

**T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANAN HASTALARIN BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ
VE OLASI BESİN-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
BELİRLENMESİ**

ELİF KARA OSMAN MEMET

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HAZİRAN
2023**

**T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANAN HASTALARIN BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ
VE OLASI BESİN-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
BELİRLENMESİ**

ELİF KARA OSMAN MEMET

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR ÜYESİ ENGİN ASAV**

**BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HAZİRAN
2023**

ETİK BEYAN

Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi; kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Elif KARA OSMAN MEMET

(İmza)

İTHAF

Dedem Mustafa ve Halil İbrahim'e

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda her türlü desteğini benden esirgemeyen, bana tüm beceri ve tecrübelerini aktaran, meslek hayatım boyunca ilkelerini örnek alacağım tez danışmanın Sayın Dr. Öğr Üyesi Engin ASAV'a, istatistiksel analizlerdeki yardımından ötürü Doç. Dr. Oğuz BAŞOL'a,

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen Uzm. Psikiyatr Dr. Kadir Can TUTUĞ'a

Sırtımı yasladığım arkamdaki 'dağ'ım babama, anneme ve ailemin hepsine,

Enerjimi hep yüksek tutup bana sonsuz destek olan arkadaşlarıma ama özellikle canım meslektaşım Dyt. Güldane YILDIRIM'a, ve son olarak Yalçın YUSUF'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Elif KARA OSMAN MEMET

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	II
TEZ ONAYI	III
İTHAF	IV
TEŞEKKÜR	İV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	VIII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	IX
ÖZET.....	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psikotik Bozukluklar	3
2.1.1. Şizofreni.....	4
2.1.2. Bipolar Bozukluk	5
2.1.3. Majör Depresyon.....	5
2.1.4. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)	6
2.1.5. Diğer Psikotik Bozukluklar	6
2.2. Antipsikotik İlaçların Tanımı ve Sınıflandırılması	8
2.2.1. Birinci Kuşak (Tipik) Antipsikotikler	8
2.2.2. İkinci Kuşak (Atipik) Antipsikotikler	9
2.3. Besin ilaç Etkileşimleri	12
2.3.1. Farmakokinetik Etkileşimler.....	13
2.3.2. Farmakodinamik Etkileşimler.....	16
2.3.3. Birinci Kuşak Antipsikotiklerin Etkileşimleri	16
2.3.4. İkinci Kuşak (Atipik) Antipsikotiklerin Etkileşimleri	17
2.3.5. Antipsikotiklerin Beslenme Durumuna Etkileri	20
2.3.5.1. Besin Alımına Etkileri.....	20
2.3.5.2. Metabolik Etkileri	21

2.4. Antipsikotiklerden Etkilenme Potansiyeli Olan Bazı Tıbbi Biyokimyasal Parametreler.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışmanın Evreni ve Örneklemi.....	29
3.2. Çalışmanın Dahil Edilme Kriterleri.....	29
3.3. Dahil Edilmeme Kriterleri.....	29
3.4. Çalışmada Kullanılan Değişkenler.....	29
3.5. Araştırmanın Kısıtlılıkları	30
3.6. Verilerin Toplanması, Veri Toplama Araçları ve Veri Analizinde Kullanılan Yöntemler	30
3.7. Araştırmanın Etik Boyutu.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR	44
EKLER	53
ÖZGEÇMİŞ	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. Psikotik Bozuklukların Farklı Klinik İfadeleri	3
Tablo 2. 2. Birinci ve İkinci Kuşak Antipsikotikler.....	10
Tablo 2. 3. Besin İlaç Etkileşimleri	12
Tablo 2. 4. Antipsikotiklerin Metabolizması ve Karaciğer Enzimleri Üzerindeki Etkileri.....	15
Tablo 2. 5. Antipsikotiklerin Uzun ve Orta Vadeli Kullanımdaki Konstipasyon ve Ağız kuruluğu Yan Etki Prevalans Oranları.....	20
Tablo 2. 6. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması.....	26
Tablo 4. 1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyet ve Yaşa Göre Dağılımları .	32
Tablo 4. 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Dağılımları ve İlaç Kullanımları.....	32
Tablo 4. 3. Antipsikotik Kullanan Bireylerin Farklı Tarihlerdeki Biyokimyasal Parametrelerinin İstatiksel Olarak Karşılaştırılması	33
Tablo 4. 4. Bireylerin Ketiapin Dozu ve Yaş ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisine Dair İstatiksel Analiz Sonuçlar.....	36

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AMP : 5'-adenozin monofosfat

AMPK : AMP ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz

APG : Açlık Plazma Glukozu

Ca : Kalsiyum

Cmax : İlacın Kanda Ulaştığı Maksimum Konsantrasyonu

DSM-IV: Mental Bozukluğun Teşhis ve İstatistik El Kitabı-IV

EAA : Eğri Altındaki Alan

HbA1c : Hemoglobin A1c

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HiTOP : Psikopatolojinin Hiyerarşik Taksonomisi

ICD-10 : Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-10

INSIG : İnsülin kaynaklı genler

IR : Anında Salım

K : Potasyum

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

Na : Sodyum

OKB : Obsesif Kompulsif Bozukluk

PPAR α : Peroksizom Proliferatörü İle Aktive Edilen Reseptör- α

SCAP : SREBP bölünme aktive edici protein

SREBP : Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Proteinler

TG : Trigliserit

UGT : Üridin Difosfat Glukuronil Transferaz

Vitamin B12 : Kobalamin

VKİ : Vücut Kütle İndeksi

WHO : World Health Organization



ÖZET

Antipsikotik ilaç kullanan hastaların bazı biyokimyasal parametrelerinin incelenmesi ve olası besin-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi

Psikotik bozukluklar tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur. Her ülkedeki ve her kültürdeki insanlar etkilenmektedir. Antipsikotikler, şizofreni ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklarda son derece faydalı olabilmektedir. Bu çalışmada antipsikotik kullanmanın çeşitli biyokimyasal parametreler ve beslenme durumu üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın örneklemini, Psikiyatri Kliniğine başvuran ve antipsikotik reçete edilmiş hastalar oluşturmuştur. Çalışma; en az iki defa biyokimyasal parametreleri analiz edilmiş 18-65 yaş aralığındaki 200 hasta ile yürütülmüştür. Çalışmaya alınan bireylerin %33'ü erkek ve %67'si kadın olup erkek ve kadın bireylerin yaş ortalamaları sırasıyla $42,1 \pm 14,1$ yıl ve $48,1 \pm 12,9$ yıldır. Hastalar tarafından kullanılan 10 farklı antipsikotik arasından en çok reçete edilen antipsikotik ketiapindir, hastaların %69'u ketiapin kullanmıştır. Hastaların ilk açlık plazma glukozu (APG) değerleri ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerleri istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. İncelenen diğer değişkenler olan hemoglobin A1c, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein, albumin, üre, kreatinin, vitamin B12 ve folat ortalamasına bakıldığında antipsikotik kullanımı anlamlı bir değişime sebep olmamıştır ($p > 0,05$). Değişkenlerin ilk ve son ortalamaları arasındaki fark ile ketiapinin dozuna bağlı değişiklik ve bireylerin yaşı arasındaki ilişkiye bakıldığında ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p > 0,05$). Sonuç olarak, antipsikotik kullanımı klinik olarak görülen açlık plazma glukozu ve LDL'deki artışların sebebi olabilir. Sağlık çalışanları ve klinisyenler antipsikotiklerin plazma glukozu ve LDL kolesterol üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurmalıdır. Ayrıca, bu sonuçlar antipsikotiklerin glukoz homeostazı ve lipit metabolizması üzerindeki etkilerini desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Antipsikotik, Besin-İlaç Etkileşimleri, Biyokimyasal Parametre, Psikotik Hastalık

ABSTRACT

Examination of some biochemical parameters of patients using antipsychotic drugs and determination of possible food-drug interactions

Psychotic disorders are a common health problem all over the world. People in every country and every culture are affected. Antipsychotic drugs can be extremely helpful in various psychiatric disorders, including schizophrenia and bipolar disorder. In this study, it was aimed to examine the effects of antipsychotic use on various biochemical parameters and nutritional status. The sample of the study consisted of patients who applied to the Psychiatry Clinic and were prescribed antipsychotic medication. The study was conducted retrospectively. The study was conducted with 200 patients aged 18-65 years whose biochemical parameters were analyzed at least twice. Of the individuals included in the study, 33% were male and 67% were female. The mean ages of male and female individuals were 42.1 ± 14.1 years and 48.1 ± 12.9 years, respectively. Quetiapine is the most prescribed antipsychotic among the 10 different antipsychotics used by patients, 69% of the patients used quetiapine. Fasting plasma glucose (FPG) values and low-density lipoprotein (LDL) values of the patients in the first measurement increased significantly in the last measurement. When the mean of hemoglobin A1c, triglyceride, high-density lipoprotein, albumin, urea, creatinine, vitamin B12 and folate were examined, the use of antipsychotics did not cause a significant change ($p > 0.05$). When the difference between the first and last means of the variables and the change depending on the dose of quetiapine and the age of the individuals were examined, no significant relationship was found ($p > 0.05$). In conclusion, the use of antipsychotics may be the cause of the clinically observed increases in fasting plasma glucose and LDL. Healthcare professionals and clinicians should consider the effects of antipsychotic drugs on plasma glucose and LDL cholesterol. Moreover, these results support the effects of antipsychotics on glucose homeostasis and lipid metabolism.

Key Words: Antipsychotic, Biochemical Parameter, Food-Drug Interactions, Psychotic Disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Laborit ilk antipsikotik ajan olarak klorpromazini keşfedene kadar şizofreni ve diğer psikozlar için özel bir tedavi yoktu (Ban, 2007; Davis vd., 1977). Antipsikotikler, şizofreni ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklarda son derece faydalı olabilmektedir (Haddad vd., 2012). Yeterli dozlarda uygulandığında, psikozların tedavisinde farklı sınıflardaki antipsikotikler eşit derecede etkilidir (Davis vd., 1977). Ancak bu ilaçların hepsinin çok çeşitli potansiyel yan etkileri vardır, kapsamları ve şiddetleri bakımından farklılık göstermektedirler (Davis vd., 1977; Haddad vd., 2012).

Antipsikotiklerin yan etkileri ve neden olduğu metabolik değişiklikler üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir. Neredeyse bütün antipsikotiklerin ağırlık artışına neden olduğu gösterilmektedir. Daha önce antipsikotik kullanmamış hastalar veya ilk epizod hastalar ağırlık artışına karşı daha savunmasızdır (Bak vd., 2014; Correll vd., 2015).

Antipsikotikler, lipid anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Trigliseritler ve kolesterol üzerindeki olumsuz etkiler erken ortaya çıkmakta ve hatta ağırlık artışından önce gelebilmektedir (Correll vd., 2015). Kohortlarla karşılaştırıldığında, bu hastalarda yüksek trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoproteine (HDL) daha sık karşılaşılmıştır (Mitchell vd., 2013).

2 yıl boyunca haloperidol veya olanzapin ile tedavi edilen 263 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, ağırlık ve toplam kolesterol seviyelerinde önemli bir artış olduğunu ama açlık glukozunda değişiklik olmadığı tanımlanmıştır (Green vd., 2006). Yapılan başka bir çalışmada antipsikotik tedavisinin ilk yılında aşırı kilolu hastaların sayısının 12 ayda %17'den %54'e yükseldiğini ve yüksek kolesterolü olan kişilerin sayısının %23'ten %46,3'e yükseldiği bulunmuştur. (Kahn vd., 2008) Oriot ve arkadaşları ilk maruziyetten 9 ay sonra vücut kütle indeksi (VKİ), açlık şekeri ve bel çevresinin hepsinin önemli ölçüde arttığını, ancak kan basıncının ve lipidlerin değişmediğini bulmuştur (Oriot vd., 2008).

Misiak ve arkadaşlarının 2014'te yaptıkları çalışmada antipsikotik tedavisi gören hastaları 12 hafta boyunca izlemişler. Olanzapin ile tedavi edilen hastalarda, risperidon

ile tedavi edilenlere kıyasla VKİ ve toplam kolesterolde önemli ölçüde daha yüksek bir artış olmuştur. Olanzapin alan hastalarda, risperidon tedavisine atananlara göre B12 vitamininde daha fazla bir düşüş görülmüştür (Misiak vd., 2014).

Vassilopoulou ve arkadaşlarının, psikotik bozukluğu bulunan ve antipsikotik kullanan suçlular üzerinde yürüttükleri bir çalışmada, hastaların vitamin B12 seviyeleri arasında anlamlı değişiklik olduğunu gözlemişler. Çalışmanın 3 yılı boyunca vitamin B12 düzeylerinde önemli düşüş olduğu bulunmuştur (Vassilopoulou vd., 2021).

Besin-ilaç etkileşimi ifadesi, literatürde, sadece tüketilen besinlerin ilaçla farmakodinamik ve/veya farmakokinetik etkileşimlerini değil, bunlarla birlikte ilaçların çeşitli mekanizmalarla kişinin beslenme durumunu ve sıklığını farklılaştırmasını, vitamin ve mineraller gibi mikrobesein öğelerinin seviyelerini arttırması/azaltmasını ve makronütrient metabolizmasında değişikliğe sebep olmasını kapsamaktadır. Bu bağlamda, bu çalışmada antipsikotik kullanımı ile Açlık Plazma Glukozu (AKŞ), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL), Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL), Trigliserit (TG), Hemogloblin A1c (HbA1c), Serum Total Protein, Serum Albümin, Üre, Kreatinin, Sodyum (Na), Kalsiyum (Ca) Potasyum (K), Kobalamin (vitamin B12), Folik Asit, Vitamin D gibi biyokimyasal parametrelerin değişimi incelenerek olası besin-ilaç etkileşimleri irdelenmiş ve yorumlanmıştır (Aloupis vd., 2009; Duygu Çorum vd., 2016; Genser, 2008; Otles vd., 2014).

Bu çalışma Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğinde antipsikotik reçetesi almış hastalar ile yapılmıştır. İlaçların çeşitli mekanizmalarla kişinin beslenme durumunu ve sıklığını farklılaştırdığı, vitamin ve mineraller gibi mikrobesein öğelerinin seviyelerini arttırdığı/azalttığı ve makronütrient metabolizmasında değişikliğe sebep olduğu bilinmektedir. Bu nedenle çalışmanın amacı, antipsikotik kullanımının çeşitli biyokimyasal parametreler ve beslenme durumu üzerine etkisini geriye dönük olarak incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psikotik Bozukluklar

Psikotik bozukluklar tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur. Her ülkedeki ve her kültürdeki insanlar etkilenmektedir (World Health Organization (WHO), 2019). "Psikoz" terimi yaklaşık 170 yıldır kullanılmaktadır ve ilgili zamanların bilimsel ve sosyal bağlamlarını yansıtacak şekilde gelişmiştir (Gaebel vd., 2022). Bu terim, ilk olarak 1845'te Ernst von Feuchtersleben tarafından bulunmuştur. Bireyin psişik dengesindeki önemli rahatsızlıklarla belirlenen, gerçeklik testinin bozulmasına, içgörünün azalmasına ve düşünce bozukluklarına neden olan bir dizi psikopatolojik durumu kapsamaktadır (Ernst von Feuchtersleben, 1845). Psikoz, birkaç semptomdan oluşan klinik bir sendromdur. Sanrılar, halüsinasyonlar ve düşünce bozukluğu temel klinik özellikler olarak kabul edilebilmektedir. Kişinin kendi bedeninin bilincini etkileyen, "somatopsikozlar", kişinin kişiliğinin bilincini etkileyen "otopsikozlar" ve dış dünyanın bilincini etkileyen "alopsikozlar" gibi terimlerle alt bölümlere ayrılmıştır. Bu farklılıklar, "psikoz"un tek bir kavram olmadığını, bunun yerine bireysel semptomlara bölünmesi gerektiğinin ilk işareti olmuştur (Gaebel vd., 2022). Psikotik bozuklukların farklı klinik ifadeleri Tablo 2. 1.'de gösterilmiştir (Giulio Perrotta, 2020).

Tablo 2. 1. Psikotik Bozuklukların Farklı Klinik İfadeleri

"pozitif",	algı ve duyumun genişlemesi (sanrılar ve halüsinasyonlar gibi);
"negatif"	içe dönüklük ve tepki eksikliği (otistik belirtiler, katatoni ve izolasyon gibi).
"düşünce formu"	fikir akışındaki değişiklikler, zihnin organize edilme şeklindeki tutarsızlıklar ve fikirler arasındaki bağlantılardaki değişiklikler (paraloji, teğetler, çapraz yanıtlar ve tartışmaya dayalı sıçramalar gibi)
"düşünce içeriği"	yanlış fikirler (sanrılar ve yorumlayıcı ipuçları gibi).
"duyu-algı"	görsel, koku alma, dokunma veya tat alma halüsinasyonları veya buyuran, yorum yapan, bastıran ve hatta teleolojik olan işitsel halüsinasyonlar gibi.

2.1.1. Şizofreni

Şizofreni esas olarak psikotik semptomlarla karakterize edilen, nedeni bilinmeyen semptomlar topluluğudur. Şizofreni tipik olarak gençliğin sonlarında veya erken yetişkinlik döneminde işitsel halüsinasyonlar ve paranoid sanrılar olarak kendini göstermektedir (Insel, 2010).

Şizofreni tarihi, Alman psikiyatr Emil Kraepelin'in "Dementia praecox" adlı bir durumu anlatmasıyla başlamış ve bu hastalık Eugen Bleuler, Kurt Schneider gibi bir çok bilim adamı tarafından incelenmiş ve bir çok kez isim değiştirmiştir (Novella vd., 2010). Şizofreni, bir kişinin sahip olabileceği en şiddetli gerçeklik çarpıtma biçimidir. Altı aydan fazla süren ve kişinin normal fonksiyonlarını yerine getirmesini zorlaştıran semptomları olan kronik psikozun en iyi örneğidir. Şizofreninin etiyolojisi, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimine bağlanmaktadır. Genetik, çevresel, psikofiziksel gelişimle ilgili faktörler, psikolojik ve nörobiyolojik faktörlerden etkilenebilmektedir. Ailesinde şizofreni öyküsü ve kısa süreli psikozu olan kişilerin bir yıl içinde şizofreni tanısı alma riski %20 ila %40 arasında değişmektedir (Giulio Perrotta, 2020).

Şizofreninin erken-doğru tanı ve tedavisi hastaya uzun vadeli faydalar sağlayabilmektedir (De Haan vd., 2003). Hastalık ne kadar uzun süre tedavi edilmezse, nüksetme ve iyileşme için yansımaları o kadar şiddetli olmakta ve durum, birçok hasta için kronikleşmektedir. Tedavide en etkili yöntem antipsikotiklerdir. Bu ilaçların çok sayıda yan etkisi vardır, bu nedenle mümkün olan en kısa sürede uygulanan düşük dozlar önerilmektedir. (Soares-Weiser vd., 2015) Şizofreni teşhisi; Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-10 (ICD-10) ve Mental Bozukluğun Teşhis ve İstatistik El Kitabı-IV (DSM-IV)'da bulunan kriterlere göre konulabilmektedir (American Psychiatric Association., 1994; Health Organization, 1992).

Şizofreni çok sık rastlanan hastalıktır ve bir çok kişi tanı alabilmektedir (World Health Organization (WHO), 2019). John Forbes Nash, Jr, oyun teorisi, diferansiyel geometri ve kısmi diferansiyel denklemler okuyan Amerikalı bir matematikçidir. 1994 Nobel İktisadi Bilimler Anma Ödülü almıştır. Aşırı paranoya belirtileri göstermeye, kendisini tehlikeye atan Charles Herman ve William Parcher gibi karakterlerden bahsetmeye ve

kırmızı kravat takan herkesin kendisine karşı kurulan komünist bir komplonun parçası olduğuna inanmaya başlamıştır. Nash, Washington'daki büyükelçiliklere bir hükümet kurduklarını bildiren mektuplar göndermiştir. Nisan-Mayıs 1959'da McLean Hastanesine yatırılmış ve burada kendisine paranoid şizofreni teşhisi konulmuştur. Dokuz yıl boyunca psikiyatri hastanelerinde antipsikotik tedavi görmüştür (Matthew J. Ryan, 2022).

2.1.2. Bipolar Bozukluk

Manik-depresif bozukluk olarak da adlandırılan bipolar bozukluk, yüksek ölüm riskiyle bağlantılı yaygın, şiddetli ve çoğunlukla tekrarlayan bir ruh hali durumudur (Müller-Oerlinghausen vd., 2002). Kronikleşme eğilimi göstermekte ve yaşamları boyunca nüfusun kabaca %2'sini etkilemektedir. Yüksek intihar oranları, yüksek sakatlık oranları ve birçok tıbbi ve zihinsel sağlık sorunlarının birlikte ortaya çıkması, bu grubun ayırt edici özellikleridir. (Berardis vd., 2023).

Mani terimi, yüksek ruh hali şiddetli ve sürekli olduğunda veya psikotik belirtilerle ilişkili olduğunda, davranış ve işlevde belirgin bir bozulmaya yol açtığında kullanılmaktadır. Hipomani, genellikle kişiyi tıbbi yardıma götürmeyen daha düşük düzeyde bir rahatsızlıkla birlikte, oldukça kısa olabilen, ruh halindeki daha az şiddetli yükselmeleri ifade eder; ancak hipomani maniye dönüşebilmektedir. Bipolar bozukluklar, mani epizotları olan 'Bipolar I Bozukluk' ve yalnızca hipomani epizotlarının meydana geldiği 'Bipolar II Bozukluk' olarak ikiye ayrılmaktadır. Geleneksel olarak zıt kutuplar olarak görülse de, manik ve depresif semptomlar sıklıkla birlikte ortaya çıkmakta ve "karışık" durumlara yol açabilmektedir (Anderson vd., 2012).

2.1.3. Majör Depresyon

Depresyon, hem hemen hemen herkesin yaşadığı bir duygusal durum hem de yaygın olarak Majör Depresif Bozukluk olarak adlandırılan klinik veya biyodavranışsal bir hastalıktır. Majör Depresif Bozukluk, kişinin nasıl hissettiğini, nasıl düşündüğünü, nasıl hareket ettiğini ve vücudunun nasıl çalıştığını etkileyen tıbbi bir hastalıktır. En eski ve en iyi bilinen tıbbi durumlardan biridir. Antik Yunanistan'dan tıp kitapları bunu ayrıntılı olarak anlatmaktadır (Fava vd., 2000).

Majör depresif bozukluğu olan kişilerde nörogörüntüleme ile tespit edildiği şekliyle beyin yapısındaki morfolojik değişikliklerin olabileceği düşünülmekte ve bu konuda bir çok çalışma yapılmaktadır. Vaka kontrol çalışmaları, majör depresif bozukluk hastalarının hipokampus hacimlerinde azalma olduğunu göstermektedir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile yapılan çalışmalar, bu hastalığı olan kişilerde hipokampal hacmin daha küçük olduğuna dair en iyi ve en tutarlı kanıtı sağlamaktadır (Otte vd., 2016). Bir meta analiz incelemesinde, şiddetli depresif bozukluk hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha küçük bazal ganglionlara, talamusa, hipokampusa ve frontal alanlara sahip olduğu bulunmuştur (Kempton vd., 2011). Bir düzineden fazla bağımsız araştırma örneğinden alınan MRG verilerinin bir meta analizinde, hipokampusta önemli ölçüde daha düşük hacimler saptanmıştır (Schmaal vd., 2015).

2.1.4. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)

Ciddi bir akıl hastalığıdır çünkü pek çok insanı etkilemekte ve onları engelli hale getirebilmektedir. Obsesif kompulsif bozukluğu öne çıkaran şey, obsesyonlar ve kompulsiyonlardır. Obsesyonlar, tekrar tekrar ortaya çıkan, müdahaleci ve istenmeyen düşünceler, imgeler, dürtüler veya arzulardır. Genellikle kaygı ile bağlantılıdır. Kompulsiyonlar, kişinin bir saplantı nedeniyle, katı kurallara göre veya "tamamlanmış" hissetmek için yapmak zorunda hissettiği, tekrarlayan davranışlar veya zihinsel eylemlerdir (Stein vd., 2019).

Obsesif-kompulsif bozukluk bir zamanlar nadir görülmekteydi. Bununla birlikte, akıl hastalığı teşhisi için operasyonel kriterleri kullanan ilk kapsamlı toplum araştırmaları, OKB'nin en yaygın akıl hastalıklarından biri olduğunu ve dünya çapındaki hastalık yüküne önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermiştir (Baxter vd., 2014; Karno vd., 1988). OKB'nin yaşam boyu yaygınlığının %2-3 olduğunu doğrulamıştır (Carmi vd., 2022).

2.1.5. Diğer Psikotik Bozukluklar

Sanrısız bozukluk, kendisiyle çelişen kanıtlar karşısında bile, dış bir gerçekliğin yanlış yorumlanmasına dayanan ısrarlı ve hatalı bir kanaattir. Söz konusu inanç, bireyin kültürel veya altkültürel normlarıyla uyumdan yoksundur ve diğerlerinin çoğunluğu tarafından doğru olmadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. En yaygın sanrı

türlerinden bazıları şunlardır; eşin sadakatsiz olduğunu düşünmek, anlamsız ve gerçek dünyayla hiçbir ilgisi olmayan bir şey hakkında fanteziler kurmak ve genellikle üst düzey bir başka kişinin onları sevdiğini düşünmek, başkalarının zihnini okuyabildiği veya düşüncelerin başka bir yerden geldiği inancı (Joseph vd., 2022). Katatonik bozukluk, psikomotor belirtileri olan karmaşık bir nöropsikiyatrik durumdur, sürekli duruş veya tekrarlanan hareketler olarak kendini gösterir. Hasta, hareketsizlik, ifadesizlik ve erişilemezlik ile karakterize heykel benzeri bir görünüm sergiler. Algılanan aktivite eksikliği, aslında fiziksel gerginlik, konuşmayı reddetme veya yemek yemeyi reddetme olarak tezahür edebilen güçlü bir olumsuzcu duruşla desteklenir (Giulio Perrotta, 2020).

Diğer bazı psikotik bozukluklar:

- güvensizlik, şüphe, zarar görme korkusu ile karakterize "paranoya",
- yakın ilişkiler kurmama arzusu, çevresinden ve gerçeklikten duygusal olarak kopması ve "kendi dünyasında" yaşama yönünde bir eğilim ile karakterize "şizoid kişilik bozukluğu",
- tuhaf, kesin olmayan veya mecazi konuşma ve düşünme, tuhaf davranışlar ve genellikle "sihirli" düşünme, anormal algılar ve orta düzeyde paranoya içeren alışılmadık düşünceler veya inançlarla karakterize edilen "şizotipik kişilik bozukluğu",
- önce sanrı ve halüsinasyonların ortaya çıkan depresyon veya mani gibi duygudurum bozukluklarıyla birleşen tehşisi zor; "şizoaffektif bozukluk",
- aşırı stresli bir olay veya dönem sonrası kalıcı hale gelebilen "psikotik çöküş" (Giulio Perrotta, 2020).

Sıklıkla birlikte görülen bozukluklar, bozukluklar arasındaki eşitsizlikler, tanısal istikrarsızlık ve psikopatoloji ile normallik arasında gelişigüzel sınırların olduğunu savunarak geleneksel sınıflandırmanın güvenilirliğini ve doğruluğunu sorgulayan bazı bilim adamları Psikopatolojinin Hiyerarşik Taksonomisi (HiTOP) modelini oluşturulmuşlardır. Bu model, semptomların birlikte nasıl değiştiğine bağlı olarak psikopatolojik durumları ve alt tiplerini oluşturur. Benzer semptomları bir araya

getirerek, farklı semptom türlerinin sayısını azaltır. Ek olarak, eşzamanlı sendromları spektrumlara dahil ederek bir komorbidite haritası oluşturmakta ve teşhis problemlerini çözmeyi amaçlamaktadır (Kotov vd., 2017; WHO, 2019).

Ruh sağlığı alanında, psikotik bozukluğu olan kişiler için, tanıdan bağımsız olarak, geçerli bakım standardı ve birinci basamak tedavi antipsikotikler ile tedavidir (Glick vd., 2019). İkinci kuşak antipsikotiklerin ortaya çıkışı, psikotik bozukluklar için daha etkili ve daha iyi tolere edilen tedavinin uygulanmasını kolaylaştırmıştır (Lambert vd., 2004). Antipsikotikler akut psikotik ataklarda etkilidir, ancak uzun süreli tedavi konusunda daha az kanıt vardır. Bakım tedavisi, nüksetmeleri önlemek için şiddetle tavsiye edilmekte, ancak fiziksel sağlık, beyin sağlığı ve günlük yaşam üzerindeki olumsuz etkileri telafi etmek için yeterli olmayabilmektedir (Wunderink, 2019).

2.2. Antipsikotik İlaçların Tanımı ve Sınıflandırılması

1950'lerin başında, ilk etkili antipsikotik olan klorpromazin bulunmuştur. Bu, modern psikofarmakoloji çağının başlangıcı olmuştur. (Benjamin James Sadock vd., 2009) Antipsikotiklerle tedavi edilen bireylerde sıklıkla ekstrapiramidal semptomlar (Dori, Green, Weizman, ve Gothelf, 2017) kardiyak yan etkiler, nöbetler ve ağırlık artışı gibi yan etkileri olduğu gözlenmiştir (de Boer vd., 2019).

2.2.1. Birinci Kuşak (Tipik) Antipsikotikler

Dopamin antagonistleri, klasik nöroleptikler, geleneksel antipsikotikler veya majör sakinleştiriciler olarak da adlandırılan birinci nesil (tipik) antipsikotikler, psikotik hastalıklar için etkili ilk ilaç grubudur. Bu antipsikotikler fenotiyazinler, butirofenonlar, tioksantenler, dibenzoksazepinler, dihidroindoller ve difenil bütülpiperidinler olarak sıralanabilir (Ayano G, 2016; Benjamin James Sadock vd., 2009). Nöroleptik terimi, bu ilaçların nörolojik yan etkilere sahip olma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu kelime, antipsikotiklerin etkilerinin yanı sıra her zaman nörolojik yan etkilerinin olmasından kaynaklanmaktadır. Ana belirtiler hareketin yavaşlaması, duyguların sakinleşmesi ve duygu eksikliğidir. Başlarda, doktorlar bunun ilacın işe yaradığına dair iyi bir işaret olduğunu düşünmüşlerdir. Daha sonra bu etkilerin terapötik faaliyetlerin gerçekleşmesi için gerekli olmadığı anlaşılmıştır (Ayano G, 2016). Birinci kuşak antipsikotiklerin etki mekanizması, dopaminerjik

nörotransmisyonun inhibisyonunu içermektedir. Optimum etkinlik, beyindeki D2 dopamin reseptörlerinin yaklaşık %72'si bloke edildiğinde elde edilmektedir. Ayrıca noradrenerjik, kolinerjik ve histaminerjik reseptörler üzerinde bloke edici aktivite sergilerlemektedir (Chokhawala vd., 2023).

2.2.2. İkinci Kuşak (Atipik) Antipsikotikler

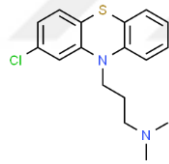
Atipik antipsikotikler olarak da bilinen ikinci kuşak (nesil) antipsikotikler, genellikle birinci kuşak antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha düşük ekstrapiramidal semptom ve geç diskinezi riskine sahiptir. Tedaviye dirençli şizofrenide benzersiz etkinliğe sahip ikinci kuşak bir antipsikotik olan klopazin dışında, birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler klinik etkinlik açısından daha benzerdir. Antipsikotikler, bireysel hastalar için bir antipsikotik seçimini etkileyen faktörler olan doz, uygulama yolu, farmakokinetik, yan etki profili ve maliyet açısından birbirinden farklıdır (Michael D Jibson, 2022).

Çoğu birinci ve ikinci kuşak antipsikotiklerin etki mekanizması, beyin dopamin D2 reseptörlerinin postsinaptik blokajı gibi görünmektedir. Dört istisna arasında aripiprazol ve brexpiprazol, D2 reseptörüne karşı kısmi agonist aktivite sergilerken kariprazin, D3/D2 reseptörü kısmi agonistini tercih eden bir D3'tür. Dördüncü istisna olan Pimavanserin, dopamin D2'ye herhangi bir afinite göstermeyen bir tür serotonin 5HT2A ters agonisti ve antagonistidir. Çok sayıda kanıt, bu reseptörlerin antipsikotiklerin işleyişine dahil olduğunu doğrulamaktadır. Fonksiyonel görüntüleme araştırmalarında antipsikotik etkinlik için % 65 D2 reseptör doluluğunun tutarlı bir gerekliliğinin yanı sıra, D2 reseptörü bağlanması ile klinik etki arasında güçlü bir ilişki gözlemlenmiştir (Kapur vd., 2000; Seeman, 1987; Vanover vd., 2006). Antipsikotiklerin sınıflandırılması ve kimyasal yapıları Tablo 2.2.'de gösterilmiştir.

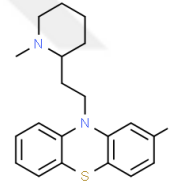
Tablo 2. 2. Birinci ve İkinci Kuşak Antipsikotikler

Birinci Kuşak Antipsikotikler

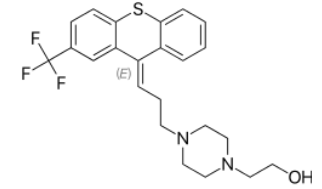
Klorpromazin



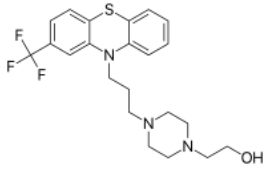
Tiyoridazin



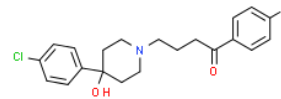
Flupentiksol



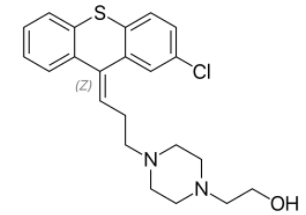
Flufenazin



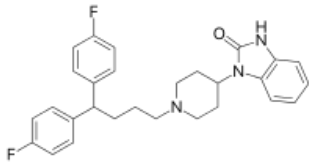
Haloperidol



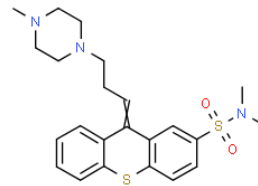
Zuklopentiksol



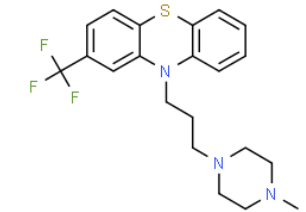
Pimozid



Tiyoteksen

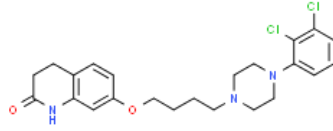


Trifluoperazin

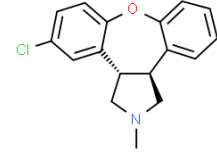


Tablo 2. 2. Devam. Birinci ve İkinci Kuşak Antipsikotikler**İkinci Kuşak Antipsikotikler**

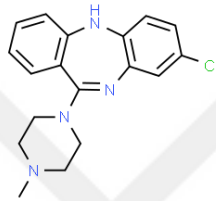
Aripiprazol



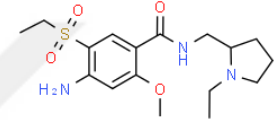
Asenapin



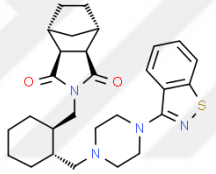
Klozapin



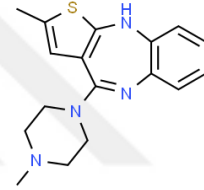
Amisülprid



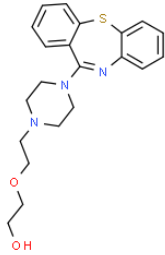
Lurasidon



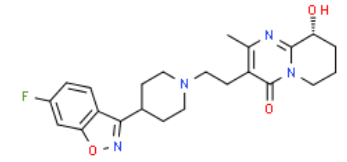
Olanzapin



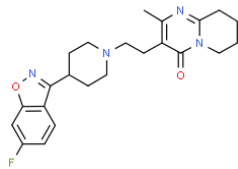
Ketiapin



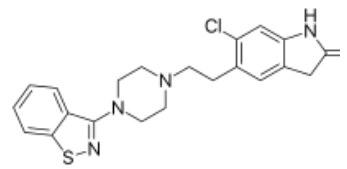
Paliperidon



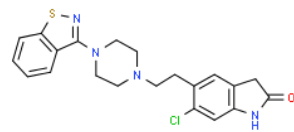
Risperidon



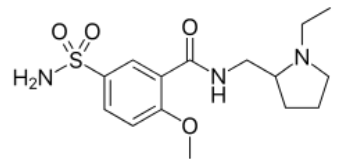
Ziprasidon



Ziprasidon



Sülpirid



2.3. Besin ilaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimi, bir maddenin ilacın aktivitesini artırarak veya azaltarak etkilemesi ya da ilacın tek başına oluşturacağından farklı yeni bir etki ortaya çıkması durumudur. İlaç etkileşimi, ilaçlar arasında etkileşimler ve besin maddeleri ve ilaçlar arasında etkileşimler olarak ayrılabilir (Bushra vd., 2011). Besin-ilâç etkileşimi, bir ilâç ile besin veya diyet takviyesinde bulunan bir besin maddesi arasındaki fiziksel, kimyasal veya fizyolojik ilişkinin sonucu olarak tanımlanmaktadır (Won vd., 2012).

Besinler ve ilaçlar çift yönlü olarak etkileşebilirler. Bu etkileşimler, ilâç tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini olumsuz etkileyebileceği gibi ilâç tedavisi gören bireylerin beslenme durumunu da olumsuz etkileyebilmektedir. (Briguglio vd., 2018) Besin ve besin bileşenlerinin ilaçların biyoyararlanımını, yarı ömrünü ve plazma konsantrasyonlarını etkileyebilir ve bu, ilacın etkinliğinin değişmesi sonucu toksisite veya tedavide başarısızlığa neden olabilir. Diğer taraftan ilaçlar; tat, koku gibi duylarda ve sindirim sisteminin normal işleyişinde değişikliklere neden olarak besin alımını etkileyebilir. Aynı zamanda bazal metabolizma hızına veya iştaha etki etmesi sonucu hastanın beslenme durumunun değişmesine sebep olabilir (D'Alessandro vd., 2022). Santos ve Boullata besin ilâç etkileşimlerini Tablo 2.3.'te gösterildiği gibi sınıflandırmıştır.

Tablo 2. 3. Besin İlaç Etkileşimleri (Santos vd., 2005).

Neden olan faktör	Etkileşime maruz kalan faktör	Olası sonuç
Beslenme durumu	İlaç	Tedavide başarısızlık veya ilâç toksisitesi
Gıda ya da gıda bileşeni	İlaç	Tedavide başarısızlık veya ilâç toksisitesi
Spesifik besin veya gıda takviyesi	İlaç	Tedavide başarısızlık veya ilâç toksisitesi
İlaç	Beslenme durumu	Değişmiş beslenme durumu
İlaç	Spesifik besin ögesi	Değişmiş beslenme durumu

Besin-ilac etkileşimleri, farmakokinetik besin ilac etkileşimleri ve farmakodinamik besin-ilac etkileşimleri olarak temel olarak iki başlık altında incelenmektedir. Farmakokinetik besin-ilac etkileşimleri çeşitli nedenler sonucu oluşur. Farmakodinamik besin-ilac etkileşimleri ise ilac ile içecekler veya yiyecekler arasındaki etkileşimleri kapsar. Bu etkileşimler spesifik farmakolojik etkileşimlerdir (Koziolek vd., 2019; Won vd., 2012).

2.3.1. Farmakokinetik Etkileşimler

Farmakokinetik besin ilac etkileşimleri sonucu ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması veya atılımı etkilenir. Fizyolojik yollar gecikmiş mide boşalmasını, uyarılmış/artmış safra veya splanknik kan akışını ve gastrointestinal yoldaki pH veya flora değişikliklerini içeren mekanik değişikliklerdir. Fizikokimyasal yollar ise besin/besin maddelerinin ilaçlara bağlanarak ilacın vücuttaki etkisini değiştirmesini içerir (Won vd., 2012). Genel olarak farmakokinetik etkileşimler; emilim, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde etkileşimler olarak dört başlık altında incelenir.

Emilim düzeyindeki etkileşimler

Tüketilen besin ağız ve mide tarafından fiziksel ve kimyasal sindirime uğradıktan sonra bağırsağa geçer. Burada emilim pasif olarak (konsantrasyon farkı ile) veya aktif olarak (taşıyıcılar tarafından) gerçekleşir. Besinler ilacın bağırsak emilimini artırabilir, azaltabilir, geciktirebilir veya hızlandırabilir ve gastrointestinal sistemde değişikliğe neden olarak ilacın emilimini etkiler. Besinler gibi ilaçlar da emilmek için bu yolları kullandığından aralarında etkileşim meydana gelir. Taşıyıcı proteinlere bağlanma konusunda rekabet edebilirler. Ayrıca besin maddeleri taşıyıcı proteinlerin inhibisyonuna neden olabilir (Koziolek vd., 2019). Ek olarak besinler ile ilaçlar bağırsaktaki hücre tabakalarında da etkileşmektedir. Bağırsaktaki taşıyıcı enzimlerin ve enterositlerdeki ilac metabolizma enzimlerinin inhibisyonuna veya aşağı-regülasyonuna neden olabileceği de gösterilmiştir (Koziolek vd., 2019; Won vd., 2012).

Dağılım düzeyindeki etkileşimler

Besinler ilaçların dolaşımdaki dağılımını etkileyebilir. Temel olarak besinler ilaçların plazma proteinlerine ve/veya lipoproteinlere bağlanmasını, taşıyıcı enzimleri ve sistemik dolaşım ve organlardaki diğer fizyolojik fonksiyonları etkileyebilir. Oral yolla alınan ilaçlar bağırsaktan kılcal damarlar ile dolaşıma katılır. Diyet lipitleri lenfatik sistemle taşınırken lipoproteinlere dönüştürülür ve lipofilik ilaçlar lipoproteinlerle birleşebilir. Bu da lipitlerden zengin bir öğünün lenfatik ilaç taşınımını artıracağı anlamına gelebilir. Ayrıca lenf akışı, karaciğeri atlayarak doğrudan kan dolaşımına boşaldığından, bağırsak lenfatik taşınmasının desteklenmesi ilk geçiş hepatik metabolizmasını azaltır ve biyoyararlanım etkilenir. Bu nedenle ilacın organlara ve dokulara dağılımının veya klirensinin değişmesine sebep olur (Koziolek vd., 2019; Otles vd., 2014).

İlaçlar, sistemik kan dolaşımına girdikten sonra geri dönüşümlü olarak plazma proteinleri ile birleşebilir. Yetersiz beslenme ve kaşeksi, ilaçları bağlayan proteinler olan albümin ve alfa-1-asit glikoprotein konsantrasyonlarını azaltabilirken, yüksek proteinli bir diyet plazma protein konsantrasyonlarını artırabilir. Bağlayıcı proteinlerdeki bu değişim serbest ilaç miktarını değiştirebilir (D Çorum vd., 2017; Koziolek vd., 2019).

Metabolizma düzeyindeki etkileşimler

Genel olarak, ilaçlar karaciğerde metabolize olurlar. Ancak bağırsak böbrekler, akciğer, kan hücreleri (örn., esteraz fonksiyonu), plasenta ve beyin de ilaçları metabolize edecek kapasiteye sahiptir. İlaç metabolize edici enzimler; faz I sitokrom P450 (CYP) ve faz II konjugatif enzim sistemlerini içerir (van den Anker vd., 2018).

CYP1, CYP2 ve CYP3 ksenobiyotiklerin metabolizmasının %90'ında görev alan enzim aileleridir. CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 ve CYP3A5 alt aileleri besin-ilâç etkileşimleri söz konusu olduğunda en çok karşılaşılan alt enzim aileleridir (Zarezadeh vd., 2021). Bu enzimlerin aktiviteleri, meyve, sebze ve diğer bitkilerin içerisinde bulunan bileşenler özellikle meyve suları, fenolik ve polifenolik bileşikler tarafından inhibe edilebilir veya indüklenebilir (Feltrin vd., 2019; Otles vd., 2014; Won vd., 2012).

Tüketilen öğünün karbonhidrat, protein ve yağ içeriğinin de CYP enzim sisteminin aktivitesini değiştirerek ilaçların metabolizasyonunu etkilediği belirtilmektedir (Niederberger vd., 2021; Zarezadeh vd., 2021). Yapılan bir sistematik derlemeye göre, incelenen çalışmalar sonucunda yüksek proteinli diyetin CYP1A2 aktivitesini arttırdığı ve yüksek karbonhidratlı diyetin CYP1A2 aktivitesini azalttığı görülmüştür. Ancak çalışmada yüksek yağlı diyetin CYP3A4/5 aktivitesi üzerindeki etkisi netleştirilememiştir. Diğer CYP enzimlerine makrobesin öğelerinin anlamlı etkisi gösterilememiştir (Zarezadeh vd., 2021). Tablo 2. 4.'te antipsikotiklerin metabolizması üzerine ve karaciğer enzimleri üzerine etkileri gösterilmiştir.

Tablo 2. 4. Antipsikotiklerin Metabolizması ve Karaciğer Enzimleri Üzerindeki Etkileri (Wasik vd., 2019a).

Antipsikotikler	Metabolize eden karaciğer sitokrom P-450 izoenzimi	İnhibe ettiği karaciğer sitokrom P-450 izoenzimi
Amisülprid	Karaciğer tarafından atılır	
Aripiprazol	CYP2D6, CYP3A4	
Asenapin	CYP1A2, UGT1A4	CYP2D6
Breksiprazol	CYP2D6, CYP3A4	
Fenotiazin türevleri	CYP D6, CYP1A2	CYP2D6, CYP1A2
Haloperidol	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2	CYP2D6
Kariprazin	CYP3A4, CYP2D6	CYP2D6, CYP3A4
Klozapin	CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, UGT	CYP2D6
Ketiapin	CYP3A4	
Olanzapin	CYP1A2/2D6/ 2C19/UGT	
Risperidon	CYP2D6/3A4	CYP2D6
Sertindol	CYP2D6/3A4	
Ziprasidon	CYP3A4/1A2	

Atılım Düzeyinde Etkileşimler

İlaçlar metabolize olduktan sonra ya da metabolizasyona uğramadan vücuttan böbrekler ile uzaklaştırılır. Bu etkileşim düzeyinde renal veya enterohepatik eliminasyonun değiştirilmesi, antagonizmi veya bozulması meydana gelir. Bazı etkileşimlere taşıyıcı proteinler aracılık edebilir (Chan, 2013). İlaç iyonizasyonu alkali veya asidik ortama bağlı olarak değişir bu nedenle idrar pH'ı ilacın uzaklaştırılmasında önemlidir (Garza vd., 2022). Besinler idrar pH'ındaki değişime neden olarak ilaçların böbrekler tarafından eliminasyona uğramasında değişikliklere sebep olabilir. İdrarı

alkalileştirerek veya asitleştirerek ilacın klirensini etkilerler. Örneğin, yüksek proteinli yiyecekler idrarı daha asidik yapma eğilimindeyken, yüksek karbonhidratlı yiyecekler idrarı daha bazik yapma eğilimindedir. İdrar asidik olduğunda zayıf asidik ilaçlar, idrar alkali olduğunda zayıf bazlar daha iyi emilir. Besinlerin karaciğer kan akışına ve safra atılımına bağlı olarak hem ilacın kanda ulaştığı maksimum konsantrasyonu (C_{max}) hem de eğri altındaki alanı (EAA) önemli ölçüde azalttığı belirtilmektedir. Ayrıca yüksek yağlı yemekler, biliyer sekresyonu uyardığından biyoyararlanım ve ilaca sistemik maruziyet azalabilmektedir (Deng vd., 2017; Koziolok vd., 2019).

2.3.2. Farmakodinamik Etkileşimler

Farmakodinamik etkileşimler daha az görülür. Besinlerle ilaçların kimyasal işlenmesi bağlantılı olduğundan farmakodinamik besin-ilac etkileşimleri gözlenmektedir. İlacın etki bölgesinde veya ikincil dokularda, besin-ilac etkileşimleri ve yan etkiler meydana gelir ve ilacın farmakolojik etkisi değişir. Farmakodinamik etkileşimler aditif, sinerjistik veya antagonistik etkiler sonucu oluşur (Bushra vd., 2011; Spanakis vd., 2022). İlaç ve besin maddesi arasında oluşan sinerjizm veya antagonizma veya ikisinin kombinasyonu, genellikle toksisite oluşturacak şekilde ilacın etkisini değiştirir (Choi vd., 2017). En iyi bilinen farmakodinamik etkileşimler; tiramin içeren gıdalar ile monoamin oksidaz inhibitörleri, K vitamini ile kumarin analogları (varfarin, asenokumarol, fenprokumon) ve K⁺ tutucu diüretikler veya renin-anjiyotensin sistemi üzerinde etkili maddeler ile potasyumdan zengin besinler arasında olan etkileşimlerdir (Spanakis vd., 2022).

2.3.3. Birinci Kuşak Antipsikotiklerin Etkileşimleri

Genel olarak, birinci kuşak antipsikotikler, ağızdan veya enjekte olarak uygulandıklarında iyi emilmektedirler. Çoğu ilaçta olduğu gibi, oral uygulama, parenteral uygulamaya göre daha az öngörülebilir absorpsiyona yol açmakta, sıvı konsantreler, haplardan biraz daha hızlı absorbe olmaktadır. İlaçların plazma konsantrasyonları genellikle alındıktan 1 ila 4 saat sonra ve kas içi uygulamadan 30 ila 60 dakika sonra zirve seviyelerine ulaşır. Genel olarak, kas içi preparatlar doruk konsantrasyonlarına oral ilaçlardan daha erken ulaşır ve sonuç olarak daha erken etki başlangıcına sahiptir. Örneğin, çoğu antipsikotiklerin intramüsküler uygulaması, 15 ila

30 dakika içinde ortaya çıkan klinik etkilerle yaklaşık 30 dakika içinde en yüksek plazma seviyelerine ulaşmaktadır. (Ayano G, 2016; Benjamin James Sadock vd., 2009).

Antipsikotikler genellikle yaklaşık üç ila beş yarı ömür içinde kararlı duruma ulaşır. Bu nedenle, klorpromazin, haloperidol ve diğer birçok birinci nesil antipsikotik için kararlı durum seviyelerine, yarı ömürleri yaklaşık 24 saat olduğundan, yaklaşık 3 ila 5 gün içinde ulaşılmaktadır (Benjamin James Sadock vd., 2009).

Birinci kuşak antipsikotikler intravenöz olarak verildiğinde, biyoyararlanım yani sistemik dolaşıma ulaşan ilaç miktarı on kat daha yüksektir. Birinci nesil antipsikotiklerin çoğu proteinlere sıkı sıkıya bağlıdır. Örneğin, flufenazin ve haloperidol gibi ilaçların %90'dan fazlası kandaki proteinlere bağlıdır. İlaç henüz bağlanmamış kısımdan kan beyin bariyerini geçebilir. Teorik olarak, yetersiz beslenme gibi plazma protein miktarını değiştiren durumlar, biyoyararlanımı olan antipsikotik miktarını da değiştirebilmektedir (Ayano G, 2016).

Birinci kuşak antipsikotiklerin çoğu karaciğerde sitokrom P450 2D6 ve P450 3A alt aileleri tarafından metabolize edilir. Bu aynı izoenzimler, yaygın olarak antipsikotiklerle birleştirilen bir dizi ilacı da metabolize ettiğinden, bir dizi önemli ilaç-ilac etkileşimi mümkündür. Yüksek hepatik ekstraksiyon oranının sonucu olarak birinci kuşak antipsikotiklerin sistemik klirensi yüksektir. Klirens yarı ömrü, bir ilacın kararlı durum serum seviyelerine ulaşmasının ne kadar sürdüğünü ve bu seviyeleri korumak için gereken doz uygulama sıklığını etkiler (Rowland vd., 1973).

Sonuç olarak, değiştirilmemiş (tam olarak metabolize olmamış) ilacın renal atılımı minimaldir. Fenotiyazinler, tioksantenler ve bunların metabolitlerinin atılımı hem idrar hem de dışkı yoluyla gerçekleşmektedir (Ayano G, 2016; Benjamin James Sadock vd., 2009).

2.3.4. İkinci Kuşak (Atipik) Antipsikotiklerin Etkileşimleri

Bu ilaçların absorpsiyon oranlarındaki ve biyoyararlanımlarındaki farklılıklar, belirli durumlarda dikkate alınması gereken önemli faktörler olabilir. Acil durumlarda, hızlı

emilim sergileyen bir ilaç tipik olarak tercih edilirken, daha kademeli bir etki başlangıcına sahip bir ilaç daha iyi tolere edilebilir (Michael D Jibson, 2022). Asenapinin dil altı uygulaması, bir saat içinde en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşarak en yüksek emilim oranını sergiler. Bunu lurasidon ve hemen salınan ketiapin formülasyonu takip eder (Potkin vd., 2007). Zirve konsantrasyonuna en uzun sürede olanzapin, ketiapin, pimavanserin ve ziprasidon'un uzatılmış salımlı (XR) formu ulaşmaktadır ortalama beş ila altı saattir (Michael D Jibson, 2022).

Bu ilaçların bir yemekle birlikte tüketilmesi gerektiğini öne süren kılavuzlara göre, gıdanın yutulmasının lurasidon ve ziprasidon biyoyararlanımını iki ila üç kat arttırdığı gözlemlenmiştir (Caccia vd., 2012). Ayrıca, ziprasidon etkinliğinin optimize edilmesi, ilacın 500 kkal içeren bir öğünle birlikte verilmesini gerektirir. Bunun yapılmaması, oral ziprasidon emiliminde önemli bir azalmaya neden olur ve bu, reçete edilen dozu artırarak giderilemez. Yeterli dozda ziprasidon reçete edilmesi ve 500 kkal'lık bir yemekle birlikte uygulanması koşuluyla, ziprasidon, metabolik yan etkilerin uzun vadeli yükümlülükleri olmadan semptomları kontrol etmek için etkili bir şekilde kullanılabilir (Citrome, 2009).

Ketiapin'in XR varyantı, yüksek yağlı bir yemekle alındığında emilimde %50'lik bir artış sergiler. Açıklıkla karşılaştırıldığında, yüksek yağlı bir yemek, ketiapin XR için EAA ve ilacın kanda ulaştığı maksimum konsantrasyonu (C_{max}) artırırken, hafif bir öğünün bu parametreler üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Ketiapin uzatılmış salım (XR), D2 reseptör işgalinde nispeten düşük bir tepe noktası gösterir ve reseptör doluluk seviyeleri, ketiapin anında salım (IR) ile karşılaştırıldığında daha uzun süre devam etmektedir (Bui vd., 2013). Bu belirli sınıfa ait diğer ilaçların uygulanması, gıda alımının dikkate alınmasını gerektirmeyebilir (Michael D Jibson, 2022).

Çoğu antipsikotik, esas olarak karaciğerin sitokrom P450 sistemi aracılığıyla metabolize edilir, ancak hangi ve kaç enzimin dahil olduğu konusunda farklılık gösterirler, bu da onların karaciğer bozukluğu ve ilaç-ilaç etkileşimlerine farklı duyarlılıklar göstermelerine sebep olmaktadır (Michael D Jibson, 2022). Bu kural, böbrekler tarafından değişmeden salınan ve karaciğerdeki enzimler tarafından kısmen (yaklaşık %10) parçalanmış paliperidon tarafından bozulmaktadır. Paliperidon,

karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması önerilmeyen bu sınıftaki tek ilaçtır. Bununla birlikte, hafif ila orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğunda doz azaltılmalıdır ve şiddetli böbrek yetmezliğinde ilaç önerilmemektedir (Boom vd., 2009).

Paliperidon XR'nin mutlak oral biyoyararlanımı %28'dir. Bu ajanın yüksek yağlı veya yüksek kalorili bir yemekten sonra uygulanması, maksimum serum konsantrasyonunu ve plazma ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanı (EAA) sırasıyla %60 ve %54 artırmaktadır. Yemeklerden bağımsız olarak XR alınabilirken, yiyeceklerin varlığı maruziyetini artırabilir (Citrome, 2012). Paliperidon XR, önerilen klinik doz aralığında (3-12 mg/gün) lineer kinetiği takip eder (Fowler vd., 2008). Terminal yarılanma ömrü yaklaşık 23 saattir ve kararlı durum konsantrasyonuna 4-5 günde ulaşılır. Paliperidon XR, oral uygulamadan sonra yaygın ve hızlı bir şekilde dağılır. Paliperidon XR çok sınırlı hepatik metabolizmaya maruz kalır, değişmemiş ilacın yaklaşık %60'ı renal olarak ve %11'i değişmeden feçeste elimine edilir (Citrome, 2012).

Oral olanzapin dozunun yaklaşık %85'i emilir, ancak yaklaşık %40'ı hepatik ilk geçiş metabolizması tarafından inaktive edildiğinden, oral biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. Olanzapinin sağlıklı bireylerde ortalama yarılanma ömrü 33 saattir. Doruk plazma konsantrasyonlarına 6 saat içinde ulaşılır. İlaç, plazma proteinlerine yaklaşık %93 oranında bağlanır. Ortalama görünür plazma klirensi 26 L/saattir. Sigara içenler ve erkekler, kadınlara ve içmeyenlere göre daha fazla olanzapin klirensi göstermektedir (Callaghan vd., 1999). Tek yüklemeli bir farmakokinetik çalışmada olanzapinin uygulanmasından sonra, yaklaşık %87'si atılmış, %30'u dışkıda ve %57'si idrarda görülmüştür (Mattiuz vd., 1997).

Ketiapinin de primer eliminasyon yolu hepatik metabolizmadır. Ortalama eliminasyon yarı ömürleri 6–7 saat ve 12 saattir. Tek bir ketiapin dozunun %5'inden daha azı değişmemiş ilaç olarak atılmaktadır. İlacın %73'ü idrarda ve %21'i dışkı ile atılmaktadır (Mauri vd., 2018). Amisülprid, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve %50'lik bir mutlak biyoyararlanıma sahiptir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 12 saattir. Atılım esas olarak böbrekler yoluyla gerçekleşir ve ilginç bir şekilde renal atılım hızı,

glomerüler filtrasyondan beklenebilecek olandan yaklaşık 2,5 kat daha yüksektir. Oral dozun %22-25'i değişmemiş ilaç olarak idrarda görülmektedir (Mauri vd., 2018). Aripiprazolün eliminasyonu esas olarak CYP3A4 ve CYP2D6'yı içeren hepatik metabolizma yoluyla olmaktadır (Mauri vd., 2018; Rosenzweig vd., 2002).

2.3.5. Antipsikotiklerin Beslenme Durumuna Etkileri

2.3.5.1. Besin Alımına Etkileri

Antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda, özellikle haloperidol, olanzapin ve risperidon uygulamasını takiben tat alma bozuklukları gözlemlenmiştir. Karbamazepin kullanırken tat alma bozukluklarının ortaya çıkması, onun olumsuz etkisi olan hiponatremi ile bağlantılı olabilmekte ve bu da tatlı tat alma bozukluğunun ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (Doty vd., 2008).

Tat alma bozukluklarına neden olmayan antipsikotikler arasında ketiapin, aripiprazol, asenapin ve ziprasidon bulunur (Joseph I. Boullata ve Vincent T. Armenti, 2010). Ayrıca fluoksetinin nötr amino asitlerin alımını azalttığı ve potansiyel olarak vücudun beslenme profilinde değişikliklere yol açtığı bulunmuştur (Urdaneta vd., 1998). Antipsikotikler, ayrıca öğün atlama ve ağız kuruluğu gibi yan etkilere sebep olup besin alımını etkileyebilmektedir (Joseph I. Boullata ve Vincent T. Armenti, 2010). Tablo 2.5.'te antipsikotiklerin uzun ve orta vadeli kullanımdaki konstipasyon ve ağız kuruluğu yan etki prevalans oranları verilmiştir.

Tablo 2. 5. Antipsikotiklerin Uzun ve Orta Vadeli Kullanımdaki Konstipasyon ve Ağız kuruluğu Yan Etki Prevalans Oranları (Ozbilen vd., 2012).

	<u>Orta Vadeli Yan Etki</u>		<u>Uzun Vadeli Yan Etki</u>	
	Konstipasyon	Ağız Kuruluğu	Konstipasyon	Ağız Kuruluğu
	% (Güven Aralığı)		% (Güven Aralığı)	
Plasebo	0 (0-10)	25 (11-47)	3 (1-6)	0,8 (0-3)
Amilsülprid	-	1,1 (0-6)	10,3 (4-26)	20,7 (10-38)
Klorpromazin	5,3 (1-17)	6,7 (1-30)	5,4 (4-8)	1,6 (1-3)
Klozapin	18,9 (12-28)	7,8 (5-13)	-	26,7 (23-31)
Haloperidol	-	5,1 (2-11)	19,4 (9-36)	9,8 (7-14)
Loksapin	6,7 (1-30)	13,3 (4-38)	-	-
Olanzapin	6,7 (3-14)	16,1 (11-22)	9,7 (8-12)	11,8 (10-14)

Perfanazin	-	4,2 (1-20)	-	-
Pimozid	12 (4-30)	4,4(2-12)	41,7 (24-64)	41,7 (24-64)
Ketiapin	-	14,3 (12-17)	-	-
Risperidon	-	6,9 (4-12)	10,6 (7-16)	11,2 (7-17)
Sülprid	-	0 (0-14)	-	-
Tiyoridazin	6,7 (1-30)	20 (7-45)	3,4 (1-17)	10,3 (4-26)
Tiyoteksen	-	-	5,7 (2-19)	-
Trifluoperazin	40 (17-69)	10,5 (5-19)	-	-

2.3.5.2. Metabolik Etkileri

Antipsikotiklerde sıklıkla ağırlık artışına, hiperglisemiye ve dislipidemiye yol açabilen, özellikle ikinci kuşak antipsikotiklerin kullanımıyla ilişkili değişiklikler olan istenmeyen metabolik yan etkiler gözlenmektedir (Aðalbjörnsson vd., 2021). İlaçların beslenme durumunu etkilediği birçok mekanizma vardır. Bunlardan en yaygını gastrointestinal sistemdeki etkileridir. Gastrointestinal sistemde genellikle karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, tat ve koku duyusunda bozukluk ve anoreksi gibi besin alımını olumsuz etkileyen durumlara sebep olurlar (White, 2010). Bazı ilaçlar besinlerden kaçınmaya neden olup genel besin alımını azaltırken bazıları iştahı artırarak besin alımının artmasına ve ağırlık artışına neden olur. İlaçlar salgılarda değişiklik sonucu tükürük salgısının azalmasına ve tat ve doku algısının değişmesine neden olarak besinlerin algılanış biçimini de değiştirebilir (White, 2010). İlaçlar ayrıca vitamin ve minerallerin seviyelerinde azalmaya da neden olabilir. İlaçlar glukoz metabolizmasını, kan lipid konsantrasyonlarını ve protein metabolizmasını değiştirerek beslenme durumunu negatif etkilemektedir (Joseph I. Boullata ve Vincent T. Armenti, 2010). Özetle ilaçlar insan vücudunda hem fizyolojik hem de biyokimyasal değişimlere neden olarak beslenme durumunun istenmeyen şekilde değişmesine neden olur.

Ağırlık Artışı

Antipsikotiklerin neden olduğu ağırlık artışı mekanizması karmaşıktır. Hormonlar, nörotransmitter reseptörleri ve nöropeptitlerin antipsikotiklerle ilişkisi ağırlık artışı mekanizmalarında yer almaktadır (Mukherjee vd., 2022). İştahı ve besin alımını düzenleyenlerin bu mekanizmalarda daha ağırlıklı olarak yer aldığı düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında yüksek kan leptin düzeyleri yüksek VKİ ile pozitif bir korelasyona sahip olduğundan, ağırlık artışı antipsikotik kullanımına bağlı yüksek

leptin düzeylerinden kaynaklanabilir (Stéphane Potvin, 2015). Antipsikotiklerin, H1-histamin reseptörleri ile etkileşimlerinin veya bunların dopamin D2 ve 5-HT2A reseptörleri için göreceli afinitelerinin, antipsikotiğe bağlı ağırlık artışından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Nispeten daha yüksek H1-histamin reseptör afiniteleri olan merkezi olarak aktif ilaçların, bu ilaçların kilo alımını indükleme eğilimi ve müteakip hiperlipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi potansiyeli nedeniyle dikkatli kullanılması gerektiğini düşündürmektedir (Kroeze vd., 2003).

Ocak 1995 ile Mart 2004 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, antipsikotik reçetesi alan 18 yaşından büyük 9394 yetişkinde ikinci nesil antipsikotiklerin VKİ üzerindeki doğal etkisi değerlendirilmiştir. Antipsikotik reçete edildikten sonraki bir yıl içinde başlangıca göre VKİ'inde en az %7'lik bir artış gözlenmiştir (Brixner vd., 2006).

Askeri hastanede yapılan retrospektif bir çalışmada, en az 1 ay boyunca günlük toplam 100 mg veya daha az dozda ketiapin alan 534 yetişkin incelenmiş ve düşük doz ketiapin, çalışma popülasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir ağırlık artışına neden olduğu bulunmuştur (Williams vd., 2010).

Glukoz Metabolizmasına Etkileri

Çalışmalarda anti-psikotik kullanımının diyabetsiz hastalarda hiperglisemi nedeniyle hastaneye başvuruyu artırdığı (Lipscombe vd., 2011), olanzapin başta olmak üzere atipik antipsikotiklerin glukoz disregülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Grajales vd., 2019; J. Chen vd., 2017).

Antipsikotikler, çeşitli mekanizmalarla glukoz ve insülin homeostazına etki eder. Henüz spesifik bir bağlantı belirli olmamakla birlikte, antipsikotikle indüklenen ağırlık artışının insülin direnci üzerindeki etkisi ve buna ek olarak insülin sinyali yollarına ve pankreatik β -hücrelerine doğrudan etki ettiğine dair farklı yaklaşımlar görülmektedir (Kowalchuk vd., 2019; Whicher vd., 2018). Antipsikotikler ağırlık artışından bağımsız olarak da insülin direncine sebep olarak glukoz homeostazını etkileyebilirler. Tüm antipsikotiklerin glukoz regülasyonunda rol oynayan dopaminin, dopamin D2 ve D3 reseptörlerini bloke ederler ve dopamin D2 ve D3 reseptörleri pankreastaki insülin salınımının düzenleyicileridir. Reseptörlerin bloke olması nedeniyle insülin

salınımının inhibisyonu engellenir. Bu da kronik insülin salınımıyla sonuçlanarak insülin direncini artırabilir artırabilir. (J. Chen vd., 2017; Freyberg & McCarthy, 2017). Antipsikotikler insülin sinyal mekanizmalarını etkileyerek ve insülinin reseptörler üzerindeki etkisini azaltarak insülin direnci oluşmasına sebep olabilir . (J. Chen vd., 2017). İkinci nesil antipsikotiklerin IRS-1/2 (insülinle uyarılan insülin reseptörü substratı-1) fosforilasyonunun inhibisyonu ve protein kinaz B (AKT) ve glikojen sentaz kinaz-3 (GSK3) fosforilasyonunun inhibisyonuna neden olarak insülin sinyal yollarını etkilediği gösterilmiştir (Grajales vd., 2019).

Birinci nesil antipsikotiklerden risperidon ve amisülpirid hiperprolaktinemiye neden olmaktadır ve β -hücre proliferasyonunu, insülin üretimini ve insülin salınımını indükleyen serum prolaktin ile diyabet arasında ters orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Chan, 2013). D2 reseptörü agonisti olan ve antipsikotikler arasında en düşük hiperprolaktinemi riski gösteren aripiprazolün diyabete neden olma riski düşüktür (Garza vd., 2022).

Lipid Metabolizmasına Etkileri

Antipsikotiklerin sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinlerin (SREBP'ler) yollarını etkileyerek lipidlerin regülasyonunu değiştirdiği belirtilmektedir. İnsülin kaynaklı genler (INSIG), lipid biyosentezinde rol alan SREBP bölünme aktive edici protein (SCAP) ve SREBP kompleksinin endoplazmik retikulum içerisine girmesini engelleyerek lipogenez ve kolesterogenezi azaltmaktadır. Atipik antipsikotiklerin lipid bozukluklarındaki etkisinin INSIG'ler ile ilgili olabileceği, INSIG-2 geninin ve proteinlerinin atipik antipsikotikler tarafından baskılandığı düşünülmektedir (Cai vd., 2015; Chen vd., 2017). Ayrıca atipik antipsikotikler SREBP/SCAP kompleksinin aşırı ekspresyonuna neden olarak da lipid sentezini etkiler (Cai vd., 2015; Vantaggiato vd., 2019).

Olanzapin, klozapin ve risperidon, SREBP'lerin SREBP-1 ve SREBP-2'nin ve bunların genlerinin önemli ölçüde yukarı regülasyonunu sağlayarak lipid ve kolesterol sentezinde artışa yol açabilir (Cai vd., 2015; Vantaggiato vd., 2019). Antipsikotikler arasında klozapin ve klorpromazin en güçlü SREBP uyarıcılarıdır ve klozapin aynı zamanda en iyi INSIG2 inhibitörüdür (Vantaggiato vd., 2019).

Antipsikotikler AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivitesini düzenlemektedir. AMPK karaciğerde aktive olarak yağ asidi oksidasyonunu uyarır ve ek olarak lipogenezin inhibisyonunu sağlar. Ayrıca SREBP-1c'nin ekspresyonunu ve/veya aktivitesini doğrudan inhibe etmektedir ve yağ asidi oksidasyonu için önemli olan peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör- α 'nın (PPAR α) aktivitesini arttırmaktadır (Oh vd., 2011). Antipsikotikler AMPK'yı inhibe ederek lipogenezin inhibisyonunu ve yağ oksidasyonunun uyarılmasını azaltır (Stapel vd., 2017; Vantaggiato vd., 2019).

Antipsikotik kullanan 245 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %58,4'ünde en az 1 dislipidemi bulgusu görülmüştür. 61 hastanın total kolesterolünün ≥ 200 mg/dl, 75 hastanın HDL-kolesterolünün < 40 mg/dl, 66 hastanın trigliseritlerinin ≥ 150 mg/dl ve 47 hastanın LDL-kolesterolünün ≥ 130 mg/dl'den yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların 40 yaşından büyük olması ile total kolesterol dislipidemisi anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (Hirigo vd., 2021).

Besin Metabolizmasına Etkileri

Antipsikotiklerin mikronütrientler üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışmalar ve vaka raporları mevcuttur. Antipsikotiklerin vitamin B12 ve folat seviyelerine etkisi gösterilmektedir. Ancak tutarsız sonuçlar nedeniyle bu parametrelerin seviyelerinin nasıl etkilendiği net değildir. Bu tutarsız sonuçların; bireyler arası yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilen homosisteinin metabolizmasında hastalık veya ilaç kaynaklı meydana gelen değişimler ve genotipik farklılıklar olabileceği düşünülmektedir (Begum vd., 2018; Melka vd., 2014; X. Yang vd., 2022).

Hiponatremi antipsikotiklerle tedavide görülebilen bir sonuçtur. Genellikle vaka raporlarında bildirilmiştir. Vaka raporlarının sistematik bir derlemesinde incelenen 9 vaka raporu sonucunda hastaların başlangıçtaki ortalama serum sodyum düzeyi 138 mmol/L iken, ortalama en düşük seviye 112 mmol/L bulunmuştur. Tedavinin kesilmesinden sonra serum sodyum seviyeleri ortalama 138 mmol/L'ye tekrar çıkmıştır (Ali vd., 2018). Bu etkinin altında başka birçok etkileyici faktör olabileceği

düşünülmekte ve kesin riski bilinmemektedir. Ek olarak; kalsiyum, potasyum, magnezyum, bakır ve çinko minerallerine etkileri de gösterilmektedir. Kalsiyumla ilgili olarak olanzapin tedavisi anlamlı istatistiksel veriler göstermese de haloperidol, klozapin, olanzapin, risperidona kıyasla kalsiyum seviyelerinde daha fazla azalmaya neden olurken, haloperidol diğerlerinden farklı olarak minimal bir artışa neden olmuştur (Milovanovic vd., 2016). Başka bir çalışmada ise kalsiyum seviyelerinde haloperidol ve risperidon monotedavisi ile anlamlı olmayan artış gösterilmiştir. Aynı çalışmada haloperidol ve risperidonun her ikisinin de eritrosit Mg konsantrasyonlarını ve plazma Zn konsantrasyonlarını artırdığı bulunmuştur (Nechifor vd., 2004).

Bir başka vaka raporunda ise antipsikotik iki ilaç, ketiapin ve risperidon hipokalemi ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkinin, antipsikotiklerin hiperkatekolemik etkisi sonucu insülin seviyesinin artırılmasıyla potasyum iyonlarının hücre içine taşınmasının uyarılması veya antipsikotiklerin aldosteron benzeri etki gösterek böbrekte potasyum iyonlarının atılmasını indüklemesi olarak açıklanmıştır (Q. Yang vd., 2018).

Metabolik sendrom genellikle ağırlık artışı, diyabet ve dislipideminin tipik bileşenler olduğu ikinci kuşak antipsikotiklerle bağlantılıdır. Bu ilişki ayrıca diyabetik ketoasidoz ve kardiyovasküler hastalık potansiyeli taşımaktadır (Bobes vd., 2003; Brooks vd., 2009; Leslie vd., 2004). Bu semptomların altında yatan etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır; bununla birlikte, bu farmakolojik ajanlar için potansiyel etki mekanizmaları olarak artan iştah ve metabolik kontrolün değişmesi söylenmektedir (Roerig vd., 2011). Hastayla ilgili faktörler, önceden var olan metabolik sorunları içerir ve obez, diyabetik veya prediyabetik veya yüksek riskli lipid profillerine sahip olanların, diğer hastalara göre bu ilaçlarla sorun yaşama olasılığı daha yüksektir (Ferentinos vd., 2012; Michael D Jibson, 2022).

2.4. Antipsikotiklerden Etkilenme Potansiyeli Olan Bazı Tıbbi Biyokimyasal Parametreler

Açlık Plazma Glukozu

Açlık plazma glukozu mmol/L (litre başına milimol) veya mg/dL (desilitre başına miligram) cinsinden ölçülür. Normal aralık: yaklaşık 72 ila 108 mg/dL'dir. Bu değer

prediyabet için; bozulmuş açlık glukoz aralığı: 100 ila 125 mg/dL, bozulmuş (oral glukoz tolerans testi) glukoz tolerans aralığı, 75 gram oral glukoz alımından iki saat sonra: 140 ila 199 mg/dL.'dir (Mathew vd., 2022).

Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, Trigliserit

Epidemiyolojik çalışmalar, serum lipid düzeyleri ile çeşitli hastalıkların ve özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olasılığının çok önemli bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bunlara dayanarak, kan lipid seviyeleri optimal, sınırda yüksek ve yüksek risk olarak üç gruba ayrılabilir. Tablo 2.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 2. 6. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması (TEMD, 2021).

	Optimal	Sınırdan yüksek	Yüksek
Total-K (mg/dL)	<200	200-239	>240
LDL-K (mg/dL)	<100 <70	130-159	>160 ≥190
HDL-K (mg/dL)	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50

Tablo 2. 6. Devam. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması (TEMD, 2021).

Trigliserit	<150	150-499 (Hafif HTG)	500-1000 (Orta HTG) ≥1000 (Şiddetli HTG)
-------------	------	------------------------	---

HTG =Hipertrigliseridemi,

Hemoglobin A1c

Hemoglobin, glukoz molekülleri ile glikasyona uğrama eğilimindedir. Mevcut tahlil, glise edilmiş hemoglobin oluşturmak için hemoglobin ile birleşen glukoz moleküllerinin oranını aydınlatır. Glikoz molekülleri hemoglobin ile birleştiğinde, birleşme (glikolize hemoglobin) ortalama olarak yaklaşık 60 ila 120 gün olan kırmızı kan hücresinin ömrü boyunca kalır. Eritrosit ve ilişkili glike hemoglobinin incelenmesi, 2 ila 4 ay arasında değişen bir süre boyunca hastanın ortalama kan glukoz konsantrasyonları hakkında fikir vermektedir. Normal HBA1c: %3,5 ila 6 (15 ila 42 mmol/mol)'dır (Mathew vd., 2022).

Albümin

Albümin, insan serumunda en bol bulunan proteindir artan yaş ile azalma göstermektedir. Klinik olarak stabil koşullarda hastalarda yetersiz beslenmenin bir göstergesi olarak ve açıklanamayan ağırlık kaybının ayırıcı tanısı için bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Enflamatuvar sitokinler ve hepatik yetmezliğe ek olarak, nefrotik sendromda renal kayıplar ve protein kaybettiren enteropatilerde gastrointestinal sistem kayıpları serum albümin konsantrasyonlarını düşürebilir (Keller, 2019).

Kreatinin

Serum kreatinin, hemen hemen tamamı iskelet kasında bulunan kreatinin bir metabolitidir. Normal kreatinin seviyesi 0,8 ila 1,4 mg/dL'dir. Dişiler genellikle erkeklerden daha düşük kreatinin değerine (0,6 ila 1,2 mg/dL) sahiptir, çünkü genellikle daha az kas kütlesine sahiptirler (Dabla, 2010).

Vitamin B12

B12 vitamini suda eriyen bir vitamindir. B12 vitaminin diyetel kaynağı hayvansal ürünlerdir. Yetişkinler için önerilen günlük gereksinim 2-5 mikrogramdır ve sınırsız bir diyetten günlük ortalama yetişkin alımı 5-30 µg'dır ve yaklaşık %10 ila 30'u pişirme ile yok edilmektedir. vitamin B12'nin vücut deposu, özellikle karaciğerde, 2-5 mg'dır (Malouf vd., 2003).

Folat

Folik asit, takviye edilmiş gıdalara yaygın olarak eklenen ve takviyelerde bulunan bu vitaminin sentetik şeklidir. Doğal olarak oluşan folatın biyoyararlanımı folik asitten daha azdır. Bu vitamin normal hücre büyümesi ve replikasyonu için gereklidir. Folat ve vitamin B12 eksiklikleri, makrositik aneminin en yaygın nedenleri olarak kabul edilmekte ve zayıf folat durumu diğer olumsuz sağlık sonuçlarına sebep olabileceği düşünülmektedir. Normal değeri >20 (>45.3) ng/mL. (WHO, 2015).

Antipsikotikler ile ilişkili glukoz lipid metabolik disfonksiyonunun altında yatan mekanizma tam olarak açıklanmasa da (Sugai vd., 2012a) antipsikotiklerin, özellikle atipik antipsikotiklerin kullanımı, daha yüksek metabolik yan etki riski (insülin direnci

ve glukoz intoleransı gibi ciddi olumsuz metabolik etkiler) ve dislipidemiye, özellikle yüksek düşük yoğunluklu lipoproteine önemli artış ile ilişkilendirilmiştir (Jiang vd., 2020; Wu vd., 2016).

Şizofreni hastalarının yaklaşık üçte ikisinde total kolesterol, trigliserit, LDL düzeyinde artış ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma gibi dislipidemi meydana gelebilmektedir. (Jiang vd., 2020) Yaşam tarzı ve diyet müdahalelerinin bunların tedavisinde güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur (Zheng vd., 2019).

Aynı zamanda LDL seviyelerinin yüksekliği miyokard enfarküsü ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklara yol açan ana faktörlerden (Graham vd., 2012) biri olduğundan antipsikotik kullanımının kardiyovasküler hastalık riskini de dolaylı yoldan arttığı düşünülmektedir (Correll vd., 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın evrenini 09.12.2017 - 09.12.2022 yılları arasında 18-65 yaş arasındaki Kırklareli Eğitim ve Araştırma ve Hastanesi'ne başvurup antipsikotik reçete almış hastalar oluşturmaktadır. Örneklemi ise aynı tarihler arasında en az iki defa biyokimyasal parametreleri analiz edilmiş 200 hasta oluşturmaktadır.

3.2. Çalışmanın Dahil Edilme Kriterleri

- Antipsikotik tedavisi uygulanmış olması
- 09.12.2017 – 09.12.2022 tarihleri arasında Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurmuş olması
- 18-65 yaş aralığında olması
- İlgili tarih aralığında farklı tarihlerde en az iki defa ilgili biyokimyasal parametreleri analiz edilmiş olması

3.3. Dahil Edilmeme Kriterleri

- Antipsikotik tedavisi uygulanmamış hastalar
- 09.12.2017 – 09.12.2022 tarihlerinden önce ya da sonra Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurmuş olması
- İlgili yaş aralığında olmaması
- İlgili tarih aralığında iki defadan daha az biyokimyasal test vermemiş olması

3.4. Çalışmada Kullanılan Değişkenler

Hastanın yaşı, cinsiyeti, kullandığı antipsikotik, antipsikotiğin dozu, kullandığı diğer ilaçlar gibi verilerin ve Açlık Plazma Glukozu (APG), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL), Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL), Triglicerit (TG), Hemogloblin A1c (HbA1c), Serum Albümin, Üre, Kreatinin, Kobalamin (B12), Folik Asit, gibi biyokimyasal parametreler.

3.5. Araştırmanın Kısıtlılıkları

- Laboratuvar testlerinin azlığı
- Çalışmanın doğası gereği potansiyel nedensel ilişkilerle ilgili kesin sonuçlara varılamayabilir
- Veriler çalışma göz önünde bulunarak oluşturulmadığı için çizelgede boşluk veya hata olasılığının örneklem sayısını azaltması
- Seçim yanlılığı nedeniyle çalışmanın sonuçları tüm popülasyona genellenememesi
- Bazı grup ya da bireylerin örnekleme dahil edilme olasılığı düşük olabilir
- İki test arasında minimum 6 ay olmaması
- Ilacın belirli bir periyotta reçete edilmemesi

3.6. Verilerin Toplanması, Veri Toplama Araçları ve Veri Analizinde Kullanılan Yöntemler

İlgili kriterlere uyan hastalara ait biyokimyasal laboratuvar sonuçlarının bulunduğu anonimleşmiş arşiv verileri; hastanenin bilgi işlem birimlerinden alınmış ve Hastanın yaşı, cinsiyeti, kullandığı antipsikotik, antipsikotik dozu, kullandığı diğer ilaçlar gibi verilerin ve Açlık Plazma Glukozu (APG), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL), Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL), Trigliserit (TG), Hemogloblin A1c (HbA1c), Serum Albümin, Üre, Kreatinin, Kobalamin (B12), Folik Asit, gibi biyokimyasal parametrelerin bulunduğu tablo örneği 'Excel dosyası' (EK-1) ortamına kaydedilmiştir.

Veriler SPSS 20 Lisanslı Paket Programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde Wilcoxon Signed Ranks ve Tek-Örnekli Kolmogorov-Smirnov Testi kullanılarak hastaların ilaç kullanımına göre biyokimyasal parametreleri %95 güven düzeyinde test edildi ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

3.7. Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmaya başlamadan önce Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü etik kurulundan onay (Ek-2) alınmıştır.

Araştırmanın Kırklareli Eğitim ve Araştırma hastanesinde yapılabilmesi için İl Sağlık Müdürlüęün'den kurum izni (Ek-3) alınmıştır.

Veriler KVKK'na uygun olarak hastanenin bilgi işlem biriminden anonimleşmiş olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyete göre demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1’de verilmiştir. Yaş aralığı 18-65 yıl olan, %33’ü erkek (n=66), %67’i kadın (n=134) toplam 200 birey ile yürütülen çalışmada erkek ve kadın bireylerin yaş ortalamaları sırasıyla 42,1±14,1 yıl ve 48,1±12,9 yıldır. (Tablo 4.1.)

Tablo 4. 1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyet ve Yaşa Göre Dağılımları

Cinsiyet	N	N (%)
Erkek	66	% 33,0
Kadın	134	% 67,0
Toplam	200	% 100,0

Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, çalışmamızın kriterlerine uygun 200 hasta dahil edilmiştir ve bunlar 10 farklı antipsikotik ile tedavi gören hastalardır. Bunlardan en çok kullanılan ketiapindir, hastaların %69’u ketiapin kullanmaktadır. İkinci sırada aripiprazol (%10,5) gelmektedir ve risperidon (%5,5), olanzapin (%5,5), paliperidon (%2,5), sülprid (%2), haloperidol (%1,5), klozapin (%1), Zuklopentiksol (%1) ve klorpromazapin (%0,5) şeklinde devam etmektedir. Tablo 4.2.’te gösterilmiştir.

Tablo 4. 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Dağılımları ve İlaç Kullanımları

	Kadın N-%		Erkek N-%		Toplam N-%	
Aripiprazol	15	% 28,6	6	% 71,4	21	% 10,5
Olanzapin	10	% 9,1	1	% 90,4	11	%5,5
Risperidon	4	% 69,2	9	% 30,8	13	% 5,5
Paliperidon	1	% 80	4	% 20	5	%2,5
Ketiapin	98	% 29	40	% 71	138	% 69
Sülprid	4	% 0	0	% 100	4	% 2
Haloperidol	0	% 100	3	% 0	3	%1,5
Klorpromazin	1	% 0	0	%100	1	% 0,5
Klozapin	1	% 50	1	% 50	2	% 1
Zuklopentiksol	0	% 100	2	% 0	2	%1

Ketiapin kullanan toplam 138 (%69) kişinin 98'i (%71) 40'ı erkek (%29)'tir. Aripiprazol kullanan hastalar toplam 21 (%10,5) kişidir. Bunların 15 (%71,4)'i kadın 6 (%28,6)'ı erkektir. Risperidon ile tedavi edilen toplam 13 (%5,5) hastadan 9 (%69,2)'u erkek 4 (30,8)'ü kadındır. Erkekler, rispeirdon kullanımında kadınlardan daha fazla orandadır. Olanzapin kullanan toplam 10 (%5,5) kişiden 11 (%90,4)'u kadın sadece biri erkektir (%9,1). Paliperidon kullanımı %2,5 (N=5)'dir. Erkekler bu oranın %80 (N4)'ini, kadınlar %20 (N1)'ini kapsamaktadır. Sülpriid ile tedavi edilme oranı %2 (N4)'dir ve sadece kadınlar reçete almıştır. Haloperidol kullanan hasta sayısı 3 (%1,5)'tür ve sadece kadınlar reçete almıştır. Klozapin ile tedavi edilen hastaların sayısı 2 (%1)'dir, ve bunların 1 (%50)'i kadın, 1 (%50)'i erkektir. Zuklopentiksol kullanan hasta sayısı 2(%1)'dir ve sadece erkekler kullanmaktadır. Klorpromazapin kullanan sadece 1 (%0,5) hasta vardır. Sadece kadın hastalara bakıldığında, hiç haloperidol ve zuklopentiksol reçete almadığını, erkek hastalara baktığımızda ise hiç sülpriid ve klorpromazapin reçete almadığı görülmektedir. Bu bilgiler Tablo 4. 2.'te gösterilmiştir.

Antipsikotik kullanan bireylerin farklı tarihlerdeki biyokimyasal parametrelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 3. Antipsikotik Kullanan Bireylerin Farklı Tarihlerdeki Biyokimyasal Parametrelerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Kan Biyokimyasal Parametreleri	N	1. Ölçüm (Ortalama)	2. Ölçüm (Ortalama)	Test Değeri	p
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)	200	109,00	143,05	Z: -10,979	0,000
LDL Kolesterol (mg/dL)	93	119,93	132,32	Z: -2,557	0,011
Trigliserit (mg/dL)	95	180,62	190,33	Z: -0,994	0,320
HDL Kolesterol (mg/dL)	95	46,35	46,44	Z: -0,770	0,441
Hba1c (%)	52	6,26	6,31	Z: -0,815	0,415

Üre (mg/dL)	190	28,64	29,56	Z: -1,402	0,161
Tablo 4. 3. Devam. Antipsikotik Kullanan Bireylerin Farklı Tarihlerdeki					
Biyokimyasal Parametrelerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması					
Kreatinin (mg/dL)	189	0,85	0,87	Z: -0,342	0,732
Vitamin B12 (pg/mL)	53	404,93	445,46	Z: -0,792	0,428
Folat (ng/mL)	18	20,59	7,52	Z: -0,762	0,446

Analizler için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılmıştır.

Hastaların APG değerleri incelendiğinde, ilk test ortalaması ile (109,00 mg/dL) son test ortalaması (143,05 mg/dL) arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir (Z: -10,979; p: 0,000). Buna göre kullanılan ilaçlar sonrasında hastaların APG değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulgusuna ulaşılmıştır.

Hastaların LDL değerleri incelendiğinde, ilk test ortalaması ile (119,93 mg/dL) son test ortalaması (132,32 mg/dL) arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir (Z: -2,557; 0,011). Buna göre kullanılan ilaçlar sonrasında hastaların LDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gerçekleşmiştir.

Hastaların TG değerleri incelendiğinde ise ilk test ortalaması ile (180,62 mg/dL) son test ortalaması arasında (190,33 mg/dL) istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Z: -0,994; p: 0,320). Buna göre hastaların kullandığı ilaçların TG değeri üzerinde arttırıcı ya da azaltıcı bir etkisinin olmadığını söylemek mümkündür. Diğer bir ifade ile hastaların TG değerleri ortalama olarak artmıştır ancak ilk ölçüm ve son ölçüm arasında meydana gelen fark istatistiki olarak anlamlı fark yaratmaya yetecek büyüklükte bir fark değildir.

Hastaların HDL değerleri incelendiğinde ise ilk test ortalaması ile (46,35 mg/dL) son test ortalaması arasında (46,44 mg/dL) istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Z: -0,770; p: 0,441). Buna göre hastaların kullandığı ilaçların HDL değeri üzerinde arttırıcı ya da azaltıcı bir etkisinin olmadığını söylenebilmektedir.

Hastaların HBA1C değerleri incelendiğinde ise ilk test ortalaması ile (%6,26) son test ortalaması arasında (%6,31) istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Z: -0,815; p: 0,415). Buna göre hastaların kullandığı ilaçların HBA1C değeri üzerinde arttırıcı ya da azaltıcı bir etkisinin olmadığını söylemek mümkündür.

Hastaların kreatinin değerleri incelendiğinde ise ilk test ortalaması ile (0,85) son test ortalaması arasında (0,87) istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Z: -0,342; p: 0,732). Buna göre hastaların kullandığı ilaçların kreatinin değeri üzerinde arttırıcı ya da azaltıcı bir etkisinin olmadığını söylemek mümkündür.

Hastaların vitamin B12 değerleri incelendiğinde ise ilk test ortalaması ile (404,93 pg/mL) son test ortalaması arasında (445,93 pg/mL) istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Z: -0,792; p: 0,428). Buna göre hastaların kullandığı ilaçların vitamin B12 değeri üzerinde arttırıcı ya da azaltıcı bir etkisinin olmadığını söylemek mümkündür. Diğer bir ifade ile hastaların vitamin B12 değerleri ortalama olarak artmıştır ancak ilk ölçüm ve son ölçüm arasında meydana gelen fark istatistiki olarak anlamlı fark yaratmaya yetecek büyüklükte bir fark değildir. Ayrıca bu artışın takviyeye bağlı bir artış olabileceği de göz önüne alınabilmektedir.

Hastaların folat değerleri incelendiğinde ise ilk test ortalaması ile (20,59 ng/mL) son test ortalaması arasında (7,52 ng/mL) istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Z: -0,762; p: 0,446). Buna göre hastaların kullandığı ilaçların folat değeri üzerinde arttırıcı ya da azaltıcı bir etkisinin olmadığını söylemek mümkündür. Diğer bir ifade ile hastaların folat değerleri ortalama olarak azalmıştır ancak ilk ölçüm ve son ölçüm arasında meydana gelen fark istatistiki olarak anlamlı fark yaratmaya yetecek büyüklükte bir fark değildir. (Tablo 4.3.)

Ulaşılan biyokimyasal parametre sonuçlarında (verilerde) albümin değerlerine ait ölçümler çok az ve yetersiz olduğu için analiz edilmemiştir.

Bireylerin ketiabin dozu ve yaş ile biyokimyasal parametrelerin ilişkisine dair istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.5.'te gösterilmiştir. Ketiabin kullanımı daha fazla olduğundan sadece ketiabin dozu artışı analiz edilmiştir.

Tablo 4. 4. Bireylerin Ketiapin Dozu ve Yaş ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisine Dair İstatiksel Analiz Sonuçlar

		İlaç Dozu	Yaş
FARK_APG	Korelasyon Katsayısı	,129	,019
	Sig. (2-tailed)	,128	,825
	N	140	140

Tablo 4. 4. Devam. Bireylerin Ketiapin Dozu ve Yaş ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisine Dair İstatiksel Analiz Sonuçlar

FARK_LDL	Korelasyon Katsayısı	,141	,183
	Sig. (2-tailed)	,245	,130
	N	70	70
FARK_TG	Korelasyon Katsayısı	,009	,083
	Sig. (2-tailed)	,941	,488
	N	72	72
FARK_HDL	Korelasyon Katsayısı	,117	-,111
	Sig. (2-tailed)	,328	,354
	N	72	72
FARK_HBA1C	Korelasyon Katsayısı	,122	-,068
	Sig. (2-tailed)	,440	,667
	N	42	42
FARK_URE	Korelasyon Katsayısı	-,093	,092
	Sig. (2-tailed)	,293	,296
	N	130	130
FARK_KREATİNİN	Korelasyon Katsayısı	-,158	,068
	Sig. (2-tailed)	,074	,446
	N	129	129
FARK_VİTAMİN B12	Korelasyon Katsayısı	,027	,047
	Sig. (2-tailed)	,868	,769
	N	41	41
FARK_FOLAT	Korelasyon Katsayısı	-,024	,264
	Sig. (2-tailed)	,945	,432
	N	11	11

Tablo 4.5.'te ketiapin dozu ile biyokimyasal parametrelerin farkları (ölçüm2-ölçüm1) arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre ketiapin dozunda meydana gelen bir artış ile ortaya çıkan APG düzeyi farkı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r: 0,129; p: 0,128). Diğer bir ifade ile kullanılan ketiapin dozunun artması APG düzeyini anlamlı şekilde etkilemediğini söylemek mümkündür.

Tablo 4.5.'te ketiapiin dozu ile biyokimyasal parametrelerin farkları (ölçüm2-ölçüm1) arasındaki ilişki incelendiğinde; ketiapiin dozunda meydana gelen bir artış ile ortaya çıkan LDL düzeyi farkı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r: 0,141; p:0,245). Diğer bir ifade ile kullanılan ketiapiin dozunun LDL düzeyini anlamlı şekilde etkilemediğini söylemek mümkündür.

Tablo 4.5.'te ketiapiin dozu ile biyokimyasal parametrelerin farkları (ölçüm2-ölçüm1) arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre ketiapiin dozunda meydana gelen bir artış ile ortaya çıkan TG düzeyi farkı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r: 0,009; p: 0,941). Diğer bir ifade ile kullanılan ketiapiin dozunun TG düzeyini anlamlı şekilde etkilemediğini söylemek mümkündür. Bu durum, HDL (r: 0,117; p: 0,328), HBA1C (r: 0,122; p: 0,440), üre (r: 0,093; p: 0,293), kreatinin (r: 0,158; p: 0,074), vitamin B12 (r: 0,027; p: 0,868), folat (r: 0,024; p: 0,945) gibi diğer parametreler için de aynıdır.

Tablo 4.5.'te yaş ile biyokimyasal parametrelerin farkları (ölçüm2-ölçüm1) arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre yaşta meydana gelen bir artış ile ortaya çıkan APG düzeyi farkı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r: 0,019; p: 0,825). Diğer bir ifade ile hasta yaşının APG düzeyini anlamlı şekilde etkilemediğini söylemek mümkündür.

Tablo 4.5.'te yaş ile biyokimyasal parametrelerin farkları (ölçüm2-ölçüm1) arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre yaşta meydana gelen bir artış ile ortaya çıkan LDL düzeyi farkı arasındaki istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r: 0,183; p: 0,130). Diğer bir ifade ile hasta yaşının LDL düzeyini anlamlı şekilde etkilemediğini söylemek mümkündür.

Tablo 4.5.'te yaş ile biyokimyasal parametrelerin farkları (ölçüm2-ölçüm1) arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre yaşta meydana gelen bir artış ile ortaya çıkan TG düzeyi farkı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r: 0,083; p: 0,488). Diğer bir ifade ile hasta yaşının TG düzeyini anlamlı şekilde etkilemediğini söylemek mümkündür. Bu durum, HDL (r: 0,111; p: 0,354), HBA1C (r: 0,068; p: 0,667), üre (r: 0,092; p: 0,296), kreatinin (r: 0,068; p: 0,446), vitamin B12 (r: 0,047; p: 0,769), folat (r: 0,264; p: 0,432) gibi diğer parametreler için de aynıdır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada farklı tarihler arasında antipsikotik tedavisi alan 200 hastanın biyokimyasal parametre sonuçları incelenmiştir. Hastaların APG değerlerinde, ilk test ortalaması ile (109,00 mg/dl) son test ortalaması (143,05 mg/dl) arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Buna göre kullanılan ilaçlar sonrasında hastaların APG değerlerinden anlamlı bir artış olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar kapsamında antipsikotik alan kişilerin APG değerlerinin etkilendiğini söylenebilmektedir. Hastaların HbA1C değerleri incelendiğinde ise ilk test ortalaması ile son test ortalaması arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında atipik antipsikotiklerin serum glukoz düzeyleri ve HbA1C üzerine etkisini değerlendirmek için bu çalışmaya benzer bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya antipsikotik kullanan 15 yaşından büyük toplam 360 (22 kişi çalışma sırasında çıkmıştır) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Değerler başlangıçta ve antipsikotik ilaçlarla tedaviden sonraki altıncı ayda ölçülmüştür. Başlangıçtaki ortalama açlık plazma glukozu ve HbA1c'nin antipsikotik tedavisinden 6 ay sonrasında anlamlı olarak arttığı bulunmuş ve hastaların yaklaşık %23,6'sında diabetes mellitus ve %21,3'ünde hiperglisemi geliştiği gözlenmiştir (Hafeez Bughio vd., 2021). Antipsikotik tedavisi glukoz regülasyonu üzerinde yan etki geliştirme olasılığı yüksek olduğu söylenebilmektedir. Dolayısıyla APG değerlerindeki anlamlı artış bu çalışmadaki bulgular ile uyumludur. Ancak HbA1c'deki anlamlı değişim uyumlu değildir. Frighi ve ark. yaptığı, HbA1c incelenen benzer bir çalışmada HbA1c düzeyleri, kontrol grubuna göre antipsikotikle tedavi edilen grupta daha yüksek bulmuştur fakat fark anlamlı kabul edilmemiştir (Frighi vd., 2011).

Bu çalışmada, hastaların LDL değerleri incelendiğinde, ilk kan tahlillerindeki LDL seviyeleri ile (119,93 mg/dl) son tahlillerin ortalaması (132,32 mg/dl) arasında bir artış bulunmuş ve bu farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Aynı şekilde TG değerleri incelendiğinde iki tahlil arasında TG seviyesi ortalama olarak artmış gözükse de bunun istatistikel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. HDL

değerlerine bakıldığında da anlamlı herhangi bir fark gözlenmemiştir. Kaushal ve ark. Tarafından yapılan bir randomize çalışmada, 60 şizofreni hastası üzerinde en sık reçete edilen iki atipik antipsikotik olan olanzapin ve risperidonu kullanan hastaların tedaviye başladıktan 8 hafta sonra açlık plazma glukozları ve serum lipid seviyelerindeki değişiklikler karşılaştırmıştır. Antipsikotikler tedaviye başladıkları sırada halihazırda hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi veya obezite şikâyeti olan hastalar dışlanmıştır. Olanzapin ve risperidon ile tedavi edilen hastalarda, açlık plazma glukozu, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüştür (Kaushal vd., 2012). Bu çalışmada elde edilen bulgular bizim çalışmamızdaki açlık plazma glukozu ve LDL ilgili verilerle örtüşmektedir.

Benzer bir çalışmada sekiz haftalık tedaviden sonra hem olanzapin hem de risperidon ile tedavi edilen hastalarda açlık plazma glukoz değerlerinde anlamlı olmayan bir artış bildirmiş. Bu artış, olanzapin ile tedavi edilen hastalarda sayısal olarak daha fazla olduğunu gözlemlemiştir (Sikich vd., 2003). Yapılan başka bir çalışmada, olanzapin, risperidon ve ketiapin kullanan antipsikotiklerini kullanan hasta grubunda toplam kolesterol ve HDL kolesterolün plazma konsantrasyonu, kontrol deneklerindekiinden önemli ölçüde daha düşük, trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (Sugai vd., 2012b). Tezde elde ettiğimiz sonuçlar, bu çalışma ile LDL bağlamında örtüşmezken; HDL ve trigliserit parametreleri için elde edilen bulgular benzer niteliktedir.

Başka bir çalışmada da yeni şizofreni tanısı almış 22 hasta ile aynı yaştaki sağlıklı kişiler arasındaki yapılan serum lipid ve glukoz seviyeleri incelenirken aynı zamanda hasta grubunun tedavi edildiği olanzapin veya olanzapin olmayan iki farklı antipsikotik grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında, hastalar daha kötü lipid spektrumları sergilemiş fakat plazma glukozu üzerinde bir değişiklik olmamıştır. İki ilacın karşılaştırmasına bakıldığında ise HDL, TG, LDL ve plazma glukoz değerler üzerinde farklılıklar gözlenmiş fakat bu farklar anlamlı çıkmamıştır (Bicikova vd., 2011). Bu bağlamda Bicikova ve ark'nın yapmış olduğu çalışmadaki veriler tezde elde edilen veriler ile büyük ölçüde örtüşmemektedir.

Kornetova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise klinik şizofreni tanısı olan ve 18 ile 55 yaşları arasında 114 şizofreni hastası incelenmiştir. Hastalar metabolik sendromlu ve metabolik sendromsuz olarak iki gruba ayrılmıştır. 6 haftalık ikinci nesil antipsikotik tedavisinden sonra metabolik sendromlu hastalarda trigliserit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler oldu. Metabolik sendromu olmayanlarda da, tüm yağ göstergelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler kaydedilmiştir (Kornetova vd., 2019).

Bu tezde elde edilen verilere bakıldığında antipsikotikler ile tedavi edilen hastaların vitamin B12 ve folat seviyelerine bakılmış ve istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Buna göre hastaların kullandığı ilaçların vitamin B12 değeri üzerinde etkileri hakkında kanıta dayalı yorum yapılamamaktadır. Bunun nedeni vitamin B12 ve folat değerlerinin çalışma göz önüne alınarak ölçülmemiş olması ve eksik verilerin mevcut olması olabilir. Vassilopoulou ve ark. psikotik bozukluğu bulunan ve antipsikotik kullanan suçlular üzerinde yürüttükleri üç yıl süren bir çalışmada, hastaların vitamin B12 seviyeleri arasında anlamlı değişiklik olduğunu gözlemişlerdir (Vassilopoulou vd., 2021). Vitamin B12 ve folat seviyeleri üzerine olan başka bir çalışma ise ikinci nesil antipsikotiklerden olan zaponin monoterapisinin, vitamin B12 ve folat seviyelerini istatistiki anlamlı olarak azalttığını, ancak, risperidon monoterapisinin istatistiki olarak anlamlı bir düşüşe neden olmadığını göstermiştir (Misiak vd., 2014). Antipsikotiklerin vitaminler üzerine etkilerini araştıran başka bir çalışmada; beş haftalık haloperidol ve zuklupentikson tedavisi, plazmadaki folat seviyelerini tedavi öncesine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlı bir biçimde düşürmüştür. Aynı çalışmada vitamin B12 seviyelerinde ise istatistiki olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (Ozsoy vd., 2009). Antipsikotiklerin, vitamin B12 ve folat seviyeleri üzerine olan bu düşürücü etkisinin, yetersiz alım ve artan ihtiyaç olmak üzere iki olası nedene bağlı olabileceği belirtilmektedir. Artan ihtiyaçların neden olduğu mekanizma hayvan modelleriyle desteklenmiştir. Sıçan modelinde, hipokampüste ve serebellumda DNA metilasyonuna bakıldığında; olan zaponinin, birçok genin DNA metilasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda, DNA metilasyonun artması metabolizmanın birincil metil kaynağı olan folata olan fizyolojik gereksinimi artmaktadır (Melka vd., 2014). Ancak, Hasnat ve ark. tarafında yapılan

başka bir çalışmada ise on haftalık olanzapin uygulamasından sonra serum folat ve vitamin B12 seviyelerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu artışın nedeninin yaşam tarzı, beslenme biçimi ve genotipik farklılıklar olabileceği belirtilmiştir (Begum vd., 2018). Bununla birlikte, antipsikotiklerin folik asit seviyelerinin düşürücü etkisi öngörüldüğünden dolayı, ilacı kullanan kişilere folik asit takviyesi tavsiye edilmektedir. Bu nedenle, literatürdeki çalışmalara bakıldığında; bazı çalışmalarda öngörülenden farklı olan, bu ve buna benzer tutarsız sonuçlar rapor edildiği gözlenmiştir.

İlaç dozunun, biyokimyasal parametreler üzerine etkisini incelemek amacıyla; verileri değerlendirilen hastaların büyük bir çoğunluğunun (%69) kullandığı ve istatistiki olarak analiz edilebilecek tek ilaç olan ketiapin seçilmiştir. Bu bağlamda, ketiapinin farklı dozları ile biyokimyasal parametrelerin farklı zamanlarda alınmış ölçümleri arasındaki farklar ve olası doza bağlı değişimler incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, verilen ketiapin dozunda meydana gelen bir artış ile ortaya çıkan biyokimyasal parametreler arasındaki farklarda istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Diğer bir deyişle biyokimyasal parametreler arasındaki farklar ketiapin dozuyla ilgili olmadığı anlaşılmıştır. Ketiapin dozuna bağımlı olarak parametreler üzerindeki değişiklikleri inceleyen başka bir çalışmada da; ketiapin dozunun ağırlık ve biyokimyasal parametre gelişimi üzerindeki etkisi 474 kişi üzerinde değerlendirilmiştir. Ve ketiapin dozuna bağımlı olarak trigliseritler, total kolesterol ve LDL'de artış gözlenirken ketiapin başladıktan sonra plazma glukoz seviyelerinde doza bağımlı bir etki gözlenmemiştir (Dubath vd., 2021). Carr ve ark. yaptıkları bir çalışmada, düşük doz ketiapin reçete edilen hastaların, sonuçlarında değişiklikler yaşadıklarını gözlemlemiştir. Düşük doz ketiapin başladıktan sonra istatistiksel olarak APG seviyelerinde anlamlı bir artış, toplam kolesterol seviyelerinde ise anlamlı bir düşüş saptamıştır. Anlamlı olmamakla birlikte, LDL seviyeleri azalmış, HDL ve TG seviyeleri artmıştır (Carr vd., 2016).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antipsikotikler, psikoz hastaları için hem hayatı iyileştirici hem de hayat kurtarıcı olabilir. Psikotik hastalıkların başarılı tedavisinin, potansiyel metabolik sonuçlarla ilgili endişelerden daha öncelikli olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle, belirli bir hasta için antipsikotik seçimi, özellikle nedensellik ve risk hakkında kesin bilgilerin yokluğunda, tek başına başka hastalık oluşturma riski potansiyelinden çok psikiyatrik semptomları azaltma kapasitesine göre yapılmalıdır. Ancak bu ilaçların, diğer hastalıkları tetiklemesi, olası besin-ilaç etkileşimlerine olanak sağlaması gibi yan etkileri bir çok çalışma tarafından ele alınmış ve çeşitli hastalık riskinin antipsikotik kullanımı ile oldukça artmasına neden olabilecekleri bulunmuştur.

Antipsikotiklerin besin-ilaç etkileşimleri karşılıklıdır ve bir ilacın emilimi, metabolizması veya atılımı, bir gıda bileşeninin etkisiyle veya bir organizmanın beslenme durumuyla değiştiğinde çeşitli etkileşimler şekli alabilmektedir. Ayrıca antipsikotiklerin riskini arttırdığı sağlık sorunları oldukça önemli ve riskli hastalık sınıfındaki hastalıklardır. Bu nedenle, tedavinin toplam riskleri ve faydaları göz önüne alınarak her bir hasta için bilinçli antipsikotik seçimi ve uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Antipsikotikler yan etkilere, örneğin ekstrapiramidal semptomlara, besinsel düzeyde etki ettiği etkileşim ve metabolik sendrom riskinin oldukça artmasına neden olabileceğinden, hangi hastaların bu ilaçları ne kadar ve ne sürede kullanacağını belirlemek önemlidir. Ayrıca bu çalışmada bulunan anlamlı farkların hangi ilaca bağlı olduğu veri sınırlılığı nedeniyle analiz edilemediğinden daha detaylı çalışmalar yapılmalıdır. Çalışmada kullanılan veriler bu çalışma göz önünde bulundurularak oluşturulmadığı için sınırlılıklar mevcuttur. Antipsikotik grubu ve etkilediği bir çok olay, mevcut kılavuzlarda tam olarak dikkate alınmamıştır. Uzun vadeli retrospektif veya prospektif daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Diğer biyokimyasal belirteçler için bulunan farklılıklar, başka araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Ancak burada ölçülen biyokimyasal parametreler üzerinde APG ve LDL dışında diğerlerinde daha önce bildirilen antipsikotiklerin olumsuz

etkilerini doğrulayamadık. Burada incelenen parametreler, psikotik hastalıkları olan bireyler açısından yeniden ve daha büyük bir örneklem ile araştırılması avantajlı olabilir.



KAYNAKLAR

- Aðalbjörnsson, B. V., Ramel, A., Aðalbjörnsson, B. V. & Ramel, A. (2021). Food-Drug Interaction in Older Adults, 249–259.
- Ali, S. N., & Bazzano, L. A. (2018). Hyponatremia in Association With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of Case Reports. *Ochsner Journal*, 18(3), 230–235.
- Aloupis, M. S., & Golaszewski, A. L. (2009). *Influence of Neurological Medication on Nutritional Status. Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Humana Press.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic criteria from DSM-IV*. Retrieved 5 April 2023 from The Association
- Anderson, I. M., Haddad, P. M., & Scott, J. (2012). Bipolar disorder. *BMJ*, 345.
- Ayano G. (2016). First Generation Antipsychotics: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Therapeutic Effects and Side Effects: A Review. *Journal of Chemistry*, 1–11. Retrieved 16 May 2023 from
- Bak, M., Fransen, A., Janssen, J., Van Os, J., & Drukker, M. (2014). Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. *Plos One*, 9(4).
- Ban, T. A. (2007). Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(4), 495.
- Baxter, A. J., Vos, T., Scott, K. M., Ferrari, A. J., & Whiteford, H. A. (2014). The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychological Medicine*, 44(11), 2363–2374.
- Begum, F., Dewan, Z. F., Misbahuddin, M., Akhter, N., Shamsunnahar, J., Bhuiyan, H. A. vd. (2018). Folic acid, vitamin B12 and homocysteine levels following olanzapine administration in schizophrenia patients. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*, 11(1), 11.
- Berardis, D. De, Fornaro, M., & Carmassi, C. (2023). Editorial: Comorbidity in bipolar disorder, volume II. *Frontiers in Psychiatry*, 14.
- Bicikova, M., Hampl, R., Hill, M., Ripova, D., Mohr, P., Putz, Z. vd. (2011). Neuro- and immunomodulatory steroids and other biochemical markers in drug-naïve schizophrenia patients and the effect of treatment with atypical antipsychotics - PubMed, 32(2).
- Bobes, J., Rejas, J., Garcia-Garcia, M., Rico-Villademoros, F., García-Portilla, M. P., Fernández, I. vd. (2003). Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: Results of the EIRE study. *Schizophrenia Research*, 62(1–2), 77–88.
- Boom, S., Thyssen, A., Crauwels, H., Molz, K. H., Cleton, A., Janssens, L. vd. (2009). The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of paliperidone. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 47(10), 606–616.
- Briguglio, M., Hrelia, S., Malaguti, M., Serpe, L., Canaparo, R., Dell’Osso, B. vd. (2018). Food Bioactive Compounds and Their Interference in Drug Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles. *Pharmaceutics*, 10(4), 277.
- Brixner, D. I., Said, Q., Corey-Lisle, P. K., Tuomari, A. V., L’Italien, G. J., Stockdale, W. vd. (2006). Naturalistic Impact of Second-Generation Antipsychotics on Weight Gain. *SAGE Journal*, 40(4), 626–632.

- Brooks, J. O., Chang, H. S., & Krasnykh, O. (2009). Metabolic risks in older adults receiving second-generation antipsychotic medication. *Current Psychiatry Reports*, 11(1), 33–40.
- Bui, K., Earley, W., & Nyberg, S. (2013). Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Current Medical Research and Opinion*, 29(7), 813–825.
- Bushra, R., Aslam, N., & Khan, A. (2011). Food Drug Interactions. *Oman Medical Journal*, 26(2), 77–83.
- Caccia, S., Pasina, L., & Nobili, A. (2012). Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 155–168.
- Cai, H. L., Tan, Q. Y., Jiang, P., Dang, R. L., Xue, Y., Tang, M. M. vd. (2015). A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances. *Translational Psychiatry*, 5(10).
- Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R., & Beasley, C. M. (1999). Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical Pharmacokinetics*, 37(3), 177–193.
- Carmi, L., Brakoulias, V., Arush, O. Ben, Cohen, H., & Zohar, J. (2022). A prospective clinical cohort-based study of the prevalence of OCD, obsessive compulsive and related disorders, and tics in families of patients with OCD. *BMC Psychiatry*, 22(1), 1–7.
- Carr, C. N., Lopchuk, S., Beckman, M. E., & Baugh, T. B. (2016). Evaluation of the use of low-dose quetiapine and the risk of metabolic consequences: A retrospective review. *The Mental Health Clinician*, 6(6), 308.
- Chan, L.-N. (2013). Drug-Nutrient Interactions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 37(4), 450–459.
- Chen, C.-C., Hsu, L.-W., Huang, K.-T., Goto, S., Chen, C.-L., & Nakano, T. (2017). Overexpression of Insig-2 inhibits atypical antipsychotic-induced adipogenic differentiation and lipid biosynthesis in adipose-derived stem cells. *Scientific Reports*, 7(1), 10901.
- Chen, J., Huang, X.-F., Shao, R., Chen, C., & Deng, C. (2017). Molecular Mechanisms of Antipsychotic Drug-Induced Diabetes. *Frontiers in Neuroscience*, 11.
- Choi, J. H., & Ko, C. M. (2017). Food and Drug Interactions. *Journal of Lifestyle Medicine*, 7(1), 1–9.
- Chokhawala, K., & Stevens, L. (2023). Antipsychotic Medications. *StatPearls*. /
- Citrome, L. (2009). Using oral ziprasidone effectively: The food effect and dose-response. *Advances in Therapy*, 26(8), 739–748.
- Citrome, L. (2012). Oral paliperidone extended-release: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 8(7), 873–888.
- Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J., & De Hert, M. (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*, 14(2), 119–136.
- Correll, C. U., Harris, J. L., Pantaleon Moya, R. A., Frederickson, A. M., Kane, J. M., & Manu, P. (2007). Low-density lipoprotein cholesterol in patients treated with atypical antipsychotics: Missed targets and lost opportunities. *Schizophrenia Research*, 92(1–3), 103–107.
- Çorum, D., & Üney, K. (2017). Besin-İlaç Etkileşimleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 38–55.

- Çorum, Duygu, & Üney, K. (2016). İlaçların Beslenme ve Besin Öğeleri Üzerine Etkileri. *The Journal of Faculty of Veterinary Medicine*, 2(8), 96–105
- Dabla, P. K. (2010). Renal function in diabetic nephropathy. *World Journal of Diabetes*, 1(2), 48.
- D'Alessandro, C., Benedetti, A., Paolo, A. Di, Giannese, D., & Cupisti, A. (2022). Interactions between Food and Drugs, and Nutritional Status in Renal Patients: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(1), 212.
- Davis, J. M., & Casper, R. (1977). Antipsychotic Drugs: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs*, 14(4), 260–282.
- de Boer, J., Boot, E., van Gils, L., van Amelsvoort, T., & Zinkstok, J. (2019). Adverse effects of antipsychotic medication in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(11), 2292–2306.
- De Haan, L., Linszen, D. H., Lenior, M. E., De Win, E. D., & Gorsira, R. (2003). Duration of Untreated Psychosis and Outcome of Schizophrenia: Delay in Intensive Psychosocial Treatment Versus Delay in Treatment With Antipsychotic Medication. *Schizophrenia Bulletin*, 29(2), 341–348.
- Deng, J., Zhu, X., Chen, Z., Fan, C. H., Kwan, H. S., Wong, C. H. vd. (2017). A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs*, 77(17), 1833–1855.
- Dori, N., Green, T., Weizman, A., & Gothelf, D. (2017). The Effectiveness and Safety of Antipsychotic and Antidepressant Medications in Individuals with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27(1), 83–90.
- Doty, R. L., Shah, M., & Bromley, S. M. (2008). Drug-induced taste disorders. *Drug Safety*, 31(3), 199–215.
- Dubath, C., Piras, M., Gholam, M., Laaboub, N., Grosu, C., Sentissi, O. vd. (2021). Effect of Quetiapine, from Low to High Dose, on Weight and Metabolic Traits: Results from a Prospective Cohort Study. *Pharmacopsychiatry*, 54(06), 279–286.
- Ernst von Feuchtersleben. (1845). *Textbook of medical psychology*.
- Fava, M., & Kendler, K. S. (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28(2), 335–341.
- Feltrin, C., & Simões, C. M. O. (2019). Reviewing the mechanisms of natural product-drug interactions involving efflux transporters and metabolic enzymes. *Chemico-Biological Interactions*, 314.
- Ferentinos, P., & Dikeos, D. (2012). Genetic correlates of medical comorbidity associated with schizophrenia and treatment with antipsychotics. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(5), 381–390.
- Fowler, J. A., Bettinger, T. L., & Argo, T. R. (2008). Paliperidone extended-release tablets for the acute and maintenance treatment of schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, 30(2), 231–248.
- Freyberg, Z., & McCarthy, M. J. (2017). Dopamine D2 receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances. *Npj Schizophrenia*, 3(1), 17.
- Frighi, V., Stephenson, M. T., Morovat, A., Jolley, I. E., Trivella, M., Dudley, C. A. vd. (2011). Safety of antipsychotics in people with intellectual disability. *British Journal of Psychiatry*, 199(4), 289–295.
- Gaebel, W., & Zielasek, J. (2022). Focus on psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 9–18.

- Garza, A. Z., Park, S. B., & Kocz, R. (2022, May). Drug Elimination. *StatPearls*.
- Genser, D. (2008). Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 52(1), 29–32.
- Giulio Perrotta. (2020). Psychotic spectrum disorders: Definitions, classifications, neural correlates and clinical profiles.
- Glick, I. D., Zamora, D., Kamis, D., & Davis, J. M. (2019). Should antipsychotic medications for schizophrenia be given for a lifetime? Replication of a naturalistic, long-term, follow-up study of antipsychotic treatment. *CNS Spectrums*, 24(5), 557–563.
- Graham, I., Cooney, M. T., Bradley, D., Dudina, A., & Reiner, Z. (2012). Dyslipidemias in the prevention of cardiovascular disease: Risks and causality. *Current Cardiology Reports*, 14(6), 709–720.
- Grajales, D., Ferreira, V., & Valverde, Á. M. (2019). Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*, 8(11), 1336.
- Green, A. I., Lieberman, J. A., Hamer, R. M., Glick, I. D., Gur, R. E., Kahn, R. S. vd. (2006). Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: Two-year data. *Schizophrenia Research*, 86(1–3), 234–243.
- Haddad, P. M., & Sharma, S. G. (2012). Adverse Effects of Atypical Antipsychotics. *CNS Drugs* 2007 21:11, 21(11), 911–936.
- Hafeez Bughio, A., Ansari, S. J., Kumar, R., Sheikh, M. H., & Devrajani, T. (2021). Effect of atypical antipsychotics on blood glucose levels and HbA1c in patients of schizophrenia and bipolar disorder. *The Professional Medical Journal*, 28(02), 158–164.
- Health Organization, W. (1992). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Retrieved 6 April 2023 from
- Hirigo, A. T., Teshome, T., Gitore, W. A., & Worku, E. (2021). Prevalence and Associated Factors of Dyslipidemia Among Psychiatric Patients on Antipsychotic Treatment at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital. *Nutrition and Metabolic Insights*, 14, 117863882110168.
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010 468:7321, 468(7321), 187–193.
- James Sadock, B., & Alcolt Sadock, V. (2009). *Concise Textbook of Child and Adolescent Psychiatry* (10th ed.). New York.
- Jiang, W. L., Cai, D. Bin, Yin, F., Zhang, L., Zhao, X. W., He, J., Xiang, Y. T. vd. (2020). Adjunctive metformin for antipsychotic-induced dyslipidemia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Translational Psychiatry* 2020 10:1, 10(1), 1–9.
- Joseph I. Boullata, & Vincent T. Armenti. (2010). *Handbook of Drug-Nutrient Interactions* (2nd ed.).
- Joseph, S. M., & Siddiqui, W. (2022). Delusional Disorder. *The Medical Basis of Psychiatry: Fourth Edition*, 137–144.
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., Grobbee, D. E. vd. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*, 371(9618), 1085–1097.

- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G., & Houle, S. (2000). Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 157(4), 514–520.
- Kaushal, J., & Bhutani, G. (2012). Comparison of fasting blood sugar and serum lipid profile changes after treatment with atypical antipsychotics olanzapine and risperidone. *Singapore Med*, 53(7).
- Keller, U. (2019). Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. *Journal of Clinical Medicine* 2019, Vol. 8, Page 775, 8(6), 775.
- Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafò, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S. vd. (2011). Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder: Meta-analysis and Comparison With Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), 675–690.
- Kornetova, E. G., Kornetov, A. N., Mednova, I. A., Dubrovskaya, V. V., Boiko, A. S., Bokhan, N. A. vd. (2019). Changes in Body Fat and Related Biochemical Parameters Associated With Atypical Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia Patients With or Without Metabolic Syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 803.
- Kotov, R., Waszczuk, M. A., Krueger, R. F., Forbes, M. K., Watson, D., Clark, L. A. vd. (2017). The hierarchical taxonomy of psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(4), 454–477.
- Kowalchuk, C., Castellani, L. N., Chintoh, A., Remington, G., Giacca, A., Hahn, M. K. vd. (2019). Antipsychotics and glucose metabolism: how brain and body collide. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 316(1), E1–E15.
- Koziolek, M., Alcaro, S., Augustijns, P., Basit, A. W., Grimm, M., Hens, B. vd. (2019). The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 134, 31–59
- Kroeze, W. K., Hufeisen, S. J., Popadak, B. A., Renock, S. M., Steinberg, S., Ernsberger, P. vd. (2003). H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(3), 519–526.
- Lambert, T. J. R., Chapman, L. H., Bell, S., Carr, N., D’Emden, M., Elsom, S. vd. (2004). Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *The Medical Journal of Australia*, 181(10), 544–548.
- Leslie, D. L., & Rosenheck, R. A. (2004). Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *The American Journal of Psychiatry*, 161(9), 1709–1711.
- Lipscombe, L. L., Lévesque, L. E., Gruneir, A., Fischer, H. D., Juurlink, D. N., Gill, S. S. vd. (2011). Antipsychotic Drugs and the Risk of Hyperglycemia in Older Adults Without Diabetes: A Population-Based Observational Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(12), 1026–1033.
- Malouf, R., & Areosa Sastre, A. (2003). Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(1).
- Mathew, T. K., & Tadi, P. (2022). Blood Glucose Monitoring. *Medical Devices and Systems*, 66-1-66–10.
- Matthew J. Ryan. (2022). Mathematicians as Great Economists: John Forbes Nash, Jr. *Agenda: A Journal of Policy Analysis and Reform*, 9(2), 121–134.

- Mattiuz, E., Franklin, R., Gillespie, T., Murphy, A., Bernstein, J., Chiu, A. vd. (1997). Disposition and metabolism of olanzapine in mice, dogs, and rhesus monkeys. *Drug Metabolism and Disposition*, 25(5), 573–583.
- Mauri, M. C., Paletta, S., Di Pace, C., Reggiori, A., Cirmigliaro, G., Valli, I. vd. (2018). Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(12), 1493–1528.
- Melka, M. G., Laufer, B. I., McDonald, P., Castellani, C. A., Rajakumar, N., O'Reilly, R. vd. (2014). The effects of olanzapine on genome-wide DNA methylation in the hippocampus and cerebellum. *Clinical Epigenetics*, 6(1), 1.
- Michael D Jibson. (2022). Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects.
- Milovanovic, D. R., Stanojevic Pirkovic, M., Zivancevic Simonovic, S., Matovic, M., Djukic Dejanovic, S., Jankovic, S. M. vd. (2016). Parameters of Calcium Metabolism Fluctuated during Initiation or Changing of Antipsychotic Drugs. *Psychiatry Investigation*, 13(1), 89.
- Misiak, B., Frydecka, D., Łaczmański, Ł., Tezak, R., & Kiejna, A. (2014). Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(12), 1433–1441.
- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., Sweers, K., Van Winkel, R., Yu, W., De Hert, M. vd. (2013). Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 306–318.
- Mukherjee, S., Skrede, S., Milbank, E., Andriantsitohaina, R., López, M., Fernø, J. vd. (2022). Understanding the Effects of Antipsychotics on Appetite Control. *Frontiers in Nutrition*, 8.
- Müller-Oerlinghausen, B., Berghöfer, A., & Bauer, M. (2002). Bipolar disorder. *The Lancet*, 359(9302), 241–247.
- Nechifor, M., Vaideanu, C., Palamaru, I., Borza, C., & Mindreci, I. (2004). The Influence of Some Antipsychotics on Erythrocyte Magnesium and Plasma Magnesium, Calcium, Copper and Zinc in Patients with Paranoid Schizophrenia. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(5), 549S–551S.
- Niederberger, E., & Parnham, M. J. (2021). The Impact of Diet and Exercise on Drug Responses. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7692.
- Novella, E. J., & Huertas, R. (2010). El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia Kraepelin-Bleuler-Schneider Syndrome from a Modern Perspective: An Assessment of the History of Schizophrenia, 21, 2010–205.
- Oh, K.-J., Park, J., Lee, S. Y., Hwang, I., Kim, J. B., Park, T.-S. vd. (2011). Atypical antipsychotic drugs perturb AMPK-dependent regulation of hepatic lipid metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 300(4), 624–632.
- Oriot, P., Feys, J. L., Mertens de Wilmars, S., Misson, A., Ayache, L., Fagnart, O. vd. (2008). Insulin sensitivity, adjusted β -cell function and adiponectinaemia among lean drug-naïve schizophrenic patients treated with atypical antipsychotic drugs: A nine-month prospective study. *Diabetes & Metabolism*, 34(5), 490–496.

- Otles, S., & Senturk, A. (2014). Food and drug interactions: a general review. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 13(1), 89–102.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M. vd. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2:1, 2(1), 1–20.
- Ozbilen, M., Adams, C. E., & Marley, J. (2012). Anticholinergic effects of oral antipsychotic drugs of typical versus atypical over medium- and long-term: systematic review and meta-analysis. *Current Medicinal Chemistry*, 19(30), 5214–5218.
- Ozsoy, S., Izgi, H. B., Esel, E., Turan, T., Basturk, M., Sofuoglu, S. vd. (2009). The effects of pharmacotherapy on serum folic acid and vitamin B12 levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 19(2), 128–134.
- Potkin, S. G., Cohen, M., & Panagides, J. (2007). Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(10), 1492–1500.
- Roerig, J. L., Steffen, K. J., & Mitchell, J. E. (2011). Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS Drugs*, 25(12), 1035–1059.
- Rosenzweig, P., Canal, M., Patat, A., Bergougnan, L., Zieleniuk, I., Bianchetti, G. vd. (2002). A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 17(1), 1–13.
- Rowland, M., Benet, L. Z., & Graham, G. G. (1973). Clearance concepts in pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1(2), 123–136.
- Santos, C. A., & Boullata, J. I. (2005). An Approach to Evaluating Drug-Nutrient Interactions. *Pharmacotherapy*, 25(12), 1789–1800.
- Schmaal, L., Veltman, D. J., Van Erp, T. G. M., Smann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N. vd. (2015). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular Psychiatry* 2016 21:6, 21(6), 806–812.
- Seeman, P. (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse (New York, N.Y.)*, 1(2), 133–152.
- Sikich, L., Hamer, R. M., Bashford, R. A., Sheitman, B. B., & Lieberman, J. A. (2003). A Pilot Study of Risperidone, Olanzapine, and Haloperidol in Psychotic Youth: A Double-Blind, Randomized, 8-Week Trial. *Neuropsychopharmacology* 2004 29:1, 29(1), 133–145.
- Soares-Weiser, K., Maayan, N., Bergman, H., Davenport, C., Kirkham, A. J., Grabowski, S. vd. (2015). First rank symptoms for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), 2.
- Spanakis, M., Patelarou, E., & Patelarou, A. (2022). Drug-Food Interactions with a Focus on Mediterranean Diet. *Applied Sciences*, 12(20), 10207.
- Stapel, B., Kotsiari, A., Scherr, M., Hilfiker-Kleiner, D., Bleich, S., Frieling, H. vd. (2017). Olanzapine and aripiprazole differentially affect glucose uptake and energy metabolism in human mononuclear blood cells. *Journal of Psychiatric Research*, 88, 18–27.
- Stein, D. J., Costa, D. L. C., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y. C. J., Shavitt, R. G. vd. (2019). Obsessive-compulsive disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 5:1, 5(1), 1–21. Stéphane

- Potvin, S. Z. E. S. (2015). Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis -. *National Library of Medicine*, 26–34.
- Sugai, T., Suzuki, Y., Fukui, N., Ono, S., Watanabe, J., Tsuneyama, N. vd. (2012a). Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(3), 390–393.
- Sugai, T., Suzuki, Y., Fukui, N., Ono, S., Watanabe, J., Tsuneyama, N. vd. (2012b). Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(3), 390–393.
- (TEMED) (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği). (2021). *DİSLİPİDEMİ TANII ve TEDAVİ TANII ve TEDAVİ KILAVUZU KILAVUZU*. Urdaneta, E., Idoate, I., & Larralde, J. (1998). Drug-nutrient interactions: inhibition of amino acid intestinal absorption by fluoxetine. *The British Journal of Nutrition*, 79(5), 439–446.
- van den Anker, J., Reed, M. D., Allegaert, K., & Kearns, G. L. (2018). Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58(10), 10–25.
- Vanover, K. E., Weiner, D. M., Makhay, M., Veinbergs, I., Gardell, L. R., Lameh, J. vd. (2006). Pharmacological and behavioral profile of N-(4-fluorophenylmethyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-methylpropyloxy)phenylmethyl) carbamide (2R,3R)-dihydroxybutanedioate (2:1) (ACP-103), a novel 5-hydroxytryptamine(2A) receptor inverse agonist. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 317(2), 910–918.
- Vantaggiato, C., Panzeri, E., Citterio, A., Orso, G., & Pozzi, M. (2019). Antipsychotics Promote Metabolic Disorders Disrupting Cellular Lipid Metabolism and Trafficking. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(3), 189–210.
- Vassilopoulou, E., Efthymiou, D., Papatriantafyllou, E., Markopoulou, M., Sakellariou, E. M., Popescu, A. C. vd. (2021). Long Term Metabolic and Inflammatory Effects of Second-Generation Antipsychotics: A Study in Mentally Disordered Offenders. *Journal of Personalized Medicine* 2021, Vol. 11, Page 1189, 11(11), 1189.
- Wasik, A., Krupa, A., & Siwek, M. (2019a). Interactions of antidepressants, mood-stabilisers and antipsychotics with food. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*, 35(1), 51–74.
- Wasik, A., Krupa, A., & Siwek, M. (2019b). Interactions of antidepressants, mood-stabilisers and antipsychotics with food. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*, 35(1), 51–74.
- Whicher, C. A., Price, H. C., & Holt, R. I. G. (2018). Mechanisms in endocrinology: Antipsychotic medication and type 2 diabetes and impaired glucose regulation. *European Journal of Endocrinology*, 178(6), R245–R258. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0022>
- White, R. (2010). Drugs and nutrition: how side effects can influence nutritional intake. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(4), 558–564.
- WHO. (2015). World Health Organization - Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations.
- WHO. (2019). World Health Organization - ABOUT MENTAL DISORDERS. Retrieved 19 May 2023 from www.emro.who.int/mnh.

- Williams, S. G., Alinejad, N. A., Williams, J. A., & Cruess, D. F. (2010). Statistically Significant Increase in Weight Caused by Low-Dose Quetiapine. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 30(10), 1011–1015.
- Won, C. S., Oberlies, N. H., & Paine, M. F. (2012). Mechanisms underlying food–drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacology & Therapeutics*, 136(2), 186–201.
- Wu, R. R., Zhang, F. Y., Gao, K. M., Ou, J. J., Shao, P., Jin, H., ... Zhao, J. P. (2016). Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials. *Molecular Psychiatry* 2016 21:11, 21(11), 1537–1544
- Wunderink, L. (2019). Personalizing antipsychotic treatment: evidence and thoughts on individualized tailoring of antipsychotic dosage in the treatment of psychotic disorders. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9, 204512531983656.
- Yang, Q., Guo, X., & Liu, D. (2018). Hypokalemia Caused by Quetiapine and Risperidone Treatment in Schizophrenia: A Case Report. *General Psychiatry*, 30(3), 204–206.
- Yang, X., Yang, H., Li, N., Li, C., Liang, W., & Zhang, X. (2022). Increased serum homocysteine in first episode and drug-naïve individuals with schizophrenia: sex differences and correlations with clinical symptoms. *BMC Psychiatry*, 22(1), 759.
- Zarezadeh, M., Saedisomeolia, A., Shekarabi, M., Khorshidi, M., Emami, M. R., Müller, D. J. vd. (2021). The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies. *European Journal of Nutrition*, 60(6), 2905–2921.
- Zheng, W., Zhang, Q. E., Cai, D. Bin, Yang, X. H., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Xiang, Y. T. vd. (2019). Combination of Metformin and Lifestyle Intervention for Antipsychotic-Related Weight Gain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*, 52(1), 24–31.

EKLER

EK-1

HASTA NO	
YAS	
CİNSİYET	
İLAC1	
DOZ1	
İLAC2	
DOZ2	
APG1	APG2
LDL1	LDL2
TG1	TG2
HDL1	HDL2
HBA1C1	HBA1C2
ALB1	ALB2
URE1	URE2
KREA1	KREA2
B121	B122
FLT1	FLT2