

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**DEĞİŞİK ENDİKASYONLARLA ANTİDEPRESAN KULLANAN  
HASTALARDA METABOLİK SENDROM**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ebru Kanmaz FINDIKLI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Murad ATMACA**

**ELAZIĞ  
2009**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Murad ATMACA

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Murad ATMACA

**Tez Danışmanı**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca iyi bir eğitim almamı sağlayan değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Murad ATMACA, Sn. Doç. Dr. Murat Kuloğlu ve Sn. Prof. Dr. A. Ertan TEZCAN başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tım oğretim uyelerine en içten teőekkürlerimi sunarım.

Özellikle tez çalışmama katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sn. Doç Dr. Murad ATMACA' ya ayrıca teőekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimiz personeline teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen canım annem, babam, kardeşlerim Bekir ve Merve'ye ve eşim Hüseyin Avni'ye teşekkür ederim.

## ÖZET

Antidepresan tedavisi eğilimli kişilerde obeziteye ve metabolik anormalliklere sebep olmaktadır. Obezite, insülin direnci ve diyabetin tüm dünyada çok fazla sayıda ölüme neden oldukları bilinmektedir. Depresyon ve anksiyete bozukluğu hastalarında ise genel populasyon ile karşılaştırıldığında daha fazla kardiyak mortalite olduğu saptanmıştır.

Metabolik sendromun (MS) orijinal tanımlaması, obezite, insülin direnci, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabet, azalmış HDL kolesterol ve artmış trigliserit ile karakterize dislipitemidir. Uygun bir antidepresan seçiminde bu hastaların düzenli olarak lipit profili ve kan glukozunun takip edilmesi gerekmektedir. Serum kolesterol düzeylerinde kan basıncı ve tip II diyabette faydalı etkisi olan düzenli fiziksel egzersiz yapmayı önermek tedavi komponentlerinden birini oluşturmaktadır.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve ayaktan tedavi gören, antidepresan kullanan, DSM-IV tanı ölçütlerine göre depresif bozukluk, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 17 si erkek, 53 ü bayan olmak üzere 70 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgi formu, HAÖ, HDÖ, Y-BOCS ve SCID-I uygulanmıştır. Çalışma ölçütlerine uyan hasta gruplarında glukoz, trigliserit, kolesterol ve subtiplerine bakılmıştır.

Çalışmamızda MS sıklığı tüm hastalarda %32,8; MS sıklığı en yüksek olan ilaç grupları klomipramin ( % 50), paroksetin (%40), venlafaksin (%40) ve hastalık grupları da panik bozukluk (%42,8) ile obsesif kompulsif bozukluk (% 40) olarak tespit edilmiştir. Bundan sonra yapılacak kontrollü izlem çalışmaları bu konuya daha fazla ışık tutacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Antidepresan kullanımı, depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, metabolik sendrom

## ABSTRACT

### THE PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PSYCHIATRIC PATIENTS WITH DIFFERENT DIAGNOSES WHO USE ANTIDEPRESSANT MEDICATION

Antidepressant medications are often associated with weight gain and metabolic abnormalities in vulnerable patients. It is well known that obesity, insulin resistance and diabetes are associated with a large number of deaths all over the world. Patients with such psychiatric disorders as depression and anxiety are at higher risk for cardiac mortality compared with the general population.

The original description of metabolic syndrome (MS) comprised obesity, insulin resistance, hypertension, impaired glucose tolerance or diabetes, and dyslipitemia, characterized by elevated triglycerides and low high-density lipoprotein (HDL) concentrations. In addition to choosing an appropriate antidepressant, the clinician has to check the lipid profiles and blood glucose of these patients on a regular basis. Most importantly, regular physical exercise, which has several positive effects on weight gain, serum cholesterol levels, blood pressure and type-II diabetes, needs to be emphasized as a component of treatment.

The study comprised 17 male, 53 female, total 70 depressive disorder, panic disorder, obsessive compulsive disorder, generalized anxiety disorder patients treated with antidepressants who had applied to Firat University Firat Medical Center Department of Psychiatry as out patients and had been diagnosed according to the criteria of DSM-IV. The patients were administered the sociodemographical data form, HAS, HDS, Y-BOCS and SCID. In the patients who were met the study criteria, glucose, triglyceride, cholesterol, and subtypes levels were obtained.

In our study MS frequency was %32,8 in total patient group; the highest MS frequency was found in clomipramine (% 50), paroxetine (%40), venlafaxine (%40), panic disorder (% 42,8), obsessive compulsive disorder (%40) groups. Further study is needed to clarify this subject.

**Key words:** Antidepressant, depressive disorder, anxiety disorder, metabolic syndrome.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ	1
1.1. ANTİDEPRESANLAR	1
1.1.1. Antidepresanların Etki Mekanizmaları	2
1.1.2. Antidepresanların Tarihsel Gelişimi	2
1.1.3 Sınıflandırma	4
1.1.3.1. MAO İnhibitörleri (MAOI)	5
1.1.3.2. Trisiklik (TSA) ve Tetrasiklik Antidepresanlar	5
1.1.3.3. Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)	7
1.1.3.4. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)	9
1.1.4.İlaç Seçimi	13
1.1.5. Yan Etkiler	14
1.2. METABOLİK SENDROM	17
1.2.1.Tanım	17
1.2.2. Tanı Kriterleri	17
1.2.3. Metabolik Sendromun Komponentleri	19
1.2.4. Metabolik Sendromun Görülme Sıklığı	20
1.2.5. Metabolik Sendromun Etyopatogenezi	22
1.2.6. Metabolik Sendromda Korunma Ve Tedavi	23
1.3. METABOLİK SENDROM VE PSİKİYATRİK HASTALIK İLİŞKİSİ	24
1.4. ANTİDEPRESANLARIN METABOLİK YAN ETKİLERİ	24
1.4.1. KİLO ALIMI	24

1.4.1.1. İlaç kaynaklı kilo alımı mekanizmaları	26
1.4.1.1.1 Monoaminerjik transmitterler	26
1.4.1.1.2. Nöromodülatörler	26
1.4.1.2. Spesifik ilaçların vücut ağırlığı üzerine olan etkisi	28
1.4.1.2. 1. Trisiklik antidepressanlar (TSA)	28
1.4.1.2. 2. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)	28
1.4.1.3. Depresyonda SSRI tedavisinin kilo ile ilişkisi	29
1.4.2.İnsülin Direnci Ve DM	30
1.4.3.Serum Lipit Düzeyleri Üzerine Etkileri	32
1.4.4.Kan Basıncı Üzerine Etkileri	33
2.GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1. HASTA GRUPLARI	34
2.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN ARAÇLAR	35
2.2.1. Sosyodemografik Ve Klinik Bilgi Formu	35
2.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi	35
2.2.3. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği	36
2.2.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği	36
2.2.5. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği	36
2.3.UYGULAMA	37
2.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	38
3. BULGULAR	39
3.1. HASTALARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	39
3.2. ATP III ÖLÇÜTLERİYLE TANI VE CİNSİYETE GÖRE MS SIKLIĞI	40
3.3. ATP III ÖLÇÜTLERİNE GÖRE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI	40
3.4. FARKLI İLAÇ GRUPLARINDAKİ HASTALARDA ATP III ÖLÇÜTLERİNE GÖRE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI	41
3.5. HASTALIK TANILARINA GÖRE MS SIKLIĞI	42

3.6. FARKLI İLAÇ GRUPLARINDAKİ HASTALARDA METABOLİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI	42
4.TARTIŞMA	45
5. KAYNAKLAR	55
6. ÖZGEÇMİŞ	72



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Antidepresanların kullanım alanları	3
<b>Tablo 2:</b> Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	19
<b>Tablo 3:</b> Psikotropik İlaçların Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etkileri	25
<b>Tablo 4:</b> Hastaların sosyodemografik özellikleri	39
<b>Tablo 5:</b> ATP III ölçütleriyle tanı ve cinsiyete göre metabolik sendrom sıklığı	40
<b>Tablo 6:</b> ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı	41
<b>Tablo 7:</b> Farklı ilaç gruplarında metabolik sendrom sıklığı	41
<b>Tablo 8:</b> Hastalık tanılarına göre metabolik sendrom sıklığı	42
<b>Tablo 9:</b> Farklı ilaç gruplarında metabolik parametrelerin karşılaştırılması	44
<b>Tablo 10:</b> Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda diğer metabolik parametrelerinin karşılaştırılması	44

## KISALTMALAR

<b>DSM</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
<b>ICD</b>	: International Classification of Diseases (Dünya Sağlık Örgütü Ruh Sağlığı sınıflaması)
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
<b>AD</b>	: Antidepresan
<b>ATP III</b>	: Yetişkin Tedavi Paneli III (Adult Treatment Panel (III))
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>AHA/NHLBI</b>	: American Heart Association ve National Heart, Lung, Blood Institute (Amerikan Kalp Birliği ve Uluslararası Kalp, Akciğer, Kan Enstitüsü)
<b>BÇ</b>	: Bel çevresi
<b>BKI</b>	: Beden kitle indeksi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EGIR</b>	: European Group for the Study of Insulin Resistance
<b>EPS</b>	: Ekstrapiramidal Sistem
<b>FDA</b>	: Gıda-ilaç Örgütü (Food-drug association)
<b>HDÖ</b>	: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği
<b>HAÖ</b>	: Hamilton Anksiyete Ölçeği
<b>HDL-C</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)-Kolesterol
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
<b>KB</b>	: Kan Basıncı
<b>KPDÖ</b>	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
<b>KVS</b>	: Kardiyovasküler Sistem

<b>KKH</b>	: Konjestif Kalp Hastalığı
<b>LDL-C</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)-Kolesterol
<b>MS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>METSAR</b>	: Metabolik Sendrom Araştırması
<b>MAOI</b>	: Monoaminoksidaz inhibitörleri
<b>NARI</b>	: NA geri alım inhibitörleri
<b>NASSA</b>	: NA ve spesifik serotonerjik antidepresan
<b>NCEP ATP III</b>	: Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III. (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)
<b>NHANES</b>	:Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi(National Health and Nutrition Examination Survey)
<b>SCID-I</b>	:DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured ClinInterview for DSM-IV Axis 1 Disorders)
<b>RIMA</b>	: Reversible monoaminoksidaz inhibitörleri
<b>OKB</b>	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>SDARI</b>	: Spesifik dopamin geri alım inhibitörleri
<b>SNRI</b>	: 5-HT, NA geri alım inhibitörleri
<b>SSRI</b>	: Serotonin Geri Alım İnhibitörü
<b>TA</b>	: Tansiyon Arteryel
<b>TSA</b>	: Trisiklik Antidepresan
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
<b>YB-OCS</b>	: Yale Brown Obsessive Kompulsif Skalası)
<b>YAB</b>	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

## 1. GİRİŞ

### 1.1. ANTİDEPRESANLAR

Antidepresanlar depresyon patofizyolojisini düzelten 'etkin', 'bağımlılık yapmayan', 'zamanla etkisini kaybetmeyen' ilaçlardır. Uygun doz ve yeterli süre antidepresan kullananların % 50'sinde tam, % 10-15'inde kısmen düzelme olur. Hastaların % 20-30'unda ise ilk antidepresan tedavi ile belirgin bir iyileşme olmaz (1). Antidepresanların depresyon tedavisi dışında geniş bir kullanım alanı vardır (Tablo 1).

#### 1.1.1. Etki Mekanizmaları

Bütün antidepresanlar nörotransmitterler aracılığı ile monoamin transmisyonunu değiştirir. Norepinefrin, serotonin, depresyon patofizyolojisi ve ilaçların etki mekanizmalarında rol almaktadırlar. Her ikisi de duygudurum değişikliklerine katkıda bulunur. Serotoninin doğrudan mı, yoksa norepinefrin aracılığı ile mi duygudurumu değiştirdiği yeterince açıklık kazanmamıştır. Temel etkilerinin beta-adrenerjik reseptörlerin down regülasyonu ve dolaylı olarak alfa reseptörlerinin up-regülasyonu ile olduğu bilinmektedir. Down-regülasyonun antidepresan etkiye benzer sürede ortaya çıkması bu görüşü desteklemektedir. Serotonin reseptörleri içinde 5HT1A ve 5HT1D antidepresan etkiden sorumlu görünmektedir. TSA'ler ve diğer birçok antidepresanın (bupropion, nomifensin, venlafaksin, sertralin) dopamin sistemini etkilemesi ve dopaminerjik ilaçların depresyon tedavisinde yararlı olması dopamin sisteminin de patofizyolojide rolü olduğunu düşündürmektedir. Antidepresanların reseptör bağlanma özellikleri hem antidepresan etki, hem de yan etkileri ile ilişkilidir.

**5HT1A:** Antidepresan, anti OKB, anti panik, anti bulimik etkiden,

**5HT2:** Ajitasyon, akatizi, anksiyete, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğu etkilerinden,

**5HT3:** Bulantı-kusma, ishal ve baş ağrısından sorumlu görünmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar çoğul reseptör etkili antidepresanların daha etkili olduğunu göstermektedir. Depresyonun çeşitli belirtilerinden değişik beyin bölgelerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Her hastanın kendine özgü belirti kümesi bu anatomik yapılar ve görev aldıkları devrelerden bazılarının işlev bozukluğu sonucu oluşmaktadır.

Reseptör bağlanması birkaç saatte gerçekleşmesine karşın antidepresan etkinin birkaç hafta sonra ortaya çıkması hücre içi ikinci haberci sistemler ve çekirdek içi gen dışı vurumu (expression) ile ilişkilendirilmektedir. Hücre içi ikinci haberci sistemler, birçok nörotransmitterin bağlandığı G-proteinleri aracılığı ile devreye girer. G-proteinlerin sentezi de antidepresan etkiye benzer sürede oluşur. Ancak lityumdan farklı olarak G-proteinlere doğrudan bağlanan bir 'antidepresanın olmaması, bugün varolan antidepresanların etkisinin hücre dışında başladığını göstermektedir.

Antidepresanlar, aynı zamanda bozulmuş olan glukokortikoid sistemini düzelterek beyinde nörotrofik faktörleri uyararak etki gösterirler (1).

### **1.1.2. Antidepresanların Tarihsel Gelişimi**

Antidepresanların tarihsel gelişimi aşağıdaki gibi özetlenmiştir;

1957–1970	TSA (Trisiklik antidepresanlar): İmipramin, amitriptilin, klomipramin MAOI (Monoaminoksidaz inhibitörleri): Fenelzin, ipraniazid
1970–1980	NARI (Noradrenalin geri alım inhibitörleri): Maprotilin, nomifensin, viloksazin
1980–1990	SSRI (Selektif serotonin geri alım inhibitörleri): Fluoksetin, paroksetin
1990–2000	RIMA (Reversible monoaminoksidaz inhibitörleri): Moklobemid SNRI (Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri): Venlafaksin NASSA (Noradrenalin ve spesifik serotonerjik antidepresan): Mirtazapin SDARI (Spesifik dopamin geri alım inhibitörleri): Amineptin Diğerleri: Tianeptin, Trazodon (2).

**Tablo 1.** Antidepresanların kullanım alanları

	TSA	SSRI	MAOI
Major depresyon: Akut dönem	+++	+++	+++
Yinelenmelerin önlenmesi	+++	+++	++
Bipolar bozukluk depresif dönem	++	++	+
Distimi	++	++	++
Atipik depresyon	++	++	++
Panik bozukluğu	+++	+++	+
Obsesif kompulsif bozukluk	+++	+++	+
Bulumiya, anoreksiya	++	+++	+
Enürezis	+++	++	
Fobiler	++	++	+
Yaygın anksiyete bozukluğu	++	+++	
Vücut dismorfik bozukluğu	++	+++	+
Diyabetik nöropati	++	++	+
Migren	++	+++	+
Uyku apnesi	+	+	+
Ağrı	++	++	
Madde kötüye kullanımı	+	++	
Aritmi	+		
Kulak çınlaması	+		
Hipokondriyazis	+	++	
Dürtüsel öfke nöbetleri	++		
Cinsel sapkınlık bozuklukları (parafililer)	+		
Depersonalizasyon bozuklukları	+		
Sosyal fobi	+	++	
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	+		

(+++) güçlü kanıt  
(++) kanıt  
(+) ön kanıt (1).

### 1.1.3. Sınıflandırma

#### Antidepresanların Etki Düzenine Göre Sınıflandırılması

##### I. Monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI)

###### a. Seçici olmayan ve geridönüşsüz MAOI

İproniazid, İzokarboksazid, Tranilsipromin, Fenelzin

###### b. Seçici ve geri dönüşsüz MAOI

Klorgilin (MAO-A)

###### c. Seçici ve geri dönüşlü MAOI

Moklobemid, Braforamin, Taloksaton, Befloksaton, Cimoksaton

##### II. Monoamin geri alım inhibitörleri

###### a. Trisiklik antidepresanlar (TSA)

İmipramin, Desipramin, Klomipramin, Amitriptilin, Nortriptilin

###### b. Trisiklik olmayan antidepresanlar (SNRI)

Venlafaksin, Duloksetin, Milnasipran

##### III. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Fluoksetin, Fluvoksamin, Paroksetin, Sitalopram, Sertralin, Essitalopram

##### IV. Serotonerjik ilaçlar

Nefazodon, Tianeptin, Trazodon

##### V. Noradrenalin geri alım inhibitörleri (NARI)

Maprotilin, Reboksetin, Viloksazin, Levoprotilin

##### VI. Dopaminerjik ilaçlar

Amineptin, Bupropion, Minaprin

##### VII. $\alpha$ 2-adr. res. antagonistleri

Mianserin, Mirtazepin, İdozoksan

##### VIII. Kısmi 5-HT1a agonistleri

İpsapiron, Gepiron, Buspiron

##### IX. GABA mimetikler

Fengabin, Progabin

##### X. Benzodiazepinler

Alprazolam, Adinazolam, Zometapin (2).

### **1.1.3.1. MAO İnhibitörleri (MAOI)**

MAO enzimleri mitokondrial membranlarda bulunur ve biyojenik aminlerin metabolizmasından sorumludur. Presinaptik sinir uçlarında bulunan MAO'lar katekolamin, karaciğer ve barsakta bulunanlar ise gıda ile alınan biyoaktif aminlerin metabolizmasından sorumludur.

**MAO-A:** SSS, sempatik sinir uçları, karaciğer, barsak ve ciltte bulunur. Serotonin, noradrenalin, dopamin, tiramin, triptamin, oktapamin metabolizmasından sorumludur. Klorgilin (hızlı döngülü BAB-I'de etkili) ve moklobemid ile inhibe edilir.

**MAO-B:** SSS, karaciğer ve trombositlerde bulunur ve dopamin, tiramin, triptamin, feniletilamin ve benzilamini metabolize eder. Pargilin ve selegilin (MoverdinR) ile geri dönüşsüz olarak inhibe edilir.

Bu ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan hipertansif reaksiyonlar spontan olabilir de daha çok MAOI'nin besinlerdeki tiramin veya semptomimetik ilaçlarla etkileşiminin sonucudur. MAOI, anestezi ve analjezi gerektiren hastalarda problemlere neden olabilir. Narkotiklerle etkileşerek, ajitasyon, ateş, baş ağrısı, nöbetlerle ve komayla seyreden öldürücü bir sendroma neden olabilir. Kokain ve epinefrin içeren lokal anestetiklerden kaçınılmalıdır. Elektif cerrahi girişimlerden üç hafta önce MAOI kesilmelidir. MAOI'nin yan etkilerinden ortostatik hipotansiyon, hipertansif reaksiyonlara göre nadirdir. Diğer yan etkiler parasteziler, anoreksi ve pedal ödem ve cinsel sorunlardır.

Geri dönüşsüz MAOI olan fenelzin ve amfetamine benzer etkisi olan ve hidrazin türünden olmayan tranilsipromin yurt dışında sık kullanılan MAO inhibitörleridir. Her iki ilaç ülkemizde yoktur. Son yıllarda MAO-A'ya seçici olarak bağlanan yeni bir MAO inhibitörü olan moklobemid (RIMA) antidepresan olarak kullanılmaya başlanmıştır (1).

### **1.1.3.2. Trisiklik (TSA) ve Tetrasiklik Antidepresanlar**

Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar NE ve 5-HTnin nöronal geri alımını inhibe ederler, bu ise sinapsdaki nörotransmitter miktarını artırır. Bu ajanlar, kolinerjik, histaminerjik ve  $\alpha$ 1- $\alpha$ 2 adrenerjik reseptörleri de içeren birçok reseptörü kuvvetle bloke ederler.



**Yan etkiler:**

**Antikolinergik yan etkiler:** Sık görülür ancak 1-2 hafta içinde tolerans gelişir. Ağız kuruluğu, kabızlık, görme bulanıklığı, idrar retansiyonu, dar açılı glokomda krizi başlatabilir. Ağır olgularda merkezi antikolinergik sendromuna (konfüzyon, deliryum) yol açar.

**Sedasyon:** Serotonin, noradrenalin ve histaminergik etkiye bağlıdır. Amitriptilin ve doksepinde yüksek, imipramin, maprotilinde orta, desipramin ve protriptilinde az sedasyon olur.

**Otonomik etkiler:**  $\alpha_1$  reseptör blokajına bağlı ortostatik hipotansiyon, terleme, çarpıntı ve kan basıncı artışı olur.

**Kardiyak etkiler:** Taşikardiye ek olarak, EKG'de nonspesifik, ST-T değişiklikleri, T dalgasında düzleşme, PR-QT aralığında büyüme ve QRS kompleksinde uzama yaparlar. Gerçekte bu ilaçlar kinidin benzeri etki yaparlar (tip 1a antiaritmik ilaçlar olarak kabul edilirler) ancak akut yüksek doz alımda iletim bozukluklarına yol açarlar. En ciddi yan etkileri kalp bloğu ve aritmilerdir.

**Nörolojik yan etkiler:** Sedasyon ve merkezi antikolinergik sendrom dışında desipramin ve protriptilin uyarıcı ilaçlardır (Myoklonik atmalar, dil ve üst ekstremitelerde tremor, konuşma blokajı, parestezi ve ataksi yapabilirler). SSS stimülasyonuna bağlı uykusuzluk, ajitasyon, irritabilite, öfori, hiperaktivite, manik alevlenme olabilir.

**Allerjik ve hematolojik etkiler:** Nadiren agranulositoz, lökositoz, lökopeni ve eosinofili yapabilir. Tedavinin 4-8. haftalarında ortaya çıkar.

**Endokrin yan etkiler:** Daha çok amoksapinde az olarak da diğer tri ve tetrasikliklerde hiperprolaktinemi, galaktore, amenore nadiren olabilir. Eretil disfonksiyon, anorgazmi olabilir. DM hastalarda kan şekerini düşürürler. Kilo alımı H1 blokajına bağlı olarak ortaya çıkabilir.

**Diğerleri:** Gastrik irritasyon ile bulantı, kusma ya da kimi zaman karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit ve sarılık olabilir.

**Klomipramin:** 5-HT ve NE geri alımını inhibe eder. Güçlü bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Ancak metaboliti NE sistemi üzerinden çalıştığı için terapötik etkisi

sadece serotonin reuptake inhibisyonuna bağlanamaz. Depresyonlar, OKB'da ve panik bozukluğunda en etkili ilaçlardandır. İlacın antiobsesyonel etkisi antidepresan etkisinden bağımsızdır. 150-250 mg/gün doz aralığında etkindir. Ancak OKB tedavisinde bu dozun da üstüne çıkılabilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri ile kombine edilemez. Klomipraminden monoamin oksidaz inhibitörlerine geçerken iki hafta ara verilmesi gerekir. Aslında bu kural tüm antidepresan ilaçlar için de geçerlidir.

Epilepsi eşiğini düşürücü etkisi amitriptilinden fazladır. Bu nedenle nöbet öyküsü olanlarda mutlak zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. Benzer şekilde nöbete yatkınlık yaratan (kafa travması, beyin hasarı, alkolizm, nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçlar) durumlarında kullanılmamalıdır. Feokromasitoma ve nöroblastoma gibi adrenal tümörlerde kullanımı ile hipertansif krizler olabilir. Klinik olarak belirti vermeyen karaciğer enzimlerinde yükselmelere neden olabilir. İlaç kesilince sıklıkla geri dönmektedir. Obstruktif sarılık ve kemik iliği depresyonu bildirilmiştir. Hipertermi de olasıdır. Antipsikotik ilaçlarla hipertermi olasılığı artmaktadır. Uzun süre kullanımı ile diş çürükleri olabilmektedir. Bu gözlem diğer trisiklik antidepresanlar için de geçerlidir. Duyarlı olgularda porfirinojenik etki yapar. Prolaktin salgısını artırır. Bu etkinin klinik önemi tam bilinmemekle birlikte göğüs kanseri olgularında kullanılmaması önerilir. 10 yaşın altında kullanımı önerilmemektedir.

1A2, 2C9, 2D6 ve 3A4 ile metabolize olur. Bu enzimlerin indüktör ve inhibitörleri ile etkileşmesi beklenir (1).

### **1.1.3.3. Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)**

Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, serotonin ve norepinefrinin geri alımını engelleyerek sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin artmasına yol açarak etki ederler. Ancak bu eski ilaçlar aynı zamanda diğer reseptörleri de etkiledikleri için uyku hali, kabızlık, kilo alımı ve kardiyotokosisite gibi yan etkilere de yol açarlar. SNRI'lar ise yine 5-HT ve norepinefrin geri alımını inhibe eder ancak trisikliklerin tersine, adrenerjik, muskarinik, histaminerjik reseptörlerle etkileşime girmezler.

**Venlafaksin:** Serotonin üzerindeki etkisi noradrenaline göre 4-5 kat daha fazladır. En sık görülen yan etkisi bulantıdır. Tansiyon sorunu olanlarda güvenilir değildir. Nadir görülen yan etkilerden biri doza bağımlı olan sistemik hipertansiyondur ancak dirençli olmaya eğilimlidir. Venlafaksin alan bütün hastaların kan basıncı tedavinin başlangıcında itibaren takip edilmelidir. Tansiyon sorunu olmayanlarda bu yükseklik klinik açıdan genellikle önemsizdir. Terapötik doz aralığı 75-225 mg'dır. Orta dozlarda serotonin ve noradrealin geri alım inhibisyonu, yüksek dozlarda dopamin, noradrealin ve serotonin geri alım inhibisyonu etkisi vardır.

Karaciğer hastalarında atılım yarı ömrü uzar. Böbrek yetmezliğinde de atılım yarı ömrü uzar. Bu uzama işlev bozukluğu ile doğrudan bağlantılıdır. Bu durumlarda doz ayarlaması gerekir. Mono amin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmaz. Aşırı duyarlılığı olanlara da verilmez. Nöbet olasılığını arttırabileceğinden nöbet öyküsü olan ve nöbete yatkın olanlarda uygun değildir. Maniyi ortaya çıkarabileceğinden bipolar depresyon olgularında dikkatli olunmalıdır. Hipomani olasılığı % 0.5 olarak verilmektedir. Stabil olmayan kalp hastaları ve myokard infarktüsünde değerlendirilmemiştir.

Araştırmalarda da kalp hastaları ve nöbet öyküsü olanlar dışlandığı için bu olgularda dikkatli olunmalıdır. EKG'yi etkilemez. Ancak nabız hızı dakikada birkaç vuru kadar artabilir. Dikkati bozabilir. Dikkat isteyen işlerde, araç kullanımında dikkatli olunmalıdır. Fiziksel hastalığı olanlarda bilgiler sınırlıdır. Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Mutlak bir zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. 18 yaşın altında kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ani kesilmesi ile yoksunluk belirtileri tanımlanmıştır. Yoksunluk belirtileri arasında sinirlilik, irritabilite, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, ağız kuruluğu ve uyku sorunları vardır. Bu nedenle ilaç kesileceğinde azaltarak kesilmelidir. Simetidin venlafaksinin karaciğerde ilk geçiş metabolizmasını inhibe eder. Klirensini % 43 oranında azaltır. Elektrokonvulzif tedavi ile birlikte kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. P450 enzimlerinden 2D6 ile metabolize olur. Bu enzimi inhibe eden ilaçlarla etkileşir. Bağımlılık potansiyeli ile ilgili bir kanıt yoktur (1).

#### 1.1.3.4. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Üçüncü grup antidepresanlar olarak adlandırılan SSRI'lar, 5-HT geri alımının blokajı yoluyla, seçici olarak serotonin iletimini artırır ve post sinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlığında azalmaya yol açarlar. 1989 yılından sonra depresyonda ve diğer birçok psikiyatrik hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Antidepresan etkinlik açısından trisiklerden önemli bir fark göstermemelerine karşın tolerabilite ve yüksek dozlarda bile toksisite açısından TSA'lara üstünlük sağlarlar. Adrenerjik, histaminerjik, muskarinik, reseptörlerle etkileşime girmemeleri nedeniyle trisiklik ve tetrasiklik ilaçların antikolinerjik etkileri, kardiyak yan etkileri, kilo alımı, sedasyon gibi yan etkilerine kıyasla oldukça az yan etkiye neden olurlar. Grup olarak SSRI'ların antidepresan etkinlikleri açısından fark olmamakla birlikte yan etki profilleri ve farmakokinetik özellikleri farklıdır. Genelde görülen yan etkileri; anksiyete, uykusuzluk, bulantı ve ishal gibi GİS semptomları, baş ağrısı, iştah azalması, gecikmiş orgazm ve libido azalması gibi seksüel fonksiyon bozukluklarıdır. Az görülen yan etkileri letarji, yorgunluk, terleme, tremor ve ekstrapiramidal semptomlardır. Laboratuvar testlerinde hiponatremi, kolesterol yüksekliği ve kanama zamanında uzama görülebilir. SSRI'ların özellikle yarılanma ömürleri kısa olan sertralin, paroksetin ve fluvoksaminani bırakılmasında tremor, vertigo, ataksi, bulantı, kusma, uykusuzluk, ajitasyon, anksiyete, parestezi, depersonalizasyon, derealizasyon gibi kesilme belirtileri görülebilir. Bu nedenle bu ilaçlar haftada 10mg olmak üzere azaltılarak kesilmelidir. Bu sendrom 2-3 haftada kendiliğinden düzelse de ağır olgularda yarılanma ömrü uzun olan fluoksetin kullanılabilir. Grup olarak SSRI'lar MAOI ile birlikte kullanıldığında hipertermi, rijidite, myoklonus, otonomik belirtiler ve ajitasyonla seyreden fatal bir tabloya yol açabilir.

**Fluoksetin:** Yarılanma ömrü metaboliti olan norfluoksetin nedeniyle 7 güne kadar uzayabilir ve ilacın vücuttan atılması 1-2 aya kadar uzayabilir. Bu etki serotonin kesilme belirtilerinde terapötiktir. Baş ağrısı, uykusuzluk, sinirlilik, anksiyete, tremor, bulantı, kusma, ishal, istahsızlık, cinsel işlev bozuklukları ve bazı allerjik reaksiyonlara yol açabilir. Etkin doz aralığı 20-80 mg/gün'dür.

Kilo kaybı yapabilir. Obez olgularda bu etkiden yararlanılabilir. Bipolar olgularda maniye kayma olasıdır. Kayma dozla artar. Konvulzif bozukluğu olanlarda,

elektrokonvulzif tedavi ile birlikte kullanımında nöbet uzaması bildirilmiştir. Hipokalemi nöbet olasılığını arttırır. Bulimik olgularda kusmaya bağlı hipokalemi sık izlenen bir durumdur. Özellikle bu olgularda nöbet yönünden daha dikkatli olunmalıdır. Retrospektif değerlendirmelerde kalpte iletim bozukluğuna neden olmadığı görülmüştür. Ancak vuru sayısını azaltabilir. Anoreksiya nervozada önerilmez. Kullanılacaksa risk yarar karşılaştırması yapılmalıdır. Fluoksetinin kullanımı hipoglisemiye, kesilmesi ise hiperglisemiye neden olur. Bu özellik diabetiklerde önemli olup diabet ilaçlarında doz ayarlaması gerekli olabilir. Dermatolojik etkileri de diğerlerine göre daha fazladır. Yarı ömrünün uzun olması nedeni ile ilaca uyum sorunu olanlarda özellikle önerilir. Klinik etkisi de diğerlerine göre daha geç başlamaktadır. Karaciğer ve böbrek hastalarında doz ayarlaması gerekir. Uyumsuz ADH salgılanmasına bağlı olarak hiponatremi bildirilmiştir. Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği yeterince kanıtlanmamıştır. Ancak özgül serotonin gerilim engelleyicileri arasında güvenilir kabul edilir. Diğerleri gibi zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. 18 yaşın altında güvenilirliği yeterince test edilmemiştir. Lityumla kombine kullanımında lityum düzeyinde artma ve azalmalar olabilir. Proteine yüksek oranda bağlanır. Bu özelliği ile proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşir. Karaciğerde P450 enzimlerinden 2D6'yı güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu enzimle metabolize olan tüm ilaçlarla etkileşir. Kendisi de bu enzimle metabolize olur (1,3).

**Sertralin:** Bulantı, ishal ve mide ağrısı gibi GIS yan etkileri sık görülür. 50-200 mg/gün dozlarında etkindir. EKG değişikliklerine neden olmaz. Diğer antidepresan ilaçlara benzer biçimde myokard infarktüsü ve ağır kalp hastalarında yeterince bilgi birikimi olduğu söylenemez. Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle mutlak zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. Kullanılması zorunlu ise risk -yarar hesabı yapılmalı karar buna göre verilmelidir. Triptofanla kombinasyonda serotonerjik etkide artış ve serotonin sendromu belirtileri görülür. Bunun diğer özgül serotonin gerilim engelleyicileri için de geçerli olduğu unutulmamalıdır. Çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif bozuklukta etkindir. 6 yaşın altında kullanımı önerilmemektedir. Lityumla birlikte kullanımında da serotonerjik etkilerde artış olur. Elektrokonvulzif tedavi ile kombine kullanım için yeterli bilgi

birikimi bulunmamaktadır. Oral antidiyabetik alan olgularda hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır. Simetidin, sertralin metabolizmasını enzim inhibisyonuna bağlı olarak azaltır. İlk geçiş metabolizması azalır. Buna bağlı olarak da ilaca bağlı yan etkiler artar. Sertralinin karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri klinik açıdan önemsizdir. Kendisi ise 2D6 ve 3A4 ile metabolize olur (3).

**Fluvoksamin:** Bulantı, kusma, kabızlık, iştahsızlık gibi GIS yan etkileri ve cinsel işlev bozuklukları görülür. Etkin doz aralığı 100-300 mg/gün'dür.

**Paroksetin:** Hafif antikolinergik ve sedatif etkileri vardır. Buna bağlı olarak minimal antikolinergik ve kardiyak yan etkileri olabilir. Daha çok GIS yan etkileri ile uyku hali ve cinsel işlev bozuklukları yapar. Terapötik dozu 20-60 mg/gün'dür. 18 yaş altında güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Gebelik ve laktasyon döneminde de güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Zorunluluk olmadıkça kullanılmamalıdır. Kullanma kararı risk yarar karşılaştırmasına göre yapılmalıdır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. Karaciğer işlev bozukluğunda metabolizmasını azalmasına bağlı olarak yarı ömrü uzar. Bu olgularda doz azaltılmalıdır. Varfarinle etkileşir. Birlikte kullanımda kanamalar olabilir. Simetidinle kombinasyonda paroksetin denge düzeyi % 50 oranında artar. Bilindiği gibi karaciğer mikrozomal enzim inhibisyonu yapar. Benzer şekilde enzim indükleyicilerle de etkileşir. Paroksetin P450 enzimlerinden 2D6'yı güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu enzimle metabolize olan tüm ilaçlarla etkileşir. Kendisi de bu enzimle metabolize olur. Triptofanla birlikte kullanımı halinde diğer özgül serotonin gerilim engelleyicilerine benzer şekilde serotonin sendromu belirtileri ortaya çıkabilir (1, 3).

**Sitalopram:** Anksiyete, ajitasyon bulantı, kusma gibi yan etkiler yapabilir. Terapötik doz aralığı 20-60 mg/gün'dür. Yaşlılarda ve karaciğer hastalığı olanlarda plazma düzeyi ve yarılanma ömrü artar, klirens azalır. CYP enzimleri ile metabolize olduğundan bu enzimin aktivitesini değiştiren ilaçlarla etkileşir. Ancak kendisi bu enzimlerin aktivitelerini önemli ölçüde değiştirmez. Bu nedenle bu olgularda doz azaltılmalıdır. Böbrek hastalarında sitalopram kinetiği tek doz uygulamada önemli ölçüde etkilenmez. Bu nedenle doz ayarlaması da gerekmez. Ancak ağır böbrek hastaları ile ilgili olarak yeterli bilgi birikimi yoktur. Dikkatli olunmalıdır. Karaciğerde CYP2D6 enzimini zayıf olarak inhibe eder. Bilindiği gibi bu enzim antidepresanlar, bazı

nöroleptikler, beta blokerler, antiaritmikler ve opiyatların oksidasyonundan sorumludur. Sitalopramın bu enzimi daha güçlü olarak inhibe eden paroksetin ve fluoksetine göre ilaç etkileşme riski daha düşüktür. Lityumla etkileşmez. Alkolle de etkileşmez. Tolerabilitesi diğer SSRI'lara benzerlik gösterir. Ani kesilmelerde yoksunluk belirtileri izlenmez. Kalp ve laboratuvar parametrelerini etkilemez veya minimal düzeyde etkiler. Yüksek dozları güvenilir değildir. Bu nedenle intihar olasılığı olanlarda ilk olarak seçilmemelidir. Gebelik ve laktasyon döneminde güvenilir değildir. Mono amin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılamaz.

***Essitalopram:*** Etkili dozu 10-20 mg dır. Sitalopramın S enantiyomeridir. Kimyasal yapısı diğer SSRI dan önemli ölçüde farklılık gösterir. Etki düzeneği, MSS de serotonin geri alımının inhibisyonudur. Serotonin taşıyıcısına yüksek seçicilik gösterir. Noradrenalin üzerinde kayda değer bir etkisi yoktur. Serotonin, DA, alfa ve beta reseptörlere affinitesi yoktur veya ileri derecede düşüktür. Sodyum, potasyum, klorür ve kalsiyum kanallarına affinitesi de düşüktür. Serotonin geri alım üzerindeki etkisi R, enantiyomerinden 30-1000 kat daha fazladır. Bağımlılık potansiyeli yoktur. Bilişsel parametreler üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Barsaktan kolay emilir. En yüksek plazma düzeyine ulaşma süresi 4 saat kadardır. Yarılanma ömrü 30-35 saattir. Emilimi gıdalardan etkilenmez. Kararlı durum konsantrasyonu yaklaşık bir hafta içinde sağlanır. Karaciğerde metabolize edilir. Temel metabolitleri S-demetilessitalopram ve S-didemetilessitalopramdır. Daha az olarak da N-oksit metabolitlerine parçalanır. CYP ile metabolize olur. Metabolizmasında rol alan enzimler 2C19, 3A4 ve 2D6 dır. Oral alınan essitalopramın % 8 kadarı idrarla değişmeden, % 10 kadarı da S-demetilsitalopram olarak atılır. Yaşlı, böbrek ve karaciğer hastalarında doz ayarlaması gerekir. Depresyon yanında anksiyete bozukluklarında etkindir. Önerilen optimal doz, depresyon olgularında 10 mg/ gündür. Alınan yanıtı göre gerek duyulan hallerde 20 mg'a çıkılabilir. 5 mg gibi düşük dozlarda tedaviye başlamak tolerans sorunlarını en aza indirir. Çocukların kullanımı güvenli değildir. MAOI ile diğer antidepressanlara benzer biçimde etkileşir. Aynı şekilde St. John's ekstresi ile de etkileşir. Omeprazol ve simetidin ile birlikte kullanıldığında dozun azaltılması gerekir. Flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, klomipramin, nortriptilin, risperidon, haloperidol gibi ilaçlarla

doz ayarlanması gerekebilir. Alkolle etkileşmez. Diğer tüm antidepresanlar gibi maniyi tetikleyebilir. Gebelikte kullanımı güvenli değildir. Olası yararlar fetüs üzerindeki etkilerine göre daha ağır basıyorsa kullanılabilir. Yan etkileri sitaloprama benzer (3).

**Serotonin Sendromu:** Serotonerjik etkili ilaçların yüksek dozda, MAOI ile ya da birlikte kullanımı ile ortaya çıkabilir. Huzursuzluk, tremor, rijidite, miyoklonus, ateş, karın ağrısı, hipertansiyon, refleks artışı, konfüzyon, koma ile karakterizedir.

Birlikte kullanım ile serotonin sendromuna neden olduğu bildirilen ilaçlar;  
Moklobemid+fluvoksamin, paroksetin, sertralin, klomipramin, imipramin, sitalopram  
Fluvoksamin+ mirtazapin

Venlafaksin+amitriptilin, fluoksetin, mirtazapin, lityum, trazodon,

Fluoksetin+lityum, sertralin

Sertralin+eritromisin

Paroksetin+lityum

Trazodon+nefazodon

Sitalopram+bupiron (1).

#### **1.1.4. İlaç Seçimi**

Antidepresanların etkinliği genel olarak farklı değildir. Hangi ilacın seçileceğine karar verirken depresyon belirtileri, tipi, intihar riski, tıbbi durum, birlikte kullanılan ilaçlar, yan etkiler, bilişsel işlevler ve ilacın fiyatı göz önünde bulundurulur. Uykusuzluk ve ajitasyonu olan hastada sedatif özellikli, bipolar-depresyonda TSA olmayan, kardiyak hastalarda, ikinci ve üçüncü kuşak, çoğul ilaç kullananlarda karaciğer sitokrom enzim etkileşimi düşük, yaşlılarda antikolinerjik etkisi bulunmayan, obezitede kilo artışı yapmayan bir antidepresan seçilmelidir. İntihar düşüncesi ya da girişiminin bulunması, ilaç seçiminde önemlidir. Yüksek dozları ile ölüme neden olan TSA' lar intihar riski yüksek hastalarda çok dikkatle kullanılmalıdır.

Bugünkü bilgilerimize göre tedaviden yararlanmayı yordayan önemli kanıtlar yoktur. Depresyon alt tipinin 'endojen', 'melankolik' ya da 'atipik' olması ilaçtan yararlanmada belirleyici değildir. Kısa süreli uyku yoksunluğundan yararlanan, tedavi öncesi hipotansiyonu olan hastaların antidepresan ilaçlardan sonra daha iyi düzeldiklerine ilişkin kanıtlar vardır. İlaç seçiminde cinsiyet ve ırk farkının



belirleyiciliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Kişinin daha önce kullanıp yararlanmış olduğu ya da aile öyküsünde yanıt alınmış olan ilaçtan yararlanma olasılığı yüksektir (4).

### **1.1.5. Yan Etkiler**

Antidepresanların önceden yordandabilen yan etkileri yanında beklenmeyen yan etkileri ortaya çıkabilir. Beklenebilecek yan etkiler genellikle reseptör bağlanmaları ile ilişkilidir. TSA' ların reseptör ilişkisinden bağımsız olarak miyokard membranını stabilize edici etkisi vardır. Toksik dozlar ile membran stabilitesi ve kardiyak iletim bozulur, kalpte ritm bozuklukları, asistol ortaya çıkabilir.

#### **I. Reseptör bağlanmaları özellikleri ile beklenen yan etkiler:**

Muskarinik asetilkolin reseptörünün tutulumu tükrük salgısında ve barsak hareketlerinde azalma, idrar retansiyonu, akomodasyon felci, bulanık görme, pupil genişlemesi, taşikardi, bellek bozulmasına neden olur. TSA' ların muskarinik reseptörlere bağlanması yüksektir.

Histamin 1 reseptörünün blokajı sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve kilo artışına, midede asit üretiminde azalmaya, yaşlılarda motor koordinasyon ve bilişsel işlev bozulmasına yol açar. TSA' lar ve mirtazapinin histamin reseptörlerine bağlanması yüksektir.

Norepinefrin, sinaptik aralıktan geri-alımın engellenmesi ya da MAO'ın yıkımının azalması sonucu artar ve anksiyete, tremor, terleme, taşikardi ortaya çıkar. Noradrenerjik alfa-1 reseptörlerinin blokajı postural hipotansiyon, ejakülasyon gecikmesine neden olur. En fazla alfa-1 reseptör blokajı yapan antidepresanlar amitriptilin, klomipramin, trazodondur.

Serotoninin geri-alımının engellenmesi sonucu sinaptik aralıkta artışı, sedasyon, uykusuzluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, huzursuzluk, akatizi ve anksiyete, anorgazmi ya da spontan orgazm, ejakülasyon güçlüğü ve esnemeye neden olur. paroksetin, klomipramin ve sertralinin geri-alımı engelleyici etkileri yüksektir. 5-HT2 reseptörlerinin blokajı ise hipotansiyon, ejakülasyon sorunu ve karbonhidrata yönelme sonucu kilo alımına yol açar. Nefazodon ve trazodon 5-HT2 reseptörlerini daha yüksek oranda bloke eder.

Dopaminin sinaptik aralıktan geri-alımının engellenmesi antiparkinsoniyen etkiye, psikomotor aktivite artışına ve psikozun alevlenmesine neden olabilir. En fazla dopamin gerialımını engelleyen antidepresan sertralin, dopamin reseptörlerini bloke eden antidepresan amoksapindir (1).

**Kilo alma:** TSA'lar metabolizma hızını düşürerek ve antihistaminerjik etkileri ile kilo artışına neden olur. SSRI'ler ilk 6 haftada kilo kaybına neden olur. Altı ay içinde kaybedilen kilo tekrar alınır, uzun süre kullanımda ise kilo artışı olur. SSRI' lar metabolik hızı artırarak, iştahı azaltarak ve bazal beden ısısını artırarak kilo kaybettirir Mirtazapin ve mianserin ile yüksek, moklobemid ile ılımlı kilo artışı beklenir. Reboksetin ve nefazodon ile kilo artışı bildirilmemiştir.

**Cinsel yan etkiler:** SSRI' ler % 58-73 arasında libido kaybı, empotans ya da orgazm sorunu gibi cinsel işlev bozukluğuna yol açar (paroksetin > sertralin> fluoksetin > sitalopram> fluvoksamin). Mirtazapin (% 24), venlafaksin (% 7), reboksetin (% 4), moklobemid (% 4) ve bupropion güvenilir görünmektedir. TSA'lar içinde en yüksek oranda (% 90) cinsel işlev sorunu yapan ilaç klomipramindir. Ereksiyon ya da uyarılamama sorunu olan kişilerde ilaç dozunun azaltılması, daha az yan etkili ilaca değiştirme, ilacı kesme, sildenafil ve dikkatli bir uygulama ile trazodon önerilebilir. Trazodon ile 1/1000- 1/10.000 arasında priapizme (uzun süreli, ağrılı ereksiyon) neden olabilir. Vakaların çoğunda tedavinin ilk 4 haftası içinde ve 150 mg/gün (50-400) kullanımı ile ortaya çıkar. Ereksiyonun dört saatten fazla sürmesi acil tedaviyi gerektirir. Loratadin 15 mg/gün, buspiron 20-60 mg/g, mianserin 7.5-15 mg gün ile SSRI'lere bağlı olarak ortaya çıkan anorgazmide düzelme olduğu bildirilmiştir.

## **II. Beklenmeyen yan etkiler**

**Allerjik tepkiler:** Deri döküntüleri, ışığa duyarlılık, pigmentasyon, agranülositoz, kanama, vaskülit gibi durumlarda ilaç kesilmelidir.

**Karaciğer işlevlerinde bozulma:** İlaç dozundan bağımsız olarak ortaya çıkar, alkol ya da antikövsan kullanımı tetikleyebilir. Enzim yükselmesi ılımlı olup ilacın kesilmesinden kısa süre sonra normale döner. Antidepresan ilaç kullanımlarında ne

sıklıkla karaciğer enzimlerinin ölçülmesi gerektiği konusunda yeterli bilgi yoktur. Nefazodon yüksek risk taşıdığı için piyasadan çekilmiştir.

**Epileptik nöbet:** Antidepresanlar önceden varolan nöbetleri uyarabilir. Kafa travması, alkol-sedatif ilaçların bırakılması, kokain ve uyarıcı ilaçların kullanılıyor olması nöbet riskini artırır. Nöbetler, tedavinin başlangıcında ya da ani doz artırma ile ortaya çıkar. Bupropion ve maprotilin epilepsi nöbetine neden olma riski yüksek, SSRI'ler riski düşük ilaçlardır.

**Mani tetiklenmesi:** Antidepresanlar maniyi ya da hızlı döngülülüğü tetikleyebilir. TSA'lar yüksek riskli, bupropion, sitalopram, paroksetin ve venlafaksin düşük riskli görünmekle birlikte bu konuda yeterli veri yoktur.

**Diğer:** Uygunsuz anti-diüretik hormon salınımı, saç dökülmesi, akatizi, EPS.

Kardiyovasküler hastalıklar: Aritmilerde birinci seçenek SSRI'ler, ikinci seçenek TSA'lardır. Anjinada trazodon ve trisiklikler kan basıncının düşmesi sonucu ağrıyı artırabilirler. Hipertansif hastalarda venlafaksin dikkatli kullanılmalıdır. Klasik MAOI'leri kontrendikedir. Miyokard enfarktüsünde SSRI ilk tercih ilaçlardır. Fluvoksamin ilaç etkileşimleri nedeniyle öncelikle düşünülmemelidir. İlk miyokard enfarktüsünden sonra altı ay içinde tekrarlama riski yüksektir. Depresyonu olan hastalarda ölüm riskinin 5 kat fazla olduğu, depresyonda görülen trombosit agregasyonundaki artışın SSRI'ler ile düzeldiği saptanmıştır. Bu nedenlerle miyokard enfarktüsü geçiren hastaların depresyonlarının tedavi edilmesi özel bir önem taşır. Venlafaksin 200-300 mg ve üstü dozlarında NE'erjik etkisi nedeniyle diyastolik kan basıncını artırır ve kolesterolü yükseltir. Trazodon ile QT uzaması, reboksetinin ve moklobemidin yüksek dozları ile hipotansiyon bildirilmiştir.

**Diyabet:** Diyabetik hastaların % 27'sinde depresyon görülür. TSA'lar serum glukoz düzeylerini ve karbonhidrat isteğini artırarak ve metabolizma hızını düşürerek diyabetik hastaları olumsuz etkiler. SSRI'ler serum glukozunu % 30 oranında düşürebilir, iştahsızlık yapar ve diyabetik hastaların açlık ve yeme davranışının denetlenmesine katkıda bulunur (3, 4).

## **1. 2. METABOLİK SENDROM**

### **1.2.1. Tanım**

Metabolik Sendrom dünyada giderek daha fazla sayı da insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Ciddi psikiyatrik hastalıkları olanlarda genel popülasyona oranla daha sık görüldüğü ifade edilen MS (5) genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalıklar grubudur (6). İnsülin rezistans sendromu olarak da bilinen bu tablonun başlıca elemanları insülin direnci, hiperinsülinemi, yüksek trigliserit, düşük HDL, yüksek kolesterol düzeyleri, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon ve abdominal obezitedir (7).

Pandemiye doğru ilerleyen bu büyümede, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığında değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, metabolik sendrom bileşenleri içinde insülin direncinin diğerleri üzerine etkisini ve patofizyolojideki kritik rolünü açığa çıkarmaktadır. İnsülin direncinin, obezite, hipertansiyon ve hiperlipitemi ile olan karışık ilişkileri hala tam aydınlatılamasa da, mevcut bilgiler ışığında, metabolik sendromun insülin direncinin boynuzları üzerinde taşıdığı söylemek yanlış olmayacaktır. Gerek kardiyovasküler hastalıkların gelişimi gerekse tip 2 diyabet gelişimi açısından dismetabolik risk faktörlerinin bir arada bulunması ilk kez İsveç’li bir hekim olan Kylin tarafından tanımlanmıştır (8). Tüm dünyada epidemik boyutlara ulaşan obezitenin getirdiği kardiyovasküler risk artışı beraberinde konuyu tekrar yoğun şekilde tartışmaya açmıştır. İlk önceleri Sendrom X (9) olarak anılan metabolik disregulasyon tablosu zaman içerisinde insülin rezistans sendromu (10), ölümcül dörtlü (11) ve metabolik sendrom (12) gibi farklı isimlerle tanımlanmıştır.

### **1.2.2. Tanı Kriterleri**

Metabolik disregulasyon kavramının ortaya atılmasından 75 yıl gibi uzun bir süre sonra ilk kez 1998 yılında World Health Organization (WHO) tarafından uluslararası tanımlayıcı kriterler (12) önerilmiştir. Bunu takiben European Group for the Study of

Insulin Rezistance (EGIR) (13), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP-III) (14), ve son olarak da International Diabetes Federation (IDF) (15) metabolik sendromu tanımlayıcı bir takım kriterler önermişlerdir. IDF kriterleri WHO' nun kılavuzunu kaleme alan Alberti ve Zimmet tarafından önerilmiş olup WHO kriterlerinin modifikasyonu olarak kabul edilebilir. Bu modifikasyonu takiben American Heart Association ve National Heart, Lung, Blood Institute (AHA/NHLBI) ortak bir kararla metabolik sendrom tanı kriterlerini gözden geçirmiştir. Klinik uygulamadaki pratikliği nedeniyle ATP-III kılavuzundaki metabolik sendrom tanı kriterlerinin minor değişiklikler dışında korunmasını önermiştir. American Diabetes Association (ADA)' nın 2003 'de bozulmuş kan şekeri değerini 100 mg/dl'ye indirmesinden dolayı glukozla ilgili eşik değer yeni önerilerde 100 mg/dl 'ye inmiştir.

Bu tanımlama kriterleri temelde benzer olup, glikoz intoleransı, obezite, hipertansiyon ve dislipitemiyi (düşük HDL, yüksek trigliserit) içermektedir. Bununla beraber kılavuzların tanı kriterleri arasında bazı önemli farklılıklar da dikkat çekmektedir. NCEP; ATP-III tanı kriterleri bir kenarda tutulacak olursa glukoz intoleransı ve/veya insülin rezistansı (WHO, EGIR, AACE kriterleri için) ya da obezite (IDF) kriteri metabolik sendrom tanısı için esas komponenti teşkil etmektedir. NCEP; ATP-III kılavuzunda ise esas bir komponent aranmamakta ve 5 kriterden herhangi üçünün olması tanı için yeterli kabul edilmektedir. Bundan başka hipertansiyon eşiği güncellenen tedavi kılavuzlarında 140/90 mm Hg değerinden 130/85 mm Hg değerine düşürülmüştür. İlave olarak hipertansiyon tedavisi almak ya da hiperlipitemi için tedavi almak bu kriterin pozitif olarak kabul edilmesi anlamına gelmektedir. WHO tarafından önerilerden kriterlerden bir tanesi olan mikroalbuminüri daha sonraki kılavuzların önerilerinde kabul görmemiştir. Farklı olarak EGIR ve AACE diyabet tanısı alan hastaları metabolik sendrom kapsamında değerlendirmemektedir. Son güncellenen iki kılavuz olan IDF ve ATP-III kriterlerinde ise bozulmuş açlık kan şekeri,bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabet tanısı metabolik sendrom kriterlerinden bir tanesi olarak önerilmiştir. Metabolik sendrom kriterleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

**Tablo 2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

	WHO (1998)	EGIR(1999)	AACE(2003)	IDF(2005)	ATP-III(2005)
Zorunlu kriter	IGT, IFG, Tip 2 DM ya da azalmış insülin duyarlılığı	Hiperinsülineminin persentilin üzerinde olması	75 IGT ya da IFG (Diyabet yok)	Artmış bel çevresi (toplumlara özgü)	Yok
Diğer kriterler	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 2 kriter	herhangi 3 kriter
Vücut ağırlığı	Bel –kalça oranı Erkeklerde >0.90, Kadında >0.85 BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	Bel çevresi Erkeklerde ≥ 94 cm, Kadında ≥ 80 cm	BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>		Bel çevresi Erkeklerde ≥ 102 cm, Kadında ≥ 88 cm
Lipit	TG ≥ 150mg/dl ve/veya HDL < 35 (erkek) HDL < 39 (kadın)	TG ≥ 150mg/dl ve/veya HDL < 39 (kadın veya erkek)	TG ≥ 150mg/dl ve HDL < 40 (erkek) HDL < 50 (kadın)	1-TG ≥ 150mg/dl veya Rx 2-HDL < 40 (erkek) HDL < 50 (kadın) veya Rx	1-TG ≥ 150mg/dl veya Rx 2-HDL < 40 (erkek) HDL < 50 (kadın) veya Rx
Tansiyon	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg ya da Rx	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg ya da Rx	≥ 130/85 mmHg ya da Rx
Glikoz	Major kriter bakınız	IGT, IFG (diyabet yok)	Major kriter bakınız	≥ 100mg /dl (diyabet dahil)	≥ 100mg /dl (diyabet dahil)
Diğer	Mikroalbuminüri	Yok	Yok	Yok	Yok

(Rx: Tedavi altında olma)

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

IFG: Bozulmuş açlık glikozu

AACE kriterlerine göre sedanter yaşam süren ve 40 yaş üstünde herkesin MS Tanı kriterlerine uyduğunu kabul edersek toplumlarda MS prevalansının çok abartılı düzeylere ulaşacağı tartışmasızdır (16).

Bütün bu tanı kriterlerinin avantaj ve dezavantajları göz önüne alındığında en eskisi olmasına karşın WHO kriterleri günümüzde en güvenilir olanıdır. Ancak pratik kullanımı açısından ATP-III kriterleri daha avantajlıdır.

### 1.2.3. Metabolik Sendromun Komponentleri

**a. Abdominal Obezite:** Obezite hem iç organlarda hem de subkutan dokuda yağların artmasına bağlıdır. Özellikle kilo alımının tehlikeli olanı iç organlarda olan veya diğer bir ismiyle abdominal obezitedir (17, 18).

Santral (android) tipte şişmanlarda ateroskleroz daha fazla görülür. Her santral kilo alma eğilimi olan bireyler metabolik sendromlu olabilirler (19).

İç organlardaki yağ miktarı bilgisayarlı tomografi tarama yöntemi ve manyetik rezonans (MRIs-magnetic resonance images) yöntemiyle ölçülebilmesine karşılık, abdominal obezite klinik olarak ölçüm şeridi veya basit gözlem yoluyla ölçülüp değerlendirilmektedir. Abdominal obezite kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve erkeklerde ise 102 cm olması halinde düşünülmektedir (20).

**b. Dislipitemi:** İnsülin direncinden dolayı oluşan dislipitemi plazma trigliserit (TG>150 mg/dl) düzeylerinin yükselmesi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol) düzeylerinin düşmesi (erkeklerde <40mg/dl, kadınlarda < 50mg/dl) ile karakterizedir (21).

Mevcut NCEP/ATP III kılavuzları, trigliseritleri  $\geq 200$  mg/dL olan hastalarda “non-HDL kolesterol” (total kolesterol eksi HDL) kullanımını önermektedir. Hedef  $\leq 130$  mg/dL’dir. Dislipiteminin sonucu oldukça aterojeniktir (22, 23).

Bu durum yol açtığı sorunlar nedeniyle önemlidir. Yüksek trigliserit düzeyi koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve diğer ciddi komplikasyonların riskinin artmasına yol açar (24).

**c. Hipertansiyon:** Hipertansiyon, metabolik sendromlu hastaların 1/3’ünde görülür. NCEP ATPIII e göre sistolik tansiyon arteriyal 130 mm Hg veya üzerinde olması ve diastolik tansiyonun 85 mm HG üzerinde olması metabolik sendrom açısından risk olarak kabul edilir. HT’ lu hastaların % 50 kadarında insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunduğu saptanmıştır (25).

**d. Glikoz hemostaz bozuklukları:** (İnsülin direnci, glikoz intoleransı, veya DM) İnsülin direnci metabolik sendromun temelindeki esas patolojik olaydır. MS’ da özellikle diyabet mevcutsa koroner arter hastalığına eşit risk değeri taşıdığı kabul edilmektedir (26).

#### 1.2.4. Metabolik Sendromun Görülme Sıklığı

Metabolik sendrom ve komplikasyonları son on beş yıl içerisinde hızla artmıştır. Yetişkinlerde Tip II Diyabet ve prematür KKH riski fazlalaşmış, aynı durum adölesanlar için de ileri derecede önemli bir sorun haline gelmiştir. Amerika’da her dört yetişkinden birine metabolik sendrom tanısı konmaktadır. Kilo fazlalığı olan adölesan Amerikalıların % 30’nun metabolik sendromlu olduğu belirtilmektedir (27). NCEP

verileri kullanılarak konulan teşhislere göre; 20 yaşındaki populasyonun % 20'si ve 40 yaş ve üzerindeki populasyonun ise % 40'ından fazlası metabolik sendrom kriterlerini taşımaktadır (28). Balkau ve arkadaşlarının (29) yaptıkları çalışmada, Fransa'da yaşa bağlı olarak metabolik sendrom görülme durumu, Amerikan toplumuna göre 2.5 kat daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu nedenle sadece Amerika değil, Avrupa ve tüm dünyada da obeziteyle birlikte metabolik sendrom görülme sıklığının artışı dikkat çekmektedir. Meigs ve arkadaşları, (30) ise Framingham Offspring Study (FOS) (1991-1995) ve San Antonio Heart Study (SAHS) (1992-1996) verilerini kullanarak metabolik sendrom görülme sıklığını araştırdıkları çalışmalarında; orta yaşta Amerikalıların yaklaşık % 20-30'nun metabolik sendromlu olduğunu belirlemiştir. Metabolik sendromu olan bireylerin daha fazla insülin direncine sahip olduklarına ve KKH riskini metabolik sendromu olmayan bireylere göre daha fazla taşıdıklarına işaret edilmiştir (30). Metabolik sendromlu bireylerin KKH riskini, metabolik sendromlu olmayan bireylere göre üç kat daha fazla taşıdığı göz önüne alınırsa; ATP III rehberindeki kolay ölçülebilir parametreler yardımıyla tanı konularak tedavi seçenekleri geliştirilerek Tip II Diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık oluşma riski azaltılabilmektedir (31).

Günümüzde metabolik sendrom, dünyada ve ülkemizde giderek artan önemli bir sorundur (32). Türkiye'de her 8 yetişkinden 3'ünde metabolik sendrom bulunduğu ve kalp hastalarının % 53'ünde metabolik sendrom oluşacağı tahmin edilmektedir (33). Onat ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları TEKHARF çalışmasına göre metabolik sendrom son on yıl içerisinde % 38 oranında artmıştır. Bu çalışmaya göre ülkemizdeki yetişkin erkeklerin % 31'inde (3.4 milyon), kadınların % 43'ünde (5.7milyon) olmak üzere tüm yetişkinlerin % 37'sinde (9.1 milyon) metabolik sendrom olduğu tahmin edilmektedir (34). Metabolik sendrom kriterlerine göre dağılım incelendiğinde; hipertansiyon ve düşük HDL-K düzeyi görülme oranı % 90, diyabet ve glikoz intoleransı % 20, abdominal obezite erkeklerde % 36, kadınlarda % 90, hipertrigliseridemi erkeklerde % 81, kadınlarda % 56 olarak bulunmuştur. Metabolik sendromun yaştan bağımsız biçimde eklediği koroner risk yaklaşık % 70 olarak belirtilmiştir. Metabolik sendromda KKH sıklığı ise, erkeklerde % 15.5, kadınlarda % 11.3 olarak bulunmuştur



(35). 2005 yılı itibariyle sonuçlanan ve 47 ilde toplam 4264 kişiyle yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) verilerine göre ise; Türkiye’de metabolik sendrom görülme sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Kırsal ve kentsel bölgeler arasında görülme sıklığı bakımından fark bulunamamış; kadınların % 41’inde, erkeklerin ise % 29’unda metabolik sendromun görüldüğü belirtilmiştir (36).

Amerika Birleşik Devletlerinde National Center for Health Statistics (NCHS) verilerine dayanılarak yapılan çalışmada metabolik sendromun görülme durumunun yaşla birlikte arttığı, 20 yaşından büyük yetişkinlerde genel olarak % 24 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Elli yaş üzerindeki yetişkinlerde metabolik sendrom görülme oranının % 32-43 arasında değiştiği gösterilmiştir (37).

### **1.2.5. Metabolik Sendromun Etyopatogenezi**

MS prevalansı yaşla artar. 20’li yaşlardaki kişilerin % 20’sinde görülürken, 60’lı yaşlardaki kişilerin % 40’ında görülmektedir. MS siyah ırkta ve Meksika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmektedir. Gestasyonel diyabet veya Tip II diyabet açısından aile hikâyesinin bulunması, MS gelişme riskini artırır. Beden kitle indeksi (BKI) % 25’ten fazla olduğunda MS riski artar. Abdominal obezitenin de MS gelişme riskini artırıcı etkisi vardır. Ayrıca fiziksel aktivite azlığı, sigara kullanımı, diyetle artmış yağ içeriği, değişmiş hipofizoadrenal işlev, stresle başa çıkma zorlukları, hiperfaji, seks hormonu ve kanın pıhtılaşma anormallikleri de MS’la ilişkili faktörlerdendir. Kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu, hipertansiyon MS gelişme riskini artırır. Metabolik sendromun etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte; obezite ve adipoz doku bozuklukları, insülin direnci ve hepatik, vasküler ve immünolojik etkenlerden kaynaklanan ve sendromun oluşmasını tetikleyen bağımsız etmenlerin sendromun gelişmesinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir (32, 38, 39). Bazı hipotezlere göre insülin direnci birincil nedenken, bir başka hipoteze göre de asıl etken hormonal değişikliklerin neden olduğu abdominal obezitedir. Kronik strese bağlı olarak yükselen plazma kortizol düzeyleri; abdominal obezite, insülin direnci ve dislipitemi gelişimine neden olmaktadır (32). Diğer taraftan genetik nedenler de sendromu tetikleyici olarak göz önüne alınmaktadır (38, 39).

### 1.2.6. Metabolik Sendromda Korunma ve Tedavi

Metabolik sendrom tedavisinde tip II diyabet, miyokard enfarktüsü, , ve serebrovasküler hastalık gelişme riskini önlemek amaçlanır. Metabolik sendromun her bir bağımsız faktörü kardiyovasküler hastalık riskini artıracığından çok yönlü bir yaklaşım gerekir. Bunları yaşam tarzı değişiklikleri ve hastalıkların özgül tedavileri olarak iki ana başlık altında toplamak mümkündür.

**I- Yaşam Tarzı Değişiklikleri:** Metabolik sendromlu kişilerde ortaya çıkabilecek ciddi hastalıkların gelişimini önlemek ve yine metabolik sendromun önlenmesi için kişisel bakım ve korunma çok önemlidir.

**Diyet:** Günlük total kalorinin % 60'dan azını karbonhidratlar oluşturmalıdır. Yüksek karbonhidrat içeren diyet engellenmelidir Beslenme rejiminde doymuş yağ asitleri total kalorinin % 7' sinden azını içermeli, günlük kolesterol tüketimi 200 mg düzeyini aşmamalıdır. Liften zengin gıdalar (günde 25 g veya daha fazla) tercih edilmelidir (40). Lifli besinlerden olan; tahıl, fasulye, meyve, sebzelerle beslenen kişilerde insülin seviyesi düşürülebilir. Bol, bol sebze meyve yenmeli, kırmızı et yerine balık veya beyaz et tercih edilmeli, çok pişirilmiş yiyecekler yenmemelidir.

**Egzersiz:** Haftanın birkaç günü en az 30 dk boyunca aktif hareket yapmalı veya yürüyüş yapılmalıdır. Aerobik egzersizler ile beden kitle indeksi % 4, bel çevresi % 14, total kolesterol % 14, LDL % 11 azalır ve HDL düzeyleri % 12 artmaktadır (40).

Düzenli kontrollerle kan basıncı ve kolesterol düzeylerine bakılmalıdır. Kilo verilmelidir, vücut ağırlığının % 5-10'unu vermek, insülin direncini, trigliserit, kan şekeri ve tansiyon düzeylerini düşürür. Sigara içmek insülin direncini artırır bu nedenle sigara bırakılmalıdır.

### II- Farmakolojik Tedavi:

Lipit bozukluklarının tedavisi

Glisemi ve DM tedavisi

Hipertansiyon kontrolü ve tedavisi

Obezite tedavisi

Hiperkoagulabilite tedavisi (41) şeklinde özetlenebilir.

### **1.3. METABOLİK SENDROM VE PSİKİYATRİK HASTALIK İLİŞKİSİ**

Metabolik sendrom ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki ile ilgili giderek artan sayıda kanıtlar ortaya konmaktadır. Daha çok psikiyatrik bozukluk varlığının metabolik sendrom riskini arttırdığı üzerinde durulmuştur. Metabolik sendrom yaygınlığı şizofreni hastalarında % 19-48 (42), bipolar bozukluk hastalarında % 30 (43), majör depresif bozukluk hastalarında % 12 (44) olarak bildirilmiştir. Yedi yıllık bir izlem çalışmasında yüksek depresyon, anksiyete ve öfke skorlarına sahip kadınlarda metabolik sendrom riskinin arttığı gözlenmiştir (45). Diğer taraftan, 6 yıllık bir başka izlem çalışmasında depresif bozukluk öyküsü olan hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığının % 36 gibi yüksek bir sıklıkta olduğu saptanmıştır (46). Buna karşılık, genç erişkinlerde, santral adipozite ve metabolik sendrom ile depresyon ve anksiyete bozuklukları arasında açık bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (47). Metabolik sendromun özellikle yaşlı hastalarda, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği ve işlevsel bağımlılığı arttırdığı, bilişsel bozulma ve depresyon riskini arttırdığı bildirilmiştir (48). Araştırmacılar psikolojik faktörlerin, kronik stresin, koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet, visseral yağlanma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (49). Öfke/hostilite ve klinik anksiyetenin bazı formları kardiyak morbidite ve mortaliteyi artırır (50). Aynı zamanda depresif bozukluk ve depresif semptomların koroner hastalık ve kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Benzer bulgular diyabet hastaları için de geçerlidir (51).

### **1.4. ANTİDEPRESANLARIN METABOLİK YAN ETKİLERİ**

#### **1.4.1. KİLO ALIMİ**

Psikiyatrik bozuklukların tedavisi sırasında artan vücut ağırlığının genel mekanizmaları, hastalığa bağlı, iyileşmeye bağlı ve ilaca bağlı faktörler şeklinde sıralanabilir. Psikotrop ilaçlara bağlı kilo alımı, psikiyatrik tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedenlerinden birisidir. Birçok ilaç (antidepresanlar, antipsikotikler ve duygudurum düzenleyiciler) kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte az sayıda psikotrop ilaç (Fluoksetin, izokarboksazid, ve topiromat bupropion, psikostimülanlar) kilo kaybına sebep olabilir (52). Ayrıca psikiyatrik hastalarda genel

popülasyona oranla obezite sık görülmektedir (53). Kilo alımının diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi ciddi sağlık problemlerinin gelişmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (54, 55). Antidepresanlar iştahı artırıp karbonhidrat alımını artırır (56). Antidepresanların kilo alımına olan eğilimi artırması iştahı artırmasından ve depresyonun belirtilerini azaltıcı özelliklerinden sonra yemekten zevk almayı artırmalarına bağlı olabilir (57). Trisiklik antidepresanlar depresyonu olmayan sağlıklı bireylerde kısa dönem kullanıldığında iştahı artırmaktadır (58). İlaça bağlı kilo alımında psikiyatrik hastalıkların da benzer şekilde etkilediği iştah ve gıda alımını düzenleyen santral sinir sistemi feedback sistemleri söz konusudur. Bazal metabolik hızda ufak bir değişiklik vücut ağırlığında anlamlı bir etkiye neden olur. TSA alan 10 hastada bazal enerji döngüsünde % 5-24 lük bir azalma saptanmış ve 2-4 hafta içinde hastalar 3.5 kilo almıştır (59).

**Tablo 3.** Psikotropik İlaçların Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etkileri.

Kilo üzerine olan etki	Antidepresanlar
Anlamlı kilo alımı	Amitriptilin, doksepin, imipramin, klomipramin, maprotilin, nortriptilin, trimipramin
Orta düzeyde kilo alımı	Paroksetin, mirtazapin, desipramin, izokarboksazid
Minimal düzeyde kilo alımı	Fenelzin
Kilo değişimi yok	Fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, sitalopram, nefazodon, bupropion, venlafaksin, tianeptin, tranilsipromin, moklobemid
Kilo kaybı	SSRI (sadece başlangıçta)
Veri yok	Reboksetin

### **1.4.1.1. İlaç kaynaklı kilo alımı mekanizmaları**

#### **1.4.1.1.1 Monoaminerjik transmitterler**

İlacı bağı kilo almada iştah kontrolünü de sağlayan santral spesifik monoaminerjik nörotransmitter sistemi sorumludur. TSA' lara bağlı kilo alımı dopamin, norepinefrin, serotonin ve histamin reseptörlerinin fonksiyonel antagonizması vasıtasıyla olur. Genel olarak,  $\beta$ -adrenerjik, histaminerjik, dopaminerjik ve serotoninergic sinyal iletimi tokluk verirken alfa adrenerjik nörotransmisyon iştahı artırır (60). Kolinergic reseptörler spesifik olarak iştah kontrolünde bulunmuyor gibi durmaktadır (61). Bu konsept antihistaminerjik etkileri olan TSA' ların örneğin doxepin ya da amitriptilinin ciddi kilo alımına neden olduğunu açıklar (62).

Son zamanlarda serotoninergic sistemin bazı reseptör alttıplerinin tokluğu sağlıyor ve kilo kaybını indüklüyor gibi görünmekte olduğu dikkat çekmeye başlamıştır. Multipl 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörlerinin relatif agonizmasının hipofajik etkisi net değildir ve anksiyojen ve bulantı gibi tipik yan etkileri ayırt etmek oldukça güçtür. 2 hafta boyunca mixt 5-HT2C/5-HT1B agonisti olan m-klorofenilpiperazin (mCPP) obez bireylerde kullanıldığında 0.75 kg kaybettikleri görülmüştür (63). SSRI tedavisinin ilk haftalarındaki kilo kaybı bu serotoninergic etki ışığında açıklanabilir ancak uzun vadede kilo alımı bu konsept ile açıklanamamaktadır. 5-HT2C reseptör bloğu ise kilo alımı etkisi ile uyum göstermemektedir (64).

Ek olarak, bu model bir reseptör sisteminin iştah kontrolü üzerindeki zıt mekanizmaları açıklamamaktadır. Hayvan modellerinde lateral hipotalamik bölgelere dopamin enjeksiyonu gıda alımında azalmaya yol açmıştır. D2 (Dopamin 2) reseptör antagonizmasının zıt etkisi vardır. Oysa mezolimbik bölgelerde dopamin uyarımı beslenmeyi artırır (65). Alfa adreno reseptörlerin iştah ve gıda alımı üzerine olan etkileri lokalizasyonlarına bağlıdır.

#### **1.4.1.1.2. Nöromodülatörler**

Son zamanlardaki çalışmalara göre iştah ve beslenme; nörotransmitter, nöromodülatör, sitokin ve hormonların ağı vasıtasıyla düzenlenir. Onların hipotalamusun çeşitli bölgelerindeki etkileşimi ve serebral kortekse olan bağlantıları

açlık ve tokluk hissini düzenler. TNF ve leptin gibi biyokimyasal değişiklikler ve olayın mekanizması son zamanlarda yapılan çalışmalarda açıklanmıştır. Leptin; yağ hücreleri, plasenta, gastrointestinal traktus ve muhtemelen beyinde sentezlenen 167 amino-asitlik bir peptittir. Periferal sirkulasyondan beyine aktif transport ile taşınır (66). Vücut yağ kitlesinde azalma leptin düzeylerinde azalmaya sebep olur, bu da yiyecek alımını uyarır.

Psikotropik tedavi ile gelişen kilo alımı bu ilaçların leptin düzeylerinde artışa sebep olmaları ile ilişkilendirilebilir. Bazı ilaçlar kilo alımını, leptin düzeylerini etkilemeden ya da çok az miktarda salgılanmasını artırmak yoluyla sağlarlar. Vücut yağ kitlesinde azalma leptin düzeylerinde azalmaya sebep olur bu da gıda alımını artırır (67).

Depresif bozukluğu olan erkeklerde leptin dolaşımında normal ya da artmış, kadınlarda azalmış olarak bulunmuştur (68). Yeme bozukluklarında, özellikle anoreksiya nervosa da azalmış leptin konsantrasyonu (69) ve leptin ile BKI arasında anlamlı bir korelasyon vardır (70). Antidepresan tedavi sonrasında kilo alındığında leptin düzeyleri artar (71). Oysa yapılan bir çalışmada 6 haftalık trisiklik ilaç veya paroksetin tedavisi sonrasında beden kitlesinde artış gözlenmiştir. Ancak plazma leptin düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (72).

İnterleukin-1 ve tümör nekroz faktör (TNF- $\alpha$ ) kaşektin olarak bilinir ve hayvanlarda kilo kaybına sebep olur (73). Psikotropik tedavi sırasında TNF- $\alpha$  sistemi tedavinin ilk birkaç haftasında artmaya başladığı için aktivasyonu kilo alımının bir göstergesi olabilir. Son dönemdeki çalışmalar TNF- $\alpha$  sisteminin obezite ile ilgili olduğunu göstermiştir. TNF- $\alpha$  yağ hücrelerince sentezlenir ve obez kişilerde TNF- $\alpha$  ve çözünebilir TNF reseptör düzeyleri (sTNF-R p75) kısmen artmıştır. Ayrıca TNF, insülin direncine sebep olarak glukoz metabolizmasında bozukluğa yol açabilir (74). Tüm bu bulgulara rağmen obezitede TNF- $\alpha$  sitokin sisteminin rolü halen bulunamamıştır. Kilo alımına sebep olan psikotropik ilaçlarda TNF- $\alpha$  sistem aktivasyonu özellikle dikkat çekicidir. Kilo alımına etkisi olmayan ya da kilo kaybettiren ilaçların (haloperidol, venlafaksin) TNF sistemini etkilemediği görülmüştür (75, 76).

### **1.4.1.2. Spesifik ilaçların vücut ağırlığı üzerine olan etkisi**

#### **1.4.1.2.1. Trisiklik antidepresanlar (TSA)**

Trisiklik ilaçlar kilo alımına sebep olurlar. Presinaptik terminaldeki dopamin, noradrenalin ve serotoninin inhibisyonu, muskarinik, kolinerjik, alfa 1 adrenerjik ve histaminerjik etkileşimler trisikliklerin yan etkisini oluştururlar. Antikolinerjik aktivitenin kilo alımına sebep olan bir mekanizma olduğu düşünülmüştür, çünkü bu aktivite ağız kuruluğu yaparak yüksek kalorili içeceklerin tüketimine olan meyli artırır. Kilo alımı olasılığı ve kilo alımı miktarı TSA'ların her biri için değişmektedir (60). Trisiklik antidepresanlar kilo alımına MAOI'den daha fazla sebep olurlar. Yeni jenerasyon antidepresanların ise bu etkisi değişkendir (60). MAOI'lar, trisikliklerden daha az oranda kilo alımına sebep olurlar (77,78). OKB hastalarında kullanılan klomipramin, fluoksetin, sertralin, sitalopram, fluvoksamin ve paroksetin karşılaştırıldığında en fazla kilo alımı klomipramin kullanıldığında görülmüş en az kilo alımı ise fluoksetin ve sertralin ile tedavi sırasında gözlenmiştir (79).

#### **1.4.1.2.2. Selektif serotonin reuptake inhibitorleri (SSRI)**

TSA'ların tersine SSRI lar kilo almından daha çok kilo kaybına sebep olurlar. Fluoksetinin, psikiyatrik hastalığı olmayan ve aşırı obezite nedeniyle tedavi olan hastalarda vücut ağırlığı üzerine olan etkisi ile ilgili yapılmış birkaç çalışma vardır (80,81).

Nikotin bağımlısı olup da sigarayı bırakan ve depresyonu olmayan kişilerde fluoksetinin vücut ağırlığı üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Sigara bırakma sonrası rebound kilo alımının daha düşük oranda olduğu bulunmuştur (82,83). Gebelik ve laktasyon boyunca fluoksetin alan annelerin ilk 6 ayda çocuklarında doğum ağırlığının düşüş gösterdiği bulunmuştur (84).

Depresif olmayan obez hastalarda kilo kaybettirmek için kullanılan SSRI ların içinde fluoksetin hariç fluvoksamin, sitalopram ya da sertralinin kısa ya da uzun dönemli etkisi olmadığı saptanmıştır (85,86). Aynı zamanda, aşırı yemek isteğinden şikayetçi olan bulimia nervosa ya da obez olan kişilerde hem fluvoksamin hem de fluoksetin ile vücut ağırlığında herhangi bir azalma sağlanmadığı görülmüştür (87).

#### 1.4.1.3. Depresyonda SSRI tedavisinin kilo ile ilişkisi

Serotonin, duygudurum, uyku, iştah ve cinsel yaşam fizyolojisinde önemli rol oynayan nörotransmitterdir. SSRI'lar presinaptik sinir uçlarında seroninin geri alımını seçici olarak engellerler. Bu nedenle SSRI'ların kullanımı sırasında bu sistemlere ilişkin yan etkileri olabileceğini unutmamak gerekir.

SSRI'lar genellikle tedavinin ilk günlerinde iştahda azalma ve bulantı oluşturabilirler. Serotonini artırdıkları için karbonhidrat alımını azaltmaları mümkündür. SSRI kullanımı sırasında minimal kilo kaybı ve iştahda azalma belirtileri gözlemlenir (88). Fluoksetin ve sertralin obezite tedavisinde kullanılmaktadır. Fluvoksamin ve paroksetin kullanan kişilerdeki kilo değişikliklerine yönelik çok az çalışma olmasına rağmen bazı anekdotal olaylar paroksetinin kilo alımına sebep olduğunu göstermektedir (89). Depresyonda SSRI ların kilo alımı üzerine olan etkileri henüz sistematik olarak açıklanmamıştır. Uzun dönem fluoksetin kullanımı sonrasında akut dönemde kilo verildiği uzun vadede ise kilo alımı olmadığı gözlemlenmiştir (90). Fluoksetin hariç SSRI ların kilo üzerine olan etkileri ile ilgili olan veriler çok azdır. Fluoksetin ve paroksetinin antidepresan etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada fluoksetin kullanan grupta (% 12) paroksetin kullanan gruba (% 3) oranla daha fazla kilo kaybı gözlenmiştir (91). Oysa son kontrolsüz çalışmalara göre kilo kaybının tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıktığı görülmektedir. Sonraki dönemde kilo artışı olabilir (92). Yaşlı hastalarda fluoksetin ve sertralinin antidepresan etkisini karşılaştıran bir çalışmada fluoksetinin sertralinden daha fazla kilo kaybına sebep olduğu gözlenmiştir (93).

Paroksetin kilo alımı ile en sık ilişkili SSRI dır. Paroksetin, sertralin ve fluoksetinin karşılaştırıldığı çalışmada paroksetin kullanan hastalarda tedavinin başlangıcına göre % 3.6 lık bir kilo artışı gözlenmiştir. Ancak sertralin (+1% ) -ya da fluoksetin (-0, 2% ) ile anlamlı bir kilo değişikliği gözlenmemiştir (94). Diğer bir çalışmada 6 haftalık paroksetin tedavisinden sonra anlamsız düzeyde kilo alındığı (1 kg) gözlenmiştir (95). Aynı zamanda fluoksetin (96), sitalopram ve sertralin ile yapılan çalışmalarda fluoksetin ile başlangıçta kilo kaybı ve ilerleyen dönemde de fluoksetin, sitalopram ve sertralin ile kilo alımını gösteren çalışmalar vardır (97,98).



Sitalopram beden kitlesinde anlamlı bir değişiklik yapmaz (99). Plasebo kontrollü kısa dönemli 1000 den fazla hasta içeren bir çalışmada plasebo grubunda ortalama 2 kilo alınırken sitalopram grubunda ortalama beş kilo kaybettikleri bulunmuştur. 6 aylık sitalopram tedavisinden sonra en fazla 1 kg, bir yılda ise en fazla 1.5 kg aldıkları tesbit edilmiştir (100).

Bir çalışmada sertralin ile 6 ay tedavi edilen hasta grubunun, kontrol grubundan daha fazla kilo kaybettikleri gözlenmiştir (101).

Essitalopramın kilo üzerine olan etkisi net değildir.Tıkınırcasına yeme bozukluğunda essitalopramın kiloyu ve tıkinma ataklarını azalttığı bulunmuştur (102). Major depresif bozukluğu olan yaşlı hastalarda ise uzun dönemde kilo artışı yapmıştır (103).

Venlafaksin kilo değişikliklerine yol açmaz gibi görünmektedir. Venlafaksin yapısal olarak sibutramine benzediği bilinmektedir. Sibutramin etkili bir şekilde vücut ağırlığını azaltır ve çeşitli ülkelerde obezite tedavisi için onay almıştır. Çok az çalışmada kilo kaybı bulunmuştur (104). 12 haftalık randomize, plasebo kontrollü ayaktan takipli 122 hastalık çalışmada 75 mg uzatılmış salınımlı venlafaksin formunun kilo değişikliğine sebep olmadığı bulunmuştur (105).

#### **1.4.2. İNSÜLİN DİRENCİ VE DM**

İlaçlara bağlı olarak tip 2 diyabet ve metabolik sendrom geliştiiği daha önceden bilinmektedir (106). Bu hem diyabet gelişmesi açısından hem de diyabetik hastalarda depresyonun sağaltımında ilaç seçiminde oldukça kritik bir durumdur. Depresyonu düzeltmesi yanı sıra diabetin kontrolünü sağlayacak ve seyrini de düzeltebilecek ideal bir antidepresan seçimi gerekmektedir.

Yeterli metabolik kontrolün sağlanamadığı diabetik hastalarda, psikiyatrik bozuklukların yaşam boyu yaygınlık oranlarının, anksiyete ve depresyon belirti düzeylerinin daha fazla olduğu bilinmektedir (107,108).

Diyabetik hastalarda ortaya çıkan depresyonun sağaltımında iştah artışı ve kilo almaya yol açmamaları gibi avantajları nedeniyle SSRI'ların kullanılması önerilmekle birlikte, konuyla ilgili az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Literatürde sertralinin

kan şekeri üzerine olan etkisi değişkendir. Tip II DM’u olan bir grup hastada sertralinle yapılan çalışmada, depresif belirtilerin şiddetinde ve HbA1c düzeylerinde azalma olduğu, tekrarlayan hipoglisemi ataklarının olduğu ilaç bırakıldıktan sonra hipoglisemik atakların düzeldiği görülmüştür (109). Sertralin ve paroksetin kullanan hastalarda insülin sinyalinin bozulduğunu ve bu gibi ajanların hücrel insülin rezistansını artırdığı, görülmüştür (110).

Major depresif bozukluk tanısı konmuş diabetes mellituslu (DM) hastalarda, fluoksetin alan hastalarda paroksetin alan hastalara göre istatistiksel yönden anlamlı olmamakla birlikte; HbA1c değerlerinde bir düşme olduğu ile ilgili bulgular mevcuttur (111). Fluoksetinin, obezitesi olan tip 2 DM’lu hastalarda antidepresan etkisinden bağımsız olarak anorektik etkisinden yararlanılması amacıyla sık olarak kullanıldığı, kilo kaybına yol açması yanı sıra glisemik kontrolü de olumlu yönde etkilediğine ilişkin veriler olduğu görülmektedir (112-116). Çalışmalarda, fluoksetinin kilo kaybına yol açıcı etkisinden bağımsız olarak insuline dirençli obez hastalarda, insulinin periferik ve hepatik etkisini düzelttiğine dikkat çekilmiştir (117,118). Depresyonu olan diyabet hastalarında essitalopram tedavisi sonrasında diyabet parametreleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür (119).

TSA eklenmesi ratlarda insülin direncine sebep olur (120). Ama bu TSA ile tedavi edilen insanlarda saptanmamıştır (121). TSA’lar karbonhidrat alımının artmasına bağlı hiperglisemiye neden olabilirler. SSRI’lar ise genellikle diyabetik hastalarca iyi tolere edilirler. Hipoglisemi ve iştahta azalma yapabilirler. Bu gerekçeler göz önünde bulundurulduğunda, araştırmacılar diyabetik hastalardaki depresyonun sağaltımında SSRI’ların TSA’lara tercih edilebileceğine dikkat çekmişlerdir (122). Antidepresanlar DM’lu hastalarda depresyon dışında, diabetik nöropatinin sağaltımında da kullanılmaktadır. Bu amaçla özellikle TSA’lar verilmekle birlikte (123-126), SSRI’ların da etkili olduğu yönünde bulgular vardır (127-129).

### 1.4.3. SERUM LİPİT DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

SSRI'lar, serum trigliserit ve kolesterol düzeylerini orta düzeyde fakat istatistiksel olarak anlamsız düzeylerde artırır. Venlafaksin ya da SSRI lar ile direk ilişkili hipertrigliseridemi vaka raporu vardır. Ayrıca fluoksetin ve venlafaksin uzun salınımlı formuyla direk ilişkili olarak serum trigliseridinde şiddetli bir artış görülen vaka çalışmaları yapılmıştır. Daha önceki çalışmalarda major depresif bozukluğu olan hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında düşük kolesterol seviyeleri saptanmıştır (130). Karbonhidrat (glukoz tolerans değişikliklerinden tip 2 DM e varan yelpazede) ve lipit metabolizma (değişik derecelerde obezite) bozukluğu olan depresif bozukluk hastalarında sitalopram kullanımı sonrası hem duygudurum hem de arteryel basınç, karbonhidrat ve lipit metabolizması parametrelerinde düzelme olduğu saptanmıştır (131).

Depresif ve metabolik sendromu olan hastalarda sitalopram kullanımı sonrası beden kitle indeksi, karbonhidrat metabolizması düzelmiştir ve kan basıncının tedavi öncesine göre düştüğü saptanmıştır (132).

Agarofobili ya da agarofobisiz panik bozukluk, yüksek oranda kardiyovasküler risk taşımaktadır (133-135). Birçok çalışmada panik bozukluk olan hastanın kolesterol düzeylerinde artma olduğu bazı çalışmalarda ise azalma olduğu bulunmuştur (136-143). Panik bozukluk hastalarında artmış kolesterol düzeyinin atağın sıklığı ve şiddeti ile korele olduğu bilinmektedir (136,141).

SSRI tedavisinden sonra panik bozukluk hastalarında total, LDL, HDL kolesterol düzeylerinin arttığı, trigliserit düzeylerinin tedaviden önemli ölçüde etkilenmediği gözlenmiştir. Sertralin alan hastalarda total ve LDL kolesterol düzeylerinde artma gözlenmiştir, fakat HDL düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir. Paroksetin tedavisi süresince ise yüksek total, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri olup tedavi bırakıldıktan sonra bu değerlerin normale döndüğü gözlenmiştir. Son çalışmalarda yaygın aksiyete bozukluğu olan hastalara venlafaksin uygulanması sonrası da LDL kolesterol düzeylerinde bir artma gözlenmiştir. Bu sonuçlar serotonin reuptake inhibisyonu yapan psikotropik ilaçların LDL kolesterol düzeylerini artırabileceğini desteklemektedir (144,145).

Sitalopram ve fluoksetin tedavisi sonrasında fluoksetin ile anlamlı sitalopram ile şiddetli düzeyde artmış trigliserit düzeyleri saptanmıştır. Sitalopram alan hastalarda HDL düzeylerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu artışın hangi mekanizmayla olduğu tam bilinmemektedir. Fakat total ve LDL kolesterol düzeylerinde herhangi bir artış gözlenmemiştir (146,147).

Çeşitli SSRI alan hastalarda metabolik sendrom sıklığı araştırılmış olup SSRI kullanımı ve abdominal obezite ve hiperkolesterolemi birlikteliği gözlenmiştir. SSRI kullanımı ve DM arasında artan bir eğilim vardır. Paroksetin kullanan hastalar hem genel hem de abdominal obezite göstermişlerdir ama hiperkolesterolemi gözlenmemiştir. Tam tersine sitalopram kullanımı herhangi bir metabolik sendrom ögesi ile ilişkilendirilememiştir. Oysa diğer SSRI'ların kullanımı sırasında (sertralin, fluvoksamin, fluoksetin) hem abdominal obezite hem de hiperkolesterolemi ile ilişkilendirilmiştir (148).

#### **1.4.4. KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Antidepresan tedavi sırasında kan basıncı değişiklikleri gözlenmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalar sınırlıdır.

TSA ile depresyon tedavisi sırasında antikolinerjik etkiye bağlı olarak taşikardi, ortostatik hipotansiyon, kardiyovasküler yan etki olarak hipertansiyon sık görülen yan etkilerdendir (149).

Hipertansif hastaların anksiyete ve depresif rahatsızlıklara yatkın oldukları ve tedaviye sitalopram eklendiği zaman hem psikiyatrik hem de hipertansif şikayetlerin azaldığı tesbit edilmiştir (150).

Hipertansif ve depresif hastalarda antihipertansif tedaviye sitalopram eklendiği zaman sitalopram alan grupta depresyon ve anksiyete semptomlarının azaldığı ve kan basıncının sitalopram kullanmayan gruba göre önemli ölçüde düzene girdiği gözlenmiştir (151).

Venlafaksin 200 mg/gün'ün üzerinde dozları kullanılan olgularda kan basıncında hafif fakat anlamlı yükselmeler bildirilmiştir. Venlafaksin hipertansiflerde ise daha fazla kan basıncı artışına neden olmamaktadır. Ayrıca venlafaksin trisiklik

antidepresanlar ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler etkiler bakımından çok daha güvenli bir ilaç gibi görünmektedir (152).

Depresif hastalarda yüksek doz venlafaksin tolerabilitesi üzerine yapılmış bir çalışmada 375 mg/ gün üzerindeki dozlarda hastaların % 29.6' sında kilo alımı ve % 10 unda ise artmış kan basıncı yan etkileri gözlenmiştir (153).

Deprese hastalarda yapılan bir çalışmada fluoksetin kullanımı sonrası kan basıncı değişiklikleri izlenmiştir. Çalışmada tedaviden önce diastolik kan basıncı 60 mmHg dan düşük olanların, tedavi sürecince diastolik kan basıncında çok az düzeyde bir artma saptanmıştır. Oysa diastolik kan basıncı 90 ve 95 mmHg arasında olanlarda orta düzeyde bir düşme saptanmıştır. Önceden hipertansiyonu olan hastaların kan basınçlarında değişiklik saptanmamıştır. Fluoksetin alan hastaların % 1.7'sinde süregiden bir hipertansiyon saptanmıştır. Daha önce venlafaksin tedavisi sırasında bu oran % 4.8 ve plasebo alanlarda % 2.1 olarak bulunmuştur (154).

## **2. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniğine 01/12/2007-31/07/2008 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve değişik tanılar ile antidepresan tedavi olarak klomipramin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram, venlafaksin kullanan DSM-IV tanı ölçütlerine göre depresif bozukluk, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu tanısı konmuş hastalardan, çalışma ölçütlerine uyan 70 hasta araştırmaya alındı.

### **2. 1. HASTA GRUPLARI**

Hastalar için çalışmaya alma ölçütleri

1. 18-60 yaş arasında olmak
2. Nörolojik bir hastalık bulunmaması
3. Endokrin bir hastalık bulunmaması
4. Son kullandığı antidepresan ilaç(lar)ı en az son 3 aydır kullanıyor olmak.
- 5 Başka psikotropik ilaç kullanmaması
- 6-DSM-IV tanı ölçütlerine göre

- a-Depresif Bozukluk
- b-Panik Bozukluk
- c-Obsesif kompulsif bozukluk
- d-Yaygın aksiyete bozukluğu tanısı almış olması

7-Görüşmeyi engelleyecek sosyokültürel ve eğitim seviyesinin bulunmaması

***Çalışmaya alınmama kriterleri aşağıda belirtilmiştir:***

*Hastalar için çalışmadan dışlanma kriterleri:*

- 1-Hastada var olan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek bir bedensel patolojinin varlığı
- 2-Tanısal amaçlı görüşmeyi engelleyecek düzeyde eğitim ve dil problemi olması
- 3-Ağır bir fiziksel hastalığın varlığı
- 4-Alkol ve madde kullanımı ve bağımlılığın varlığı
- 5-Komorbid psikiyatrik tanı almış olması
- 6-Endokrin bir hastalığın varlığı
- 7-Nörolojik bir hastalığın varlığı

## **2. 2. ÇALIŞMADA KULLANILAN ARAÇLAR**

### **2.2.1. Sosyodemografik Ve Klinik Bilgi Formu**

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıcında psikososyal stres etmeni gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

### **2.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured ClinInterview For DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I)**

SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan Spitzer ve ark. tarafından tanıtilen birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme

formudur (103). SCID-I, Çorapçioğlu ve ark (tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır (155).

### **2.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği**

Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ): Ölçek, Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiştir. Hastada depresyonun düzeyini ölçer. 17 sorudan oluşur. En yüksek 53 puan alınır. 14 puan ve üzeri depresyona işaret eder. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (156).

### **2.2.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği**

Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ): Hamilton (1959) tarafından geliştirilen bu ölçek bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır (157).

### **2.2.5. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)**

Denekte bazı depresif ve anksiyete belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılmaktadır. Asıl hedefi farmakolojik tedavi sırasında değişikliği ölçmek olduğu için değişime duyarlıdır. Orijinal versiyonunda 16 madde vardır ancak daha sonra ölçek 18 maddeye çıkarılmıştır. Ölçek, görüşmeci tarafından doldurulmaktadır. Ölçeğin orijinal versiyonundaki her madde 0-6 arasında puanlama ile değerlendirilir. Toplam puan maddelerden elde edilen puanların toplanması ile hesaplanır. Ancak kesme puanı olmadığından karşılaştırmalı çalışmalarda ve özellikle ilgi alanı olan ilaç çalışmalarında tedavi değişimini göstermek üzere kullanılması önerilmektedir. Puanlamada 15-30 minör sendromu, 30 ya da üzeri ise major sendromu ifade eder. Overall ve Gorham (158) tarafından geliştirilmiştir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Soykan (159) tarafından yapılmıştır.

### 2.3. UYGULAMA

Çalışmaya başlamak için lokal etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alma ölçütlerine uygun olan hastaların tümü sözlü ve yazılı izinleri alınarak incelemeye dahil edilmiştir. Tüm hastalara yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hali, mesleği, anamnezlerinde diyabet, hipertansiyon, sigara, alkol, ve psikoaktif madde (PAM) kullanımı, psikiyatrik hastalık süresi, ailede psikiyatrik hastalık, iskemik kalp hastalığı öyküsü, Diabetes Mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT), geçirilmiş eski miyokard enfarktüsü, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküleri sorgulandı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısal değerlendirme yapıldı. Uzman bir psikiyatr tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanılar pekiştirildi.

Çalışmaya alınanlar da; şişmanlık (obezite) ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesiyle elde edilen beden kitle indeksi (VKİ) kullanılmıştır. Çalışmaya alınanlarda VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olanlar obez olarak, VKİ=18.5-24.9kg/m<sup>2</sup> olanlar ise normal kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerin boyları metre olarak, vücut ağırlığı ise kg olarak ölçülmüştür.

Hastalardan en az 12-14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde temel biyokimya parametrelerinden açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) için serum örnekleri alındı. Mevcut parametrelere F.Ü Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin tekniklerle bakıldı. Hastaların bel çevresini ölçerken hastanın bel bölgesinin çıplak olduğuna dikkat edildikten sonra iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçümü yapıldı. Ölçüm normal nefes verme sonunda yapıldı. Hastaların kan basıncı ölçümleri, civalı sfigomanometre ile hasta oturur durumda ve ölçüm öncesi kahve, sigara içmeden en az 5 dakika istirahat sonrası ölçüldü. Çalışmamızda Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) tarafından belirlenen ölçütlere göre en az üç kriterin varlığı Metabolik Sendrom olarak kabul edildi.



## **2.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Gruplarda elde edilen veriler ortalama + standart sapma (ort + SD) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki parametrelerin değerlendirilmesinde ve gruplardaki cinsiyetler arasındaki farkların değerlendirilmesinde ise student t testi kullanıldı. Gruplardaki volümetrik değerlerinin yaş ve hastalık süreleriyle olan ilişkilerinin değerlendirmesinde korelasyon testleri Pearson's testi kullanıldı. İstatistiki değerlendirme SPSS 12.0 paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. HASTALARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 57'si kadın 13'ü erkek olmak üzere toplam 70 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-60 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması  $40.54 \pm 11.3$  yıl idi.

Sosyodemografik özellikler ele alındığında; kadın, 40'lı yaşlarda olma, evli, , ortaöğrenim-lise mezunu, önde gelen özelliklerdi. Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 4'de özetlenmiştir.

<b>Yaş (Ort ± SS)</b>	40.54 ± 11.3
<b>Cinsiyet (n, % )</b>	
Kadın	53 (% 75.7)
Erkek	17 ((% 24.3)
<b>Eğitim yılı (Ort ± SS)</b>	8.42 ± 3.9
<b>Medeni durum (n, % )</b>	
Evli	52 (% 74.3)
Bekar	16 (% 22.9)
Boşanmış, dul	2 (% 2.8)
<b>Tanı (n, % )</b>	
Depresif bozukluk	34 (% 48.6)
Panik bozukluk	7 (% 10)
Obsesif kompulsif bozukluk	5 (% 7.1)
Yaygın anksiyete bozukluğu, BTA Anksiyete bozukluğu	24 (% 34.3)
<b>Tedavi süresi* (ay, Ort ± SS)</b>	16.9 ± 19.3
<b>Ailede psikiyatrik hastalık (n, % )**</b>	
Var	22 (% 31.4)
Yok	48 (% 68.6)
<b>Ailede fiziksel hastalık (n, % ) ***</b>	
Var	25 (% 35.7)
Yok	45 (% 64.3)

\* Tedavi süresi= ilk ilaç tedavisinden bu yana geçen süre

\*\* Psikiyatrik ilaç tedavisi almış 1. derece yakınlar

\*\*\* Hipertansiyon, kalp hastalığı veya diyabet açısından ilaç tedavisi gören 1. derece yakınlar

### 3.2. ATP III ÖLÇÜTLERİYLE TANI VE CİNSİYETE GÖRE MS SIKLIĞI

Tablo 5’ de ATP III ölçütleriyle tanı ve cinsiyete göre MS sıklığı gösterilmiştir. Buna göre tüm hasta grubunda kadın hastalarda MS sıklığı % 32, erkek hastalarda % 35.3’ dür. Depresif hasta grubunda MS sıklığı kadınlarda % 33.3, erkeklerde % 28.6, panik bozukluğu olan grupta MS sıklığı kadınlarda % 40, erkeklerde % 50, OKB olan grupta kadınlarda % 33.3, erkeklerde % 50, yaygın anksiyete bozukluğu olanlarda kadınlarda % 23.8, erkeklerde % 50 olarak tespit edilmiştir.

Hasta grubunu total olarak aldığımızda MS sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Hasta gruplarını ayrı ayrı değerlendirdiğimizde de anlamlı olmayan ilişkinin yaygın anksiyete bozukluğu grubu dışında devam ettiğini belirledik (depresif bozukluklu hastalar için  $p>0.05$ ; panik bozukluklu hastalar için  $p>0.05$ ; OKB hastaları için  $p>0.05$ ; ve YAB’lu hastalar için ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5.** ATP III ölçütleriyle tanı ve cinsiyetlere göre MS sıklıkları

	Tüm Hastalar (n)		Depresif Bozukluk (n:)		Panik Bozukluk (n:)		Obsesif Kompulsif Bozukluk (n:)		Yaygın Anksiyete Bozukluğu (n:)	
	Kadın (n:)	Erkek (n:)	Kadın (n:)	Erkek (n:)	Kadın (n:)	Erkek (n:)	Kadın (n:)	Erkek (n:)	Kadın (n:)	Erkek (n:)
MS tanısı alan (n)	17	6	9	2	2	1	1	1	5	2
MS tanısı Almayan(n)	36	11	18	5	3	1	2	1	16	2
MS sıklığı (%)	% 32.8	% 35.3	% 33.3	% 28.6	% 40	% 50	% 33.3	% 50	% 23.8	% 50

### 3.3. ATP III ÖLÇÜTLERİNE GÖRE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Bu çalışmada NCEP ATP III kriterleri esas alınmak üzere toplam 23 hastada (% 32,8) metabolik sendrom saptandı. Kırkyedi (% 61.7) hastada ise metabolik sendrom gelişmediği tespit edildi.

Hasta gruplarının metabolik sendrom gelişme sıklığına ait veriler Tablo 6’ da verilmiştir.

**Tablo 6.** ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı

Metabolik sendrom	Hasta (n)	Sıklık (%)
Var	23	32.8
Yok	47	61.7
Toplam	70	100.0

### 3.4. FARKLI İLAÇ GRUPLARINDAKİ HASTALARDA ATP III ÖLÇÜTLERİNE GÖRE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Tablo 7’ de ATP III ölçütlerine göre farklı ilaç gruplarındaki MS sıklığı gösterilmiştir. ATP III ölçütlerine göre MS sıklığı en yüksek olan grup klomipramin (% 50), paroksetin (% 40) ve venlafaksin (% 40) olmuştur. Bunu sertralin, essitalopram ve sitalopram (% 30) kullanan hastalar takip etmiştir. En düşük MS sıklığı ise fluoksetin kullanan hastalarda bulunmuştur (% 10). Grupların çoklu ve ikili karşılaştırmalarında gruplar arasında Kruskal-Wallis ve ki-kare testleriyle anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi (Kruskal-Wallis,  $\chi^2=3.45$ ,  $df=6$ ,  $p<0.05$ ).

**Tablo 7.** Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı

İlaç grubu	İlacı kullanan hasta sayısı (n)	MS tanısı alan hasta sayısı(n)	MS tanısı almayan hasta sayısı (n)	MS sıklığı (%)
Klomipramin	10	5	5	% 50
Fluoksetin	10	1	9	% 10
Paroksetin	10	4	6	% 40
Sertralin	10	3	7	% 30
Essitalopram	10	3	7	% 30
Sitalopram	10	3	7	% 30
Venlafaksin	10	4	6	% 40
Toplam	70	23	47	% 32.8
İstatistik				$\chi^2 = 3.45$ , $df = 6$ , $p < 0.05$

### 3.5. HASTALIK TANILARINA GÖRE MS SIKLIĞI

Tablo 8’ de tanılara ve ATP III ölçütlerine göre MS sıklığı gösterilmiştir. Buna göre MS sıklığı tüm hastalarda % 32.8, depresif bozukluk hastalarında % 32.4, panik bozukluk hastalarında % 42.8, OKB ‘u olan hastalarda % 40 ve YAB ‘u olan hastalarda % 28 olarak bulunmuştur.

Hasta gruplarında MS sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (Kruskal-Wallis,  $\chi^2=3.86$ ,  $df=6$ , ( $p<0.05$ )).

**Tablo 8.** Hastalık tanılarına göre MS sıklığı

	Tüm hastalar	Depresif Bozukluk(n)	Panik Bozukluk(n)	Obsesif Kompulsif Bozukluk(n)	Yaygın anksiyete bozukluğu(n)
MS tanısı alan (n)	23	11	3	2	7
MS tanısı almayan (n)	47	23	4	3	18
MS sıklığı %	% 32.8	% 32.4	% 42.8	% 40	% 28

### 3.6. FARKLI İLAÇ GRUPLARINDAKİ HASTALARDA METABOLİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 9 ve 10’da farklı ilaç grupları arasında metabolik sendrom parametrelerinin ayrı ayrı ortalama, standard sapma ve p değerleri gösterilmiştir.

Hasta gruplarında en düşük bel çevresi değeri fluoksetin kullanan hastalarda ( $84.6\pm 9.7$ ), en yüksek bel çevresi değeri ise venlafaksin kullanan hastalarda ( $94.9\pm 7.9$ ) bulunmuştur. Grupların çoklu karşılaştırılmalarında gruplar arasında fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Sistolik ve diastolik TA açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$  hem sistolik hem de diastolik TA açısından). En yüksek sistolik TA değeri fluoksetin ( $141.0\pm 24.6$ ) kullanan hastalarda ve diastolik TA değeri paroksetin ( $89.0\pm 11.0$ ) ve essitalopram ( $89\pm 10.2$ ) kullanan hastalarda; en düşük sistolik TA değeri,

klomipramin ( $130.0 \pm 12.5$ ) ve diastolik TA değeri sertralin ( $78.5 \pm 14.3$ ) kullananlar hastalarda belirlenmiştir.

Kan HDL düzeyleri açısından bakıldığında anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). HDL düzeyleri en yüksek kullanan essitalopram ( $54.7 \pm 11.7$ ), en düşük ise sitalopram kullanan hastalarda ( $48.3 \pm 16.1$ ) bulunmuştur.

AKş değerlerine bakıldığında grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir ( $p < 0.01$ ). AKş değerleri en yüksek klomipramin kullanan ( $110.7 \pm 10.7$ ), en düşük ise sitalopram kullanan hastalarda ( $86.4 \pm 11, 2$ ) bulunmuştur.

Hastalarda belirlenen en yüksek trigliserit düzeyi paroksetin kullanan hastalarda ( $211.3 \pm 167.2$ ), en düşük trigliserit düzeyi ise fluoksetin kullanan hastalarda bulunmuştur ( $128.6 \pm 82.4$ ). Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ( $p < 0.01$ ).

Kilo açısından bakıldığında en yüksek kilo değerleri venlafaksin kullanan hastalarda ( $86.8 \pm 8.1$ ), en düşük kilo değeri ise sertralin kullanan hastalarda ( $70.6 \pm 11.9$ ) bulunmuştur. Kilo açısından gruplar arası anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ( $p < 0.01$ ).

BMI değerleri gruplar arasında belirgin farklılık göstermiş olup; bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ( $p < 0.01$ ). En yüksek BMI düzeyleri venlafaksin kullananlarda ( $32.1 \pm 4.2$ ), en düşük değerler ise sertralin kullananlarda ( $25.5 \pm 3.4$ ) bulunmuştur.

Kolesterol düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık sergilemezken ( $p > 0.05$ ); LDL açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 9.** Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda metabolik parametrelerin karşılaştırılması

	<b>KLM</b>	<b>FLU</b>	<b>PRK</b>	<b>SRT</b>	<b>ESST</b>	<b>STP</b>	<b>VNL</b>	<b>İstatistik</b>
<b>Bel çevresi</b>	90.1 ±10.9	84.6±9.7	89.8 ±11.1	91.3±8.2	87.2 ±13.3	86.2 ±12.6	94.9 ±7.9	Tek yönlü ANOVA Tek yönlü ANOVA
<b>Sistolik KB</b>	130 ±12.5	141±24.6	139 ±24.2	132 ±17.0	138.5 ±15.3	131.5 ±12.5	140.5±24.5	F=0.98 Tek yönlü ANOVA
<b>Diastolik KB</b>	82.5 ±10.3	81±11.0	89±11.0	78.5±14.3	89±10.2	81.5±11.5	88.5±13.7	F=1.45 Tek yönlü ANOVA
<b>HDL</b>	50.1± 14.4	51.8 ± 9.5	50.2± 9.1	53.2 ± 15.8	54.7 ±11.7	48.3 ± 16.1	51.1 ± 13.2	F=0.78 p>0.05 Tek yönlü ANOVA
<b>AKŞ</b>	110.7±10.7	96.3± 10.7	93.1±18.4	97.3 ± 12.1	90.5 ± 8.0	86.4 ±11.2	100.7±9.3	F=5.89 (P<0.01) Tek yönlü ANOVA
<b>TG</b>	189.3± 94	128.6 ± 82.4	211.3±167.2	152.7± 71.3	157.9 ± 152.2	208.7± 73.7	144.1 ± 95.8	F=6.44 (p<0.01) Tek yönlü ANOVA
<b>KİLO</b>	75.9±13.8	72.4±13.5	72.8±12.9	70.6±11.9	71.3±14.2	73.2±20.2	86.8±8.1	F=5.12 (P<0.01)

**Tablo 10:** Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda diğer metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>KLM</b>	<b>FLU</b>	<b>PRK</b>	<b>SRT</b>	<b>ESST</b>	<b>STP</b>	<b>VNL</b>	<b>İstatistik</b>
<b>BMI</b>	28± 4.5	26.9±4.9	28.1 ± 5.8	25.5± 3.4	27± 5.5	28.2± 6.7	32.1± 4.2	Tek yönlü ANOVA F=6.92 (P<0.01)
<b>LDL</b>	137.1± 26.5	115.5± 46.3	149.2± 34.4	137.4±41.4	128.5± 23.7	126.5± 51.2	153.2± 25	Tek yönlü ANOVA F=4.08 (P<0.05)
<b>Kolesterol</b>	196.8±38.3	202.5± 39.5	233.1 ± 53.5	201.8±56.2	202.5±32.3	215± 39.2	215.3± 41.0	Tek yönlü ANOVA F=1.68 p>0.05

#### 4. TARTIŞMA

Günümüzde gittikçe artan sıklıkta kullanılan antidepresanların diğer yan etkileri dışında kardiyovasküler risk açısından oldukça önemli olan MS yapıcı etkisi üzerine yapmış olduğumuz bu tez çalışmamızda önemli bulgular ortaya konmuştur. Tartışmaya geçmeden önce bu bulgulardan en barizlerinin sunulmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz:

- Çalışmaya 17 'si erkek ve 53 'ü kadın olmak üzere toplam 70 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-60 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $40.54 \pm 11.3$  yıl idi.
- Sosyodemografik özellikler ele alındığında; kadın, 40'lı yaşlarda olma, evli, , ortaöğrenim-lise mezunu ve orta ekonomik düzeyde olma önde gelen özelliklerdi.
- Denekler arasında kadın ağırlığı ve gözlenen yaş ortalaması hastalığın evrensel doğasıyla oldukça uyumluluk göstermektedir.
- Tüm hasta grubunda kadın hastalarda MS sıklığı % 32, erkek hastalarda % 35.3' dür. Depresif hasta grubunda MS sıklığı kadınlarda % 33.3, erkeklerde % 28.6, panik bozukluğu olan grupta MS sıklığı kadınlarda % 40, erkeklerde % 50, OKB olan grupta kadınlarda % 33.3, erkeklerde % 50, yaygın anksiyete bozukluğu olanlarda kadınlarda % 23.8, erkeklerde % 50 olarak tespit edilmiştir.
- Hasta grubunu total olarak aldığımızda MS sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Hasta gruplarını ayrı ayrı değerlendirdiğimizde de anlamlı olmayan ilişkinin YAB grubu dışında devam ettiği belirlendi. (depresif bozukluklu hastalar için  $p>0.05$ ; panik bozukluklu hastalar için  $p>0.05$ ; OKB hastaları için  $p>0.05$ ; ve YAB'lu hastalar için ( $p<0.05$ )).
- Bu çalışmada NCEP ATPIII kriterleri esas alınmak üzere toplam 23 hastada (% 32.8) MS saptandı. Kırkyedi (% 61.7) hastada ise metabolik sendrom gelişmediği tespit edildi.
- ATP III ölçütlerine göre MS sıklığı en yüksek olan grup klomipramin (% 50), paroksetin (% 40) ve venlafaksin (% 40) olmuştur. Bunu sertralin, essitalopram



ve sitalopram (% 30) kullanan hastalar takip etmiştir. En düşük MS sıklığı ise fluoksetin kullanan hastalarda bulunmuştur (% 10). Grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında Kruskal-Wallis ve ki-kare testleriyle anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

- MS sıklığı tüm hastalarda % 32.8, depresif bozukluk hastalarında % 32.4, panik bozukluk hastalarında % 42.8, OKB 'u olan hastalarda % 40 ve YAB 'u olan hastalarda % 28 olarak bulunmuştur.
- Hasta gruplarında MS sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).
- Hasta gruplarında en düşük bel çevresi değeri fluoksetin kullanan hastalarda ( $84.6\pm 9.7$ ), en yüksek bel çevresi değeri ise venlafaksin kullanan hastalarda ( $94.9\pm 7.9$ ) bulunmuştur. Grupların çoklu karşılaştırılmalarında gruplar arasında fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ).
- Sistolik ve diastolik TA açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$  hem sistolik hem de diastolik TA açısından). En yüksek sistolik TA değeri fluoksetin ( $141.0\pm 24.6$ ) kullanan hastalarda ve diastolik TA değeri paroksetin ( $89.0\pm 11.0$ ) ve essitalopram ( $89\pm 10.2$ ) kullanan hastalarda; en düşük sistolik TA değeri, klomipramin ( $130.0\pm 12.5$ ) ve diastolik TA değeri sertralin ( $78.5\pm 14.3$ ) kullananlar hastalarda belirlenmiştir.
- Kan HDL düzeyleri açısından bakıldığında anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). HDL düzeyleri en yüksek kullanan essitalopram ( $54.7\pm 11.7$ ), en düşük ise sitalopram kullanan hastalarda ( $48.3\pm 16.1$ ) bulunmuştur.
- AKŞ değerlerine bakıldığında grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir ( $p<0.01$ ). AKŞ değerleri en yüksek klomipramin kullanan ( $110.7\pm 10.7$ ), en düşük ise sitalopram kullanan hastalarda ( $86.4\pm 11, 2$ ) bulunmuştur.
- Hastalarda belirlenen en yüksek trigliserit düzeyi paroksetin kullanan hastalarda ( $211.3\pm 167.2$ ), en düşük trigliserit düzeyi ise fluoksetin kullanan hastalarda bulunmuştur ( $128.6\pm 82.4$ ). Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ( $p<0.01$ ).

- Kilo açısından bakıldığında en yüksek kilo değerleri venlafaksin kullanan hastalarda ( $86.8\pm 8.1$ ), en düşük kilo değeri ise sertralin kullanan hastalarda ( $70.6\pm 11.9$ ) bulunmuştur. Kilo açısından gruplar arası anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ( $p<0.01$ ).
- BMI değerleri gruplar arasında belirgin farklılık göstermiş olup; bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ( $p<0.01$ ). En yüksek BMI düzeyleri venlafaksin kullananlarda ( $32.1\pm 4.2$ ), en düşük değerler ise sertralin kullananlarda ( $25.5\pm 3.4$ ) bulunmuştur.
- Kolesterol düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık sergilemezken ( $p>0.05$ ); LDL açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

Kilo fazlalığı olan adölesan Amerikalıların %30'nun metabolik sendromlu olduğu belirtilmektedir (27). NCEP verileri kullanılarak konulan teşhislere göre; 20 yaşındaki popülasyonun %20'sinde ve 40 yaş ve üzerindeki popülasyonun ise %40'ından fazlasında metabolik sendrom görülmektedir (28). Balkau ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Fransa'da yaşa bağlı olarak metabolik sendrom görülme durumu, Amerikan toplumuna göre 2,5 kat daha yüksek oranda bulunmuştur (29). Meigs ve arkadaşları, ise orta yaştaki Amerikalıların yaklaşık %20-30'nun metabolik sendromlu olduğunu belirlemişlerdir (30). Türkiye'de Onat ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları (2003) çalışmada MS görülme sıklığı %38 olarak saptanmıştır (34). Bulgularımız tüm hasta grubunda ve erkeklerde ülkemizde MS görülme sıklığı ile uyumludur. Çalışmamızda kadınlarda Türkiye ortalamasına göre daha az oranda MS sıklığı saptanmıştır. Bunun nedeni, çalışmamızda hasta sayısının azlığı olabilir. Ayrıca IDF kriterleri, WHO kriterleri ile MS sıklığının araştırıldığında MS yüzdesi farklı değerlerde bulunabilir.

Literatürde majör depresif bozukluk hastalarında MS görülme oranı %12 olarak bildirilmiştir (44). Yedi yıllık bir izlem çalışmasında yüksek depresyon, anksiyete ve öfke skorlarına sahip kadınlarda MS riskinin arttığı gözlemlenmiştir (45). Diğer taraftan, 6 yıllık bir başka izlem çalışmasında depresif bozukluk öyküsü olan hastalarda MS

görülme sıklığının % 36 gibi yüksek bir sıklıkta olduğu saptanmıştır (46). Buna karşılık, genç erişkinlerde, santral adipozite ve metabolik sendrom ile depresyon ve anksiyete bozuklukları arasında açık bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda hasta grubunu total olarak aldığımızda MS sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Ancak YAB'lu hasta grubunda ise ( $p<0.05$ ) olarak saptanmış olup bu grup denek sayımızın yetersiz olması çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Literatürde depresyonu olan kadın ve erkeklerin ayrı ayrı MS oranlarını belirleyen çalışmalara rastlanmamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tanılarına göre hastalıklarda MS sıklığını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bulgularımızda hasta gruplarında MS sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). Bizim çalışmamızda bu değerlerin ortalamının hayli üstünde bulunması hasta sayılarının azlığına bağlı olabilir. OKB hastalarının sayısının çok az olması ve OKB tedavisinde daha çok, kilo alma yan etkisi yüksek olan klomipraminin tercih edilmesi bu yüksek değerleri açıklayabilir. Yine çalışmamızda erkek sayısının oldukça az olması da ( $n=17$ , % 24.3) erkeklerde yüksek MS görülme oranlarını açıklayabilir. Bu konuda daha fazla sayıda denek ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

TSA' lar kilo alımına sebep olurlar. Antikolinergik aktivitenin kilo alımına sebep olan bir mekanizma olduğu düşünülmüştür, çünkü bu aktivite ağız kuruluğu yaparak yüksek kalorili içeceklerin tüketimine olan meyli artırır. Kilo alımı olasılığı ve kilo alımı miktarı TSA'ların her biri için değişmektedir (60). OKB hastalarında kullanılan klomipramin, fluoksetin, sertralin, sitalopram, fluvoksamin ve paroksetin karşılaştırıldığında en fazla kilo alımı klomipramin kullanıldığında görülmüş. En az kilo alımı ise fluoksetin ve sertralin ile tedavi sırasında gözlenmiştir (79). TSA'lar karbonhidrat alımının artmasına bağlı hiperglisemiye neden olabilirler (122). TSA eklenmesi ratlarda insülin direncine sebep olur (120). Ama bu TSA ile tedavi edilen insanlarda saptanmamıştır (121). TSA ile depresyon tedavisi sırasında antikolinergik etkiye bağlı olarak taşikardi, ortostatik hipotansiyon, kardiyovasküler yan etki olarak hipertansiyon sık görülen yan etkilerdendir (149). TSA' ların serum lipit düzeylerine

olan etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Paroksetin kilo alımı ile en sık ilişkili SSRI dır (89). Paroksetin kullanan hastalarda insülin sinyalinin bozulduğunu ve bu gibi ajanların hücresele insülin rezistansını artırdığı, görülmüştür (110). SSRI'lar trigliserit ve kolesterol düzeylerini orta düzeyde fakat istatikselle olarak anlamsız düzeylerde artırırılar. Venlafaksin yada SSRI lar ile direk ilişkili hipertrigliseridemi vaka raporu vardır. Ayrıca fluoksetin ve venlafaksin uzun salınımlı formuyla direk ilişkili olarak serum trigliseridinde şiddetle bir artış görülen vaka çalışmaları yapılmıştır.12haftalık randomize, plasebo kontrollü ayaktan takipli 122 hastalık çalışmada 75 mg uzatılmış salınımlı venlafaksin formunun kilo değişikliğine sebep olmadığı bulunmuştur (105). Bizim bulgularımızda ATP III ölçütlerine göre MS sıklığı en yüksek olan grup klomipramin(% 50), paroksetin (% 40) ve venlafaksin (% 40) olmuştur. Bunu sertralin, essitalopram ve sitalopram (% 30) kullanan hastalar takip etmiştir. En düşük MS sıklığı ise fluoksetin kullanan hastalarda bulunmuştur (% 10). Grupların oklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatikselle olarak anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Paroksetin kullanan kişilerdeki kilo değişikliklerine yönelik çok az çalışma olmasına rağmen bazı anekdotal olaylar paroksetinin kilo alımına sebep olduğunu göstermektedir (89). Fluoksetin ve paroksetinin antidepresan etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada fluoksetin kullanan grupta (% 12) paroksetin kullanan gruba (% 3) oranla daha fazla kilo kaybı gözlemlenmiştir (91). Paroksetin kilo alımı ile en sık ilişkili SSRI dır. Paroksetin, sertralin ve fluoksetinin karşılaştırıldığı çalışmada tedavinin başlangıcına göre % 3.6 lık bir kilo artışı gözlemlenmiştir. Ancak sertralin (+1% ) -ya da fluoksetin (-0, 2% ) ile anlamlı bir kilo değişikliği gözlemlenmemiştir (94). Klomipramin, paroksetinin sık kilo alımına neden olan etkisi MS oranına da yansıldığı düşünülebilir. Venlafaksin kullanan hastalarda kilo alımı ise literatür ile uyumsuzdur. Ancak hipertansiyon yapıcı etkisinin MS kriterlerine katkısı olduğu düşünülebilir.

Venlafaksinın yapısal olarak sibutramine benzediği bilinmektedir. Sibutramin etkili bir şekilde vücut ağırlığını azaltır ve çeşitli ölkelerde obezite tedavisi için onay almıştır. Bir çalışmada kilo kaybı bulunmuştur (104). 12 haftalık randomize, plasebo kontrollü ayaktan takipli 122 hastalık çalışmada 75 mg uzatılmış salınımlı venlafaksin

formunun kilo değişikliğine sebep olmadığı bulunmuştur (105). Bulgularımıza göre kilo ve BMI açısından bakıldığında en yüksek kilo ve BMI düzeyleri venlafaksin kullananlarda bulunmuştur. Bu bulgumuz literatür ile uyumsuzdur. Bunun nedeni hasta sayısının azlığı, ilaç kullanma sürelerinin 3 ay gibi kısa süre olması ya da hastaların sık sık ilaç değiştirmesine bağlı olarak önceki ilacın etkisinin devamı olabilir.

Yaşlı hastalarda fluoksetin ve sertralinin antidepresan etkisini karşılaştıran bir çalışmada fluoksetinin sertralinden daha fazla kilo kaybına sebep olduğu gözlenmiştir (93). Birkaç çalışmada sertralinin kilo değişimi üzerine etkileri araştırılmıştır. Bir çalışmada sertralin ile 6 ay tedavi edilen hastalarda kontrol grubundan daha fazla kilo kaybettikleri gözlenmiştir (101). Bizim bulgularımızda en düşük kilo ve BMI değerleri ise sertralin kullanan hastalarda bulunmuştur. Grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasındaki fark anlamlıdır ( $p=0.703$ ).

Literatürde antidepresanların tedavi sırasında kan basıncı değişiklikleri konusunda yapılmış çalışmalar azdır. Hipertansif hastaların anksiyodepresif rahatsızlıklara yatkın oldukları ve tedaviye sitalopram eklendiği zaman hem anksiyodepresif hem de hipertansif şikâyetlerin azaldığı tesbit edilmiştir (150, 151).

Venlafaksini, 200 mg/gün'ün üzerinde dozda kullanan olgularda kan basıncında hafif fakat anlamlı yükselmeler bildirilmiştir. Hipertansif hastalarda ise venlafaksin daha fazla kan basıncı artışına neden olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca venlafaksin trisiklik antidepresanlar ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler etkiler bakımından çok daha güvenli bir ilaç gibi görünmektedir (152). Depresif hastalarda yüksek doz venlafaksin tolerabilitesi üzerine yapılan bir çalışmada 375 mg/ gün üzerindeki dozlarda hastaların % 29.6 sında kilo alımı ve % 10 unda ise artmış kan basıncı yan etkileri saptanmıştır (153).

Amsterdam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fluoksetin kullanımı sonrası kan basıncı değişikleri izlenmiştir. Fluoksetin alan hastaların % 1.7' sinde süregiden bir hipertansiyon saptanmıştır. Daha önce venlafaksin tedavisi sırasında bu oran % 4, 8 ve plasebo alanlarda % 2.1 olarak bulunmuştur (154). Depresyon tedavisi sırasında TSA' ların antikolinergik etkiye bağlı olarak taşikardi, ortostatik hipotansiyon, kardiyovasküler yan etki olarak hipertansiyon yaptığı sıklıkla görülmektedir (149).

Bizim çalışmamızda en yüksek sistolik TA fluoksetin kullanan hastalarda ve diastolik TA değeri paroksetin ve essitalopram kullanan hastalarda, en düşük sistolik TA klomipramin ve diastolik TA değeri sertralin kullananlarda bulunmuştur. Bulgularımıza göre sistolik ve diastolik TA açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (hem sistolik hem de diastolik TA açısından  $p>0.05$ ). Bizim tezimizde doz ile ilişkili bir değerlendirme yapılmamıştır. Doz, TA ilişkisini inceleyen çalışmalar yetersiz olup bu konuda daha detaylı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde major depresif bozukluğu olan hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında düşük kolesterol seviyeleri saptanmıştır. Agarofobili ya da agarofobisiz panik bozukluk yüksek oranda kardiyovasküler risk taşıdığı ve kolesterol düzeylerinde bazı çalışmalarda artma bulunmuştur (133-143). Artmış kolesterol düzeyinin panik bozukluk hastalarında atağın şiddeti ve sıklığı ile korele olduğunu belirleyen çalışmalar mevcuttur (136, 141).

SSRI kullanan kişilerde trigliserit ve kolesterol düzeylerinin orta düzeyde fakat istatistiksel olarak anlamsız düzeylerde arttığı bilinmektedir. Fluoksetin ve venlafaksin uzun salınımlı formuyla direk ilişkili olarak serum trigliseridinde şiddetli bir artış görülen vaka çalışmaları yapılmıştır (130). Bailey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SSRI tedavisinden sonra panik bozukluk hastalarında trigliserit düzeylerinin tedaviden önemli ölçüde etkilenmediği gözlenmiştir (144). Herrán ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada ise sitalopram ve fluoksetin tedavisi sonrasında fluoksetin ile anlamlı sitalopram ile şiddetli düzeyde artmış trigliserit düzeyleri saptanmıştır (146). Bizim bulgularımıza göre belirlenen en yüksek trigliserit düzeyi paroksetin kullanan hastalarda en düşük trigliserit düzeyi ise fluoksetin kullanan hastalarda bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olup, ( $p<0.01$ ), bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Kliniğimizde paroksetini daha çok panik bozukluk hastalarda tercih ettiğimiz ve panik bozukluk hastalarında da genellikle plazma lipit düzeyleri yüksek olduğu için, ayrıca fluoksetini ise daha çok depresyon hastalarında tercih ettiğimiz ve literatürde major depresif bozukluğu olan hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında düşük serum lipit seviyeleri saptandığı için sonuçlarımız bu şekilde etkilenmiş olabilir.

Literatürdeki bilgilere göre serotonin reuptake inhibisyonu yapan psikotropik ilaçların LDL kolesterol düzeylerini artırabileceğini bildirilmiştir (144, 145). Karbonhidrat ve lipit metabolizma bozukluğu olan depresif bozukluk hastalarında sitalopram kullanımı sonrası lipit metabolizması parametrelerinde düzelme olduğu saptanmıştır (131). Sitalopram kullanımı herhangi bir metabolik sendrom ögesi ile ilişkilendirilememiştir (147). Bailey ve arkadaşları nın yaptığı çalışmada SSRI tedavisinden sonra panik bozukluk hastalarında LDL kolesterol düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (144). Kim ve arkadaşları paroksetin tedavisi süresince yüksek LDL kolesterol düzeylerinin tedavi bırakıldıktan sonra normale döndüğünü bildirmişlerdir (145). Son çalışmalarda YAB olan hastalara venlafaksin uygulanması sonrası da LDL kolesterol düzeylerinde bir artma gözlenmiştir. Bailey ile Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda sertralin alan hastalarda total ve LDL kolesterol düzeylerinde artma gözlenmiştir (144, 145). Bizim bulgularımızda kan LDL düzeyleri en yüksek venlafaksin kullanan hastalarda, en düşük fluoksetin kullanan hastalarda bulunmuştur. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup antidepresan tedavinin lipit düzeylerini olumsuz etkileyebileceğini söyleyebiliriz.

Sertralin alan hastalarda HDL düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir (144, 145). Marshall ise sitalopram alan hastalarda HDL düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlemiştir. Bu artışın hangi mekanizmayla olduğu tam bilinmemektedir(147). Literatürdeki çalışmalarda SSRI tedavisinden sonra panik bozukluk hastalarında HDL kolesterol düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (144). Kim ve arkadaşları paroksetin tedavisi süresince yüksek HDL kolesterol düzeyleri tesbit etmişler, tedavi bırakıldıktan sonra bu değerlerin normale döndüğünü bulmuşlardır (145). Çalışmamızda Kan HDL düzeyleri açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). HDL düzeyleri en yüksek essitalopram kullanan hastalarda, en düşük ise sitalopram kullanan hastalarda bulunmuştur. Bulgularımız daha önceki çalışmalar ile uyumludur.

Diabetik hastalarda ortaya çıkan depresyonun sağaltımında iştah artışı ve kilo almaya yol açmamaları, hipoglisemi ve iştahta azalma gibi avantajları nedeniyle SSRI'ların kullanılması önerilmekle birlikte, konuyla ilgili az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. TSA'lar karbonhidrat alımının artmasına bağlı hiperglisemiye neden

olabilirler. Bu gerekçeler göz önünde bulundurulduğunda, diabetik hastalardaki depresyonun sağaltımında SSRI'ların TSA'lara tercih edilebileceğine dikkat çekmişlerdir. DM'lu hastalarda depresyonun sağaltımında SSRI'ların uygun bir seçenek olduğu başka çalışmacılarca da vurgulanmıştır (122). Literatürde sertralinin kan şekeri üzerine olan etkisi değişkendir. Tip II DM'u olan bir grup hastalarda sertralinle yapılan çalışmalarda, depresif belirtilerin şiddetinde ve HbA1c düzeylerinde azalma olduğu, tekrarlayan hipoglisemi ataklarının olduğu ilaç bırakıldıktan sonra hipoglisemik atakların düzeldiği görülmüştür (109). Başka bir çalışmada ise sertralin ve paroksetin kullanan hastalarda insülin sinyalinin bozulduğunu ve bu gibi ajanların hücresele insülin rezistansını artırdığı, görülmüştür (110). Depresif ve metabolik sendromu olan hastalarda sitalopram kullanımı sonrası beden kitle indeksi, karbonhidrat metabolizması düzelmiştir ve kan basıncı tedavi öncesine göre düştüğü saptanmıştır (132). Major depresif bozukluk tanısı konmuş diabetes mellituslu (DM) hastalarda, fluoksetin alan hastalarda paroksetin alan hastalara göre istatistiksel yönden anlamlı olmamakla birlikte; HbA1c değerlerinde bir düşme olduğu ile ilgili bulgular da mevcuttur (111).

Çalışmamızda AKŞ değerlerine bakıldığında grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir ( $p < 0.01$ ). AKŞ değerleri en yüksek klomipramin en düşük ise sitalopram kullanan hastalarda bulunmuştur. Bulgularımız daha önceki çalışmalar ile uyumludur. Bulgularımıza dayanarak DM hastalarında antidepresan kullanımı sırasında SSRI'ların TSA'dan daha güvenilir olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; daha önceki çalışmalarda TSA'ların kilo alımına sebep olabileceği, kan lipit düzeylerini olumsuz yönde etkileyebileceği, SSRI lar gibi yeni antidepresan ilaçların kısa dönemde kilo kaybı ve uzun dönem tedaviden sonra kilo alımına sebep oldukları bilinmektedir. Depresyon tek başına, bazal metabolik hızda azalmaya ek olarak iştah artışı ve karbonhidrat alımında artış gibi ilaç yan etkilerine bağlı olarak kilo alımına sebep olabilir. Kilo alımı tip II diyabet ve muhtemel insülin direnci ile doğrudan ilişkilidir. Depresyonun da bazı hastalarda hipertansiyon ve aterosklerotik değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir. Depresyon aynı zamanda anksiyete gibi diğer psikiyatrik hastalıklar ile birlikte olup daha şiddetli kardiyak mortaliteye sebep olabilir.



TSA' ların kardiyotoksik ve bazı SSRI ların ise kalbe faydalı etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz. Günümüz hekimlerince antidepresanlar oldukça sık reçete edilmekte ve bunların MS yapıcı etkisi hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir. Bu da hastalarda mortalite yüzdesini artırmakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu bağlamda, uygun bir antidepresan seçiminde bu hastaların bel çevresi, TA takibi lipit profili ve kan glukozuna bakılması çok önemli gibi görünmektedir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, hastaların ilaç başlanmadan önceki AKŞ, kan lipit düzeyleri ve TA'lerinin daha uzun süre takibi sonucu elde edilen verilerin karşılaştırılmasını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız bu araştırmalara öncülük etmesi açısından önem arz etmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. 1. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997: 655-666.
2. Işık E. Depresyon ve Bipolar bozukluklar. 1. Baskı, Ankara: Görsel Sanatlar Yayınevi, 2003: 467-483.
3. Yüksel N. Klinik Psikiyatri. 2. Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 1999: 256-303.
4. Yüksel N. Psikofarmakoloji. 3. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 197-198.
5. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic Syndrome in Patients With severe Mental Illnesses. Prim Care companion J Clin Psychiatry 2004; 6: 152-158.
6. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın salgını: Metabolik Sendrom. SSK Tepecik Hastanesi Dergisi 2003; 13: 121-127.
7. Bloomgarden ZT. Definitions of the İnsulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. Diabetes Care 2004; 27: 824-830.
8. Kylin E. Studien. Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikemie syndrome. Zentralblatt für inere Medizin 1923; 44: 105-127.
9. Reawen GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
10. De Fronzo RA, Ferrannini E. İnsulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipitemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-94.
11. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-1520.

12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998; 15: 539-553.
13. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-443.
14. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
16. The EGIR-RISC STUDY (European Group for the Study of Insulin resistance), relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk; Methodol and Objectives. *Diabetologia* 2004; 47: 566-570.
17. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003; 26: 650-655.
18. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001; 21: 881-883.
19. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
20. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy x-ray

- absorptiometry in Japanese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 232-237.
21. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25-29.
  22. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: Understanding the role of insulin resistance. *Am J Managed Care* 2003; 8 (Suppl.20): 635-653.
  23. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453-458.
  24. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
  25. Mc Laughlin T, Reaven G. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics* 2000; 55: 28-32, 35.
  26. Maffeis C, Cotdulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *Eur J Clin Nutrition* 2003; 57: 566- 572.
  27. Bleckburn GL, Levis, LC. The Obesity Epidemic: Prevention and Treatment of the Metabolic Syndrome, September, 2004.
  28. Kereiakes DJ, Willerson JT. Metabolic Syndrome Epidemic. *Circulation* 2003; 108: 1552-1553.
  29. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, et al. The Incidence and Persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) Metabolic Syndrome, The French D.E.S.I.R. Study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 526-532.

30. Meigs JB, Wilson P, Nathan DM, et al. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies, *Diabetes* 2003; 52: 2160-2167.
31. Scott LC. Diagnosis, Prevention and Intervention for the Metabolic Syndrome. *Am. J. Cardiol* 2003; 92 (Suppl): 35-42.
32. Samur G. Metabolik sendrom ve sağlıklı zayıflama diyeti. *Sendrom* 2005; 17: 78-86.
33. Ersanlı M. İnsülin Direnci ve Sonuçları. *Lipit Gündemi* 2003: 23.
34. Onat A, Ceyhan K. ve ark. Erişkinlerimizin Yarisında Bulunan Dislipitemi ve Metabolik Sendromun Özellikleri ve Kombine Hiperlipitemi ile İlişkisi. *Türk Kardioloji Derneği Araştırmaları* 2001; 29: 274-285.
35. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusı Metabolik Sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardioloji Derneği Araştırması* 2002: 30: 8-15.
36. Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması, 2004, [http://www.abdiibrahim.com.tr/Metsar\\_Sunum-28022005.ppt](http://www.abdiibrahim.com.tr/Metsar_Sunum-28022005.ppt).
37. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US Adults: Finding from the third National health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
38. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35, 96-99.
39. Grundy SM, Hansen B, et al. Clinic Management of the Metabolic Syndrome, Report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004; 109: 551-556.

40. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın salgını: Metabolik Sendrom. SSK Tepecik Hastanesi Dergisi 2003; 13: 130-133.
41. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004, 109: 433-438.
42. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin MR, Laurén LH, Savolainen MJ, Koponen HJ. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 559-563.
43. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005; 7: 424-430.
44. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66: 316-322.
45. Rääkkönen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 2002; 51: 1573-1577.
46. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, Viinamäki HT. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1422-1427.
47. Herva A, Räsänen P, Miettunen J, Timonen M, Läksy K, Veijola J, Laitinen J, Ruokonen A, Joukamaa M. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom* 2006; 68: 213-216.

48. Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, Roriz-Filho JS, Cruz TR, Rodrigues RP, Resmini I, Sudoh S, Wakatsuki Y, Nakagawa M, Souza AC, Kita T, Matsubayashi K. Stroke-independent association between metabolic syndrome and functional dependence, depression, and low quality of life in elderly community-dwelling Brazilian people. *J Am Geriatr Soc* 2006; 55: 374-382.
49. Bjorntorp, P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obesity Reviews* 2001; 2: 73-86.
50. Krantz DS, McCeny MK. Effects of psychological and social factors on organic disease: a critical assessment of research on coronary heart disease. *Annual Reviews in Psychol* 2002; 53: 341-369.
51. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type II diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999; 22: 1071-1076.
52. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K, Shahab H, Siddiqui A, Munshi F, Lippmann S. Body weight changes associated with Psychopharmacol. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 842-847.
53. Brady K. Weight gain associated with psychotropic drugs. *Southern Med J* 1989; 82: 611-617.
54. Umbricht D, Kane J. Medical complications of new antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin* 1996; 22: 475-483.
55. Kawachi I. Health consequences of weight gain. *Therap Advan Psychoses* 1999; 7: 1-3.
56. Holden J, Holden U. Weight changes with schizophrenic psychosis and psychotropic drug therapy. *Psychosomatics* 1970; 9: 551-561.
57. Brady K. Weight gain associated with psychotropic drugs. *Southern Medical J* 1989; 82: 611-617.

58. Garland EJ, Remick RA. and Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 323–330.
59. Fernstrom MH. Drugs that cause weight gain. *Obesity Research* 1995;3 (Suppl. 4): 435–439.
60. Cantu TG, Korek JS. Monoamine oxidase inhibitors and weight gain. *Drug Intelligence and Clin Pharmacol* 1988; 22: 755–759.
61. Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharm* 1999; 19: 316–321.
62. De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci & Biobehavioral Reviews* 2000; 24: 341–353.
63. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, Goodall EM, Cowen PJ. 5-HT<sub>2C</sub> receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharm* 1997; 133: 309–312.
64. Casey DE, Zorn SH. The pharmacol of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: (suppl 7): 4–10.
65. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999; 100: 3–16.
66. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671.
67. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 1997; 82: 561–565.
68. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatric Research* 1998; 32: 403–410.



69. Hebebrand J, Heyden J, Devos R, Kopp W, Herpertz S, Remschmidt H, et al. Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. *Lancet* 1995; 346: 1624–1625.
70. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E. et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 1996; 81: 3861–3863.
71. Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A, et al. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 330–334.
72. Heymsfield SB, Greenberg, AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *J Am Med Association* 1999; 282: 1568–1575.
73. Cerami A, Ikeda Y, Le Trang N, Hotez J, Beutler B. Weight loss associated with an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages: the role of cachectin (tumor necrosis factor). *Immunol Letters* 1985; 11: 173–177.
74. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
75. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kühn M, Uhr M, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF- and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23: 13–19.
76. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmächer T. Body weight, the tumor necrosis factor system and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 220–225.
77. Montvale NJ. Physicians' Desk Reference. Medical Economics Data Production Company 2000.

78. Gantu T, Korek J. Monoamine oxidase inhibitors and weight gain. *Clin Pharmacol* 1988; 22: 755-759.
79. Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1004-1009.
80. Goldstein DJ, Rampey J, Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine LR. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *International J Obesity & Related Metabolic Disorders* 1994; 18: 129-135.
81. Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *The Medical Clinics of North America* 2000; 84: 441-461.
82. Borrelli B, Spring B, Niaura R, Kristeller J, Ockene JK, Keuthen NJ. Weight suppression and weight rebound in ex-smokers treated with fluoxetine. *J Consulting & Clin Psychol* 1999; 67: 124-131.
83. Spring B, Wurtman J, Wurtman R, el-Khoury A, Goldberg H, McDermott J, Pingitore R. Efficacies of dexfenfluramine and fluoxetine in preventing weight gain after smoking cessation. *Am J Clin Nutrition* 1995; 62: 1181-1187.
84. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, Dick LM, Felix RJ, Johnson KA, et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* 1999; 104: 61.
85. Nutzinger DO. Effect of fluvoxamine on total serum cholesterol levels during weight reduction. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 346-348.
86. Elsborg L. Treatment of severe obesity with a highly selective serotonin re-uptake inhibitor as a supplement to a low calorie diet. *Int J Obesity & Related Metabolic Disorders* 1993; 17: 681-683.
87. Devlin MJ. Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder. *Addictive Behaviors* 1995; 20: 757-764.

88. Delgado P, Charney D, Price L, et al. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. *Archives of General Psychiatry* 1990; 47: 411-418.
89. Rosalinda T. Change in weight during a one-year trial with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 259-267.
90. Tollefson G, Holman S, Saylor M, et al: Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 50-59.
91. Chouinard G, Saxena B, Belanger MC, Ravindran A, Bakish D, Beauclair L, et al. A Canadian multicenter, double-blind study of paroxetine and fluoxetine in major depressive disorder. *J Affective Disorders* 1999; 54: 39–48.
92. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 256–260.
93. Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy of sertraline vs fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am J Geriatric Psychiatry* 1999; 7: 221–227.
94. Fava M. Weight gain during short-term and long-term treatment with antidepressants. *Primary Psychiatry* 2000; 7: 28–32.
95. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kühn M, Uhr M, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23: 13–19.
96. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1170–1176.

97. Sussman N, Ginsberg DL. Weight effects of nefazodone, bopropion, mirtazapine, and venlafaxine: A review of the available evidence. *Primary Psychiatry* 2000; 7: 33–48.
98. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: (Suppl 11): 37–41.
99. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-546.
100. Bouwer C, Harvey B. Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *Int J Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 273-278.
101. Kupfer D, Coble P, Rubinstein D. Changes in weight during treatment for depression. *Psychosom Med* 1979; 41: 535-544.
102. Guerdjikova AI, McElroy SL, Kotwal R, High-dose escitalopram in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a placebo-controlled monotherapy trial. *Hum Psychopharmacol* 2008; 1: 1-11.
103. Kasper S, Lemming OM, de Swart H. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients. *Neuropsychobiol* 2006; 54: 152-159.
104. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmächer T. Body weight, the tumor necrosis factor system and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002 (in pres).
105. Silverstone, P.H. and Ravindran, A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 22–28.
106. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients *Epidemiol*, 2003; 37: 193-220.

107. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Cryer PE. Psychiatric illness in diabetes mellitus. Relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 736-742.
108. Kuloğlu M, Karaoğlu A, Atmaca M, Özkan Y, Tezcan AE. Tip II Diabetik Hastalarda Psikiyatrik Belirtiler ve Kan Şekeri Kontrolü. *Düşünen Adam* 2000; 13: 19-23.
109. PT Pollak, SD Mukherjee, and AD Fraser. Sertraline-induced hypoglycemia. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35 (Suppl 11): 1371-1374.
110. Levkovitz YB, Shushan G, Hershkovitz AIsaac. Antidepressants induce cellular insulin resistance by activation of IRS-1 kinases. *Moll Cell Neurosci* 2007; 36: 305-312.
111. Gülseren L, Gülseren Ş, Hekimsoy Z. Major Depresif Bozukluğu Olan Diabetes Mellituslu Hastalarda Fluoksetin ve Paroksetinin Depresyon-Anksiyete, Yaşam Kalitesi, Yeti Yitimi ve Metabolik Kontrol Üzerine Etkisi: *Bull Clin Psychopharmacol* 2001; 11: 1-10.
112. Gray DS, Fujioka K, Devine W, Bray GA. A randomized double-blind trial of fluoxetine in obese diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16 (suppl 4): 67-72.
113. O’Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1994; 11: 105-110.
114. Connolly VM, Gallagher A, Kesson CM. A study of fluoxetine in obese elderly patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1995; 12: 416-418.
115. Breum L, Bjerre U, Bak JF, Jacobsen S, Astrup A. Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity. *Metabolism* 1995; 44: 1570-1576.

116. Daubresse JC, Kolanowski J, Krzentowski G, Kutnowski M, Scheen A, Van Gaal L. Usefulness of fluoxetine in obese non-insulin-dependent diabetics: A multicenter study. *Obes Res* 1996; 4: 391-396.
117. Potter van Loon BJ, Radder JK, Frolich M, Krans HM, Zwinderman AH, Meinders AE. Fluoxetine increases insulin action in obese type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16 (Suppl 4): 55-61.
118. Ducros F, Bourque J, Garon J, Chiasson JL. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obesity & Relat Metab Disord* 1997; 21: 97–102.
119. Amsterdam JD, Shults J, Rutherford N. Safety and efficacy of s-citalopram in patients with co-morbid major depression and diabetes mellitus. *Neuropsychobiol* 2006; 54: 208-214.
120. Higson FM, Gleeson RM, Smythe G.A, Atrens DM. Effects of chronic lithium, amitriptyline and mianserin on glucoregulation, corticosterone and energy balance in the rat. *Pharmacol, Biochemistry & Behavior*. 1985; 22: 119–125.
121. Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 8: 323–330.
122. Warnock JK, Mutzig EM. Diabetes mellitus and major depression: considerations for treatment of Native Americans. *J Okla State Med Assoc* 1998; 91: 488-493.
123. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurol* 1987; 37: 589-596.
124. Sindrup SH, Ejlertsen B, Froland A, Sindrup EH, Broesen K, Gram LF. Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 151-153.

125. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996; 8: 459-476.
126. Joss JD. Tricyclic antidepressant use in diabetic neuropathy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 996-1000.
127. Sindrup SH, Gram LF, Broesen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-144.
128. Holliday SM, Plosker GL. Paroxetine. A review of its pharmacol, therapeutic use in depression and therapeutic potential in diabetic neuropathy. *Drugs* 1993; 3: 278-299.
129. Goodnick PJ, Jimenez I, Kumar A. Sertraline in diabetic neuropathy: preliminary results. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 255-257.
130. Shamsah B. Sonawalla, M.D, George I. Papakostas. Elevated Cholesterol Levels Associated With Nonresponse to Fluoxetine Treatment in Major Depressive Disorder. *Psychosomatics* 2002; 43: 310-316.
131. Tsygankov BD, Chazova IE, Poliakova EO. Psychopharmacotherapy of patients with arterial hypertension complicated with metabolic disturbances and depression. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakov* 2007; 107 (Suppl 8): 44-48.
132. Poliakova EO, Shimchik VE, Mychka VB, Chazova IE. The role of psychopharmacotherapy in combined treatment of patients with metabolic syndrome and depression *Ter Arkh.* 2008; 80 (Suppl 4): 69-73.
133. Weissman MM, Markowitz JS, Oluette R, et al. Panic disorder and cardiovascular /cerebrovascular problems: results from a community survey. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1504-1508.
134. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, et al, Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. *Circulation* 1994; 90: 2225-2229.

135. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and the implications for therapy. *Cardiol* 1999; 99: 2192-2127.
136. Hayward C, Taylor CB, Roth WT, et al. Plasma lipid levels in patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 917-919.
137. Tancer ME, Stein MB, Moul DE, et al. Normal serum cholesterol in panic disorder. *Biological Psychiatry* 1990; 27: 99-101.
138. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, et al. Risk factors for cardiovascular illness in panic disorder patients. *Neuropsychobiol* 1990; 23: 134-139.
139. Bajwa WK, Asnis GM, Sanderson WC. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 376-378.
140. Reifman A, Windle M. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993, 150: 527.
141. Agargun MY, Kara H, Algun E. High cholesterol levels in patients with sleep panic. *Biological Psychiatry* 1996; 40: 1064-1065.
142. Yamada K, Tsutsumi T, Fujii AI. Serum cholesterol levels in patients with panic disorders: a comparison with major depression and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51: 31-34.
143. Lacerda ALT, Caetano D, Caetano SC. Cholesterol levels in panic disorder, generalized anxiety disorder and major depression. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2000; 58: 408-411.
144. Bailey, Darrin L. MD, PhD; Le Melledo, Jean-Michel MD. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Cholesterol Levels in Patients with Panic Disorder. Letters to the Editors. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (Suppl 3): 317-319.



145. Kim, EJ, Yu BH. Increased Cholesterol Levels After Paroxetine Treatment in Patients With Panic Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 597-599.
146. Herrán A, Ramírez ML, Carrera M. Panic disorder, treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, and cholesterol levels. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 538-540.
147. Marshall T, Palm BG. Severe and Moderate Hypertriglyceridemia Secondary to Citalopram and Fluoxetine *Psychosomatics* 2000; 41: 448-449.
148. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipitemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1974-1982.
149. Preskorn HS. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Suppl 6): 12-21.
150. Nedostup AV, Fedorova VI, Linevich AI, Pukhal'skaia TG. Anxiodepressive and neuromediator disorders in hypertensive patients. Effects of cypramil therapy *Terapevticheskii arkhiv* 2005; 77: 55-62.
151. Pogosova GV, Gudkova OA, Iufereva IuM, Tikhomirova EA. Clinefficacy of citalopram in patients with hypertension and concomitant depression. *Kardiologiya* 2004; 44: 49-53.
152. Ferguson J, Khan A. A placebo-controlled comparative study of the effects of blood pressure and antidepressant efficacy of venlafaxine and imipramine. *Neuropsychopharmacol* 1994; 10 : 117.
153. Harrison CL. School Tolerability of high-dose venlafaxine in depressed patients. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 200-204.
154. Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J. Blood pressure changes during short-term fluoxetine treatment *J Psychopharmacol* 1999; 19: 9-14.

155. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M ve ark. Structured ClinInterview For DSM-III-R. Washington DC, American Psychiatric Pres 1987.
156. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi. 1996: 4: 251-259.
157. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. Turk Psikiyatri Derg 1998: 9: 114-117.
158. Overall JE, Gorhan DR. The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep 1962; 10: 799-812.
159. Soykan C. Institutional Differences and Case Typicality as Related to Diagnosis System Severity, Prognosis and Treatment. Master tezi, Ankara: Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, 1989

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

1976 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2000 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2004 Nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da ihtisas eğitimime başladım.