Wilding, J. P. H. (2002). Neuropeptides and appetite control. *Diabetic Medicine*, 19(8), 619–627. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00790.x>
- Halford, J. C., & Blundell, J. E. (2000). Pharmacology of appetite suppression. *Progress in Drug Research. Fortschritte Der Arzneimittelforschung. Progres Des Recherches Pharmaceutiques*, 54, 25–58.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2015). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry*. İpekçi, S. H. (2013). Obezite ve Gastrointestinal Sistem İlişkisi, 6(1), 65–71.

- Ebrahim, I. O., Howard, R. S., Kopelman, M. D., Sharief, M. K., & Williams, A. J. (2002). The hypocretin/orexin system. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 95(5), 227–230.
- Sv, B., Tătaru, C., Kobylinska, L., El, G., Dm, Z., Am, Z., & Zăgrean, L. (2016). The association between Diabetes mellitus and Depression Pathophysiological mechanisms. *Journal of Medicine and Life*, 9(2), 120–125.
- Knol, M. J., Derijks, H. J., Geerlings, M. I., Heerdink, E. R., Souverein, P. C., Gorter, K. J., ... Egberts, A. C. G. (2008). Influence of antidepressants on glycaemic control in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 17(6), 577–586. <https://doi.org/10.1002/pds.1608>
- Andersohn, F., Schade, R., Suissa, S., & Garbe, E. (2009). Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *The American Journal of Psychiatry*, 166(5), 591–598. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08071065>
- Rubin, R. R., Ma, Y., Marrero, D. G., Peyrot, M., Barrett-Connor, E. L., Kahn, S. E., ... Knowler, W. C. (2008). Elevated Depression Symptoms, Antidepressant Medicine Use, and Risk of Developing Diabetes During the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 31(3), 420 LP-426. <https://doi.org/10.2337/dc07-1827>
- Barnard, K., Peveler, R. C., & Holt, R. I. G. (2013). Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care*, 36(10), 3337–3345. <https://doi.org/10.2337/dc13-0560>

9 EKLER

EK 1

N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Essitaloprama 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	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input checked="" type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

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

1

NE.Ç. MERAM TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

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

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLU	01.11.2017	V:02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	01.11.2017	V:02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	01.11.2017	V:02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/> -Uzmanlık tez çalışması olduğuna dair belge -Kısa Ürün Bilgisi -İlaç Kullanma Talimatları -Tüm Müstahzar Listesi				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/151	Tarih: 01.11.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili olarak, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu' nun 11.10.2017 tarih ve E.202712 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.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU	İç Hastalıkları	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet AK	Ruh Sağlığı ve Hasta.	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Tahir Kemal ŞAHİN	Halk Sağlığı	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon.	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nazmi ZENGİN	Göz Hastalıkları	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. A.Sadık GİRİŞGİN	Acil Tıp	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Müslim YURTÇU	Çocuk Cerrahisi	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Figen GÜNEY	Nöroloji	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Güzet KURTOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Konya Eğitim ve Arş. Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Z. İpek SOLAK GÖRMÜŞ	Fizyoloji	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İbrahim KILINÇ	Tıbbi Biyokimya	N.E.Ç. Meram Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Osman ÖZKAN	Sağ. meslek mensubu olmayan üye	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Muhammed BAYSAL	Hukuk	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

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

HİZMETE ÖZEL	
T.C SAĞLIK BAKANLIĞI Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	
NORMAL	
Sayı : 93189304-514.05.01-E.44587	07.03.2018
Konu : Gözlemsel Çalışma [17-AKD-156]	
Sayın Doç. Dr. Mehmet AK Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı KONYA	
İlgi : a) Kurum evrak kayıt 28.09.2017 tarih, E.269725 e-takip numaralı yazınız. b) Kurum evrak kayıt 19.02.2018 tarih, E.53954 e-takip numaralı yazınız.	
Aşağıda bilgileri verilen gözlemsel çalışmaya ait başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup:	
Çalışmanın Adı:	Essitalopram'a bağlı kilo alımı ve metabolik değişikliklerde santral ve periferik nöropeptidlerin rolü
Koordinatör:	Doç. Dr. Mehmet AK
Koordinatör Merkez:	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / KONYA
Destekleyici:	-
Destekleyicinin Yasal Temsilcisi:	-
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
<p>Çalışmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi, Çalışma ekibinde yer alan katılımcı hekimlerin ilgili mevzuat hükümleri gereğince çalışma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması, Çalışma sırasında protokol kapsamında uygulanan rutin dışı tedavi ve tetkiklerin gözlemsel ilaç çalışması gereğince destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması, Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrolle Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi, Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkartılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,</p>	
<small>Sığırcı Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA Tel : (0 312) 218 30 00 - Fax : (0 312) 218 34 60</small>	
<small>Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebv.ticak.gov.tr/Basvuru/Eliza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın dijital imza kodu : akU/Z1As/ImvZ/1ASSHY3ZW5653k0</small>	

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu çalışmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu YD İtiraz No: 2015/1239 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak yürütmeyi durdurma kararı verilmiştir. Buna göre çalışma ile ilgili kayıtların tamamının çalışmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Versiyon No	Tarih
Protokol	02	01.11.2017
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	02	01.11.2017
Olgu Rapor Formu	02	01.11.2017
Bütçe	-	-
Etik Kurul Kararı	2017/151	01.11.2017

İlgi a yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Sığırcıoğlu Mahallesi, 2176 Sokak No: 5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: 0312)218 30 00 Fax: 0312)218 34 66

Bu belge 5079 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak onaylanmıştır. Doküman http://ebs.tskk.gov.tr/Trasys/1/Imza Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza işleminde ayntıdır. Dokümanın doğrulama kodu: aK1LZ1As/mvSZ1AASHYsZW5653k0

EK 3

OLGU RAPOR FORMU

Versiyon numarası: 02, Tarihi: 01.11.2017

HASTA KODU:

TARİH:

1-Yaş:

2- Cinsiyeti:

3- Boy: Kilo: Bel Çevresi (cm): Kalça Çevresi (cm):

4-Bilinen genetik veya kronik bir hastalığınız varmı?

Grip () Hipertansiyon () Kanser () Karaciğer Hastalığı, Sarılık () Tiroid () Diğer

5- Kullandığımız,

Antidepresan İlacın Adı:

Dozu (mg/gün):

Kullanım süreniz (ay):

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

Sürekli alınan diğer ilaçlar (Aspirin, ağrıkesici, vitamin dahil) (ad, doz ve süre):

8-Sigara içme alışkanlığı:

Hiç içmedim ()

Eskiden içerdim () Sigaraya başlama ve bırakma yaşı=ve

Halen içiyorum () KaçAdet: () Yıl: ()

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

10- Madde Kullanma alışkanlığı:

Hiç içmedim ()

Eskiden içerdim () Başlama ve bırakma yaşı=ve

Halen içiyorum ()

11- Alkol alıyormusunuz? Hayır () Evet ()

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

Kaç yıldır kullanıyorsunuz?

12- Aile bireylerinde metabolik hst. Olan varmı? (DM vb): evet ise açıklama:.....

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

BİYOKİMYA LABARATUVAR:

	T1- TEDAVİNİN İLK HAFTASI	T2- TEDAVİNİN 12. HAFTASI (±2 HFT)
ALT (alanine transaminase)		
AST (aspartate transaminase)		
AKŞ		
LDL		
HDL		
TG		
TOTAL KOLESTEROL		
İNSULİN		
NEUROPEPTİD Y		
KOLESİSTOKİNİN		
LEPTİN		
POMC		
BEL ÇEVRESİ		
KALÇA ÇEVRESİ		
BOY		
KİLO		

EK 4

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, araştırmamanın adı “Essitaloprama 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 12(±2).hafta sizden kontrol amacı ile rutin tedaviniz kapsamında kan alınacaktır. Rutin kan örneklerinin alındığı sırada çalışma kapsamında ek olarak 2 tane ayrı tüpe 5er ml daha kan örneği vermeniz istenecektir. Bu kanlar hastanemiz biyokimya laboratuvarunda çalışılacak olup yurt dışı vs başka bir merkeze yollanmayacaktır. Artanlar imha edilecektir.

Bu çalışmanın yaklaşık olarak 1 yıl sürmesi ve toplam 30 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Essitalopram; majör depresif durumlar, agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi), yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tedavilerinde kullanılmaktadır.

Essitalopram kullanımına bağlı yaygın olarak; iştah azalması, iştah artması, baş ağrısı, kilo artışı, bulantı, kusma, ishal, konstipasyon, terleme artışı, artralji, miyalji, halsizlik ateş, anksiyete bozukluğu, anormal rüyalar, uykusuzluk, uykuda artma, sersemlik hali, parestezi, tremor, libidoda azalma, kadınlarda anorgazmi, erkeklerde ejakulasyon bozukluğu, yaygın olmayan; kilo azalması, hiponatremi, anoreksi, trombositopeni bruksizm, ajitasyon, sinirlilik, panik atak, konfizyonel durum, agresyon, depersonalizasyon, halüsinasyon, Mani, intihar düşüncesi, Tat alma bozuklukları, uyku bozukluğu, senkop, midriyazis, görme bozukluğu, burun kanaması, çınlama, taşikardi, elektrokardiyogramda Qt uzaması, ürtiker, döküntü, alopesi, ödem gibi yan etkilere neden olabilmektedir.

Essitalopram etkin maddesi veya yardımcı maddelerinden herhangi birine (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, serotonin sendromuna neden olma riski nedeniyle, reversibl Mono Amin Oksidaz A inhibitörleriyle (MAO-A inhibitörü) (örn. moklobemid) veya reversibl non-selektif MAO-inhibitörü linezolid ile birlikte kombine tedavide, QT uzaması olduğu bilinen hastalarda ya da konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda, Essitalopramın QT aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünlerle kullanımı ve Pimozid ile birlikte kullanılmaması gerekmektedir.

Herhangi bir nedenle (etki yetersizliği, yanetki..) veya klinisyenin uygun görmesi durumunda tedaviniz aynı hastalıkta kullanılacak alternatif başka bir ilaçla değiştirilebilecektir.

Venlafaksin, duloksetin, mirtazapin, klomipramin, amitriptilin, imipramine gibi antidepressanlar bu hastalığın alternatif tedavileridir.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağı belirtildi. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul kurum ve diğer sağlık otoritelerinin bana ait original 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 yanetki hakkında bir soru yada sorunum olursa 05065780873 numaralı telefonda 24 saat boyunca Dr. Mehmet YıldırımYILMAZa ulaşabilirim.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını 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 getirmeyeceğini de 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. Mehmet Yıldırım YILMAZ TLF: 0506 578 08 73

Email:drmehmetyil@gmail.com

GÖNÜLLÜNÜN:

KANUNİTEMSİLCİSİNİN:

ADI,SOYADI,TARİH,İMZA:

ADI,SOYADI,TARİH,İMZA