

İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: İstisna mı, kural mı?

Kürşat ALTINBAŞ,¹ Erhan KURT,² E. Timuçin ORAL³

ÖZET

Amaç: Klasik antipsikotiklerin özellikle ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri nedeniyle, yaklaşık on yıl önce yeni kuşak antipsikotiklerin piyasaya çıkışı, psikiyatri topluluğunda heyecanla karşılanmıştı. İkinci kuşak antipsikotiklerin kullanımının yaygınlaşmasıyla, önceden beklenmeyen yan etkileri hakkında daha fazla bilgi edinilmesi, son bir kaç yıldır bu alanda giderek daha soğukkanlı bir yaklaşımın yerleşmesine neden oldu. İkinci kuşak antipsikotiklerin dikkat çekici yan etkilerinden bir tanesi, hiperprolaktinemi dışında klasik antipsikotiklerle nadir görülen metabolik bozukluklardır. Bu gözden geçirmede ikinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkilerine ışık tutulması planlanmaktadır. **Yöntem:** İkinci kuşak antipsikotik kullanımına bağlı endokrin yan etkiler için PubMed, ProQuest elektronik veri tabanları ve Türkçe literatür taranarak sonuçlar gözden geçirildi. **Sonuçlar ve Tartışma:** İkinci kuşak antipsikotikler, klasik antipsikotiklere göre pozitif belirtilerde eşit etkinlikte, negatif belirtilerde ise daha etkin olup bozulmuş bilişsel işlevlerde belirgin düzelme sağlayarak yaşam kalitesini artırmaktadır. Bu ilaçların ayrıcalıklı bir özelliği de ihmal edilebilir düzeyde EPS yan etkilerinin olmasıdır. Öte yandan, özellikle uzun dönem tedavi sırasında dikkat edilmesi gerekli olan kilo artışı, glikoz ve lipit metabolizma bozukluğu ve klasik antipsikotiklerle de görülen hiperprolaktinemi gibi endokrin yan etkileri, ikinci kuşak antipsikotiklerin en zayıf yanısıdır. Bu nedenle, ikinci kuşak antipsikotiklerle tedavi sırasında endokrin yan etkilerin ve metabolik parametrelerin izlenmesi önerilir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:259-266)

Anahtar sözcükler: ikinci kuşak antipsikotikler, hiperprolaktinemi, kilo artışı, glikoz ve lipit metabolizması

Endocrine side effects of second generation antipsychotics: is it rule or exception?

ABSTRACT

Objective: Although, novel antipsychotics welcomed with great enthusiasm a decade ago by psychiatric community, mainly because of the extrapyramidal (EPS) side effects of classical antipsychotics; lights were getting dimmed a bit in the last couple of years. As the use of second generation antipsychotics (SGA) was getting higher, more data collected about the previously unexpected side effects. One of the interesting side-effects of SGAs is metabolic problem, which is indeed, very rare with classical antipsychotic treatment with the exception of hyperprolactinemia. This review is planned to shed light on the endocrine side effects of SGAs. **Methods:** PubMed and ProQuest electronic database were searched for a comprehensive review and Turkish literature was also checked. **Results and Discussion:** SGAs have equal efficacy on positive symptoms, greater effects on negative symptoms, cognitive functions and quality of life comparing to classical antipsychotics. Another privilege of these drugs is the negligible EPS side effects. On the other hand, endocrine side effects like weight gain, glucose and lipid metabolism dysregulations and hyperprolactinemia, which is also in common with the classical ones, are the Achilles' ankle of these novel antipsychotics, which should especially be considered in the long-term treatment. Therefore, monitorization of the endocrine side effects and metabolic parameters is

¹ Arş.Gör.Dr., ² Uzm.Dr., ³ Doç.Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İSTANBUL
Yazışma adresi: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi K-4 Blok, Kat 2, 34747 İSTANBUL
E-posta: kursataltinbas@yahoo.com

highly recommended during the treatment with SGAs. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2005; 6:259-266)

Key words: second generation antipsychotics, hyperprolactinemia, weight gain, glucose and lipid metabolism

Giriş

Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen bozukluğu olup¹ klasik antipsikotiklerle sık görülür ve bazı ikinci kuşak antipsikotiklerle de görülebilmektedir.² Kilo artışı, diabetes mellitus (DM), lipid metabolizma bozuklukları bu endokrin yan etkilerin en sık karşılaşılanlarıdır; bu yan etkilerin kardiyovasküler sistem başta olmak üzere, diğer sistemler üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Bu yan etkiler metabolik sendromun önemli bileşenlerini oluşturmaktadır ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni ve kronik duyu durumu bozukluklarında metabolik sendrom ya da bileşenleri daha yüksek yaygınlık göstermektedir.³ Metabolik sendrom; bozulmuş glikoz metabolizması ve/veya bozulmuş insülin metabolizması (bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 DM, periferik insülin direnci, hiperinsülinemi), obezite (özellikle abdominal bölgede adipoz doku artışı), dislipidemi (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL) ve hipertansiyonla karakterizedir.⁴

Brown ve arkadaşlarının şizofrenide en sık ölüm nedenlerini saptamak için yürüttükleri kohort çalışmasının sonuçları, DM'un epilepsiyi takiben ikinci sırada yer aldığını göstermektedir. Bunları serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar izlemektedir.⁵ 2003 yılında yapılan bir ankette ise şizofreni tedavisinde ikinci kuşak antipsikotikleri kullanan rasgele seçilmiş 300 psikiyatri hekiminin büyük çoğunluğu kilo artışı ve DM'u (%59 ve %51) ikinci kuşak antipsikotiklerin potansiyel endokrin yan etkisi olarak tanımlarken; bir kısmı ise dislipidemi ve diyabetik ketoasidoz gibi akut metabolik dekompanzasyonu (%22 ve %2) ikinci kuşak antipsikotiklerin potansiyel endokrin yan etkileri olarak tanımlamıştır. Yine ankete katılanların büyük çoğunluğu (%90) hastaları için antipsikotik tedavi seçerken metabolik yan etkileri göz önünde bulundurduklarını ve metabolik işlev bozukluğunun kendilerini ikinci kuşak antipsikotik tedavi rejimlerini değiştirmeye yönelttiğini belirtmiştir.⁶

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktineminin genel popülasyonda yaygınlığı düşüktür (%0.4), fakat adet düzensizliği olan kadınlarda %9-17 arasında olabilir.⁷ Hiperprolaktinemi cinsel işlev bozukluğu, osteoporoz, hostilite, depresyon, anksiyete gibi davranış ve duyu durumu değişiklikleri başta olmak üzere,

bazısı şiddetli birçok değişik fizyolojik sonuçlara neden olmaktadır.⁸ Genellikle klasik antipsikotiklerin kadınlarda erkeklerden daha yüksek prolaktin salınımına neden olduğu gösterilmiştir.⁹ Hiperprolaktinemiye neden olan antipsikotiklerle tedavi edilen kadınların %60'ı ve erkeklerin %40'ında serum prolaktin düzeyleri normalin üst sınırında bulunmuştur.¹⁰ Klasik antipsikotikler ve risperidon tedavisiyle prolaktin düzeyinde anlamlı yükselme olurken; klozapin, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon tedavisiyle prolaktin düzeyinde minimal yükselme saptanmıştır.¹¹ Yüksek dozlarda risperidon tedavisiyle prolaktin düzeyindeki yükselme klasik antipsikotiklere benzer düzeyde olup, klozapin ve ketiyapin ile prolaktin düzeyinde yükselme plasebodan farklıdır.¹² Bir başka çalışmada, hiperprolaktinemi klasik antipsikotikler, risperidon ve amisülpirid gibi bazı ikinci kuşak antipsikotiklerle sık ortaya çıkarken, aripiprazol, klozapin, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon gibi diğer ikinci kuşak antipsikotiklerle daha nadir olarak görülmektedir.¹⁰ 2004 yılında yapılmış olan bir çalışmada 6 mg/gün risperidon ve 20 mg/gün haloperidol ile tedavi edilen şizofreni hastalarında prolaktin düzeyleri karşılaştırılmış ve doza bağımlı serum prolaktin düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda, risperidonun serum prolaktin düzeyinde haloperidol kadar artışa neden olduğu saptanmıştır.¹³ Olanzapinle risperidonun karşılaştırıldığı bir çalışmada 28 haftalık tedavi sonunda risperidon kullanan hastaların %98'inde prolaktin düzeyinde normalin 5 katı artış olurken; olanzapin kullanan hastalarda prolaktin düzeyinde anlamlı artış bulunmamıştır. Ayrıca klasik antipsikotikler ve risperidon tedavisi sırasında gelişen hiperprolaktinemide, 10 mg olanzapin tedavisine geçişten 1-3 hafta sonra anlamlı düşme gözlenmiştir.¹⁴ Tüm bu verileri destekler biçimde, başka bir çalışmada amisülpirid ve risperidon tedavisiyle prolaktin düzeyinde anlamlı yükselme olurken; ketiyapin ve olanzapin tedavisiyle prolaktin düzeyinde yalnız geçici yükselme gözlenmiştir.¹⁵

Hiperprolaktineminin neden olduğu belirtiler jinekomasti, galaktore, cinsel işlev bozukluğu, infertilite, oligomenore ve amenoreden oluşmaktadır. Klasik antipsikotiklerle tedavi edilen kadın hastalarla yapılan iyi yapılandırılmış çalışmalarda oligomenore/amenore görülme sıklığı yaklaşık %45 ve galaktore için ise bu sıklık %19 oranında bildirilmiştir.¹⁰ Bununla birlikte, prolak-

tinin trimerik formunun (makro prolaktin) yüksek olduğu hiperprolaktinemi saptanan kadın hastalar, yükselmiş prolaktin düzeylerine karşın (700-1600mg/l) hem herhangi bir klinik belirti belirtmemişler, hem de adet düzensizliğinden yakınmamışlardır.^{16,17} Bu sonuç prolaktinin polimerik formlarının günümüz prolaktin analiz yöntemleriyle saptandığını,¹⁸ fakat fizyolojik aktifliğin kesin olmadığını düşündürmüştür. Knegeting ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klasik antipsikotikler ve risperidon tedavisi alan hastalarda cinsel işlev bozukluğu sıklığının %30-60 arasında olduğu, olanzapin ile cinsel yan etkilerin risperidona göre daha az görüldüğü belirtilmiştir. Klasik antipsikotikler ve risperidonun neden olduğu prolaktin artışına bağlı cinsel işlev bozukluğu, amenore ve galaktorenin açık; ketiyapin tedavisiyle cinsel işlev bozukluğunun risperidondan daha az olduğu saptanmıştır.¹⁹

Hiperprolaktinemi cinsel işlevler ve üreme üzerine olan etkilerine ek olarak diğer bozukluklarla da ilişkilidir. Kemik mineral yoğunluğu kaybı ve meme kanseri riski bunların başında gelir. Osteoporoz genel popülasyonda ciddi bir sağlık sorunudur, dikkate değer morbidite ve mortaliteyle sonuçlanır.²⁰ Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hiperprolaktinemi kadınlarda %15-30 kemik mineral yoğunluğu kaybı vardır²¹ ve bu kırık riskinde 2 kat artışla ilişkilidir.^{22,23} Hiperprolaktinemi ve osteoporoz arasındaki ilişki, prolaktinin kemik yapılıması üzerine doğrudan etkisine karşın daha çok prolaktin düzeyindeki yükselmeye ikincil östrojen eksikliğine bağlı gibi görünmektedir.²⁴ 2003 yılında yapılmış bir çalışmada, şizofreni hastalarında uzun süreli antipsikotik tedavisi sonrasında ortaya çıkan hiperprolaktinemiye ikincil olarak gelişen hipoöstrojenizmeye bağlı kemik kırıklarında artış saptanmıştır.²⁵ Antipsikotiklerle ilişkili hipogonadizmin sonuçlarıyla ilgili daha ileri araştırmalar gerekmektedir. Eğer bir kadın hasta bir yıl ya da daha uzun süre amenoreik ise, kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir.¹⁰

Çeşitli çalışmalarda hiperprolaktinemiyle, kadınlarda meme kanseri riskinde artış ilişkilendirilmiştir.^{8,26} Prolaktinin bu olası etkisini açıklamak için öne sürülen düzenekler, malign meme dokusunda prolaktin reseptörünün artmış sentez ve ekspresyonu ile kanserli hücrelerde in vivo prolaktinle indüklenmiş DNA sentez artışını içermektedir.²⁶ Bununla birlikte, Bernstein ve Ross, kohort, vaka kontrol ve kesitsel çalışmaları gözden geçirdikleri makalelerinde, yükselmiş prolaktinin meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu hipotezi için tutarlı destek olmadığı sonucunu çıkarmışlardır.²⁷ Diğer bazı çalışma-

larda hiperprolaktinemi ve meme kanseri riski arasında ilişki bulunmamıştır.^{28,29} Ayrıca, meme kanserlerinin çoğunluğunda östrojen etkisinde kalınması sorumluyken,³⁰ hiperprolaktineminin östrojeni azalttığı,²⁴ göz önünde bulundurulunca, bu şaşırtıcı bir sonuç olabilir. Sonuçta hiperprolaktinemi ve meme kanseri riskini ilişkilendirmek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Hiperprolaktinemi tedavisinde yapılması gerekenler hastaya göre değişmekle birlikte; antipsikotik dozunu azaltmak, antipsikotik tedaviyi prolaktini artışına neden olmayan başka bir antipsikotikle değiştirmek, tedaviye parsiyel bir dopamin agonisti eklemek, hipoöstrojenik kadın hastalarda östrojen yerine koyma tedavisi uygulanabilecek seçenekler olarak görülmektedir. Ancak son iki tedavi seçeneğinin etkinlik ve riskleri için sistemli araştırmalara gereksinme vardır.¹⁰

Kilo Artışı

Kilo artışı yalnız ikinci kuşak antipsikotiklerle değil, klasik antipsikotik tedavisi sırasında da görülür.^{31,32} Ancak ikinci kuşak antipsikotiklerle kilo artışı daha sık görülmektedir. FDA (Food and Drug Administration) başlangıç ağırlığından %7 daha çok ağırlık artışını kilo artışı olarak kabul etmektedir.³² Baptista ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, klozapin ve olanzapin ile kilo artışının en fazla; ketiyapin ve zotepin ile daha az; risperidon ve sertindol ile orta düzeyde ve ziprasidon, amisülpirid, haloperidol, flufenazin, pimozid, molindon ile kilo artışının minimal olduğu belirtilmiştir.³³ Nasrallah ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da benzer veriler elde edilmiştir. Riskin klozapin ve olanzapin ile en fazla, risperidon ve ketiyapin ile daha az, ziprasidon ve aripiprazolle minimal olduğunu gösterilmiştir.³⁴ Eder ve arkadaşlarının bir çalışmasında olanzapin tedavisiyle kilo artışının yaşsız vücut kitlesinde artıştan çok, vücut yağındaki artış şeklinde olduğu belirtilmiştir.³⁵ Kinon ve arkadaşlarıysa olanzapin ile tedavi edilen hastalarda, haloperidol ile tedavi edilenlere göre anlamlı derecede daha fazla kilo artışının olduğunu ve erken dönemdeki kilo artışının 39 hafta sonra plato çizdiğini saptamışlardır.³⁶ Vücut kitle indeksi düşük kişilerin yüksek olanlara göre daha fazla kilo almaya eğilimli ve tedavinin başında vücut kitle indeksi düşük olanlarda daha fazla kilo artışı olduğu gözlemlenmiştir. İlaç dozunun kilo artışına etkisi olmadığı görülmektedir.^{36,37} Başka bir çalışmada tedavi öncesi daha düşük kiloda olanlarda olanzapin ve risperidon tedavisiyle daha fazla kilo artışı olduğu; cinsiyet, yaş, günlük tedavi dozu ve tedavi süresinin kilo deği-

şiminde etkisiz olduğu vurgulanmıştır.³⁸ Böylece alınmış kiloların verilmesi ve kilo artışının yavaşlatılabilmesi için doz azaltmanın etkisiz olacağı söylenebilir.³⁶ Olanzapin ve ziprasidonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, olanzapin ortalama 11.3 mg/gün ve Ziprasidon ortalama 129.9 mg/gün dozunda, 6 haftalık tedavi sonrasında olanzapin kullanan hastalarda kilo artışı ve metabolik parametrelerde belirgin değişiklik olurken, ziprasidon ile anlamlı değişiklik bulunmamıştır.³⁹ Bir başka çalışmada daha önce antipsikotik kullanımına bağlı kilo artışı olan iki hastada ketiyapin tedavisine geçildikten sonra kilo kaybı saptanmıştır.⁴⁰ Risperidon kesilerek olanzapin tedavisine geçilen hastalarda vücut ağırlığında ve vücut kitle indekslerinde anlamlı artış gözlemlenirken; olanzapin kullanırken risperidon tedavisine geçilenlerde vücut ağırlığında ve vücut kitle indeksinde azalma olmuş; fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁴¹

Tedavide olanzapin kullananlarda diyet ve davranışçı yöntemlerle olumlu sonuç alınabilirken, klozapin kullananlarda aynı yöntemler etkisiz bulunmuştur.⁴² Ayrıca beslenme önerileri verilmesinin yanında düzenli fiziksel egzersiz de önerilmelidir. Yerinde antipsikotik seçimi, hastaya özel ilaç etkinliğine ve kilo artışına eğilim, yüksek serum açlık şekeri, lipit veya insülin düzeyleri gibi ilgili risk etkenlerinin değerlendirilmesi üzerine kurulu olmalıdır. Antipsikotik tedavisinin neden olduğu kilo artışı için standart bir farmakolojik tedavi yoktur. Bazı çalışmalar amantadin, orlistat, metformin, nizatidin ve topiramet gibi farmakolojik ajanların antipsikotiklerin neden olduğu kilo artışında etkilerini değerlendirmiştir.³³ Kilo artışına daha az neden olan bir antipsikotik seçimi de diğer bir seçenektir. Hangi yöntemin seçileceği bir bütün olarak her hastaya göre ayrıca değerlendirilmelidir.

Glikoz Metabolizma Bozukluğu

Glikoz metabolizmasının bozulması ikinci kuşak antipsikotiklerin kilo artışı yan etkileriyle yakından ilişkilidir. Zira kilo artışına yol açan antipsikotiklerle periferik insülin direncine neden olan antipsikotiklerin benzer olması bu ilişkiyi doğrular niteliktedir. Klinik olarak obezite bulunmadığında bile, karın bölgesinde yağ artışı insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığı konusunda ipucu verir.^{43,44} DM sıklığı, 20 kg'ın üzerinde kilo artışı olanlarda %1 daha çoktur.⁴⁵ Caballero, klozapin ve olanzapin kullanan hastalarda periferik insülin direncini gösterir şekilde açlık insülin düzeylerini yüksek bulmuştur.⁴⁶ Melkersson

ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer özellikleri bulunmuştur. Bu çalışmada, klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında olanzapin kullananlarda kan insülin düzeyinin daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada klozapin kullanan hastalarda, GH (growth hormone) bağımlı IGF-I (insulin like growth factor-I) düzeylerinin klasik antipsikotikleri kullananlara göre daha düşük olduğu ve klozapin kan konsantrasyonlarıyla kan insülin düzeylerinin uyumlu olduğu belirtilmiştir.⁴⁷ Klozapin ve risperidon kullananlarda olanzapine göre daha ılımlı olmakla birlikte kan şekeri artışı görülmüş, haloperidol kullananlarda ise kan şekeri düzeyinin klinik sınırlar içinde kaldığı bildirilmiştir. Kan şekeri yüksekliği bu dört grupta da kilo artışından bağımsız bulunmuştur.⁴⁸ Wirshing ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tedaviden önce ve sonra hastaların kan glikoz düzeyleri ölçüldüğünde klozapin, olanzapin, haloperidol tedavisiyle kan glikoz düzeylerinde anlamlı artış görülürken; risperidon ve flufenazin tedavisiyle kan glikoz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.⁴⁹ 1994'ten beri ikinci kuşak antipsikotik tedavisi sırasındaki DM ve hiperglisemi vaka bildirimleri gözden geçirildiğinde, en sık klozapinle,⁵⁰⁻⁵⁷ ardından olanzapinle^{51,58-60} olduğu görülüyor. Literatürde ketiyapin^{61,62} ve risperidon⁶³ tedavisiyle DM ve hiperglisemi daha az sıklıkta bildirilmiştir. Metabolik yan etkilerle ilgili ilk olgu serisi ülkemizden Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, 6 şizofreni hastasında ilaç kullanmadan önce ve 200 mg/gün, 450 mg/gün klozapin kullanırken kan şekeri, insülin ve C-peptid düzeyleri ölçülmüş; klozapinin kan şekeri, insülin ve C-peptid düzeylerinde anlamlı yükselme yaptığı saptanmıştır. Klozapin tedavisiyle glikoz toleransındaki bozulmada olası düzeneğin, klozapinin insülin direncini artırması olabileceği belirtilmiştir.⁶⁴

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni ve kronik duygu durumu bozukluklarında metabolik sendrom ya da bileşenleri daha sık görülmektedir.³ Metabolik sendrom, bozulmuş glikoz metabolizması ve/veya bozulmuş insülin metabolizması (bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 DM, insülin direnci, hiperinsülinemi), obezite (özellikle abdominal bölgede adipoz doku artışı), dislipidemi ve hipertansiyonla karakterizedir.⁴ Feldman ve arkadaşları antipsikotik kullananlarda kontrol grubuna göre antihiperglisemik kullanma gereksinmesinde belirgin artış olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁵ İkinci kuşak antipsikotiklerin DM ve metabolik sendroma neden olma riskleri yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, kloza-

pin ve olanzapin ile bu riskin en fazla; ketiyapin ve risperidon ile DM ve metabolik sendrom riskinin daha az; ziprasidon ve aripiprazol ile minimal olduğu belirtilmiştir.³⁴ Farklı çalışmalarda da benzer veriler bulunmuştur. Antipsikotik kullanımına bağlı DM ortaya çıkma riskinin klozapin ve olanzapin ile en fazla olduğuna dikkat çeken bir çalışmada da, ketiyapin ve risperidon tedavisiyle DM ortaya çıkma riskinin klasik antipsikotiklerden farklı olmadığı ifade edilmiştir.⁶⁶ İlaçların tip 2 DM oluşturma düzeyleri ise, insülin üretimi ve salınımını engelleme, insülin etkinliğini azaltma, pankreatik β hücre işlevlerini etkileme ve bu hücreleri hasara uğratma olabilir.⁶⁷ Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada Kurt ve arkadaşları ikinci kuşak ve klasik antipsikotiklerin glikoz metabolizması üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada klozapinin açlık kan şekerinde, ketiyapinin ise oral glikoz tolerans testinden 2 saat sonra ölçülen kan şekerinde, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış yaptığı bulunmuştur. Kan şekerinde yükselme gözlenmesine karşın, periferik insülin direnci saptanmamış olup klozapin ve ketiyapinin kan şekerinde yükselmeye neden olan etkilerinin altında yatan olası düzeneğin insülin salgılanmasını bloke edici etkilerine bağlı olabileceği belirtilmiştir.⁶⁸

İkinci kuşak antipsikotiklerin yol açtığı diyabetik ketoasidoz, pankreatit gibi akut metabolik komplikasyonlar da DM gelişimiyle paralellik göstermektedir. Ananth ve arkadaşları, aripiprazol ve ziprasidonun diyabete neden olduğunu gösterememiştir. Ancak klozapin ve olanzapin tedavisiyle diyabet ve diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişim riskinde anlamlı artış saptanmıştır.⁶⁹ DKA dışında ikinci kuşak antipsikotiklerin neden olduğu akut metabolik komplikasyonlardan biri de akut pankreatittir. 1994'ten 2003'ün ilk yarısına kadar antipsikotik kullanımına bağlı geliştiği bildirilen 88 pankreatit vakasından klozapin, olanzapin ve risperidon sorumlu tutulmuştur.⁷⁰ Bir başka çalışmada, Koller ve arkadaşları tekli ya da kombine antipsikotik tedavisine bağlı pankreatit gelişen vakaların çoğunun tedavinin ilk 6 ayında görüldüğünü belirtmiş ve pankreatit gelişen vakaların %40'ından klozapinin, %33'ünden olanzapinin, %16'sından risperidonun sorumlu olduğu saptanmıştır.⁷¹

Lipit Metabolizma Bozukluğu

Kilo artışının periferik insülin direnci ve DM'a neden olmasının yanı sıra lipit metabolizması üzerine de (trigliserit ve kolesterol seviyelerinde yükselmeye neden olması gibi) önemli etkileri vardır. Yüksek trigliserit düzeyi koroner arter

hastalığı, serebrovasküler olay (SVO) ve diğer ciddi komplikasyonların riskinin artmasına yol açar.³² İkinci kuşak antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserit artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin, olanzapin, ketiyapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanabilir.⁷² Esmere yağ dokusundan salgılanan leptin düzeylerinde yükselme de kilo artışı ve kan lipit düzeylerinde yükselmeyle paralellik gösterir.⁷³ Leptin, H-1 reseptörleri üzerinden, santral histaminerjik sistemin aktivasyonu yoluyla beslenme davranışını etkilemektedir.⁷⁴ Hiperlipidemi ve hiperleptinemi riski klozapin, olanzapin kullanımıyla en fazla, ketiyapin kullanımıyla orta düzeyde, risperidon ile daha düşük ve ziprasidon ile ise en düşüktür.⁷⁵ Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada da Atmaca ve arkadaşları, klozapin, olanzapin, ketiyapin ve risperidonu leptin ve trigliserit düzeylerinde yaptıkları değişiklikler yönünden karşılaştırmıştır. Klozapin ve olanzapin kullanan grupta ketiyapin ve özellikle risperidon kullanan gruba göre leptin ve trigliserit düzeylerinde daha büyük artışlar saptanmıştır.⁷⁶ Aynı araştırmacılar olanzapin, ketiyapin ve haloperidolü karşılaştırmış, olanzapin kullanan grupta ketiyapin ve haloperidol kullanan gruba göre trigliserit düzeylerinde daha fazla artış olduğunu bulmuştur.⁷⁷ Klasik ve ikinci kuşak antipsikotikleri karşılaştıran Meyer ve arkadaşları, ziprasidon, risperidon, aripiprazol gibi ikinci kuşak antipsikotikler ve yüksek potensli klasik antipsikotiklerle hiperlipidemi riskinin düşük; ikinci kuşak antipsikotiklerden ketiyapin, olanzapin, klozapin ve düşük potensli klasik antipsikotikler olan klorpromazin, tioridazin ile daha yüksek risk olduğunu bulmuştur.⁷⁸ Aynı araştırmacı grubunun risperidon ve olanzapinin metabolik etkilerini karşılaştırdığı geriye dönük bir çalışmada, 1 yıllık olanzapin tedavisiyle açlık kan şekeri ve serum lipit düzeylerinde anlamlı olarak daha büyük artış bulunmuş, kan lipit ve şekerindeki artışın ise kilo değişimiyle uyumlu olmadığı belirtilmiştir.⁷⁹ Lindenmayer ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada 157 şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı konan hastaya 8 hafta sabit doz ve sonrasında 6 hafta değişken doz antipsikotik tedavisi uygulanmıştır. Klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidol gruplarında açlık kan şekeri ve lipit düzeyleri karşılaştırıldığında, 8 hafta sabit doz tedavisi sonunda klozapin ile kan kolesterol düzeylerinde anlamlı düzeyde yükselme olurken; sonraki 6 haftalık değişken doz tedavi sonunda olanzapin ile kan kolesterol düzeylerinde anlamlı yükselme saptanmıştır.⁸⁰ Bir başka çalışmada olanzapin ve risperidon karşılaştırılmış, olanzapin kullananlarda en az 6

aylık tedavi sonunda daha yüksek trigliserit, daha düşük HDL, daha yüksek apolipoprotein B düzeyleri bulunmuştur.⁸¹ İkinci kuşak antipsikotikler ve klasikler karşılaştırıldığında, risperidon dışında, hem klasik hem de ikinci kuşak antipsikotiklerin HDL'yi anlamlı düzeyde düşürdüğü gösterilmiştir.⁸² Olanzapin tedavisi sırasındaki kilo artışı ve serum kolesterolü arasında anlamlı birliktelik vardır. Haloperidol ile karşılaştırıldığında tokluk serum kolesterolünün olanzapin kullananlarda daha yüksek olduğu saptanmış ve daha fazla kilo artışı olan hastalarda serum kolesterol düzeyinde yükselme riskinin daha fazla olduğu belirtilmiştir.³⁶ Zotepin ile ilgili bir vaka bildiriminde tedaviye başlandıktan sonra serum lipitlerinde (serum trigliserit düzeyinde 1247mg/dl kadar) yükseklik saptanmış; zotepin dozu azaltıldıktan sonra serum lipit düzeyinde düşme gözlenmiş ve zotepin tedavisi klasik antipsikotikle değiştirildikten sonra normal serum lipit düzeylerine ulaşıldığı belirtilmiştir.⁸³

Sonuç

İkinci kuşak antipsikotiklerin duygu durumu bozuklukları, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde birçok avantajı nedeniyle yaygın kullanımının yanı sıra ciddi endokrin yan etkileri bulunmaktadır. Hiperprolaktinemi, klasik antipsikotikler başta olmak üzere, hipotalamo-hipofiz-gonadal aksta dopaminerjik blokaj yapan pek çok ilaca bağlı olarak gelişebilen bir yan etkidir. Fakat genellikle antipsikotik kullanımını sınırlandırmamaktadır. Antipsikotik tedavisi sırasında hiperprolaktinemi saptandığında önce

hiperprolaktinemiye neden olabilecek diğer tüm nedenler dışlanmalıdır. Ayrıca eşlik eden başka bir belirti olmaksızın hiperprolaktinemi, çoğu zaman endişe verici ve ilacı kesmeye neden olacak bir sorun olarak görülmemektedir. Yine de hiperprolaktinemi saptandığında bu konuda bir uzmana danışılarak, her hasta bireysel olarak ele alınıp kar-zarar analiziyle karar verilmelidir.⁸⁴ Antipsikotik dozunu azaltmak, prolaktin düzeyinde artma yapmayan başka bir antipsikotiğe geçmek, parsiyel bir dopamin agonisti eklemek, hipoöstrojenik kadın hastalarda östrojen yerine koyma tedavisi uygulamak bazı seçeneklerdir. Ancak son iki seçenek için daha sistemli araştırmalara gereksinim vardır.¹⁰

İkinci kuşak antipsikotiklerle tedavi sırasında endokrin ve özellikle kardiyovasküler komplikasyonların da ortaya çıkabileceği unutulmamalı; tedavi seçiminde her hasta ayrı değerlendirilmelidir. Obezite, hiperglisemi, ailede DM öyküsü, hiperlipidemi gibi risk etkenlerinin varlığında ilaç seçimi daha dikkatli yapılmalıdır. Tedavide bu grup ilaçlar seçilecekse ve risk etkenleri de varsa; hastalarda glikoz-lipit metabolizma bozukluğu ve kardiyovasküler komplikasyonlar yönünden öngörücü olabilen kilo değişimini saptamak için belirli aralıklarla kilo ölçümü yapılmalıdır. Bunun yanında tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında açlık kan şekeri, kan lipit düzeyleri incelenmelidir. Tedavinin ilk 6-8 haftasının sonunda ve daha sonra 3 ayda bir bunların yinelenmesi doğru olacaktır. Kan lipit ve glikoz düzeylerinde yükselme saptandığında hasta ilgili klinisyene yönlendirilmelidir.⁸⁵

KAYNAKLAR

1. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res* 1999; 35(suppl):67-73.
2. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Anti-psychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 20:365-373.
3. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prime care companion. J Clin Psychiatry* 2004; 6:152-158.
4. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:575-579.
5. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177:212-217.
6. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24(suppl 1):1-6.
7. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20:365-373.
8. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(suppl1):53-67.
9. Kuruvilla A, Peedicayil J, Srikrishna G, Kuruvilla K, Kanagasabapathy AS. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:603-606.
10. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64:2291-2314.
11. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36:143-164.
12. Hammer M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14:163-173.

13. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Prolactin levels in male schizophrenic patients treated with risperidone and haloperidol: a double blind and randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 178:35-40.
14. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22:1085-1096.
15. Fric M, Laux G. Prolactin levels and symptoms of hyperprolactinemia in patients treated with amisulpride, risperidone, olanzapine and quetiapine. *Psychiatry Prax* 2003; 30(Suppl 2):97-101.
16. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:586-590.
17. Diver MJ, Ewins DL, Worth RC, Bowles S, Ahlquist JA, FahieWilson MN. An unusual form of big (macro) prolactin in a pregnant patient. *Clin Chem* 2001; 47:346-348.
18. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R ve ark. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44:1075-1084.
19. Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(Suppl 2):109-123.
20. Tuck SP, Francis RM. Osteoporosis. *Postgrad Med J* 2002; 78:526-232.
21. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980; 303:1511-1514.
22. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. Age and bone mass as predictor of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81:1804-1809.
23. Cann CE, Martin MC, Genant HK, Jaffe RB. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 1984; 251:626-629.
24. Rosen CJ, Kessenich JR. The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis. An evidence-based approach to estrogen replacement therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:295-311.
25. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(Suppl 2):97-108.
26. Hankinson SE, Willett WC, Michaud DS, Manson JE, Colditz GA, Longcope C ve ark. Plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:629-634.
27. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15:48-65.
28. Cohen AD, Cohen Y, Maislos M, Buskila D. Prolactin serum level in patients with breast cancer. *Israel Med Assoc J* 2000; 2:287-289.
29. Mandala M, Lissoni P, Ferretti G, Rocca A, Torri V, Moro C ve ark. Postoperative hyperprolactinemia could predict longer disease-free and overall survival in node-negative breast cancer patients. *Oncology* 2002; 63:370-377.
30. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003; 5:239-247.
31. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-1695.
32. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl.21):7-10.
33. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:205-219.
34. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: Evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(suppl 1):7-14.
35. Eder U, Mangweth B, Ebenbichler C, Weiss E, Hofer A, Hummer M ve ark. Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1719-1722.
36. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: Weight related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:92-100.
37. Hummer M, Kemler G, Kurz M, Kurtzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5:437-440.
38. Lee E, Leung CM, Wong E. Atypical antipsychotics and weight gain in Chinese patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:864-866.
39. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1837-1847.
40. Koponen H, Larmo I. Reversal of antipsychotic-induced weight gain during quetiapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:355-356.
41. Ried LD, Renner BT, Bengtson MA, Wilcox BM, Acholonu WWJ. Weight change after an atypical antipsychotic switch. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1381-1386.
42. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J ve ark. Novel antipsychotics: Comparison weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:358-363.
43. Matsuzawa Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. Classification of obesity with respect to morbidity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200:197-201.
44. Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris LL, Shuman WP, Wahl PW, Fujimoto WY. Association of plasma triglyceride and C-peptide with coronary heart disease in Japanese-American men with a high prevalence of glucose intolerance. *Diabetologia* 1990; 33:489-496.
45. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:3-10.
46. Caballero E. Obesity, diabetes, and the metabolic syndrome: new challenges in antipsychotic drug therapy. *CNS Spectr* 2003; 8(Suppl 2):19-22.
47. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:742-749.
48. Lindenmayer JP, Czobor P, Volovka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP ve ark. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160:290-296.

49. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Balon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on serum glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:856-865.
50. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:108-111.
51. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998; 44:778-783.
52. Colli A, Cocciolo M, Francobandiera F, Rogantin F, Cattalini N. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22:176-177.
53. Kostakoglu AE, Yazici KM, Erbas T, Guvener N. Ketoacidosis as a side-effect of clozapine: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:217-218.
54. Mohan D, Gordon H, Hindley N, Barker A. Schizophrenia and diabetes mellitus. *Br J Psychiatry* 1999; 174:180-181.
55. Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153:737-738.
56. Pierides M. Clozapine monotherapy and ketoacidosis. *Br J Psychiatry* 1997; 171:90-91.
57. Smith H, Kenney-Herbert J, Knowles L. Clozapine-induced diabetic ketoacidosis. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33:120-121.
58. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22:1002-1003.
59. Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother* 2000; 34:865-867.
60. Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS, English CW. Hyperglycemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:687-689.
61. Procyshyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000; 45:668-669.
62. Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:556-557.
63. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? *Psychosomatics* 2000; 41:369-370.
64. Yazici KM, Erbas T, Yazici AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:475-477.
65. Feldman PD, Hay LK, Deberdt W, Kennedy JS, Hutchins DS, Hay DP ve ark. Retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in a geriatric population in the United States. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5:38-46.
66. Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1709-1711.
67. Comi RJ. Drug-induced diabetes mellitus. D LeRoith, SI Taylor, JM Olsefsky (eds), *Diabetes Mellitus A Fundamental and Clinical Text'te*, ikinci baskı, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, s.582-587.
68. Kurt E, Oral ET, Verimli A. Şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insülin ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12:57-63.
69. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. *Curr Pharm Des* 2004; 10:2219-2229.
70. Hauben M. Application of an empiric Bayesian data mining algorithm to reports of pancreatitis associated with atypical antipsychotics. *Pharmacotherapy* 2004; 24:1122-1129.
71. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Malozowski SN. Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. *Pharmacotherapy* 2003; 23:1123-1130.
72. Tandon R, Jibson MD. Safety and tolerability: How do second generation atypical antipsychotics compare? *Current Psychosis and Therapeutics Reports* 2003; 1:15-21.
73. Kaplan LM. Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115:997-1001.
74. Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI, Yanai K, Watanabe T, Yamatodani A. Involvement of histaminergic system in leptin-induced suppression of food intake. *Physiol Behav* 1999; 67:679-683.
75. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64:701-723.
76. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Üstündag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:598-604.
77. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Geçici Ö. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 2003; 60:99-100.
78. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70:1-17.
79. 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; 63:425-433.
80. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP ve ark. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160:290-296.
81. Almeras N, Despres JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C ve ark. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:557-564.
82. Kurt E, Oral ET. Antipsychotics and glucose, insulin, lipids, prolactin, uric acid metabolism in schizophrenia. *Abstracts of the 15. Congress of ECNP October 2002*, vol. 12; 276 (p.2.049)
83. Wetterling T. Hyperlipidemia, side-effect of the treatment with an atypical antipsychotic (zotepine)? 2002; 29:438-440.
84. Martina H, Johannes H. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Current Med Res and Opin* 2004; 20:189-197.
85. Anıl AE, Meltzer HY. İkinci kuşak antipsikotiklere bağlı glukoz metabolizma bozuklukları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12:225-232.