



**SIÇANLARDA ANTİPSİKOTİKLERİN KİLO
ALDIRAN YAN ETKİLERİ ÜZERİNE
METFORMİNİN ETKİSİ**

Selçuk BÜTÜNER

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

Yüksek Lisans Tezi-2018

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

**SIÇANLARDA ANTİPSİKOTİKLERİN KİLO ALDIRAN
YAN ETKİLERİ ÜZERİNE METFORMİNİN ETKİSİ**

Selçuk BÜTÜNER

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU**

**ERZURUM
2018**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA ANTİPSİKOTİKLERİN KİLO ALDIRAN YAN
ETKİLERİ ÜZERİNE METFORMİNİN ETKİSİ**

Selçuk BÜTÜNER

Tez Savunma Tarihi: 02.02.2018

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Elif ÇADIRCI

Jüri Üyesi :

Jüri Üyesi :

Jüri Üyesi :

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüriler tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM-2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Antipsikotik İlaçlar	2
2.1.1. Tanımı.....	2
2.1.2. Tarihçesi.....	2
2.1.3. Antipsikotik İlaçların Sınıflandırılması	3
2.1.3.1. Tipik Antipsikotik Ajanlar.....	3
2.1.3.2. Atipik Antipsikotik Ajanlar	4
2.2. Çalışmada Kullandığımız Antipsikotik İlaçlar	5
2.2.1. Klorzapin.....	5
2.2.1.1. Klinikte Kullanımı ve Yan Etkileri	6
2.2.2. Risperidon.....	7
2.2.2.1. Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri.....	8
2.2.3. Olanzapin	9
2.2.3.1. Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri.....	9
2.2.4. Ketiapin.....	10
2.2.4.1. Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri.....	11
2.3. Metformin	11

2.3.1. Tanımı.....	11
2.3.2. Tarihçesi.....	11
2.3.3. Kimyasal yapısı.....	12
2.3.4. Farmakokinetiği.....	13
2.3.4.1. Absorbsiyon.....	13
2.3.4.2. Dağılım.....	13
2.3.4.3. Metabolizma.....	14
2.3.4.4. Atılım.....	14
2.3.5. Etki Mekanizması.....	14
2.3.5.1. 5' Adenozin monofosfat-aktif protein kinaz (AMPK).....	14
3. MATERYAL VEMETOT.....	17
3.1. Deney Hayvanları ve İlaç Uygulaması.....	17
3.2. Kimyasallar ve Verilişleri.....	17
Deney Grupları:	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. Ağırlık Ölçüm Sonuçları.....	19
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	28
KAYNAKLAR.....	29
EKLER.....	37
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	37
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	38

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU' na en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında hayvan modellemesini oluşturmamda bilgilerini esirgemeyen Yrd. Doç.Dr. Halil ÖZCAN'a, deney modellemesini oluştururken ve sonraki aşamalarda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Numan TAŞPINARA'a, kullanılan ilaçların temininde yardımlarını esirgemeyen Ecz. Dr. Fatih SARUHAN'a, deneylerin çeşitli aşamalarında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Ali TAGHİZADEHGHAEJOUGHİ, Yrd. Doç. Dr. Ufuk OKKAY, Yrd. Doç. Dr. Başak TOĞAR, Kemal Alp NALCI, Maryam MOHAMMEDZADE ve İsmail Çağrı AYDIN'a, eğitim hayatım süresince desteklerini esirgemeyen annem, abim, ablam ve beni hiç yalnız bırakmayan eşim ve kızım'a sonsuz teşekkür ederim.

Selçuk BÜTÜNER

ÖZET

Sıçanlarda Antipsikotiklerin Kilo Aldıran Yan Etkileri Üzerine Metforminin Etkisi

Amaç: Bu çalışmada, psikozda kullanılan ve kilo almaya sebebiyet verebilen antipsikotik ilaçların kilo aldıran yan etkilerini diyabet tedavisinde kullanılan ve kilo verdiren etkileri olduğu bilinen metformini kullanarak kilo alımını ıslah etme ve yaşam kalitesini arttırabilmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada kontrol gurubu dahil her grupta 7 adet Wistar cinsi dişi sıçan olacak şekilde 10 grup oluşturuldu. 1 gün arayla ilaçlar verildi ve haftalık ağırlıklar ölçüldü. 5 haftalık ölçümler sonucunda elde edilen bulgular analiz edildi ve sonuçlar kontrol ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Yapmış olduğumuz haftalık ağırlık ölçümlerinde 5 hafta sonunda saf kontrol grubunda ortalama 2,16 g artış, metformin grubunda ortalama 0,17 g düşüş, risperidon grubunda ortalama 4,03 g artış, ketiapiin grubunda ortalama 2,31 g artış, olanzapin grubunda ortalama 0,88g artış, klozapin grubunda ortalama 6,17 g artış gözlemledik. Metformin kullanarak bu yan etkileri azaltmayı amaçladığımız diğer gruplarımızın sonuçları ise şöyle gerçekleşti; risperidon+metformin grubunda ortalama 6,42 g artış, ketiapiin + metformin grubunda ortalama 3,99 g düşüş, olanzapin + metformin grubunda ortalama 0,67 g artış ve klozapin + metformin grubunda ortalama 0,54 g artış gözlemledik.

Sonuç:Yapılan çalışmanın sonucunda gördük ki metformin tek başına kullanıldığında kilo kaybına sebebiyet veren yan etkilere sahip olduğu gibi bazı antipsikotiklerin (ketiapiin, klozapin) de kilo aldıran yan etkileri üzerinde faydalı sayılabilecek ölçüde bu etkiyi önleyebilmektedir.Bu sayede antipsikotik kullanımı sonucu oluşabilecek aşırı kilo artışları metformin ile önlenabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Ketiapiin , Kilo Alım, Klozapin, Metformin, Olanzapin, Psikoz, Risperidon

ABSTRACT

Effects of The Metformin on Antipsychotics Which Cause Gain Weight Side Effects in Rats

Aim : In this study, used in psychosis and weight of antipsychotic drugs can cause to get used to treat diabetes side effects that ignore the weight and to control weight gain using metformin known as weight-loss effect, and we aimed to increase the quality of life.

Material and Method : In this study, we set 10 groups which were containing 7 Wistar female rats. Drugs were given one day apart and weekly weight measured for 5 weeks. All results analyzed and compared with control group's results.

Results: We have already made in an average of 5 weeks weighing 2.16 g pure increase in the control group at the end of the week, average decline of 0.17 g of metformin group, average 4.03 g increase in the risperidone group, 2.31 g average increase in the quetiapine group, the average increase of 0.88 g in the olanzapine group, 6.17 g average, we observed an increase in the clozapine group. Metformin we aim to reduce these side effects by using the results of our other group was as follows; average 6.42 g increase in risperidone+metformin group, average 3.99 g decline in the quetiapine+metformin group, average 0.67 g increase in the olanzapine+metformin group and average 0.54 g increase in the clozapine+metformin group.

Conclusion: We have seen the results of the study on metformin alone when used as have side effects that cause weight loss, some antipsychotics (quetiapine, clozapine) the extent which may be useful on weight breathable side effects can prevent this effect. In this way, excessive weight gain can be caused by the use of antipsychotics can be prevented by metformin.

Key Words: Clozapine, Diabetes, Metformin, Olanzapine, Psychosis, Quetiapine, Risperidone, Weight Gain

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin
AMP	: Adenozin Mono Fosfat
AMPK	: 5'Adenozin Monofostaf-Aktif Protein Kinaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
CaMKK	: Kalsiyum-Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz
D	: Dopamin
EPS	: Ekstrapiramidal Sendrom
GABA	: Gamma Aminobütirik Asit
GİS	: Gastrointestinal sistem
Glut4	: Glukoz Taşıyıcı Tip 4
H	: Histamin
HCl	: Hidrokloik Asit
HMG-CoA	: 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA-isoprenoid
İp	: İntraperitonal
İv	: İntravenöz
Ket	: Ketiapin
Kloz	: Klozopin
LKB	: Liver Kinaz
M	: Muskarinik
Met	: Metformin
MO25	: Mouse protein 25
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
OCT	: Organik Katyon Taşıyıcı
Olzn	: Olanzapin

PMAT	: Plazma Membran Monoamin Taşıyıcı
Ris	: Risperidon
SREBP	: Sterol Regüle Element-Bağlayıcı Proteinler
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
STRAD	: Ste20-bağımlı Adaptör
Thr	: Threoin



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Klozapinin kimyasal yapısı, (8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin).....	5
Şekil 2.2. Risperidonun Kimyasal Yapısı (3-[2-[4-(6-floro-1,2-benzisokzazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-1) ...	8
Şekil 2.3. Olanzapinin Kimyasal Yapısı (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10 H - tieno[2,3- b] [1,5]benzodiazepin)	9
Şekil 2.4. Ketiapinin Kimyasal Yapısı (2-(2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)etoksi) Etanol)	11
Şekil 2.5. Metforminin Kimyasal Yapısı (N,N -dimetilimidodikarbonimidik diamid hidroKlorid)	13

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Kontrol Grubu Başlangıç Ağırlıkları	19
Tablo 4.2. Tedavi Grupları Başlangıç Ağırlıkları	19
Tablo 4.3. 1. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları	20
Tablo 4.4. 1. Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları	20
Tablo 4.5. 2. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları	20
Tablo 4.6. 2. Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları	20
Tablo 4.7. 3. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları	21
Tablo 4.8. 3. Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları	21
Tablo 4.9. 4. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları	21
Tablo 4.10. 4. Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları	21
Tablo 4.11. 5. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları	22
Tablo 4.12. 5. Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları	22
Tablo 4.13. Kontrol Grubu Haftalık Ağırlık Ortalamaları	22
Tablo 4.14. Tedavi Grubu Haftalık Ağırlık Ortalamaları	22
Tablo 4.15. Kontrol Gruplarının Ağırlıklarının İlk ve 5 Haftalık Genel Ortalamalarının Arasındaki Farklar	23
Tablo 4.16. Tedavi Grubu Haftalık Ağırlık Ortalamaları	23

1. GİRİŞ

Kontrol dışı kilo alımı, ikincil tip diyabet, yüksek glisemi tedavisi ve ikincil soy antipsikotik özellikteki ajanların kullanılması neticesinde meydana gelebilen önemli bulgusal advers etkidir. Bu antipsikotiklerin; açlık hissini ve insülin mukavemetini yükselterek kilo almanın ana sebebi olduğu ileri sürülmektedir. Metformin, antipsikotik ajanların sebep olduğu kilo artışını önlemede denenmiş ve etkili olduğu bildirilmiş janlardandır. Ağızdan alınarak kullanılabilen ve diyabette tesirli olan metformin insülin mukavemetini normalleştirir. Bunun yanında kilo kaybına olanak sağlayan yan etkileri sebebiyle oldukça dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada, antidiyabetik bir ilaç olan ve nöroleptik ilaçların kilo alım mekanizması üzerine olası etkileri olduğu düşünülen metformini kullanarak; psikoz tedavisinde ikinci nesil antipsikotik kullanımına bağlı, hastalara sorun teşkil eden aşırı ve kontrolsüz kilo alımına sebebiyet veren etkiler üzerine ıslah çalışmaları yürüttük.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antipsikotik İlaçlar

2.1.1. Tanımı

Antipsikotik ilaçlar, kişilerin düşünme, hissetme ve davranma biçimlerini etkileyen; halüsinasyon, işkillenme, düzensiz düşünme gibi belirtilerle ortaya çıkan mental hastalıklarda kullanılan ilaçlardır.¹

2.1.2. Tarihçesi

Antipsikotik ilaçların ortaya çıkış öyküsü klorpromazinin keşfi ile başlar. İlk olarak 1950 yılında klorpromazinin saflaştırılması Paul Charpentier tarafından gerçekleştirilmiştir. Sakinleştirici tesirinin idrak edilmesi ile birlikte, ilk defa Fransız cerrah Henri Laborit tarafından ameliyat öncesinde oluşabilecek anksiyeteyi azaltmak amacıyla uygulanmıştır. Yalnızca sakinleştirici etkisinin olmadığı bunalım belirtilerinde de azalmaya yol açtığı anlaşılmıştır. Böylece duygudurum sağaltımında faydalanılmaya başlanmıştır.¹

Antipsikotiklerin yaygınlaşmasıyla beraber, psikozların uzun süre gözetim altında kalma zorunluluklarının azalması ve psikozlar için ayakta tedavi imkanı yaratması gibi, araştırmacıların mental bozukluklara karşı düşüncelerini yeniden yorumlamaya itmiş ve bu sayede pek çok kişinin ilgisini çekerek bu alanda çalışmalara hız kazandırmıştır.^{1,2} Klorpromazinin bu faydalarını takiben sürdürülen çalışmalar neticesinde ortaya pek çok yeni antipsikotik ajan çıkmış ve sağaltımda kullanılmıştır.³

Antipsikotik ajanlar, psikoz tedavisinin temelini oluşturur. Günümüzde şizofreni tedavisinde antipsikotiklere göre önceliği olan başka bir somatik tedavi yöntemi yoktur. Şizofreni tanısı konulduktan sonra derhal tedaviye başlanması gerekir. Dolayısıyla tedavinin başlangıç aşamasında antipsikotiklerin kullanılıp kullanılmama kararından daha çok hangi antipsikotiğin kullanılacağına karar vermek daha doğru olur.¹

2.1.3. Antipsikotik İlaçların Sınıflandırılması

Antipsikotik ilaçlar tipik ve atipik olmak üzere iki bölümde incelenir.

2.1.3.1. Tipik Antipsikotik Ajanlar

Tipik antipsikotik ilaçlar dopamin reseptörlerini antagonize ederek şizofreni hastalığında belirtilerin önlenmesinde kullanılmaktadırlar.⁴

Tipik antipsikotik ilaçlar; D2 reseptörlerini inhibe ederek dopaminerjik etkiyi azaltır, ventral tegmental ve nigostriatal bölgelerinde dopamin nöronlarının aksiyon potansiyelini de baskırlar. Ventral tegmental lokasyonundaki nöronların baskılanması ile antipsikotik etki oluşmakta ayrıca striatum bölgesinde etkinin ise ekstrapiramidal sendrom (EPS) ve geç diskinezi gibi advers etkilerden sorumludur. Ancak tek başına dopamin kuramı tipik antipsikotiklerin etki mekanizmasını açıklamakta yetersiz olabilmektedir. Bu bileşiklerin beyinde; serotonin, histamin, adrenalin, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin reseptörlerine de farklı derecelerde affinitesi bulunmaktadır.⁵

Tipik antipsikotikler, önemli oranda karaciğer enzimleri ile oksidatif yolla parçalanmaktadır. İlaçlar genel olarak yağda çözünür olduklarından kan-beyin bariyerini geçmeleri kolaydır. Plazma proteinleri(PP)'ye büyük ölçekte bağlanabilmektedirler. Çoğunun yarılanma süresi 10 ila 30 saat arasındadır. Adipoz, lungal ve serebral dokularda fazla miktarda depolanırlar. Hastanın yaşı ve metabolizma hızı yarılanma süresinde önemli bir belirleyici faktördür. İntramüsküler yolla verilen antipsikotikler, GİS ve karaciğerden geçerek yıkıma uğramadıklarından, oral yolla verilen antipsikotiklere göre daha hızlı etki eder.

Narkotikler, mide ilaçları, kahve gibi farklı bileşenler ve farklı besinler bu ilaçların bağırsaktan emilimini etkilediklerinden damar yolu, deri altı ve kas dokusundan kullanımı daha etkindir.^{1,2}

2.1.3.2. Atipik Antipsikotik Ajanlar

Tipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastaların bir kısmında belirtiler tamamen ortadan kalkmayabilir. Tipik antipsikotikler öncelikle pozitif duygudurum etkileri indirmektedir ancak negatif belirtilerin sağaltılmasında etkisiz olabilmektedirler. Bireylerin yaşam standartlarını veya tedaviyi takip edebilmelerini engelleyen EPS'ye sebep olmaları ve ajanların alınması ile iş ve günlük hayattaki düzensizliklerin oluşması sağaltım sürecinde engellemelere mahal vermektedir. Belirtilen sebeplerden dolayı farklı ajanlar tasarlanırken yüksek etkinliğin yanı sıra düşük yan etki oluşturmaya, iş ve günlük yaşantıya istenmeyen etkilerinin azaltılmasına çalışılmaktadır.^{6,7}

Yapılan çalışmalar, atipik antipsikotiklerin, tipik antipsikotiklere göre istenmeyen etkilerinin daha az olduğunu ve bireylerin hayat standartlarının iyileştirildiğini göstermektedir.⁸

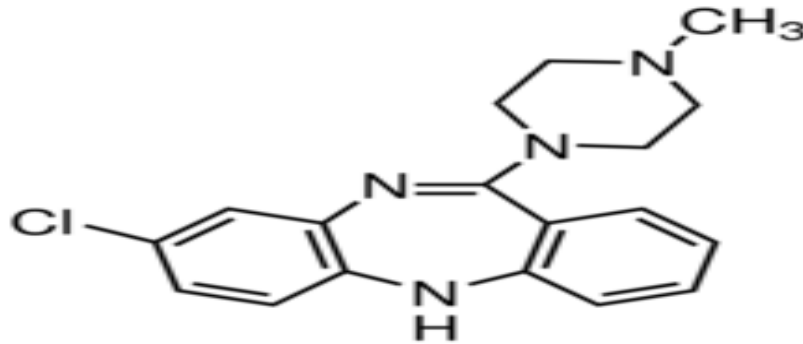
Atipik antipsikotik ilaçların bazı özellikleri;

- 1- mezolimbik sinir hücrelerinde, nigrostriatal sinir hücrelerinden daha fazla etkilidir.⁹
- 2- Serotonin reseptör reseptörlerine yatkınlıkları D2 reseptörlerine göre daha yüksektir.¹⁰
- 3- Hayvanlarda düşük oranlarda katepsis tetiklerken insanlarda EPS yapma kabiliyetleri daha azdır.^{9,11} Atipik antipsikotik ajanlar D4 reseptör reseptörlerine, D2 ve D1 reseptör reseptörlerine yüksek düzeyde seçicilik göstermektedir. Ayrıca etki yeri özgülüğü bakımından mezolimbik veya nukleus akumbens lokalizasyonuna seçici etki göstermektedir.¹²

2.2. Çalışmada Kullandığımız Antipsikotik İlaçlar

2.2.1. Klozapin

Klozapin düşük EPS yapabilen ve prolaktin hormonunun salınımını tetiklemeyen atipik antipsikotik ajan türüdür.¹³ Birinci nesil üretilen atipik antipsikotiktir. 19. yy' ın son çeyreğine doğru tüketilmeye başlanmış ama agranülositoz oluşumuna neden olduğunda bazı hastalarda ölüm görülmesi nedeni ile tedavülden kalkmıştır. Ancak, tedavi sürecine dayanıklı olan vakalarda etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden bu tarz vakalarda denetim altında kullanılmaya başlanmıştır. Kan analizleri esnasında sık şekilde agranülositoz görülse de ilacın kesilmesi ile birlikte kan sayımı tekrar normal düzeylere yükselmesi bu ilaçla çalışmaların tekrar başlamasına neden olmuştur.^{14,15} Klozapin ajanı diğer tipik antipsikotik ajanlara oranda D2 reseptörlerine daha zayıf bir ters agonisttir oysa serotonin, dopamin 1, asetilkolin, histamin, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ reseptörlerine daha güçlü inhibisyon yaptığını tespit edilmiştir. Ayrıca dopamin 4 reseptörlerine yüksek afinite gösterdiği farklı çalışmalarla gösterilmiştir.^{15,16} Klozapinin kimyasal yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Klozapinin kimyasal yapısı, (8-Kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin)⁷

2.2.1.1. Klinikte Kullanımı ve Yan Tesirleri

Tipik antipsikotiklere göre değerlendirildiğinde antipsikotik etki alanı oldukça geniştir. Yüksek pozitif etkiler, güncel yaşamda istenmeyen duygu durumları, sürekli negatif belirtilerle beraber orta düzeyde pozitif belirtilerin olması klozapin kullanım nedenlerini oluşturmaktadır. Psikozda kullanılan tipik ajanlara mukavemet gösteren, ekstrapiramidal yan etkilerine tahammül edemeyen ve diskinezi görülen bireylerde kullanılabilecek seçenek olarak bildirilmektedir. Ancak kan hücrelerinde görülen agranülositoz sebebiyle devamlı kan değerlerinin takip edilmesi mecburiyeti bu ilacın uzun süreli kullanımını kısıtlandırmaktadır.¹⁵⁻¹⁷

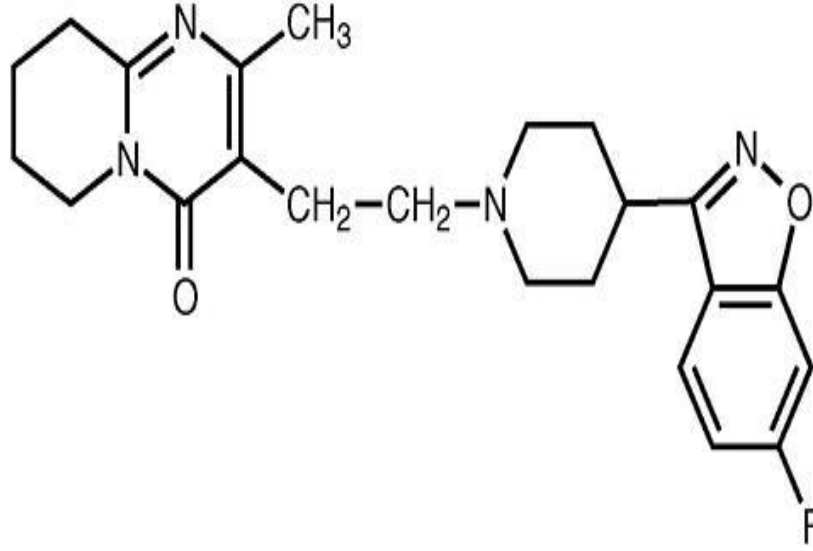
İstenmeyen belirtiler ve akli melekelerdeki bozulmalar üzerine belirtilen varsayımlar, ajanın tesir gücü ile birbirlerine zıtlık göstermektedir. Bu ajanları alan bireylerde negatif belirtilerdeki tesirinin bir bölümü pozitif belirtilerdeki düzelme, bulanımsal olgulardaki düşüşle kısaca sekonder negatif belirtilerdeki sağaltımla alakalı olabildiği düşünülmektedir.¹⁸⁻²⁰ Farklı bir görüş de şu şekildedir; klozapinin negatif belirtileri, hem direkt hem de dolaylı olarak sağaltılabileceğini, negatif belirtiler üzerinde tesirin hiç olmazsa ufak bir bölümünün direkt tesirden kaynaklandığı belirtilmektedir.²¹ Akli melekelerde sağaltıma yönelik kanıtlar bulunsa da ekseriyetle akli durumda iyileşmenin orta düzeyde olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur.^{22,23} Tavsiye edilen sağaltım başlama miktarı 25-75 mg/gün'dür. Her gün 25-50 mg eklemeler ile 14. Günde 300-450 mg/gün' lük gerçek sağaltım miktarına ulaşılır. Ekseriyetle kullanılan miktar 200-300 mg/gün, kullanılabilecek en yüksek miktar 900 mg/gün' dür. Sağaltım

kontrolü sağlandıktan sonra nüksetmeyi önlemek için ajan kullanım miktarı tesir edebilecek en düşük seviyeye çekilir.¹⁴60-120gün boyunca ajan verilmesine rağmen sağaltımda gözle görülür bir etki olmayan hastalarda sağaltımın sonlandırılmasını tavsiye eden araştırmacılarla birlikte, sağaltıma olumlu yanıt verme sürecinin 160-270 gün sürebileceğini, kullanılan ajan miktarının arttırılmasını, ajanın kandaki seviyelerinin takibini, sağaltıma başka bir antipsikotik yada selektif serotonin reseptör inhibitörü(SSRI)' da eklenerek devam edilmesinin sağaltımı başarıya ulaştıracığını belirten araştırmacılar da mevcuttur.^{14,21} Ajanın kullanım aralığına karşı direnç gelişmemektedir ve günlük miktar geceleri tek seferde uygulanabilir.³

En tehlikeli advers etki agranülasitozdur ve insidansı yaklaşık % 1-2'dir. Ajanın neden olduğu toksisite sebebi olarak, metabolitler ve immün sistem elemanlarından şüphelenilmektedir. Ajanın sağaltımda kullanılan miktarı ve hastanın yaş durumu ile ilgili olmadığı düşünülmektedir. Ajan kullanımı durdurulduğu takdirde ortaya çıkan toksik durum da düzelir. Beyaz kan hücreleri takip edilmelidir ve belirli bir seviyenin altına düşmesi durumunda ajan kullanımına hemen son verilmelidir.^{24,25} Bu durum sağaltımın herhangi bir döneminde görülebildiği gibi en sık karşılaşılan zamanlar 60-180. günlerdir.²⁶

2.2.2. Risperidon

Klozapine göre serotonin ve D2 reseptörlerine bağlanma yatkınlığı daha yüksektir ve bu yüksek yatkınlık kullanım miktarına bağlı EPS'yi açıklayabilir.¹¹ Asetilkolin reseptörlerine bağlanmaz lakinalfa1 adrenalin/epinefrin ve histamin reseptörlerine bağlanır. Düşük miktarlardaki galaktorik etkisi prolaktin üretimini arttırması sebebiyledir.^{27,28} Risperidon' un kimyasal yapısı Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2.Risperidonun Kimyasal Yapısı (3-[2-[4-(6-floro-1,2-benzisoksazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-1)⁶

2.2.2.1. Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri

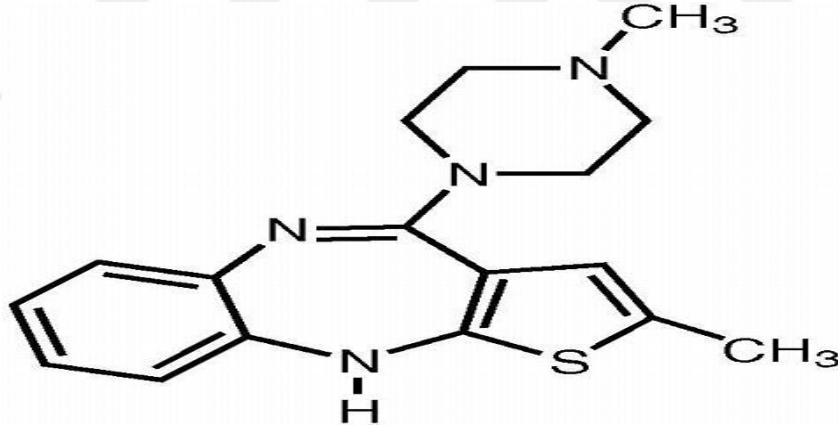
Dopamin reseptör blokörlerine göre, sakinleştirici ve asetilkolin reseptörleri üzerinden oluşan etkileri daha azdır.^{10,17} Kronik şizofreninin sağaltımında ekseriyetle tipik antipsikotikler veyahut daha tesirli olmasıyla birlikte negatif belirtiler ve bunalımın ön planda olduğu olguların sağaltımında da faydalı bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunur.²⁹ Standart psikoz ajanları ile sağaltımı mümkün olmayan ve belli sebeplerle sağaltım süreci, ajan kesme mecburiyeti ile sekteye uğrayan psikozlarda kullanılabilir. Düşük advers etkileri sebebi ile yeni psikoz teşhisi konan bireylerde, ilk akla gelecek sağaltım ajanı olarak kullanılabilir. Anlık şizofreni atakları ile mücadelede etkindir.^{10,29} Standart antipsikotiklerin çaresiz kaldığı psikoz vakalarında klozapine kıyasla eşit tesir kuvvetinde olduğu tespit edilmiştir.³⁰

Standart antipsikotik ajanların aksine etki skalası, ekstrapiamidal yan etkilerin izlendiği kullanım miktarlarından daha düşük seviyede başlar.Etkin kullanım miktarı günlük 2-16 mg'dır. EPS, yüksek dozlarda dopamin 2 reseptörlerinin yüksek oranda engellenmesi sebebi ile daha şiddetlidir. Kullanım miktarını arttırmadan önce 28-42 gün beklenilmesi tavsiye edilir.^{30, 31} Yaşı ilerlemiş bireylerde standart olgun bireylere

tavsiye edilen miktarın yarısı kullanılmalıdır. İleri yaşı bireylerde bu duruma uyulmaz ise düşük kullanım miktarları dahi EPS ortaya çıkarabilir.⁸Kullanım miktarı günlük 10 mg' ı geçtiğinde EPS şiddetlenmekte,⁶ aynı şekilde kullanım miktarına oranla prolaktin artışı, galaktorik etki dışında kalp problemleri, sersemlik, konstipasyon, kilo artışı, odaklanma problemleri gibi advers etkilere sebep olmaktadır.^{1,10}

2.2.3. Olanzapin

İlk kez 1982 yılında klozapine türdeş olarak ortaya çıkmıştır. Serotonin, muskarinik asetilkolin ve dopamin alıcılarının yüksek etkili engelleyicisidir. Özel olarak serotonin A ve dopamin 2reseptörlerini engeller. Serotonin reseptörlerini engelleme özelliği; dopamininkine göre sekiz kez daha tesirlidir. Ayrıca M1, H1, 5-HT2c, 5-HT3, 5-HT6, alfa1, D1 ve D4 reseptörlerini engeller. Olanzapin'in kimyasal yapısı Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Olanzapinin Kimyasal Yapısı (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10 H - tieno[2,3- b] [1,5]benzodiazepin)³²

2.2.3.1. Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri

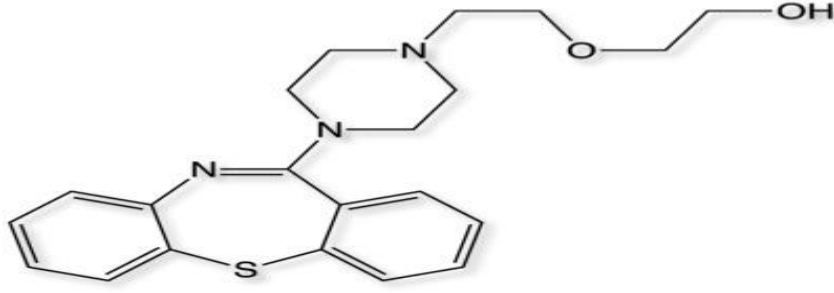
Pozitif ve negatif belirtileri dengelediği bildirilmektedir.^{33,34} Akli melekelerin sağaltılmasında diğer standart antipsikotik ajanlara göre daha tesirli olduğuna yönelik çalışmalar bulunmaktadır.^{11,35} Şizofreni ile birlikte görülebilen endişe ve bunalım^{36,37} ile bipolar manide tesir gücünü araştıran çalışmalar olmakla birlikte,^{12,38} mani veya

hipomaniyi tetiklediğine dair de görüşler bildirilmiştir.³⁹ Şizofrenide hastanın yaşamına son verme riskini de azaltığı bildirilmektedir.⁴⁰

Risperidonla kıyaslandığında advers tesir yelpazesi değişkenlik sergilemektedir. EPS ortaya çıkarma ihtimali daha düşüktür;³⁴ sersemlik, vücut kitle artışı, ortostatik hipotansiyon ve konstipasyon görülmesi daha fazladır.^{12,41} Öteki atipik antipsikotiklere istinaden prolaktin miktarları üzerinde tesiri düşüktür. 1,2 mg olanzapin yaklaşık olarak 1 mg haloperidola eşdeğerdir.³² Kimyasal işlev yönünden klozapini andırırken bu ajana özgü advers etkiler görülmemektedir. Kan ve dolaşım sistemi için belirtilen bir yan tesir durumu bulunmamaktadır. Asetilkolin engellenmesine bağlı advers tesirleri klozapine göre nadir ve düşük yoğunluktadır.⁴² Bir günde yarılanır, 24 saatte bir defa kullanılır. Sağaltım başlama miktarı 24 saatte bir 10 mg olabilir. 24 saatlik kullanım miktarı 10 ila 30 miligram arasında olabilir. Mukavemet gösteren bireylerde 24 saatlik kullanımı 40 mg'ye kadar yükseltilebilir. Fakat bu yükseltme prolaktin seviyesinde artışa bağlı durumlar ve EPS ihtimalinde artış gösterebilir.⁴³

2.2.4. Ketiapin

Ketiapin bir dibenzotiyazepin piperazin türevidir. Dopamin 1 ve dopamin 2 reseptörlerine az-orta, serotonin 1A ve serotonin 2 reseptörlerine az-orta, alfa2 ve alfa1 reseptörlerine orta-çok ve histamin 1 reseptörlerine çok miktarda yatkınlığı bulunmaktadır. Serotonin 2A reseptörlerine olan yatkınlığı, dopamin 2 reseptörlerine yatkınlığından bir nebze daha yüksektir.^{44,45} Dopamin 2 reseptörlerine, ajan kullanımını takiben 120-180 dakika içinde çokça kenetlendiği fakat bu durumun sürekliliği olmadığı ve son kullanımdan 720 dakika sonra minimal seviyeye düştüğü bildirilmiştir.⁴⁶ Ketiapin'in kimyasal yapısı Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4.Ketiapinin Kimyasal Yapısı (2-(2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)ethoxy)Etanol)⁴⁷

2.2.4.1. Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri

Pozitif ve negatif belirtilerin sağaltımında etkili bulunduğu, eksriyetle müspet karşılandığı, EPS meydana getirme ihtimalinin plaseboya yakın olduğu söylenmektedir. Klopazin gibi prolaktin seviyelerinde kalıcı olmayan bir artışa sebebiyet verir.⁴⁷

Ortostatik hipotansiyon, sersemlik, vücut ağırlığında artış ve çarpınmaya sebebiyet verebilir.^{28,48} metabolize olma süresi 180-300 dakika olmasına rağmen alıcılara bağlanma süresi daha fazla olduğundan, günlük kullanım miktarı ikiye bölünerek verilebilir. Sağaltım 24 saatte 50 mg olacak şekilde başlatılarak takip kullanım miktarları kademeli olarak yükseltilir. 24 saatlik kullanım miktarı yaklaşık olarak her 24 saat için 300 ila 800 mg arasındadır.⁴⁹

2.3. Metformin

2.3.1. Tanımı

Metformin (1,1-dimetilbiguanid hidroklorid) Tip 2 Diabetes Mellitusta sıklıkla tercih edilen, hastaların da sıkça kullandığı ilaçlardan biridir. Biguanid yapılı bir madde özelliğinde olan metformin *Galega officinalis* isimli bitkinin özütünden elde edilmektedir.⁷

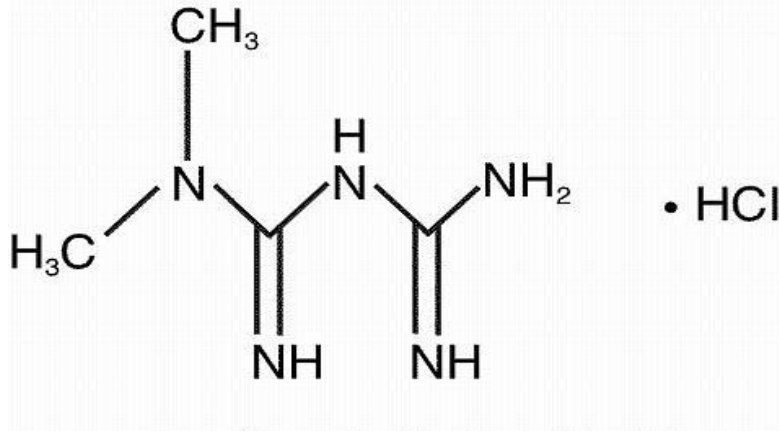
2.3.2. Tarihçesi

1930'ların sonlarına doğru Fransa'da *Galega officinalis* diyabet tedavisinde

kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu bitkiyle ilgili daha eski çalışma kayıtları 1800'lerin sonlarında guanidinin keşfi ile başlar.⁷ 1918 yılında hayvanlarla yapılan çalışmada guanidin kullanımına bağlı olarak hipoglisemik etkiler gözlemlenmiştir. Guanidinin toksik olduğu klinik olarak 1920'de anlaşılınca, bu kez aynı bitkiden elde edilen ve guanidine göre daha az toksik olan "galegin" antidiyabetik ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁵⁴ Bu dönemlerde ayrıca daha iyi tolere edilebilen ve daha etkili olan "sitalin A" ve "sitalin B" de kullanılmaya başlanmıştır. "Dimetil biguanidinin" de dahil bazı biguanidinler 1929 yılında sentezlenmiştir. Bu dönemde sentezlenen bu ajanların hayvanlarda kullanımında toksik etki görülmemiştir, fakat insan çalışmaları da henüz yapılmamıştır.⁵⁰ Metformin ile ilgili kabul edilen ilk ciddi çalışma Jean Sterne'ye aittir. Sterne⁵¹ makalesinde metformini, glukoz yiyen anlamına gelen "Glucophage" olarak isimlendirmiştir. İlerleyen zamanlarda yine bir biguanid türevi olan "fenformin" ve "buformin" de kullanıma girmiştir. Fakat bu ilaçların kullanılması sonucunda laktik asidoz görülme sıklığı oldukça fazla olmuştur. Bu çalışmalar ışığında zaman geçtikçe metformin, diğerlerine göre daha az laktik asidoza sebep olduğu, hipoglisemik etkisive kilo artışına neden olmaması yönüyle diyabet tedavisinde en fazla kullanılan biguanid olmuştur.²⁶

2.3.3. Kimyasal yapısı

Metformin sentezinin ilk orijinal tanımı 1921'de yapılmıştır.^{8,52} Bu tanıma göre; eşit molaritede dimetilamin ve 2-siyanoguanidin toluen içerisinde eritilmiş ve sonra bu işlemler sırasında solüsyon soğutularak yoğunlaştırılmıştır. Daha sonra eşit molaritede HCl yavaşça solüsyona eklenmiştir. Karışım kendiliğinden kaynamaya başlayıp ve sonrasında soğutulduğunda metformin hidroklorit çökeltisi elde edilmiştir.^{53,54} Metformin' in kimyasal yapısı Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Metforminin Kimyasal Yapısı (N,N –dimetil limido dikarbonimidik diamid hidroklorid)⁵⁵

2.3.4. Farmakokinetiği

2.3.4.1. Absorbsiyon

Metformin GİS'ten emilimi yavaş ve biyo yararlanımı %50- %60 oranında olan bir ilaçtır. Tek dozunun doruk plazma konsantrasyonuna (Tmax) ulaşması yaklaşık üç saat civarındadır.^{55,56} Metformin'in 850 mg'dan 2550 mg'a kadar olan dozlarında yapılan çalışmalarda tam emilim olmaması ve doygunluğa ulaşması sebebiyle biyo yararlanımın doz ile doğrusal orantı içinde olmadığı belirlenmiştir. Metforminin GİS'te emiliminden ana sorumlunun "Plasma Membrane Monoamine Transporter" (PMAT) proteinlerinin olduğu düşünülmektedir. "Organic Cation Transporters" (OCTs) OCT1 ve OCT2 proteinlerinin de, ince bağırsakta az bulunmalarına rağmen, metformin emiliminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{54,57,58}

2.3.4.2. Dağılım

Metforminin kan plazma proteinlerine bağlanma miktarının ihmal edilecek düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Bununla beraber, dokularda dağılımı yüksektir. Sanal dağılım hacmi (Vd) 300 litre olarak hesaplanmış, kararlı durum plazma konsantrasyonuna erişme süresi 24-48 saat olarak belirlenmiştir.^{59,60} Asidik yapısına rağmen kandaki iyonizasyonunun % 0.01'den daha az olması sebebiyle metforminbazik

etki gösterir, ancak metforminin lipofobik yapısı pasif difüzyonla hücre içerisine hızlı bir şekilde girmesine engel olur. Bu sebeple hücre içine geçişinin OCTs proteinleri tarafından gerçekleştirildiği bulunmuştur.^{11,56}

2.3.4.3. Metabolizma

Metformin tek doz intravenöz(İV) olarak verildiğinde idrardan değişmeden atılır. Karaciğerde metabolizmaya uğramadığı gibi safra yoluyla da atılmamaktadır. Aynı zamanda idrarda metformin metabolitlerine de rastlanılmamıştır.^{61, 62}

2.3.4.4. Atılım

Sağlıklı bireylerde; günde iki kere 1000 mg'lık metformin verilmesi sonrasında plazma konsantrasyonunun 0,4 mg/L ile 1,3mg/L arasında değiştiği gözlenmiştir. Böbreklerinde fonksiyon bozukluğu olmayan bireylerde metforminin yarılanma ömrü (t) yaklaşık 5 saat olarak gözlemlenmiştir. Oral uygulamayı takiben 24 saat içinde ilacın yaklaşık % 90'ı böbrek yolu ile atılmaktadır.^{47,56} Metforminin renal klerensinin yüksek olmasının üç nedeni olduğu düşünülmektedir:

1. Metforminin ufak molekül yapısı ve plazma proteinlerine bağlanmaması.
2. Böbrekte metforminin transportundan sorumlu birden çok protein bulunması.
3. Metforminin yağda çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle tekrar emilim minimum düzeyde olması.^{36,63}

2.3.5. Etki Mekanizması

2.3.5.1. 5' Adenozin monofosfat-aktif protein kinaz (AMPK)

Metforminin temel işlevi periferik insülin duyarlılığını artırıp, hepatik glukoz üretimini azaltarak hiperglisemiye düzeltmektir. Metformin aynı zamanda çizgili kaslarda glukoz utilizasyonunu artırıp, plazma trigliserid düzeyinin de düşmesini sağlamaktadır. Ayrıca metformin hepatik glukoneojenezisi de inhibe etmektedir.⁶⁴⁻⁶⁶ Metformin bu etkilerinin "Liver Kinase B1" (LKB1) bağımlı aktive edilmiş AMPK

aracılığı ile ortaya çıktığı sanılmaktadır.^{65,66} AMPK'nin ise özellikle enerji metabolizması ve dengesi yönünden çok önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.^{64,67} Memelilerde, AMPK'nin görevi yağ asidi, protein ve kolesterol sentezi gibi metabolik yolların modülasyonunu sağlamaktır. Bununla birlikte hücre içerisine glukoz taşınmasında ve karaciğer ile iskelet kaslarında glikoliz mekanizmasında da görev almaktadır. Bu aşamalarda AMPK, hücre içi enerji sensörü olarak glukoz modülasyonu ve yağ asidi metabolizmasında görev almaktadır.^{7,65} AMPK'nin egzersiz gibi fiziksel uyarıda, kas kasılmasında, adiponektin ve leptin gibi hormonlarla, fizyolojik strese, glukoz yoksunluğunda, hipokside, oksidatif strese ve osmotik şokta etkin hale geldiği gösterilmiştir. Bu durumun glukoneogenezisi ve lipogenezisi inhibe ederken, yağ asidi oksidasyonunu ve lipolizi arttırdığı düşünülmektedir.^{36,63}

AMPK aracılı mekanizmanın bulunuşu 1973 yılında yayınlanan birbirinden bağımsız iki ayrı çalışma ile olmuştur. Bu araştırmalarda asetil-CoA karboksilaz (ACC) ve 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA-isoprenoid (HMG-CoA) redüktazın Adenozin trifosfat (ATP) ile inkübe edilmesi sonucu inaktive olduğu rapor edilmiştir.^{31,68} Bu yayınlarda; bulunan bu iki gubun etkinliğinin fosforilasyon sonucu ortaya çıktığı, bu fosforilasyonu sağlayanın da bir protein kinaz olduğu düşünülmekteydi. Nitekim, 1987 yılında bu protein kinaz bulunarak adı AMPK olarak belirlendi.⁶⁹ AMPK'nin birçok alt üniteden oluştuğu belirlenmiştir. Bunlar, her biri iki veya daha fazla izoformu olan, farklı genler tarafından kodlanan, farklı dokularda farklı oranlarda sentezlenen α , β ve γ alt üniteleridir.^{49,70} α alt ünitesinin iki izoformu ($\alpha 1$, $\alpha 2$) kinaz bölgesinde N-terminalin yarısını oluşturmaktadır.⁷¹ Aynı zamanda α alt ünitesi katalizör bölgeyi de içermektedir ve burada başka kinazlar 172 tarafından fosforile edilen önemli bir düzenleyici olan threonin 172 (Thr) bulunmaktadır.⁷² β ($\beta 1$, $\beta 2$) alt ünitesi glikojen-bağlayan C-terminal bölgesini içermektedir. İskelet kaslarında hücre içi yüksek glikojen seviyesinin β alt

ünitesini etkileyerek AMPK'yi inhibe edebileceği gösterilmiştir.⁶¹ Y (y1, y2, y3) alt ünitesi ise dört tekrarlı iki bölgeden oluşmaktadır.⁵³ AMPK'nin aktivasyonunun iki şekilde olduğu düşünülmektedir. Birincisi AMP'nin bağlanması sonucu AMPK'nin aktive olması,⁵⁴ ikincisi ve daha önemlisi, AMPK a alt ünitesine LKB1 kinazın bağlanarak AMPK'yi fosforile 172 etmesidir.⁵³ AMPK'nin a alt ünitesinde bulunan Thr bölgesini fosforile eden ana kinazın LKB1 ve iki yardımcı alt ünite STRAD (Ste20-bağımlı adaptör) ve MO25 (mouse protein 25) olduğu düşünülmektedir. STRAD ise LKB1 kompleksine 172 katılan Thr nin fosforilasyonu için gerekli olan bir alt ünedir.⁷² LKB1'nin aynı zamanda AMPK alt ailesinden 13 kinazı aktive edebildiği gösterilmiştir.⁷³ LKB1, STRAD ve MO25'in yanında AMPK'yı LKB1'den bağımsız Kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinazı (CaMKK) da aktive edebildiği düşünülmektedir.⁷⁴ Hücre içi Ca artışının ise CaMKK aktivitesinin artışından sorumlu olduğu bilinmektedir.⁷⁵

AMPK aktivitesinin hücre içi solunum zincirindeki Kompleks 1 inhibisyonuna bağlı olduğu da gösterilmiştir.^{76,77} Kompleks 1'in inhibisyonu AMP/ATP düzeyinin artmasına bunun da AMPK'nin aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.⁷⁸ Hücre içi solunumun azalması sonucu ise hücrede glikojenez azalmaktadır.⁷⁰ Bu bulguyla uyumlu olarak yüksek metformin konsantrasyonunun hücrede total ATP seviyesini baskıladığı bildirilmiştir. Bu durumun da hücrede AMP/ATP oranının artmasına neden olduğu açıktır.^{70,79} AMPK'nin bir diğer işlevinin ise çizgili kas hekzokinaz ve glukoz taşıyıcılarının (Glut4: Glucose transporter type 4) ekspresyonunu indüklemesi olduğu düşünülmektedir.⁸⁰ AMPK aktivasyonunun aynı zamanda "sterol regüle element bağlayıcı proteinler" (SREBP-1) mRNA ve protein ekspresyonunun azalmasında rol oynadığı düşünülmektedir. SREBP-1'in ise dislipidemi ve insülin direncinin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.⁸¹

3. MATERYAL VEMETOT

3.1. Deney Hayvanları ve İlaç Uygulaması

Çalışmada, ağırlıkları $200\pm30g$ olan 10–13 haftalık Albino Wistar cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar Atatürk Üniversitesi ATADEM Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Deneylere başlamadan önce Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na müracaat edilerek izin alındı(26.12.2014 tarihli AÜHADYEK/36643897-19 sayılı belge23.01.2015 tarihli 1 sayılı oturumun 17 nolu kararı) ve deney süresince etik kurallara uyuldu.

İlaçların uygulanması için haftanın üç günü birer gün aralıklı olarak (Pazartesi-Çarşamba-Cuma) belirlenen dozlarda ilaçlar hayvan gruplarına verildi. Hayvanların ağırlıkları başlangıçta ölçüldü. Haftalık olarak tüm hayvanların ağırlıkları ölçülerek kayıt altına alındı. 5 hafta boyunca ilaç uygulaması ve ölçümler düzenli olarak yapıldı. Deney sonuçları SPSS programında veri kayıpları temizlenerek analiz ONE WAY ANOVA yöntemi ile analiz edilmiştir.

3.2. Kimyasallar ve Verilişleri

Metformin: Serum fizyolojikte çözüldü. 25 mg/kg dozunda gavaj kullanılarak oral yolla verildi.

Olanzapin: Serum fizyolojikte çözüldü. 0,41 mg/kg dozunda intraperitoneal (i.p.) verildi.

Klozapin: Serum fizyolojikte çözüldü. 4,1 mg/kg dozunda gavaj kullanılarak oral yolla verildi.

Ketiapin: Serum fizyolojikte çözüldü. 16,65 mg/kg dozunda i.p. verildi.

Risperidon: Serum fizyolojikte çözüldü 0,41 mg/kg dozunda i.p. verildi.

Deney Grupları:

1. Kontrol Grubu: Diğer gruplara yapılan enjeksiyon sayısınca ve süresince ağırlık takibi yapıldı. (n=7)

2. Metformin Kontrol Grubu: 5 hafta boyunca gün aşırı 25 mg/kg oral yolla metformin verildi. (n=7)

3. Olanzapin Kontrol Grubu: 5 hafta boyunca gün aşırı 0,41 mg/kg i.p. enjeksiyon yapıldı. (n=7)

4. Klozapin Kontrol Grubu: 5 hafta boyunca gün aşırı 4,1 mg/kg oral yolla klozapin verildi. (n=7)

5. Ketiapin Kontrol Grubu : 5 hafta boyunca gün aşırı 16,65 mg/kg i.p. enjeksiyon yapıldı. (n=7)

6. Risperidon Kontrol Grubu : 5 hafta boyunca gün aşırı 0,41 mg/kg i.p. enjeksiyon yapıldı. (n=7)

7. Olanzapin + Metformin Grubu : 5 hafta boyunca gün aşırı 0,41 mg/kg olanzapin i.p. yolla verildikten 1 saat sonra 25 mg/kg metformin verildi. (n=7)

8. Klozapin + Metformin Grubu : 5 hafta boyunca gün aşırı 4,1 mg/kg klozapin oral yolla verildikten 1 saat sonra 25 mg/kg metformin oral yolla verildi. (n=7)

9. Ketiapin + Metformin Grubu: 5 hafta boyunca gün aşırı 16,65 mg/kg Ketiapin i.p. yolla verildikten 1 saat sonra 25 mg/kg metformin oral yolla verildi. (n=7)

10. Risperidon + Metformin Grubu: 5 hafta boyunca gün aşırı 0,41 mg/kg risperidon i.p. yolla verildikten 1 saat sonra 25 mg/kg metformin oral yolla verildi. (n=7)

4. BULGULAR

4.1. Ağırlık Ölçüm Sonuçları

Çalışmamızda yapmış olduğumuz ölçüm sonuçları ve ortalamaları aşağıdaki gibidir. Grupların başlangıç ağırlıkları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Birinci hafta kontrol grubu ağırlıkları Tablo 4.3, birinci hafta tedavi grubu ağırlıkları Tablo 4.4, ikinci hafta kontrol grubu ağırlıkları Tablo 4.5, ikinci hafta tedavi grubu ağırlıkları Tablo 4.6, üçüncü hafta kontrol grubu ağırlıkları Tablo 4.7, üçüncü hafta tedavi grubu ağırlıkları Tablo 4.8, dördüncü hafta kontrol grubu ağırlıkları Tablo 4.9, dördüncü hafta tedavi grubu ağırlıkları Tablo 4.10, beşinci hafta kontrol grubu ağırlıkları Tablo 4.11, beşinci hafta tedavi grubu ağırlıkları Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Kontrol grubu haftalık ağırlık ortalamaları Tablo 4.13, tedavi grubu haftalık ağırlık ortalamaları Tablo 4.14’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol Grubu Başlangıç Ağırlıkları

Hayvan	Kontrol	Met Kontrol	Ris Kontrol	Ket Kontrol	Olzn Kontrol	Kloz Kontrol
1	208	182	218	183	214	200
2	226	214	198	204	219	232
3	218	202	200	178	193	218
4	194	232	202	207	222	218
5	212	170	176	199	228	185
6	211	218	179	217	210	209
7	198	200	232	229	174	197

Met: Metformin; **Ris:** Risperidon; **Ket:** Ketiapin; **Olzn:** Olanzapin; **Kloz:** Klozapin

Tablo 4.2. Tedavi Grupları Başlangıç Ağırlıkları

Hayvan	Ris+Met	Ket+Met	Olzn+Met	Kloz+Met
1	225	222	198	237
2	220	216	194	209
3	192	200	223	191
4	178	202	196	225
5	204	170	219	170
6	196	232	244	204
7	220	216	184	232

Ris+Met: Risperidon+Metformin; **Ket+Met:** Ketiapin+Metformin; **Olzn+Met:** Olanzapin+Metformin; **Kloz+Met:** Klozapin+Metformin

Tablo 4.3. 1. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları

Hayvan	Kontrol	Met Kontrol	Ris Kontrol	Ket Kontrol	Olzn Kontrol	Kloz Kontrol
1	205	185	228	192	215	178
2	230	210	208	211	223	234
3	210	200	182	178	192	217
4	206	200	199	206	198	216
5	201	171	179	171	240	193
6	207	229	185	220	220	222
7	202	208	227	210	176	139

Met: Metformin; **Ris:** Risperidon; **Ket:** Ketiapin; **Olzn:** Olanzapin; **Kloz:** Klozapin

Tablo 4.4. 1.Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları

	Ris+Met	Ket+Met	Olzn+Met	Kloz+Met
1				
2	230	211	195	240
3	229	EX	198	223
4	200	215	212	176
5	182	187	196	226
6	206	165	219	171
7	201	EX	230	207
1	236	196	188	232

Ris+Met: Risperidon+Metformin; **Ket+Met:** Ketiopin+Metformin; **Olzn+Met:** Olanzapin+Metformin; **Kloz+Met:** Klozapin+Metformin; **EX:** Ölen Hayvan

Tablo 4.5. 2. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları

Hayvan	Kontrol	Met Kontrol	Ris Kontrol	Ket Kontrol	Olzn Kontrol	Kloz Kontrol
1	199	190	230	196	216	EX
2	228	199	206	208	223	240
3	227	197	169	176	193	222
4	202	EX	213	203	EX	223
5	204	166	195	161	240	196
6	217	230	186	217	214	220
7	191	211	212	180	177	EX

Met: Metformin; **Ris:** Risperidon; **Ket:** Ketiapin; **Olzn:** Olanzapin; **Kloz:** Klozapin; **EX:** Ölen Hayvan

Tablo 4.6. 2. Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları

Hayvan	Ris+Met	Ket+Met	Olzn+Met	Kloz+Met
1	226	208	194	230
2	223	EX	197	207
3	202	210	208	170
4	181	194	201	217
5	208	170	226	170
6	201	EX	217	212
7	251	208	198	224

Ris+Met: Risperidon+Metformin; **Ket+Met:** Ketiopin+Metformin; **Olzn+Met:** Olanzapin+Metformin; **Kloz+Met:** Klozapin+Metformin; **EX:** Ölen Hayvan

Tablo 4.7.3. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları

Hayvan	Kontrol	Met Kontrol	Ris Kontrol	Ket Kontrol	Olzn Kontrol	Kloz Kontrol
1	210	198	153	EX	202	EX
2	230	EX	209	220	223	221
3	230	222	EX	200	186	233
4	210	EX	220	EX	213	217
5	204	167	207	239	EX	197
6	209	230	155	222	226	217
7	203	216	255	179	EX	EX

Met: Metformin; **Ris:** Risperidon; **Ket:** Ketiapin; **Olzn:** Olanzapin; **Kloz:** Klozapin; **EX:** Ölen Hayvan

Tablo 4.8. 3. Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları

Hayvan	Ris+Met	Ket+Met	Olzn+Met	Kloz+Met
1	220	225	193	236
2	233	219	205	210
3	199	219	229	206
4	192	202	209	203
5	196	173	231	176
6	200	224	EX	219
7	258	224	202	223

Ris+Met: Risperidon+Metformin; **Ket+Met:** Ketiopin+Metformin; **Olzn+Met:** Olanzapin+Metformin; **Kloz+Met:** Klozapin+Metformin; **EX:** Ölen Hayvan

Tablo 4.9. 4. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları

Hayvan	Kontrol	Met Kontrol	Ris Kontrol	Ket Kontrol	Olzn Kontrol	Kloz Kontrol
1	206	189	198	EX	194	EX
2	224	179	210	218	212	235
3	230	214	EX	199	180	233
4	212	EX	218	EX	206	207
5	207	164	201	232	EX	198
6	215	231	198	217	233	220
7	205	216	228	178	EX	EX

Met: Metformin; **Ris:** Risperidon; **Ket:** Ketiapin; **Olzn:** Olanzapin; **Kloz:** Klozapin; **EX:** Ölen Hayvan

Tablo 4.10. 4. Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları

Hayvan	Ris+Met	Ket+Met	Olzn+Met	Kloz+Met
1	225	217	202	234
2	227	EX	207	217
3	184	212	220	191
4	189	205	205	221
5	200	169	228	174
6	197	EX	EX	209
7	243	217	189	224

Ris+Met: Risperidon+Metformin; **Ket+Met:** Ketiopin+Metformin; **Olzn+Met:** Olanzapin+Metformin; **Kloz+Met:** Klozapin+Metformin; **EX:** Ölen Hayvan

Tablo 4.11. 5. Hafta Kontrol Grubu Ağırlıkları

Hayvan	Kontrol	Met Kontrol	Ris Kontrol	Ket Kontrol	Olzn Kontrol	Kloz Kontrol
1	200	190	EX	EX	209	EX
2	238	EX	187	220	230	219
3	234	214	EX	204	172	228
4	205	EX	220	EX	222	226
5	200	167	201	240	EX	199
6	215	243	EX	223	230	215
7	196	223	242	179	EX	EX

Met: Metformin; **Ris:** Risperidon; **Ket:** Ketiapin; **Olzn:** Olanzapin; **Kloz:** Klozapin; **EX:** Ölen Hayvan

Tablo 4.12. 5. Hafta Tedavi Grubu Ağırlıkları

Hayvan	Ris+Met	Ket+Met	Olzn+Met	Kloz+Met
1	185	228	198	246
2	227	EX	204	217
3	201	215	235	215
4	190	213	208	194
5	201	173	232	173
6	200	EX	EX	212
7	258	219	205	220

Ris+Met: Risperidon+Metformin; **Ket+Met:** Ketiopin+Metformin; **Olzn+Met:** Olanzapin+Metformin; **Kloz+Met:** Klozapin+Metformin; **EX:** Ölen Hayvan

Tablo 4.13. Kontrol Grubu Haftalık Ağırlık Ortalamaları

	Kontrol	Met Kontrol	Ris Kontrol	Ket Kontrol	Olzn Kontrol	Kloz Kontrol
1.Hafta	208,70	200,40	201,10	198,20	209,14	199,80
2.Hafta	209,70	198,80	201,50	191,50	210,50	220,20
3.Hafta	213,70	206,60	199,80	212,00	210,00	217,00
4.Hafta	214,10	198,80	208,80	208,80	205,00	218,60
5.Hafta	212,50	207,40	212,50	213,20	212,60	217,40

Met: Metformin; **Ris:** Risperidon; **Ket:** Ketiapin; **Olzn:** Olanzapin; **Kloz:** Klozapin

Tablo 4.14. Tedavi Grubu Haftalık Ağırlık Ortalamaları

	Ris+Met	Ket+Met	Olan+Met	Kloz+Met
1.Hafta	212,00	194,80	205,40	210,70
2.Hafta	213,10	198,00	205,80	204,20
3.Hafta	214,00	212,20	211,50	210,40
4.Hafta	209,20	204,00	208,50	210,00
5.Hafta	208,80	209,60	213,60	211,00

Ris+Met: Risperidon+Metformin; **Ket+Met:** Ketiopin+Metformin; **Olzn+Met:** Olanzapin+Metformin; **Kloz+Met:** Klozapin+Metformin

İlk hafta ölçtüğümüz ağırlıklar ile 5 hafta sonunda grupların genel ortalamalarını aldık ve aradaki farkları Tablo 4.15 ve Tablo 4.16’da gösterdik.

Tablo 4.15. Kontrol Gruplarının Ağırlıklarının İlk ve 5 Haftalık Genel Ortalamalarının Arasındaki Farklar

	Kontrol	Met Kontrol	Ris Kontrol	Ket Kontrol	Olzn Kontrol	Kloz Kontrol
Bazal Ağırlık	209,5±18,2	202,5±16,5	200,7±15,7	202,4±14	208,5±16,8	208,4±20
Son ağırlık Ortalaması	211,7±18,9	202,4±18	204,7±16,4	204,7±15	209,4±17,9	214,6±20
Fark	2,1	-0,17	4,03	2,31*	0,88	6,17*
Met: Metformin; Ris: Risperidon; Ket: Ketiapin; Olzn: Olanzapin; Kloz: Klozapin * Anlamlı Sonuçlar						

Tablo 4.16. Tedavi Grubu Haftalık Ağırlık Ortalamaları

	Ris+Met	Ket+Met	Olan+Met	Kloz+Met
İlk Ağırlık Ortalamaları	205±21,2	207,71±19,5	208,29±24	208,71±19,2
Son Ağırlık Ortalamaları	211,42±22	203,72±18	2083,96±22,1	209,26±18,4
Fark	6,42	-3,99*	0,67	0,55
Ris+Met: Risperidon+Metformin; Ket+Met: Ketiopin+Metformin; Olzn+Met: Olanzapin+Metformin; Kloz+Met: Klozapin+Metformin *Anlamlı Sonuçlar				

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda metforminin, antipsikotik ilaçların kilo alımını önleyici etkilerinin düzeyini görmeyi amaçladık. Çalışmamızda ağırlıkları $200\pm30g$ olan 70 adet Albino Wistar türü dişi sıçanlar kullanıldı.

İkinci kuşak antipsikotik ajanlardan klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiyapin'in şizofreni hastalığının her türlü belirtileri üzerinde olumlu etkiye sahip oldukları farklı çalışmalarca gösterilmiştir.^{30,31,47} Bu ajanların olumlu yöndeki tesirinden dolayı şizofreni bireylerin iyileştirmeleri aşamasında tercih edilen birincil ilaç olarak kullanımları fazlalaşmaktadır. Fakat bu antipsikotiklerin metabolik yan etkileri ve kilo aldırması, hastaların tedavisi düzenlenirken dikkat edilmesi gereken önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.^{82,83} Antipsikotiklerin istenmeyen tesirlerinden kilo alımı, psikolojik tedavide istenilen yaşam kalitesine ulaşılamamasının önemli bir sebebidir.⁸⁴ Bir deneyde antipsikotik ajanlarla sağaltım süresince vakaların %78,8'inde başlangıçtaki vücut ağırlığına oranı %7'den daha yüksek olduğu bulgularına rastlanmıştır.⁴⁴ 2. nesil antipsikotik ajanların istenmeyen tesirleri; kilo artışının hem hastalarda tedavi uyumunu bozması hem de tansiyon yüksekliği, tip 2 diyabet, kalp damar rahatsızlığı ve akciğer rahatsızlıkları gibi görülen tıbbi komplikasyonlara sebep olmasıdır.⁵⁴ Antipsikotik ilaçlar farklı oranlarda kilo artışına neden olabilmektedir fakat içlerinde olanzapin ve klozapinin bu etkileri öne çıkmaktadır. Kilo artışı, istenmeyen yan etki olmasına rağmen bu konuda detaylı çalışma bulunmamaktadır.^{62,85}

Uzun süreli antipsikotik ilaçların kullanımı sonucunda kullanıcıların yaklaşık %50'sinde antipsikotik kullanımına bağlı kilo artışı görülmektedir. Klinik araştırmalar antipsikotiklerin farklı kilo alım mekanizmalarını etkileyebildiğini ortaya koymuştur. Antipsikotikler muhtemel suretle dopamin, serotonin ve histamin gibi nöronal reseptörleri etkileyerek iştahı açabilmektedir.⁸⁶ Buna ek olarak metabolik düzensizlik

nedeni ile kilo alımı, antipsikotiklerin tetiklediği hiperprolaktini, gonadal adrenal steroidler ve insülin sensivitesi üzerine etkileri ile bağlantılı olabilir. Bu yaklaşımla birlikte obezlerde metabolik anormallikler ve insülin direncine bağlı olarak oluşan kilo alımlarını, belirgin bir yan etkisi olmayan ve oral kullanılan metformin gibi anti hiperglisemiklerle önleyebiliriz.^{51,87}

İkinci kuşak antipsikotiklerin hangi mekanizma ile kilo artışına sebebiyet verdiği bilinmemekle beraber şizofreni tanısı konmuş vakalarda bu ilaçların sürekli kullanımı insülin direncini ve kilo alımını azaltabileceği görüşü öne çıkmıştır.⁸⁸ Yapılan bir çalışmada, ikinci nesil antipsikotiklerin neden olduğu kilo artışından birinci olarak glikoz metabolizması ile ilgili akut değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir. İkinci nesil antipsikotiklerin yaptığı kilo alımında etkin olduğu düşünülen mekanizma, yeme isteminin artması hipotalamik H1 ve serotonin 2c reseptörlerine affinite artışını içerir. 2. nesil antipsikotik ajanlar pankreatik β hücrelerde reseptörleri kapatarak insülin salınımını düşürür ve mekanizması bilinmeyen bir yolakla insülin direncini arttırarak glikoz metabolizmasını değiştirir.^{8,89} Adı geçen ajanların hipotalamik iştah merkezini sürekli şekilde uyarak, doyumluk iletilerini kısıtlayarak veya doyumluğu monitörize eden kimyasal yolakları daha dayanıklı hale getirerek etki edebileceği görüşündeyiz. Bu ajanlardan olanzapin ve klopapin baskın şekilde 5-HT_{2c} ve H1 reseptörlerini kapatarak, yeme isteğini arttırıp kilo artışında rolü olabileceği öne sürülmüştür.^{43,45,90} İkinci kuşak antipsikotiklerden klopapinin, leptin düzeylerinde kayda değer bir artışa sebebiyet verdiği gösterilmiştir.⁹¹ Leptin maddesi adipoz hücreleri vasıtası ile üretilen yağ depolarının oranını belirleyen bir hormondur. Bu maddenin enerji deposunu sürekli şekilde kontrol ederek santral sisteme yeme ve enerji ihtiyacını seviyesini ayarladığı düşünülmektedir.^{13,20,48} Çoğs sayıda çalışmada ikinci nesil antipsikotik ajanların vücut kitlesinin artmasına sebep olduğu, leptin ve serotonin_{2c} geninde değişim olduğu

gösterilmiştir. Bu bulgunun farklı hastalara tedavi sürecine ilişkin belirleyici olacağı düşünülmektedir.^{58,92,93} Antipsikotik ajanlarının sebep olduğu kiloda artış ile ilgili eski araştırmalarda sonuçta antipsikotiklerin ferdi etkilerinin, tedavide yer alan hastalar arasında önemli seviyede farklılık gösterdiği bilinmektedir.

Antipsikotiklerin kilo aldırıcı yan etkilerine karşı H₂ reseptörlerine bağlanan nizatidin, famotidin, ranitidin, amantadin (dopamin agonisti), topiramet (antiepileptik), sibutramin, modafinil ve metformin gibi farklı kimyasal maddeler denenmiştir. Biz bu çalışmada metformin ajanının etkilerini inceledik.

Diyabet karşıtı ajan olan metformin, diyabette kilo kontrolü yapmak için kullanılmaktadır.^{39,90,94} Metformin ajanı 3 farklı yolla tesir etmektedir. Birinci yolda karaciğerde glikoz üretimini azaltır. İkinci de kaslarda dolaşımda olan glikozun emilimini ve tüketimini artırarak, insüline hassasiyeti artırır. Üçüncü de tesir yolu ise glikozun ince bağırsaktan emilimini geciktirir. Metforminin üriner üst yolların hastalığında veya böbrek işlev bozukluğunda (serum kreatinin seviyesi >1,4 mg/dL), ilaç tedavisi gerektiren kalp yetmezliği durumlarında, ani veya gecikmeli metabolik asitleşmede kullanımı yasaktır. Vakalarda%10'un üstünde bulantı, kusma, diyare, kolik gibi istenmeyen tesirler görülebilmektedir. İstenmeyen tesirlere tedavinin başlangıcında daha fazla rastlanmaktadır.^{22,80}

Çalışmamızda deneklerimize 5 hafta süreyle olanzapin, ketiapin, risperidon ve klozapin uyguladık ve kilo değişimlerini ölçtük. Değerlendirmelerimizde ise grupları hem kendi içerisinde hem de kilo alımını önleyeceğini düşündüğümüz metformin uygulanan gruplarla kıyasladık. Diğer maddelerle aynı hacimde serum fizyolojik uyguladığımız kontrol grubunda normal gelişime bağlı olarak ortalama 2,1 g kilo alımı gözledik. Sadece metformin uyguladığımız grupta ise herhangi bir kilo alımı görülmedi bunun yerine ortalama 0,17 g düşüş görüldü. Buradan yola çıkarak metforminin kilo

alımını kontrole göre negatif yöne çevirebildiğini söyleyebiliriz. Sadece risperidon uyguladığımız grupta ortalama 4 g'lık bir artış gördük. Bunun yanı sıra metformin ile birlikte uyguladığımızda ortalama 6,42 g bir artış görüldü. Çalışmamızın sonuçlarına göre metformin risperidonun oluşturduğu kilo alımına etkisiz kalmıştır. Sadece ketiapin uyguladığımız grubumuzda ortalama 2,31 g bir artışımız mevcuttur ancak, metformin ile birlikte uyguladığımızda yaklaşık olarak 4 g'lık bir düşüş olduğunu gözlemledik. Bu sonuç üzerinden giderek çalışmamızda metformin, ketiapinin kilo alımı etkisini tersine çevirdiğini gözlemledik. Klozapin uygulanan grubumuzun 5 hafta sonunda ortalama ağırlıklarına baktığımızda 6,17 g bir artış gözlemlerken; metformin ile birlikte uyguladığımızda bu artış ortalama 0,54 g düzeyine düşmektedir. Bu kilo artışı saf kontrol grubumuzun aldığı kilonun altında kaldığından metforminin klozapin üzerinde de etkili olduğundan bahsedilebilir. Son olarak sadece olanzapin verdiğimiz grubumuzda ortalama kilo alımı 0,87 g olarak ölçtük bunun yanı sıra metformin ile birlikte uygulandığında son ağırlık ortalaması 0,67 g gerilediğini gördük. Bu sonuç bize kilo alımında kısmi bir azalmanın olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilere göre; haftalık veriler ve sonuç ağırlıkları karşılaştırması yaptığımızda metformin kullanımının, dişi sıçanlarda saf kontrol grubuna göre kilo artışını tersine çevirdiğini görmekteyiz. Bunun yanı sıra kullandığımız antipsikotik ilaçlar ile birlikte metformin kullanılan grupları karşılaştırdığımızda sonuçlarımız; ketiapin, olanzapin ve klozapinin kilo aldırıcı etkileri üzerine metforminin etki ederek sağaltım gerçekleştirdiğini göstermektedir (Bkz. Tablo 4.15 ve Tablo 4.16).

Buna göre; hipoglisemik ve insülin direncini azaltan etkilerini bildiğimiz metformin, bazı antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu klinik etkileri sayesinde psikoz tedavisinde ortaya çıkan ve tedavi sürecini olumsuz etkileyen kontrolsüz ve istenmeyen kilo artışında tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Bu sayede tedavi süreci, istenmeyen etkiler ortadan kaldırılarak veya indirgenerek daha sağlıklı bir şekilde devam ettirilebilir. Bu çalışma verileri incelenerek daha sonraki çalışmalarda; kısa süreli antipsikotik kullanımının etkileri, aralıklı kullanım etkileri incelenip, çalışma sonuçları ile kıyaslanabilir ve etkin kullanım süreleri ile istenmeyen etkilerin çıkış zamanları tespit edilerek, metformin ile müdahale etme zamanları tespit edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Van Putten T, May PR, Marder SR, Wittmann LA. Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*,1981, 38: 187-190.
2. Marder SR. Antipsychotic drugs and relapse prevention. *Schizophr Res*,1999, 35: S87-92.
3. Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T. Drug treatment of schizophrenia. Overview of recent research. *Schizophr Res*,1991, 4: 81-90.
4. Lindstrom LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr Scand*,1988, 77: 524-529.
5. Szechtman H, Nahmias C, Garnett ES, Firnau G, Brown GM, Kaplan RD, Cleghorn JM. Effect of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*,1988, 45: 523-532.
6. Buckley PF, Kausch O, Gardner G. Clozapine treatment of schizophrenia: implications for forensic psychiatry. *J Clin Forensic Med*,1995, 2: 9-16.
7. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT, Jr. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*,1994, 151: 20-26.
8. Pinals DA, Malhotra AK, Breier A, Pickar D. Informed consent in schizophrenia research. *Psychiatr Serv*,1998, 49: 244.
9. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res*,2000, 43: 135-145.
10. Farmer AE, Blewett A. Drug treatment of resistant schizophrenia. Limitations and recommendations. *Drugs*,1993, 45: 374-383.
11. Marder SR. Integrating pharmacological and psychosocial treatments for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*,2000: 87-90.
12. Pentikainen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol*,1979, 16: 195-202.
13. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry*,2000, 57: 841-849.

14. Fitton A, Heel RC. Clozapine: A Review of its Pharmacological Properties, and Therapeutic Use in Schizophrenia. *Drugs*,1990, 40: 722-747.
15. Meltzer HY. Clozapine: Is another view valid? *The American Journal of Psychiatry*,1995, 152: 821-825.
16. Meltzer HY, Elkis H, Vanover K, Weiner DM, van Kammen DP, Peters P, Hacksell U. Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT)_{2A}-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2mg/day: comparison with reference dose risperidone, 6mg/day. *Schizophr Res*,2012, 141: 144-152.
17. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R. Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*,1994, 384: 95-101.
18. Tandon R, Ribeiro SC, DeQuardo JR, Goldman RS, Goodson J, Greden JF. Covariance of positive and negative symptoms during neuroleptic treatment in schizophrenia: a replication. *Biol Psychiatry*,1993, 34: 495-497.
19. Thomas SG, Labbate LA. Management of treatment-resistant schizophrenia with olanzapine. *Can J Psychiatry*,1998, 43: 195-196.
20. Carpenter WT, Jr., Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA. Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*,1995, 152: 827-832.
21. Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ, Andreasen NC. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. *Compr Psychiatry*,1994, 35: 8-15.
22. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz SC, Weinberger DR. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*,1993, 162: 43-48.
23. Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development. *Br J Psychiatry Suppl*,1993: 7-18.
24. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am*,1993, 16: 611-645.
25. Centorrino F, Baldessarini RJ, Flood JG, Kando JC, Frankenburg FR. Relation of leukocyte counts during clozapine treatment to serum concentrations of clozapine and metabolites. *Am J Psychiatry*,1995, 152: 610-612.
26. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand*,1999, 100: 3-16.

27. Öbekli T. Şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı ile ayaktan tedavi gören hastaların eşlerinin depresyon, anksiyete ve cinsel işlev düzeylerinin incelenmesi. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Ana Bilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Arel Üniversitesi, 2013.
28. Green B. Focus on quetiapine. *CMRO*,1999, 15: 145-151.
29. Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H, Larmo I, Nyholm R, Raitasuo V. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand*,1995, 91: 271-277.
30. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry*,1998, 155: 499-504.
31. Beg ZH, Allmann DW, Gibson DM. Modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity with cAMP and with protein fractions of rat liver cytosol. *Biochem Biophys Res Commun*,1973, 54: 1362-1369.
32. Ishigooka J, Murasaki M, Miura S. Olanzapine optimal dose: results of an open-label multicenter study in schizophrenic patients. Olanzapine Late-Phase II Study Group. *Psychiatry Clin Neurosci*,2000, 54: 467-478.
33. Beasley CM, Jr., Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*,1996, 14: 111-123.
34. Kando JC, Shepski JC, Satterlee W, Patel JK, Reams SG, Green AI. Olanzapine: a new antipsychotic agent with efficacy in the management of schizophrenia. *Ann Pharmacother*,1997, 31: 1325-1334.
35. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*,2000, 57: 249-258.
36. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*,2002, 137: 25-33.
37. Tollefson GD, Sanger TM, Beasley CM, Tran PV. A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. *Biol Psychiatry*,1998, 43: 803-810.

38. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*,1999, 14: 339-343.
39. Aubry JM, Simon AE, Bertschy G. Possible induction of mania and hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. *J Clin Psychiatry*,2000, 61: 649-655.
40. Keck PE, Jr., Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*,2000, 61 Suppl 3: 4-9.
41. Kasper S, Muller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*,2000, 1: 783-801.
42. Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry*,2000, 61 Suppl 8: 26-30.
43. Chengappa KN, Pollock BG, Parepally H, Levine J, Kirshner MA, Brar JS, Zoretich RA. Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol*,2000, 20: 311-316.
44. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry*,1998, 59: 294-299.
45. Hirsch SR, Link CG, Goldstein JM, Arvanitis LA. ICI 204,636: a new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry Suppl*,1996: 45-56.
46. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*,2000, 57: 553-559.
47. Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry*,2005, 66: 504-514.
48. Garver DL. Review of quetiapine side effects. *J Clin Psychiatry*,2000, 61 Suppl 8: 31-35.
49. Hardie DG. AMP-activated protein kinase as a drug target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,2007, 47: 185-210.
50. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Practical diabetes*,2004, 21: 115-117.

51. Sterne J, Junien J In *Metformin: pharmacological mechanisms of the antidiabetic and antilipidic effects and clinical consequences*, R Soc Med Int Congr Symp Ser, 1981; 3-16.
52. Werner E, Bell J. The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J Chem Soc Trans*,1921, 121: 1790-1795.
53. Woods A, Johnstone SR, Dickerson K, Leiper FC, Fryer LG, Neumann D, Schlattner U, Wallimann T, Carlson M, Carling D. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. *Curr Biol*,2003, 13: 2004-2008.
54. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB, Chen JD, Li LH. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*,2008, 165: 352-358.
55. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*,1981, 12: 235-246.
56. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet*,2005, 44: 721-729.
57. Kwon M, Choi YA, Choi MK, Song IS. Organic cation transporter-mediated drug-drug interaction potential between berberine and metformin. *Arch Pharm Res*,2015, 38: 849-856.
58. Zhou M, Xia L, Wang J. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. *Drug Metab Dispos*,2007, 35: 1956-1962.
59. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong J, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical pharmacokinetics*,2011, 50: 81-98.
60. Hilgendorf C, Ahlin G, Seithel A, Artursson P, Ungell AL, Karlsson J. Expression of thirty-six drug transporter genes in human intestine, liver, kidney, and organotypic cell lines. *Drug Metab Dispos*,2007, 35: 1333-1340.
61. Polekhina G, Gupta A, Michell BJ, van Denderen B, Murthy S, Feil SC, Jennings IG, Campbell DJ, Witters LA, Parker MW, Kemp BE, Stapleton D. AMPK beta subunit targets metabolic stress sensing to glycogen. *Curr Biol*,2003, 13: 867-871.

62. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*,2010, 125: 169-179.
63. Kemp BE, Stapleton D, Campbell DJ, Chen ZP, Murthy S, Walter M, Gupta A, Adams JJ, Katsis F, van Denderen B, Jennings IG, Iseli T, Michell BJ, Witters LA. AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator. *Biochem Soc Trans*,2003, 31: 162-168.
64. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology*,2003, 144: 5179-5183.
65. Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, Sakamoto K, Andreelli F, Viollet B. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest*,2010, 120: 2355-2369.
66. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, Zhou G, Williamson JM, Ljunqvist O, Efendic S, Moller DE, Thorell A, Goodyear LJ. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*,2002, 51: 2074-2081.
67. Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest*,2006, 116: 1776-1783.
68. Carlson CA, Kim KH. Regulation of hepatic acetyl coenzyme A carboxylase by phosphorylation and dephosphorylation. *Arch Biochem Biophys*,1974, 164: 478-489.
69. Carling D, Zammit VA, Hardie DG. A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis. *FEBS Lett*,1987, 223: 217-222.
70. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem*,2000, 275: 223-228.
71. Stapleton D, Mitchelhill KI, Gao G, Widmer J, Michell BJ, Teh T, House CM, Fernandez CS, Cox T, Witters LA, Kemp BE. Mammalian AMP-activated protein kinase subfamily. *J Biol Chem*,1996, 271: 611-614.
72. Hawley SA, Boudeau J, Reid JL, Mustard KJ, Udd L, Makela TP, Alessi DR, Hardie DG. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRAD alpha/beta and MO25 alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol*,2003, 2: 28.
73. Lizcano JM, Goransson O, Toth R, Deak M, Morrice NA, Boudeau J, Hawley SA, Udd L, Makela TP, Hardie DG, Alessi DR. LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1. *EMBO J*,2004, 23: 833-843.

74. Hurley RL, Anderson KA, Franzone JM, Kemp BE, Means AR, Witters LA. The Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinases are AMP-activated protein kinase kinases. *J Biol Chem*,2005, 280: 29060-29066.
75. Witters LA, Kemp BE, Means AR. Chutes and Ladders: the search for protein kinases that act on AMPK. *Trends Biochem Sci*,2006, 31: 13-16.
76. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*,2000, 348: 607-614.
77. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Association, 1995.
78. Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Hypoxia and mitochondrial inhibitors regulate expression of glucose transporter-1 via distinct Cis-acting sequences. *J Biol Chem*,1995, 270: 29083-29089.
79. Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW. Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol*,1999, 87: 1990-1995.
80. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell*,2000, 6: 77-86.
81. Kelleher JP, Centorrino F, Albert MJ, Baldessarini RJ. Advances in atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia: new formulations and new agents. *CNS Drugs*,2002, 16: 249-261.
82. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*,2004, 71: 195-212.
83. Sönmez EÖ, Kaya N. Atipik antipsikotiklere bağlı kilo artışının önlenmesinde metformin kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*,2011, 3: 309-320.
84. Álvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Vázquez-Barquero JL, Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pérez-Pardal T, Ramírez-Bonilla ML, Crespo-Facorro B. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naïve first-episode psychosis patients: A randomized controlled trial. *JSP*,2006, 67: 1253-1260.
85. Gülseren L, Erol A. Şizofrenide ilaç sağaltımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*,2000, 10: 213-227.

86. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, Pollmacher T. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*,1999, 156: 312-314.
87. Stahl SM. Neuropharmacology of obesity: my receptors made me eat it. *J Clin Psychiatry*,1998, 59: 447-448.
88. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord*,2002, 26: 137-141.
89. Şengül C, Herken H. Antipsikotiklere Bağlı kilo Alımının Farmakogenetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*,2009, 19.
90. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry*,1997, 42: 233-246.
91. Moulrier V. New therapeutic approaches in psychiatry: contribution of neuroscience. *Socioaffect Neurosci Psychol*,2016, 6: 31403.
92. Hawley SA, Davison M, Woods A, Davies SP, Beri RK, Carling D, Hardie DG. Characterization of the AMP-activated protein kinase kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*,1996, 271: 27879-27887.
93. Sterne J. Du nouveau dans les antidiabétiques le NN-diméthyl-diguanidine. *Maroc Médical*,1957, 6: 1295.
94. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*,1999, 156: 1686-1696.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Selçuk BÜTÜNER Doğum tarihi: 01.01.1988 Doğum Yeri: Erzurum Medeni Hali: Evli Uyruğu: T.C. Adres: Müftü solakzade mah. 86. Sok. Yıldızkent/Erzurum Tel: 05412427025 Faks: E-mail: selcukbutuner@ozgulmedikal.com.tr
Eğitim
Lise: Şişli Anadolu Lisesi Lisans: Atatürk Üniversitesi Biyoloji Bölümü Yüksek Lisans: Doktora:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: YDS 56.25 Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 36643897-19

Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

26.01.2015
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 26.12.2014 tarih ve 42190979-01-02/6102 sayılı yazınız.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'nun yürüttüğü, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Nörofarmakoloji Laboratuvarında yürütülecek olan "Antipsikotik İlaçların Kilo Aldıran Yan Etkileri Üzerine Metforminin Etkisinin Sıçanlarda İncelenmesi" başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 23.01.2015 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 17 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

28 Ocak 2015
Prof. Dr. Mehmet AKGÜN
Dekan Yardımcısı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Kayıt No : 462
Tarih : 28.1.2015

Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan

Toplantı Tarihi : 23.01.2015

Toplantı Sayısı : 1

KARAR NO : 17- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'nun yürüttüğü, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Nörofarmakoloji Laboratuvarında yürütülecek olan "Antipsikotik İlaçların Kilo Aldıran Yan Etkileri Üzerine Metforminin Etkisinin Sıçanlarda İncelenmesi" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 26.12.2014 tarih ve 42190979-01-02/6102 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; (Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı). karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Yakutiye / ERZURUM
Telefon : 0-442-231 47 30 Fax : 0-442-231 55 63 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr