

Antipsikotiklere Bağlı Metabolik Yan Etkiler

Nevzat Yüksel¹, Aslıhan Sayın²

¹Prof.Dr., ²Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

Bilindiği gibi ilk atipik antipsikotik ilaç olan Klozapin, haloperidol ile yaklaşık aynı tarihlerde sentezlenmiş, ancak klinik kullanımının yaygınlaşması uzun zaman almıştır. Bu ilacın göreceli olarak düşük dozda kullanılması klinik etkinliğinin fark edilmesini geciktirmiştir. Bu ilacın haloperidol ve diğer tipik antipsikotiklerden önemli farkları; ekstrapiramidal sistem yan etkisi göstermemesi, hem pozitif hem de negatif belirtiler üzerinde yüksek oranda etkin olması, geç diski-neziye yol açmaması ve prolaktin artışına neden olmamasıdır. Daha sonra bu özellikleri taşıyan birçok molekül sentezlenmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur. Atipik veya yeni nesil olarak bilinen antipsikotikler aşağıdaki özellikleri gösterirler:

- Standart antipsikotik ilaçlar kadar etkilidirler.
- Hayvan deneylerinde apomorfine gibi dopamin agonistlerince oluşturulan stereotipiye bloke ederler. Bu özellik atipiklerin tipiklere benzeyen niteliğidir. Bu etki dopamin (DA) reseptör blokuna bağlıdır.
- Katalepsi oluşturmazlar.
- Prolaktin salgısını arttırmazlar. Bu özellik ilaçlar arasında farklılık gösterir. Prolaktin üzerindeki etkilerin atipik olmayı belirlemede önemsiz olduğunu ileri sürenler de vardır (Gründer ve Benkert 2002).
- Mezolimbik seçicilik gösterirler. Bu özellikleri ile negatif belirtileri arttırmazlar.

• D₂ reseptörlerinde sayı ve duyarlılık artışına neden olmazlar. Bu nedenle de geç diski-neziye yapmazlar veya bu etki minimal düzeydedir.

• Ekstrapiramidal belirti yapmazlar veya bu tür yan etkileri çok azdır. Bu özellikleri büyük ölçüde 5-HT_{2a} antagonizmine bağlıdır. Büyük ölçüde bu özelliğe bağlı olarak negatif belirtileri de düzeltirler (Yüksel 2003, Serretti ve ark. 2004).

Bu özelliklerine karşın kilo alma, glukoz toleransında bozulma, diyabet, nöroleptik kötüçül sendrom, pankreatit gibi ciddi yan etkilere neden olmaktadır. ABD'de yeni antipsikotik ilaçların kutularına diyabetle ilgili uyarı konması zorunluluğu getirilmiştir (Church ve ark. 2005). Metabolik sendroma da neden olabilmektedirler. Metabolik sendrom endokrinoloji biliminin tıbbi getirdiği bir kavramdır. Metabolik sendrom başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok soruna yol açmakta, yaşam niteliğini düşürmekte ve mortaliteyi arttırmaktadır. Gerçekte atipik olarak bilinen antipsikotik ilaçların kullanımının yaygınlaşması ile psikiyatrik hastalarda mortalite olasılığı artmıştır. Bu sendrom aşağıdaki özelliklerle tanımlanmaktadır:

- 1- Abdominal obezite
 - a. Erkeklerde bel çevresi ≥ 102
 - b. Kadınlarda bel çevresi ≥ 88
- 2- Trigliseridler ≥ 150
- 3- HDL-C

- a. Erkeklerde ≤ 40
- b. Kadınlarda ≤ 50
- 4- Kan basıncı
 - a. Sistolik ≥ 130
 - b. Diyastolik ≥ 85
- 5- AKŞ ≥ 110

Ölçütlerinden 2 tanesinin varlığı ile metabolik sendrom tanımlanmaktadır. Bazen bel çevresi yerine beden kitle indeksi de kullanılmaktadır (NCE 2002, Grundy ve ark. 2004, Newcomer 2004).

Bu makalede bu grup ilaçların kilo alma, glukoz toleransında bozulma, hiperlipidemi ve prolaktin artışı gibi metabolik yan etkileri gözden geçirilecektir.

KİLO ALMA

Psikotrop ilaçlara bağlı kilo alımı önemli bir sorundur. 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 bu ilaçların kullanıma girmesi ile tanınmaya başlanmış ve bu konunun önemi yeni bilgiler eklendikçe artmıştır. Özellikle yeni antipsikotiklerin kullanıma girmesi ile, bu ilaçlara bağlı metabolik yan etkilerin eskilere göre daha fazla olması konunun önemini arttırmıştır. 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 sonuçlarını karşılaştırmamızı zorlaştırmaktadır. Örneğin "obezite" tanımı konusunda literatürde görüş birliği bulunmamaktadır. Tanımlamaların bir bölümü kilo alımının yüzdesi ile yapılmaktadır. Bu yaklaşıma göre 3 farklı tanımlama vardır. Buna göre; kilonun %5, %7, %10 kadar fazlası kadar alınmışsa obezite olarak tanımlan-

maktadır. 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.

Antipsikotiklere bağlı kilo alımının fizyopatolojisi

Kilo alımının klinik ve fizyopatolojik özellikleri yeterince bilinmemektedir. İlk akla gelen olasılık kullanılan ilacın dozu olmaktadır. Ancak bu konuda literatürde yeterince karşılaştırmalı güvenilir çalışma yoktur. Olanzapin ve risperidonda kilo alımı dozla bağlantılı, iken ketiyapinde böyle bir bağlantı bulunmamaktadır.

Diğer bir parametre de ilaca başladıktan sonra geçen süredir. Çok sayıda çalışmanın ortak sonuçlarına göre olasılık ilk 26 haftada daha belirgin olmaktadır. Bu süre bazen çok kısa olabilmektedir. Klinik tipin de önemli olabileceği düşünülmüştür. Örneğin; negatif belirtilerin yoğun olduğu olguların fiziksel aktivite azlığı nedeni ile kilo alımına daha yatkın olması beklenir. Paranoid olguların hastalık doğası gereği daha hareketli olmaları beklendiğinden kilo alımı daha az olmalıdır. Ancak bu olasılıkların literatürde yeterince sınındığı söylenemez. Kronik olgularda risperidon ile kilo alımı daha fazla olmaktadır. Ancak bu konuda kanıtların yeterli olduğu söylenemez.

Diğer bir özellik de bu ilaçların diyabet ile bağlantısıdır. Diyabet olasılığı klozapin ve olanzapinde en belirgindir. Bu iki ilacın kilo alımı açısından da en çok suçlanan ilaçlar olduğu bilinmektedir. Bu ilaçların gizli diabeti açığa çıkarmaları da olasıdır. Klozapin diğer atipiklere göre insülin düzeyini daha çok arttırmakta, daha fazla glukoz toleransında bozulmaya neden olmaktadır. Bu grup ilaçların serum trigliseritlerini arttırdığı da bilinmektedir. Trigliserit düzeyleri ile kilo değişimi doğrudan bağlantılı bulunmaktadır. Kolesterol artışı için de benzer şeyler söylenebilmektedir. Bazı çalışmalarda kilo alımı ile kabızlık arasında bağ kurulmaktadır.

Klozapin ve olanzapin serum leptin düzeylerini arttırmaktadır. Aşırı yeme leptin artışı ile bağlantılıdır. Kilo alımı için önemli bir açıklama gibi görünmektedir. İnsülin adipozitlerden leptin salınımını düzenleyen temel uyarıcıdır. Sürengin

insülin artışı leptin salınımını artırır. Hem klozapin hem de olanzapin adipozitlerden leptin salınımını uyarmaktadır. Klozapin tedavisinde leptin salınımı ile insülin arasında doğrudan bağlantı olması, bu ilişkinin olanzapin ile daha farklı olması salınım düzeneklerinin iki ilaçta farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Klozapin kullanımı şizofreni hastalarında sigara tüketimini önemli ölçüde azaltmaktadır. Sigaranın bırakılması ile kilo alımı bağlantılı olabilir. Ancak buradaki bağlantının gerçek nedensellik bağlantısı olmayabileceği, istatistiksel bir ilişki olabileceği de düşünülmelidir.

Ghrelin 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, glukakgon, kortizol, aldosteron ve epinefrin salınımını da arttırmaktadır. Diğer önemli bir etkisi de oreksijenik etkidir. Bu etkisi leptin etkisi ile zıttır. Ghrelinin pankreas hücrelerinden insülin salınımını da inhibe etmektedir. İnsülin ise ghrelin salınımını inhibe etmektedir. Bir çalışmada atipik antipsikotik ilaç alan şizofreniklerde 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 alımına katkısı olabilir (Palik ve ark. 2005).

Kilo alımı ve reseptörler

Reseptör afinite farklılıkları kilo alımında önemli olabilir. DA (dopamin) reseptör afinitesi ile kilo

alımı arasında bir bağlantı yoktur. Örneğin klozapinin belirgin kilo alımına neden olduğu bilinmektedir. Oysa DA reseptör afinitesi düşüktür. Ancak D_2 reseptörünün beslenme düzenlenmesinde rol aldığı da unutulmamalıdır.

Antikolinergik etkiye bağlı olarak susuzluk hissi ve iştahta artma olur. M_1 afinitesi nedeni ile ağız kuruluğu yapan ilaçların yüksek kalorili sıvı alımını artırması beklenir. Ancak klozapinin hipersalivasyona yol açtığı bilinmektedir. Zotepinin M_1 afinitesi yüksek olmakla birlikte kilo alımı etkisinin diğerlerinden düşük olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak kilo alımı ile M_1 afinitesi arasında bağlantı olmadığı söylenebilir.

H_1 reseptör afinitesi de diğer önemli bir parametredir. H_1 afinitesi arttıkça sedasyon etkisinin arttığı bilinmektedir. Bu reseptörün blokajı aynı anda iştahı da arttırmaktadır. Sedasyonun aktivite azlığına ve bazal metabolizma hızının azalmasına neden olması ile kilo alımını arttırması beklenir.

Serotonin iştah ve gıda alımını düzenlenmesindeki rolü bilinmektedir. Serotonin antagonizmasının kilo alımı ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Serotonerjik nöral iletimde azalmanın ve reseptör aktivasyonunun, gıda tüketiminde artma ve kilo alımına yol açtığı bilinmektedir. Diyetle 5-HT_{2c} duyarlılığında artma olmasının yeme bozukluğunda önemli olduğu kabul edilmektedir. Fluoksetin ve fenfluramin gibi serotonerjik maddeler kilo kaybına neden olabilmektedir. 5-HT_{2c} reseptörünün hayvanlarda gıda alımındaki rolü gösterilmiştir. İnsanlarda 5-HT_{2c} antagonizmi ile iştah artışı ve kilo almanın arttığı konusunda gözlemler vardır. 5-HT₂/ D_2 afinite oranının düşüklüğü ile kilo alımı arasında bağ kurulmaktadır. H_1 'in rolü 5-HT_{2c}'den daha güçlüdür. Tablo 1'de bu bağlantılar gösterilmektedir.

Kilo alımı için risk etkenleri

Kilo alımı bazı çalışmalarda tedaviye yanıtla bağlantılı bulunmaktadır. Ancak düzelmenin derecesi ile kilo alımı arasında bağlantı saptanmamıştır. Klozapin, risperidon, sülpirid, olanzapin ve zotepin için böyle bir bağlantıdan söz edilmektedir. Ancak bu konuda bilgilerin kesinleştiği ve tam bir görüş birliği olduğu da söylenemez. Özellikle klozapin ile farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Kilo alımı için risk etkenlerinden de söz edilmektedir. Kilo alımı yönünden çocuklar, gençler, kadınlar, psikiyatrik tanı, duygudurum dengeleyici kullanımı risk etkeni olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda başlangıç kilosunun düşük veya normal oluşunun kilo alımı ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Başlangıçtaki BMI ise kilo alımı ile bağlantılı bulunmamaktadır (Wetterling 2001). Bazı çalışmalarda başlangıçtaki BMI düşüklüğünün kilo alımı için risk etkeni olduğu ileri sürülmektedir. Başlangıçta obez olmayan olguların klozapin, sulpirid, risperidon ve zotepinle diğerlerine göre daha fazla kilo aldığı gözlenmektedir.

BMI düşüklüğü ile, ilaçla kilo alınımın 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 başlanmasıyla 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.

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 yüksek orandadır. Bu bağlantı klozapin için geçerli değildir.

İlaç kombinasyonları da kilo alım olasılığını arttırmaktadır. Özellikle duygudurum dengeleyicilerin antipsikotiklerle kombinasyonunda olasılık artmaktadır.

Kilo alınımında, eşlik eden hastalıkların da önemli olabileceği düşünülmektedir. Bunların başında da diabetes mellitus gelmektedir. İnsüline bağlı olmayan diabet ve glukoz toleransında bozulma atipiklerde belirgin olarak yüksektir. Özellikle de olasılık klozapin ve olanzapin ile belirgin olarak yüksektir. Oranlar klozapin ile %18, olanzapin ile %11 olarak verilmektedir. Daha yüksek oranlar veren araştırmalar da bulunmaktadır.

Klozapin ve olanzapinin trigliserid düzeylerini arttırdığı, hiperlipidemi ile kalp hastalıkları olasılığını arttığı iyi bilinmektedir. Gerçekte atipiklerin kul-

lanıma girmesi ile bu olguların mortalitelerinde artış olmuştur. Bunda hiperlipidemi, diabetes mellitus ve kalp sorunlarının önemli bir rolü vardır (Russel ve Mackel 2001, Ackerman ve Nolan 1998, McIntyre ve ark. 2003).

Atipik antipsikotik ilaçlar bu özellikleri nedeni ile anoreksiya nervozada denenmiştir. Malnutrasyonun merkezi sinir sisteminde birçok nöropeptid ve monoamini etkilediği duygudurum ve dürtü kontrolünü değiştirdiği bilinmektedir. Antipsikotik ilaçlar opiyat nöropeptid Y, peptid YY, kolesistokinin ve somatostatin sistemini modüle etmekte ve anoreksiyadaki yeme davranışını değiştirebilmektedir. Kolesistokinin ile dopaminerjik sistem etkileşmesi bilinmektedir. Atipiklere bağlı leptin yükselmesi anoreksiyadaki yeme sorununu düzeltten önemli bir etken olarak görülmektedir (Bosanac ve ark. 2005).

Aşağıda bazı atipik antipsikotiklerin kilo alımı üzerindeki etkileri özetlenecektir.

Amisulpirid

Kilo alımı plasebodan ve haloperidolden fazla, flupentiksolden azdır. Bu gözlem amisulpiridin düşük dozları için de geçerlidir. Kilo alımı bu ilaçta dozla negatif korelasyon gösterir. Düşük dozlarda kilo alımı daha fazla olabilir. Bu ilaçla kilo alımı risperidondan belirgin olarak azdır. Amisulpiridin D₂ ve D₃ dışında diğer reseptörlere bağlanmadığı, tercihi olarak limbik alanlardaki DA reseptörlerine bağlandığı, serotonerjik ve histaminerjik reseptörlere belirgin afinitesi olmadığı bilinmektedir. Kilo alınımına diğerlerine göre daha az neden olmasının nedeni olasılıkla bu reseptör afinite profilidir.

Aripiprazol

Kısmi D₂ agonisti, 5-HT_{1a} agonistidir. D₂, D₃, 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a} afinitesi yüksek; D₄, 5-HT_{2c} ve 5-HT₇, α₁, H₁ ve serotonin geri emilim bölgelerine afinitesi düşüktür. Kilo alınımına neden olduğu bilinmekle birlikte bu konudaki bilgilerimiz yetersizdir.

Klozapin

Klozapinin göreceli olarak D₁, H₁ ve 5-HT_{2c} afinitesi yüksektir. Bu sistemlerin iştah artışı ve kilo

alma konusundaki rolü konusunda yukarıda bilgi verilmiştir.

Geniş çaplı natüralistik çalışmalarda, klozapinle yüksek oranda kilo alımı bildirilmektedir. Çalışmaların önemli bir bölümünde; başlangıç kiloya göre, 16-24 ayda %10 ve daha fazla kilo alan olguların oranı %20'ler civarındadır. Bazı çalışmalarda bu oran %70'lere dek çıkmaktadır. Ortalama kilo alımı farklı araştırmalarda 2.3-16.2 kg arasında verilmektedir. Kilo alımı, karşılaştırmalı çalışmalarda haloperidolden ve klorpromazinden belirgin olarak yüksektir. Kilo alımı diğer atipiklerden de daha fazladır. Bazı çalışmalarda kilo alımının olanzapinde daha fazla olduğu bildirilse de, klozapinde daha fazla olduğunda birleşilmektedir. Klozapin başlanan hastaların sıklıkla tipiklere yanıt vermeyen olgular olduğu düşünüldüğünde, bu gözlemlerin doğru olmayabileceği veya genellenemeyeceği de ileri sürülmektedir. Kilo alımı tedavinin ilk 6-12 ayında daha fazla olmakta, 20 haftada plato yapmaktadır.

Kilo alımı iştah artışı ve aşırı yeme yanında, plazma leptin düzeylerinde artma, tedavi süresi, H₁ reseptör afinitisi ile de bağlantılı bulunmaktadır (Tablo 1). Klozapin leptin düzeyini belirgin olarak yükseltmektedir. BMI'ni de 3 yıl içinde kadınlarda 23.2'den 29.1'e; erkeklerde ise 26.4'ten 29.7'ye çıkarmaktadır. BMI'ni bu olgularda etkileyen 3 önemli etken; başlangıçtaki BMI, klozapin dozu ve sigaranın bırakılması olarak verilmektedir. Kilo alımında hastalığın türü de önemli olabilir. Yeni bir çalışmada şizofreni hastalarında ve klozapinin göreceli olarak düşük dozlarda verildiği hastalarda, kilo alımının daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (Stigler ve ark. 2004).

Olanzapin

Birçok reseptörü etkiler. D₁, 5-HT_{2c} ve H₁ afinitesi yüksektir. Kilo alımını arttırdığı kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır. Olanzapinle %7 ve daha fazla oranda kilo alanların oranı %40.5-94 olarak verilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda kilo alımı risperidon ve haloperidolden belirgin olarak yüksektir. Kilo alımının dozla bağlantılı olması güçlü bir olasılıktır. Bu ilaçta başlangıçta BMI düşüklüğü daha sonraki kilo alımı için güçlü bir belirleyicidir. Leptin düzeyini de artırır.

Bazı çalışmalarda kilo alımının belli bir süreden sonra durduğu konusunda gözlemler vardır. Bunlara göre risperidonda plato 15 haftada, olanzapinde 21 haftada ve klozapinde 25 haftada gerçekleşmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde de belirgin olarak yüksek düzeyde kilo alımına neden olmaktadır (Stigler ve ark. 2004, McIntyre ve ark. 2001).

Ketiypin

D₁, D₂, 5-HT_{2a}, 5-HT_{1a} ve H₁ reseptörlerine bağlanır. Başlangıç kilosuna göre %7 ve daha fazla kilo alanların oranı, farklı araştırmalarda 6-8 hafta süre ile ilacı kullananlarda %11-25 kadar verilmektedir. Bu etki haloperidolden fazladır. Kilo alımının dozla ilişkisi belirlenmemiştir. Bu etki çocuklar için de geçerlidir.

Önceden klozapinle tedavi edilen olgulara sonradan ketiypin eklenmesi ile kilo kaybı olduğu konusunda gözlemler olmakla birlikte, bu konudaki bilgilerin yeterli olduğu söylenemez.

Risperidon

Risperidonun 5-HT_{2a} afinitesi yüksektir. Bunun yanında D₂, D₄, 5-HT_{1d}, 5-HT_{2c} afiniteleri de yüksek, muskarinik reseptör afinitesi düşüktür. H₁ ve reseptörlerine de bağlanır. Risperidonda kilo alımı dozla doğrudan bağlantılı olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda; bu ilaçla kilo alımında haloperidole göre fark bulunmadığı ileri sürülse de, tipik antipsikotiklere göre belirgin olarak yüksek derecede kilo alımı yaptığı düşünülmektedir. Kilo alımı oranı 8 haftalık bir çalışmalarda %39 olarak verilmektedir. Bu oran bazı çalışmalarda %11'e dek inebilmektedir. Meta-analitik çalışmalarda kilo alımının tipik antipsikotiklerden belirgin olarak fazla olduğu bildirilmektedir. Klozapin ve olanzapine göre ise olasılık daha azdır. Çocuk ve ergenlerde de yüksek oranda kilo alımına neden olmaktadır. Bu grubun kilo alımına daha duyarlı olduğu konusunda gözlemler vardır (Stigler ve ark. 2004).

Sertindol

Kilo alımı haloperidol ve plasebodan belirgin olarak yüksektir.

Ziprasidon

5-HT_{1a}, 5-HT_{2c} ve göreceli olarak 5-HT_{2a} afinitesi yüksektir. Muskarinik reseptör afinitesi çok düşüktür. Başlangıçta kilo alımına yol açmadığı ileri sürülmüştür. Ancak sonraki gözlemler bu bulguyu doğrulamamıştır. Bazı olgularda iştah artışına yol açması kilo alımına neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilaçta, tedavinin başında önemsiz olabilen kilo alımı, daha sonra sorun olabilir. Kilo alım oranı %12.4 kadar verilmektedir. Ziprasidonla kilo kaybı da olabilmektedir. Kilo veren olguların oranı alanlara eşit bulunmaktadır. Diğer atipik antipsikotiklere göre kilo alımı olasılığı daha azdır. Bunun nedeni olasılıkla güçlü 5-HT_{1a} agonist özellik yanında, 5-HT_{1d} ve 2_c antagonist etkisi ve H₁ antagonist özelliğinin düşük olmasıdır (Russel ve Mackel 2001). Çocuklarda kilo alımına neden olmadığı ileri sürülse de bu konuda bilgilerimiz yetersizdir.

Zotepin

Kilo alımına yol açtığı bilinmektedir. Natüralistik çalışmalarda kilo alan olguların oranı %32 kadar verilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda olasılığın haloperidolden belirgin olarak yüksek olduğu bildirilmektedir (Taylor ve McAskill 2000).

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. Ketiyapin ve ziprasidon bu açıdan bir seçenek olabilir. 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 (Stigler ve ark. 2004, Werneke ve ark. 2003, Chue 2004).

GLUKOZ TOLERANSINDA BOZULMA VE DİABETES MELLİTUS

Şizofreniklerde diabet oranı %16 kadardır. Bu

oran yaşla düzenli biçimde artmaktadır. 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 sürülmekte birlikte bu bağlantı doğrulanmamıştır (Serretti ve ark. 2004, Levy ve ark. 2004).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; klozapin, olanzapin ve risperidon ile glukoz toleransında bozulma belirgin olarak yüksektir. Ayrıca glukoz toleransı ile bağlantılı olarak hiperglisemi, diabetes mellitus, var olan diabette alevlenme, ketozis, diabetik koma ve glukozüri de belirgin olarak yüksektir (Hedenmalm ve ark. 2002). Atipiklere bağlı ketoasidoz olgularından bazılarında alkol kötü kullanımının önemli bir sorun olduğu bilinmektedir (Griffiths ve Springuel 2001). 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 kanıtlanmıştır. İnsülin 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. Klozapinle açlık insülin düzeyinde artma yanında büyüme hormonuna bağımlı insülin benzeri büyüme faktörü I düzeyi azalmaktadır. Bu azalma insülin direncinin karaciğer düzeyinde olmadığını

Tablo 1. Atipiklerde kilo alımı ve reseptör afiniteleri

İlaç	5-HT _{2a}	5-HT _{2c}	H ₁	5-HT ₂ /D ₂	Kilo artışı
Olanzapin	++++++	++++++	+++++	0.90	+++
Zotepin	++++++	++++++	+++++	0.18	
Ketiyapin	+++++	++++	+++	1.18	++
Klozapin	+++++ +	+++++ +	+++++	0.11	+++
Risperidon	++++++			0.88	+
Ziprasidon	++++++	+++++	++++	0.12	-

(Wetterling 2001 ile Gardner ve ark. 2005'den uyarlanmıştır.)

kanıtı olarak görülmektedir. Benzer gözlemler, perfenazin, haloperidol züklopentiksol gibi ilaçlarla bulunmamaktadır. Natüralistik çalışmalarda 5 yıllık izlemede farklı tanılarla 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 bulunmamıştır (Henderson 2002, Melkersson ve Dahl 2003).

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 (Melkersson ve Dahl 2003). Olanzapin ile trigliserid düzeyleri de belirgin olarak artmaktadır. Kalp sorunlarının da artması beklenir. Klozapin ve olanzapinde diyabet olgularının önemli bir bölümü tedavinin ilk 6 ayında ortaya çıkmıştır.

Ketiyapinle de diyabetes mellitus gelişen olgular yayınlanmıştır. Klozapin tedavisine ketiyapin eklendiğinde glukoz toleransı bozukluğunun olguların yaklaşık %20'sinde düzeldiği görülmektedir. Aynı anda kilo kaybı da olmaktadır. Ketiyapin başlandıktan sonra diyabet gelişen bir bipolar bozukluk olgusu yayınlanmıştır. Ketiyapinin glukoz metabolizmasını önemli ölçüde etkilemediği ileri sürülmektedir (Griffiths ve Springuel 2001).

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. Aripiprazole bağlı ketoasidoz ilacın başlanmasından 4 gün sonra gelişmiştir. İlacın kesilmesi ile de tablo hızla düzelmiştir (Church ve ark. 2005).

Ziprasidon açlık insülin düzeyini arttırmamakta, önemli bir kilo alımına yol açmamakta ve insülin direncine neden olmamaktadır.

Diğer atipiklerle ilgili olarak bu konudaki veriler yetersizdir. Bu bilgileri yorumlarken dikkat edilmesi gereken konuların başında diyabet ve şizofreni ilişkisi gelmektedir. Bilindiği gibi şizofreni hastalarında tip II diyabet olasılığı normal toplumdan daha fazladır. Bu bilgi şizofrenlerdeki insülin direncinin önemli nedenlerindedir.

Atipik antipsikotik ilaçlara bağlı insülin direncinin düzeneği tam olarak bilinmemektedir. Önerilen ilk düzeneği; 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 diğer bir düzeneğdir. Ancak bu gözlem klozapin ve olanzapin alan olgularda tutarlı biçimde gösterilememiştir.

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 (Werneke ve ark. 2003). Bu açıdan tipikler atipiklere göre daha güvenlidir. Tansiyonun kontrol edilmesi, sigaranın bırakılması da diabet komplikasyonlarını azaltır. Egzersiz önemlidir. Bu yöntemlere yanıt vermeyenlerde oral antidiabetikler kullanılabilir (Melkersson ve Dahl 2004). Diabet 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 gözlemlendiğinde, bu yan etkisi daha az olan veya hiç olmayan ilaçlara geçmek bir önlem olarak düşünülmelidir. İlaç alan hastalarda aralıklı kontroller yanında, diabetin belirtileri de sorgulanmalı ve gerektiğinde tetkikler yinelenmelidir. İnsülin direncinden kaçınmanın bir yolu da gündüz sedasyonunun önlenmesidir. Ailede diabet olanlarda daha dikkatli olunmalıdır (Melkersson ve Dahl 2004, Yazıcı ve ark. 1998, Henderson 2002).

HİPERLİPİDEMİ

Atipik antipsikotik ilaçların kilo alma ve glukoz toleransında bozulma yanında önemli bir etkisi de hiperlipidemidir. Trigliseridlerin artışının kalp hastalıkları konusunda bağımsız bir risk etkeni olduğu konusunda bilgiler artmıştır. Olanzapin ve klozapinin plazma leptin ve trigliseridleri arttırdığı konusunda görüş birliği vardır. Risperidon ve ketiyapin ile bu parametrelerdeki artış daha azdır. Trigliseridler üzerindeki etkiler açısından tipik antipsikotik ilaçlarla klozapin arasında, klozapin aleyhine belirgin bir fark vardır (Stigler ve ark. 2004). Olanzapinin çocuk ve ergenlerde de trigliseridleri arttırdığı bilinmektedir.

İnsülinin doğrudan lipid metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. İnsülin yağ dokusunda lipolizi inhibe eder, karaciğerde lipogenezi uyarır. Gerçekte

hiperlipidemi ve hipertrigliseridemi insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı bulunmaktadır (Melkersson ve Dahl 2003). Hiperlipidemi ve hiperglisemi birbiri ile bağlantılı iken, kilo alımı ile doğrudan bağlantı göstermemektedirler (Gardner ve ark. 2005).

Klozapin ve olanzapin kullananlarda hiperlipidemi gösterenlerin oranı ise %40-60 kadardır (Melkersson ve Dahl 2003). Trigliserid düzeyleri insülin düzeyi ile bağlantılı bulunurken, kolesterol düzeyi insülinle bağlantılı bulunmamaktadır. Klozapin kullanan olgularda hiperlipidemi gösterenlerde insülin ve c-peptid düzeyleri tek başına veya ikisi birlikte artmaktadır. Olanzapin alanlarda ise insülin ve c-peptid düzeylerinde artma olmaması, iki ilaçta düzeneğin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Diyetle önlenemeyen hiperlipidemi lipid düşürücü ilaçlarla tedavi edilebilir. Bu nedenle atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin, fibratlar, niasin tedavide denenebilir.

HİPERPROLAKTİNEMİ

Prolaktin ön hipofizden salgınır. Polipeptid yapısında bir nörohormondur. Salınımı aralıktır. Günde 13-14 kez yüksek düzeylere ulaşır. Bu aralıklar arasındaki süre yaklaşık 1.5 saat kadardır. 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 salgınımında artma olur. Kadınlarda siklus ortasında ve menstrüel siklusun ikinci yarısında daha yüksek düzeylerde. Gebelikte de önemli ölçüde artar.

Prolaktin salgınımı DA ile inhibe edilir. Ön hipofiz laktotrop hücrelerdeki D₂ uyarılması ile prolaktin gen transkripsiyonu etkilenir. Hayvan çalışmalarında serotoninin prolaktin salgınımını uyardığı bilinmektedir. Bu uyarılma dorsal raphe çekirdeğinden hipotalamusa giden liflerle yapılır. Buradaki aracı reseptörler 5-HT_{1a} ve 5-HT₂ reseptörleridir. Östrojen de DA salgınımını inhibe ederek prolaktin salgınımını artırır. TRH ve kolesistokininin de hayvanlarda prolaktin salgınımını artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. GABA'nın ise prolaktin üzerinde hem inhibitör hem de uyarıcı etkisi vardır.

Prolaktin salınımı kadınlarda (doğurganlık döneminde daha belirgin olarak), postnatal dönemde, çocuk ve ergenlerde daha fazla olmaktadır. 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 gibi ciddi etkileri sorunlara yol açmaktadır. Osteoporoz olasılığı da artmaktadır. 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. İnsanda antipsikotik ilaç alanlarla ilgili gözlemler çelişkili sonuçlar vermektedir. Genel kanı ise arttırdığı yönündedir.

Bilinen tüm antipsikotik ilaçlar D_2 reseptör bloku yaparlar. Farklı beyin alanlarında bu etkinin klinik sonuçları farklıdır. Örneğin laktotrop hücrelerde D_2 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 olmaktadır. Salınımında ise faz kayması olmaktadır. 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 (Haddad ve Wieck 2004).

Atipiklerden klozapin ve ketiyapin terapötik doz aralığında prolaktin düzeyini arttırmazlar. Olanzapin olağan dozlarında prolaktin düzeyini hafif düzeyde artırır. Yüksek dozlarda ise prolaktin artışına neden olur. Risperidon ve amisülpirid

ile ise önemli prolaktin artışları olmaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalarda hem risperidonun hem de haloperidolun prolaktin düzeyini doza bağlı olarak düzenli şekilde arttırdıkları gösterilmiştir. Risperidon grubunda prolaktin düzeyleri haloperidolden belirgin olarak yüksek olmaktadır. 6 mg/gün dozda risperidon ile oluşan prolaktin yüksekliği 20 mg/gün haloperidol dozuna yakın bulunmaktadır. Risperidon ile genel olarak prolaktin yüksekliği gösterenlerin oranı %88 iken, tipik antipsikotik ilaçlarda bu oran %47.6 kadardır. Risperidonda artış olanzapinden de fazla olmaktadır. Risperidondan olanzapine geçildiğinde prolaktin düzeyi azalmakta ve prolaktin yüksekliğine bağlı seksüel yan etkiler de azalmaktadır (Zhang ve ark. 2005).

Zotepin de hem akut hem de süregen uygulamada prolaktin düzeyini arttırmaktadır. Ziprasidon karşılaştırmalı çalışmalarda prolaktin salınımı açısından haloperidolden belirgin olarak üstün bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise prolaktin üzerindeki etkisi plaseboya eşdeğer olarak verilmektedir.

Aripiprazol dopamin dengeleyici olarak bilinen yeni bir antipsikotik ilaçtır. D_2 ve $5-HT_{1a}$ parsiyel agonist etkisi yanında, diğer atipiklere benzer biçimde $5-HT_{2a}$ antagonist özelliği vardır. Prolaktin düzeyini arttırmamaktadır.

İnsanda ön hipofizdeki D_2 bağlaması doğrudan ölçülememektedir. Ancak striatal alanlardaki blokaj ölçülebilmektedir. Bu alanlarda %50 ve daha fazla D_2 bloku doğrudan prolaktin artışı ile bağlantılı bulunmaktadır. 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. Ancak güçlü $5-HT_{2a}$ antagonizmasına karşın risperidonun prolaktini önemli ölçüde arttırdığının bilinmesi bu görüşü kuşkulu hale getirmektedir. Prolaktin salınımında diğer bir özellik de hipofiz bezinin kan beyin engelini dışında kalıyor olmasıdır. Sülpirid gibi kan beyin engelini zor geçen ilaçlarda prolaktin düzeyi yüksek olabilmektedir.

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 etkile-

meyen ilaçlara geçmek ve DA agonistleri kullanmaktır. Kadınlar için ise kontraseptifleri kullanmak da bir seçenek olabilir (Haddad ve Wieck 2004).

KAYNAKLAR

- Ackerman S, Nolan LJ (1998) Bodyweight Gain Induced by Psychotropic Drugs Incidence, Mechanisms and Management. *CNS Drugs*, 9(2):135-151.
- Bosanac P, Norman T, Burrows G ve ark. (2005) Serotonergic and dopaminergic systems in anorexia nervosa: a role for atypical antipsychotics? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39:146-153.
- Chue P (2004) The assesment and management of antipsychotic-associated metaboliv disturbances from a psychiatric perspective. *Can J Psychiatry*, 49: 200-207.
- Church CO, Stevens DL, Fugate SE (2005) Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med*, 22:1440-1443.
- Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P (2005) Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*, 172(13):1703-1711.
- Griffiths J ve Springuel P (2001) Reports on Individual Drugs Atypical antipsychotics and impaired glucose metabolism. *WHO Drug Information Vol. 15, No. 3 & 4*.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN ve ark. (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 110:227-239.
- Gründer G, Benkert O (2002) Prolactin secretion is not a core dimension of "atypicality". *Psychopharmacology*, 162:93.
- Haddad PM, Wieck A (2004) Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 64(20):2291-2314.
- Hedenmalm K, Hägg S, Ståhl M ve ark. (2002) Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Safety*, 25(15):1107-1116.
- Henderson DC (2002) Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus how strong is the evidence? *CNS Drugs*, 16(2):77-89.
- 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.
- McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH (2001) Antipsychotic metabolic effects: Weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry*, 46:273-281.
- McIntyre RS, Trakas K, Balshaw R ve ark. (2003) Risk of weight gain associated with antipsychotic tretment: results from the Canadian national outcomes measurment study in shizophrenia. *Can J Psychiatry*, 48:689-694.
- Melkersson K, Dahl M (2004) Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Literature review and clinical implications. *Drugs*, 64(7):701-723.
- 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.
- NCEP (2002) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106:3143-3421.
- Newcomer JW (2004) Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clinical Therapeutics*, 26(12):1936-1946.
- 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.
- Russell JM ve Mackell JA (2001) Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs*, 15(7):537-551.
- 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.
- 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.
- Taylor DM, McAskill R (2000) Atypical antipsychotics and weight gain - a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 101: 416-432.
- Werneke U, Taylor D, Sanders TAB ve ark. (2003) Behavioural management of antipsychotic induced weight gain: a review. *Acta Psychiatr Scand*, 108: 252-259.
- Wetterling T (2001) Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Safety*, 24(1):59-73.
- Yazici KM, Erbas T, Yazici AH (1998) The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 106.
- Yüksel N (2003) Psikofarmakoloji. II. Baskı. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara.
- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY ve ark. (2005) Prolactin levels in male schizophrenic patients treated with risperidone and haloperidol: a double-blind and randomized study. *Psychopharmacology*, 178: 35-40.