



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ, ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUK VE PARANOİD BOZUKLUK TANISI
OLAN HASTALARDA KOMBİNE ANTİPSİKOTİK VE TEK ANTİPSİKOTİK
KULLANANLARIN METABOLİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR.ŞEYMA GÜL BÖKE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Faruk UĞUZ

KONYA

2015

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ, ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUK VE PARANOİD BOZUKLUK TANISI
OLAN HASTALARDA KOMBİNE ANTİPSİKOTİK VE TEK ANTİPSİKOTİK
KULLANANLARIN METABOLİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR.ŞEYMA GÜL BÖKE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Faruk UĞUZ

KONYA

2015

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyiminden faydalandığım hoşgörü, sabır ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Faruk Uğuz'a başta olmak üzere, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Nazmiye Kaya'ya, Sayın Prof. Dr. Ali Savaş Çilli'ye, Sayın Prof Dr. Rahim Kucur'a, Sayın Doç. Dr. Mine Şahingöz'e, Sayın Doç. Dr. Adem Aydın'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet Ak'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü başta olmak üzere, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü ve Nöroloji Bölümünden tüm değerli hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire, psikolog ve yardımcı personele teşekkürlerimi sunarım.

Kliniklerinde çalışmalarımı yürütmeme olanak sağlayan Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Eğitim Sorumlusu Sayın Doç. Dr. İbrahim Eren'e ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme, değerli EŞİM ve canım OĞLUM' a teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, tekli veya kombine antipsikotik kullanan ve yeni tanı almış bir grup şizofreni ve diğer psikotik bozukluk gruplarında yer alan hastalarda bazı metabolik parametrelerin araştırılmasıdır.

Konya Eğitim Araştırma Hastanesi ve Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri kliniğine 2010-2013 yılları arasında başvuran hastalardan kriterlere uyan 204 hasta dahil edildi. Hastalar yeni tanı alanlar (S:75), kombine AP ilaç kullananlar (S:66) ve tek AP ilaç kullananlar (S:63) olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların sosyodemografik verileri ve BMI değerleri hesaplanarak kaydedildi. Hastaların hemogram, AST, ALT, HDL, LDL, trigliserid, prolaktin ve AKŞ düzeylerine bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.

Çalışmamızda tedavi alan-almayan grup karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta wbc, neutrofil, AKŞ, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyi tedavi almayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yeni tanı alanlarla kombine antipsikotik alan grup kıyaslandığında, kombine antipsikotik kullananlarda hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, LDL yüksekliği ve hiperglisemi oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yeni tanı alanlarla tek antipsikotik kullananlar kıyaslandığında ise tek antipsikotik kullananlarda hiperkolesterolemi ve hiperglisemi oranları anlamlı derecede yüksek idi. Tek antipsikotik kullanan grupla kombine antipsikotik kullanan grup karşılaştırıldığında, kombine antipsikotik kullananlarda LDL ve trigliserid yüksekliği olanların oranları ile platelet düşüklüğü olanların oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuşken tek antipsikotik kullananlarda hemoglobin düşüklüğü olanların ise oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bulgularımız göstermektedir ki, şizofreni ve diğer psikotik bozukluk gruplarında yer alan hastalar, hastalığın doğası ve tedavide kullanılan antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri nedeniyle metabolik sendrom ve ilişkili bozukluklar açısından risk altında olduğunu ve bu riskin kombine ilaç kullanan hastalarda, tek antipsikotik kullananlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Antipsikotik, metabolik yan etkiler*

SUMMARY

The purpose of this study, single or combined antipsychotic and situated in a group of patients with schizophrenia and other psychotic disorders were newly diagnosed to investigate the metabolic parameters.

204 patients were included the study, who meet the criteria for a psychiatric clinic between the years 2010-2013 Konya Education and Research Hospital and Konya Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital. Patients; with newly diagnosed (S: 75), using API combined drug (S: 66) and using a single API drug (S: 63) were divided into 3 groups. Sociodemographic data and calculating the BMI of the patients were recorded. Hemogram, AST, ALT, HDL, LDL, triglycerides, prolactin and fasting blood glucose levels were measured. Between-group comparisons were performed.

In our study, the treatment group compared no-treatment group; in treatment group WBC, neutrophil, fasting blood glucose, LDL, total cholesterol and triglyceride levels were significantly higher than the no-treatment group. Antipsychotic combination group compared with newly diagnosed group, combined with antipsychotic use, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, LDL and hyperglycemia rates were significantly higher. Compared to using a single antipsychotic group with newly diagnosed group hyperglycemia, hypercholesterolemia, and the rate was significantly higher in antipsychotic use only. Compared to the group using the group combined antipsychotic single antipsychotic, in using combined antipsychotic LDL and the proportion of the low platelets with rates of which triglyceride elevation significantly higher found that while the low hemoglobin using a single anipsikotik rate was significantly higher.

Our findings indicate that schizophrenia and other psychotic disorders groups located patients, metabolic syndrome due to the nature of disease and treatment of metabolic side effects of antipsychotic drugs used, and at risk of related disorders. This risk in patients using combined AP, indicates that highly loaded than the patients using a single AP.

Key words: *Antipsychotic, metabolic side effects*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar İNDEKSİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMA.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Antipsikotiklerin Tarihçesi.....	2
2.2. Antipsikotiklerin Etki Mekanizmaları.....	3
2.2.1. Klasik (Tipik) Antipsikotik İlaçlar.....	3
2.2.2. Atipik Antipsikotik İlaçlar.....	4
2.3. Antipsikotik İlaçların Kullanım Alanları.....	8
2.4. Antipsikotik İlaçların Yan Etkileri.....	9
2.4.1. Nörolojik Yan Etkiler.....	9
2.4.1.1. Akut Ekstraprimidal Sendromlar (EPS).....	9
2.4.1.2. Kronik Ekstrapiramidal Sendromlar.....	9
2.4.2. Nöroleptik Malign Sendrom.....	10
2.4.3. Antikolinerjik Yan Etkiler.....	10
2.4.4. Kalp ve Solunum Sistemi Üzerine Yan Etkileri.....	11
2.4.5. Hematolojik Yan Etkiler.....	11
2.4.6. Hepatik Yan Etkileri.....	11
2.4.7. Diğer Yan Etkiler.....	12
2.4.7.1. Oküler Yan Etkiler.....	12
2.4.7.2. Konvulsiyonlar.....	12
2.4.7.3. Bilişsel Bozukluklar.....	12

2.4.7.4.Sedasyon.....	12
2.4.8.Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri.....	12
2.4.8.1.Kilo Alımı.....	12
2.4.8.1.1. Kilo Alımının Patogenezi.....	13
2.4.8.1.2.Kilo Alımı İle İlişkili Klinik Ve Demografik Etkenler.....	16
2.4.8.1.3.Tedavi.....	17
2.4.8.2.Glukoz Toleransında Bozulma ve Diabetes Mellitus.....	17
2.4.8.3.Hiperlipidemi.....	20
2.4.8.4.Hiperprolaktinemi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri.....	26
3.2. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri.....	26
3.3. Veri Toplama Araçları.....	26
3.3.1 Hasta Bilgi Formu.....	27
3.3.2 SCID-I.....	27
3.4. Uygulama.....	27
3.5 İstatistiksel Değerlendirmesi.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	64

TABLÖLAR

Tablo 1: Örneklemin sosyo-demografik özellikleri

Tablo 2: Örneklemin metabolik değerlerinin kategorik özellikleri

Tablo 3: Örneklemin metabolik parametrelerinin sayısal değerleri

Tablo 4: Tedavi almayan ve tedavi alan grubun sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 5: Tedavi alan ve tedavi almayan grubun metabolik özelliklerinin kategorik olarak karşılaştırılması

Tablo 6: Tedavi almayan ve tedavi alanların metabolik özelliklerinin sayısal olarak karşılaştırılması

Tablo 7: Yeni tanı, kombine ve tekli antipsikotik alan hastaların sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Yeni tanı, kombine ve tekli antipsikotik alan hastaların metabolik değerlerinin kategorik özellikleri ve karşılaştırılması

Tablo 9: Yeni tanı, kombine ve tekli antipsikotik kullananlarda çeşitli serum metabolik değerlerinin sayısal olarak karşılaştırılması

Tablo 10: Kruskal Wallis Test ile anlamlı çıkan parametrelerin ikili grup karşılaştırmalarının istatistiksel (P) değerleri

Tablo 11: Kombine ve tekli antipsikotik kullananların sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Kombine ve tekli antipsikotik kullananların metabolik özelliklerinin kategorik olarak karşılaştırılması

Tablo 13: Çalışma grubunda kullanılan ilaçların karşılaştırılması

SİMGELER ve KISALTMALAR

AP: Antipsikotik

BMI: Body Mass Index

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

HDL: High-density lipoprotein

LDL: Low-density lipoprotein

AKŞ: Açlık kan şekeri

PRL: Prolaktin

PLT: Platelet

HGB: Hemoglobin

LSD: Lizerjik asit dietilamid

5HT: Serotonin

DA: Dopamin

GİS: Gastrointestinal Sistem

H: Histaminerjik

M: Muskarinik

GABA: Gamma-aminobütirik asit

WBC: White Blood Cell

CATIE: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

TNF: Tumor Necrosis Factor

IL: Interleukin

DM: Diabetes Mellitus

TRH: Thyrotropin-releasing hormone

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4

SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

WHO: World Health Organization

GGT: Gama Glutamil Transpeptidaz



GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreninin temel tedavisi olan antipsikotik ilaçların bu endikasyoda kullanımları, 1950’lerde klorpromazinin keşfi ile başlamıştır. Antipsikotik tedavinin rasyoneli dopamin hipotezine dayanmaktadır. Buna göre amaç şizofreni hastalarında aşırı salındığı düşünülen dopaminin etkisini düşürmek veya aşırı duyarlı olduğu varsayılan dopamin reseptörlerinin etkinliğini azaltmaktır.

Tedavide kullanılan antipsikotiklerde ilk ve ikinci olmak üzere iki jenerasyon vardır. İlk jenerasyon ilaçların bir çoğu (tipik antipsikotikler) sıklıkla extrapiramidal yan etkilere yol açarken, ikinci jenerasyondakiler (atipik antipsikotikler) benzer terapötik etkiye karşın, daha az ekstrapiramidal yan etkiler ve daha çok metabolik yan etkilerle ilişkili bulunmaktadır.

Psikiyatrinin genelinde olduğu gibi, şizofreni tedavisinde de çeşitli ilaçların bir arada kullanıldığı dönemler vardır. Hastalığın kronik gidişatı, istenen yanıtı elde etmedeki yetersizlikler ve yan etkiler gibi başlıca nedenlerle şizofreni hastalığı çoklu sayıda ilaç kullanımına zemin hazırlamaktadır. Özellikle psikotrop ilaçların bulunduğu ilk yıllarda, bu ilaçlarla, kombinasyon tedavilerinin yaygın olarak yapıldığı bilinmektedir

Şizofreni hastalarının psikofarmakolojik tedavilerin metabolik yan etkileri ile ilgili birçok araştırma olmasına rağmen, bunlar çoğunlukla tekli ilaç kullanımını içeren çalışmalardır. Teorik olarak çoklu ilaç kullanımında yan etki olasılığında artış olabileceği düşüncesini sınavan çalışmalar yetersizdir. Bu çalışma da Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi psikiyatri kliniğine başvuran şizofreni ve ilişkili bozukluk hastalarında kombine antipsikotik ve tek antipsikotik ilaç kullananlar ile ilaç tedavisi almayan hastaların karaciğer enzimleri, hemogram, LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, açlık kan şekeri, prolaktin gibi metabolik parametrelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

1. ANTİPSİKOTİKLERİN TARİHÇESİ

Modern psikofarmakolojinin başlangıç tarihi 1952 olarak kabul edilir. 1950’de Paris’li kimyagerler klorpromazini incelemeye başlamışlar ve bu maddenin diğer fenotiyazinlerden daha geniş etkisi olduğunu fark etmişlerdir. 1952 yılında Delay ve Deniker ilk olarak düzenli biçimde klorpromazin kullanarak, ilacın akıl hastaları üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Böylece, 1950 yılında klorpromazinin sentezi ve 1952’de tedavi alanına girmesi ile biyolojik psikiyatrinin altın çağı başlamıştır.(1)

Steck adlı İsviçreli araştırmacının yüksek dozlarda uygulanan klorpromazinin parkinsonizme benzer tipte nörolojik belirtilere yol açtığını ileri sürmesi üzerine, 1955’te Delay, bu ilacın etkilerini ifade etmek üzere “nöroleptik” sözcüğünü ortaya atmıştır. “Leptik” eki, Yunanca “leptomini”den (yakalamak ya da tutmak) türetilerek, şizofrenik belirtileri “tutma” ya da denetim altın almak anlamında kullanılmıştır. Bu ilaçların bulunduğu grubu ifade etmek üzere Avrupa’da “nöroleptik” sözcüğü tercih edilirken; Anglosakson ülkelerde “antipsikotik” deyimini kullanılmaktadır. Bu ilaçların farmakolojik özellikleri öncelikli olarak düşünüldüğünde, “nöroleptik” sözcüğünün; klinik endikasyonlar öncelikli düşünüldüğünde ise, “antipsikotik” sözcüğünün daha çok kullanıldığı bildirilmektedir(2).

1958 yılında Butirofenon grubu antipsikotik olan haloperidol Paul Janssen tarafından bulunmuştur. Dopaminerjik sistem üzerine etkinlik 1963’te Carlsson ve Lindquist tarafından gösterilmiştir. Bu araştırmacılar nöroleptiklerle gördükleri dopamin turnover artışını, post sinaptik dopamin reseptörlerinin blokajına bağlamışlardır. Bu tarihten itibaren birçok dopamin reseptörü alt tipi belirlenmiş ve araştırılmıştır. 1970’li yıllarda “radyoligand bağlama” yöntemlerinin geliştirilmesi, bu ilaçlarla ilk değişik nörotransmitter-reseptör tiplerinin etkileşimlerine ışık tutmuş ve çok sayıda reseptör ve alt tiplerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Böylece bu reseptörler ile farmakolojik etkileri arasındaki ilişki saptanabilmiş ve birçok ilacın etki mekanizması gün ışığına çıkarılabilmektedir(3)

Beyinde serotoninin varlığı, 1953 yılında kanıtlanmıştır. Hoffman’ın kazara LSD içmesi ve bizar davranışlar göstermesi, bir süre sonra da LSD’nin periferik dokularda güçlü bir serotonin antagonisti olduğunu ortaya çıkması, serotoninin şizofrenide rolü olduğunu düşündürmüştür. 5HT2 ve D2 antagonisti ilaçların klasik ilaçlar kadar etkin olması, buna

karşın extrapiramidal yan etkilerinin daha az oluşu bu konuya dikkatleri çekmiştir. Böylece “atipik nöroleptik” kavramı, dopaminerjik reseptör antagonisti olmasına rağmen, ekstrapiramidal semptomlara ve tardiv diskineziye daha az yol açan, beraberinde serum prolaktin düzeyini de yükseltmeyen nöroleptikler için kullanılır hale gelmiştir. Nöroleptiklerde atipiklik kavramı, sülpirid ile başlamış ve klozapin ile gelişmiştir. Klozapin 1958’de keşfedilmesine rağmen, kullanılmaya başlamasının ardından agranülositoz olguları yayınlanınca Amerika Birleşik Devletleri dahil bazı ülkelerden çekilmiştir. Ancak ileriki yıllarda tedaviye yanıtız şizofrenide belirgin derecede etkili olduğu saptanması sonucu kullanımı yeniden serbest bırakılmış, FDA (Food and Drug Administration) tarafından da 1990’da onay almıştır. Klozapin ve diğer antipsikotiklerin tedavi alanına girmesi ile bir yandan terapotik etkinlik artmış, diğer yandan şizofreni biyokimyasına ilişkin araştırmalarda da yeni boyutlar kazanılmıştır(3).

2.ANTİPSİKOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

2.1.Klasik (tipik) antipsikotik ilaçlar

Klasik antipsikotik ilaçlar şizofrenide özellikle pozitif belirtilerin sağaltımında etkin olan dopamin reseptör antagonistleridir(4). Etki düzenekleri birbirine benzeyen klasik antipsikotikler, sağaltımın başında D2 reseptörlerini bloke ederek dopaminerjik aktiviteyi azaltırlarken; bir süre sonra ventral tegmental bölge ve nigrostriatumdaki dopamin nöronlarının ateşlenmesi bloke olmakta, diğer bir deyişle depolarizasyon inaktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Ventral tegmental bölgedeki nöronların inaktivasyonu antipsikotik etkiyi oluşturur, striatumdaki etkinin ise ekstrapiramidal sendrom (EPS) ve geç diskinezi gibi yan etkilerden sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Ancak tek başına dopamin kuramı klasik antipsikotiklerin etki mekanizmasını açıklamakta yetersiz olabilir. Bu bileşiklerin serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik, muskarinik, GABAerjik, glutamaterjik reseptörler gibi diğer nörotransmitter reseptörlerine de değişik derecelerde affiniteleri vardır (5).

Büyük ölçüde hepatik mikrozomal enzimler aracılığıyla oksidatif yolla metabolize edilirler. Genel olarak ileri derecede lipofiliktirler ve MSS’ne geçmeleri bu özellikleri ile bağlantılıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar. Çoğunun plazma yarılanma ömrü 10-30 saat civarındadır. Yağ, akciğer, beyin gibi dokularda fazla miktarlarda depolanırlar. Hastanın yaşı metabolizma ve atılım hızlarının önemli bir belirleyicisidir. Kas içi

verilen antipsikotiklerin etkileri, ağız yoluyla uygulama sonrası ortaya çıkan mide bağırsak kanalı ve karaciğerden ilk-geçiş metabolizmasından etkilenmedikleri için daha çabuk başlar. Antiasitler, kafein, gıdalar, sigara kullanımı oral yolla alınan antipsikotiklerin GIS'den emilimini etkilemektedir. (6,7).

Tipik antipsikotikler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler.

a) Düşük Potanslılar: Klorpromazin, tiyoridazin, mezoridazin gibi ilaçlar daha çok antikolinergik yan etki, sedasyon ve hipotansiyon yaparlar, epilepsi eşiğini düşürürler, ekstrapiramidal yan etkileri daha azdır.

b) Yüksek Potanslılar: Haloperidol, ziklopentiksol, flufenazin, trifluoperazin, pimozid gibi ilaçlar daha az antikolinergik yan etki, daha az sedasyon ve hipotansiyon yaparlar. Ekstrapiramidal yan etkileri daha çoktur.(8)

2.2.Atipik antipsikotik ilaçlar

Klasik antipsikotik ilaçlarla sağaltılan hastaların bir bölümünde belirtiler tamamen ortadan kalkmamakta ya da psikotik tabloda belirgin bir düzelme sağlanmamaktadır. Bu ilaçlar öncelikle pozitif psikotik belirtileri baskılamakta ancak, negatif belirtileri iyileştirmede yetersiz kalabilmektedirler. Hastaların yaşam kalitelerini ya da sağaltıma uyumlarını olumsuz etkileyen EPS'a yol açmaları ve ilaç kullanımına karşı mesleki ve sosyal işlevsellikteki bozulmanın sürmesi de kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bu nedenlerden dolayı yeni ilaçlar geliştirilirken artmış antipsikotik etkinlik, düşük EPS sıklığı, geç diskinezi riskinin düşük olması, negatif belirtilere yönelik etki, işlevsellik ve yaşam kalitesinde artma hedeflenmektedir (9,10,11,12,13,14). Çalışmalar atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotikler ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha düşük olduğunu ve hastalarda yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. (15)

Atipik antipsikotik ilaçların bazı özellikleri şunlardır:

- ✓ Nigrostriatal nöronlardan çok mezolimbik nöronlarda etkilidirler (16).
- ✓ 5-HT₂ reseptörlerine affiniteleri D₂ reseptörlerine olandan daha fazladır (11,16).

- ✓ Prolaktin düzeylerinde uzun süreli artış yapmazlar, hayvanlarda düşük oranlarda katalepsi oluştururken insanlarda EPS oluşturma potansiyelleri de düşüktür (11,16).

Atipik antipsikotik kavramına farklı açıdan yaklaşanlar da vardır. Bu görüşe göre, D4 reseptörleri için yüksek düzeyde seçicilik, D2 reseptörleri yanında D1 reseptörleri için de yüksek düzeyde seçicilik, 5-HT₂ reseptörlerine affinite ve antagonistik etki, etki yeri özgülüğü (mezolimbik bölge ya da nukleus akumbens), presinaptik agonist ya da antagonist şeklinde seçici etki, parsiyel agonist olarak postsinaptik etki bu özellikler arasında sayılabilir (17).

Atipik antipsikotikler kendi içlerinde 3 grupta incelenebilir.

a. Benzamidler

Amisülpirid: İnsan D₃ ve D₄ reseptörlerine yüksek affinite gösterir. Dopaminerjik D₂ reseptörlerine göre D₃ reseptörlerine iki kat seçicilikle bağlanır; D₁, D₄, D₅ reseptör alt tiplerine affinite göstermez. Adrenerjik, histaminerjik ve serotonerjik reseptör afinitesi çok düşüktür. Atılımı büyük oranda böbreklerden olan amisulpiridin oral alımdan sonra %22-25'i değişikliğe uğramadan idrar ile atılır. Amisülpiridin dopamin reseptörleri üzerinde ikili bir etki gösterdiği kabul edilmekte ve düşük dozlarında (50-300 mg) presinaptik D₂/D₃ reseptör blokajıyla dopaminerjik iletimi arttırarak negatif belirtilere etki ettiği, daha yüksek dozlarda ise postsinaptik reseptörleri inhibe ederek pozitif belirtileri azalttığı düşünülmektedir. Striatal bölgelere göre limbik seçiciliği olduğu için, tipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkisi oluşturma olasılığı daha düşüktür. Prolaktin düzeylerini arttırması nedeniyle cinsel işlev ile ilgili yan etkileri sıktır.(18)

b. Kısmi Dopamin Agonistleri

Aripiprazol: Serotonerjik 5HT_{1A} ve dopaminerjik D₂ reseptörleri üzerinde güçlü kısmi agonistik aktivite gösterir. Hem presinaptik, hem de postsinaptik D₂ reseptörleri üzerinde kısmi agonistik etkisi olan aripiprazolun, 5HT_{2A} reseptörleri üzerinde güçlü antagonistik aktivitesi vardır. Dopaminerjik D₃ reseptörlerine yüksek affinite, D₄, 5HT_{2C}, 5HT₇, alfa 1, H₁ reseptörlerine ise orta düzeyde affinite gösterir. Aripiprazol ile yürütülmüş

Çalışmalarda genelde iyi tolere edildiği, en sık ortaya çıkan yan etkilerin baş ağrısı, uykusuzluk, ajitasyon ve anksiyete olduğu görülmüştür.(18)

c. Serotonin-Dopamin Antagonistleri

Risperidon: Serotonerjik 5HT_{2A} reseptörlerinin yüksek, D₂, H₁, alfa₁ ve alfa₂ reseptörlerinin ise orta derecede afiniteli bir antagonistidir. Muskarinerjik reseptörlere afinite göstermez. Serotonerjik 5HT_{2A} reseptörlere olan afinitesi, D₂ reseptörleri ile karşılaştırıldığında 10-20 kat daha fazladır. Dopaminerjik D₂ reseptörlere, D₃ ve D₄ reseptörlerinden daha yüksek afinite gösterir. Doz ile ilişkili olarak, sedasyon, halsizlik, akomodasyon bozuklukları, cinsel istekte azalma ve erektil işlev bozukluğu (hiperprolaktinemi ile ilişkili olabilen) gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Diğer serotonin-dopamin antagonisti antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında, özellikle 6 mg/gün gibi yüksek dozlarda olmak üzere, risperidon daha sık EPS'a yol açmaktadır.(18)

Olanzapin: Serotonerjik, muskarinerjik, histaminerjik, dopaminerjik ve alfa adrenerjik reseptör antagonistidir. Çeşitli serotonerjik, muskarinerjik ve H₁ reseptörlere dopaminerjik reseptörlerden yüksek derecede bağlanır. Özellikle 5HT_{2A}, 5HT_{2C} ve 5HT₆ reseptörlere oldukça yüksek afinite gösterir; 5HT₃ reseptörünü de etkileyebilmektedir. Dopaminerjik D₂, D₃ ve D₄ reseptörlere afinitesi benzerdir ve D₁ ve alfa adrenerjik reseptöründen daha yüksektir. Olanzapin ile ilişkili sık görülen yan etkiler arasında; sedasyon, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, karaciğer işlevlerinde bozulma, EPS, kilo alımı ve metabolik yan etkiler sayılabilir.(18)

Ketiypin: Serotonerjik 5HT_{2A}, alfa₁ adrenerjik ve H₁ histaminerjik reseptörlere yüksek afinite gösterir ve yine yüksek 5HT_{2A}/D₂ reseptör afinite oranı taşımaktadır. 5HT_{2A} dışında kalan serotonin reseptör alt tiplerine ise düşük düzeyde bağlanır Adrenerjik alfa₂, D₁, D₃, D₄ reseptörlere ve muskarinerjik reseptörlere afinitesi ise oldukça azdır. Ketiypin tedavisi ile birlikte ortaya çıkabilecek yan etkiler arasında; sedasyon, baş ağrısı, kilo artışı, ağız kuruluğu ve ortostatik hipotansiyon ile de ilişkili olabilen baş dönmesi sayılabilir.(18)

Paliperidon: Risperidonun 9-hidroksi metabolitidir. Paliperidon D₂, 5HT_{2A}, H₁, alfa₁ ve alfa₂ adrenerjik reseptörlerinin antagonistidir. Paliperidon ile ortaya çıkan yan etkiler arasında plaseboya oranla belirgin olarak daha sık akatizi ve diğer EPS yan etkileri sayılabilir.

Paliperidon tedavisi sırasında prolaktin düzeyinde artış ortaya çıkabilir. Paliperidonun plaseboya göre daha fazla ortaya çıkan yan etkilerinin hareket bozuklukları, kilo alımı ve taşikardi olduğu ve bunların risperidonun yan etkilerine benzediği belirtilmiştir.(18)

Ziprasidon: Dopaminerjik D2 reseptörleri üzerinde güçlü antagonistik aktiviteye sahip olan ziprasidon, 5HT_{2A} reseptörlerine karşı ters agonistik etkiye sahiptir. Serotonerjik 5HT_{1D}, 5HT₇ ve 5HT_{2C} reseptörleri üzerinde antagonistik etkiye sahip olan ziprasidon, atipik antipsikotikler arasında 5HT_{1A} reseptörüne agonistik etki gösteren tek antipsikotiktir. Ziprasidon kullanıma girmeden önce yapılan çalışmalarda en çok gözlenen dört yan etki sırası ile sedasyon (%14), EPS yan etkileri (%14), bulantı (%10) ve kabızlık (%9) olmuştur. Bunlar dışında QTc aralığını 20,3 msn uzatması dikkati çeken bir durumdur.(19) Bu etki atipik antipsikotikler içinde en fazla sertindol'de bulunmuş, daha az sıklıkta ziprasidon'da bulunmuştur. Diğer atipik antipsikotikler risperidon, ketiapin, klozapin ve olanzapinin QT intervali üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Hastalarda QT intervalinde uzamaya yol açan risk faktörleri ise özellikle hipokalemi, hipomagnezemi, bradikardi, konjenital uzun QT sendromu ve altta yatan herhangi bir kardiyak patoloji olarak belirlenmiştir.(20) Ziprasidon, kısa süreli klinik çalışmalarda ağırlık artışında düşük insidans göstermiştir. Başka bir çalışmada vücut ağırlığındaki değişiklikler, başka bir antipsikotikten ziprasidona geçişi takiben değerlendirilmiştir. Olanzapin ve risperidondan ziprasidona geçiş yapan hastalarda kolesterol ve trigliserit düzeylerinde belirgin bir düzelme görülmüştür. Olanzapinden ziprasidona geçiş yapan hastalarda ağırlıkta ve BMI'nde belirgin bir düşüş gözlenmiştir. (21)

Sertindol: Serotonerjik 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₆, 5HT₇, D₂ ve alfa₁ reseptörlerine yüksek afinite gösterir. In vivo çalışmalarda, 5HT₂ reseptörleri üzerindeki uzun etkili ve güçlü antagonistik etkisi ön plana çıkmaktadır. Kullanıma girdikten sonra ciddi QTc aralığı uzaması ve buna bağlı ortaya çıktığı düşünülen aritmiler ve ani kardiyak ölüm nedeniyle kullanımdan kaldırılmış; yapılan birçok araştırma sonucu çeşitli ülkelerde tekrar kullanılmaya başlamıştır. (22)

Klozapin: Yüksek 5HT_{2A}/D₂ reseptör afinitesi gösteren klozapinin, D₁, D₃, D₄ ve D₅ reseptörlerine de afinitesi vardır. Dopaminerjik D₄ reseptörlerine afinitesi özellikle yüksektir. Serotonerjik reseptörlerden 5HT_{2A} ve 5HT₆ ya da yüksek afinite gösterir. Ek olarak 5HT_{2C}, 5HT₇, 5HT₃ ve 5HT_{1A} (kısmi agonist) serotonerjik reseptör alt tiplerine de

afinitesi bulunur. Özellikle alfa1, M1 ve H1 reseptörlerini yüksek düzeyde etkilemekte ve alfa2, M5, M4 (agonist), M3, M2 ve H3 reseptörlerine de bağlanmaktadır. Klozapin aynı zamanda intihar riskini (23), düşmanca tutum ve saldırgan davranışları (24) azaltmakta diğer antipsikotik ilaçlardan daha etkili bulunmuştur. Klozapin atipik antipsikotik ilaçların ilkidir ve genel olarak antipsikotik ilaçlar arasında en etkin olanı olarak kabul edilmektedir. Konvansiyonel antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen hastalarla yapılan çalışmalarda klozapin tedavisinin etkin olduğu ve bu şizofreni hastalarının %30-61 oranında klozapin tedavisine yanıt verdikleri saptanmıştır (25-33).

2.3. Antipsikotik İlaçların Kullanım Alanları (34)

- *Şizofreni ve Şizoaffektif Bozukluğun Akut Psikotik Atağında ve Sürdürüm Sağaltımında:* Psikoz grubunda yer alan bu iki hastalık alevlenmelerle seyreder ve bu alevlenme dönemlerinde antipsikotik sağaltımı şarttır. Yeni nesil antipsikotiklerin kullanıma girmesi ile artık bu tabloların sağaltımında ve sürdürümünde ilk sırada yer almaktadır.
- *Mani:* Antipsikotiklerin etkileri duygudurum düzenleyici ajanlardan daha kısa sürede ortaya çıkar bu nedenle manik atak sağaltımında hızlı etki için ilk tercihtir.
- *Psikotik Semptomları Olan Depresyon:* Bu grup hastalar sağaltıma antipsikotik eklenmesiyle daha yüksek oranda düzelme gösterirler. Psikotik belirtiler kaybolduktan sonra antipsikotik kesilmesi önerilmektedir.
- *Hezeyanlı Bozukluk (paranoya)*
- *Ciddi Ajitasyon ve Şiddet Davranışı*
- *Tourette Sendromu (haloperidol ve pimoziid)*
- *Borderline Kişilik Bozukluğu:* Bu grup hastalarda zaman zaman ortaya çıkan kısa psikotik tablolar için kullanılır.
- *Demans ve Delirium:* Düşük doz yüksek potanslı antipsikotik kullanımı deliryumda görülen psikotik ve ajitasyon belirtileri için faydalıdır. Demansa bağlı ortaya çıkabilecek psikotik ve ajitasyon belirtilerinin sağaltımında da düşük doz yüksek potanslı eski nesil antipsikotiklerin yeri vardır.
- *Madde ile Oluşmuş Psikotik Bozukluk*
- *Çocukluk çağı Şizofrenisi*

- *Başka Psikiyatrik ve Nonpsikiyatrik Endikasyonlar:* Huntington hastalığı, impuls kontrol bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluk, ballismus ve hemiballismus gibi nadir nörolojik hastalıklar, bulantı, kusma, inatçı hıçkırıklar ve kaşıntıdır.

2.4.Antipsikotik İlaçların Yan Etkileri

2.4.1.Nörolojik Yan Etkiler

2.4.1.1.Akut ekstraprimidal sendromlar (EPS)(35)

Akut Distoni: Genellikle tedavinin ilk 24-48 saatinde ortaya çıkan ağrılı ve şiddetli kasılmalardır. Potent antipsikotiklerle daha çok görülür. Öncelikle boyun, çene ve dil kaslarını etkiler, daha az oranda göz ve gövde kaslarını tutar. Gençlerde, ilk kez antipsikotik tedavi alanlarda, ilaç dozu yüksek başlanıp hızla artırıldığında ve negatif belirtileri ön planda olan hastalarda daha fazla görülür. Antikolinerjik sağaltımla kısa sürede düzelir.

Parkinsonizm: Temel belirtileri bradikinezi, rijidite ve tremordur. Genellikle sağaltımın ilk haftası içinde ortaya çıkar ve zaman içinde tolerans gelişir. Yaşlı hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha fazladır. Doza bağlı ortaya çıktığı için sağaltımında öncelikle antipsikotik doz azaltımı düşünülmelidir, gerekliyse yeni nesil antipsikotiğe geçiş ya da antikolinerjik ilaç eklenmesi de diğer sağaltım seçenekleridir.

Akatizi: Hasta yerinde duramaz sürekli bacaklarını hareket ettirme ihtiyacı duyar. Bu motor belirtilerin yanı sıra içsel bir huzursuzluk ve sıkıntı hisside mevcuttur. İlaça ilk kez başlananlarda, ilaç başlangıç dozunun yüksek olduğu durumlarda ve hızlı titrasyonda daha sık görülür. Sağaltımda antipsikotik dozunun azaltılması ilk adımdır ve bunun yanında antikolinerjik, beta blokör veya benzodiazepin eklenmesi de yararlı olur.

2.4.1.2.Kronik (Geç Ortaya Çıkan) Ekstrapiramidal Sendromlar(35)

Tardiv Diskinezi: Uzun süreli (en az 3-6 ay) antipsikotik kullanımı sonrası ortaya çıkan geri dönüşümsüz bir yan etkidir. Koreiform karakterde yineleyici istem dışı hiperkinetik hareketlerle karakterizedir. Netleşmiş etkili ve güvenli bir sağaltımı yoktur. Yeni nesil

antipsikotiklere geçmek bir adım olabilir. Dopamin agonistleri, E vitamini, GABA agonistleri, benzodiazepinler, antikolinergikler tedavide denenebilir.

Geç Distoni: Tardiv diskinezinin atipik bir formudur. Tortikolis, retrokolis, bleforospazm ve ekstremitelerde torsiyon ortaya çıkar. Bu durum yıllarca sürebilir.

Geç Akatizi: Bu da tardiv diskinezinin başka bir atipik formudur. Belirtiler açısından akut akatiziye benzer ancak ondan farklı olarak antipsikotik ilaç kesiminden sonra aylarca hatta yıllarca sürebilir.

2.4.2.Nöroleptik Malign Sendrom

Nadir görülebilen ve ölümcül olabilen bir yan etkidir ve %0,02 ila 3.2 sıklıkta görülür. Mortalite oranı ise %15'tir. Genellikle sağaltımın ilk günlerinde ve doz artırım dönemlerinde ortaya çıkar. Temel belirtileri ateş, rijidite, otonomik bozukluklar ve bilinç değişikliğidir. Tabloya özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak hastaların çoğunda kreatin kinaz yüksekliği vardır.

Sağaltımda öncelikle antipsikotik ilaç kesilmeli ve yoğun bakım koşullarında destekleyici tedavi düzenlenmelidir. Bromokriptin ve amantadin gibi dopamin agonistleri ve kas gevşetici olarak dantrolen tedavide kullanılabilir.

2.4.3.Antikolinergik Yan Etkiler

Muskarinik reseptörlerin blokajına bağlı olarak ortaya çıkar. Düşük potanslı antipsikotiklerle daha şiddetlidir ve en fazla tiyoridazin ile görülür. Belirtiler arasında;

- deride kuruluk ve ısı artışı,
- ağız kuruluğu,
- kabızlık,
- idrar retansiyonu,
- pupiller dilatasyon,
- ventriküler taşikardi,
- bilinç ve bellek bozuklukları sayılabilir.(35)

2.4.4.Kalp ve Solunum Sistemi Üzerine Yan Etkileri

Postural hipotansiyon: Alifatik ve piperidinli fenotiyazinler kullanıldığında daha sıklıkta görülür, parenteral uygulama riski artırır, özellikle damar içi uygulamalar ölümcül olabilir. Atipiklerden ketiyapinle diğerlerine göre daha sık görülmektedir.

Kalp ritmi ve iletimi: T dalgasında düzleşme, ST çökmesi, QTc uzaması, PR uzaması üzerinde olumsuz etkileri görülebilir. Bu etkilere bağlı ani ölümler ortaya çıkabilir. Fenotiyazin grubunda daha sık gözlenen bir yan etkidir.

2.4.5.Hematolojik Yan Etkiler

Düşük potanslı antipsikotiklerin kemik iliği üzerine baskılayıcı etkileri olabilir. Lökopeni, agranülositoz ve anemi görülebilir. Bilindiği gibi agranülositoz klozapin tedavisi sırasında büyük tehdit oluşturur ve periyodik WBC kan izlemi gerektiren bir durumdur. Klozapin tedavisi sırasında agranülositoz görülme sıklığı %0.5-%2 aralığındadır. (36) Klozapin, bu yönden daha güvenli olarak kabul edilen diğer antipsikotiklere dirençli durumlarda tercih edilmektedir. Bununla birlikte literatürde bildirilen olanzapin, (37,38,39) ketiyapin, (40,41,42) risperidon, (43,44) paliperidon (45) ve ziprasidon (46) ile ilişkili bildirilen lökopeni ve nötropeni vakaları da bulunmaktadır.

2.4.6.Hepatik yan etkileri:

Antipsikotik kullanan psikiyatrik hastalarda karaciğer enzim yükseklikleri görülmesi oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Çoğu durumda bu yükselmeler geçicidir ve tedaviyi etkilemeyecek düzeydedir. İlk bildirilenler, klorpromazin tedavisine başlandıktan sonra ortaya çıkan karaciğer enzim yükselmeleri ve kolestatik hepatit vakalarıdır. Bu durum sadece tipik antipsikotiklerle değil atipik antipsikotiklerle de görülebilir. (47) Yapılan çalışmalarda atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastaların ortalama %50'sinde asemptomatik yükselme tesbit edilmiştir. Ciddi hepatotoksisite çok seyrek bildirilmiştir. (48) Literatürde olanzapin ile ciddi hepatotoksisite vakaları ve tedavi sonlandıracak düzeyde enzim yüksekliği olan vakaların yanında klozapin, olanzapin ve risperidon ile bildirilmiş kolestatik hepatit vakaları bulunmaktadır.(49,50,51,52)

2.4.7.Diğer Yan Etkiler

a)Oküler Yan Etkiler: Kornea ve lenste granülasyon ve retinitis pigmentoza fenotiyazinlerin kullanımında özellikle tiyoridazinle ortaya çıkar.

b)Konvulsiyonlar: Antipsikotiklerin tümü epilepsi eşiğini düşürebilir, ancak özellikle düşük potanslı fenotiyazinlerin kullanımında bu sorunla karşılaşılabilir. Atipikler içinde de özellikle klozapin kullanımında dozla bağımlı olarak nispeten sık görülmektedir. İlaç başlanması, hızlı titrasyon veya kesilme dönemlerinde nöbet ortaya çıkabilir.

c)Bilişsel Bozukluklar: Dikkat ve reaksiyon süresi üzerine olumsuz etkileri vardır. Antikolinerjik etkisi olanlar bellek üzerinede olumsuz etki gösterebilir.

d)Sedasyon

2.4.8.Antipsikotiklerin metabolik yan etkileri

2.4.8.1.Kilo Alımı

Psikotrop ilaçlara bağlı kilo alımı klinik uygulamada karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. Bu grup ilaçlar arasında da antipsikotikler başı çekmektedir. Özellikle yeni antipsikotik ilaçların kullanıma girmesi ile de konunun önemi artmıştır. Kilo alımına bağlı hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalıkları gibi durumlar önemli sağlık sorunlarıdır. Bunlara ek olarak, şişmanlıkla birlikte sık olarak izlenen benlik saygısı düşüklüğü, psikososyal işlevsellikte bozulma ve aktivite azlığı da önemli bir sorundur. Psikotrop ilaçlara bağlı kilo alımı başta yeni kuşak olanları olmak üzere antipsikotik ilaçların, kullanıma girmesi ile tanınmaya başlanmış ve bu konunun önemi yeni bilgiler eklendikçe artmıştır. Geçmişte konu yeterince önemsenmezken ciddi araştırmalar yapılır olmuştur. Yeni antipsikotik ilaçlar ekstrapiramidal belirtilere daha az neden olmakta, hiperprolaktinemi daha az yapmakta ancak belirgin olarak kilo alımına daha fazla neden olmaktadır. Yan etkileri değerlendirirken tanımlama farklılıkları araştırma sonuçlarına karşılaştırmamızı zorlaştırmaktadır. Örneğin "obezite" tanımı konusunda literatürde görüş birliği bulunmamaktadır. Tanımlamaların bir bölümü kilo alımının yüzdesi ile yapılmaktadır. Bu

yaklaşımı göre 3 farklı tanımlama vardır. Buna göre; kilonun %5, %7, %10 kadar fazlası kadar alınmışsa obezite olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir tanımlama ise vücut kitle indeksine (BMI) göre yapılan tanımlamadır. Buna göre BMI normalin %30'u kadar üzerinde ise o kişi obez grubuna sokulmaktadır.(53)

Antipsikotiklerin kilo üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar klozapinin kilo artışı ile ilişkisinin belirgin olduğunu göstermektedir. (54) Örneğin Lamberti ve arkadaşlarının bir çalışmasında, klozapin 36 şizofreni hastasına altı ay süreyle ortalama 380 mg/gün dozunda uygulanmış ve ortalama kilo artışı 7,7 kg. olarak saptanmıştır. (55) Başka bir çalışmada ise bir yılın üzerinde klozapin kullanan hastaların beşte birinin vücut ağırlığında %20 artış olduğu, daha uzun süreli tedavide ise hastaların yarıya yakınının vücut ağırlığında %20 artış olduğu gösterilmiştir (56). Atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda bir yıl içerisindeki kilo artışının izlendiği başka bir çalışmada, en fazla kilo artışına neden olan ilacın olanzapin olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada da benzer şekilde olanzapinin diğer antipsikotik ilaçlardan daha fazla kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir ay başına ortalama 0,9 kg civarında (57). Risperidon ve ketiapinin olanzapinden daha az kilo artışına neden olduğu bildirilirken (58), sertindolün orta derecede kilo artışına neden olduğu (59, 60, 61), aripiprazol ve ziprasidonun ise kilo artışı için diğer atipiklere oranla daha düşük risk taşıdıkları saptanmıştır (58, 60, 62). Örneğin gözlemsel randomize kontrollü bir çalışma olan CATIE çalışmasında antipsikotik ilaç kullanan hastalar 18 ay süreyle izlenmiş, olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon ve perfenazin kullanımıyla sırasıyla 4,3 kg, 0,36 kg, 0,59 kg, 0,91 kg ve 0,73 kg artış olduğu bulunmuştur.(63)

Yapılan çalışmalar, atipik antipsikotik ilaçlardan klozapinin kilo artışına en fazla neden olanı olduğu, bunu sırasıyla olanzapin, ketiapin, risperidon, sertindol, amisulprid, aripiprazol ve ziprasidon izlediğini göstermektedir. (64,65)

2.4.8.1.1.Kilo Alımının Patogenezi

Antipsikotiklere ikincil kilo alımının altında yatan fizyopatolojik etkenler yeterince bilinmemektedir. Üzerinde durulan mekanizmalardan birisi antipsikotiklerin etkilediği nörotransmitter sistem ve onların reseptörleridir. Atipik antipsikotikler kendilerine has reseptör bağlama özellikleriyle değişik derecelerde kilo alımına neden olmaktadır. Dopamin, serotonin/histamin nörotransmisyon etkileşiminin iştah üzerinde düzenleyici etkisi olabileceği

düşünülmektedir. Lateral hipotalamusun vücut ağırlığının regülasyonu için kritik anatomik bir bölge olduğu; dopaminin bu bölge üzerindeki iştahı azaltıcı etkisinin antipsikotik ilaçlar tarafından bloke edilebildiği bilinmektedir.(66) Örneğin bir dopamin agonisti olan amantadin, olanzapinin neden olduğu kilo artışını geri çevirebilmektedir.(67) Ayrıca D2 blokajı fiziksel aktiviteyi azaltıcı etki göstererek de enerji metabolizmasını değiştirmektedir.(68)

Serotonerjik sistem de yeme davranışı ve kilo kontrolü ile ilişkili bulunmuştur. 5HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B ve 5-HT2C nöroreseptörlerinin vücut ağırlığının kontrolünde önemli oldukları belirtilmiştir.(69) Serotonerjik sistemin özellikle 5-HT2C antagonizması besin alımını artırıcı etki göstermektedir.(70,71) 5-HT2A=C reseptörleri azalmış olan sıçanların yeme kontrolünün bozulması nedeniyle aşırı kilo aldıkları gözlenmiştir.(72) Olanzapin ve klozapin yüksek afiniteli 5-HT2c reseptör antagonistleridir.(73)

Hipotalamusun histamin tarafından uyarılmasının da anorektik etki oluşturduğu, bunun tam tersine arkuat ve paraventriküler çekirdeklerinde bulunan H1 ve H3 reseptörlerinin antipsikotiklerce bloke edilmesinin besin alımını artırdığı bildirilmiştir (68). Kilo alımıyla göreceli histaminerjik reseptör afinitesi arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür. Klozapin en yüksek histaminerjik aktiviteye sahip antipsikotiktir. Onu sırasıyla olanzapin, risperidon ve ketiapin takip etmektedir. Söz konusu sıralama, kilo alımıyla histaminerjik etkinlik arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir.(74,75) Benzer şekilde, tipik antipsikotiklerden belirgin kilo alımına yol açan tioridazin ve klorpromazin de yüksek histaminerjik reseptör afinitesi gösteren ilaçlardır. (74) Çeşitli antipsikotiklerin kilo aldırıcı özellikleri ve H1 reseptör afiniteleri arasında güçlü bir korelasyon bulunduğundan, antipsikotiklerin indüklediği kilo alımının mekanizmasında histaminin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. (26)

Kilo alımı üzerinde kolinerjik sistemin de etkili olabileceği; antikolinerjik özellik taşıyan atipik antipsikotiklerin ağız kuruluşuna yol açarak kalorisi yüksek içeceklerin tüketimine neden olabileceği bildirilmiştir.(76) Ayrıca atipik antipsikotik ilaçların GABA/glutamat dengesini bozarak da kilo artışına neden olduğu savunulmaktadır.(59)

Leptin ve onun çözünebilir reseptörünün (S-ObR) beden ağırlığını düzenlemede önemli rolü olduğu ve leptinin hipotalamusta iştah inhibisyonu gibi santral fonksiyonlarının

olduğu da bir diğer ileri sürülen mekanizmadır.(77) İnsülin duyarlılığı ile serum leptin düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki mevcuttur. Bu nedenle obesitenin gelişiminde leptin direncinin etkili olabileceği düşünülmektedir.(78) Atipik antipsikotik kullanımı sonucunda leptin direncinin de gelişebildiği, hastaların leptin düzeylerinde progresif artış olmasına rağmen yağ dokusundaki artışın devam ettiği belirtilmektedir. Örneğin kilo alımı ile ilişkisi iyi bilinen klozapinin serum leptin düzeylerini artırmasına rağmen besin alımında azalma olmadığı gösterilmiştir.(65) Bu durum, antipsikotik ilaçların muhtemelen 5-HT_{2C} reseptör antagonizması yoluyla leptinin hipotalamus üzerindeki etkisini baskılamasıyla açıklanmaktadır.(79) Başka bir veri ise fazla miktarda yağ içeren diyetin 5-HT_{2C} reseptör geni ekspresyonunu downregüle ettiği yönündedir.(80) Şizofreni hastalarının diyetlerinin aşırı yağlı olduğu düşünülürse, hastalarda kilo alımına bu mekanizmanın da katkıda bulunduğu söylenebilir (81).

Kilo alımında önemli olduğu düşünülen bir diğer önemli faktör ghrelindir. Peptid yapısında endojen büyüme hormonu salgılayan reseptörlerin endojen ligandı olduğu bilinmektedir. Temel salgılanma yeri mide mukozasıdır. Ghrelin bu temel salgılanma bölgesi dışında daha az olarak bağırsaklar, kalp, üreme organları, pankreasta α ve β hücreleri, granülositler, T hücreleri, tiroid, hipotalamus, böbrek ve plasentada da bulunmaktadır. Ghrelin reseptörleri merkezi sinir sistemi, tiroid bezi ve pankreas gibi endokrin organlar, kalp, adele, adipoz doku ve gastrointestinal bölgelerde bulunmaktadır. Ghrelin, büyüme hormonu salgısının uyarılması yanında prolaktin, ACTH, glukagon, kortizol, aldosteron ve epinefrin salınımını da arttırmaktadır. Diğer önemli bir etkisi de oreksijenik etkisidir. Bu etkisi leptin etkisi ile zıttır. Ghrelin ile insülünün birbirleri üzerinde karşılıklı inhibisyon etkileri vardır. Bir araştırmada atipik antipsikotik ilaç alan şizofreni hastalarında serum ghrelin düzeyi ölçülmüş, bunun vücut kitle indeksi ve karbohidrat metabolizması üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Ghrelin düzeyi kontrol grubuna göre hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ghrelin düzeyi bu olgularda diabetle bağlantılı bulunmamıştır. Ghrelin düzeyi ve BMI arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Ghrelin açlık kan şekeri ve OGTT sonuçları ile de bağlantısız bulunmaktadır. Ghrelin düzeyinde yükselmenin oreksijenik etkisi atipik ilaçlara bağlı diabet gelişimi ve kilo alımın katkısı olabilir. (82) Bununla beraber atipik antipsikotik ilaç kullanımının bir sonucu olan kilo artışının leptin, ghrelin, orexin ve prolaktin gibi nöroendokrin faktörlerle ilişkisinin açığa kavuşturulması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (83).

Çeşitli sitokinlerin, solubl sitokin reseptörlerinin, özellikle TNF alfa, solubl TNF reseptörleri p55 ve p75 ve solubl IL-2 reseptörünün kilo düzenlenmesinde etkilerinin olduğu ve klozapinin bu biyolojik markırları artırdığı bildirilmiştir (84). Birçok farmakolojik özelliği klozapine benzeyen olanzapin ile böyle bir etki görülmemiştir (85).

Kilo artışı ve buna bağlı metabolik yan etkilere neden olmaları, atipik antipsikotik ilaçların heterojen reseptör bağlama özelliklerine atfedilmiştir. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda, açlık ve tokluk hissiyatının kullanılan ilaçların serotonin, noradrenalin, dopamin ve özellikle histamin reseptörlerine bağlanma afiniteleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (75). En fazla kilo artışına neden olan olanzapin ve klozapinin, atipik antipsikotik ilaçlar içerisinde histamin H1 ve 5-HT2C reseptörlerine en fazla bağlanan ilaçlar olduğu bilinmektedir (68). Bununla beraber antipsikotiklerin bireysel etkileri, biyolojik ve çevresel yönden benzer şartlara sahip hastalar arasında önemli derecede değişkenlik gösterebilmektedir. Birçok ilaç için, bu kişilerarası farklılıkların bir kısmı ilacı metabolize eden enzimleri, ilaç taşıyıcılarını veya reseptörler/enzimler gibi ilaç hedeflerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerle de ilişkilidir (86).

2.4.8.1.2.Kilo alımı ile ilişkili klinik ve demografik etkenler

Kilo alımı bazı çalışmalarda tedaviye yanıtla bağlantılı bulunmaktadır. Ancak düzelmenin derecesi ile kilo alımı arasında bağlantı saptanmamıştır. Üzerinde görüş birliği olmamakla birlikte; klozapin, risperidon, sülpirid, olanzapin ve zotepin için böyle bir bağlantıdan söz edilmektedir. Çalışmalarda çocuk veya genç yaşta olma, kadın cinsiyet, bazı psikiyatrik tanılar ve duygudurum dengeleyici kullanmanın kilo alımı ile ilişkili başlıca risk etkeni olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda başlangıç kilosunun düşük veya normal oluşunun kilo alımı ile bağlantılı olduğu ve başlangıçtaki BMI düşüklüğünün kilo alımı için risk etkeni olup olmadığı noktasında tartışmalı çalışma sonuçları bulunmaktadır.(87) Bazı çalışmalarda başlangıçtaki BMI düşüklüğünün kilo alımı için risk etkeni olduğu ileri sürülmektedir. Başlangıçta obez olmayan olguların klozapin, sülpirid, risperidon ve zotepinle diğerlerine göre daha fazla kilo aldığı gözlenmektedir. BMI düşüklüğü ve ilaçla kilo alımının daha fazla olması arasındaki ilişki konusunda farklı görüşler de ileri sürülmektedir. Örneğin, başlangıçtaki BMI düşüklüğü, hastaların psikopatolojilerine bağlı olarak gıda reddi ve kilo kaybı ile bağlantılı olabilir. Bu hastalara ilaç bağlanmasıyla görülen klinik iyileşmenin etkisiyle düzenli beslenmeye başlamaları ve bu sayede hızla kilo alıyor olmaları olasıdır.

Diğer bir deyişle bu olgularda kilo alımı, ilacın metabolik yan etkisiyle bağlantısız olabilir.(53)

Daha önceden antipsikotik ilaç almamış olanlarda, tedavi başlangıcında kilo alımı daha fazla olmaktadır. Gençlerde, özellikle de daha önce antipsikotik almamış olanlarda, atipik antipsikotik başlandığında kilo alımı hızlı bir biçimde gerçekleşmektedir. Kilo alanlar arasında da gençlerin oranı daha yüksek oranda bildirilmektedir. Bu bağlantı klozapin için geçerli görünmemektedir.(87) İlaç kombinasyonlarının da kilo alım olasılığını arttırdığını bildiren çalışmalar vardır. Özellikle duygudurum dengeleyicilerin antipsikotiklerle kombinasyonunda olasılık artmaktadır. (88)

Kilo alımında, eşlik eden hastalıkların da önemli olabileceği düşünülmektedir. Bunların başında da diabetes mellitus gelmektedir. İnsüline bağlı olmayan diabet ve glukoz toleransında bozulma başta olanzapin ve klozapin olmak üzere atipiklerde belirgin olarak yüksek bildirilmektedir.. Bazı çalışmalarda bu yan etkilerin oranları klozapin ile %18, olanzapin ile %11 olarak verilmektedir. (89)

2.4.8.1.3.Tedavi

Kilo alımının tedavisinde ilaç dışı yöntemler arasında diyetin rolü büyüktür. Kilo alımına yol açmayan veya bu açıdan olasılığın düşük olduğu ilaçlara geçmek diğer önemli bir yöntemdir. Tedaviye ketiyapin,(90) aripiprazol(91) ya da ziprasidon (92) eklemek veya tek başına bu ilaçlara geçmenin fayda göstereceği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu yöntemin yeterli olmadığı veya uygun olmadığı durumlarda kullanılması olası ilaçlar arasında orlistat, sibutramin, fluoksetin, topiramet, amantadin, nizatidin, simetidin ve metformin sayılmaktadır. Uyarıcıların denendiği olgular da yayınlanmış olmakla birlikte bu yöntem sık seçilen bir yöntem değildir. Bir diğer seçenek de DA agonisti amantadindir .(93,94,95)

2.4.8.2.Glukoz Toleransında Bozulma ve Diabetes Mellitus

Şizofrenili hastalarda diabetes mellitus oranı %16 kadardır. Bu oran yaşla düzenli biçimde artmaktadır. Genel topluma göre yaklaşık 2 kat fazladır. Örneğin; 50 yaşın altında diabet görülmezken veya çok azken, 50-59 yaşlar arasında %12,9 oranında verilmektedir. şizofreniklerde diabet cinsiyet farkı gözetmemektedir. Glukoz verilmesi ile beklenen insülin

salgısındaki yetersizlik diabet gelişme yönünden risk etkeni olarak verilmektedir. BMI yüksekliği, obezite, yaş, ailede diabet bulunması, sigara, fiziksel aktivite azlığı, etnik etkenler (Afrika ve Asya kökenliler), hipertansiyon, gebelik diabeti öyküsü, polikistik over insülin direnci ile bağlantılı risk etkenleridir. İlaç almayan olgular için geçerli bir risk etkeni olan yaş, atipik antipsikotik ilaç kullananlar için de geçerlidir. Hiperlipideminin de glukoz toleransının bozulmasında rolü vardır. Bazı çalışmalarda geç diskinezi ve diabet arasında bağlantı ileri sürülmekle birlikte bu bağlantı doğrulanmamıştır. (96,97)

Atipik antipsikotik ilaçlara bağlı insülin direncinin düzeneği tam olarak bilinmemektedir. Önerilen ilk düzenek; insüline duyarlı glukoz taşıyıcılarının düzeyinin azalmasıdır. Diğer bir olasılık da; mikrozomlarda glukoz taşıyıcılarının uyarılmasının sağlanamamasıdır. 5-HT_{1a} antagonizmasının, pankreatik β hücrelerinin kan glukoz düzeyine yanıt verebilme özelliğini azaltması da ileri sürülen diğer bir düzendir. Ancak bu gözlem klopazin ve olanzapin alan olgularda tutarlı biçimde gösterilememiştir. (98,99,100)

Son zamanlarda üzerinde durulan diğer bir mekanizmada atipik antipsikotik kullanan bazı hastalarda oluşan M₃ muskarinik kolinerjik reseptör antagonizması sonucu insülin salgısının azalabileceği görüşüdür. İnsülin salgılanması, kısmen pankreası inerve eden parasempatik kolinerjik nöronlar ve insülin salgılayan pankreatik beta hücreleri üzerinde yer alan postsinaptik M₃ reseptörler üzerindeki etki ile düzenlenir. Preklinik araştırmalar, pankreatik beta hücresindeki M₃ kolinerjik reseptörü bloke eden ajanların insülin salgısını azaltabileceğini ileri sürmektedir. (101) Bu blokaj sonunda insülin salıverilmesinde yetmezlik, dolayısı ile hastada diabetik ketoasidoz (DKA) ya da hiperosmolar hiperglisemik koma(HHS) gelişebilir. Ancak birçok hastada M₃ reseptörleri bloke edilse de insülin salgılanmasında bir problem yaşanmamaktadır. Bu gözlemler atipik antipsikotik ilaçların sadece yatkın hastalarda DKA/HHS oluşturduğu görüşünü desteklemektedir(102)

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; klopazin, olanzapin ve risperidon ile glukoz toleransında bozulma riski belirgin olarak yükselmektedir. Buna paralel olarak hiperglisemi, diabetes mellitus, var olan diabette alevlenme, ketozis, diabetik koma ve glukozüri riski de artmaktadır. (103) Antipsikotik ilaç kullanan 38632 hastadan veriler elde edilerek yapılan bir çalışmada atipik antipsikotik kullananlarda DM riskinin tipik antipsikotik kullananlara göre %9 daha fazla olduğu bildirilmektedir.(104) Atipiklere bağlı ketoasidoz olgularından

bazılarında alkol kötü kullanımının önemli bir sorun olduğu bilinmektedir.(105) Bu olgularda fiziksel aktivite azlığı, eş zamanlı başka ilaçların kullanımı da rol oynamaktadır.

Klozapinin glukoz toleransı ile bağlantısı değerlendirilmiştir. Klozapinin oral glukoz tolerans testi sırasında ortalama glukoz düzeylerini ve c-peptid düzeylerini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir. Klozapin, insülin direnci ve açlık kan şekeri de artmaktadır. Klozapin alan olgularda insülin düzeyi artmaktadır. İnsülin düzeyi ile klozapin plazma düzeyi karşılaştırılmış, aralarında doğrudan bir bağlantı olduğu görülmüştür. Klozapin alanlarda, insülin düzeyinde başlangıç düzeyine göre yükselme gösterenlerin oranı %30-60 kadardır. Bu artış β hücrelerden doğrudan salınımın uyarılmasına bağlı olabileceği gibi, insülin direncine de bağlı olabilir. (106). Klozapinle açlık insülin düzeyinde artma yanında büyüme hormonuna bağımlı insülin benzeri büyüme faktörü I düzeyi azalmaktadır. Bu azalma insülin direncinin karaciğer düzeyinde olmadığına kanıtı olarak görülmektedir. Benzer gözlemler, perfenazin, haloperidol, ziklopentiksol gibi ilaçlarla bulunmamaktadır.(107) Beş yıllık doğal izlem çalışmalarında farklı tanımlarla klozapin alan olgularda diyabet gelişme oranı %37 kadar verilmektedir. Açlık kan şekeri artışı yanında diyabetik ketoasidoza da neden olmaktadır. Buna bağlı olarak mortalite de artmaktadır. Diyabet gelişimi yaşla bağlantılı olmakla birlikte, klozapin dozu, kilo ve kilo alımı ile bağlantılı bulunmamaktadır. (108)

Olanzapin de insülin düzeyini arttırmaktadır. Bu ilaçla hiperinsülinemi olasılığı %71, hiperglisemi olasılığı ise %21 olarak verilmektedir. Oranlar değişebilmekle birlikte, olanzapinin glukoz toleransını bozduğu, insülin direncini arttırdığı, diyabete ve bazen ketoasidoza yol açtığı konusunda görüş birliği vardır. Bu gözlemler çocuk ve ergenler için de geçerlidir. Olanzapin ile insülin direncinde artışın karaciğer düzeyinde olabileceği konusunda kanıtlar vardır. (108) Klozapin ve olanzapinde diyabet olgularının önemli bir bölümü tedavinin ilk 6 ayında ortaya çıkmıştır.

Ketiypinle de diyabetes mellitus gelişen olgular yayınlanmıştır. Klozapin tedavisine ketiypin eklendiğinde glukoz toleransı bozukluğunun olguların yaklaşık %20'sinde düzeldiği görülmektedir. Aynı anda kilo kaybı da olmaktadır. Ketiypin başladıktan sonra diyabet gelişen bir bipolar bozukluk olgusu yayınlanmıştır. Ketiypinin glukoz metabolizmasını önemli ölçüde etkilemediği ileri sürülmektedir. (105) Risperidon, fluoksetin ve trazodonu kombine olarak kullanan bir olguda diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir. Risperidonun kesilmesi ile ketoasidoz normale dönmüştür. Risperidon ile açlık kan şekeri de yükselmektedir.

Aripiprazol ile de diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir. Olgu bildirisine göre aripiprazole bağılı ketoasidoz ilacın başlanmasından 4 gün sonra gelişmiş. İlacın kesilmesi ile de tablo hızla düzelmiştir .(109) Ziprasidon açlık insülin düzeyini arttırmamakta, önemli bir kilo alımına yol açmamakta ve insülin direncine neden olmamaktadır. Diğer atipiklerle ilgili olarak bu konudaki veriler yetersizdir. Kısaca hiperglisemi, var olan DM'un kötüleşmesi, yeni DM tanısı konması ve diyabetik ketoasidoz riski olan ziprasidon ve klozapin kullanan hastalarda en fazla, ketiyapin ve risperidon kullananlarda orta sıklıkta görülmektedir. Bu konuda, ziprasidon ve aripiprazol güvenli görünmektedir.(110)

Tedavi ve önleme amacı ile dikkat edilmesi gereken konular şu şekilde özetlenebilir: Öncelikle doz minimal etkin doz olmalıdır. Glukoz toleransını bozma olasılığı olan ilaçları kullanmaya başlarken ve kullanım sırasında kilo, açlık kan şekeri, glukoz tolerans testi, lipid düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Bu kontroller tedavinin ilk yılında 3-4 ayda bir yinelenmelidir. Risk gruplarında bu kontroller tüm tedavi boyunca 6 ay ara ile sürdürülmelidir. Diğer olgularda 12 ayda bir tetkikler yinelenmelidir. HbA1c kontrol edilmelidir. Risk etkenleri tanınmalı ve değiştirilmeye çalışılmalıdır. Yüksek risk taşıyan hastalarda ilaçlar riski az olanlar arasından seçilmeli, kombine ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Glukoz toleransı bozulanlarda ilaç, bu açıdan güvenli olan ilaçlarla değiştirilmelidir.(111) Bu açıdan tipikler atipiklere göre daha güvenlidir. Tansiyonun kontrol edilmesi, sigaranın bırakılması da diyabet komplikasyonlarını azaltır. Egzersiz önemlidir. Bu yöntemlere yanıt vermeyenlerde oral antidiyabetikler kullanılabilir. (112) Diyabet ve hiperlipidemisi olan hastalara ilaç başlarken bu açılardan riskli ilaçları seçmemek, diğer bir yaklaşım biçimi olmalıdır. Gerekli durumlarda lipid düşürücü ilaçlar tedaviye eklenmelidir. Glukoz toleransında bozulma gözleendiğinde, bu yan etkisi daha az olan veya hiç olmayan ilaçlara geçmek bir önlem olarak düşünölmelidir. İlaç alan hastalarda aralıklı kontroller yanında, diyabetin belirtileri de sorgulanmalı ve gerektiğinde tetkikler yinelenmelidir. İnsülin direncinden kaçınmanın bir yolu da gündüz sedasyonunun önlenmesidir. Ailede diyabet olanlarda daha dikkatli olunmalıdır. (107,112,113)

2.4.8.3.Hiperlipidemi

Atipik antipsikotik ilaçların kilo alma ve glukoz toleransında bozulma yanında önemli bir etkisi de hiperlipidemidir. Dislipidemi, artmış trigliserid ve LDL; azalmış HDL düzeyleri ile ifade edilir ve tüm bunların aterosklerotik süreci hızlandırıcı etkileri mevcuttur.

(114) Atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı dislipidemi gelişiminden kilo alımı, glikoz intoleransı, çoklu ilaç kullanımı ve beslenme tarzının sorumlu olabileceğine dair görüşler öne sürülmüştür.(115)

Dislipidemi gelişimi kilo alımı ile ilişkili gibi görünmektedir. Klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, belirgin kilo artışı olan klozapin ve olanzapin kullanan grupta ortalama kolesterol seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. (116)İnsülinin yağ metabolizmasını lipolizi inhibe ederek ve hepatik lipogenezi uyarak etkilemektedir. (117) Tip 2 diyabet hastalarında hipertrigliserideminin sıklıkla komorbid bir klinik tablo olduğu bilinmektedir.(118) Atipik ilaçlarla yapılan çalışmalarda da, dislipideminin bileşenlerinden sadece hipertrigliserideminin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile belirgin olarak ilişkisi olduğu bildirilmiştir. (108) Farmakoterapide birden fazla ajan kullanımının da dislipidemi riskini artırdığı bildirilmektedir. Yatarak tedavi edilen 606 şizofreni hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, birden fazla antipsikotik ilaç kullanan hastaların %66-68'inde dislipideminin geliştiği saptanmıştır.(119)

Antipsikotik ilaçların lipid metabolizması üzerindeki etkileri doza bağımlı gibi görünmektedir. Atipik ilaçların serum konsantrasyonları ile insülin direnci ve dislipidemi ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, serum insülin ve trigliserid düzeylerindeki artış serum ilaç konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Trigliserid düzeylerinin izlendiği başka bir çalışmada dislipideminin atipik antipsikotik ilaç kullanımının 41-120. günlerinde en yüksek seviyede olduğu, sonrasında serum trigliserid düzeylerinin azaldığı fakat bir yıllık takip süresince normal sınırların üzerinde seyrettiği gösterilmiştir. (108)

Olanzapin, klozapin ve ketiapin özel bir kimyasal yapıdan (dibenzodiazepin) türetilmiştirRisperidon, ziprasidon ve aripiprazolün ise yapısal olarak farklıdır. Dibenzodiazepinden köken alan antipsikotiklerin, hipertrigliseridemi yapma potansiyeli olan fenotiazin çekirdeğine benzer bir yapıdan oluştuğu, dolayısıyla bu ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan dislipidemiye kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir. Literatürde dibenzodiazepinden türetilmiş bu ajanlarla ilişkili ciddi hipertrigliseridemi (serum trigliserid>500 mg/dl) olgu bildirimleri de bulunmaktadır. (115)

2.4.8.3.1. Atipik Antipsikotiklerde Lipid Metabolizması Bozuklukları

Atipik antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserid artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin> olanzapin>ketiapin=risperidon> ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanmaktadır.(120) İngiltere’de 19600 şizofreni hastasıyla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, hastalarda hiperlipidemi gelişme riskinin olanzapin kullanımı ile beş, tipik antipsikotik ilaç kullanımı ile üç kat arttığı saptanmıştır.(115) CATİE (2005) çalışmasında da benzer şekilde olanzapin kullanımının serum total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde sırasıyla 9,4 mg/dl ve 30,5 mg/dl miktarında artışa neden olduğu saptanmıştır. (121) Klozapin ile tedavi edilen şizofreni hastalarının yaklaşık %40–60’ında, diğer çalışmalarla da uyumlu olarak dislipidemi saptanmıştır. (122) Klozapin ile tedavi edilen hastalarla yapılan bir yıl süreli prospektif bir çalışmada serum trigliserid düzeylerinde %41,7, total kolesterol düzeylerinde %7,5 oranında artış saptanırken, HDL ve LDL düzeylerine belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Eldeki veriler, ketiapinin diğer dibenzodiazepinden derive antipsikotik ilaçlarla benzer özellikler taşıdığını, bu nedenle serum trigliserid düzeylerini yükseltmeye yatkın olduğunu desteklemektedir.(60,123) Ziprasidon ve aripiprazol ile yapılan çalışmalar bu ilaçların dislipidemi açısından belirgin risk taşımadıklarını göstermiştir.(115,119) Sertindolün kısa süreli çalışmalarda serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde minimal artışa neden olduğu gösterilmiştir.

2.4.8.4.Hiperprolaktinemi

Prolaktin ön hipofizden aralıklı olarak salınır. Polipeptid yapısında bir nörohormondur. Günde 13-14 kez yüksek düzeylere ulaşır. En yüksek düzeyine uykuya geçildikten 4 saat sonra ulaşır. En düşük düzeyi ise uyandıktan yaklaşık 6 saat sonra rastlar. Düzeyi, en düşük ve en yüksek düzeylerinde 4 kata dek değişkenlik gösterir. Stres, gıda alımı ve cinsel aktivite ile salınımında artma olur. Kadınlarda siklus ortasında ve menstrüel siklusun ikinci yarısında daha yüksek düzeylerde dir. Gebelikte de önemli ölçüde artar. Prolaktin salınımı kadınlarda (doğurganlık döneminde daha belirgin olarak), postnatal dönemde, çocuk ve ergenlerde daha fazla olmaktadır (124)

Prolaktin salınımı DA ile inhibe edilir. Ön hipofiz laktotrop hücrelerdeki D2 uyarılması ile prolaktin gen transkripsiyonu etkil enir. Hayvan çalışmalarında serotoninin prolaktin salınımını uyardığı bilinmektedir. Bu uyarılma dorsal raphe çekirdeğinden

hipotalamusa giden liflerle yapılır. Buradaki aracı reseptörler 5-HT1a ve 5-HT2 reseptörleridir. Östrojen de DA salınımını inhibe ederek prolaktin salınımını artırır. TRH ve kolesistokininin de hayvanlarda prolaktin salınımına arttırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. GABA'nın ise prolaktin üzerinde hem inhibitör hem de uyarıcı etkisi vardır.(125)

Prolaktin artışı jinekomasti, galaktore, infertilite, adet düzensizliği, oligomenore, amenore, libido azlığı, cinsel uyarılma güçlüğü ve orgazm sorunları gibi değişik cinsel işlev bozuklukları, akne, kadınlarda hirsutizm ve osteoporoz gibi ciddi sorunlara yol açabilmektedir. (126,127)

Yan etkilerin bir bölümü prolaktin artışının organlar üzerindeki etkilerine bağlıdır. Örneğin prolaktin artışı hipogonadizme yol açar. Hipogonadizm amenore nedenidir. Prolaktinin periferde de bağlanma bölgeleri yaygın olarak bulunmaktadır. Prolaktin immünmodülatör etkisi de vardır. Bu etki tümör büyümesi ile doğrudan bağlantılıdır. Prolaktin artışının hostilite, bunaltı, depresyon gibi belirtilerle de bağlantısı olduğu ileri sürülmektedir. Prolaktin, farelerde meme tümörü olasılığını ve karsinojenle oluşan meme tümörlerinin büyümesini arttırmaktadır. (126)

İnsanda antipsikotik ilaç alanlarla ilgili gözlemler çelişkili sonuçlar vermektedir. Genel kanı ise prolaktini arttırdığı yönündedir. Tuberoinfundibuler yolaktaki D2 reseptörlerinin blokajı %72'yi aştığında hiperprolaktinemi ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Plazma prolaktin düzeyi erkeklerde 20ng/ml, kadınlarda ise 25 ng/ml'nin üzerine çıktığında hiperprolaktinemi olarak kabul edilmektedir. Her zaman birebir ilişkili olmasa da, hiperprolaktinemiye bağlı yan etkilerin ortaya çıkışı ile ilişkili, genellikle şöyle bir belirti örüntüsü mevcuttur: (128)

- Hafif yükseklik (≤ 50 ng/ml): Cinsel istekte azalma, infertilite
- İlmli yükseklik (50-75 ng/ml): +Oligomenore
- Belirgin yükseklik (≥ 100 ng/ml): +Amenore, galaktore, hipogonadizm (128)

Bilinen tüm antipsikotik ilaçlar D2 reseptör bloku yaparlar. Farklı beyin alanlarında bu etkinin klinik sonuçları farklıdır. Örneğin laktotrop hücrelerde D2 bloku hiperprolaktinemiye neden olur. Şizofren hastalarda ise dopaminerjik hiperaktivite ile bağlantılı olarak, ortalama prolaktin düzeyi daha düşük olmakta, gün içindeki salınımında

plazmadaki en yüksek düzeyi ise daha düşük seviyede kalmaktadır. Salınımındaki faz kayması nedeniyle, plazmada en yüksek düzeyine normal kontrollere göre daha erken ulaşmaktadır. Bu bozukluk, antipsikotik tedavi ile de düzelmemektedir. Şizofreni hastalarında haloperidol uygulaması ile prolaktin artışı daha yavaş olmaktadır. Antipsikotik ilaçlara bağlı prolaktin artışına karşı tolerans gelişip gelişmediği yeterince bilinmemektedir. Ancak birçok olguda prolaktin yüksekliğinin uzun yıllar devam ettiği bilinmektedir. İlacın kesilmesi ile prolaktin düzeyi yaklaşık 2- 4 günde normale dönmektedir. (126)

Bir çalışmada, klasik antipsikotikler ve risperidon tedavisiyle prolaktin düzeyinde anlamlı yükselme olurken; klozapin, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon tedavisiyle prolaktin düzeyinde minimal yükselme saptanmıştır.(128)

Bir başka çalışmada, hiperprolaktinemi klasik antipsikotikler, risperidon ve amisülpirid gibi bazı ikinci kuşak antipsikotiklerle sık ortaya çıkarken; aripiprazol, klozapin, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon gibi diğer ikinci kuşak antipsikotiklerle daha nadir olarak görülmüştür.(126)

Karşılaştırmalı çalışmalarda hem risperidonun hem de haloperidolun prolaktin düzeyini doza bağlı olarak düzenli şekilde arttırdıkları gösterilmiştir. Risperidon grubunda prolaktin düzeyleri haloperidolden belirgin olarak yüksek olduğu ve 6 mg/gün dozda risperidon ile oluşan prolaktin yüksekliği 20 mg/gün haloperidol dozuna yakın olduğu bildirilmektedir.(129)

Risperidon ile genel olarak prolaktin yüksekliği gösterenlerin oranı %88 iken, tipik antipsikotik ilaçlarda bu oran %47,6 kadardır. (129) Risperidonda artış olanzapinden de fazla olmaktadır. Risperidondan olanzapine geçildiğinde prolaktin düzeyi, dolayısıyla prolaktin yüksekliğine bağlı seksüel yan etkiler de azalmaktadır. (130)

Ziprasidon karşılaştırmalı çalışmalarda prolaktin salınımı açısından haloperidolden belirgin olarak üstün bulunmaktadır.(131)

Aripiprazol dopamin dengeleyici olarak bilinen yeni bir antipsikotik ilaçtır. D2 ve 5-HT1a parsiyel agonist etkisi yanında, diğer atipiklere benzer biçimde 5-HT2a antagonist özelliği vardır. Prolaktin düzeyini arttırmadığı ileri sürülmektedir. Merkezi sinir sisteminde,

serotonin ve DA arasındaki antagonizm nedeni ile 5-HT_{2a} antagonizmasının göreceli olarak DA aktivitesindeki artışa bağlı olarak prolaktin artışını azaltması beklenir.(132) Aripiprazol, psikotik hastalarda semptomatik hiperprolaktineminin etkilerini azaltmak ve antipsikotik etki yapmak amacıyla kullanılabilir (133). Bir çalışmada (134) aripiprazolün % 5'ten daha az oranda hiperprolaktinemiye yol açtığı, başka çalışmalarda ise iyi tolere edildiği ve plaseboya göre prolaktin seviyesini daha fazla azalttığı bildirilmiştir (135,136)

Özetle, amisülpirid, sülpirid, risperidon, paliperidon ve tipik antipsikotiklerin çok sık ve berlignin şiddette, olanzapinin orta şiddette, aripiprazol, ketiyapin, klozapin ve ziprasidonun ise seyrek ve hafif şiddette hiperprolaktinemiye sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Prolaktineminin tedavisi öncelikle hastanın bu etkiden ne kadar rahatsız olduğu ile bağlantılıdır. Ayrıca amenore ve kemik mineral yoğunluğunda azalma doğrudan bağlantılı olduğundan, amenore süresi ve tedavinin daha ne kadar süreceği tedavi kararını etkilemelidir. Tedavide temel yaklaşım ilacın dozunu azaltmak, prolaktin düzeyini etkilemeyen ilaçlara geçmek ve DA agonistleri kullanmaktır. Kadınlar için ise kontraseptifleri kullanmak da bir seçenek olabilir. (126)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2010-2013 yılları arasında Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Beyhekim Psikiyatri Kliniği ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören veya ayaktan başvuran ve şizofreni, şizoafektif bozukluk veya paranoid bozukluk tanısı alan ve çalışma ölçütlerini karşılayan 204 hasta alındı. Hastalar yeni tanı alanlar (S=75, %36,8), kombine AP ilaç kullananlar (S=66, %32,4) ve tek AP ilaç kullananlar (S=63, %32,4) olarak 3 gruba ayrıldı.

3.1.Çalışmaya Alınma Ölçütleri

- 1.18-65 yaş aralığında, DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni, şizoafektif bozukluk veya paranoid bozukluk tanısı almak,
2. En az 3 aydır kombine ya da tekli antipsikotik ilaç tedavisi almak
- 3.Kontrol grubu için yeni tanı almış olmak.

3.2.Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

- 1.Duygudurum düzenleyici ve antidepresan gibi antipsikotik dışında ilaç kullanmak,
- 2.Tedavi veya bozukluğun başlamasından önce kardiyovasküler hastalık, DM, hiperlipidemi, tiroid hastalıkları vb tanısı almak,
- 3.Aktif karaciğer hastalığı (viral hepatit, alkolik karaciğer hastalığı vb) nörolojik hastalık veya mental retardasyon varlığı,
- 4.Alkol madde bağımlılığı ya da kötüye kullanımı
- 5.Şizofreni, şizoafektif bozukluk ve paranoid bozukluk dışında ek psikiyatrik bozukluk

3.3.Veriler Toplama Araçları

- 1-Sosyodemografik ve hastalıkla ilgili özellikleri içeren tarafımızca oluşturulan hasta bilgi formu (Bkz. Ek-1)
- 2-SCID-I: DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış görüşme formu klinik versiyonu (Bkz. Ek 2)

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik kurulundan ...
..... sayılı karar ile onay alındı.

3.3.1.Hasta Bilgi Formu

Araştırmaya alınan kişilerin sosyodemografik ve hastalıkla ilgili öykülerini tespit etmeye yönelik tarafımızca hazırlanan bir formdur. Form hastalara ait yaş, medeni durum, eğitim durumu, ekonomik durumu, kilo, boy, BMI, hastanın tanısı, hastalığın süresi, kullandığı ilaçlar, ne kadar süredir kullandığı, kombinasyonun tipi, bakılan metabolik parametrelerin değerlerini içermektedir.(Ek1).

3.3.2.SCID-I

SCID-I, majör DSM-IV Eksen I tanıları için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme aracıdır. Bu araç, tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve DSM-IV tanı ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I'in Türkçeye uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

3.4.Uygulama

Sosyodemografik veriler, kullanılan ilaç veya ilaçlar ve metabolik parametrelerin sonuçlarını kaydetmek için tarafımızca oluşturulan bilgi formu kullanıldı. Çalışmanın amacı ve prosedürü tüm katılımcılara anlatıldı ve sözel onayları alındı. Şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıkların tanısı SCID-I kullanılarak psikiyatrist tarafından tarandı. Çalışma ölçütlerini karşılayan hastalardan en az 8 saatlik açlıktan sonra sabah 08.00'da antekübital venden uygun miktarda kan alınarak 300 ×g and 4 °C'de 10 dk süre ile santrifüje edildi. Kan örnekleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile analiz edildi.

3.5.İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikili grup karşılaştırmalarında parametrik

olmayan testlerden Mann-Whitney U testi ve üçlü grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi uygulandı.

Kruskal Wallis analizinde üç grup arasında anlamlı çıkan değişkenlere, Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Kategorik nitelikteki değişkenlerin gruplararası incelemelerinde ise Pearson ki-kare ve gerektiğinde Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık değeri olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile yapılan analizlerde $P < 0.03$, diğer analizlerde ise $P < 0.05$ olarak alındı.



BULGULAR

Çalışmada Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Beyhekim Psikiyatri Kliniğinde yatarak tedavi gören ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören veya ayaktan 2010-2013 yılları arasında başvuran şizofreni, şizoafektif bozukluk, paranoid bozukluk tanısı alan 204 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar yeni tanı alanlar (S=75, %36,8), kombine ilaç kullananlar (S=66, %32,4) ve tek ilaç kullananlar (S=63, %32,4) olarak 3 gruba ayrıldı.

Tablo 1’de örneklemin sosyo-demografik özellikleri verilmektedir. Tüm hastaların %40,7’si (S=83) kadın, %59,3’ü (S=121) erkekti. Hastaların %51,5’i (S=105) bekar, %33,8’i (S=69) evli, %14,7’si (S=30) dul idi. Hastaların eğitim durumlarına bakıldığında %59,3’ü (S=121) ilkokul, %9,3’ü (S=19) ortaokul, %15,7’si (S=32) lise, %15,7’si (S=32) üniversite mezunuydu. Hastaların %83,8’i (S=171) çalışmıyor, %16,2’si (S=33) çalışıyordu. Hastaların %61,8’inin (S=126) maddi durumu kötü, %36,8’inin (S=75) orta, %1,5’inin (S=3) ise maddi durumu iyiydi. Hastaların tanı dağılımlarına bakıldığında %82,8’i (S:169) şizofreni, %8,8’i (S:18) şizoafektif bozukluk ve %1,5’i (S:3) paranoid bozukluk tanısı almıştı.

Tablo 1: Örneklemin sosyo-demografik özellikleri (S:204)

	Sayı (S)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	83	40,7
Erkek	121	59,3
Medeni Durum		
Bekar	105	51,5
Evli	69	33,8
Dul	30	14,7
Eğitim Durumu		
İlkokul	121	59,3
Ortaokul	19	9,3
Lise	32	15,7
Üniversite	32	15,7
Mesleki Durum		
Çalışmıyor	171	83,8
Çalışıyor	33	16,2
Ekonomik Durum		
Kötü <1500 TL/ay	126	61,8
Orta 1501-5000 TL/ay	75	36,8
İyi >5000 TL/ay	3	1,5
Tanı		
Şizofreni	169	82,8
Şizoafektif Bozukluk	18	8,8
Paranoid Bozukluk	3	1,5
Yaş (ort±SS)	40,05±11,4	
Min:19 Max: 68		
TL: Türk Lirası		

Tablo 2’de genel örneklemin metabolik değerlerinin kategorik özellikleri verilmiştir.

Tablo 2: Örneklemin (S:204) metabolik değerlerinin kategorik özellikleri

	Sayı	Yüzde (%)
Wbc Değeri (S/%)		
Normal	170	83,3
Yüksek	30	14,7
Düşük	4	2,0
Hgb Değeri (S/%)		
Normal	174	85,3
Yüksek	8	3,9
Düşük	22	10,8
Plt Değeri (S/%)		
Normal	191	93,6
Yüksek	5	2,5
Düşük	8	3,9
Neutrofil Değeri (S/%)		
Normal	181	88,7
Yüksek	21	10,3
Düşük	2	1,0
ALT Değeri (S/%)		
Normal	195	95,6
Yüksek	9	4,4
AST Değeri (S/%)		
Normal	183	89,7
Yüksek	21	10,3
AKŞ Değeri (S/%)		
Normal	142	69,6
Yüksek	42	20,6
Düşük	20	9,8
PRL Değeri (S/%)		
Normal	84	41,2
Yüksek	115	56,4
Düşük	5	2,5
HDL Değeri (S/%)		
Normal	104	51,0
Yüksek	12	5,9
Düşük	88	43,1
LDL Değeri (S/%)		
Normal	132	64,7
Yüksek	55	27
Düşük	17	8,3
Kolesterol Değeri (S/%)		
Normal	124	60,7
Yüksek	50	24,5
Düşük	30	14,8
TG Değeri (S/%)		
Normal	140	68,6
Yüksek	64	31,4

Tablo 3'te örneklemin metabolik özelliklerinin sayısal değerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Buna göre 9 (%4,4) hastada ALT yüksekliği, 21 (%10,3) hastada AST yüksekliği, 42 (%20,6) hastada hiperglisemi, 50 (%24,5) hastada hiperkolesterolemi, 64 (%31,4) hastada hipertrigliseridemi ve 55 (%27) hastada LDL yüksekliği bulundu. (Tablo 2)

Tablo 3: Örneklemin (S=204) metabolik parametrelerinin sayısal değerleri

	Ort. $\pm$ SS	Minimum	Maximum
Wbc (1000/mm ³)	8 $\pm$ 2,1	3,6	15,3
Hemoglobin (g/dl)	14,38 $\pm$ 1,77	8,7	18,9
Nötrofil (1000/mm ³)	4,95 $\pm$ 1,68	1,8	12,5
Platelet (1000/mm ³)	258,75 $\pm$ 90,4	44	758
AST (U/L)	22,2 $\pm$ 10,6	10	76
ALT (U/L)	21,7 $\pm$ 15,96	6	99
AKŞ (mg/dl)	94,7 $\pm$ 26	54	299
HDL (mg/dl)	42,9 $\pm$ 11,3	18	78
Trigliserid (mg/dl)	151 $\pm$ 100,7	37	691
LDL (mg/dl)	112,5 $\pm$ 34	16	250
T. Kolesterol (mg/dl)	185 $\pm$ 42,3	18	347
Prolaktin (mg/dl)	36,3 $\pm$ 50,1	7	397

Wbc: White blood cell ALT: Alanin aminotransferase AST: Aspartat aminotransferase AKŞ: Açlık kan şekeri HDL: High-density Lipoprotein
LDL: Low-density Lipoprotein

Tablo 4'te tedavi alan ve tedavi almayan grubun sosyo-demografik özellikleri verilmiştir. Buna göre iki grupta cinsiyet (P=.886), yaş ort. (P=.945), medeni durum (P=.595), eğitim durumu (P=.468), mesleki durum (P=.217), ekonomik durum (P=.881) ve tanı dağılımı (P=.700) karşılaştırması açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 4: Tedavi almayan ve tedavi alan grubun sosyo -demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tedavi Almayan (S:75)	Tedavi Alan (S:129)	P Değeri*
Cinsiyet (n/%)			.886*
Kadın	31 (41,3)	52(40,3)	
Erkek	44 (58,7)	77 (59,7)	
Yaş (ort±SS)	40,02±10,6	40,07±11,9	.945**
Medeni Durum (n/%)			.595*
Bekar	38(50,7)	67(51,9)	
Evli	28 (37,3)	41 (31,8)	
Dul	9 (12,0)	21 (16,3)	
Eğitim Durumu (n/%)			.468*
İlkokul	48(64,0)	73(56,6)	
Ortaokul	4 (5,3)	15 (11,6)	
Lise	12 (16,0)	20 (15,5)	
Üniversite	11(14,7)	21 (16,3)	
Mesleki Durum (n/%)			.217*
Çalışmıyor	66(88,0)	105 (81,4)	
Çalışıyor	9 (12,0)	24 (18,6)	
Ekonomik Durum (n/%)			.881*
Kötü <1500 TL/ay	48 (64,0)	78 (63,5)	
Orta 1501-5000 TL/ay	26 (34,7)	49 (36,5)	
İyi >5000 TL/ay	1 (1,3)	2	
Tanı			.700*
Şizofreni	60 (80)	109(84,4)	
Şizoaffectif Bozukluk	8 (10,7)	10(7,7)	
Paranoid Bozukluk	7 (9,3)	10(7,7)	

* χ^2 test

**Student t test

Metabolik değişkenler kategorik olarak değerlendirildiğinde, iki grupta BMI (P=.140), wbc (P=.125), hgb (P=.727), platelet (P=.466), nötrofil (P=.107), ALT (P=.355), prolaktin (P=.392) ve HDL değerleri (P=.292) açısından anlamlı farklılık bulunmazken AST (P=.041), AKŞ (P=.000), LDL (P=.034), total kolesterol (P=.000) ve trigliserid değeri (P=.003) açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Tedavi alan grupta AKŞ, LDL, total kolesterol ve trigliserid yüksekliği olanların oranları, tedavi almayan grupta ise AST yüksekliği olanların oranları anlamlı derecede yüksekti.(Tablo 5)

Tablo 5: Tedavi alan ve tedavi almayan grubun metabolik özelliklerinin kategorik olarak karşılaştırılması

	Tedavi Almayan (S:75)	Tedavi Alan (S:129)	P Değeri
Wbc Değeri (n/%)			.125*
Normal	67(89,3)	103(79,8)	
Yüksek	8(10,7)	22(17,1)	
Düşük	0 (0)	4(3,1)	
Hgb Değeri (n/%)			.727*
Normal	64(85,3)	110 (85,3)	
Yüksek	2 (2,7)	6 (4,7)	
Düşük	9 (12,0)	13(10,1)	
Plt Değeri (n/%)			.466*
Normal	72 (96,0)	118 (91,5)	
Yüksek	1 (1,3)	4 (3,1)	
Düşük	2 (2,7)	7 (5,4)	
Neutrofil Değeri (n/%)			.107*
Normal	71(94,7)	110 (85,3)	
Yüksek	4(5,3)	17 (13,2)	
Düşük	0(0)	2 (1,6)	
ALT Değeri (n/%)			.355*
Normal	73(97,3)	122 (94,6)	
Yüksek	2(2,7)	7 (5,4)	
AST Değeri			.041*
Normal	63(84,0)	120(93,0)	
Yüksek	12 (16,0)	9(7,0)	
AKŞ Değeri (n/%)			.000**
Normal	55(73,3)	87 (67,4)	
Yüksek	6(8,0)	36 (27,9)	
Düşük	14(18,7)	6 (4,7)	
PRL Değeri (n/%)			.392*
Normal	35(46,7)	49 (38,0)	
Yüksek	39 (52,0)	76 (58,9)	
Düşük	1 (1,3)	4 (3,1)	
HDL Değeri (n/%)			.292*
Normal	43 (57,3)	61(47,3)	
Yüksek	5(6,7)	7 (5,4)	
Düşük	27 (36,0)	61 (47,3)	
LDL Değeri (n/%)			.034*
Normal	51(68,0)	81 (62,8)	
Yüksek	14 (18,7)	41 (31,8)	
Düşük	10(13,3)	7 (5,4)	
Kolesterol Değeri (n/%)			.000*
Normal	52(69,3)	72 (55,8)	
Yüksek	7 (9,3)	43 (33,3)	
Düşük	16 (21,3)	14 (10,9)	
TG Değeri (n/%)			.003*
Normal	61(81,3)	79 (61,2)	
Yüksek	14 (18,7)	50 (38,8)	

* χ^2 test

Tablo 6’da tedavi alan ve tedavi almayan grubun metabolik özelliklerinin ortalama sayısal değerleri verilmektedir. Tedavi alan almayan grupta hgb (P=.915), platelet (P=.302), ALT (P=.803), AST (P=.334), prolaktin (P=.464) ve HDL (P=.258) değerleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmazken, tedavi alan grupta wbc (P=.031), neutrofil (P=.022), AKŞ (P=.000), LDL (P=.043), total kolesterol (P=.007) ve trigliserid düzeyi (P=.012) tedavi almayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 6: Tedavi almayan ve tedavi alanların metabolik özelliklerinin sayısal olarak karşılaştırılması

	Tedavi Almayan (S:75)	Tedavi Alan (S:129)	P değeri*
BMI (kg/ m ²)(ort.±SS)	26,5±7,8	27,4±6,2	.140
Wbc (ort.±SS)	7,7±1,86	8,2±2,17	.031
Hemoglobin (ort.±SS)	14,3±1,82	14,3±1,76	.915
Platelet (ort.±SS)	249,3±69,5	264,2±100,4	.302
Nötrofil (ort.±SS)	4,6±1,45	5,15±1,76	.022
ALT (ort.±SS)	20,4±11,8	22,5±17,9	.803
AST (ort.±SS)	24,02±13,2	21,1±8,6	.334
AKŞ (ort.±SS)	87,5±21,8	98,9±27,3	.000
Prolaktin (ort.±SS)	30,6±38,06	39,6±55,8	.464
HDL (ort.±SS)	43,7±11,2	42,4±11,4	.258
LDL (ort.±SS)	105,3±28,7	116,6±36,2	.043
Total Kolesterol (ort.±SS)	186,7±38.1	194,5±38,2	.007
Trigliserid (ort.±SS)	129±82,3	163,7±108,2	.012

* Mann-Whitney Test

Tablo 7’de gösterildiği üzere, üç çalışma grubu arasında, cinsiyet (P=0.839), yaş (P=0.095), medeni durum (P=0.883), eğitim durumu (P=0.532), mesleki durum (P=0.387), ekonomik durum (P=0.641) ve tanı dağılımı (P=0.835) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 7: Yeni tanı, kombine ve tekli antipsikotik alan hastaların sosyo-demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Yeni Tanı (S:75)	Kombine (S:66)	AP (S:63)	Tek AP (S:63)	P Değeri
Cinsiyet (S/%)					.839*
Kadın	31 (41,3)	25 (37,9)	27 (42,9)		
Erkek	44 (58,7)	41 (62,1)	36 (57,1)		
Yaş (ort±SS)	40,1±10,7	42,2±11,4	37,9±12,2		.095**
Medeni Durum (S/%)					.883*
Bekar	38 (50,7)	35 (53)	32 (50,8)		
Evli	28 (37,3)	20 (30,3)	21 (33,3)		
Dul	9 (12)	11 (16,7)	10 (15,9)		
Eğitim Durumu (S/%)					.532*
İlkokul	48 (64)	35 (53)	38 (60,3)		
Ortaokul	4 (5,3)	7 (10,6)	8 (12,7)		
Lise	12 (16)	10 (15,2)	10 (15,9)		
Üniversite	11 (14,7)	14 (21,2)	7 (11,1)		
Mesleki Durum (S/%)					.387*
Çalışmıyor	66 (88)	55 (83,3)	50 (79,4)		
Çalışıyor	9 (12)	11 (16,7)	13 (20,6)		
Ekonomik Durum (S/%)					.641*
Kötü <1500 TL/ay	48 (64)	38 (57,6)	40 (63,5)		
Orta 1501-5000 TL/ay	26 (34,7)	26 (39,4)	23 (36,5)		
İyi >5000 TL/ay	1 (1,3)	2 (3)	-		
Tanı					.835*
Şizofreni	60 (80)	56 (84,8)	53 (84,1)		
Şizoaffektif Bozukluk	8 (10,7)	6 (9,1)	4 (6,3)		
Paranoid Bozukluk	7 (9,3)	4 (6,1)	6 (9,5)		

*: χ^2 test **Kruskal Wallis testi (tek yönlü varyans analizi)

AP: Antipsikotik TL: Türk Lirası ort: ortalama SS: Standart Sapma

Tablo 8’de üç çalışma grubunun metabolik özelliklerinin kategorik olarak karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre AKŞ (P=.001), LDL (P=.013), total kolesterol (P=.003) ve trigliserid (P=.000) değerleri açısından anlamlı farklılık bulundu. Wbc (P=.162), hgb (P=.110), plt (P=.051), neutrofil (P=.327), ALT (P=.311), AST (P=.120), prolaktin (P=.207) ve HDL (P=.478) düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Yeni tanı alanlarla kombine antipsikotik alan grup kıyaslandığında, kombine antipsikotik kullananlarda hipertrigliseridemi (P=.000), hiperkolesterolemi (P=.001), LDL yüksekliği (P=.002) ve hiperglisemi (P=.000) oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yeni tanı alanlarla tek

antipsikotik kullananlar kıyaslandığında ise tek antipsikotik kullananlarda hiperkolesterolemi (P=.003) ve hiperglisemi (P=.002) oranları anlamlı derecede yüksek idi.

Tablo 8: Yeni tanı, kombine ve tekli antipsikotik alan hastaların metabolik değerlerinin kategorik özellikleri ve karşılaştırılması

	Yeni Tanı (S:75)	Kombine AP (S:66)	Tek AP (S:63)	P Değeri
Wbc Değeri (S/%)				.162*
Normal	67 (89,3)	52 (78,8)	51 (81)	
Yüksek	8 (10,7)	13 (19,7)	9 (14,3)	
Düşük	-	1 (1,5)	3 (4,8)	
Hgb Değeri (S/%)				.110*
Normal	64 (85,3)	58 (87,9)	52 (82,5)	
Yüksek	2 (2,7)	5 (7,6)	1 (1,6)	
Düşük	9 (12)	3 (4,5)	10 (15,9)	
Plt Değeri (S/%)				.051*
Normal	72 (96)	57 (86,4)	62 (98,4)	
Yüksek	1 (1,3)	4 (6,1)	-	
Düşük	2 (2,7)	5 (7,6)	1 (1,6)	
Neutrofil Değeri (S/%)				.327*
Normal	71 (94,7)	57 (86,4)	53 (84,1)	
Yüksek	4 (5,3)	8 (12,1)	9 (14,3)	
Düşük	-	1 (1,5)	1 (1,6)	
ALT Değeri (S/%)				.311*
Normal	73 (97,3)	61 (92,4)	61 (96,8)	
Yüksek	2 (2,7)	5 (7,6)	2 (3,2)	
AST Değeri (S/%)				.120*
Normal	63 (84)	61 (92,4)	59 (93,7)	
Yüksek	12 (16)	5 (7,6)	4 (6,3)	
AKŞ Değeri (S/%)				.001*
Normal	55 (73,3)	46 (69,7)	41 (65,1)	
Yüksek	6 (8)	18 (27,3)	18 (28,6)	
Düşük	14 (18,7)	2 (3)	4 (6,3)	
PRL Değeri (S/%)				.207*
Normal	35 (46,7)	20 (30,3)	29 (46)	
Yüksek	39 (52)	43 (65,2)	33 (52,4)	
Düşük	1 (1,3)	3 (4,5)	1 (1,6)	
HDL Değeri (S/%)				.478*
Normal	43 (57,3)	29 (43,9)	32 (50,8)	
Yüksek	5 (6,7)	3 (4,5)	4 (6,3)	
Düşük	27 (36)	34 (51,5)	27 (42,9)	
LDL Değeri (S/%)				.013*
Normal	51 (68)	42 (63,6)	39 (61,9)	
Yüksek	14 (18,7)	24 (36,4)	17 (27)	
Düşük	10 (13,3)	-	7 (11,1)	
Kolesterol Değeri (S/%)				.003*
Normal	52 (69,3)	36 (54,5)	36 (57,1)	
Yüksek	7 (9,3)	23 (34,8)	20 (31,7)	
Düşük	16 (21,3)	7 (10,6)	7 (11,1)	
TG Değeri (S/%)				.000*
Normal	61 (81,3)	33 (50)	46 (73)	
Yüksek	14 (18,7)	33 (50)	17 (27)	

* χ^2 test Wbc: White blood cell Hgb: Hemogloblin Plt: Platelet ALT: Alanin aminotransferase AST: Aspartat aminotransferase AKŞ: Açlık kan şekeri PRL: Prolaktin HDL: High-density Lipoprotein LDL: Low-density Lipoprotein TG:trigliserid

Tablo 9’da üç grubun metabolik özelliklerinin sayısal ortalamalarının karşılaştırılması verilmiştir. Gruplar arasında boy ort. (P=.050), hgb (P=.464), platalet (P=.549), AST (P=.623), prolaktin (P=.455), HDL (P=.147) ve LDL (P=.073) değerleri kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmazken, vücut ağırlığı ort. (P=.017), BMI (P=.000), wbc (P=.011), nötrofil (P=.003), ALT (P=.040), AKŞ (P=.000), total kolesterol (P=.015) ve trigliserid (P=.001) değerleri yönünden anlamlı farklılık bulunmuştur.

Tablo 9: Yeni tanı, kombine ve tekli antipsikotik kullananlarda çeşitli serum metabolik değerlerinin sayısal olarak karşılaştırılması

	Tek AP (S:63)	Kombine AP (S:66)	Yeni Tanı (S:75)	P değeri*
Vücut Ağırlığı (Kg) (ort±SS)	76,6 ±19,2	82,4 ± 18,7	73,8 ±16,7	.017
Boy (cm) (ort±SS)	169 ±9,4	171,1 ± 8,9	169,1 ± 9,4	.050
BMI (kg/ m ²)	26,6 ± 5,8	28,1 ± 6,6	26,5 ± 7,8	.000
Wbc (ort.±SS)	7.8 ± 2,04	8,63 ± 2,2	7,7 ±1,86	.011
Hemoglobin (ort.±SS)	14,1 ± 1,84	14,6 ± 1,65	14,3 ±1,82	.464
Platelet (ort.±SS)	260 ± 63,4	267,8 ± 126,5	249,3 ± 69,5	.549
Nötrofil (ort.±SS)	4,79 ± 1,61	5,4 ±1,85	4,6 ± 1,45	.003
ALT (ort.±SS)	20,5 ±16,6	24,4 ± 18,9	20,4 ± 11,8	.040
AST (ort.±SS)	21,3 ± 8,76	20,9 ± 8,5	24,02 ± 13,2	.623
AKŞ (ort.±SS)	94,6 ±18,8	103,02 ± 33,1	87,5 ± 21,8	.000
Prolaktin (ort.±SS)	35,8 ± 42,1	43,2 ± 66,3	30,6 ±38,05	.455
HDL (ort.±SS)	43,9 ±11,6	41,1 ± 11,2	43,7 ± 11,2	.147
LDL (ort.±SS)	113,7 ± 37,5	119,2 ± 34,9	105,3 ± 28,7	.073
Total Kolesterol (ort.±SS)	186,75 ± 48,8	194,4 ± 38,2	175,4 ± 38,5	.015
Trigliserid (ort.±SS)	140,6 ± 96,8	185,8 ± 114,5	129 ± 82,3	.001

* Kruskal-Wallis Test

Kruskal Wallis analizinde üç grup arasında anlamlı çıkan değişkenlerin Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test ile yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; yeni tanı alanlar ile kombine ilaç alanlar arasında kilo ($P=.001$), wbc ($P=.012$), nötrofil ($P=.003$), açlık kan şekeri ($P=.000$), trigliserid ($P=.000$) ve total kolesterol ($P=.009$) değerleri yönünden, tek ilaç alanlar ile yeni tanı alanlar arasında sadece açlık kan şekeri değeri ($P=.027$) yönünden, tek ilaç alanlara göre kombine ilaç alanlarda nötrofil değeri ($P=.042$), ALT değeri ($P=.045$), trigliserid değeri ($P=.015$) yönünden anlamlı fark bulundu.(Tablo 10)

Tablo 10: Kruskal Wallis Test ile anlamlı çıkan parametrelerin ikili grup karşılaştırmalarının istatistiksel (P) değerleri

	Yeni Tanı- Tek AP	Yeni Tanı- Kombine AP	Tek AP- Kombine AP
Vücut Ağırlığı (Kg) (ort.±SS)	1,00	.001	.093
Wbc (ort.±SS)	1,00	.012	.120
Nötrofil (ort.±SS)	1,00	.003	.042
ALT (ort.±SS)	.690	.342	.045
AKŞ (ort.±SS)	.027	.000	.330
Total Kolesterol (ort.±SS)	.294	.009	.972
Trigliserid (ort.±SS)	1,00	.000	.015
<i>Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Test</i>			

Cinsiyet (P=.564), yaş ortalaması (P=.086), medeni durum (P=.934), eğitim durumu (P=.484), mesleki durum (P=.563), ekonomik durum (P=.339) ve tanı dağılımı (P=.666) açısından tek ve kombine antipsikotik kullananlar arasında anlamlı fark bulunmazken, hastalık süresi ortalaması (P=.000) kombine antipsikotik kullananlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(Tablo 11)

Tablo 11: Kombine ve tekli antipsikotik kullananların sosyo -demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kombine (S:66)	AP (S:63)	P Değeri
Cinsiyet (S/%)			.564*
Kadın	25 (37,9)	27 (42,9)	
Erkek	41 (62,1)	36 (57,1)	
Yaş (ort±SS)	42,2±11,4	37,9±12,2	.086**
Hastalık süresi-ay (ort±SS)	176,7±110,7	104,3±97,4	.000***
Medeni Durum (S/%)			.934*
Bekar	35 (53)	32 (50,8)	
Evli	20 (30,3)	21 (33,3)	
Dul	11 (16,7)	10 (15,9)	
Eğitim Durumu (S/%)			.484*
İlkokul	35 (53)	38 (60,3)	
Ortaokul	7 (10,6)	8 (12,7)	
Lise	10 (15,2)	10 (15,9)	
Üniversite	14 (21,2)	7 (11,1)	
Mesleki Durum (S/%)			.563*
Çalışmıyor	55 (83,3)	50 (79,4)	
Çalışıyor	11 (16,7)	13 (20,6)	
Ekonomik Durum (S/%)			.339*
Kötü <1500 TL/ay	38 (57,6)	40 (63,5)	
Orta 1501-5000 TL/ay	26 (39,4)	23 (36,5)	
İyi >5000 TL/ay	2 (3)	-	
Tanı			.666*
Şizofreni	56 (84,8)	53 (84,1)	
Şizoaffectif Bozukluk	6 (9,1)	4 (6,3)	
Paranoid Bozukluk	4 (6,1)	6 (9,5)	

* χ^2 test **T- Test

***Mann-Whitney Test

Tablo 12’de kombine ve tekli antipsikotik kullanan grubun metabolik özelliklerinin kategorik olarak karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre iki grup arasında wbc (P=.434), nötrofil (P=.935), ALT (P=.270), AST (P=.785), AKŞ (P=.643), prolaktin (P=.142), HDL (P=.599) ve total kolesterol (P=.933) değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup hgb (P=.035), plt (P=.033), LDL (P=.016) ve trigliserid (P=.007) değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Kombine antipsikotik kullananlarda LDL ve trigliserid yüksekliği olanların oranları ile platelet düşüklüğü olanların oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuşken

tek anipsikotik kullananlarda hemoglobin düşüklüğü olanların ise oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 12: Kombine ve tekli antipsikotik kullananların metabolik özelliklerinin kategorik olarak karşılaştırılması

	Kombine AP (S:66)	Tek AP (S:63)	P Değeri*
Wbc Değeri (S/%)			.434
Normal	52 (78,8)	51 (81)	
Yüksek	13 (19,7)	9 (14,3)	
Düşük	1 (1,5)	3 (4,8)	
Hgb Değeri (S/%)			.035
Normal	58 (87,9)	52 (82,5)	
Yüksek	5 (7,6)	1 (1,6)	
Düşük	3 (4,5)	10 (15,9)	
Plt Değeri (S/%)			.033
Normal	57 (86,4)	62 (98,4)	
Yüksek	4 (6,1)	-	
Düşük	5 (7,6)	1 (1,6)	
Neutrofil Değeri (S/%)			.935
Normal	57 (86,4)	53 (84,1)	
Yüksek	8 (12,1)	9 (14,3)	
Düşük	1 (1,5)	1 (1,6)	
ALT Değeri (S/%)			.270
Normal	61 (92,4)	61 (96,8)	
Yüksek	5 (7,6)	2 (3,2)	
AST Değeri(S/%)			.785
Normal	61 (92,4)	59 (93,7)	
Yüksek	5 (7,6)	4 (6,3)	
AKŞ Değeri (S/%)			.643
Normal	46 (69,7)	41 (65,1)	
Yüksek	18 (27,3)	18 (28,6)	
Düşük	2 (3)	4 (6,3)	
PRL Değeri (S/%)			.142
Normal	20 (30,3)	29 (46)	
Yüksek	43 (65,2)	33 (52,4)	
Düşük	3 (4,5)	1 (1,6)	
HDL Değeri (n/%)			.599
Normal	29 (43,9)	32 (50,8)	
Yüksek	3 (4,5)	4 (6,3)	
Düşük	34 (51,5)	27 (42,9)	
LDL Değeri (S/%)			.016
Normal	42 (63,6)	39 (61,9)	
Yüksek	24 (36,4)	17 (27)	
Düşük	-	7 (11,1)	
Kolesterol Değeri (S/%)			.933
Normal	36 (54,5)	36 (57,1)	
Yüksek	23 (34,8)	20 (31,7)	
Düşük	7 (10,6)	7 (11,1)	
TG Değeri (S/%)			.007
Normal	33 (50)	46 (73)	
Yüksek	33 (50)	17 (27)	

* χ^2 test Wbc: White blood cell Hgb: Hemoglobin Plt: Platelet ALT: Alanin aminotransferase AST: Aspartat aminotransferase AKŞ: Açlık kan şekeri PRL: Prolaktin HDL: High-density Lipoprotein LDL: Low-density Lipoprotein TG:trigliserid

Tablo 13'te iki çalışma grubunda kullanılan ilaçların kullanım oranları verilmiştir. Tek ilaç grubunda en çok kullanılan ilaçlar klozapin(%25,4),olanzapin (%17,5), oral risperidon (%12,7) ve depo risperidon (%12,7) idi. Kombine ilaç grubunda en çok kullanılan ilaçlar ketiyapin (%36,4),oral

risperidon (%27,3) ve olanzapin (%25,8) idi. Her iki çalışma grubunda olanzapin (P=.253), depo risperidon (P=.137), klorpromazin (P=.438), aripiprazol (P=.178), ziprasidon (P=.087), sulprid (P=.327), oral zyklopentiksol (P=.974) ve depo zyklopentiksol (P=.083) kullanım oranları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Oral risperidon (P=.039), amisulprid (P=.042), haloperidol (P=.001), ketiyapin (P=.001), klorpromazin (P=.047) ve depo flupentiksol (P=.047) kullanım oranları açısından anlamlı farklılık bulunmuştur.

Tablo 13: Çalışma grubunda kullanılan ilaçların karşılaştırılması

	Tek AP (S:63)	Kombine (S:66)	AP	P Değeri*
Olanzapin (S/%)				.253
Kullanan	11 (17,5)	17 (25,8)		
Kullanmayan	52 (82,5)	49 (74,2)		
Oral Risperidon (S/%)				.039
Kullanan	8 (12,7)	18 (27,3)		
Kullanmayan	55 (87,3)	48 (72,7)		
Depo Risperidon (S/%)				.137
Kullanan	8 (12,7)	15 (22,7)		
Kullanmayan	55 (87,3)	51 (77,3)		
Amisulprid (S/%)				.042
Kullanan	4 (6,3)	12 (18,2)		
Kullanmayan	59 (93,7)	54 (81,8)		
Haloperidol (S/%)				.001
Kullanan	1 (1,6)	14 (21,2)		
Kullanmayan	62 (98,4)	52 (78,8)		
Klozapin (S/%)				.438
Kullanan	16 (25,4)	13 (19,7)		
Kullanmayan	47 (74,6)	53 (80,3)		
Aripiprazol (S/%)				.178
Kullanan	7 (11,1)	13 (19,7)		
Kullanmayan	56 (88,9)	53 (80,3)		
Ketiyapin (S/%)				.001
Kullanan	3 (4,8)	24 (36,4)		
Kullanmayan	60 (95,2)	42 (63,6)		
Ziprasidon (S/%)				.087
Kullanan	-	3 (4,5)		
Kullanmayan	63 (100)	63 (95,5)		
Klorpromazin (S/%)				.047
Kullanan	-	4 (6,1)		
Kullanmayan	63 (100)	62 (93,9)		
Sulprid (S/%)				.327
Kullanan	-	1 (1,5)		
Kullanmayan	63 (100)	65 (98,5)		
Depo Flupentiksol (S/%)				.047
Kullanan	-	4 (6,1)		
Kullanmayan	63 (100)	62 (93,9)		
Oral Zyklopentiksol (S/%)				.974
Kullanan	1 (1,6)	1 (1,5)		
Kullanmayan	62 (98,4)	65 (98,5)		
Depo Zyklopentiksol (S/%)				.083
Kullanan	3 (4,8)	9 (13,6)		
Kullanmayan	60 (95,2)	57 (86,4)		

* χ^2 test

TARTIŞMA

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluk gruplarında yer alan hastalarda metabolik parametreleri karşılaştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda, hastaları yeni tanı alanlar, tek antipsikotik kullananlar ve kombine antipsikotik kullananlar olarak gruplandırdık. Bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar bu üç grubu karşılaştıran yayımlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmalar, klinik uygulamada antipsikotiklerin %50 gibi yüksek oranda kombine olarak kullanıldığını göstermektedir.(137) Benzer şekilde, bu çalışmamızda da tek antipsikotik kullananların ve kombine antipsikotik kullananların oranı eşit olarak bulunmuştur. Janssen ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, kombine antipsikotik kullanan grupta hastalık süresinin tek antipsikotik kullananlara göre anlamlı derecede daha uzun olduğunu bulmuş ve uzun hastalık süresinin kombine antipsikotik kullanımı yönünden bir risk etkeni olarak tanımlamışlardır. Literatürdeki bu sonuçla uyumlu olarak, yaptığımız bu çalışmada kombine antipsikotik kullanan grupta hastalık süresi anlamlı derecede uzundu.

Yapılan birçok çalışmada, genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni ve kronik duyu durumu bozukluklarında glikoz metabolizması ve/veya bozulmuş insülin metabolizması (bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 DM, insülin direnci, hiperinsülinemi), daha sık görülmektedir. Şizofreni hastalarında DM sıklığı toplumun 2 katı bildirilmektedir (%14).(138) Wirshing ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, antipsikotik tedavi öncesi ve sonrasında hastaların kan glikoz düzeyleri ölçüldüğünde, klozapin, olanzapin, haloperidol tedavisiyle kan glikoz düzeylerinde anlamlı artış görülürken, risperidon ve flufenazin tedavisiyle kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.(139) Feldman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada antipsikotik kullananlarda kontrol grubuna göre antihiperglisemik kullanma gereksinmesinde belirgin artış olduğunu belirtmişlerdir.(140) Çalışmamızda da antipsikotik tedavi alan ve tedavi almayan (yeni tanı) grup karşılaştırıldığında yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ortalama açlık kan şekeri değeri tedavi alan grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada Kurt ve arkadaşları, yeni kuşak ve klasik antipsikotiklerin glikoz metabolizması üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada klozapinin açlık kan şekerinde, ketiypinin ise oral glikoz tolerans testinden 2 saat sonra ölçülen kan şekerinde, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış yaptığı

bulunmuştur.(141) 1968- 2000 yılları arasında WHO ilaç yan etkileri veri tabanına kayıtlı 41316 hastanın retrospektif olarak incelenmesi sonucu yeni kuşak antipsikotiklerin, klasik antipsikotiklere göre bozuk glikoz toleransı gelişimi açısından 10,22 kat daha fazla riske sahip olduğunu bildirmiştir.(142) Bizim çalışmamızda yeni kuşak ve klasik antipsikotiklerin karşılaştırılması yapılmamıştır. Buna karşın, hem tek antipsikotik kullanan grupta hem de kombine antipsikotik kullanan grupta en sık kullanılan ilaçlar yeni kuşak antipsikotiklerdir. Yeni tanı alanlarla karşılaştırıldığında, her iki grupta AKŞ değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında çıkan sonuç önceki çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

Birkaç çalışmada da kombine antipsikotik kullanımının metabolik yan etkilerin sıklığını daha da artırdığı bulunmuştur. Jerrel'in eczane veri tabanlarını tarayarak yapmış olduğu bir çalışmada kombine antipsikotik reçete edilen erişkin ve adolesanlarda kilo artışı, tip 2 DM ve dislipidemi sıklığında artış tesbit edilmiştir.(143) Kessing'in 1996-2000 yılları arasında Danimarka eczane veritabanlarından yapmış olduğu bir çalışmada reçete edilen antipsikotik sayısı ile orantılı olarak DM insidansında artış olduğu bulunmuştur.(144) Buna karşın, Taylor ve arkadaşlarının 606 yatan hasta kayıtlarını inceleyerek yapmış oldukları bir başka çalışmada diğer çalışmalarla uyumsuz olarak, glisemik bozukluklar ve DM yaygınlığı açısından kombine antipsikotik alanlarla tekli antipsikotik tedavi alanlar ve yeni nesil antipsikotik kullananlarla klasik antipsikotik kullananlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.(145) Çalışmamızda ise kombine ve tekli antipsikotik kullananlar arasında ortalama AKŞ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Başka önemli bir metabolik bir parametre olan düşük HDL düzeyi, kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.(146) HDL değerlerindeki %1'lik azalmanın kalp hastalığı riskini 2-3 kat artırdığı gösterilmiştir.(147) Klasik ve yeni nesil antipsikotiklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, risperidon dışında, hem klasik hem de yeni nesil antipsikotiklerin HDL'yi anlamlı düzeyde düşürdüğü gösterilmiştir.(148) Sigara tüketimi, hareket kısıtlılığı, stres ve kullanılan ilaçlar serum HDL kolesterol düzeyini düşüren faktörler olabilir.(149) Bizim çalışmamızda da 3 grup karşılaştırıldığında düşük HDL oranı ve sayısal değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Antipsikotik sağaltımı alan hastalarda kilo artışı, diyet değişiklikleri ve glukoz intoleransına bağlı olarak hiperlipidemi de ayrı bir metabolik risk olarak ortaya çıkabilir. Çalışmalarda hiperlipidemi ve hipertrigliseridemi insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı bulunmaktadır.(108) Hiperlipidemi ve hiperglisemi birbiri ile bağlantılı iken, kilo alımı ile doğrudan bağlantı göstermemektedirler. Hipertrigliseridemi tek başına dahi koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve diğer ciddi komplikasyonların riskinin artmasına yol açabilmektedir.(150) Ryan ve ark. sağlıklı grupla karşılaştırıldığında diğer birçok çalışmadan farklı olarak şizofrenlerde açlık plazma kolesterol ve LDL seviyesini düşük bulmuşlardır.(151) Literatürde tedavi almayanlarla karşılaştırıldığında antipsikotik tedavi alan kişilerde hiperkolesterolemi, LDL yüksekliği ve hipertrigliseridemi prevalansı daha yüksek bulunmuştur.(152) Bulgularımız, önceki çalışma bulgularıyla örtüşmektedir.

Kombine antipsikotik kullanımının metabolik yan etkileri ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Correl ve arkadaşlarının 364 yatan hastanın çizelgelerini inceleyerek yapmış oldukları çift yönlü analizlerde, kombine antipsikotik kullananlar ile tekli antipsikotik kullananlar karşılaştırıldığında kombine tedavi alan grupta trigliserid, LDL ve total kolesterol yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, HDL düşüklüğü yönünden anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca kombine tedavi alan grupta metabolik sendrom riski artmış olarak tesbit edilmiştir.(153) Çalışmamızda LDL ve trigliserid yüksekliği oransal olarak kombine grupta anlamlı düzeyde yüksek çıkmakla birlikte total kolesterol yüksekliği ve HDL düşüklüğü yönünden anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuçtaki farklılık; çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması, çalışmaya katılan hastaların yaşadıkları bölgenin beslenme alışkanlıkları ve soyakültürel düzeylerinin düşük olması ile ilişkili olabilir.

Bazı çalışmalarda ise özellikle aripiprazol ile yapılan kombinasyonlarda olmak üzere kombine antipsikotik kullanımının metabolik durumlar üzerine olumlu etkileri bulunduğunu bildiren yazarlar da vardır. Karanakuran'ın yapmış olduğu bir çalışmada klozapin kullanan 24 hastanın tedavisine aripiprazol eklenmiş ve hastaların HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme bulunmuş.(154) Yine Reinstein ve arkadaşlarının klozapin kullanan 65 hastada yaptığı başka bir çalışmada tedavide klozapin dozu düşürülerek ketiyapin eklenmiş ve DM hastalarının %20'sinde 10 ay içinde kan şekerlerinin ve HbA1c düzeylerinin normal düzeylere düştüğü tesbit edilmiştir.(155)

Hendersan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çift kör randomize bir çalışmada ise olanzapin tedavisine 10 hafta süre ile aripiprazol eklenmiş ve LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır.(156)

Yeni nesil antipsikotiklerin piyasaya çıkması ile metabolik yan etkiler çok daha fazla gündeme gelmeye başlamıştır. Klasik ve yeni nesil antipsikotikleri karşılaştıran Meyer ve arkadaşları, ziprasidon, risperidon, aripiprazol gibi ikinci nesil antipsikotikler ve yüksek potensli klasik antipsikotiklerle hiperlipidemi riskinin düşük; ikinci kuşak antipsikotiklerden ketiyapin, olanzapin, klozapin ve düşük potensli klasik antipsikotikler olan klorpromazin, tiyoridazin ile daha yüksek risk olduğunu bulmuştur.(157) Bizim çalışmamızda antipsikotikler klasik ve yeni nesil olarak ayrı gruplara ayrılarak karşılaştırma yapılmamıştır. Ancak her iki grupta kullanılan antipsikotiklere bakıldığında yeni nesil antipsikotiklerin baskınlığı göze çarpmaktaydı ve çıkan metabolik sonuçlar bu durumu destekler nitelikteydi.

Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda gözlenen bir diğer önemli sorun, kilo alımıdır. Kilo artışı, yalnız atipik antipsikotik tedavi ile değil, tipik antipsikotik tedavi ile de görülmektedir.(158) Ancak yeni kuşak antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre daha fazla kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir.(159) Bazı çalışmalarda birden fazla ilaç kullanmanın, atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı kilo alımı riskini arttırdığı bildirilmiştir.(160)

Üçyüzbeş yatan hasta kayıtlarını tarayan bir gözden geçirmede kombine antipsikotik kullanan grubun kilo artışı antipsikotikle birlikte antidepresan kullanan gruptan anlamlı derecede yüksekti.(161) Benzer şekilde yeni nesil tek antipsikotik ve ikili klasik antipsikotik başlanan 4140 çocuk ve adolesanla yapılan bir çalışmada kombine antipsikotik kullanan grubun kilo artışı anlamlı derecede yüksekti.(162) Buna karşın bazı araştırmacılar kombine antipsikotik kullanımı ile kilo kaybı arasında ilişki tespit etmişlerdir. Örneğin; klozapinle kilo alan 65 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların kullandığı klozapin dozu %25 azaltılıp tedaviye ketiyapin eklenmiş ve 10 ay sonra çalışmaya dahil edilenlerde ortalama 4.2kg kilo kaybı tesbit edilmiş.(90) Başka bir çalışmaya klozapin tedavisi alan 24 hasta dahil edilmiş ve tedavide klozapin dozu %22 azaltılıp aripiprazol eklenmiş ve hastaların %75'inde ortalama

7.5 kg kilo kaybı gözlenmiş.(91) Klorzapin kullanan 9 şizofren hastanın tedavisine ziprasidon eklenerek yapılan bir başka çalışmada da hastaların 6 ay sonra ortalama kilo kaybı 1.5-2 kg'dı.(92) Görüldüğü üzere bu çalışmaların çoğunluğunda, en çok kilo aldırıldığı bilinen klorzapine, daha az kilo aldırıldığı veya hiç aldırmadığı ileri sürülen atipik ilaçların eklenmesi söz konusudur.

Bu çalışmaların aksine spesifik antipsikotik kombinasyonları ile kilo kaybı arasındaki ilişkiyi teyit etmeyen çalışmalarda bulunmaktadır. Henderson'ın yapmış olduğu bir çalışmada, olanzapin kullanan 10 ve klorzapin kullanan 11 hastanın tedavisine ziprasidon eklenmiş ve sonuçta kilo kaybı ve BMI'de azalma anlamlı bulunmamıştır. Risperidon ya da ketiyapin monoterapisine aripiprazol veya plasebo eklenerek yapılan çift kör karşılaştırılmalı bir çalışmada her iki grupta kilo kaybı yönünden anlamlı fark bulunmadığı gibi çok az sayıda aripiprazol eklenen hastada %7'nin üzerinde kilo artışı tesbit edilmiştir.(163) Bizim çalışmamızda ise yeni tanı alanlar, tek antipsikotik kullananlar ve kombine antipsikotik kullananlar BMI ve vücut ağırlığı açısından karşılaştırıldığında kombine antipsikotik kullanan grubun vücut ağırlığı ve BMI değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tesbit edildi. Ancak ikili karşılaştırmalar yapıldığında daha önce yapılan bazı çalışmalarla uyumlu olarak kombine kullananların vücut ağırlığı yeni tanı alanlardan anlamlı derecede yüksekti. Yeni tanı-tek ilaç kullananlar ile tek ilaç-kombine ilaç kullananlar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca daha öncede belirtildiği gibi kombine antipsikotik kullanan grubun hastalık ve tedavi süresi diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha uzundu. Dolayısıyla, hastalığın doğasının getirmiş olduğu fiziksel aktivite kısıtlılığı, sigara içme alışkanlığının genel popülasyondan yüksek olması ve beslenme düzensizlikleri gibi etkenler kombine tedavi alan grubun kilo ve BMI değerlerindeki artış ile ilişkili olabilir.

Hiperprolaktineminin genel popülasyonda yaygınlığı düşüktür (%0.4), fakat adet düzensizliği olan kadınlarda %9-17 arasında görülmektedir.(164) Antipsikotikler ile yapılan çalışmalarda ise kadınlarda %60-75, erkeklerde %34-43 oranlarında hiperprolaktinemi geliştiği bildirilmiştir.(165,166) Günlük 200 mg klorpromazin ya da 0,5-1,5 mg haloperidol gibi düşük doz antipsikotik uygulamalarında bile prolaktin yükselmesi olabilmekte, ilaç dozu arttırıldıkça prolaktin seviyeleri de orantılı olarak artmaktadır.(167,168) Bizim çalışmamızda ise genel örnekleme hiperprolaktinemi oranı %56,4 ile genel popülasyona göre oldukça

yüksek görünmektedir. Yine çalışmamızda tedavi alan ve almayan grup karşılaştırıldığında hiperprolaktinemi açısından hem oransal olarak hem rakamsal olarak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu, tedavi alan grubun %58,9’unda tedavi almayan grubun ise %52’sinde hiperprolaktinemi mevcuttu. Tedavi almayan grupta oranın %52 gibi genel populasyondan oldukça yüksek olması, aradaki farkın anlamlı olmamasını açıklamaktadır. Ancak tedavi almayan grupta yüksek oranın nedenini açıklamak güçtür. Bildiğimiz kadarıyla tedavi almamış şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde kombine antipsikotik tedavinin sebep olduğu hiperprolaktinemi ile ilgili de birkaç çalışma mevcuttu. Montgomery’nin bir devlet hastanesi kayıtların tarayarak 422 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada, ketiypin ya da olanzapin gibi prolaktin düzeyine düşük etki eden antipsikotiklerle bile diğer antipsikotikler kombine edildiğinde hiperprolaktinemiye sebep olduğu bildirilmektedir. Yine bu çalışmada görülmüş ki, prolaktin-koruyucu etkisi olan bir ilaç prolaktin yükselten bir ilaçla kombine edildiğinde, koruyucu etkisi baskılanmıştır.(169) Hendersan’ın yapmış olduğu benzer bir çalışmada klozapin+risperidon tedavisi alan 20 hasta ve tek klozapin tedavisi alan 20 hasta ile karşılaştırılmış ve kombine tedavi alan grupta yüksek prolaktin seviyeleri tesbit edilmiştir.(170) Klozapin kullanan 24 hastanın katılımı ile yapılan çift kör plasebo bir çalışmada, klozapin tedavisine risperidon eklendiğinde yüksek prolaktin düzeyi ile ilişkili bulunurken, ziprasidon eklendiğinde prolaktin bazal düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır.(171)

Yapılan çalışmalarda bazı olumlu antipsikotik kombinasyonları da mevcuttur. Birkaç çalışmada, bazı antipsikotiklere aripipirazol eklenmesinin prolaktin düzeyini düşürmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir.(172) Risperidon kullanan, prolaktin yüksekliği olan adolesan ile yapılmış bir çalışmada, risperidon tedavisine aripipirazol eklenmesi ile prolaktin düzeyinde düşüş tesbit edilmiştir.(173) Başka bir çalışmada, diğer antipsikotiklerden tam olarak fayda görmeyen prolaktin yüksekliği olan 27 hastanın tedavisine aripipirazol eklenmiş ve 12 hafta sonra prolaktin düzeyleri normal aralıkta ölçülmüştür.(174) Benzer bir çalışmada, risperidon, amisülprid ve sülprid kullanan hastaların tedavisine aripipirazol eklenmiş ve 8 hafta takip edilmiştir. Tüm grupların prolaktin seviyelerinde düşüş gözlenmiş ancak en güçlü etki risperidon kullanan grupta olmuştur.(175) Kombine antipsikotik tedavilerinde prolaktin

düzenini düşürmeye diğer bir yaklaşımda kullanılan antipsikotiklerin kullanılabilecek en düşük dozda kullanılmasıdır. Bununla ilgili, çift kör bir çalışmada düşük doz risperidon ve düşük doz haloperdol kombinasyonu, yüksek doz risperidon kullanan grupla karşılaştırılmış. 6. haftanın sonunda kombine antipsikotik kullanan grubun prolaktin düzeyleri normal sınırlarda iken yüksek doz risperidon kullanan grupta prolaktin yüksekliği tesbit edilmiştir. Ayrıca literatürde nadirde olsa aripipirazol ile indüklenmiş hiperprolaktinemi vakalarında mevcuttur.(176) Bizim çalışmamızda ise tekli tedavi alan grupla kombine tedavi alan grup karşılaştırıldığında hem oransal hem de ortalama değer olarak prolaktin yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Antipsikotik kullanan psikiyatrik hastalarda karaciğer enzim yükseklikleri görülmesi de nispeten sık karşılaşılan bir durumdur. Çoğu durumda bu yükselmeler geçicidir ve tedaviyi etkilemeyecek düzeydedir. Ülkemizde Atasoy N. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, risperidon, olanzapin ve ketiyapin alan 110 hasta takip edilmiş. Takiplerde 110 hastanın olanzapin 20mg/gün alan bir kadın hastada AST düzeyi normalin 4 katına, olanzapin 30mg/gün alan bir erkek hastada ALT düzeyi normalin 3 katına yükselerek tedavi sonlandırılmıştır. Aynı çalışmada, çalışmanın ilk ayında 110 hastanın 30'unda (%27.2) asemptomatik AST, ALT, GGT ve bilirubin yüksekliği tesbit edilmiştir. Tedavinin 6. ayında 110 hastanın 25'inde karaciğer enzimlerinde anormallik tesbit edilmiştir.(49) Kombine antipsikotik kullanımının karaciğer enzimleri üzerine olan etkisi ile ilgili bir çalışma bildiğimiz kadarıyla yoktur.

Çalışmamızda karaciğer enzimlerinden AST ve ALT düzeylerine bakılmıştır. Bilindiği gibi AST karaciğere spesifik olmayıp iskelet kası, myokard, böbrek, beyin, pankreas gibi dokularda da bulunmasına rağmen ALT karaciğere daha spesifik bir enzimdir. İlaç-toksin gibi etkenlere maruziyet sonrasında da öncelikle ALT düzeyinde artış beklenir ve karaciğer hasarı için daha spesifiktir. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak tedavi almayan grubun AST değeri tedavi alan gruptan anlamlı derecede yüksekti ancak bu yükseklik asemptomatik bir yükseklikti. Bu yüksekliğin karaciğer dışı bir doku hasarından kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir. Yine çalışmamızda kombine ilaç kullananlar tek ilaç kullananlarla kıyaslandığında ALT düzeyi kombine grupta anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur ki bu sonuç, kombine antipsikotik kullanımının, karaciğer toksisitesi açısından tek ilaç kullanımına göre daha riskli olduğunu düşündürmektedir.

Psikiyatri hastalarında kullandıkları psikotropalara bağlı ortaya çıkan bir diğer önemli yan etki de hematolojik anormalliklerdir ve hatta bazen hayatı tehdit edici boyutta olabilir.(177) Bilindiği gibi agranülositoz klozapin tedavisi sırasında büyük tehdit oluşturur ve periyodik WBC kan izlemi gerektiren bir durumdur. Nötropeni yada agranülositoz konusunda klozapin dışındaki antipsikotiklerle veya kombine antipsikotik kullanımı ile ilişkili kısıtlı sayıda vaka bildirimi bulunmaktadır. Vaka serileri ya da çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise tedavi almayan grup ile karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta WBC ve nötrofil değerleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda yeni tanı alanlarla karşılaştırıldığında kombine ilaç grubun nötrofil ve WBC değerleri anlamlı derecede daha yüksekti. Yeni tanı alanlar tek ilaç kullanan grup ile karşılaştırıldığında, sadece nötrofil değeri tek ilaç alan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Kombine ve tek ilaç alan grup karşılaştırıldığında ise WBC ve nötrofil değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Literatüre bakıldığında ise henüz antipsikotik kullananlarda WBC ya da nötrofil artışı ile ilgili yapılmış çalışma ya da vaka bildirimi bulunmamaktadır. Bulgularımız kombine antipsikotik kullanımının lökosit ve nötrofil sayısı üzerine olumsuz etki yapmadığını düşündürmektedir.

Tedavide kullanılan ilaçların sıklığına bakıldığında ise, tekli antipsikotik ve kombine antipsikotik kullanımının karşılaştırıldığı 14.150 kişiyi kapsayan bir çalışmada; tekli antipsikotik tedavide en çok tercih edilen antipsikotikler azalan sıra ile ketiyapin, oral risperidon ve olanzapin iken kombinasyonda en çok tercih edilen antipsikotikler; klozapin, oral risperidon ve flupentiksol depo olarak bulunmuştur.(178) Kombine ve monoterapi kullanımının karşılaştırıldığı 4156 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise; monoterapi alan 3188 hastada en çok tercih edilen antipsikotikler risperidon (n:765),aripiprazol (n:536) ve olanzapin (n:216) iken kombine tedavi alan 968 hastada en çok tercih edilenler tipik antipsikotikler (n:257), olanzapin (n:216) ve risperidon (n:210) idi.(179) Çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak, tek ilaç grubunda (n:63) en çok kullanılan ilaçlar klozapin (n:16), olanzapin (n:11), oral risperidon (n:8) iken kombine antipsikotik kullanan grupta ise ketiyapin (n:24), oral risperidon (n:18) ve olanzapin (n:17) idi.

Çalışmalar arasındaki farklılığın, tedaviyi yürüten hekimlerin tercihinden kaynaklanması olasıdır. Çalışmamızda, her gruba düşen örneklem sayısının az olması önemli bir kısıtlılıktır. Bu etken, özellikle spesifik ilaç kombinasyonlarının etkisini analiz etmeye fırsat vermemektedir. Kesitsel dizayna sahip olması diğer bir önemli kısıtlılıktır. Zira kombine antipsikotik ilaçlar klinik pratikte genellikle tekli ilaçlara yeterli yanıt vermeyen ve rahatsızlığı daha şiddetli seyreden hastalara uygulanmaktadır. Dolayısıyla, çalışmanın izlemsel olmaması, kombine antipsikotik alanlarda anlamlı derecede bulunan bazı metabolik sorunların kombine ilaç kullanımının kendisinden mi yoksa önceki ilaç kullanımları veya şiddetli hastalığın dolaylı etkilerinden mi kaynaklandığını açık olarak ortaya koyamamaktadır. Bu faktörler çalışmamızın kısıtlı taraflarıydı.

SONUÇ

Bulgularımız, klinik uygulamada kombine antipsikotik kullanımının oldukça yaygın olduğu, bu kullanımın birçok metabolik parametreyi olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bulgular, şizofreni tedavisinin yalnızca bir boyutunu oluşturan ilaç tedavisinin, klinik problemlerin tümünü çözmede yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, şizofreni hastalarının tedavisinde, farmakolojik, psikososyal ve destekleyici tedavileri içeren bir tedavi algoritmasının oluşturulması ve gereken tedavi olanaklarının ülkemiz şartlarına göre geliştirilmesi önerilmektedir. Ayrıca literatürdeki veri kısıtlılığına bakıldığında, konu ile ilgili ileriye dönük geniş örneklemli izlem çalışmalarının yapılması gerektiği görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1)Trimble MR. Biological Psychiatry. John Willey and Sons, London, 1996.
- 2)Ceylan ME, Erdiş F. Noroleptikler. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni;6:9 26,1996.
- 3)Yuksel N. Antipsikotik ilaçlar. Psikofarmakoloji. Cizgi Tıp, Ankara, 2003.
- 4)Kaplan HI, Sadock BJ. Schizophrenia. In:Synopsis of Psychiatry, 8. baskı, Baltimore: Williams & Wilkins,
- 5)Buckley PF, Meltzer HY. Treatment of schizophrenia. In:Textbook of Psychopharmacology: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds, Washington:American Psychiatric Press, 1995:615-639.
- 6)Yüksel N. Antipsikotik ilaçlar. Psikofarmakoloji içinde Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 58-121.
- 7)Marder SR, Van Putten T. Antipsychotic Medications. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds.Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, 1995: 247-261.
- 8) Vural M: Şizofreni Ve Bipolar Affektif Bozukluk Hastalarında Antipsikotik İlaç Kullanımı İle Metabolik Sendrom Ve Diğer Metabolik Süreçlerin İlişkisinin İncelenmesi, Uzmanlık tezi, 2007.
- 9) Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. Br J Psychiatry, 1993;163 (suppl.22):7-18.
- 10) Birsöz S. Psikotik bozukluklar ve antipsikotik ilaçlar. Psikiyatride İlaç Tedavisi içinde: Birsöz S, Turgay A eds, Ankara: Medikomat, 1994:167-198.
- 11)Marder SR, Van Kammen DP. Dopamine receptor antagonists In:Comprehensive Textbook of Psychiatry: Sadock BJ, Sadock VA eds, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000:2356-2376.
- 12)Owens MJ, Risch C. Atypical antipsychotics. In: Textbook of Psychopharmacology: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds, Washington D.C: American Psychiatric Press,
- 13)Peuskens J and Risperidone Study Group. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallelgroup study versus haloperidol. Br J Psychiatry 1995;166:712-726.
- 14)Malhotra AK, Pinsky DA, Breier A. Geleceğin antipsikotik ilaçları. Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri'nde: Çev:Aydemir Ö, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998:41-59.
- 15) 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: 135-45.
- 16)Frangou S, Murray RM. Schizophrenia. London, 1996.
- 17)Tuğlular I. Nöroleptikler. Psikiyatride İlaç Kullanımı içinde. Bornova: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1991:57-154.

- 18)Anıl Yaycıoğlu AE, Gürel C. Atipik Antipsikotikler: In Yüksel N (editor). Temel Psikofarmakoloji. Birinci Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:11, 2010;806-865.
- 19) Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar TPD 2007 1. Baskı ; Haldun Soygür, Köksal Alptekin, E.Cem Atbaşoğlu, Hasan Herken .
- 20) Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. *Encephale* 2000; 26:62-72.)
- 21) Daniel DG, Copeland LF. Ziprasidone: Comprehensive overview and clinical use of a novel antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 819-828).
- 22)Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis.
- 23)Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:279-
- 24)Citrome L, Volavka J, Czobor P. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 1510-1514.
- 25)Kane J, Honigfeld G, Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison versus chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
- 26) Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V, Klerman G. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacology* 1987;7:377–384.
- 27)Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine’s effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 1996;32: 683–697.
- 28)Lindström 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 Psych Scand* 1988; 77: 524-529.
- 29)Meltzer HY. Clozapine and other atypical neuroleptics: efficacy, side effects, optimal utilization. *J Clin Psychiatry, Monograph Series* 1994;12:38
- 30)Fitton A, Heel RC. Clozapine, A Review of Its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990;40(5):722
- 31)Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Hovvard A, Kronig M, Booksteln P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome. *Am. J. Psychiatry* 1994;151:1744-1752.
- 32) Naber D, Leppig M, Grohmann R, Hippus H. Efficacy and adverse effects of clozapine in treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1989;99:73-76.

- 33)Toll T. Symposium Molecular Biology of the Dopamine System: Heterogeneity of the Dopamine Receptors. Abstract From 21 st. Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, Louisiana, 1991. domized trials. Am J Psychiatry 2001;158: 518–526.
- 34)Bernstein J:Drug Therphy In Psychiatry Third Edition,Part 1,St.Louis,Missouri,Mosby year Boook,1995
- 35)Prof.Dr.Ertuğrul Köroğlu ,Prof Dr.Cengiz Güleç; Psikiyatri Temel Kitabı 2. Baskı; Bölüm 67:650-652
- 36) Stephens P. A review of clozapine: an antipsychotic for treatmentresistant schizophrenia. Compr Psychiatry 1990;31:315 26.9)
- 37) Benedetti F, Cavallaro R, Smeraldi E. Olanzapine-induced neutropenia after clozapine-induced neutropenia. Lancet 1999;354:567.
- 38)Dettling M, Cascorbi I, Hellweg R, et al. Genetic determinants of druginduced agranulocytosis: potential risk of olanzapine? Pharmacopsychiatry 1999;32:110–2.
- 39) Meissner W, Schmidt T, Kupsch A, Trottenberg T, Lempert T. Reversible leucopenia related to olanzapine. Mov Disord 1999;14: 872–3).
- 40) Lander M, Bastiampillai T. Neutropenia associated with quetiapine, olanzapine, and aripiprazole. Aust N Z J Psychiatry 2011;45:89.
- 41)Clark N, Weissberg E, Noel J. Quetiapine and leukopenia. Am J Psychiatry 2001;158:817
- 42) Ruhé HG, Becker HE, Jessurun P, et al. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. Acta Psychiatr Scand 2001;104:311–3 [discussion 313–4].
- 43) Qureshi SU, Rubin E. Risperidone- and aripiprazole-induced leukopenia: a case report. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2008;10:.
- 44)Meylan C, Bondolfi G, Aubert AC, Baumann P. Reversible neutropenia during a cold: possible involvement of risperidone?)
- 45)Kim JN, Lee BC, Choi IG, Jon DI, Jung MH. Paliperidone-induced leukopenia and neutropenia: a case report. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35:284–5.
- 46)Montgomery J. Ziprasidone-related agranulocytosis following olanzapine-induced neutropenia. Gen Hosp Psychiatry 2006;28(1):83–5.)
- 47) Gaertner I, Altendorf K, Batra A, Gaertner HJ. Relevance of liver enzyme elevations with four different neuroleptics: a retrospective review of 7263 treatment courses. J Clin Psychopharmacol 2001;21(2):215–22.
- 48)Hummer M, Kurz M, Kurtzhaller I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker WW. Hepatotoxicity of clozapine. J Clin Pharmacol 1997;17:314–7.

- 49) Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;31:1255–1260.
- 50) Lammert F, Matern S. Hepatopathien durch Medikamente. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86:1167–71.
- 51) Tchernichovsky E, Sirota P. Hepatotoxicity, leucopenia and neutropenia associated with olanzapine therapy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004;8: 173–7.)
- 52) Radzik J, Grotthus B, Leszek J. Disorder of liver functions in a schizophrenic patient after long-term risperidone treatment-case report. *Psychiatr Pol* 2005;39 (2):309–13.
- 53) 34 Klinik Psikiyatri 2006;9(Ek 1):5-16
- 54) Aktepe E (2011) Çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaçların endokrin ve metabolik yan etkileri. *TSK Koruyucu Hekimlik Bulteni*,10:741-750.
- 55) Lamberti JS, Bellnier T, Schwarzkopf SB (1992) Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry*, 149:689-690.
- 56) Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA (2002) Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*, 57:209-219.
- 57) Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC (1994) Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 271:1058-1066.
- 58) Casey DE (2005) Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*, 118:15S-22S.
- 59) Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA (2002) Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, 35:205-219.
- 60) De Hert M, Mitoux A, He Y, Peuskens J (2011) Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261:231-239.
- 61) Juruena MF, Sena EP, Oliveira IR (2011) Sertindole in the management of schizophrenia. *J Cent Nerv Syst Dis*, 3:75-85.
- 62) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. (2005) Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353:1209-1223.

- 63) McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et al. (2005) Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*, 80:19-32.
- 64) Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA et al. (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 123:225-233.
- 65) Megna JL, Schwartz TL, Siddiqui UA, Rojas MH (2011) Obesity in adults with serious and persistent mental illness: A review of postulated mechanisms and current interventions. *Ann Clin Psychiatry*, 23:131-140.
- 66) Baptista T, Hernandez L, Hoebel BG (1990) Systemic sulpiride increases dopamine metabolites in the lateral hypothalamus. *Pharmacol Biochem Behav*, 37:227-229.
- 67) Fadel J, Bubser M, Deutch AY (2002) Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J Neuroscience*, 22: 6742-6746.
- 68) Milano W, De Rosa M, Capasso A (2013) Antipsychotic drugs opposite to metabolic risk: neurotransmitters, neurohormonal and pharmacogenetic mechanisms underlying with weight gain and metabolic syndrome. *Open Neurol J*, 7:23-31.
- 69) Casey DE, Zorn SH (2001) The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl. 7):S4-S10.
- 70) Jones M, Jones A (2008) The effect of antipsychotic medication on metabolic syndrome. *Nurs Stand*, 22:43-48.
- 71) Stahl S, Mignon L, Meyer JM (2009) Which comes first: atypical treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*, 119:171-179
- 72) Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF et al. (1995) Eating disorders and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature*, 374:542-546.
- 73) Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes mellitus. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 778-783).
- 74) Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl. 21): 7-10
- 75) Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363
- 76) Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J, Colom F, Feinares M, Comes M et al. (2008) Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*, 118:4-18.

- 77) Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J et al. (1996) Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*, 98:1277-1282.
- 78) Engl J, Hanusch-Enserer U, Prager R, Patsch JR, Ebenbichler C (2005) The metabolic syndrome: effects of a pronounced weight loss induced by bariatric surgery. *Wien Klin Wochenschr*, 117:243-254.
- 79) Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL (2008) Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern Med J*, 38:602-606.
- 80) Schaffhauser AO, Madiehe AM, Braymer HD, Bray GA, York DA (2002) Effects of a high-fat diet and strain on hypothalamic gene expression in rats. *Obes Res*, 10:1188-1196.
- 81) Schaffhauser R, Macdonald E, Blacklock C, Tilak SD, Wiles D, Halliday J et al. (1998) Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. *BMJ*, 317:784-785.
- 82) Palik E, Birka's KD, Faludi G ve ark. (2005) Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 68(1):60-64.
- 83) Rege S (2008) Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management. *Aust N Z J Psychiatry*, 42:369- 381.
- 84) Pollmacher T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on cytokines and soluble cytokine receptors. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 403-409
- 85) Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Kuhn M, Pollmacher T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with olanzapine. *Schizophr Res* 2000; 43: 164-166
- 86) Sonmez EO, Kaya N (2011) Atipik antipsikotiklere bağı kilo artışının onlenmesinde metformin kullanımı. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar*, 3:309-320.
- 87) Wetterling T (2001) Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Safety*, 24(1):59-73.
- 88) Ackerman S, Nolan LJ (1998) Bodyweight Gain Induced by Psychotropic Drugs Incidence, Mechanisms and Management. *CNS Drugs*, 9(2):135-151.
- 89) McIntyre RS, Trakas K, Balshaw R ve ark. (2003) Risk of weight gain associated with antipsychotic treatment: results from the Canadian national outcomes measurement study in schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 48:689-694.
- 90) Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Jones LE, et al. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control: preliminary findings. *Clinical drug investigation*. 1999; 18:99–104.)

- 91) Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol*. 2007 Jun. 21:453–456.
- 92) Ziegenbein M, Kropp S, Kuenzel HE. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Sep-Oct;28:220–224.
- 93) Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ ve ark. (2004) Antipsychotic use in children and adolescents prevalence, clinical relevance and management. *Pediatr Drugs*, 6(1):33-44.
- 94) Werneke U, Taylor D, Sanders TAB ve ark. (2003) Behavioural management of antipsychotic induced weight gain: a review. *Acta Psychiatr Scand*, 108: 252-259.
- 95) Chue P (2004) The assessment and management of antipsychotic-associated metabolic disturbances from a psychiatric perspective. *Can J Psychiatry*, 49: 200-207.
- 96) Serretti A, Ronchi DD, Lorenzi C ve ark. (2004) New antipsychotics and schizophrenia: A review on efficacy and side effects. *Current Medicinal Chemistry*, 11:343-358.
- 97) Levy E, Margolese HC, Annable L ve ark. (2004) Diabetes, tardive dyskinesia, parkinsonism, and akathisia in schizophrenia: A retrospective study applying 1998 diabetes health care guidelines to antipsychotic use. *Can J Psychiatry*, 49:398-401.
- 98) Uvnas-Moberg K, Ahlenius S, Alster P, Hillegaart V. Effects of selective serotonin and dopamine agonists on plasma levels of glucose, insulin and glucagon in the rat. *Neuroendocrinology* 1996; 63: 269-274
- 99) Baudrie V, Chaouloff F. Repeated treatment with the 5-HT_{1A} receptor agonist, ipsapirone, does not affect 8-OH-DPAT and stress-induced increases in plasma adrenaline levels in the rat. *Eur J Pharmacol* 1991; 198: 129-135
- 100) Wozniak KM, Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists. *Life Sci* 1991; 49: 101-109
- 101) Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, Schmidt AW, Lebel WS, Treadway JL (2005) Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes*, 54:1552-1558.
- 102) Stahl ‘ın Temel Psikofarmakolojisi; Stephen M. Stahl; 3. Baskı, Antipsikotik İlaçlar 389-390)
- 103) Hedenmalm K, Hägg S, Ståhl M ve ark. (2002) Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Safety*, 25(15):1107- 1116.
- 104) Sernyal MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002)
- 105) Griffiths J ve Springuel P (2001) Reports on Individual Drugs Atypical antipsychotics and impaired glucose metabolism. *WHO Drug Information Vol. 15, No. 3 & 4.*

- 106)Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE (1999) Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose–insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry*, 60:783-791.
- 107)Henderson DC (2002) Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus how strong is the evidence? *CNS Drugs*, 16(2):77-89.
- 108)Melkersson KI, Dahl ML (2003) Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology*, 170:157-166.
- 109)Church CO, Stevens DL, Fugate SE (2005) Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med*, 22:1440-1443
- 110)Grundy SM,Cleeman JI,Merz CN,et al.Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines 2004.
- 111)Werneke U, Taylor D, Sanders TAB ve ark. (2003) Behavioural management of antipsychotic induced weight gain: a review.*Acta Psychiatr Scand*, 108: 252-259.
- 112)Melkersson K, Dahl M (2004) Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Literature review and clinical implications. *Drugs*, 64(7):701-723.
- 113)Yazici KM, Erbas T, Yazici AH (1998) The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 106
- 114)Kannel WB (2005) Risk stratification of dyslipidemia: insights from the Framingham Study. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 3:187-193.
- 115)Meyer JM, Koro CE (2004) The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*, 70:1-17.
- 116)Lindenmayer JP, Cozobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP et al. (2003) Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics.*Psychiatry*,160:290-296.
- 117)Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D et al. (1999) Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signalling cascade. *Diabetes*, 48:1270-1274.
- 118)Chintoh AF, Mann SW, Lam L, Giacca A, Fletcher P, Nobrega J et al. (2009) Insulin resistance and secretion in vivo: Effects of different antipsychotics in an animal model. *Schizophr Res*, 108:127-133.
- 119)Paton C, Esop R, Young C, Taylor D (2004) Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand*, 110:299-305.

- 120)Tandon R, Jibson MD. Safety and Tolerability: How do second generation atypical antipsychotics compare? *Current Psychosis and Therapeutics Reports* 2003; 1: 15-21)
- 121)Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. (2005) Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353:1209-1223.
- 122)Melkersen KI, Hulting AL, Brismar KE (2000) Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry*, 61:742-749.
- 123)Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA et al. (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 123:225-233.
- 124) Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res* 1999;35(Suppl.):S67-73.)
- 125)Torre D, Falorni A, Pharmacological causes of hyperprolactinemia, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3:929-51.
- 126)Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64:2291
- 127)Dickson RA, Glazer WM. Hyperprolactinemia and male sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:125.) 2314
- 128)Compton MT, Miller AH, Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002:143-64)
- 129) Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Prolactin levels in male schizophrenic patients treated with risperidone and haloperidol: a double blind and randomized study. *Psychopharmacology* 2005; 178:35-40.
- 130) David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22:1085-1096.
- 131)Haddad PM. Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64:2291-2314.
- 132)Taylor DM, Aripiprazole: A review of its pharmacology and clinical use. *Int J Clin Pract*, 2003;57:49-54.)
- 133)Hoffer ZS, Roth RL, Mathews M. Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorigenic hyperprolactinemia. *Psychosomatics* 2009;50:317-24.

- 134) Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo controlled 26-week study, *J Clin Psychiatry* 2003;64:1048-56
- 135) Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Brain Res Rev* 2000;31:342–9.
- 136) Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1: “Goldilocks” actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001;62:841–2).
- 137) Stahl SM, Grandy MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem*, 11(3): 313-327,2004)
- 138) Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prime care companion. J Clin Psychiatry* 2004; 6:152-158.)
- 139) Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002;63:856-865)
- 140) Feldman PD, Hay LK, Deberdt W, Kennedy JS, Hutchins DS, Hay DP ve ark. Retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in a geriatric population in the United States. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5:38-46.)
- 141) Kurt E, Oral ET, Verimli A. Şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insülin ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12:57-63.
- 142) Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug safety*, 2002; 25:1107-1116.
- 143) Jerrell JM, McIntyre RS. Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Jun.23:283–290.)
- 144) Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, et al. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry*. 2010 Oct.197:266–271.)
- 145) Taylor D, Young C, Esop R, et al. Testing for diabetes in hospitalised patients prescribed antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry*. 2004 Aug.185:152–156.
- 146) Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 9):S5-S11)(Rader DJ. High-density lipoproteins and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 90:62-70)
- 147) Koeller J, Talbert RL. Modification of high-density lipoprotein cholesterol in the management of cardiovascular risk. *Pharmacotherapy* 2002; 22:1266-1277) (Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144 (Suppl 6):S33-S42)

- 148)Kurt E, Oral ET.Antipsychotics and glucose, insuline, lipids, prolactin, uric asit metabolism in schizophrenia Abstracts of the 15. Congress of ECNP October 2002)
- 149)Packard C, Nunn A, Hobbs R; High density lipoprotein: guardian of the vascular system? *Int J Clin Pract* 2002; 56:761- 771
- 150)Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62)
- 151) Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:284-289.
- 152)Saari K, Koponen H, Laitinen J, et al. Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: a general population- based birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:547- 550.
- 153)Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, et al. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res.* 2007 Jan.89:91–100. [PubMed: 17070017]
- 154)Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol.* 2007 Jun. 21:453–456.)
- 155)Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Jones LE, et al. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control: preliminary findings. *Clinical drug investigation.* 1999; 18:99–104.)
- 156)Henderson DC, Fan X, Copeland PM, et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Apr.29:165–169.
- 157)Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic theray on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70:1-17.
- 158)Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686–1696
- 159) Schatzberg AF, Nemeroff CB. Treatment of schizophrenia, weight gain, diabetes and hiperlipidemia, *Textbook of Psychopharmacology, The American Psychiatric Publishing, Third Edition, 2004; 897-898.*
- 160)Milano W, De Rosa M, Capasso A (2013) Antipsychotic drugs opposite to metabolic risk: neurotransmitters, neurohormonal and pharmacogenetic mechanisms underlying with weight gain and metabolic syndrome. *Open Neurol J*, 7:23-31.)
- 161)Centorrino F, Cincotta SL, Talamo A, et al. Hospital use of antipsychotic drugs: polytherapy. *Compr Psychiatry.* 2008 Jan-Feb;49:65–69.

162)Jerrell JM, McIntyre RS. Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Jun.23:283–290.

163)Kane JM, Correll CU, Goff DC, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct. 70:1348–1357.

164)Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20:365-373.

165)Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 2):55-68.

166) Smith SM, O’Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002; 181:49-55.

167) Green AI, Brown WA. Prolactin and neuroleptic drugs. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17:213-223.

168) Meltzer HY, Kane JM, Kolakowska T. Plasma levels of neuroleptics, prolactin levels and clinical response. Coyle JT, Enna SJ, editörler. *Neuroleptics: Neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York, Raven Press, 1983: 255-279.

169)Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry*.

170)Henderson DC, Goff DC, Connolly CE, et al. Risperidone added to clozapine: impact on serum prolactin levels. *J Clin Psychiatry*. 2001 Aug.62:605–608.

171)Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. *J Psychopharmacol*. 2009 May.23:305–314.

172)Kuwilsky A, Krumm B, Englisch S, et al. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Aug.43:216–220. Epub 2010 Jun 29. PubMed PMID:20589598.

173)Shores LE. Normalization of risperidone-induced hyperprolactinemia with the addition of aripiprazole. *Psychiatry (Edmont)*. 2005 Mar.2:42–45

174)Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, et al. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol*. 2008 May.22:244–253.

175)Chen CK, Huang YS, Ree SC, et al. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Dec 1.34:1495–1499.

176)Aripiprazole-Induced Hypoprolactinemia in an Adult Male with First Episode Psychosis. Propst AJ¹, Jarvis GE², Margolese HC³.

177)Hall RL, Smith AG, Edwards JG. Haematological safety of antipsychotic drugs. Expert Opin Drug Saf 2003;2:395–9.)

178) Lajos Katona, Pál Czobor , István Bitter Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: To switch or to combine? A nationwide study in Hungary

179)Maxine D Fisher¹, Kathleen Reilly¹, Keith Isenberg² and Kathleen F Villa^{3*}

Antipsychotic patterns of use in patients with schizophrenia: polypharmacy versus monotherapy



**KOMBİNE VE TEK ANTİPSİKOTİK KULLANAN HASTALARIN METABOLİK
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI KONULU ARAŞTIRMA (RETROSPEKTİF)**

HASTA NO:

TEL:

CİNSİYETİ: 1)K 2)E

YAŞI:

MEDENİ DURUMU 1)Bekar 2)Evli 3)Dul/Ayrı

EĞİTİM DURUMU: 1) ilkokul 2)Ortaokul 3)Lise 4)Üniversite

ÇALIŞMA DURUMU 1)Çalışmıyor 2)Çalışıyor

KİLO: BOY: BMI:

EKONOMİK DURUM 1)Kötü(<1000TL) 2)Orta(1000-3000TL) 3)İyi(>3000TL)

TANI 1)Şizofreni() 2)Şizoafektif bozukluk () 3)Paranoid bozukluk() SÜRE:..../ay

ÇALIŞMA GRUBU 1)Yeni tanı almış (en az 3 aydır ilaç kullanmayan)
(henüz ilaç başlanmamış olan) 2)Tek ilaç kullanan (en az 3 aydır) 3)Kombine ilaç kullanan (en az 3 aydır)

TOPLAM TEDAVİ SÜRESİ:.../AY

Doz.../mg

Süre.../ay

KULLANDIĞI İLAÇLAR:1)Olanzapin

2)Risperidon

A)Oral

B)Depo

3)Amisulprid

4)Haloperidol

5)Klozapin

6)Aripiprazol

7)Ketiyapin

8)Ziprasidon

9)Zuklopentiksol A)Oral

B)Depo

10)Flupentiksol A)Oral

B)Depo

11)Sulprid

12)Klorpromazin

KOMBİNASYON TÜRÜ 1)Tipik-Atipik

KOMBİNASYON SÜRESİ:/AY

2)Atipik-Atipik

3)Tipik-Tipik

METABOLİK DEĞERLERİ

HEMOGRAM

1) WBC	a)normal	2)HGB	a)normal
	b)yüksek		b)yüksek
	c)düşük		c)düşük
3)PLT	a)normal	4)Neu	a)normal
	b)yüksek		b)yüksek
	c)düşük		c)düşük

BİYOKİMYA

1) AST	a)normal	2) ALT	a)normal	3) AKŞ:	a)normal
	b)yüksek		b) yüksek		b)yüksek
	c) düşük		c)düşük		c)düşük
4) PRL :	a)normal	5) LDL:	a)normal	6) HDL:	a)normal
	b)yüksek		b)yüksek		b)yüksek
	c)düşük		c)düşük		c)düşük
7) TG:	a)normal	8) T.KOL:	a)normal		
	b)yüksek		b)yüksek		
	c)düşük		c)düşük		