

Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite

Defne ERASLAN,¹ Özgür ÖZTÜRK,² Bülent KAYAHAN,³ Nabi ZORLU,⁴
Baybars VEZNEDAROĞLU⁵

ÖZET

Son yıllarda yeni ilaçların geliştirilmesi ile şizofreni tedavisinde büyük gelişmeler sağlanmış, daha önce sorun yaratan ekstrapiramidal yan etkiler ve negatif belirtiler daha iyi kontrol edilebilmiştir. Ancak, yeni antipsikotiklerin çoğu reseptör profillerindeki farklılıklar nedeniyle metabolik yan etkilere sahiptir. Daha kolay başa çıkılan obezite, atipik antipsikotiklerin yaygın olarak kullanıma girmesiyle ilaç almayan ya da tipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında ciddi bir soruna dönüşmüştür. Obezite, bu hastaların gerek bedensel sağlıklarını, gerekse yaşam kalitesi ve ilaç uyumlarını etkilemektedir. Bu yazıda, şizofreninin doğal gidişi sırasında hasta ilaç almasa bile ortaya çıkan kilo değişiklikleri üzerinde durulduktan sonra, öncelikle obezitenin meydana geliş düzeneği, özellikle leptin, serotoninergik, adrenergik ve dopaminergik sistemler ve en önemlisi histaminergik sistem incelenmektedir. Ardından şizofreni hastalarında meydana gelen obezitenin tedavi süresi, doz ve hastayla ilgili etkenler üzerinde durularak, kilo almaya bağlı diyabet ve kardiyak riskler ve obezitenin sosyal ilişkiler ve ilaç uyumu üzerine etkisi değerlendirilmektedir. Son olarak bazı tipik ve atipik antipsikotiklerin ayrı ayrı kilo üzerine olan etkileri incelenecektir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006; 7:167-172)

Anahtar sözcükler: Atipik antipsikotikler, şizofreni, yan etkiler, obezite

Schizophrenia, atypical antipsychotics, and obesity

ABSTRACT

With the development of novel drugs, we have seen a significant improvement in the treatment of schizophrenia and have been able to control negative symptoms and extrapyramidal side effects. Unfortunately, most of the novel antipsychotics have metabolic side effects, due to differences in their receptor profiles. Due to the widespread use of atypical antipsychotics, obesity, which was easier to manipulate in patients without medication or who were on typical antipsychotics, has become a major problem. Obesity affects the physical health, quality of life and drug adherence in these patients. In this article, after considering the weight changes that take place in chronic schizophrenia even if the patient is medication-free, we first investigate the possible mechanism and

general features of obesity in schizophrenia, focusing of leptin, serotonergic, adrenergic and dopaminergic systems and most importantly, the histaminergic system. We then review relationship of obesity with clinical parameters such as duration of treatment, dosage and other patient related factors, focus on diabetes and cardiac risks related to weight gain, the effect of obesity in social relationships and compliance. Finally, we look at the effect of individual antipsychotics, such as chlorpromazine, thioridazine, clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine and ziprasidone on weight gain, (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2006; 7:167-172)

Key words: atypical antipsychotics, schizophrenia, side effects, obesity

¹ Uzm.Dr., Organon İlaçları, İSTANBUL

² Uzm.Dr., Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Klinikleri, İSTANBUL

³ Uzm.Dr., ⁴ Uzm. Öğr., ⁵ Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İZMİR

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. Defne ERASLAN, Organon İlaçları, İZMİR

E-posta: erasland@yahoo.com

Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006; 7:167-172

168 Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite

GİRİŞ

Obezite, tüm dünyada ciddi boyutlara varan bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü ölçütlerine göre, kişinin ağırlığının boyunun karesine bölünmesiyle elde edilen bir oran olan beden kitle indeksinin (BKI) 25 kg/m² ve üzerinde olduğu durumlar fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde olduğu durumlar ise obez olarak kabul edilmektedir.¹ Türkiye'de 20 yaş ve üstündeki erişkinlerde obezite sıklığı 1990 yılında %18.6 ve 1999 yılında %21.9 olarak saptanmış olup oranlardaki yükselme, obezitenin ülkemizde de giderek artan bir tehlike oluşturduğunu göstermektedir.² Beden kitle indeksi arttıkça, başta diyabet olmak üzere, hipertansiyon, koro-ner kalp hastalığı, eklem sorunları ve safra kesesi problemleri artmaktadır.¹

Dünya nüfusunun %1'ini etkileyen ağır bir hastalık olan şizofreni ile obezite ilişkisi üzerinde giderek daha fazla durulmaktadır. Atipik antipsikotiklerin klasik tedavilerin yerini almasıyla, ekstrapiramidal belirtiler ve geç diskinezi gibi yan etkiler bir sorun olmaktan çıkmış, buna karşılık kilo artışı ve sonucunda gelişen metabolik bozukluklar artmaya başlamıştır. Bu yazıda, şizofrenik bozukluğu olan bireylerde, özellikle antipsikotiklerle ortaya çıkan obezitenin fizyopatolojisi, özellikleri ve sonuçları incelenenlerden sonra, değişik antipsikotiklerin kilo alımı üzerine etkileri gözden geçirilecektir.

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA OBEZİTE

Şizofreni hastalarında meydana gelen kilo dalgalanmaları, antipsikotiklerin kullanılmasından önce de dikkat çekmiştir. Bleauler ve Kraepelin, şizofreni hastalarının çok belirgin kilo dalgalanmaları yaşadıklarını ve özellikle akut alevlenmelerde zayıflayıp, belirtiler gerilediğinde şişmanladıklarını gözlemişlerdir.^{3,4} Ne yazık ki, bu konuyla ilgili antipsikotiklerin kullanımı öncesi döneme ait bilgilerimiz gözlemlerin ötesine geçememektedir. Bu güne kadar yapılmış

tüm antipsikotik ilaç çalışmalarının incelendiği ayrıntılı bir meta analizde plasebo alan şizofreni hastalarının ortalama 0.74 kilo kaybettikleri görülmüş, bu durumun ilaç çalışmaları için önceden kullanılan nöroleptiklerin kesilmesine veya akut psikotik dönemde besin alımının azalmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir.⁵

Geniş, toplum tabanlı bir çalışmada,⁶ şizofreni hastaları arasında toplumun geneline kıyasla aşırı kilolu olma ve obezite daha fazla saptanmıştır. Bu durum özellikle kadın hastalarda daha belirgindir. Batı ülkelerinde ilaç kullanan şizofreni hastalarında obezite %40-60 arasında iken, genel popülasyonda %30 civarındadır.⁷

Şizofrenide kilo artışı sadece antipsikotiklerin yan etkisi olarak değil, hastaların yaşam ve tedavi koşullarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hastaneye yatış, fiziksel etkinliği azaltarak enerji harcanmasını kısıtlayabilir. Apati ya da anhedoni gibi durumlar nedeniyle yeme davranışı üzerindeki kontrol azalabilir, ya da ekonomik yetersizlik nedeniyle karbonhidrattan zengin bir yeme alışkanlığı zorunlu bir hal alabilir.⁸

OBEZİTENİN ETİYOLOJİSİ

Obezite terimi, vücuttaki yağ kitlesinde bir artış anlamına gelir. Bu artışın temel nedeni, basitçe vücuda alınan enerjinin harcanan enerjiden daha çok olmasıdır, ancak obeziteye giden süreçte değişik sitokin ve nörotransmitterlerin karmaşık ve henüz tam anlamıyla açıklanamayan etkileşimleri rol oynar. Obezitenin etiyojisiyle ilgili etkenler Tablo 1'de gözden geçirilmiştir.

Leptin: Adipoz hücrelerden kaynaklanan bu sitokin, vücuttaki yağ düzeyiyle orantılı olup besin alımını azaltır, sempatik sinir sisteminin termojenik etkinliğini artırır ve nöropeptit Y ile birlikte bir negatif geribildirim halkası oluşturur.⁹ İnsanlarda dolaşımdaki leptin beden kitle indeksi ile yakından ilişkilidir ve atipik antipsikotiklerin

yarattığı kilo artışı da leptin düzeyleriyle bağlantılıdır. En çok kilo artışı yapan antipsikotikler olan klozapin ve olanzapin, serum leptin düzeylerini belirgin şekilde artırmaktadır.^{10,11}

Serotoninerjik sistem: Yeme davranışı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkilidir. Ayrıca, leptin salgılanmasının düzenlenmesinde serotoninin (5-HT) rol oynadığı yolunda veriler vardır.¹² Antiobezite ilacı d-fenfluraminin ve sibutraminin etkilerini 5-HT salınmasını artırıp geri alınmasını azaltarak gösterdikleri düşünülmektedir. Özellikle 5-HT_{2C} serotonin reseptörü yemenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir.

Anatolian Journal of Psychiatry 2006; 7:167-172

tir. 5-HT_{2C} uyarılması ile sıçanlarda beslenme azalırken, antagonist maddeler ile artar 5-HT_{2C} reseptörü olmayan fareler daha çok yemekte, şişmanlamakta, d-fenfluramin daha düşük yanıt vermekte ve geç başlangıçlı diabetes mellitusa (DM) daha fazla yakalanmaktadır.¹³ Atipik antipsikotiklerin de etkilerini 5-HT_{2C} reseptörü üzerinden gösterdikleri düşünülmektedir.

Histaminergic sistem: Hipotalamik histamin H₁ reseptör alt tipi üzerinden leptine bağlı yeme davranışını düzenler. Besin alımı postsinaptik H₁ reseptör aktivasyonu ile baskılanır.¹⁴ Antipsi-

Eraslan ve ark. 169

Tablo 1. Obezitenin etiyolojisiyle ilişkili etkenler

Değişken	Kaynak	Bulgu
Leptin artışı	Kraus ve ark. 1999 ¹⁰ Atmaca ve ark. 1999 ¹¹	Daha çok kilo artışı yapan klozapin ve olanzapin leptin düzeylerinde artışa yol açmaktadır.
5HT _{2C} antagonizması	Bickerdike ve ark. 1999 ¹³	5HT _{2C} antagonistleri yeme davranışını azaltır.
Antihistaminik etki	Morimoto ve ark. 1999 ¹⁴ Wirsing ve ark. 2001 ¹⁶	Antihistaminik etkisi yüksek olan antipsikotikler daha fazla kilo artışı yapar.
α ₁ ve α ₂ afinitesi	Casey ve ark. 2001 ¹⁸	α ₁ ve α ₂ afinitesi yüksek ilaçlar kilo aldırır.
Yüksek antipsikotik dozu	Baptista ve ark. 1999 ²³ Arvanitis ve ark. 1997 ²⁴	Olanzapin dozu kilo alımı ile ilişkili bulunmuş, diğer antipsikotiklerde doz ile kilo alımı arasında ilişki saptanmamıştır.
Daha yaşlı hasta	Wetterling ve ark. 1999 ²⁰	Hastanın yaşı arttıkça kilo alımı artmaktadır.
Beden kitle indeksi(BKI)	Umbricht ve ark. 1994 ²¹ Hummer ve ark. 1995 ²⁵	BKI yüksek olan hastalarda kilo alımı daha azdır.

kotiklerde H₁ reseptör afinitesi ile kilo alımı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.¹⁵ En yüksek histaminergic etkinliğe sahip olan klozapin ve olanzapinin en fazla kilo alımına yol açan antipsikotikler olmaları, tipik antipsikotiklerden de tyoridazin ve klorpromazinin aynı etkiye sahip olmaları bu bilgiyi desteklemektedir.¹⁶ H₁ blokerlerinin sindirim sisteminden gelen normal doyma sinyalleriyle etkileşerek aşırı yemeye yol açtığı düşünülmektedir.¹⁷

Adrenerjik ve dopaminergic sistemler: Klinik araştırmalarda α antagonistlerle kilo alma arasında ilişki saptanamamakla birlikte, α₁ ve α₂ adrenoreseptör afiniteleri yüksek olan ilaçların kilo aldırıcı da bilinmektedir.¹⁸ D₁ ve D₂ agonistlerinin besin alımını azalttığı gösterilmişse de,¹⁹ bu etkilerin karmaşık nörotransmitter etkileşimleri ile oluştuğu düşünülmektedir.

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERLE MEYDANA GELEN OBEZİTENİN KLİNİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ

Tedavi süresi: Risperidon ve sertrindol gibi antipsikotikler alan hastalarda yaklaşık on hafta içinde kilo alımı bir platoya ulaşırken, en çok kilo aldırıcı antipsikotikler olan klozapin ve olanzapini kullanan hastalarda bu süreç daha uzun sürmektedir.²⁰ Klozapin kullanan hastalarda kilo alımı 36. ayın sonuna kadar sürebilmektedir.²¹

Antipsikotik dozu: Birkaç ilaç dışında antipsikotiklerin dozu ile kilo alma arasında doğrudan bir bağlantı kurulamamıştır.²² 1796 hastalık çok merkezli bir çalışmada olanzapin dozu ile alınan kilonun miktarı orantılı bulunmuştur.²³ Ketiyapin ve diğer atipik ve tipik antipsikotiklerin yaptığı kilo alımı dozla ilişkilendirilememiştir.^{20,24}

Hastayla ilişkili etkenler: Olanzapin ve klozapin kullanan hastalarda kilo alma açısından cinsiyetler arasında bir fark yoktur.^{25,26} Hastanın yaşı arttıkça kilo alma da artmaktadır.²⁰

Başlangıçtaki BKİ ne kadar düşükse, kilo alma o kadar yüksek olmaktadır.^{21,26} Yatan hastalarda, sedanter yaşam biçiminden dolayı daha fazla kilo alımı beklenebilir.²⁰

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERLE MEYDANA GELEN OBEZİTENİN ZARARLARI

Obezite ve kilo alma hipertansiyon, tip 2 diyabetes Mellitus (DM), koroner kalp hastalığı gibi

ciddi hastalıklara zemin hazırlayabilir. Zaten toplumun geneline göre daha yüksek ölüm riski taşıdıkları bilinen²⁷ şizofreni hastaları için, obezitenin yol açtığı bu hastalıklar büyük bir sorun oluşturmaktadır.

Diyabet riski: Obeziteyle ilişkisi en çok incelenmiş konulardan birisi tip 2 DM'tur. İnsüline duyarlılığı azaltan yağ dokusunun artışı ile atipik antipsikotik kullanan hastalarda tip 2 DM'a yatkınlık oluşabilir.²⁸ Daha fazla kilo aldırıldığı bilinen klozapin ile tedavi edilen hastalarda tip 2 DM ve bozulmuş glikoz toleransı oranının depo nöroleptikleri kullanan hastalara göre daha

Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006; 7:167-172

170 Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite

yüksek olduğu görülmüştür.²⁹ Atipik antipsikotiklerle oluşan obezite ile glikoz metabolizma bozuklukları arasında henüz doğrudan ilişki kurulamamıştır, ancak bu ilaçların pankreas üzerine doğrudan toksik etkileri, adrenerjik antagonizma, insülin reseptör bölgesinin bağlanma özelliklerindeki değişiklikler gibi diğer olası mekanizmalarla beraber, obezitenin yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalık olan DM'la ilişkisi yine de önemini korumaktadır.³⁰

Kardiyak riskler: Obezite tam olarak açıklanamamış bir yolla hipertansiyona ve dislipidemiye de yol açar.³¹ Bütün bu etkenler, şizofreni hastalarının yüksek oranda nikotin kullandığı bilgisiyle birleştiğinde,³² neden bu kişilerde toplumun geneline göre daha yüksek morbidite ve mortalite görüldüğü²⁷ ve kilo kontrolünün önemi daha iyi anlaşılabilir.

Sosyal ilişkiler, ilaç uyumu ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkiler: Aşırı kilolu ve obez insanlar eğitim, sağlık ve iş yaşamı gibi çeşitli alanlarda etiketlenme ve ayrımcılığa maruz kalmaktadır.³³ Şizofreni hastalarında zaten var olan bilişsel, davranışsal ve sosyal defisitlere obezitenin eklenmesi, bu kişilerin sosyal olarak içe kapanmasına yol açabilir.

Şizofrenide relaps ve rekürrenslerin önlenmesinde en önemli etken uzun süreli ilaç kullanımının sağlanmasıdır.³⁴ Bunun için ilaç uyumu çok önemlidir. Kilo almayla ilgili endişeler, antipsikotik ilaçlara uyumsuzluğun temel nedenleri arasındadır.³⁵ Atipik antipsikotiklerle tedavide kilo alma sık olduğundan, şizofreninin uzun dönem tedavisinde ilaç uyumu sorunlarına bağlı aksaklıklar oluşması olasılığı hiçbir zaman akıldan çıkarılmamalıdır.

Yeni antipsikotiklerin tercih edilmesinin en önemli nedenlerinden birisi yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileridir.³⁶ Ancak kilo alımı atipik

antipsikotiklerin yaşam kalitesi üzerine bu olumlu etkilerini ortadan kaldırılabılır.

FARKLI ANTİPSİKOTİKLERİN KİLO ALMAYA ETKİLERİ

Klorpromazin ve tiyoridazin gibi düşük potensli olanlar başta olmak üzere, tipik antipsikotiklerin kilo yapıcı etkileri vardır. Bu durum, antihistaminik etkinlikle açıklanmaktadır. Buna karşılık yüksek potensli ajanlar olan klorpromazin ve flufenazin ile kilo alımı minimaldir.⁵

İlk bulunan atipik antipsikotik olan klozapin, aynı zamanda en çok kilo almaya yol açmaktadır. Klozapin olanzapin, risperidon, haloperidol ve sertindolün aralarında bulunduğu 5 antipsikotikten en çok kilo aldırانların 6.8 kg. ile klozapin ve olanzapin olduğu saptanmıştır.¹⁵ Üstelik klozapin ile meydana gelen kilo artışı tedavinin ilk 12 haftasında başlamakta ve 4 yıla kadar uzayabilmektedir.^{25,37} Klozapin kullanan hastaların %60'ı ağırlıklarının %10 veya daha çoğu oranında kilo alabilmektedir.²¹

Olanzapin ile de dozdan bağımsız olarak kilo alma görülmüştür. Altı hafta gibi kısa sürelerde bile, olanzapin haloperidol ve plaseboya göre daha fazla kilo artışına yol açmaktadır (3.5±3.9 kg.).³⁸ Bir yıllık kullanımda ise bu miktar 11.8 kg.a kadar çıkabilmektedir.^{39,40} Olanzapinin gerek amisülpirid,⁴¹ gerekse risperidona⁴² göre daha çok kilo aldırıldığı ve bu artışın daha uzun sürdüğü⁵ gösterilmiştir.

Risperidon, orta düzeyde ve doz ile ilişkili kilo alımına yol açan bir antipsikotiktir.^{5,43} Risperidon 8-12 haftada ortalama 2-3 kg.lık bir artışa neden olabilmektedir.⁴⁴ Daha uzun süreli kullanımda⁴⁵ risperidon ile yılda ortalama 2.27 kg. alınırken, haloperidol ile 0.74 kg.lık bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Ketiypapin, kilo aldırıcı etkisi açısından risperi-

don ile olanzapin arasında yer almaktadır.¹⁵ Ketiyapinle oluşan kilo artışı dozla ilişkilidir⁴⁶ ve haftada bir platoya ulaşarak 1 yılın sonunda 2 kg civarına ulaşmaktadır.⁴⁷

Ziprasidon ile yapılan kontrollü çalışmalarda hastaların çoğunda düşük kilo alımı gösterilmiştir.⁴⁸ Hatta uzun süreli çalışmalarda 3.6 kg.a varabilen azalmalar oluşabilmektedir.⁴⁹

SONUÇ

Görüldüğü gibi, ilaç almayan ya da tipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında daha kolay başa çıkılan obezite, atipik antipsikotiklerin yaygın kullanımı ile ciddi bir soruna dönüş-

müştür. Bu nedenle, atipik antipsikotik seçilirken özellikle hastada obezite, hiperglisemi, ailede DM öyküsü gibi risk etkenleri varsa, ilaç seçimi dikkatlice yapılarak hastaların kiloları belirli aralıklarla kontrol edilmelidir.⁵⁰ Hastaların gerek bedensel sağlıklarını, gerekse yaşam kalitesi ve ilaç uyumlarını etkileyen obezite konusunda bilgilendirilmek ve her olguyu bu açıdan sıkı bir takibe almak şizofreni hastaları ile çalışan tüm psikiyatristlerin tartışılmaz görevidir. Şizofreni hastalarında oluşan obezite için tedavi yöntemleri geliştirilmesi, daha kapsamlı programlarla hastaların sürekli izlenmesinin sağlanması gerekmektedir.

Anatolian Journal of Psychiatry 2006; 7:167-172

Eraslan ve ark. 171

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Presented at the World Health Organization June 3-5 Geneva, Switzerland. Publication WHO/NUT/NCD/98.1
2. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. *Obes Rev* 2005; 6:9-10.
3. Kreaepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, Livingstone, 1919.
4. Bleuler E. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. New York, International Universities Press, 1950.
5. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC ve ark. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-1696.
6. Allison DB, FontaineKR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:215-220.
7. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CI, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1723-1727.
8. Kurtzthaler I, Fleschacker W. The clinical implications of weight gain in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl.7):32-37.
9. Auwerx J, Steals B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-742.
10. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M et al. Body weight and leptin plasmic levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156:312-314.
11. Atmaca M, Kuloğlu 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.
12. Yamada J, Sugimoto Y, Ukinawa M. The serotonin precursor 5-hydroxytryptophan elevates serum leptin levels in mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 383:49-51.
13. Bickerdike MJ, Vickers SP, Dourish CT. 5-HT_{2C} receptor modulation and the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1:207-214.
14. Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI, Yanai K, Watanabe T, Watanabe T et al. Involvement of the histaminergic system in leptin induced suppression of food intake. *Physiol Behav* 1999; 67:679-683.
15. Wirsing DA, Wirsing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-363.
16. Wirsing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl.21):7-10.
17. Rockwell WJ, Ellinwood EH, Trader DW. Psychotropic drugs promoting weight gain: health risks and treatment implications. *South Med J* 1983; 76:1407-1410.
18. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl.7):4-10.
19. Kuo DY. Further evidence for the mediation of both subtypes of dopamine D1/D2 receptors and cerebral neuropeptide Y (NPY) in amphetamine-induced appetite suppression. *Behav Brain Res* 2003; 147:149-155.
20. Wetterling T, Müßigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999; 60(Suppl.21):16-19
21. Umbricht DS, Pollack S, Kane J. Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (9.Suppl.B):157-160.

22. Blin O, Micallef J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl.7):11-21.
23. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100:3-16.
24. Arvanitis LA, Miller BG and the Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42:233-246.
25. Hummer M, Kemmler G, Kirz M. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5:437-440.
26. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and

schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154:458-465.

27. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
28. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetole R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP et al. Abnormalities of glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:337-345.
29. Hägg S, Joelsson L, Mjörndal T, Spigset O, Oja G. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:294-299.

Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006; 7:167-172

172 Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite

30. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 3:168-177.
31. Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl.18):27-35.
32. Goff DG, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1189-1194.
33. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993; 329:1008-1012.
34. Yüksel N. Psikofarmakoloji. İkinci baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003.
35. Pogge DL, Singer MB, Harvey PD. Rates and predictors of adherence with atypical antipsychotic medication: a follow-up study of adolescent inpatients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:901-912.
36. Blin O. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 1999; 44:235-244.
37. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities: a five year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:975-981.
38. Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo, results of a double blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124:159-167.
39. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double blind Inzapine trial. *Neuropsychopharmacol* 1996; 14:111-123.

40. Nemeroff CB. Dosing of the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(Suppl.10):45-49.
41. Lecrubier Y, Bouhassira M, Ollivier V. Olanzapine versus amisulpiride and placebo in the treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia (abs). *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(Suppl.5):288.
42. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160:290-296.
43. Peuskens J on Behalf of the Risperidone Study Group. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multinational, multicenter, double blind, parallel group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995; 166:712-726.
44. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:825-835.
45. Csernansky J, Okamoto A. Risperidone versus haloperidol for prevention of relapse in schizophrenia and schizoaffective disorders: a long term double blind comparison. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(Suppl.5):268.
46. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia: a high and low dose double blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:549-557.
47. Rak IW, Jones AM, Raniwalla J. Weight changes in patients treated with Seroquel (abs). *Schizophr Res* 2000; 41:206.
48. Meltzer HY. Long term efficacy of oral ziprasidone in schizophrenia: results of three controlled trials. *International Congress on Schizophrenia Research (Apr 28 - May 2 2001)*, Whistler, British Columbia, Canada.

49. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY, ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended

Use in Schizophrenia(ZEUS) Study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:207-215.

50. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: İstisna mı, kural mı? *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:259-266.

Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006; 7:167-172