

T1617



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERDEN OLANZAPİN VE
RİSPERİDON'UN GLUKOZ-İNSÜLİN METABOLİZMASI VE
LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ali ÖZGEN

Uzmanlık Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sunar BİRSÖZ**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2004

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tedavi	7
2.2. İnsülin Rezistansı, Diyabet ve Şizofreni	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	28
SONUÇLAR ve ÖNERİLER	31
ÖZET	32
KAYNAKLAR	33

KISALTMALAR

H.O.M.A.	Homeostasis Model Assesment
D.M.	Diabetes Mellitus
V.K.İ.	Vücut Kitle İndeksi
T. Kol.	Total Kolesterol
T. gliserid	Trigliserid
E.P.S	Ekstapiramidal Sendrom
F.D.A.	Food and Drug Administration

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Şizofreninin gidişi	7
2.2. Dopamin yolakları	9

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
3.1. Deneklere ilişkin demografik veriler	20
4.1. Şizofreni ve kontrol grubunun başlangıç ve 2. ay sonundaki değerleri	22
4.2. Şizofreni ve kontrol grubunun 2 aylık değişim değerleri	23
4.3. Olanzapin ve kontrol grubunun başlangıç ve 2. ay sonundaki değerleri	23
4.4. Olanzapin ve kontrol grubunun 2 aylık değişim değerleri	24
4.5. Risperidon ve kontrol grubunun başlangıç ve 2 ay sonundaki değerleri	25
4.6. Risperidon ve kontrol grubunun 2 aylık değişim değerleri	25
4.7. Olanzapin ve risperidon grubunun başlangıç ve 2. ay sonundaki değerleri	26
4.8. Olanzapin ve risperidon grubunun 2 aylık değişim değerleri	27

1. GİRİŞ

Şizofreni, geçen yüzyıldan beri ruh hekimliğini en çok uğraştıran, fakat bugün bile çeşitli yönleri tam açıklanmamış bir ruhsal bozukluktur. Kişinin alışlagelmiş algılama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekilmesine neden olan bu bozukluk hastayı, gençlik yıllarından başlayarak üretim dışına iterek ve çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına yol açar. Bu nedenle topluma maliyeti oldukça yüksektir. Sıklıkla genç yaşlarda başlaması, süregelen gidiş göstermesi ve ileri derecede yeti yitimine yolaçması nedeniyle toplum ruh sağlığı sorunlarının başında yer almaktadır. Antipsikotikler şizofreni sağaltımının temelini oluşturmaktadırlar ve günümüzde şizofreni sağaltımında antipsikotiklere önceliği olan başka bir somatik sağaltım yöntemi yoktur. Şizofreni tanısı konduktan sonra bir an önce sağaltıma başlanması gerekmektedir. Dolayısıyla, sağaltımın başlangıç aşamasında antipsikotiklerin kullanılıp kullanılmama kararından çok hangi ilacın ne dozda kullanılacağı kararının verilmesi uygun olacaktır.

Son yirmi yılda şizofreni tedavisi çok farklı bir boyuta geçmiştir. Klasik ilaçlarla görülen yan etkiler ve özellikle negatif belirtiler üzerine yaşanan sıkıntılar; atipik olarak adlandırılan antipsikotikler sayesinde azaltılıp; yüzgüldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Ancak bu ilaçlarla birlikte son zamanlarda görülmeye başlanan yan etkilerden glukoz intoleransı; yeni başlamış tip 2 diyabet ve kardiyak yan etkiler dikkatleri bu ilaçlar üzerine çekerek araştırmaların yönünü bu konulara kaydırmıştır. Bu çalışmada amaç yeni kuşak (atipik) olarak isimlendirilen antipsikotiklerden ülkemizde en sık kullanılan olanzapin ve risperidonun özellikle insulin-glukoz metabolizması ve kolesterol üzerine etkilerinin araştırılması ve bu değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Şizofrenik belirtileri konu alan ilk metinler M.Ö. 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır. "Dementia Praecox" kavramı ilk kez 1860 yılında Belçikalı psikiyatrist Morel tarafından kullanılmıştır. 1871'de Hecker hebefreniyi ve 1874'de Kahlbaum katatoniyi tanımlamışlardır. 1896 yılında Emil Kraepelin bu iki tabloya paranoid ve basit tipleri ekleyerek hepsini "dementia praecox" adı altında toplamıştır. Ayrıca Kraepelin pozitif ve negatif belirti kavramlarının çerçevesini çizmiştir. 1911 yılında Eugen Bleuler bu hastalığın mutlaka yıkımla sonlanmadığına dikkat çekerek; dementia praecox yerine zihin yarılması anlamına gelen "schizo-phrenia" teriminin kullanılmasını önermiştir ve şizofreniyi "4A" belirtileri üzerine oturtmuştur: otizm, ambivalans, çağrışımlarda çözülme ve anormal duygulanım.

Kurt Schneider ise işitme varsamaları, dış güçler tarafından bedenin etkilenmesi, düşünce çalınması, düşünce sokulması ve düşünce okunması, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme gibi bir grup belirtileri "birinci sıra belirtiler" olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir (1-5). Ancak bu belirtiler sadece pozitif belirtileri tanımlamakta ve şizofreni dışındaki bozukluklarda da bulunmaktadır.

Günümüzde şizofreni tanısında DSM-IV ve ICD-10 tanı ölçütleri kullanılmaktadır.

Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalara göre şizofreninin tüm dünyada yaygınlığı % 1 dolaylarındadır. Yaşam boyu hastalanma riski % 0.09-1.1 arasında değişmektedir. Bir yıllık sıklığı ise % 0.011-0.7 arasında değişmektedir (6).

Risk etkenleri

Şizofreni genellikle 45 yaşın altında başlar. Erken başlayan olgular kronik bir gidiş, daha fazla yıkım ve ilerleyici bir seyir gösterirken; geç başlangıçlı olgular daha az yıkıma uğrarlar ve ilerleyici bir gidiş göstermezler. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Ancak, erkeklerde 15-25; kadınlarda ise 25-35 yaşları arasında başlama eğilimi gösterir (7). Şizofreni alt toplumsal sınıflarda ve bekar kişilerde daha sık görülür. Yakın dönemde göç etmiş kişilerde de bu hastalığın görülmesi daha olasıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda şizofreni

hastalarının sıklıkla kış ya da ilkbahar mevsimlerinde doğdukları saptanmıştır (8). Yine bu hastalarla yapılan izlem çalışmalarında bu hastaların başlarından geçen stres verici yaşam olaylarının sıklığının toplum ortalamasının üstünde olduğu saptanmıştır (9).

Etyoloji

Şizofreni etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış bir bozukluktur. Etyoloji üzerindeki görüşler genellikle "organik" ve "psikososyal" olmak üzere iki ana kümede toplanır. Ancak hastalığın başlangıcı, belirtileri, gidişi, klinik alt tipleri ve tedaviye yanıtı ele alındığında şizofreni tek nedenli bir bozukluk değil; değişik süreçlerden kaynaklanan bir hastalıklar kümesidir. Buna göre etyolojide pekçok neden birlikte rol oynamaktadır.

Psikodinamik olarak Freud, şizofreninin egonun ilk kez ortaya çıktığı döneme kadar uzanan bir gerilemeden (regresyon) kaynaklandığını ileri sürmüştür (10). Bu teoriye göre ego ve ego dışı nesnelere birbirinden ayırdedilemez. Mahler anne ile yeterli, tutarlı bir nesne ilişkisi kuramayan çocuğun ileride otistik yaşantılara gerileyeceğini ileri sürmüştür (11). Arieti anksiyete ötesi ve daha patolojik savunmaların kullanışını (inkar, projeksiyon) şizofrenlerde bir "progresif teleolojik regresyon" olarak tanımlamıştır. Buna göre hastada üst düzeydeki kognitif ve affektif uyum belirtileri yıkıma uğradıkça; daha alt düzeyde regresif uyum belirtileri ortaya çıkmaktadır (12). Sullivan'a göre şizofreni annenin bunaltısının etkisiyle oluşan olumsuz duygularla başa çıkmak için seçilen bir uyum yoludur.

Şizofreni etyolojisini aydınlatmaya yönelik aile çalışmalarında Gregory Bateson "çift çıkmaz" olarak adlandırdığı aile ortamını tanımlamıştır. Anne ya da babadan çocuğa iki zıt mesaj verilmektedir. Bu ortamda çocuk iki seçeneğe birini seçmek durumunda bırakılmakta, hangi seçeneği seçerse seçsin ne yapacağını bilemez bir konuma düşmekte ve bu durum çekilmez olmaktadır. Çocuğa açık bir yönermede bulunulmakta, ancak üstü kapalı olarak bunun tersi bir yönermede daha bulunulmaktadır (2). Örneğin namus ve dürüstlükten söz eden bir babanın özel hayatında bunun tersi işler yapması gibi.

Sık relaps gösteren şizofreni hastalarının ailelerinde yapılan çalışmalarda, bu hastaların aile ortamlarının relapslara zemin hazırladığı bulunmuştur. Ailelerin itici ve eleştirici bir tutum içinde hastalara karşı olan duygularını sık sık ve çok yoğun bir biçimde dile getirmeleri relapsların ortaya

çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Bu tip aileler "duygu dışavurumu yüksek" aile olarak tanımlanmaktadır (13).

Biyokimyasal olarak şizofreni etyolojisindeki en önemli biyolojik etken dopamin hipotezidir. Bu varsayıma göre şizofrenide dopaminerjik sistemlerde bir disregülasyon vardır. Mezolimbik yolaktaki dopamin hiperaktivitesi pozitif belirtileri; mezokortikal yolaktaki hipoaktivite negatif belirtileri ve kortikal sistemdeki dopamin hipoaktivitesi kognitif belirtilerin oluşmasına neden olur. Bunun en büyük kanıtı bütün antipsikotik ilaçların birer dopamin reseptör antagonisti olmasıdır (14). Ayrıca amfetamin ve levodopa gibi dopaminerjik agonistlerin şizofreni hastalarına uygulanması sonucunda belirtilerin alevlenmesi bu varsayımı desteklemektedir. Dopamin metaboliti olan homovalinik asidin (HVA) plazma konsantrasyonlarının ölçümü bu görüşleri destekleyen sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Norepinefrin sisteminin, tek başına değilse bile, diğer nörotransmitter sistemleriyle birlikte şizofrenide rol oynadığı düşünülmektedir. Beyin omurilik sıvısında norepinefrin düzeyinin psikotik atak öncesi sağlıklı kişilere göre yükselmeye başlaması bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca paranoid belirtilerin yoğun olduğu şizofrenlerde norepinefrin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (15).

Son yıllarda klozapin ile sağlanan başarı, şizofrenide serotonin rolüne dikkat çekmektedir. Klozapinin klasik antipsikotiklere göre D2 afinitesi daha düşük iken, serotonin reseptör afinitesi daha yüksektir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) seviyesi yüksek hastaların klozapine daha iyi yanıt vermesi, serotoninin şizofrenideki rolünü göstermektedir. Şizofreni etyolojisinde ayrıca glutamat ve GABA'nın da rol oynadığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (16).

Yapısal olarak şizofreni hastalarının bilgisayarlı beyin görüntüleme çalışmalarında yaklaşık % 10-50'sinde lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme, % 10-35'inde kortikal atrofi olduğu gösterilmiştir. Özellikle bu yapısal bozukluklar negatif belirtiler, tedaviye yanıtızlık, nörolojik bulguların daha sık görülmesi ve daha sık ekstrapiramidal yanetki ile yakından ilişkilidir (4). Magnetik rezonans görüntüleme çalışmaları bu hastaların hipokampal-amigdala kompleksinde ve parahipokampal girus hacminde azalma olduğunu göstermektedir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında ise frontal loblarda dorsolateral hipoaktivite saptanmıştır.

Şizofreni hastalarında yapılan elektrofizyolojik çalışmalar sonucunda alfa aktivitesinde azalma, teta ve delta aktivitesinde artma ve daha sık sol hemisfer anormalliği saptanmıştır.

Luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyelerinde azalma şizofrenide saptanan hormonal anomalilerin başlıcasıdır. Yine periferik lenfosit yapımında azalma, t hücreleri interleükin-2 yapımında azalma ve antikorların saptanması nörotoksik bir virüsün ya da endojen otoimmün bir bozukluğun etkileri olarak yorumlanabilir.

Şizofrenide genetik olarak yapılan çalışmalarda 5, 11 ve 18. kromozomların uzun kolları ve 19. kromozomun kısa kolundaki belirteçlerle şizofreni arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (17). Şizofreni sıklığı toplumda % 1 iken, anne-babasından birinin şizofren olduğu çocukta bu oran % 12, her iki ebeveynin de şizofren olduğu çocukta % 40'a kadar yükselmektedir. Şizofrenisi olan bireylerin birinci derecede biyolojik akrabalarında şizofreni gelişme olasılığı topluma oranla yaklaşık on kat daha fazladır. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda bu oran % 40-50 dolaylarındadır (18).

Gebelik ve doğum sırasında bebeğin oksijensiz kalmasına yolaçan durumların şizofreni riskini artırabileceği düşünülmüştür. Şizofrenide etkilenmiş olduğu düşünülen limbik sistem, serebral korteks ve bazal ganglionların oksijensiz kalmaya en duyarlı beyin bölgeleri olmaları bu görüşü desteklemektedir (2).

Tüm bu bulgular şizofrenide "stres-diyatez" hipotezi olarak kabul edilen biyolojik yatkınlığın psikososyal etkilerle açık psikoz haline dönüşebileceği ya da latent olarak seyredebileceğini belirler.

Klinik

Klinik tablo hastadan hastaya farklı olmakla birlikte, hastalığa özgü klinik bir belirti yoktur. Hastalığın gidişine göre farklı zamanlarda farklı tablolar gözlenebilmektedir.

Şizofreni genellikle ergenlik veya genç erişkin dönemde başlar. Hastalıktan önce kişiler içe dönük, sessiz, utangaç olarak tanımlanabilirler. Öncü belirtilerin olduğu sinsi ve ilerleyici bir dönem çoğunlukla bulunmaktadır. Bu dönem özellikle ergenlik sorunlarıyla karışabilmektedir. Birey kendini şaşkın, amaçsız ve giderek artan bir tuhafılık içinde hisseder. İnandığı değerler ve duygular artık karmaşık bir hale gelmektedir ve bunların doğruluğu için onaya gereksinim duyarlar. Felsefe ve din gibi soyut konulara ilgileri artar. Zaman içinde

içgörü kaybolur ve hastalık belirtileri aşikar hale gelir. Soyut düşünme yetisini kaybeder. Bir nesne veya duruma karşı olumlu ve olumsuz duyguların birlikte bulunması (ambivalans), hastayı ikileme sokar. Bununla birlikte hastalığı prodromal devrede tanımaya yeterli biyolojik ya da psikolojik bir belirleyici (marker) yoktur ve hastalık psikotik tablonun ortaya çıkmasıyla tanınır.

Duyguların dışavurumu ve duygusal tepki vermede bir yetersizlik söz konusudur. Spontan hareketlerde azalma, zayıf göz ilişkisi, monoton bir ses tonu ve konuşulan konuya uygun olmayan bir yüz ifadesi duygulanımda küntleşme olarak kabul edilmektedir. Düşünce fakirliği, anarji, anhedoni, affekt sığılığı ve irade azalması negatif belirtilerin temelini oluşturur.

Motor etkinlik alanlarında bir enerji ve dürtü kaybı görülmektedir. Kendine bakım ve temizlikle ilgili işler yapılamamakta; düzenli bir iş ya da okul hayatı sürdürülememektedir. Bazen tuhaf yüz hareketleri, yineleyici davranışlar (stereotipi) görülebilir.

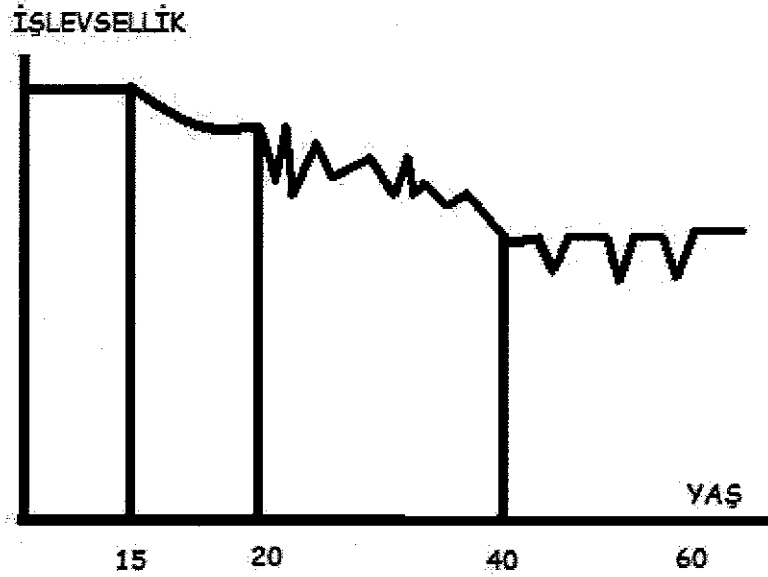
Şizofrenide karşılaşılan en sık algı bozukluğu varsanıdır. En çok işitsel tipte olmaktadır. Somatik ya da dokunsal (taktil), koku ve görsel varsanılar da bulunabilmektedir (16).

Düşünce içeriği ve yapısındaki bozukluklar şizofreninin temel klinik belirtilerindendir. Düşünce içeriği sıklıkla sanrılardan oluşmaktadır. Kötülük görme, kıskançlık, günahkarlık, büyüklük, dinsel, somatik, referans, kontrol edilme, zihin okunması, düşünce sokulması ve çıkarılması şeklinde olabilir.

Düşünce yapısında ise negatif ve pozitif bozukluklar gözlenmektedir. Negatif düşünce bozuklukları konuşmanın yoksullaşması ve konuşma içeriğinin yoksullaşmasından oluşur. Pozitif düşünce bozuklukları ise basınçlı konuşma, raydan çıkma, enkoherans, ekolali, perseverasyon, mantıksızlık, klang çağrışım, blok ve neolojizm gibi belirtilerden oluşur (3).

Gidiş ve sonlanış

Yıkımla sonlanma kaçınılmaz olmakla birlikte, şizofreni genellikle süregen ve yeti yitimine neden olan bir hastalıktır. Bu bozuklukta tam remisyon pek görülmez. Hastalık bazen oldukça sabit bir gidiş gösterirken; bazen de ağır yetersizlikle giden ilerleyici bir kötüleşme gösterir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1- Şizofreninin gidişi

Yapılan çeşitli çalışmalarda prognozun daha iyi olacağını gösteren etkenler belirlenmiştir. Bunlar; hastalık öncesi uyumun iyi olması, hastalığın akut başlaması, daha ileri yaşlarda başlaması, kadın cinsiyet, tetikleyici yaşam olaylarının varlığı, eşlik eden bir duygudurum bozukluğu olması, aktif evre belirtilerinin kısa sürmesi, rezidüel belirtilerin az olması, yapısal beyin anomalilerinin olmaması, pozitif belirtilerin ön planda olması, evli olma ve sosyal destek sistemlerinin iyi olmasıdır (1).

Özellikle sinsi başlangıç, negatif belirtiler, pozitif aile öyküsü, ailede yüksek duygu dışavurumu, nörolojik belirtiler ve içine kapanık davranış olması kötü prognoz belirleyicilerinin en önemlileridir.

2.1. Tedavi

Antipsikotik ilaçların gelişim öyküsü, klorpromazinin bulunmasıyla başlar. Paul Charpentier tarafından 1950 yılında sentezlenen klorpromazin sedatif etkilerinin fark edilmesi ile önce Fransız cerrah Henri Laborit tarafından operasyon öncesi anksiyeteyi azaltmak için kullanılmış, daha sonra yalnızca sedatif etkisinin olmadığı, 1952'de Fransız Delay ve Deniker tarafından klinikte kullanılmıştır. Psikotik belirtilerde azalmaya yol açtığı anlaşılmaya başlanmıştır. Antipsikotik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Antipsikotiklerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının ardından psikoza uzun süre gözetimde kalmaları gereksiniminin azaldığı ve hastaları ayaktan izleme olanağı doğduğu gibi

araştırmacıların akıl hastalıklarına bakış aaları değişmiş ve bu durum yeni araştırmaları hızlandırmıştır (19-21).

Klasik (tipik) antipsikotik ilaçlar

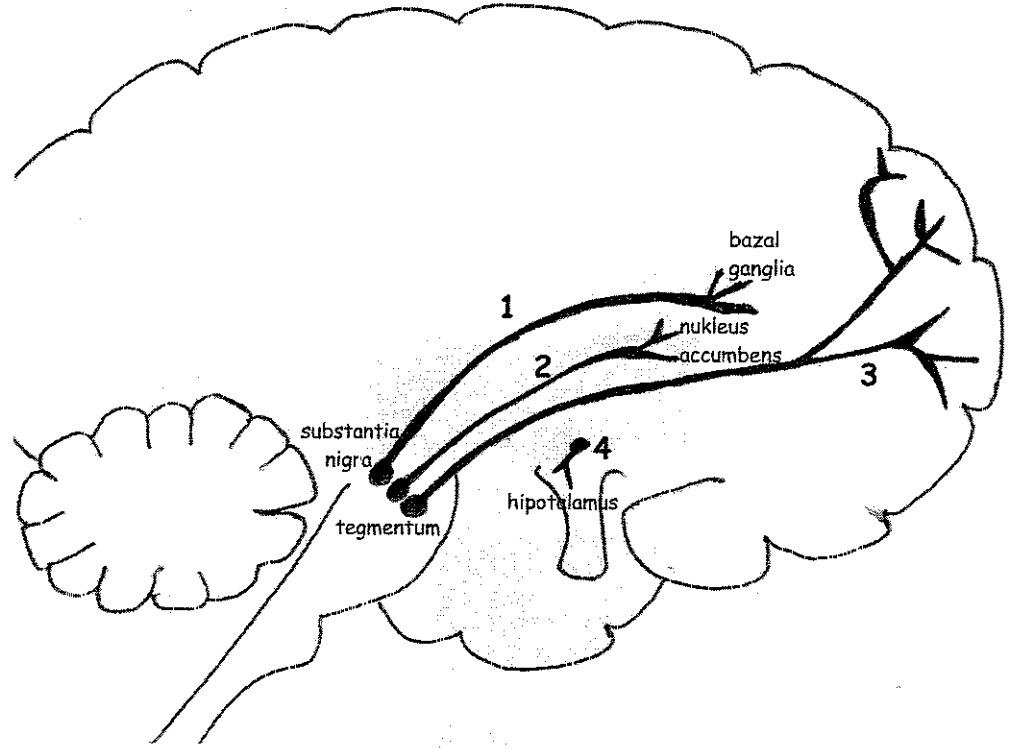
Klasik antipsikotik ilaçlar şizofrenide özellikle pozitif belirtilerin sağaltımında etkin olan dopamin reseptör antagonistleridir (4). Etki düzenekleri birbirine benzeyen klasik antipsikotikler, sağaltımın başında D2 reseptörlerini bloke ederek dopaminerjik aktiviteyi azaltırlarken; bir süre sonra ventral tegmental bölge ve nigrostriatumdaki dopamin nöronlarının ateşlenmesi bloke etmekte, diğer bir deyişle depolarizasyon inaktivasyonu ortaya çıkarmaktadır.

Bu bileşiklerin serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik, muskarinik, GABAerjik ve glutamaterjik reseptörler gibi diğer nörotransmitter reseptörlerine de değişik derecelerde affiniteleri vardır (22).

Birçok nörotransmitter sistemine etki etmelerinden dolayı kısa ve uzun süreli kullanımlarında çok çeşitli yanetkilere neden olurlar. Histamin reseptör blokajına bağlı olarak kilo artışı ve halsizlik; alfa reseptör blokajına bağlı olarak sersemlik ve hipotansiyon; muskarinik reseptör blokajına bağlı olarak da ağız kuruması, konstipasyon, bulanık görme, sersemlik gibi yanetkiler sıklıkla görülür. Nigrostriatal yolakda dopamin kolinerjik aktiviteyi baskılayarak görev yapar. Klasik antipsikotik kullanımına bağlı olarak bu bölgedeki dopamin blokajı asetil kolinin etkisini artırır. Buna bağlı olarak da artmış kolinerjik aktivite sonucu akut distoni, akatizi, parkinsonizm gibi extrapiramidal yanetkiler meydana gelir. Antikolinerjik ilaçlar ile bu artmış kolinerjik aktivite baskı altına alınıp; extrapiramidal yanetkiler azaltılmaya çalışılır. Ayrıca uzun süreli klasik antipsikotik kullanımı nigrostriatal yolakdaki reseptörlerinde up-regülasyona yol açarak geç diskinezi oluşturabilirler (22,23). Geç diskinezide ağız, dudak ve dil kaslarında istemsiz hareketler görülür. Ayrıca yüzde kasılma, yanak ve çenede istemsiz hareketler de olabilir. Daha seyrek olmak üzere kol, omuz ve bacakta koreatoik hareketlere benzeyen tarzda istemsiz atmalar görülebilir.

Ortabeyin ventral tegmental alandan limbik kortekse kadar uzanan mezokortikal dopamin yolağının blokajı duygulanımda küntleşme ve çeşitli kognitif yanetkiler ortaya çıkabilir (şekil 2.2). Bu yanetkiler şizofrenide görülen negatif belirtilerin daha da kötüleşmesine yol açar. Bu durum nroleptiğe bağlı defisit sendromu olarak da isimlendirilir. Tuberoinfundibular dopamin yolağı ise prolaktin salınımını kontrol eder. Bu yolakdaki bir blokaj prolaktin salınımını

artırarak galaktore, cinsel işlev bozukluğu, jinekomasti, amenore, infertilite ve olası artmış osteoporoza neden olur (23).



Şekil 2.2- Dopamin yolları (1-substantia nigradan bazal gangliaya uzanan *nigrostriatal* dopamin yolağı, 2-ventral tegmental alandan nukleus accumbense uzanan *mezolimbik* dopamin yolağı, 3-ventral tegmental alandan limbik kortekse uzanan *mezokortikal* dopamin yolağı ve 4-hipotalamustan ön hipofize uzanan *tuberoinfundibular* dopamin yolağı).

Klasik antipsikotiklerin diğer bir yan etkisi ise özellikle düşük potensli olanların epilepsi eşiğini düşürmesidir. Bu yan etki yüksek potensli antipsikotiklerde görülmez. Epileptik hastalarda, sedatif-hipnotik ilaçların bırakılması durumlarında, deliryum tremenste ve organik beyin sendromunda daha çok yüksek potensli antipsikotikler tercih edilmelidir.

Ayrıca yine düşük potensli antipsikotikler daha seyrek olmak üzere güneş ışığına duyarlılığın artması nedeniye deride pigmentasyon artışı, kornea ve lenste pigmentasyon, safra kesesi taşları ve kolestatik sarılığa neden olabilirler

Büyük ölçüde hepatik mikrozomal enzimler aracılığıyla oksidatif yolla metabolize edilirler. Genel olarak ileri derecede lipofiliktirler ve merkezi sinir sistemine geçmeleri bu özellikleri ile bağlantılıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar. Birçoğunun atılım yarı 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 antipsikotikler ağız yoluyla uygulama sonrası ortaya çıkan midebağırsak kanalı ve karaciğerden ilk-geçiş metabolizmasından etkilenmedikleri için, etkileri daha çabuk başlar. Antiasitler, kafein, gıdalat, sigara kullanımı antipsikotiklerin gastrointestinal sistemden emilimini etkilemektedir. Parenteral yoldan kullanıldıklarında biyoyararlanımları daha fazla olmaktadır.

Pozitif belirtilere olan etkinliği ve ekonomik olmaları nedeniyle halen birçok ülkede klasik antipsikotikler birinci ya da ikinci basamak şizofreni tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte geç diskinezisi olan hastalarda, şizofreni dışı durumlarda, çocuklarda, ilk epizod şizofrenide, yaşlılarda ve uzun dönem idame tedavisinde tercih edilmemeleri önerilmektedir.

Yeni (atipik) antipsikotikler

Klasik antipsikotik ilaçlarla sağaltılan hastaların bir bölümünde belirtiler tamamen ortadan kalkmaz ya da psikotik tabloda belirgin bir düzelme sağlanmaz. Bu ilaçlar öncelikle pozitif psikotik belirtileri baskılamakta ancak, negatif belirtileri iyileştirmede yetersiz kalabilmekte hatta kötüleştirilmektedir. 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 artmış etki, işlevsellik ve yaşam kalitesinde artma hedeflenmektedir (24,25). Çalışmalar atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotikler ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha düşük olduğunu ve hastalarda yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Atipik antipsikotik bileşiklerin negatif, affektif ve kognitif bozukluklara etkisine göre bazı özellikleri vardır:

1.) Nigrostriatal nöronlardan çok mezolimbik nöronlarda etkilidirler (23).

2.) 5-HT₂ reseptörlerine affiniteleri D₂ reseptörlerine olan affinitelerinden daha fazladır.

3.) Amisülpirid ve risperidon dışında prolaktin düzeylerinde uzun süreli artış yapmazlar, hayvanlarda düşük oranlarda katalepsi oluştururken insanlarda EPS oluşturma potansiyelleri de düşüktür.

Klozapin

Bir dibenzodiyazepin türevidir olan klozapin ilk sentezlenen ve atipik antipsikotik olarak ilk onay alan ilaçtır. Klozapin 1958'de keşfedilmiş ve 1960'lı yılların başlarında kullanılmaya başlanmış, agranülositoza bağlı ölümlerin olmasının ardından kullanımdan kaldırılmıştır. Ancak, klasik antipsikotiklerle sağaltıma dirençli hastalarda etkin olduğunun gösterilmesi, seçilmiş hastalarda kontrollü olarak yeniden kullanılmaya başlanmasına neden olmuş, sık kan sayımlarıyla agranülositozun etkin olarak kontrol edilebileceği ve klozapin kesilince agranülositozun geri dönüşlü olduğu anlaşılınca klozapinle ilgili çalışmalar yoğunlaştırılmıştır (27,28). Klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında D2 reseptörlerinde görece zayıf bir antagonist etki gösterir. Daha az EPS'a neden olması ilacın bu özelliğiyle açıklanabilir. 5-HT₂, D₁, asetilkolin, histamin, alfa ve alfa₂ adrenerjik reseptörlerde daha güçlü blokaj yaptığının saptandığı, ayrıca D₄ reseptörlerine karşı yüksek affinitesinin olduğu bildirilmektedir (28).

Şiddetli pozitif belirtiler, dezorganizasyon tablosunun bulunması, sosyal işlevsellikte şiddetli bozulma, negatif belirtilerle birlikte pozitif belirtilerin olması klozapin kullanımı için endikasyon oluşturmaktadır. Klasik antipsikotiklere dirençli, ekstrapiramidal yan etkileri tolere edemeyen, geç diskinezi gelişen, şizoafektif bozukluk, şiddetli psikotik depresyon, tedaviye dirençli mani, idiyopatik parkinson hastalığı ve tedaviye dirençli obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda uygun bir seçenek olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir. Ancak agranülositoz riski nedeniyle sürekli kan tablosunun izlenmesi zorunluluğu yüksek düzeyde terapötik uyum gerektirdiğinden ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır (26-28). Klinik iyileşmenin uzun yıllar boyunca yavaş yavaş devam ettiği ileri sürülmektedir (23). Önerilen başlangıç dozu 25-50 mg/gün'dür. Günlük 25-50 mg artışlar yapılarak ikinci haftanın sonunda 300-450 mg/gün'lük hedef doza ulaşılır. Sık kullanılan doz aralığı 250-450 mg/gün, maksimal doz 900 mg/gün'dür. İstenilen sonucun elde edilebilmesi için 6-9 aylık süreye gereksinim olduğu, yanıt alınamayan hastalarda ilaç dozunun yükseltilmesi, plazma ilaç düzeylerinin ölçümü, sağaltıma düşük dozda bir klasik antipsikotik ya da seçici serotonin geri alım inhibitörü eklenmesi gibi yöntemlere başvurulmasının yararlı olacağını savunan çalışmacılar da vardır (29). Birçok ülkede ilk basamak şizofreni tedavisi olarak tercih edilmemektedir. Şizofrenide görülen agresyon, ajitasyon ve

intihar girişimlerini azalttığı bildirilmektedir (22,23). FDA tarafından dirençli şizofreni tedavisi için onay almış tek ilaçtır.

En ciddi yan etkisi % 1-2 sıklıkta gelişebilen agranülozitozdur. Hastanın yaşı ya da kullanılan ilaç dozu ile ilişkisi yoktur. Lökosit sayısı 3000'in altına düşerse ilacın kesilmesi gerekmektedir (30). İlk 24 hafta boyunca haftalık, sağaltım devam ettiği süre boyunca da aylık kontrollerle kan tablosunun izlenmesi önerilmektedir.

Epileptik nöbetler doza bağlı olarak ortaya çıkabilen diğer bir yan etkidir. Özellikle 550 mg/gün dozun üstünde bu risk artmaktadır (23). Sedasyon, hipersalivasyon, taşikardi, postural hipotansiyon, baş dönmesi, kabızlık, bulantı, kusma, hipotansiyon, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, hipertermi, kilo artışı sık görülen diğer yan etkilerdir.

Risperidon

Risperidon bir benzisoksazol türevidir. Hem 5-HT₂ hem de D₂ reseptörlerine daha yüksek bağlanma affinitesinin bulunmasıyla klozapinden ayrılır. Yüksek D₂ affinitesi doza bağlı EPS oluşturma etkisini açıklayabilir (27). Antikolinergik etkisi olmamakla birlikte; alfa₁, alfa₂ adrenerjik reseptörleri ve histamin reseptörlerinde blokaj yapar. Klozapinden farklı olarak düşük dozlarda bile prolaktin salınımını uyarır ve galaktoreye neden olabilir.

Dopamin reseptör antagonistlerine oranla daha az sedasyona ve antikolinergik yan etkilere yolaçar. Kronik şizofreninin sağaltımında genel olarak en az klasik antipsikotikler kadar ya da klasik antipsikotiklere göre daha etkili olması yanında negatif belirtiler ve duygudurum belirtilerinin sağaltımında da yararlı olduğunu destekleyen bulgular vardır (31). Klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen ya da yan etkileri nedeniyle bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda düşünülecek bir seçenektir. Ayrıca uygun yan etki profili nedeniyle yeni tanı konmuş hastalarda ilk seçenek ilaçlardan biri olabilir. Şizofrenideki akut alevlenmeleri önlemede etkilidir (32). Klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen hastalarda klozapin ve risperidonun etkinliklerini karşılaştıran ilaç endüstrisi destekli bir çalışmada risperidon klozapine eşit etkinlikte bulunmuştur (33). Klasik antipsikotiklerin tersine terapötik etkisi ekstrapiramidal belirtilerin görüldüğü dozlardan daha düşük dozlarda başlar. Günlük etkin doz 2-10 mg arasındadır. Günlük 6 mg olarak kullanıldığında daha yüksek dozlardaki kadar antipsikotik etkinlik göstermesi yanında ekstrapiramidal yan etkileri minimal

düzyededir. Yüksek dozlarda D2 reseptörlerinin daha fazla bloke edilmesine bağı olarak EPS şiddeti artar. Dozun yükseltilmesinden önce 4-6 hafta beklenmesi önerilmektedir. Yaşlı hastalarda erişkinler için önerilenin yarı dozunda kullanılır. Bu hastalarda düşük dozlarda bile EPS ortaya çıkabilir. Günlük doz 6 mg üzerine çıkarıldığında EPS belirgin hale gelmekte (34), yine doza bağı olarak prolaktin düzeylerindeki artış nedeniyle ereksiyon, ejakulasyon bozukluğu, galaktore dışında taşikardi, sedasyon, kabızlık, bulantı, kusma, anksiyete, kilo artışı, konsantrasyon güçlüğü gibi yan etkilere yol açabileceğı bildirilmektedir.

Olanzapin

Bir tiyenobenzodiyazepin türevi olan olanzapin 1982 yılında İngiltere'de bir klozapin türevi olarak üretilmiştir. Serotonin, muskarinik asetilkolin ve dopamin reseptörlerinin güçlü antagonistidir. Spesifik olarak 5-HT_{2a} ve D₂ reseptörlerini bloke eder. 5-HT reseptör blokajı dopamin reseptör blokajına göre 8 kez daha güçlüdür. Ek olarak M₁, H₁, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆, alfa₁, D₁ ve D₄ reseptörlerini bloke eder. 5-HT_{1A} reseptörleri üzerine agonist etki yapar.

Hem pozitif ve hem de negatif belirtileri düzelttiğı bildirilmektedir (35,36). Bilişsel işlevlerde belirgin düzelmeye yolaçar. Şizofreniye eşlik eden anksiyete ve depresif belirtiler üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Duygudurum düzenleyici etkinliğı olan bir antipsikotiktir. Bipolar manide etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (37,38). Şizofrenide intihar riskini azalttığı yönünde veriler de bulunmaktadır.

Risperidonla karşılaştırıldığında yan etki profili farklılık göstermektedir. Daha az oranda EPS'a yol açarken (36), daha sık olarak sedasyon, kilo artışı, ortostatik hipotansiyon ve kabızlık yapar (39). Haloperidole ve risperidon gibi diğer atipik antipsikotiklere göre prolaktin düzeyi üzerinde daha az etkisi vardır. 1 mg haloperidole eşdeğer dozu 1.2 mg'dır. Biyokimyasal olarak klozapine çok benzemekle birlikte klozapine özgü yan etkilere yol açmamaktadır. Hematolojik sistem üzerine etkisi yoktur. Antikolinergik yan etkileri klozapine göre çok daha ender ve hafif şiddettedir. Yarılanma ömrünün 24 saat olması, günde bir kez kullanım kolaylığına izin vermektedir. Tedaviye günde 10 mg ile başlanabilir. Günlük ortalama doz aralığı 7.5-30 mg'dır. Dirençli olgularda günde 40 mg'a kadar çıkılabilir. Ancak bu dozda prolaktin düzeyinde ve EPS riskinde artma görülebilir.

Ketiapin

Dibenzotiyazepin piperazin türevi olan ketiapinin D1 ve D2 reseptörlerine düşük/orta, 5-HT1a ve 5-HT2a reseptörlerine orta, alfa2 ve alfa1 reseptörlerine orta/yüksek ve H1 reseptörlerine yüksek düzeyde affinitesi vardır. 5-HT2a reseptörlerine olan affinitesi D2 reseptörlerine olan affinitesinden görece daha fazladır (40). D2 reseptörlerine ilaç alımından sonraki 2-3 saat içerisinde yüksek oranda bağlandığı ancak bunun geçici olduğu ve son dozdan 12 saat sonra en az düzeye indiği saptanmıştır (41).

Pozitif ve negatif belirtilerin sağaltımında etkili olduğu, genel olarak iyi tolere edildiği, EPS oluşturma potansiyelinin plasebodan farklı olmadığı bildirilmektedir. Klozapine benzer biçimde prolaktin düzeylerinde geçici bir yükselme yapar (40). Ortostatik hipotansiyon, sedasyon, kilo artışı ve ajitasyona neden olabilir (42). Diğer bir yan etkisi ise uzun dönem kullanımda yolaçtığı kataraktır. Bu nedenle 6 ayda bir göz muayenesi yapılması önerilmektedir. Yarılanma ömrü 3-5 saat olmasına karşın reseptörlerde bağlı kalma süresi daha uzun olduğu için toplam doz günde iki kez verilebilir. Tedaviye günde 50 mg ile başlanıp günlük doz yavaş yavaş artırılır. Ortalama günlük doz 300-800 mg'dır.

Sertindol

Sertindol bir arilpiperidilindol türevidir ve 1985 yılında Danimarka'da keşfedilmiştir. D1, D2, D3, 5-HT2 ve alfa1 reseptörlerine affinitesi vardır, D2, 5-HT2a ve 5-HT2c reseptörlerine güçlü olarak bağlanır. Etkisini özellikle mezolimbik dopamin yolağı üzerinden göstermektedir. Şizofrenide hem negatif hem de pozitif belirtilerde etkili olduğu ve EPS profili yönünden plaseboya benzerlik gösterdiği bildirilmektedir (43,44). Alfa1 reseptörlerindeki blokaj sağaltımın başlangıcında sedasyon ve ortostatik hipotansiyona neden olabilir, ejakulasyon bozukluğuna yol açabilir. Ayrıca burun tıkanıklığı ve uyku hali yaptığı bildirilmiştir. Hematolojik yan etkilere sahip olmayan sertindol geçici olarak prolaktin artışına neden olabilir.

Antihistaminik ya da antimuskaridik yan etkisi yoktur. QT aralığında uzama yapabileceği bildirilmekle birlikte kardiyak aritmi riskinde artışa neden olmaz, bununla birlikte kalp hastalığı olan ya da QT aralığında uzamaya neden olabilecek başka ilaç kullananlarda sertindol kullanılmamalıdır (45,46)

Önerilen doz aralığı 12-20 mg/gün'dür. Tedaviye günde 4 mg ile başlanıp doz hergün 4 mg artırılarak istenen doza ulaşılır. Yarılanma ömrünün 3

gün olması sertindolü sağaltıma uyum sorunu olan hastalar için ideal bir seçenek yapmaktadır. Bu ilaç ölkemizde bulunmamaktadır

Ziprasidon

Ziprasidon bir benzisotiyazol piperazin türevidir ve 1987'de keşfedilmiştir. Tüm atipik antipsikotikler içerisinde 5-HT₂/D₂ oranı en yüksek olan bileşiktir. Noradrenalin geri alımını bloke etmesi ve 5-HT_{1a} reseptörlerinde agonist etki göstermesi ile diğer antipsikotiklerden farklıdır. Bu özelliği ile öncelikle anksiyetesi olan şizofreni hastalarında yararlı olabileceği düşünülmektedir. 5-HT_{2a} ve 5-HT_{2c} reseptörlerine güçlü olarak bağlanır, D₃ reseptörlerine de belirgin affinitesi vardır. Alfa₁ reseptörlerini diğerlerine göre zayıf olarak bloke eder. Sedasyon, bulantı, baş dönmesi yapabilirken diğer serotonin-dopamin antagonistlerinden farklı olarak kilo artışına neden olmaz. Tok karnına alındığında biyoyararlanımı artar. Pozitif belirtiler üzerine oldukça etkili olan ziprasidonun negatif ve depresif belirtiler üzerine etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. QT aralığında uzama gibi EKG değişikliklerine yol açmaktadır. Tedaviye günde 40 mg ile başlanır ve gerekli durumlarda doz 160 mg'a kadar yükseltilir.

Melperon

Bir butirofenon türevi olan melperon, D₂ reseptörlerine affinitesinin zayıf olması, akut ve yinelenen uygulamalardan sonra dopamin reseptörlerinde aşırı duyarlılığa yol açmaması, kataleptik özelliklerinin olmaması nedeniyle atipik bir antipsikotik olarak kabul edilmektedir (47) D₂ reseptörlerine zayıf/orta derecede affinitesi varken, frontal korteksteki 5-HT₂ reseptörlerine belirgin, adrenerjik reseptörlere ise orta derecede affinitesi vardır. 5-HT₃ ve D₂ reseptörlerini bloke ettiği yönünde bulgular da vardır. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, antipsikotik etkinliği klasik antipsikotiklere eşdeğer olmakla birlikte düşük oranda EPS'a yol açtığını desteklemektedir. Klasik antipsikotiklerle sağaltıma dirençli hastalarda kullanılabileceğine ilişkin bulgular vardır. Antipsikotik etkinin görülebilmesi için önerilen günlük doz 300 mg olmakla beraber bazı hastalarda günlük dozun 500-800 mg'a kadar arttırıldığı bildirilmektedir. Sağaltıma dirençli hastalarda kullanılacak melperon dozu 200-600 mg arasında değişir, ancak hastanın yaşı, kilosu ve sağaltıma yanıtı göz önünde bulundurularak günlük doz 1200 mg'a kadar yükseltilebilir. Uyku hali, titreme, ağız kuruluğu, baş dönmesi bildirilen yan etkilerdir.

Sülpirid

Bazı özellikleri klasik antipsikotiklere benzemekle beraber dizinhibitör özellikleri (ruhsal ve motor uyarılma, artmış uyanıklık) ve sedasyona neden olmamasından dolayı atipik bir antipsikotik olarak kabul edilebilir (48). Dopamin reseptörlerine, özellikle de D2 grubuna seçici affinite gösterirken diğer reseptörlere affinitesi azdır. Düşük dozlarda gözlenen dizinhibitör etkinin presinaptik mekanizma aracılığıyla dopaminerjik geçişin kolaylaşmasıyla ilgili olabileceği bildirilmektedir. Yüksek dozlarda kullanıldığında aynı zamanda dopamin reseptörlerinin postsinaptik inhibisyonu da olur. Böylece hem pozitif hem de negatif belirtilerin etkilendiği düşünülmektedir. Beynin değişik bölgelerindeki postsinaptik dopamin reseptörlerini farklı biçimde antagonize eder. Sülpirid için belki de en dikkat çekici özelliği hem depresyon hem de şizofreninin sağaltımında dizinhibitör etki göstermesi olduğu vurgulanmaktadır. Pozitif belirtileri düzeltmede etkili olmakla birlikte etkisinin daha çabuk başladığı, negatif belirtileri düzeltmede daha etkili olduğu, EPS'a yol açtığı ve galaktore riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Sedasyona yol açmaması özellikle ajitasyonu olan hastalarda kullanımını sınırlandırırken, bu özelliği remisyonadaki hastaların sağaltımında bir avantaj sayılabilir. Akut ya da kronik psikozun sağaltımında ön planda olan belirtilere göre uygulanacak doz değişmektedir. Negatif belirtileri ön planda olan hastalarda 200-600 mg/gün, pozitif belirtileri ön planda olan hastalarda 800-1600 mg/gün dozlar önerilmektedir.

Kan-beyin engelini tam olarak geçemediğinden dolayı görece yüksek dozlarda uygulanması kadınlarda galaktore ve amenore; erkeklerde erektil empotans, jinekomasti ya da cinsel işlev bozukluğuyla sonuçlanabilen plazma prolaktin konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur. EPS sıklığının çoğu çalışmada klasik antipsikotiklere göre daha düşük, bazılarında ise klasik antipsikotiklerle eşdeğer olarak saptandığı, ayrıca iritabilite, anksiyete, hipotansiyon, hipertansiyon gibi yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir.

Amisülprid

Amisülprid alkilsülfon derivesi olup; presinaptik D2 ve D3 reseptörlerine yüksek oranda afinitesi vardır (49). Serotonerjik, adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere etki etmemektedir. Düşük dozlarda mezolimbik yolakta dopaminerjik transmisyonu artırarak negatif belirtileri iyileştirirken; yüksek dozlarda antidopaminerjik aktivitesi ile pozitif belirtileri azaltmaktadır (50).

Günlük kullanım dozu 200-800 mg'dır. Ekstrasriatal bölgelere daha fazla afinitesi olmasından dolayı daha az oranda EPS'a yol açar. Bildirilen en sık yanetileri sedasyon ve hipotansiyondur.

Aripiprazol

Aripiprazol yüksek oranda yağda çözünen bir kinolinon derivativesidir. Diğer atipik antipsikotiklerden en önemli farkı parsiyel dopamin agonisti olarak etki etmesidir. Parsiyel agonist olmasından dolayı tam agonist nörotransmitter yokluğunda fonksiyonel parsiyel agonist aktivite gösterirken; tam agonist nörotransmitter varlığında fonksiyonel antagonist aktivite sergilemektedir. Şizofreni tedavisinde bunun anlamı; mezolimbik yolakta tam agonist nörotransmitter olan dopamin hiperaktivitesi sonucu antagonist etki göstererek pozitif belirtileri azaltması; mezokortikal yolakta dopamin hipoaktivitesi sonucu parsiyel agonist etki göstererek negatif belirtileri iyileştirmesidir (51). Klinik çalışmalar sonucu aripiprazol D2 ve 5-HT1A reseptörlerine parsiyel agonist etki gösterirken; 5-HT2A reseptörlerine antagonistik etki göstermektedir. Günlük kullanım dozu 15-30 mg arasında olup; günde tek doz kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Düşük oranda EPS ve hiperprolaktinemi, hafif kilo artışı ve sedasyona yol açar. QTc uzaması gibi kardiyak yanetkilere sebep olmaz.

2.2. İnsülin Rezistansı, Diyabet ve Şizofreni

Son yıllarda şizofreni tedavisinde artan bir şekilde atipik antipsikotiklerin kullanılması beraberinde bazı sorunları da getirmiştir. Kilo artışı, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler yanetkiler bu sorunların temel noktalarıdır. Şizofren hastaların mortalite nedenleri incelendiğinde topluma göre endokrin nedenler 2.7 kat, kardiyovasküler nedenler ise 2.3 kat daha fazladır (52). Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler birinci sıradadır ve bunun en sık sebepleri aşırı kilo, hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve hiperglisemidir (53).

İnsülinin biyolojik etkilerini göstermesi için, beta hücrelerinden salgılanması, karaciğere geçmesi, dolaşımdan intertisyuma gelmesi ve sonuçta hedef hücrede birikmesi gerekir. İnsülin molekülü daha sonra membran reseptörlerine bağlanarak, intrasellüler olayları başlatır. Bu zincirdeki herhangi bir aksama, bozuk insülin cevabı; yani insülin rezistansı ile sonuçlanır (54,55). Fizyolojik olarak bu cevap, puberte, gebelik, yaşlılık ve fiziksel inaktivite

durumlarında bozular. İnsülin rezistansı genetik faktörlere bağlı ortaya çıkabileceği gibi; yaşlanma, obezite, sedanter yaşam, ilaçlar, aşırı yeme gibi edinilmiş nedenlere bağlı olarak da oluşabilir. İnsülin rezistans sendromu karşımıza klinik olarak santral obezite, glukoz intoleransı, ateroskleroz, hipertansiyon, birinci derece akrabalarda tip 2 DM; biyokimyasal olarak ise hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, artmış LDL ve trigliserid düzeyleri ve azalmış HDL seviyesi ile çıkar.

İnsülin rezistansının değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. İnsülin / glukoz oranı, oral glukoz tolerans testi, intravenöz glukoz tolerans testi, öglisemik klemp, hiperglisemik klemp gibi yöntemler insülin rezistansını değerlendirmek için kullanılmıştır. İnsülin rezistansını değerlendiren en iyi yöntem öglisemik klemp testidir. İnsülin rezistansının HOMA (Homeostasis Model Assesment) ile değerlendirilmesi, öglisemik klemp, açlık plazma insülin konsantrasyonu, hiperglisemik klemp ile koreledir (56). Bu teste göre HOMA skorunun yükselmesi insülin rezistansı ile doğru orantılıdır.

HOMA yaklaşımı, bazal glukoz ve insülin konsantrasyonu ile birlikte beta hücrelerinin glukozu yanıt verme özelliklerine dayanmaktadır. Sıfır, beş ve onuncu dakikalarda alınan değerlerle HOMA skoru hesaplanması öglisemik klemp ile çok yakın koreledir. HOMA skorunun yükselmesi insülin direncini göstermektedir.

Şizofreni veya başka bir psikotik bozukluğu olan hastalarda kullanılan antipsikotik ilaçlar da, genetik olarak periferik insülin direnci olan bireylerde tetikleyici görevi yaparak glikoz tolerans bozukluğu veya DM oluşturabilir (57). Nitekim bunun kanıtı olarak literatürde özellikle yeni antipsikotiklerle oluşmuş hiperglisemi, DM ve diyabetik ketoasidoz olgu bildirimleri mevcuttur (58-60). Ayrıca DM açısından risk grubu kabul edilmeyen insanlarda antipsikotik ilaçlar, periferik insülin direncine yol açarak ya da pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını baskılayarak hiperglisemi oluşturabilirler (61).

Japonya'da şizofrenili hastalarda diyabet prevalansı % 8.8 olarak saptanmışken, yaşlı ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubunda bu oran % 5 olarak bulunmuştur (62). İtalya'da ise aynı oranlar % 15.8 ve % 3.2'dir Dixon ve arkadaşları (63) ABD'de, şizofrenlerde DM prevalansını araştırmışlar ve hayat boyu prevalansı % 14.9, nokta prevalansı da % 10 olarak bulmuşlardır. Bu hastaların çoğu tipik antipsikotiklerle tedavi edilmişlerdi.

Tip 2 diyabetin ruhsal hastalığı olanlarda daha yaygın olmasının altında yatan mekanizmanın hastalığın kendisine mi, yoksa kısmen veya tamamen farmakoterapiye mi bağlı olduğu konusu tartışmalıdır. Bazıları, diyabete yatkınlığın hastalığın kendisiyle ilişkili olduğunu, çünkü glikoz metabolizması kontrolündeki anormalliklerin 20. yüzyılın ilk yarısında belirlendiğini, bunun da modern psikofarmakoterapi devrinden önce olduğunu öne sürmektedir. Diyabetle psikiyatrik ilaçların kullanımı arasında tam bir bağlantı olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra, bu tür bağlantıyı tanımlayanlar da bulunmaktadır (64-69).

İlaçların tip 2 diabetes mellitus oluşturma mekanizmaları, insülin üretimi ve salınımını engelleme, insülinin etkinliğini azaltma, pankreatik hücre işlevlerini etkileme ve bu hücreleri hasara uğratma şeklinde farklı mekanizmalar olabilir. Antipsikotik ilaçlar açısından da aynı mekanizmalardan bahsedilebilir. 1997'de Nemeroff'un yaptığı bir izlem çalışmasında atipik antipsikotik kullanan hastaların 1 yıl sonunda kilo değişimleri sırasıyla en çok olanzapin, ketiapin ve risperidon ile meydana gelmiştir (70). Yine literatür taranması sonucu temmuz 2003 tarihine kadar atipik antipsikotik kullanmakta olan ve yeni başlayan DM tanısı alan hastaların sayıları klozapinde 242, olanzapinde 225, risperidonda 131 ve ketiapinde 33'tü. Newcomer'ın yaptığı bir çalışmada ise klozapin ve olanzapin kullanan hastaların HOMA skorları tipik antipsikotik kullanan hastalara göre istatistik olarak anlamlı derecede yüksekti (64). Benzer mekanizmaları açıklamak amacıyla bir çalışma ülkemizde de yapılmış (60) ve klozapinin glikoz metabolizması üzerine etkileri incelenmiştir. Altı hastayla yapılan bu çalışmada, bu ilacın kan glikoz ve insülin düzeylerini artırdığı ve bu bulguların insüline direnç oluşumunu gösterdiği belirtilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvurarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni, sanrısız bozukluk ya da şizoafektif bozukluk tanısı almış ve tedavisi olanzapin ya da risperidon ile devam eden ya da yeni tanı alarak tedavisi olanzapin veya risperidon ile planlanan hastalardan, gelişigüzel örnekleme yolu ile çalışmaya katılmayı kabul edenler arasından seçilen 18 hasta ve 16 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Diyabetes Mellitus tanısı konulmuş kişiler, madde kullanımı veya diğer tıbbi durumlarla ilişkili psikotik bozukluğu bulunanlar, glikoz-insülin metabolizması üzerine etkisi olan bedensel hastalığı bulunan hastalar (genetik bozukluklar, pankreas salgı işlevini etkileyen hastalıklar, endokrin bozukluğu olanlar), pankreas işlevini etkileyen ilaç kullanan (glukokortikoidler, tiroid hormonları, tiazid diüretikleri, beta adrenerjik ilaçlar ve beta blokerleri vb.) hastalar çalışma dışında tutulmuşlardır.

Hasta ve kontrol grubuna yaş, cinsiyet, hastalık öyküsü, tedavi özellikleri ve diyabet öyküsünün sorgulandığı yarı yapılandırılmış bir sosyodemografik görüşme formu uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler çizelge 3.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.1: Deneklere ilişkin demografik veriler (1)

	Sayı	Erkek	Kadın	Yaş (2)	Eğitim (2)	Hastalık süresi(3)
Şizofreni	18	7	11	30,66±10,23	9,55±3,45	66,05±95,4,21
Kontrol	16	8	8	34±11,49	9,56±3,11	

(1) Gruplar arasında istatistiksel açıdan herhangi bir farklılık yoktur

(2) Yıl olarak

(3) Ay olarak

DSM-IV ile birinci eksen psikiyatrik bozuklukların tanısını koymak için Çorapçıoğlu ve arkadaşları (71) tarafından Türkçe'ye uyarlanmış SCID-I kullanılmıştır. HOMA skoru sıfır, beş ve onuncu dakikalarda açlık kan şekeri (AKŞ) ve insülin düzeyi kullanılarak; insülin direnci= (ortalama glukoz * ortalama insülin) / 22.5 formülüyle hesaplanmıştır (56). Hasta ve kontrol grubundan aynı zamanda total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid seviyeleri için kan alınmıştır. Hastalar ve kontrol grubunun boy, ağırlıkları ölçülmüş ve vücut kitle indeksi (VKİ); ağırlık (kg) / boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Kan glikoz seviyesi ve diğer biyokimyasal parametreler Roche Moduler Automated Clinical Chemistry Analyser ile enzimatik in vivo test kiti kullanılarak; insülin seviyesi ise Roche E170 Moduler Cihaz ile Immunessay kemiluminesense yöntemi ile ölçüldü.

Hastalardan sosyodemografik görüşme formu ile elde edilen veriler aile üyelerinden biri ile görüşülerek ve tıbbi kayıtlar incelenerek doğrulanmıştır. Tedavisini düzenli kullanan hastaların 2 ay sonra bir gecelik açlık sonrası serum glikoz ve insülin değerlerinin ölçümleri ile diğer biyokimyasal tetkikleri yinelendi. Benzer uygulama kontrol grubu için de yapıldı. Açlık kan şekeri ve insülin değerleri HOMA testi yardımıyla insülin direncinin saptanması amacıyla kullanıldı.

İstatistik işlemler ve hesaplamalar sırasında, SPSS Windows için istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olan ortalama, standart sapma ve frekans parametrik verilerin dağılımları hesaplandı.

4. BULGULAR

Kontrol ve şizofreni grubunun başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol ve şizofreni grubunun başlangıç değerleri karşılaştırıldığında insülin ve HOMA skorlarının şizofreni grubunda daha yüksek olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Şizofreni grubunun total kolesterol ve trigliserid seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi. Koruyucu kolesterol olan HDL ise şizofrenlerde daha düşüktü ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1: Şizofreni ve kontrol grubunun başlangıç ve 2. ay sonundaki değerleri

	Kontrol (1)	Şizofreni (1)	T (2)	p	Kontrol (3)	Şizofreni (3)	t (2)	p
Glukoz	80,75±9,16	80,16±9,47	0,182	0,857	82,81±7,95	86,27±9,6	-1,14	0,264
İnsülin	5,71±1,94	8,52±4	-2,65	0,014	5,9±1,92	8,84±3,83	-2,87	0,008
HOMA	1,14±0,42	1,7±0,8	-2,58	0,016	1,2±0,41	1,92±0,91	-3	0,006
T. Kol.	168,25±24,26	180,44±34,92	-1,17	0,252	167,93±29,56	193,33±32,92	-2,35	0,025
HDL	49,12±11,79	45,05±12,75	0,962	0,343	48,87±10,55	47,11±14,72	0,397	0,694
LDL	117,37±17,28	106,77±28,06	1,341	0,19	116,31±18,42	122,16±28,04	-0,71	0,483
T.gliserid	121,06±39,57	127,38±44,43	-0,44	0,666	130,25±36,84	122,22±37,33	0,63	0,533
Ağırlık	71±15,76	64,94±9,96	1,32	0,199	71,25±15,14	68,83±10,46	0,546	0,589
VKI	24,12±3,46	23,75±1,73	0,386	0,703	24,25±3,47	25,19±2,22	-0,95	0,348

(1) Kontrol ve şizofreni grubunun başlangıç değerleri

(2) Student t testi

(3) Kontrol ve şizofreni grubunun 2. ay sonundaki değerleri

Kontrol ve şizofreni grubunun 2. ay sonundaki değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol ve şizofreni grubunun 2. ay sonundaki değerleri karşılaştırıldığında insülin, HOMA skoru ve total kolesterolün şizofreni grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. Yine şizofreni grubunun trigliserid ve HDL seviyelerinin kontrol grubuna göre düşüktü ancak bu fark anlamlı değildi (Çizelge 4.1)

Kontrol ve şizofreni grubunun 2 aylık değişim değerlerinin karşılaştırılması

Devam eden tedavi içinde 2 aylık izlem sonucu şizofreni ve kontrol grubundaki değişimler incelendiğinde; her iki grubun da glukoz, insülin ve HOMA skorlarında bir artış olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi. Şizofreni

grubundaki ağırlık ve VKİ artışı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2: Şizofreni ve kontrol grubunun 2 aylık değişim değerleri

	Kontrol	Şizofreni	t (1)	P
Glukoz	1,69±14,51	6,53±11,75	-1,074	0,291
HOMA	(-0,93)±40,77	10,48±23,13	-0,987	0,334
T. Kol.	(-1,09)±9,57	6,62±13,28	-1,772	0,086
T.glisericid	7,6±10,88	(-9,63)±42,9	-1,655	0,114
Ağırlık	0,51±3,08	5,58±2,69	-5,119	0,001
VKİ	0,51±3,08	5,58±2,69	-5,119	0,001

(1) Student t testi

Kontrol ve olanzapin grubunun başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol grubuyla olanzapin kullanan şizofreni hastalarının başlangıç değerleri karşılaştırıldığında; olanzapin kullanan hastaların glukoz, insülin, HOMA skoru, LDL ve triglisericid seviyeleri daha yüksekti fakat bu fark anlamlı değildi. Bununla birlikte olanzapin kullanan hastaların total kolesterol seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3: Olanzapin ve kontrol grubunun başlangıç ve 2 ay sonundaki değerleri

	Olanzapin				Olanzapin			
	Kontrol (1)	(1)	z (2)	p	Kontrol (3)	(3)	z (2)	p
Glukoz	80,75±9,16	83,22±11,41	-0,652	0,515	82,81±7,95	88,44±12,46	-1,25	0,212
İnsülin	5,71±1,94	6,84±2,92	-1,076	0,282	5,9±1,92	8,08±2,84	-2,04	0,042
HOMA	1,14±0,42	1,43±0,67	-0,962	0,336	1,2±0,41	1,81±0,82	-1,64	0,101
T. Kol.	168,25±24,26	195±30,68	-2,039	0,041	167,93±29,56	211,44±23,63	-3,17	0,002
HDL	49,12±11,79	49,77±13,34	-0,397	0,691	48,87±10,55	48,44±16,37	-0,26	0,798
LDL	117,37±17,28	118,11±28,67	-0,057	0,955	116,31±18,42	137,11±12,48	-2,44	0,015
T.glisericid	121,06±39,57	123,44±55,99	-0,311	0,755	130,25±36,84	118,11±42,26	-0,79	0,428
Ağırlık	71±15,76	64,22±7,57	0,879	0,38	71,25±15,14	69±8,36	-0,14	0,887
VKİ	24,12±3,46	23,77±1,54	-0,17	0,865	24,25±3,47	25,54±1,94	-1,76	0,079

(1) Kontrol ve olanzapin grubunun başlangıç değerleri

(2) Wilcoxon

(3) Kontrol ve olanzapin grubunun 2. ay sonundaki değerleri

Kontrol ve olanzapin grubunun 2. ay sonundaki değerlerinin karşılaştırılması

Olanzapin kullanan hastaların 2. ay sonundaki insülin, total kolesterol ve LDL seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak glukoz, HOMA skoru ve VKİ değerleri olanzapin grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi (Çizelge 4.3).

Kontrol ve olanzapin grubunun 2 aylık değişim değerlerinin karşılaştırılması

Olanzapin kullanan hastaların 2 aylık değişim değerleri incelendiğinde kontrol grubuna göre tüm parametrelerde bir artış olmakla birlikte sadece ağırlık ve VKİ değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4: Olanzapin ve kontrol grubunun 2 aylık değişim değerleri

	Kontrol	Olanzapin	z (1)	P
Glukoz	1,69±14,51	4,87±15,49	-0,566	0,571
HOMA	(-0,93)±40,77	21,31±16,6	-1,415	0,157
T. Kolesterol	(-1,09)±9,57	7,13±14,26	-1,302	0,193
Trigliserid	7,6±10,88	(-13,38)±58,06	-0,849	0,396
Ağırlık	0,51±3,08	6,84±2,4	-3,74	0,001
VKİ	0,51±3,08	6,84±2,4	-3,74	0,001

(1) Wilcoxon

Kontrol ve risperidon grubunun başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

Risperidon kullanan şizofreni hastaları ile kontrol grubunun başlangıç değerleri karşılaştırıldığında; risperidon kullanan hastaların insülin ve HOMA skorları istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca LDL seviyeleri ise kontrol grubuna göre yine anlamlı olarak düşüktü. Risperidon grubunun total kolesterol ve HDL seviyeleri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte; bu fark anlamlı olarak saptanmadı (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5: Risperidon ve kontrol grubunun başlangıç ve 2 ay sonundaki değerleri

	Risperidon				Risperidon			
	Kontrol (1)	(1)	Z (2)	p	Kontrol (3)	(3)	Z (2)	p
Glukoz	80,75±9,16	77,11±6,29	-0,68	0,496	82,81±7,95	84,11±5,48	-0,341	0,733
İnsülin	5,71±1,94	10,19±4,37	-2,434	0,015	5,9±1,92	9,6±4,67	-1,812	0,07
HOMA	1,14±0,42	1,96±0,86	-2,375	0,017	1,2±0,41	2,02±1,03	-1,981	0,048
T. Kol.	168,25±24,26	165,66±34,04	-0,057	0,955	167,93±29,56	175,22±31,72	-0,623	0,533
HDL	49,12±11,79	40,33±10,82	-1,758	0,079	48,87±10,55	45,77±13,74	-1,166	0,244
LDL	117,37±17,28	95,44±23,7	-2,181	0,029	116,31±18,42	107,22±31,83	-0,453	0,65
T.glisericid	121,06±39,57	131,33±32,02	-0,821	0,412	130,25±36,84	126,33±33,72	-0,113	0,91
Ağırlık	71±15,76	65,66±12,34	-0,822	0,411	71,25±15,14	68,66±12,75	-0,453	0,65
VKİ	24,12±3,46	23,73±2	-0,113	0,91	24,25±3,47	24,84±2,54	-0,708	0,479

(1) Kontrol ve risperidon grubunun başlangıç değerleri

(2) Wilcoxon

(3) Kontrol ve risperidon grubunun 2. ay sonundaki değerleri

Kontrol ve risperidon grubunun 2. ay sonundaki değerlerinin karşılaştırılması

Risperidon kullanan hasta grubunun 2. ay sonunda HOMA skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Glukoz, insülin ve total kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte anlamlı değildi (Çizelge 4.5).

Kontrol ve risperidon grubunun 2 aylık değişim değerlerinin karşılaştırılması

Risperidon grubunun glukoz, HOMA skoru, total kolesterol, HDL ve LDL seviyelerinde bir artış olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak kontrol grubuna göre ağırlık ve VKİ artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6: Risperidon ve kontrol grubunun 2 aylık değişim değerleri

	Kontrol	Risperidon	Z	p
Glukoz	1,69±14,51	8,18±6,89	-1,132	0,258
HOMA	(-0,93)±40,77	(-0,35)±24,44	-0,679	0,497
T. Kolesterol	(-1,09)±9,57	4,91±13	-0,849	0,396
Trigliserid	7,6±10,88	(-5,88)±22,54	-1,925	0,054
Ağırlık	0,51±3,08	4,33±2,46	-2,833	0,005
VKİ	0,51±3,08	4,33±2,46	-2,833	0,005

Olanzapin ve risperidon grubunun başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

Olanzapin ve risperidon kullanan şizofreni hastalarının başlangıç değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında; olanzapin kullanan hastaların glukoz, total kolesterol, HDL, LDL ve VKİ değerleri risperidon grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer olarak risperidon kullanan hastaların ise insülin, HOMA skoru, trigliserid seviyeleri ve ağırlıkları olanzapin grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.7).

Olanzapin ve risperidon grubunun 2. ay sonundaki değerlerinin karşılaştırılması

Olanzapin kullanan hastaların 2. ay sonundaki glukoz, HDL seviyeleri; ağırlık ve VKİ risperidon grubuna göre yüksek olmakla birlikte anlamlı değildi. Ancak total kolesterol ve LDL seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. Risperidon grubunun ise insülin, HOMA skoru ve trigliserid seviyeleri yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7: Olanzapin ve risperidon grubunun başlangıç ve 2 ay sonundaki değerleri

	Olanzapin (1)	Risperidon (1)	Z (2)	p	Olanzapin (3)	Risperidon (3)	Z (2)	P
Glukoz	83,22±11,41	77,11±6,29	-1,682	0,093	88,44±12,46	84,11±5,48	-0,619	0,536
İnsülin	6,84±2,92	10,19±4,37	-1,81	0,07	8,08±2,84	9,6±4,67	-0,751	0,453
HOMA	1,43±0,67	1,96±0,86	-1,369	0,17	1,81±0,82	2,02±1,03	-0,309	0,757
T.Kol.	195±30,68	165,66±34,04	-1,858	0,063	211,44±23,63	175,22±31,72	-2,433	0,015
HDL	49,77±13,34	40,33±10,82	-1,421	0,155	48,44±16,37	45,77±13,74	-0,486	0,627
LDL	118,11±28,67	95,44±23,7	-1,68	0,093	137,11±12,48	107,22±31,83	-2,123	0,034
T.g.	123,44±55,99	131,33±32,02	-0,663	0,507	118,11±42,26	126,33±33,72	-0,574	0,566
Ağırlık	64,22±7,57	65,66±12,34	-0,222	0,825	69±8,36	68,66±12,75	-0,442	0,658
VKİ	23,77±1,54	23,73±2	-0,044	0,965	25,54±1,94	24,84±2,54	-0,751	0,453

(1) Olanzapin ve risperidon grubunun başlangıç değerleri

(2) Wilcoxon

(3) Olanzapin ve risperidon grubunun 2 ay sonundaki değerleri

Olanzapin ve risperidon grubunun 2 aylık değişim değerlerinin karşılaştırılması

Olanzapin kullanan hastaların HOMA skorunda bir artış; risperidon kullanan hastaların HOMA skorunda ise bir düşme saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Her iki grubun da total kolesterol seviyeleri yükselmekle

birlikte aradaki fark anlamlı değildi. Benzer biçimde her iki grubun da trigliserid seviyelerinde düşme saptanmasına rağmen bu fark anlamlı değildi. Risperidon grubunun glukoz seviyeleri daha fazla yükseldi ancak bu fark da anlamlı değildi. Olanzapin kullanan hastaların ağırlık ve VKİ değişimleri risperidon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8: Olanzapin ve risperidon grubunun 2 aylık değişim değerleri

	Olanzapin	Risperidon	Z (1)	P
Glukoz	4,87±15,49	8,18±6,89	-0,574	0,566
HOMA	21,31±16,6	(-0,35)±24,44	-2,252	0,024
T. Kolesterol	7,13±14,26	4,91±13	-0,088	0,93
Trigliserid	(-13,38)±58,06	(-5,88)±22,54	-0,088	0,93
Ağırlık	6,84±2,4	4,33±2,46	-2,21	0,027
VKİ	6,84±2,4	4,33±2,46	-2,21	0,027

(1) Wilcoxon

5. TARTIŞMA

İki ay süren bu izlem çalışmasının sonuçlarına göre kontrol grubu ile atipik antipsikotik (olanzapin veya risperidon) kullanan şizofreni grubu karşılaştırıldığında; şizofreni grubunda başlangıç ve 2 ay sonundaki insülin ve HOMA skorları istatistik olarak anlamlı derecede yüksek çıktı ancak 2 aylık değişim incelendiğinde bu fark kontrol grubuna göre anlamlı değildi. Glukoz değerleri ise kontrol grubuna göre minimal yüksekti ancak fark anlamlı değildi.

Çalışmada araştırılan ilaçlar tek tek incelendiğinde ise olanzapin kullanan grubun sadece 2 ay sonundaki insülin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Olanzapin kullanan grubun glukoz değerleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir etkisi olduğu saptandı. Bu bulgular literatür verileri ve klinik gözlemler ile uyumlu (72-74) olmakla birlikte olanzapin ile ortaya çıkan hiperglisemi olgu bildirimleri de bulunmaktadır (75,76). Risperidon grubunda ise başlangıç insülin ve HOMA skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ve 2 ay sonunda bu değerlerde bir düşme saptandı. Bununla birlikte bu değerlerdeki düşme istatistik olarak anlamlı değildi. Literatürde risperidon kullanımına bağlı ortaya çıkan glukoz seviyelerinde düşme saptanmamıştır. Genellikle risperidon glukoz üzerine minimal etki ederek glukoz seviyesini yükseltmektedir. Bu bulgular Koller ve arkadaşlarının 2003'te yaptığı klasik antipsikotikleri risperidon ile karşılaştıran çalışma ile uyumlu değildir (77). Şizofreni grubu kendi içinde kullandıkları ilaçlara göre karşılaştırıldığında yani olanzapin ve risperidon ile karşılaştırıldığında başlangıç ve 2 ay sonundaki glukoz , insülin ve HOMA skorları arasında bir fark yok iken; 2 aylık değişim incelendiğinde olanzapinin HOMA skoru üzerine risperidona göre anlamlı derecede etkisi olduğu saptandı. Bu bulgu literatür verileri ile de uyumludur (64).

Ayrıca, şizofreni grubunda saptanan bu glukoz artışlarının hiçbiri Amerikan Diyabet Birliği (ADA: American Diabetes Association)'nin bildirdiği bozulmuş açlık kan şekeri alt sınırı olan 110 mg/dl'yi aşmamıştır. İlaç kullanım süresi ile kan glukoz artışı arasında pozitif korelasyon olduğu gözönüne alınacak olursa tedavi süresinin uzaması ile şizofreni grubunda saptadığımız glukoz artışları uzun dönemde istatistiksel olarak anlamlı hale gelebilir.

Kontrol ve şizofreni grubunun lipid profili ile ilişkisi incelendiğinde; şizofreni grubunun başlangıçta total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyelerine bir etkisi yok iken; 2 ayda şizofreni grubunun kontrol grubuna göre total kolesterol seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı. LDL seviyelerinde de bir artış saptanmakla birlikte bu anlamlı değildi. 2 aylık değişim değerlerine bakıldığında kontrol grubuna göre şizofreni grubundaki fark anlamlı değildi. Trigliserid seviyelerinde ise kısmi bir düşme belirlendi. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olanzapin grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında başlangıçta total kolesterol seviyeleri; 2 ay sonunda ise total kolesterol ve LDL seviyeleri olanzapin grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak değişim değerleri arasında fark anlamlı değildi. Risperidon grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise başlangıçta LDL seviyeleri anlamlı olarak düşük saptanmışken; 2. ay sonunda total kolesterol ve LDL seviyelerinde bir artma saptandı. Ancak bu artış anlamlı değildi. Her iki atipik antipsikotik birbirleriyle karşılaştırıldığında lipid profili üzerine başlangıçta bir fark yok iken; 2 ay sonunda total kolesterol ve LDL seviyeleri olanzapin grubunda risperidon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Ancak 2 aylık değişim incelendiğinde iki grup arasında lipid profiline etki bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu konudaki literatür verileri olanzapinin kolesterol üzerine etkilerinin risperidona göre daha fazla olduğu yönündedir (73,74) ve bulgular literatür ile uyumludur.

Ağırlık ve VKİ'lerine göre kontrol ve şizofreni grubu karşılaştırıldığında şizofreni grubunun yaklaşık 4 kilogramlık bir artış kaydettiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Olanzapin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 2 aylık değişim değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı. Benzer durum risperidon grubu için de saptandı. Her iki antipsikotik birbirleriyle karşılaştırıldığında ise bu artışın olanzapinde daha fazla olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu bulgular literatür taraması sonucu benzer olarak da verilerle özdeşir (70).

Çalışmada saptanan bulgular sıklıkla literatür verileri ile uyuşmakla birlikte çalışmanın 2 ay gibi kısa süreli olması, vaka sayısının azlığı ve çalışmaya alınan hastaların belirli bir süreden beri tedavi almaları elde edilen sonuçların kesinliğini etkilemektedir. Tedavisi sürmekte iken çalışmaya alınan grubun verileri çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir. Daha önce hiç antipsikotik

kullanmamış ilk epizod şizofreni hastaları ile çalışma yapılması, verilerin güvenilirliğini ve kesinliğini artıracaktır.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmaya göre ülkemizde kullanılan atipik antipsikotiklerden olanzapin ve risperidonun insülin ve glukoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede etkili olduğu; olanzapinin ise risperidona göre HOMA skorunu anlamlı derecede artırdığı saptanmıştır. Her iki antipsikotik ilaç kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ağırlık ve VKİ artışı yapmaktadır.

Kontrol grubuna göre olanzapin ve risperidon 2 ay boyunca istatistiksel olarak anlamlı olmayan miktarda total kolesterol ve LDL seviyelerinde artışa yol açmıştır. Birbirleriyle karşılaştırıldıklarında meydana gelen kolesterol artışı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışmanın kısa süreli bir izlem çalışması olması atipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında uzun dönemde oluşabilecek riskler hakkında kabaca fikir vermektedir. Bütün bu veriler ışığında hayat boyu devam edecek olan şizofreni tedavisinde, hiperglisemi riski nedeniyle dikkatli olmak gerekmektedir. Atipik antipsikotiklerden özellikle olanzapin kullanan hastalarda tedavi öncesi kan şekeri, lipid profili ve DM ile ilişkili diğer biyokimyasal parametrelerin incelenmesi ve belli aralıklarla tekrarı önerilmektedir.

Denek sayısının fazla olduğu, tüm atipik antipsikotikleri kapsayan, daha önce hiç tedavi almamış hastaları içeren ve daha uzun süreli ilaç kullanılarak yapılacak olan çok merkezli çalışmalar, DM ile atipik antipsikotik ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi aydınlatmakta yararlı olacaktır.

ÖZET

Bu çalışmada ülkemizde en sık tercih edilen iki atipik antipsikotik olan olanzapin ve risperidonun glukoz-insülin metabolizması ve lipid profili üzerine etkilerinin karşılaştırılması ve birbirleriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Psikiyatri polikliniğine başvuran şizofreni, hezeyanlı bozukluk ve şizoafektif bozukluk tanısı almış 18 hasta ile 16 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır.

Her iki gruptan başlangıçta ve 2 ay sonra biyokimyasal değerlendirmeler için kan örnekleri alındı. Ayrıca ağırlık ve boyları ölçülerek; vücut kitle indeksleri saptandı. İnsülin ve glukoz değerlerini kullanılarak insülin direncini gösteren HOMA skorları hesaplandı. SPSS kullanılarak yapılan istatistiki değerlendirmeler sonucunda kontrol grubu ile şizofreni grubu arasında başlangıç ile 2. ay değerleri arasında atipik antipsikotik (olanzapin ve risperidon) kullanan şizofreni grubunun insülin ve glukoz değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede yükseldiği; olanzapin kullanan grubun ise risperidon kullanan gruba göre HOMA skorunu anlamlı derecede yükselttiği saptanmıştır. Her iki antipsikotik ilacın da, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ağırlık ve VKİ artışı yaptığı tespit edildi.

Kontrol grubuna göre olanzapin ve risperidon kullanan şizofreni grubunda 2 ay boyunca istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede total kolesterol ve LDL seviyelerinde yükselme saptandı. Her iki atipik antipsikotik birbirleriyle karşılaştırıldıklarında meydana gelen kolesterol artışı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bütün bu veriler değerlendirildiğinde hayat boyu devam edecek olan şizofreni tedavisinde, hiperglisemi riski nedeniyle dikkatli olmak gerekmektedir. Atipik antipsikotik tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesi kan şekeri, lipid profili ve diabetes mellitus ile ilişkili diğer biyokimyasal parametrelerin incelenmesi ve belli aralıklarla tekrarı önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: olanzapin, risperidon, diabetes mellitus, insülin, HOMA

KAYNAKLAR

1. Kültür S, Mete L; Şizofreni. Güleç C, Köroğlu E (ed.): Psikiyatri Temel Kitabı/cilt 1, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1997: 321-353
2. Öztürk O; Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994: 175-214
3. Carpenter WI, Buchanan RW; Schizophrenia: Introduction and Overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry; Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 1096-1110
4. Kaplan HI, Sadock BJ; Synopsis of Psychiatry, Ninth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2003: 471-504
5. Turner I; The early 1900 & before. In: Freeman H (ed.): A century of Psychiatry/ Volume 1, Mosby-Wolfe, Barcelona, 1999: 3-28
6. Karno M, Norquist GS; Schizophrenia: Epidemiology. In: Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry; Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 1110-1117
7. Faraone SV, Chen WS, Goldstein JM, Tsuang MT; Gender differences in age at onset of schizophrenia Br J Psychiatry 1994; 164: 625-629
8. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. Schizophr Res 1997; 28: 1-38
9. Gispen-de Wied CC. Stress in schizophrenia: an integrative view. Eur J Pharmacol 2000 Sep 29; 405(1-3): 375-84
10. Gabbard GO; Theories of Personality and Psychopathology: Psychoanalysis. In: Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 563-607
11. McGlashan TH, Hoffman RE; Schizophrenia: Psychodynamic to Neurodynamic Theories. In: Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 1159-1168
12. Arieti S, Brody EB; Schizophrenia: American Handbook of Psychiatry, second edition, vol 3, Basic Books, 1974: 524-676
13. Leff J, Wig NN, Ghosh A, Bedi H, Menon DK, Kuipers L et al. Influence of relatives expressed emotion on the course of schizophrenia in Chandigarh British Journal of Psychiatry, 1987: 151, 166-173.

14. Birsöz S; Psikotik Bozukluklar ve Antipsikotik İlaçlar. Birsöz S, Turgay A (ed.): Psikiyatride İlaç Tedavisi, Medikomat, Ankara, 1994: 167-198
15. Ko GN, Jimerson DC, Wyatt RJ, Bigelow LB. Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol changes associated with clinical state and schizophrenic subtype. Arch Gen Psychiatry 1988 Sep;45(9):842-6
16. Işık E; Şizofreni, Kent Matbaacılık, Ankara, 1997: 71-84
17. Kendler SK; Schizophrenia: Genetics. In: Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 1147-1158
18. Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. Genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 67-69
19. Marder SR. Schizophrenia: Somatic Treatment. In: Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 1199-1209
20. Yüksel N. Antipsikotik ilaçlar: Psikofarmakoloji. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998: 58-121
21. Marder SR, Van Putten T: Antipsychotic Medications. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (ed). Textbook of Psychopharmacology American Psychiatric Press, Washington, 1995: 247-261.
22. Stahl SM; Essential Psychopharmacology. Cambridge University Press, New York, 1996: 263-288
23. Stahl SM; Psychopharmacology of Antipsychotics. Martin Dunitz Ltd London, 1999: 35-48
24. Marder SR, Van Kammen DP: Dopamine receptor antagonists. In: Kaplan HI, Sadock BJ (ed.): Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 2356-2376
25. Owens MJ, Risch C. Atypical antipsychotics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (ed.): Textbook of Psychopharmacology, American Psychiatric Press, Washington D.C. 1995: 263-280
26. Meltzer HY, Ranjan LMA. Recent advances in the Pharmacotherapy of Schizophrenia Acta Psychiatr Scand 1994; 90 (suppl. 384): 95-101

27. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-Dopamin Antagonists. In: Kaplan HI, Sadock BJ (ed): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Seventh edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 2455-2473
28. Fitton A, Heel RC. Clozapine. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic use in Schizophrenia. *Drugs* 1990; 722-747
29. Meltzer HY. Clozapine: Is another view valid ? *Am J Psychiatry* 1995; 152: 821-825.
30. Centorrino F, Baldessarini RJ, Flood JG. Relation of Leukocyte Counts During Clozapine Treatment to Serum Concentrations of Clozapine and Metabolites. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 610-612
31. Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H. Risperidone versus Zuclopenthixol in the Treatment of Acute Schizophrenic Episodes: A Double-blind Parallel Group Trial. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91:271-277
32. Marder SR, Ames D, Wirshing WC. Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 1993: 567-588.
33. Bandolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CP et al. Risperidone versus Clozapine in Treatment Resistant Chronic Schizophrenia: A Randomised Double-blind Study. Risperidone Study Group *Am J Psychiatry* 1998; 155: 499-504
34. Breier A. The Management of Treatment-resistant Schizophrenia. *Current Opinion Psychiatry* 1995; 8:41-44
35. Kando JC, Shepski JC, Satterlee W. Olanzapine: A New Antipsychotic Agent with Efficacy in the Management of Schizophrenia. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1325-1334.
36. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA. Olanzapine versus Placebo and Haloperidol: Quality of Life and Efficacy Results of the North American Double blind trial *Neuropsychopharmacology* 1998; 18:41-49
37. Tohen M, Jacobs IG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG et al. Efficacy of Olanzapine in Acute Bipolar Mania: A Double Blind, Placebo Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841-849
38. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine Compared to Lithium in Mania: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 339-43
39. Conley RR, Meltzer HY. Adverse Events Related to Olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 8): 26-29

40. Hirsch SR, Link CGG, Goldstein JM. A New Atypical Antipsychotic Drug. *Br J Psychiatry* 1996;168 (suppl. 29):45-46.
41. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P: A Positron Emission Tomography Study of Quetiapine in Schizophrenia: A Preliminary Finding of an Antipsychotic Effect with Only Transient High Dopamine D2 Receptor Occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 553-9.
42. Garver DL. Review of Quetiapine Side Effects. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 8): 31-33
43. Kane JM. Sertindole: A Review of Clinical Efficacy. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 3): 59-63
44. Brown GR, Redford JM. Sertindole Hydrochloride: A Novel Antipsychotic Medication with a Favorable Side Effect Profile. *South Med J* 1997; 90: 691-693
45. Pezawas L, Quiner S, Moertl D, Tauscher J, Barnas C, Kufferle B. Efficacy, Cardiac Safety and Tolerability of Sertindole: A Drug Surveillance. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 207-214
46. Halle AS. A Review of the Safety and Tolerability of Sertindole. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 3): 65-70
47. Christensson EG. Pharmacological data of the Atypical Neuroleptic Compound Melperone. *Acta Psychiatr Scand* 1989; (suppl 352):7-15
48. Wagstaff AJ, Fitton A, Benfield P. Sulpiride: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Schizophrenia. *CNS Drugs* 2: 1994: 313-333
49. Wetzel H, Wiesner J, Hiemke C, et al. Acute antagonism of dopamine D2-like receptors by amisulpride: effects on hormone secretion in healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 461-73
50. Pietro Gareti, Pasquale De Fazio, Mariagrazia Stilo, Guido Ferreri, Giovambattista De Sarro. Conventional and Atypical Antipsychotics in the Elderly. *Clin Drug Invest* 2003; 23(5):287-322
51. Lieberman JA. Dopamine partial agonists - A new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2004; 18 (4): 251-267
52. Osby U, Correia N, Brandth L. Mortality and Causes of Death in Schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res (Netherlands)*, Sep 29 2000, 45(1-2); 21-28

53. Bethesda M. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. NIH Publication 1998; 98-4083
54. Exton JH. Some Thoughts on the Mechanism of Action of Insulin. *Diabetes* 1991; 40: 521-526
55. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: Mechanisms, Syndromes and Implications. *N Engl J Med* 1991; 325; 938-948
56. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis Model Assessment: Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologica* 1985: 412-419
57. Harris MI. Definition and classification of diabetes mellitus and the new criteria for diagnosis. In: LeRoith D, Taylor SI, Olsefsky JM (ed.) *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. second edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 326-333.
58. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997;58:108-11
59. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 778-783
60. Yazıcı KM, Erbaş I, Yazıcı AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 475-477
61. Comi RJ. Drug-induced diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olsefsky JM, (ed.) *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. second edition. Lippincott Williams & Wilkins Press, Philadelphia, 2000: 582-587.
62. Tabata H, Kikuoka M, Kikuoka H. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J Med Assoc Thai* 1987;70 (Suppl) 2:90- Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry (United States)*, Apr 2002, 59(4): 337-345
63. Dixon L, Weiden P, Delahanty J. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000; 26:903-912
64. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* Apr 2002: 59 (4): 337-345

65. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22:1002-1003
66. Bettinger IL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother* 2000; 34:865-867
67. Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 556-557
68. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment. *Psychosomatics* 2000; 41: 369-370
69. Colli A, Cocciolo M, Francobandiera F, Rogantin F, Cattalini N. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Diabetes Care*. 1999; 22: 176-177
70. Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry (United States)*, 1997, 58 Suppl 10 ;45-49
71. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen A, Koroğlu E. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I), Türkçe Formu. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1999: (Uygulama kitapçığı) 3-84
72. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002 Oct; 63(10): 856-865
73. Lindenmayer JP; Czobor P; Volavka J. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003 Feb; 160(2): 290-296
74. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002 May; 63(5): 425-433
75. Bettinger IL, Mendelson SC, Dorson PG. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 865-867
76. Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS. Hyperglycemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 687-689
77. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003 Jun; 23(6): 735-744

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ