

# Valproik asit, olanzapin ve risperidonun birlikte kullanımından kaynaklanan bir akut pankreatit olgusu

A CASE OF ACUTE PANCREATITIS CAUSED BY COMBINED USE OF VALPROIC ACID, OLANZAPINE AND RISPERIDONE

**Sultan Efsun TAMDEMİR<sup>1</sup>, Bahadır GENİŞ<sup>1</sup>, Selçuk ASLAN<sup>1</sup>, Harun KÜÇÜK<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

## ÖZ

Akut pankreatit, pankreas dokusunun etkilendiği geri dönüşlü enflamatuar bir süreçtir. İlaça bağlı akut pankreatit gelişimi, tüm akut pankreatitlerin küçük bir kısmını oluşturur. Duygudurum dengeleyici ve antipsikotik ilaçların akut pankreatite neden olduğu bildirilmiştir. Bu yazıda kliniğimizde takip edilen mani döneminde bir hastada valproat, olanzapin ve risperidon kullanımı ile ilişkili akut pankreatit gelişimi sunulmuştur. Altmış üç yaşında kadın hasta kliniğimize, ilaçlarını almayı bıraktıktan sonra başlayan mani belirtileri ile başvurdu. Hastane servisine kabul edilen hastada tedavinin 5. gününde akut pankreatit gelişti. Valproat 1000 mg/gün, olanzapin 10 mg/gün ve risperidon 4 mg/gün kullanılmakta idi. Amilaz (563 U/L) ve lipaz (3764 U/L) değerleri arttı. Mevcut ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra, pankreatit semptomları azaldı. Manik semptomlar için 2 mg/gün lorazepam ve 600 mg/gün amisülpirid uygulandı. Üç haftalık tedaviden sonra manik semptomlar belirgin şekilde iyileşmişti. Taburcu olduktan sonraki üçüncü haftada ne pankreatit kliniği ne de manik semptomları yoktu. Ciddi bir mortalite ve morbidite nedeni olan akut pankreatit, duygudurum dengeleyici ve antipsikotik ilaçlardan kaynaklanabilir. Tedaviye başlandıktan sonraki ilk 4-6 hafta boyunca, hastalar akut pankreatit gelişimi riski açısından yakından izlenmelidir. Akut pankreatit için bir risk faktörü olarak kabul edilen çoklu ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** bipolar bozukluk, pankreatit, olanzapin, valproik asit, mani

## ABSTRACT

Acute pancreatitis is a reversible inflammatory process in which pancreatic tissue is affected. The development of drug-induced acute pancreatitis constitutes a small proportion of all acute pancreatitis. It has been reported that mood stabilizer and antipsychotic drugs cause acute pancreatitis. We are here presenting a case of acute pancreatitis associated with the use of valproate,

## Bahadır GENİŞ

Çaycuma Devlet Hastanesi,

67900 Çaycuma/Zonguldak

[orcid.org/0000-0001-8541-7670](https://orcid.org/0000-0001-8541-7670)

olanzapine and risperidone by a patient in the mania period followed in our clinic. A 63-year-old woman patient presented to our clinic with symptoms of mania that began after she stopped taking her medication. She was admitted to the hospital ward for her treatment. The patient developed acute pancreatitis on the 5th day of treatment. She was using valproate 1000 mg/day, olanzapine 10 mg/day and risperidone 4 mg/day. Amylase (563 U/L) and lipase (3764 U/L) levels were increased. After discontinuation of the current drug therapy, the symptoms of pancreatitis reduced. Alprazolam 2 mg/day and amisulpride 600 mg/day were administered for manic symptoms. After 3 weeks of treatment, manic symptoms had significantly improved. At the third week after discharge, she had neither pancreatitis clinic nor manic symptoms. Acute pancreatitis which is a serious cause of mortality and morbidity may be caused by mood stabilizing and antipsychotic drugs. In the first 4-6 weeks period following treatment initiation, patients should be closely monitored for the risk of acute pancreatitis development. Multidrug use, which is considered as a risk factor for acute pancreatitis, should be avoided.

**Keywords:** bipolar disorder, pancreatitis, olanzapine, valproic acid, mania

Akut pankreatit (AP) pankreas dokusunun değişik derecelerde etkilendiği geri dönüşlü enflamatuvar bir süreçtir (1). Klinik olarak AP, tipik karın ağrısı ile birlikte serumda amilaz veya lipazın normalin üç katı yükselmesi ile saptanır (2). ABD’de yılda yaklaşık olarak 200.000 kişinin akut pankreatit atağı geçirdiği ve bu hastaların %30’unun ciddi mortalite ve morbiditesinin olduğu bildirilmektedir (3). Hastalığın oluşmasında en sık gözlenen etiyolojik faktörler; biliyer patolojiler ve alkoldür. Bunlar dışında ilaçlar, maligniteler ve viral enfeksiyonlar da sorumlu olabilmektedir. Akut pankreatitin nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada ilaçlar, olası nedenlerin sadece % 3.4’ünü oluşturduğu belirtilmektedir (4). Bu çalışmada, kodein, azatioprin, ibuprofen, hidroklorotiazid, östradiol, rosuvastatin, valproik asit ve metforminin akut pankreatite neden olduğu bildirilmektedir. Bu ilaçlara ek olarak olanzapin, ketiyapin, klozapin ve risperidon gibi antipsikotik ilaçların akut pankreatite neden olduğunu bildiren olgu sunumları vardır (5, 6).

Biz de bipolar afektif bozukluk tanısı ile takip edilen bir hastada valproik asit, olanzapin ve risperidon ilaç tedavisi kullanırken gelişen bir akut pankreatit olgusunu güncel bilgiler ışığında sunuyoruz.

Olgu sunumu olarak yayınlanması için hastadan yazılı onam alındı.

## OLGU

Altmış üç yaşında kadın hasta kliniğimize hareketliliğinde artma, yemek yememe, uyku ihtiyacında azalma, konuşma miktarında artma ve kendi kendine konuşma şikâyetleri ile başvurdu. Hastanın şikâyetlerinin bir hafta önce yaşadığı bir duygusal zorlanma sonrasında daha da arttığı, önce gece uykusuzluğu ardından öfke kontrolünde zorlanma ortaya çıktığı öğrenildi. Emir veren iştme varsanları ve perseküsyon sanrılarında dolayı ailesiyle olan iletişimi bozulmuş.

Hastanın özgeçmişinde, 37 yıl önce depresif şikâyetlerinin başladığı öğrenildi. Üç yıl önce de mani belirtileri ile yataklı serviste tedavi edilmiş. Bipolar afektif bozukluk (BAB) manik epizod tanısı ile valproik asit 1000 mg/gün ve risperidon 6 mg/gün ilaç tedavisi ile takip edilmiş. Bu tedavi ile şikâyetlerinde belirgin bir düzelme var iken risperidonun sedasyon yapıcı etkisinden dolayı hasta bu ilacı bırakmış. Son 1 yıldır sadece valproik asit 1000 mg/gün kullanmış. Fakat polikliniğimize başvurusundan bir ay önce bu ilacı da kullanmayı bırakmış olduğu öğrenildi. Yatışından bir hafta önce poliklinikte değerlendirilen hastaya mani belirtileri için valproik asit (1000 g/gün) ve olanzapin tedavisi (10 mg/gün) tedricen başlandı.

Psikiyatrik muayenesinde; yaşında gösteren hastanın öz bakımı ve psikomotor aktivitesi artmıştı. Bilinci açık, yönelimi tamdı. Bellek ve istemli dikkat fonksiyonları normal olan hastanın spontan dikkatinin arttığı saptandı.

Görme ve işitme varsanısı mevcuttu. Düşünce içeriğinde perseküsyon sanrıları mevcuttu. Düşünce akışı hızlanmıştı. Cevap latansı normal olan hastanın konuşma hızının arttığı ve yüksek tonda konuştuğu gözlemlendi. Duygudurumu irritable, duygulanımı taşkınlık yönünde artmıştı. Yargılaması bozuk olup içgörüsü yoktu. Dürtü kontrolü ise zayıftı.

Hastaya BAB, psikotik belirtili manik dönem tanısı kondu. Valproik asit ve olanzapin tedavisiyle mani belirtilerinde azalma olmayan hastaya geçmişte iyi gelen risperidon tedavisi (2-4 mg/gün) tedricen eklendi. Yatışının beşinci gününde hastanın karın ağrısı, kusması ve karın distansiyonu şikâyetleri oldu. Vital bulguları; nabız 102 vuru/dk, solunum sayısı 20/dk, aksiller vücut ısısı 37,1°C ve kan basıncı 110/70 mmHg olarak ölçüldü. İncelemede, hasta öne eğilir bir pozisyondaydı. Hasta ağrısının göbük çevresinde daha belirgin olmak üzere göbük altına ve sırta doğru yayıldığını ifade ediyordu. Batın muayenesinde hassasiyet ve defansı olan hastada rebound belirtisi yoktu. Diğer sistemlerin muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Bu şikâyetlerinin olduğu esnada alınan kan tetkiklerinde amilaz 563 U/L ve lipaz 3764 U/L düzeyinde tespit edildi (Tablo 1). Karın ağrısı etiolojisini netleştirmek için gastroenteroloji kliniğiyle birlikte değerlendirildi.

Hastanın özgeçmişinde alkol kullanımı, karın bölgesi travması ve geçirilmiş karın bölgesi ameliyatı yoktu. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, malignite vb. ek hastalığı yoktu. Tıbbi bir hastalık için ilaç tedavisi de kullanılmıyordu. Yapılan kan tetkiklerinde hiperkalsemi ve hiperglisemi gibi anormallikler gözlenmedi (Tablo 1). Hastada enfeksiyonu düşündürecek ateş gibi önemli bir vital belirtisi yoktu. Yakın dönemde prodromal bir hastalık dönemi (myalji, artralji, tonsillit, pnömoni vb.) geçirmemişti.

Hastanın bilgisayarlı abdomen tomografisi görüntülemesinde pankreas baş ve gövde kesimlerinde

ödemli görünüm ve peripankreatik yağ dokularında heterojen dansite artışı olduğu gözlemlendi. Safra kesesi normaldi. Hastanın kliniği ve mevcut görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirildiğinde hastaya akut pankreatit tanısı kondu.

Hastada alkol kullanımının olmaması, safra kesesinin normal görünümde olması, kan kalsiyum, glukoz ve trigliserit seviyelerinin normal olması, enfeksiyon kliniğinin olmaması, yağ içeriği zengin beslenmenin olmaması gibi durumlar değerlendirildiğinde AP'nin ilaç kaynaklı olduğu düşünüldü.

Hasta AP kliniğinin geliştiği dönemde valproik asit 1000 mg/gün, olanzapin 10 mg/gün ve risperidon 4 mg/gün ilaç tedavisini kullanıyordu. Gelişen AP tablosundan sonra hastanın kullandığı ilaç tedavileri kesildi. Sıvı replasmanı yapıldı. Ayrıca kan albümin seviyesinin 1,92 g/dL olması üzerine 2 defa %20 insan albümini verildi. İlaçlar kesildikten sonra hastanın kan amilaz/lipaz seviyelerinde ve pankreatit kliniğinde gerileme oldu (Tablo 1). Takip eden günlerde akut pankreatit tablosunun kliniği ve laboratuvar bulguları tamamen düzeldi. Ancak hastanın devam eden uykusuzluk, irritable, görsel varsanıları olması nedeniyle lorazepam 2 mg/gün ve amisülpirid 200 mg/gün ilaç tedavisine başlandı. Amisülpirid dozu tedricen 600 mg/gün'e kadar çıktı. Bu ilaç tedavisinin başlanmasından üç hafta sonra irritable, hareketlilik, uykusuzluk, çok konuşma şikâyetleri düzeldi. Görme ve işitme varsanıları tamamen kayboldu. Ölçeklerinde de belirgin gerileme olan hasta taburcu edildi (Tablo 1).

Taburcu olduktan iki hafta sonra yeniden değerlendirilen hastanın akut pankreatit ile ilişkili klinik belirtisi yoktu. Ancak amilaz ve lipaz değerlerinde hafif bir yükseklik tespit edildi (Tablo 1). Klinik belirtisi olmayan hasta takip edildi. Taburculuk sonrası üçüncü haftada hastanın amilaz/lipaz kan düzeyi normal aralıktaydı. Ne pankreatit ne de mani klinik belirtisi yoktu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastanın yatışından itibaren kan değerlerinin ve ölçekler puanlarının seyri

Değişkenler	Normal Aralık	Yatışının 1.Günü	Akut pankreatit dönemi				Taburculuk sonrası 15.gün	Taburculuk sonrası 21.gün
			5.gün sabah	5.gün akşam	6. gün	7.gün		
Valproik asit düzeyi (µg/mL)	50-100	131,5	126,9	-	-	-	-	-
WBC (x10 <sup>3</sup> /µL)	4.5-12,6	4,45	6,43	-	-	7,1	6,16	6,89
RBC (x10 <sup>6</sup> /µL)	4-5.2	4,04	4,68	-	-	4,27	4,57	4,77
PLT (x10 <sup>3</sup> /µL)	150-400	161	208	-	-	189	325	259
Hb (g/dL)	12-16	11,9	13,3	-	-	12,5	13,2	13,8
Glukoz (mg/dL)	74-106	61	-	-	84	101	82	87
BUN (mg/dL)	5-25	12	17	9	5	3	9	10
Kreatinin (mg/dL)	0,44-1,0	0,69	0,73	0,5	0,61	0,62	0,75	0,72
Na (mmol/L)	135-146	144	138	122	142	142	141	143
K (mmol/L)	3.5-5.1	4,66	4,78	3,61	3,68	3,73	4,18	4,56
Ca (mg/dL)	8,6-10,2	8,51	-	7,06	8,85	9,5	9,28	9,43
Cl (mmol/L)	101-109	-	-	93	105	-	-	101
AST (U/L)	5-32	29	27	9	15	17	15	18
ALT (U/L)	5-33	7	7	2	5	4	8	9
ALP (U/L)	30-120	93	95	52	80	86	-	140
Albümin (g/dL)	3,5-5,2	3,25	3,9	1,92	2,15**	3,85**	4,11	4,3
Protein (g/dL)	6,4-8,5	6,55	7,22	-	-	6,78	8,25	8,31
Sedim (mm/saat)	0-15	-	22	5	-	-	-	13
CRP (mg/L)	0-5	-	-	15,8	-	75,2	-	9,4
Total Bil (mg/dL)	0,3-1,2	0,24	0,21	0,4	0,69	0,73	1,19	1,59
Direk Bil (mg/dL)	0-0,2	0,16	0,1	0,11	0,15	0,16	0,21	0,24
GGT (U/L)	0-38	11	8	4	6	8	-	13
Amilaz (U/L)	28-100	-	563	333	140	49,6	115,2	69,2
Lipaz (U/L)	<67	-	3474	658	127	30,9	96,3	34,9
Troponin I (ng/L)	0-40	-	22,31	-	-	-	-	-
CK-MB (ng/mL)	0,6-6,3	-	1,9	-	-	-	-	-
TG (mg/dL)	-	-	-	-	-	124,5*	-	81,7
T Kol (mg/dL)	-	-	-	-	-	155,9*	-	247,5
LDL Kol (mg/dL)	-	-	-	-	-	101,8*	-	163,8
HDL Kol (mg/dL)	-	-	-	-	-	29,2*	-	67,3
KPDÖ	-	25	-	-	-	21	6	5
YMDÖ	-	24	-	-	-	18	4	4

\* Yatışının 10. günündeki değer

\*\* Albümin replasmanından sonra ölçülen değer

KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği; YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği

## TARTIŞMA

İlaça bağlı akut pankreatit, asemptomatik bir hiperamilazemiden ölümcül nekrohemorajik pankreatite kadar seyir gösterebilir. Akut pankreatit olgularının yaklaşık % 25'inin ciddi seyirli olduğu ve % 20-30'unun hayatını kaybettiği bildirilmektedir (7). Ölümcül olmayan birçok olguda ise psödokistler, enfeksiyonlar, septik şok, kronik pankreatit, endokrin pankreatik yetmezlik gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (8). Bundan dolayı AP ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir.

AP etiyolojisinde yer alan nedenlerden birisi ilaçlardır. Bu ilaçlar içerisinde psikotrop ilaçlar ise nadiren yer alır (4). Bundan dolayı ilaca bağlı akut pankreatit mekanizmaları şu anda olgu sunumları, vaka kontrol çalışmaları, hayvan çalışmaları ve diğer deneysel verilerden elde edilen teorilere dayanmaktadır. İlaça bağlı akut pankreatit için potansiyel mekanizmalar, pankreas kanalının daralması, sitotoksik ve metabolik etkiler, toksik

bir metabolit birikimi ve hipersensitivite reaksiyonlarını içermektedir. Bu durum için hipertrigliseridemi ve hiperkalsemi risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (9). Hastamızın servise yatış öncesi ve pankreatit atağı yaşadığı dönemlerinde kan kalsiyum seviyeleri normal düzeyde saptandı. Atak döneminde Kan trigliserit düzeyi tetkiki olmamasına rağmen atağın onuncu gününde trigliserit düzeyi normal aralıkta olarak görüldü. Hastamız için hiperkalsemi risk faktörünün olmadığı saptanırken, hipertrigliseridemi risk faktörü ihtimalinin ise düşük olduğu düşünülmektedir.

Hastamız akut pankreatit geçirdiği sıradaki ilaç tedavisi valproik asit, olanzapin ve risperidon ilaç kombinasyonu şeklindeydi. Bu ilaçların yan etki değerlendirmeleri Naranjo Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Ölçeği ile Tablo 2'de gösterildi (10). Buna göre AP gelişimine neden olan olası ilaçların valproik asit ve olanzapin olduğu görülmektedir.

**Tablo 2.** Naranjo\* Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Ölçeği

Soru No	Sorular	Standart puanlama			İlaçlar için puanlama		
		Evet	Hayır	Bilimiyor	Valproik asit	Olanzapin	Risperidon
1	Bu etkiyi daha önce bildiren net veriler mevcut mu?	+1	0	0	1	1	0
2	Advers olay şüphelenilen ilacın verilmesinden sonra mı gelişmiş?	+2	-1	0	2	2	2
3	İlaç bırakılınca ya da özel bir antidot uygulandığında advers etki düzelmeye başlamış mı?	1	0	0	1	1	1
4	İlaç tekrar uygulandığında advers etki tekrarlamış mı?	+2	-1	0	0	0	0
5	Etkiye neden olabilecek alternatif sebepler mevcut mu?	-1	+2	0	2	2	2
6	Plasebo verildiğinde etki yeniden ortaya çıkmış mı?	-1	+1	0	0	0	0
7	İlaç herhangi bir vücut sıvısında toksik derişimlerde saptanmış mı?	+1	0	0	1	0	0
8	Doz artırıldığında etki artmış ya da azaltıldığında azalmış mı?	+1	0	0	1	1	1
9	Hasta özgeçmişinde aynı ya da benzer ilaca karşı benzer bir etki hikâyesi var mı?	+1	0	0	0	0	0
10	Advers olay herhangi bir objektif kanıtla kanıtlanabilmiş mi?	+1	0	0	1	1	0
<b>Toplam Puan</b>					<b>9</b>	<b>8</b>	<b>6</b>

\*Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

Valproik asidin neden olduğu pankreatit, insidansı 1:40.000 gibi nadir bir durum olup, esas olarak tedavinin ilk yılında veya doz arttıktan sonra, genç bireylerde, politerapide, kronik ensefalopatide ve diyaliz tedavisi görenlerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir (11). Hastamızın son bir aydır valproik asit ilacını bırakmıştı. Yatışından önce poliklinikte değerlendirilen hastada geçmiş dönemde yarar gördüğü valproik asit tedavisi yeniden başlanmıştı. İlaç tedavisini düzensiz kullanan hastanın yatışının ilk gününde valproik asit kan düzeyi 131,5 ug/mL idi. Hastadaki akut pankreatit gelişiminde, ilacın yeni başlanması, ilaç seviyesinin yüksek olması ve çoklu ilaç kullanımı önemli risk faktörleri olarak düşünülebilir.

Akut pankreatit gelişimi antipsikotik tedavinin yan etkisi olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Klozapin, olanzapin, ketiyapin ve risperidon gibi antipsikotikler pankreatit gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (11). Atipik bir antipsikotik ilaç olan olanzapinin pankreatite neden oluşturdığı mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak olanzapinin adiposit fonksiyonunu doğrudan etkileyerek trigliserit düzeyini artırması, M3 muskarinik reseptör blokajı ile insülin sekresyonunu değiştirerek hiperglisemi oluşturmaya, pankreatik adacık hücrelerinde birincil hasar ve sempatik sinir sistemi disregülasyonunu gibi olası mekanizmalarla pankreatite neden olabileceği öne sürülmüştür (12, 13). Bununla birlikte, altta yatan mekanizma bu faktörlerin bir birleşimi de olabilir. Hastamızda pankreatit gelişiminden sonra bakılan kan trigliserit düzeyinin normal aralıkta olması (124 mg/dL) etiyolojide trigliserit yüksekliği aracılı pankreatit oluşumundan uzaklaştırırsa da bu ihtimali tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

Literatürde risperidon ile ilişkilendirilmiş pankreatit olguları valproik asit ve diğer antipsikotiklere göre daha azdır (5, 14). Antipsikotik ilaçların neden olduğu AP olgularının incelendiği bir çalışmada, 192 pankreatit olgusunun 31'ini (% 16) sadece risperidon kullanan hastaların oluşturduğu bildirilmektedir (5). Ancak bu 31 kişiden 6'sında alkol kullanım öyküsü, 4'ünde yeni tanı veya eski tanıli hiperglisemisi olanlar, 3'ünde ise diyabetik ketoasidoz birlikteliğinin olduğu belirtilmektedir. Hayvan çalışmalarında ise risperidonun 5HT-2A reseptör

antagonizması aracılığıyla nekrotizan pankreatitte enzim seviyelerini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (15). Ayrıca risperidonun pankreasın interstisyel dokularında hücrel infiltrasyonu, pankreatik enzimleri, pankreas ödemi, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve pankreas nekrozunu da azalttığı bildirilmiştir (15, 16). Risperidon ile ilgili bu literatür bilgileri doğrultusunda, hastada gelişen pankreatitte risperidonun koruyucu bir rol oynadığı bile söylenebilir. Ancak buradaki ilaç etkileşimlerinin tam olarak mekanizması bilinmediğinden net bir yorumda bulunmak mümkün değildir.

Sonuç olarak, ciddi bir mortalite ve morbidite nedeni olan AP'ye duygudurum dengeleyici ve antipsikotik ilaçlar neden olabilir. Tedavi başlangıcını takip eden dönem (4-6 hafta) AP gelişme riski açısından çok önemlidir. Bu dönemde ilaç yan etkileri açısından hastalar yakından takip edilmeli ve hastaya olası yan etkiler hakkında bilgi verilmelidir. Çoklu ilaç kullanımı, ek hastalıkların olması, ileri yaş ve yüksek ilaç dozları AP riskini artırır. Bundan dolayı tedavilerde monoterapi ilk tercih olmalıdır. İlaçlar düşük dozlarda başlanmalı ve mümkünse ilaç kan seviyeleri ile takip edilmelidir. Özellikle ileri yaş hastalarda bu konulara daha fazla dikkat edilmelidir. Monoterapiye yanıt alınamayan hastalarda kullanılan çoklu ilaç tedavisinin oluşturduğu olası riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;75:1513-20.
2. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta*. 2005;362:26-48.
3. Rettally CA, Skarda S, Garza MA, Schenker S. The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003;40:117-49.
4. Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP*. 2011;12:581-5.

5. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Malozowski SN. Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1123-30.
6. Gropper D, Jackson CW. Pancreatitis associated with quetiapine use. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:343-5.
7. Di MY, Liu H, Yang ZY, Bonis PA, Tang JL, Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016;165:482-90.
8. Wei AL, Guo Q, Wang MJ, Hu WM, Zhang ZD. Early complications after interventions in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22:2828-36.
9. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: A review. *Ochsner J*. 2015;15:45-51.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
11. Gerstner T, Büsing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol*. 2007;42:39-48.
12. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Olanzapine treatment and metabolic dysfunction: a dose response study in female Sprague Dawley rats. *Behav Brain Res*. 2011;217:337-46.
13. Weston-Green K, Huang XF, Lian J, Deng C. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22:364-73.
14. Kawabe K, Ueno S. A case of acute pancreatitis associated with risperidone treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014;12:67-8.
15. Yamaguchi I, Hamada K, Yoshida M, Isayama H, Kanazashi S, Takeuchi K. Risperidone attenuates local and systemic inflammatory responses to ameliorate diet-induced severe necrotic pancreatitis in mice: it may provide a new therapy for acute pancreatitis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;328:256-62.
16. Hamada K, Yoshida M, Isayama H, Yagi Y, Kanazashi S, Kashihara Y, et al. Possible involvement of endogenous 5-HT in aggravation of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Sci*. 2007;105:240-50.