

T.C.
AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA OLANZAPİN VE KETİAPİN KULLANIMININ
BAZAL METABOLİZMA HIZINA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Lütfi AKGÜN
DANIŞMAN: Doç.Dr. Kağan ÜÇOK

AFYONKARAHİSAR 2008

T.C.
AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : ŞİZOFRENİ HASTALARINDA OLANZAPİN VE
KETİAPİN KULLANIMININ BAZAL METABOLİZMA
HIZINA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
Tezi Hazırlayan : Dr. Lütfi AKGÜN
Tez Savunma Tarihi : 18.06.2008
Tez Kabul Tarihi : 18.06.2008
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Kağan ÜÇOK

İş bu çalışma jürimiz tarafından FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN
Doç.Dr.Kağan ÜÇOK

ÜYE
Doç.Dr.Hakan MOLLAOĞLU

ÜYE
Yrd.Doç.Dr.Nuray ÖZTAŞAN

ONAY
DEKAN

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimine başladığım günden bu yana derslerimde ve tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütölmesi esnasında çok değerli yardım ve destekleriyle hep yanımda gördüğüm değerli tez hocam Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr. Kağan ÜÇOK'a, Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Doç.Dr. Hakan MOLLAOĞLU ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Nuray ÖZTAŞAN'a, Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr. Ömer GEÇİCİ'ye, Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr. Ömer ÖZBULUT'a, Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi Dr. Abdurraman GENÇ'e, Psikiyatri Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr. Güray GÜLSEREN'e ve Arş.Gör.Dr. Ahmet Hakkı AÇIK'a teőekkür ederim.

Destek ve yardımlarıyla bugüne kadar hep yanımda olan değerli eşim Dr. Sema AKGÜN'e ve aileme sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ŞİZOFRENİ	2
2.1.1. TARİHÇE	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3. ETİYOLOJİ	4
2.1.3.1. Stres yatkınlık modeli	5
2.1.3.2. Nörobiyolojik teoriler	5
2.1.3.3. Nörogelişimsel teoriler	5
2.1.3.4. Nörotransmitterlerle ilgili teoriler	6
2.1.3.4.1. Dopamin	6
2.1.3.4.2. Serotonin	6
2.1.3.4.3. Norepinefrin	6
2.1.3.4.4. GABA	7
2.1.3.4.5. Glutamat	7
2.1.3.5. Genetik Etkenler	7
2.1.4. NÖROPATOLOJİ	8
2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER	8
2.1.5.1. Premorbid-prodromal bulgu ve belirtiler	9
2.1.5.2. Prognoz ve sonlanış	9
2.1.5.3. Olumlu prognoz göstergeleri	10
2.1.5.4. Olumsuz prognoz göstergeleri	10
2.1.6. ALT TIPLERİ	11
2.1.7. KLİNİK TEDAVİLER	11
2.1.7.1. Antipsikotikler	11
2.1.7.2. İlaç Seçimi	13
2.1.7.3. Psikososyal Tedaviler	14
2.1.8. OLANZAPİN	15
2.1.8.1. Olanzapinin Moleküler Yapısı	15

2.1.8.2. Olanzapinin Etki Mekanizması	16
2.1.8.3. Olanzapinin İlaç Etkileşimleri	17
2.1.8.4. Olanzapinin Yan Etkileri	17
2.1.9. KETİAPİN	17
2.1.9.1. Ketiapinin Moleküler Yapısı	18
2.1.9.2. Ketiapinin Etki Mekanizması	19
2.1.9.3. Ketiapinin İlaç Etkileşimleri	20
2.1.9.4. Ketiapinin Yan Etkileri	20
2.2. BAZAL METABOLİZMA HIZI (BMR)	22
2.2.1. BMR'NİN DİREK YÖNTEMLE HESAPLANMASI	23
2.2.2. BMR'NİN İNDİREK YÖNTEMLE HESAPLANMASI	23
2.2.2.1. Kapalı Devre Spirometre Metodu	24
2.2.2.2. Açık Devre Metodu	24
2.2.2.3. Diğer Bir İndirek Ölçüm Yönteminde Bazal	25
Metabolizma Hızı Hesaplanırken Aşağıdaki Formüller Kullanılır	
2.2.3. BMR Ölçümü	27
2.2.4. RMR Ölçümü	27
2.2.5. Bazal Metabolik Hızı Etkileyen Faktörler	28
III. YÖNTEM VE GEREÇLER	30
3.1. Kabul Ölçütleri	32
3.2. Dışlama Ölçütleri	32
IV. BULGULAR	33
V. TARTIŞMA	34
VI. SONUÇ	39
VII. ÖZET	40
VIII. SUMMARY	41
IX. KAYNAKLAR	42

TABLÖLAR

Tablo I.	Özel popülasyonlarda şizofreni prevalansı	4
Tablo II.	Yeni Nesil (Atipik) Antipsikotikler	15
Tablo III.	Olanzapinin farmakolojik özellikleri	17
Tablo IV.	Ketiapin kullanımına bağlı meydana gelen yan etkiler	23
Tablo V.	Bazal metabolizmanın yaşa göre tahmini (Kal./m ² /saat)	28
Tablo VI.	Bazal Metabolik Hızı Etkileyen Faktörler	30
Tablo VII.	Olanzapin, ketiapin ve kontrol gruplarına ait yaş, BMI ve RMR sonuçları	35
Tablo VIII.	Şizofreni hastalarında obezitenin etiyolojisine ilişkin etkenler	37

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Olanzapinin Moleküler Yapısı (Formülü: $C_{17}H_{20}N_4S$)	16
Şekil 2:	Ketiapinin Moleküler Yapısı (Formül: $C_{21}H_{25}N_3O_2S$)	20
Şekil 3:	Enerji tüketiminin bileşenleri	24

KISALTMALAR

Karbondioksit: CO₂

Oksijen: O₂

Ekstra Piramidal Semptom: EPS

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition:

DSM-IV

Basal Metabolic Rate (Bazal Metabolizma Hızı): BMR

Rest Metabolic Rate (İstirahat Metabolizma Hızı): RMR

Sitokrom P 450 enzimi: CYP-450

5-Hidroksitriptamin reseptörü Tip 2: 5-HT₂

5-Hidroksitriptamin reseptörü Tip 6: 5-HT₆

Histaminik reseptör Tip 1: H₁

Adrenerjik reseptör Tip 1: α₁

Adrenerjik reseptör Tip 2: α₂

Dopamin reseptörü Tip 2: D₂

Dopamin reseptörü Tip 1: D₁

Muskarinik reseptör Tip 1: M₁

Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği: BPRS

Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği: SAPS

Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği: SANS

Respiratuar Quotient (Solunumsal Oran): RQ

Body Mass İndex (Beden kitle indeksi): BMI

Kilo kalori: Kal

Lean Body Mass (yağsız vücut kitlesi): LBM

Food and Drug Administration: FDA

Diyabetes Mellitus: DM

GİRİŞ

Şizofreni tedavisinde kullanılan olanzapin, etkinliği, geniş spektrumlu kullanımı ve nörolojik yan etkilerinin az oluşu nedeniyle avantajlı atipik antipsikotiklerdendir (1). Bununla beraber güçlü bir kilo alma eğilimi göstermesi hasta sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (2-4). Kilo aldırıcı etki mekanizması henüz tam açıklanamamıştır (5). Ancak antipsikotik ilaçların sinir sistemindeki dopamin, serotonin ve histamin reseptörleri ile etkileşimi, gonadal-adrenal steroidlere etki ile hiperprolaktinemiye neden olması ve insülin duyarlılığını artırması üzerinde durulmuştur (6). Ketiapin tedavisinde, kilo alımının minimal düzeyde olduğu ve uzun dönemde ise vücut ağırlığının değişmediği gösterilmiştir (5,7). Literatürde olanzapin ve ketiapin tedavisi ile bazal metabolizma hızında değişikliği gösteren doğrudan ve kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada olanzapin ve ketiapin kullanan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin bazal metabolizma hızlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni geçen yüzyıldan beri ruh hekimliğini en çok uğraştıran, fakat bugün bile çeşitli yönleri tam açıklanamamış bir ruhsal bozukluktur. Ondokuzuncu yüzyılda “erken bunama” diye bilinen şizofreni DSM IV’te altı aydan uzun süren, en az bir ay hezeyan, halüsinasyon, desorganize konuşma, dezorganize veya katatonik davranış ve negatif belirtilerden iki veya daha fazlasının olduğu bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (1,8). Şizofreni, popülasyonun yaklaşık % 1’ini etkiler, genellikle 20 yaşından önce başlar, yaşam boyu devam eder ve bütün sosyal sınıflardaki insanlarda görülür. Şizofreni tek bir hastalık olarak tanımlanmış olsa da, olasılıkla heterojen etiyolojili bir grup bozukluğu içerir ve kapsadığı hastaların klinik görünümü, tedaviye yanıtları ve gidişleri farklıdır (9).

2.1.1.TARİHÇE

Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofrenik türde belirti gösteren ruh hastalıklarının tanımlandığı bildirilmektedir. Morel “Dementia Praecox” (erken bunama) deyimini ilk olarak 1760’da kullanmıştır. Hecker 1771’de “hebefreni”yi ve Kahlbaum 1774’de “katatoni”yi tanımladıktan sonra, tanınmış Alman ruh hekimi Kraepelin 1796’da bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, tümünü “Dementia Praecox” tanısı altında toplamıştır. Bu terime göre hastalığın erken başlaması ve bunama olması gerekiyordu (9-11). 1911’de yayınladığı “Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu” adlı kitabı ile yeni bir çığır açmış olan İsviçre’li Eugen Bleuler, Kraepelin’in sandığı gibi hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının zorunlu olmadığını gösterdi.

Bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (schisme) önem vererek “schizofrenia” yani zihin bölünmesi, yarılması adını önerdi ve zamanla bu terim kabul görmüştür. Artık günümüzde Dementia Praecox (Erken Bunama) terimi kullanılmamaktadır (12). Bleuler, şizofreni semptomlarını temel (birincil) ve tali (ikincil) olarak ayırmıştır. En önemli temel semptomun, çağrışım (assosiasyon) bozukluklarıyla belirli, düşünce bozukluğu olduğunu ileri sürmüştür. Diğer temel semptomları affektif bozukluklar, otizm ve ambivalans olarak saymıştır. Bleuler’in “4A belirtisi” assosiasyon, affekt, otizm (autism) ve ambivalansı kapsıyordu. Tali (ikincil) semptomlar arasında halüsinasyon ve hezeyanlar vardı (9,12). Kişilerarası “interpersonal” psikoanalitik okulunun kurucusu olan Harry Stack Sullivan, toplumsal yalıtımın şizofreninin hem bir nedeni, hem de bir belirtisi olduğu üzerinde durmuştur. Gabriel Langfeldt kuramsal formülasyonlara girmektense, ampirik deneylerden yola çıkarak, bir takım ölçütler tanımlamıştır. Langfeldt, bu bozukluğu, gerçek şizofreni ve şizofreniform psikoz olarak ikiye ayırmıştır. Gerçek şizofreni tanısını, sinsî bir başlangıç, otizm, duygusal küntlük, depersonalizasyon, derealizasyon belirti ve bulgularına dayandırmıştır. Langfeldt’den sonra araştırmacılar gerçek şizofreniyi “çekirdek şizofreni”, “süreç (process) şizofreni” ya da “remisyona girmeyen şizofreni” olarak da adlandırmaktadır (12). Freud da şizofreniyi, “birincil özseverlik (narsisizm)” dönemine gerileme sonucunda ortaya çıkan bir klinik tablo olarak ele almıştır. Psikanalistler de, şizofrenide doğuştan yapısal bir yatkınlığın, bir ego zayıflığının ve birincil narsisistik duruma kolayca gerileyebilme eğiliminin olduğunu, kabul ederler. Böyle bir zeminde çevre ilişkilerinde küçük büyük incinmeler, bu gerileme eğilimini kamçırlarlar (13).

2.1.2.EPİDEMİYOLOJİ

ABD’de şizofreninin yıllık insidansı, 1000 kişide 0.3-0.6’dır. Yaşam boyu prevalansının % 1-1.5 dolaylarında olduğu ileri sürülmektedir.

Avrupa'da ise 1000 kişide 0.1-0.5 arasında olduğu, şizofreni gelişmesi için yaşam boyu prevalansın 1000 kişide 7-9 arasında olduğu, nokta prevalansının ise 1000 kişide 2.5-5.3 arasında olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla şizofreninin yaşam boyu prevalansının % 0.5 ile %1 arasında değiştiği öngörülebilir. Şizofreni tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda görülür. İnsidans ve prevalans oranları, dünyanın her yerinde yaklaşık olarak birbirine eşittir (9,12).

Tablo I. Özel popülasyonlarda şizofreni prevalansı (12)

Popülasyon	Prevalansı (%)
Genel popülasyon	1,0
Şizofreni hastasının monozigot ikizi	32,0
Şizofreni hastası iki ebeveynin çocuğu	27,0
Şizofreni hastasının dizigot ikizi	12,0
Şizofreni hastası bir ebeveynin çocuğu	12,0
Şizofreni hastasının ikiz olmayan kardeşleri	8,0

Şizofreni gelişme olasılığının, kış ve baharın erken dönemlerinde doğanlarda daha fazla ve baharın geç dönemi ve yaz mevsiminde doğanlarda ise daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (12). Şizofreni oluşumuyla ilgili viral hipotezler yavaş virüsleri, retrovirüsleri ve viral yolla aktive olan otoimmün reaksiyonları içerir. Bazı çalışmalar hamileliğin ikinci üç ayı sırasında influenza ile karşılaşılmasından sonra (sıklıkla kış mevsiminde ortaya çıkar) şizofreni sıklığında artış olduğunu göstermiştir (12,14).

2.1.3.ETİYOLOJİ

Şizofreni tek bir hastalık olarak tartışılmış olsa da, tanı kategorisi olasılıkla heterojen etiyolojili benzer davranış belirtileri gösteren, bir bozukluklar grubunu içerir.

Şizofreni hastaları farklı klinik görünüm, tedavi yanıtları ve hastalık gidişini gösterirler (9).

2.1.3.1. Stres yatkınlık modeli

Kraepelin, Bleuler ve Freud kendi dönemlerindeki tüm araştırmalar bir anormalliği belirleme konusunda başarısız olmuş olsa da, şizofreninin biyolojik anormallik sonucu geliştiğine inanmışlardı (15). Biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşiminin anlatımı olan, stres yatkınlık modeline göre, özel bir yatkınlığı bulunan bir kişi, stresli bir durumla karşılaştığında şizofreni belirtileri geliştirebilir(9,12,15).

2.1.3.2. Nörobiyolojik teoriler

Şizofreninin nedeni bilinmemekle birlikte son yıllarda, çok sayıda çalışmada limbik sistem, frontal korteks, serebellum ve bazal ganglionları içeren, beynin belirli bölgelerindeki patofizyoloji üzerinde durulmaktadır. Kendi aralarında bağlantıları olan, bu dört alandan birindeki işlev bozukluğu, bir diğerindeki primer patolojik süreci etkileyebilir. Nöropatolojik çalışmalar, şizofreni hastalarının birçoğunda, limbik sistemin primer patolojide potansiyel bölge olduğunu göstermiştir (9).

2.1.3.3. Nörogelişimsel teoriler

Prenatal dönem ve erken çocukluk dönemindeki beyin gelişimi ve bağlantı oluşma aşamasında şizofreni hastasının DNA'sındaki bir anormallik, yanlış sinaps bağlantılarının kurulmasına neden olabilmektedir. Bu durum nöron seleksiyonu ve göçünün erken evrelerinde, fetal beyin gelişiminde ortaya çıkan anormalliklerden kaynaklanmaktadır (16). İn vivo beyin görüntülemesine dayanan yapısal anormallikler içinde en tutarlı olanı, beyin ventriküllerindeki büyümedir.

Gri cevherdeki kayıp, hastalık öncesi erken çocukluk döneminde zayıf sosyal ilişki, eğitim uyumunda yetersizlik ve doğum komplikasyonları ile paralellik göstermektedir. Şizofreni hastalarındaki postmortem çalışmalarda amigdal, hipokampus, parahipokampal girus ve internal pallidum gibi limbik ve temporal yapıların hacimlerinde azalma ve korpus kallozum agenezisi gözlenmiştir (15,17).

2.1.3.4.Nörotransmitterlerle ilgili teoriler

2.1.3.4.1.Dopamin

Dopamin hipotezinin en basit anlatımına göre şizofreni, aşırı dopaminerjik aktivitenin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu teori iki gözleme dayanmaktadır. Dopamin reseptör antagonistleri gibi birçok antipsikotik ilacın etkisi ve gücü, dopamin (D2) reseptörlerine antagonist etki edebilme yetenekleriyle paralellik gösterir (9,16,18).

2.1.3.4.2.Serotonin

5-HT₂ reseptöründeki antagonizmin psikotik belirtilerin azaltılmasında önemli olduğu ve D2 antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesine karşı hafifletici etkisinin bulunduğu vurgulanmıştır (9,19,20).

2.1.3.4.3.Norepinefrin

Noradrenerjik sistemin dopaminerjik aktiviteyi düzenlediğini öne süren veriler giderek artmaktadır. Şizofreni hastalarının bir kesiminde beyinde ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu yolla dopaminin çoğaldığı bildirilmiştir (12,18).

2.1.3.4.4.GABA

Mevcut veriler, bazı şizofreni hastalarında hipokampüste azalmış GABA'erjik nöronların olduğu şeklindeki hipotezle uyumludur. Teorik olarak inhibitör GABA'erjik nöron kaybı dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açmaktadır (12,16,20).

2.1.3.4.5.Glutamat

Öne sürülen hipotezlerde glutamatın hipoaktivitesi, hiperaktivitesi ve yol açtığı nörotoksisite üzerinde durulmaktadır. Glutamat antagonisti olan fensiklidinin akut alınmasıyla, şizofreniye benzer bir sendromun ortaya çıkmasından dolayı, şizofreni etiolojisinde glutamatın da etkisi olduğu ileri sürülmektedir (9,15,16).

2.1.3.5.Genetik Etkenler

Genetik çalışmalar, şizofreninin geçişinde genetik bir komponent olduğunu şiddetle öne sürmektedir. Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı %33-78 arasında değişirken, aynı oran dizigot ikizlerde %8-28 arasında değişir. Şizofrenlerin birinci dereceden akrabalarında şizofreni gelişme riski, normal kişilerin akrabalarına göre en az beş kat daha yüksektir. Ebeveynlerden her ikisinin de şizofreni hastalığına sahip olması durumunda, çocuklarda şizofreni gelişme şansı %27 daha yüksektir (21).

2.1.4.Nöropatoloji

Şizofrenik beyinlerde yaygın olarak bildirilen patoloji beyin hacminin azalmasıdır. Bu durumda beynin birleştirici fonksiyonlarına aracılık eden akson, dendrit ve sinapsların oluşturduğu nörofil'in azalmış dansitesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Sinaptik yoğunluk bir yaşında en yüksektir, erken ergenlik döneminde erişkin değerine düşer. Hastaların şizofreni semptomlarını sıklıkla ergenlik döneminde geliştirdikleri gözlemini kısmen temel alan bu varsayım şizofreninin bu dönemde sinapslardaki kısılmanın fazla olmasından kaynaklandığını ileri sürmektedirler.

Limbik Sistem: Emosyonları kontrol etme rolünden dolayı limbik sistem şizofreninin fizyopatolojik temelinde önemli yer almaktadır. Bu alanda yapılan postmortem beyin araştırmalarında amigdala, hipokampus ve parahipokampal girusta küçülme gösterilmiştir. Ayrıca şizofrenik hastaların hipokampuslarında nöron dezorganizasyonu da bildirilmiştir.

Bazal Ganglionlar: Bazal ganglionlar hareketlerin kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Şizofrenide de teorik olarak iki nedenden dolayı bazal ganglionlar üzerinde durulmaktadır. Birincisi ilaç kullanmayan şizofrenik hastalarda bile görülen grimas ve stereotipi gibi garip hareketlerin olması, ikincisi Huntington hastalığında olduğu gibi psikotik belirtiler gösteren tüm nörolojik hastalıkların bazal ganglionlar ile ilişkili olmalarıdır. Bazal ganglionlar daha ileri olarak frontal loblarla karşılıklı olarak bağlıdır ve bazı beyin görüntüleme çalışmalarında görülen frontal lob fonksiyon anormalliklerinin frontal loblardakinden çok bazal ganglionların hastalığına bağlı olduğu görülmüştür (8).

2.1.5.KLİNİK ÖZELLİKLER

Şizofreninin klinik bulgu ve belirtilerinin tartışmaları üç ana başlıkta toplanmaktadır.

1. Şizofreni için hiçbir bulgu veya belirti yoktu. Klinisyen sadece değişebilen bir ruhsal durum değerlendirmesiyle, şizofreni tanısı koyamaz.

2. Zamanla hastanın belirtileri değişir. Örneğin, bir hasta aralıklı halüsinasyonlara sahip olabilir ve sosyal durumlara uyumu değişkenlik gösterebilir veya hastalığın gidişi sırasında gelip geçici bir duygudurum bozukluğu belirtileri görülebilir.

3. Soyut kavramları anlama yeteneğindeki bozulma (9,16).

2.1.5.1.Premorbid-prodromal bulgu ve belirtiler

şizofreninin teorik formülasyonunda, premorbid bulgu ve belirtiler, hastalığın prodromal döneminden önce başlar. şizofreni hastalarının premorbid öyküsünde tipik ancak değişebilir şekilde şizoid veya şizotipal kişilik tiplerinden birisi vardır. Bu tip bir kişilik sessiz pasif ve içe dönük olarak belirlenebilir (22). şizofren hasta aileleri, erkekler için çocukluk ve ergenlikte, kadınlar için erken erişkinlik dönemlerinde ilerleyici davranışsal bozukluklar bildirirler. Bu bozukluklar sosyal-ie çekilmeyi, akademik ve kişisel sorunları içerirler. şizofreni geliştiren bir birey içe-dönük, utangaç, asosyal ve çocukluk döneminde arkadaşi olmayan veya sadece birkaç arkadaşi olan bir kişi olarak tanınmış olabilir. Kişi acayip düşünce tarzı, alışılmadık konuşma içeriği veya halüsinatuvar deneyimlerle karışık anormal duygulanım sergileyebilir. Baş, sırt ve kas ağrısı güçsüzlük ve sindirim sorunları gibi bedensel yakınmalarla başlayabilir. Başlangıç tanısı temaruz veya somatizasyon bozukluğu olabilir. Aile ve arkadaşları hastanın giderek değişmekte olduğunu ve kişisel, sosyal ve mesleki etkinliklerde eskisi gibi işlevsellik gösteremediğini fark ederler. Hasta bu aşamada soyut düşünceler, felsefi, büyüsel ve dini yeni uğraşlar geliştirmeye başlayabilir(19).

2.1.5.2.Prognoz ve sonlanış

şizofreni çok değişik prognoz ve sonlanış özellikleri gösteren, kronik bir bozukluktur.

Prognoz ve sonlanışın değerlendirilebilmesi için kullanılan ölçütler şunlardır: Hastalık belirtileri, iş uyumu, toplumsal uyumu, hastaneye yatış sayısı ve süresi, bilişsel yetiler, genel sağlık ve intihar girişimidir. Sinsi ve yavaş başlayıp yıllarca böyle sürüp giderken, aktif hastalık dönemleri ortaya çıkabilir. Bu dönemler kendiliğinden ya da tedaviyle yatıştır (9,18). Bu dönem düzeldikten sonra uzun süre iyi uyum dönemi olabilir ya da durum giderek negatif belirtilerin baskın olduğu, kronik rezidüel şizofreniye dönüşebilir. Hastalığın gidişi ve sonlanışını önceden kestirmek hemen hemen olanaksızdır. En az bir yıl izlemedikçe, gidiş ve sonlanış hakkında kesin bir şey söylemek aldatıcı olabilir. İzleme çalışmaları şizofreni hastalarının en az %30-27'inin, orta ve iyi derecede düzeldiklerini, aile iş ve sosyal uyum yapabildiklerini göstermektedir (9).

2.1.5.3.Olumlu prognoz göstergeleri

Hastalık başlangıcının, aniden ve renkli pozitif belirtilerle gelişmesi, olumlu prognozu düşündürür. Hastalığın ortaya çıkmasında, ağır çevresel stres etmenlerinin yeri fazla ise de, gidiş ve sonlanış daha iyidir. Katatonik şizofreni, basit, hebefrenik ve paranoid türlerden daha iyi gidiş gösterir. Hastalık öncesinde toplum, iş ve seks yaşamına, göreceli olarak iyi uyum yapmış olanlarda, prognoz ve sonlanış daha iyidir. Aile ortamının düzenli, sağlıklı oluşu, aile ve toplum içinde denge bozukluğu belirtilerinin olmayışı, duygu dışavurumunun düşük oluşu, prognoza olumlu etki yapabilir. Tedaviye erken dönemde başlanan, düzenli devam eden, aileleri yakın işbirliği kuran ve sürdüren hastalarda, prognoz daha olumlu görünmektedir (9,18).

2.1.5.4.Olumsuz prognoz göstergeleri

Hastalığın erken yaşta başlaması ve gelişmesi, olumsuz prognoz göstergesidir.

Hastalık öncesi kişiliğin şizoid ya da şizotipal oluşu, belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkışı, kötü prognoz olasılığını artırır. Negatif belirtilerin baskın olduğu hastalar, tedaviden daha az yararlanmakta ve prognoz daha kötü olmaktadır. Ailede kalımsal yüklülük varlığında ise kronikleşme olasılığı yüksektir. Aile ortamının bozuk oluşu, aile ve toplum içinde denge bozukluğu belirtilerinin ve duygu dışavurumunun yüksek oluşu, prognoza olumsuz etki yapabilir (9,19).

2.1.6.Alt Tipleri

DSM IV' e göre şizofreni beş alt gruba ayrılmıştır (8).

a.Paranoid Tip

b.Desorganize Tip (Hebefrenik Tip)

c.Katatonik Tip

d.Ayırt edilmeyen Tip

e.Residüel Tip

2.1.7.KLİNİK TEDAVİLER

Şizofreninin nedenine bakmaksızın her hasta için bireysel, ailevi ve psikososyal profil dikkatle araştırılmalıdır. Hastaneye yatırma, tanı, stabilizasyonu sağlamak, suisid ve homoside karşı hastayı korumak, desorganize tip gibi yetersizlik içinde olanların basit ihtiyaçların (beslemek, giydirmek gibi) karşılamak amacıyla yapılmalıdır. Hastaneye yatırma hastalık stresini azaltır. Günlük aktivitelerine dönmesine yardım eder (8).

2.1.7.1.Antipsikotikler

1950'li yılların başında tedaviye giren antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisini tamamen değiştirmiştir (8).

Bugün için antipsikotikler iki sınıf içinde değerlendirilmektedir. Dopamin reseptör antagonistleri (chlorpromazine, haloperidol, sülpiride vb.) ve serotonin-dopamin antagonistleri (Risperidone, Clozaril , vb.) dir.Başlangıçta antipsikotik etkisi olduğu bilinen ama EPS türü yan etkileri görece olarak daha az olan antipsikotikler atipik olarak adlandırılıyordu ve bunlar da "sulpirid", "tiyoridazin" ve "klozapin" gibi eski antipsikotiklerdi. Son zamanlarda ise bu terim EPS yan etkileri daha az ve şizofreni semptomlarını sağaltmada etkinliği daha çok olan her yeni potansiyel antipsikotiğe, fazla seçici olmaksızın ve belki de hatalı olarak verilmeye başlandı (24). Bu tür antipsikotikler geliştirilmeden önce antipsikotiklerin EPS etkilerinin antipsikotik etkinlikle köklü bir bağı olduğu düşünölmekteydi. Atipik tanımı üzerinde genel bir fikir birliği olmamakla birlikte klozapin prototip olarak kabul edilir ve biyokimyasal, farmakolojik veya klinik olarak klozapine benzeyen ilaçların hepsi, bu benzerliğin nedeni yakın olması gerektiği konusunda bir fikir birliği olmaksızın, atipik olarak adlandırılırlar (25).

Atipik antipsikotikler aşağıda belirtilen özellikleri gösterirler (26).

1. Standart antipsikotik ilaçlar kadar etkilidirler.
2. Hayvan deneylerinde apomorfine gibi dopamin agonistlerince oluşturulan stereotipiye bloke ederler.
3. Katalepsi oluşturmazlar.
4. D₂ reseptörlerinde sayı ve duyarlılık artışına neden olmazlar.
5. Süregen tedavide dopamin dönüşümünde artma ve dopamin A₉ nöronlarındaki depolarizasyon bloku etkisine karşı tolerans gelişmez.
6. Ekstrapiramidal belirti yapmaz veya bu tür yan etkileri çok azdır.
7. Geç diskinezi yapmazlar veya bu etki minimal düzeydedir.
8. Prolaktin salgısını arttırmazlar.
9. Mezo limbik seçicilik gösterirler.

Klasik antipsikotiklerin yan etkilerinin striatumda dopamin reseptör blokajı ve dopamin D₂ reseptör afinitesi ile yakın ilişkiye bağlı olduğu kabul edilir ve bu ilaçların klinik etkinlikleri de D₂ reseptörlerinin antagonizminin şizofreni tedavisinde olası etkinlik mekanizmasına işaret eder. Bununla birlikte D₂ reseptör blokajının nasıl antipsikotik etkiye yol açtığı da belli değildir, çünkü şizofrenide birincil dopamin sistem anormaliği olduğuna dair maddi bir kanıt yoktur (24).

2.1.7.2. İlaç Seçimi

Dopamin reseptör antagonisti klasik antipsikotikler özellikle pozitif semptomların olduğu şizofreni tedavisinde etkilidirler. Ancak iyileştirme oranları düşüktür, tedavide ciddi yan etkileri vardır. Genel olarak akatizi, tremor rijidite gibi parkinsoniyen yan etkilerle, daha nadir olarak da tardif diskinezi, nöroleptik malign sendrom gibi ciddi yan etkilere yol açarlar.

Atipik antipsikotikler olarak isimlendirilen Seretonin–Dopamin anagonistleri şizofrenide dopamin reseptör antagonistlerine göre daha etkili görünmektedirler. Şizofreninin pozitif semptomlarında en az haloperidol kadar etkili olurken, negatif semptomlar üzerinde etkileri daha iyidir. Ekstrapramidal semptomlara yol açmazlar. Şizofreni tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olarak yerini almaya başlamışlardır.

Tablo II. Yeni nesil (atipik) antipsikotikler (23)

Aktif Madde
Klozapin
Olanzapin
Risperidon
Amisülpirid
Ketiapin
Ziprosidon
Aripiprazol
Zotepine
Sertindol

2.1.7.3.Psikososyal Tedaviler

Şizofrenide antipsikotik tedavi esastır. Ancak araştırmacılar, psikofarmakolojik tedavilerle diğer tedavilerin birlikte daha yararlı olduğunu ileri sürmektedirler (8).

Davranış Tedavisi

Aile Tedavisi

Grup Tedavisi

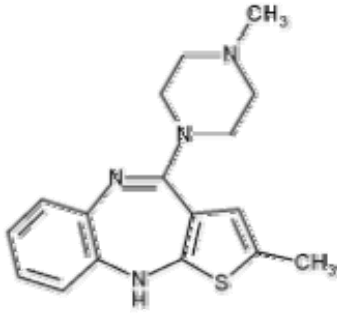
Sosyal Beceri Kazandırma Tedavileri

Bireysel Psikoterapi

2.1.8.OLANZAPİN

Olanzapin son yıllarda ülkemizde şizofreni sağaltımında sık bir şekilde kullanılan ve etkinliği yapılan çalışmalar ve klinik gözlemlerle gösterilen yeni bir atipik antipsikotiktir. Şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri üzerinde, kısa dönem sağaltımda klasik antipsikotikler kadar etkili olduğu bugüne kadar yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (27).

2.1.8.1.Olanzapinin Moleküler Yapısı



Şekil 1: Olanzapinin Moleküler Yapısı (Formülü:C₁₇H₂₀N₄S) (28)

Olanzapin tiybenzodiazepin derivativesidir ve moleküler yapısı klozapine benzerdir. Psikoza'nın tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onayı almış bir ilaçtır. Ortalama olarak %85'i gastrointestinal yoldan emilir ve %40'ı karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilir. Kanda en yüksek konsantrasyonuna 6 saatte erişir ve yarılanma ömrü 31 saattir. Günde tek doz olarak verilebilir. Doz ve uygulama: Tavsiye edilen günlük başlangıç ve idame doz günde bir kez 10 mg (29). Ülkemizde ticari olarak 5 ve 10 mg tabletler halinde bulunmaktadır.

Tablo III. Olanzapinin farmakolojik özellikleri (28)

Olanzapinin farmakolojik özellikleri	
Emilim	Yiyeceklerden etkilenmez
Proteine bağlanma	%93
Metabolizma	Karaciğer
Ana yol	Glukronidasyon
Diğer	Demetilasyon (CYP-450 1A ₂)
Hidroksilasyon	CYP-450 2D ₆
Aktif metabolit	Yok
Yarı ömür	31 saat
CYP-450 etkileşimi	Önemli bir etkileşimi yok
Diğer ilaçlarla etkileşimi	Önemli bir etkileşimi yok

2.1.8.2.Olanzapinin Etki Mekanizması

Olanzapin spesifik olarak 5-HT₂ ve D₂ reseptörleri başta olmak üzere M₁,H₁, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆, α₁, α₂ ve D₄ reseptörlerini de bloke etmektedir (30). Antipsikotik etkisinin serotonin ve dopamin reseptörlerinin antagonizmi vasıtasıyla olduğu düşünülür. Serotonin reseptör blokajı dopamin reseptör blokajı etkisinden 8 kat daha güçlüdür (9). Olanzapinin akut şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sekonder psikoz ve diğer psikotik bozukluğu olan hastaların tedavisinde klasik antipsikotik ilaçlar kadar etkili ve yan etkiler yönünden daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (27,30). Ön bilgiler olanzapinin şizofreni tanısı almış hastalarda antidepresan etkisinin olduğunu telkin etmektedir (31). Olanzapinin şizofrenideki pozitif belirtiler üzerinde belirgin etkinliği olduğu, haloperidolle karşılaştırıldığında negatif belirtiler üzerine daha fazla etki gösterdiği, idame tedavide etkinliğini belirgin olarak devam ettirdiği, Yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin üstün olduğu sonucuna varılabilmektedir (32).

2.1.8.3.Olanzapinin İlaç Etkileşimleri

Simetidin ile birlikte kullanımı olanzapin konsantrasyonunu arttırabilmektedir (31).

2.1.8.4.Olanzapinin Yan Etkileri

Olanzapinin en sık görülen yan etkisi kilo artışına neden olmasıdır. Nadir görülen diğer yan etkileri ise minimal prolaktin artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükseklik, sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve çok yüksek dozlarda nadiren ekstrapiramidal belirtilere neden olmasıdır. Son yıllarda olanzapinin hiperglisemi ve buna bağlı olarak Tip 2 diyabet yaptığını ve hiperlipidemiye neden olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (33,34). Bu çalışmalarda daha çok kilo alımı ve periferik dokularda insülin kullanım bozukluğu ile ilgili veriler üzerinde durulmaktadır. Özellikle olanzapin dozunun artırılmasıyla ilişkili olarak glikoz metabolizması bozukluğundan bahsedilmektedir. Ancak glikoz metabolizması üzerine nasıl bir etki yaptığı konusundaki bilgiler azdır (35).

Bir başka çalışmada ise 50 ve 450 mg/gün dozlar arasında etkinlik açısından önemli bir fark saptanmamıştır. Ajitasyon, sedasyon, baş ağrısı, geçici nötropeni ve serbest T4 seviyelerinde azalma da bildirilmiştir (36,37).

2.1.9.KETİAPİN

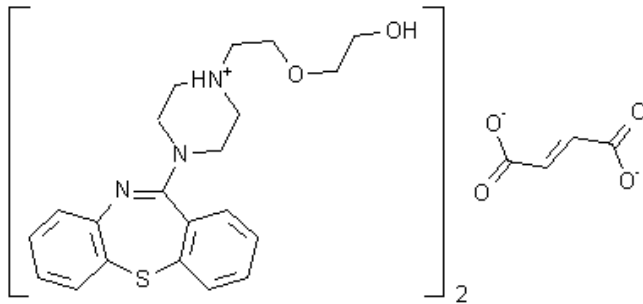
Ketiapin, 2000 yılı içinde Türkiye'de piyasaya verilen atipik özellikler gösteren diğer bir antipsikotiktir. Dibenzodiazepin türevidir ve yapı olarak klozapin ve olanzapine benzemektedir. Diğer atipik antipsikotiklerde olduğu gibi serotonin/dopamin reseptör bağlanma oranı yüksektir. Ketiapin için bu oran 2 iken klozapin için 12'dir (38).

Klozapin gibi α adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere yüksek oranda bağlanmaktadır. Muskarinik reseptörlere bağlanma oranı ise ihmal edilebilir düzeydedir. Ketiapin ülkemizde son bir yıl içinde şizofreni sağaltımında bir umut olarak sunulan yeni bir atipik antipsikotiktir.

Ketiapinin akut şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sekonder psikoz ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalarda güvenilir ve etkili olduğu bildirilmiştir (39-41). Ketiapin şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri üzerinde, kısa dönem sağaltımda, herhangi bir ekstrapiramidal belirtiyeye neden olmadan ve prolaktin düzeyini arttırmadan, standart antipsikotikler kadar etkili olduğu bugüne kadar yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (39,42-44).

2.1.9.1.Ketiapinin Moleküler Yapısı

Ketiapin tabletlerde fumarat tuzu olarak bulunmaktadır. Moleküler formülü $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ 'dür. Yiyeceklerden etkilenmez ve proteine bağlanma gösterir. Ketiapinin metabolizması birincil olarak karaciğerdeki sitokrom p450 3A-4 sistemiyle gerçekleşir, atılımı ise inaktif metabolitler şeklinde birincil olarak (%73) böbrekler yoluyla olur (45).



Şekil 2: Ketiapinin Moleküler Yapısı (45)

2.1.9.2.Ketiapinin Etki Mekanizması

Ketiapin farmakodinamik özellikler açısından klozapine benzer, serotonin tip 2 ve 6 (5-HT₂ ve 5-HT₆), histamin tip 1 (H₁) ve α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörlere yüksek, dopamin tip 2 (D₂) reseptörlerine ılımlı ve klozapinden farklı olarak dopamin tip 1 (D₁) ve muskarinik tip 1 (M₁) reseptörlerine çok düşük afinitesi vardır (39,42,46-48). Ketiapin tipik antipsikotiklerden farklı olarak; striatal D₂ reseptörlerin sayısını arttırmaz, ancak frontal korteksteki 5-HT₂ reseptör sayısını azaltırlar (27). Small ve arkadaşları (42), 250 mg/gün ve daha altında ketiapin kullanımında elde edilen etkinliğin plasebodan farklı olmadığını göstermişlerdir. Çoklu doz (75, 150, 300, 600, 750 mg/gün) çalışmasında ise 300 mg/gün ketiapinin pozitif ve negatif semptomlar için en uygun doz olduğu tespit edilmiştir. Doz artırımı ile EPS görülme oranı artmamaktadır. Bir yıllık kullanım sonunda da elde edilen klinik etkinlik olanzapine (%33 ve %35) eş değerdir (42).Ketiapin yaşlı ve ergen hastalarda iyi tolere edildiği, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi önceden dopaminerjik patolojisi bulunan, EPS'ye özellikle duyarlı olan hastalarda da etkin olduğu gösterilmiştir (49). Çocuk ve ergenlerde yaygın gelişimsel bozukluk ve şizofrenik bozukluklar başta olmak üzere, tik bozukluğu, şizoaffektif bozukluk, tedaviye dirençli duygu durum bozukluğu, davranış bozukluğunda ketiapin kullanılabileceği öne sürülmüştür (50). Yetişkinlerde ketiapin, şizofreninin negatif ve pozitif belirtileri üzerindeki etkinliği, tolere edilebilirliği, plasebo düzeyinde EPS riski nedeniyle şizofreni ve psikoz için uygun bir birinci basamak tedavidir (49). Ketiapinin serotonin 5-HT₂ reseptörlerine yönelik afinitesi, D₂ reseptörlerine olduğundan daha fazladır ve bu özelliği nedeniyle düşük ekstrapiramidal yan etki açısından avantaj getirmiştir (51). Ketiapin ayrıca histamin reseptörleri ile alfa adreno reseptörlerinde de önemli etkinlik gösterir. Muskarinik reseptörlere afinitesi düşüktür, bu da düşük derecede antikolinergik etkinliği akla getirir (49).

2.1.9.3.Ketiapinin İlaç Etkileşimleri

Ketiapin, karaciğerde sitokrom P450 3A₄ sistemi ile metabolize olur. Bu enzim sistemini inhibe eden eritromisin, ketakonazol, fluvoksamin, buspiron, nefazodon gibi ilaçlar ketiapin plazma seviyesini arttırırken karbamazepin ve fenitoin azaltmaktadır. Birçok metaboliti olmasına rağmen, antipsikotik etki ketiapinin kendisinden kaynaklanmaktadır. Haloperidol ve risperidon, ketiapin plazma seviyesini etkilemezken tiyridazin düşürmektedir (42). Ketiapinin, lityum, imipramin, haloperidol, fluoksetin ,risperidol ve lorezepam ile etkileşimi yoktur. Emilimi yemeklerden etkilenmez. Emildikten yaklaşık 2 saat sonra plazma tepe noktasına ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 7 saattir (4-12 saat arasında). Plazmadaki kararlı düzeyine 48 saatte ulaşır. Plazma seviyesi, alınan doz ilişkisi lineer farmakokinetik özellikler gösterir (43).

Ketiapinin günde 2 defa alınması ile 3 defa alınması arasında antipsikotik etkinlik açısından fark olmadığı gösterilmiştir (49). Karaciğer hastalıklarında doz oranını % 25-50 arasında düşürmek gerekirken böbrek hastaları için doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Yaşlı hastalarda dozun % 50 oranında azaltılması önerilmektedir (52).

2.1.9.4.Ketiapinin Yan Etkileri

En sık karşılaşılan yan etkileri; ağız kuruluğu, baş ağrısı, dispepsi postural hipotansiyon, taşikardi, kabızlık, sedasyon, başta hafiflik hissi, kilo alımı ve karaciğer enzimlerinin (ALT) geçici yüksekliğidir (53). Psikotik bozukluklarda ketiapin tedavisi erişkinlerde başta şizofreni olmak üzere psikotik bozukluklarda ketiapin kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcut iken, çocuk ve ergenlerde ketiapin kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (54).

McConville ve arkadaşları tarafından yapılan açık uçlu bir çalışmada psikotik bozukluk teşhisi konulan 13-17 yaş arası 15 ergende ketiapinin farmakokinetiği, uygunluğu ve etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada ketiapinin 300-800 mg/gün doz aralığında psikotik belirtilerde anlamlı azalma sağladığı, 8 haftalık sürede ortalama ağırlık artışının 3,4 kg olduğu, prolaktin ve kolesterol düzeylerinde değişiklik saptanmadığı, T4 düzeyinde azalma ve TSH'da artış eğilimlerinin görüldüğü, sık görülen yan etkilerin somnolans, ajitasyon, uyuşukluk ve baş ağrısı olduğu, EKG değişikliği gözlenmediği ve EPS oluşmadığı bildirilmiştir (55). En yaygın yan etkilerin postural hipotansiyon, uykuya dalma güçlüğü, total tiroksin düzeylerinde azalmadır. Ketiapinin farklı dozlarda iyi tolere edildiği, etkin olduğu ve yüksek dozlarda bile prolaktin seviyelerinde bir değişiklik yapmadığı belirtilmiştir (56).

Tablo IV. Ketiapin kullanımına bağlı meydana gelen yan etkiler (57).

Yan Etkileri	Faz II/III çalışmalarında görüldüğü hasta yüzdeleri (n=1710)
Uyuklama	18.2
Baş dönmesi	7.5
Halsizlik	4.3
Postural hipotansiyon	5.8
Taşikardi	4.2
Kabızlık	5.5
Ağız kuruluğu	7.1
Mide yanması	3.4
Seksüel fonksiyonlarda bozulma	0.5

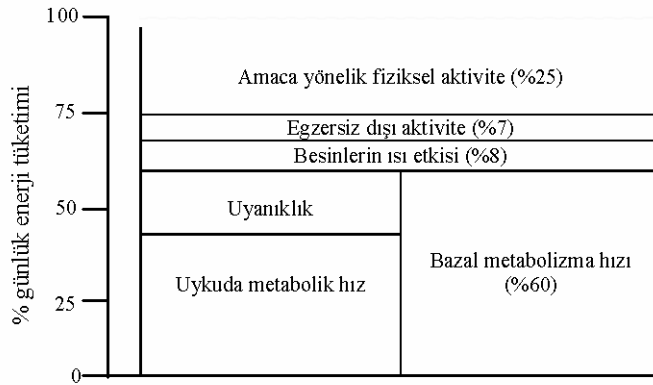
Üretici firma tarafından ketiapin kullanımına 50 mg/gün ile başlanması ve istenen doza günlük 50-100 mg arttırılarak ulaşılması tavsiye edilmektedir.

İlacın yarı ömrü nedeniyle toplam doz gün içinde 2 defada 12 saat ara ile verilmelidir. Ülkemizde ticari olarak 25, 100 ve 200 mg tabletler halinde bulunmaktadır (58).

2.2.BAZAL METABOLİZMA HIZI (BMR)

Bazal metabolizma hızı terminolojisi, istirahat metabolizma hızı (RMR) terminolojisine göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, metabolizma hızının ölçümünde kullanılan ölçüm yöntemleri ve metotları incelendiğinde “İstirahat Metabolizma Hızı” teriminin kullanılmasının daha uygun olduğu ileri sürülmüştür (59).

BMR bazal metabolizma hızı ve / veya bazal enerji gereksinimi için, RMR ise istirahat metabolizma hızı ve / veya istirahat halindeki enerji gereksinimi için kullanılır. BMR değeri, RMR değerine göre çok az miktarda düşüktür. Yirmi dört saat süresince herhangi bir fiziksel aktivitede yapmadan, istirahat pozisyonunda vücudumuzun harcayabileceği kalori miktarını belirtir. BMR/RMR vücut fonksiyonlarını devam ettirmek üzere, kardiyο-respiratuvar sistem ve vücut ısısını düzenleyen sistemlerin harcadığı minimal enerjiyi ifade eder (59).



Şekil 3: Enerji tüketiminin bileşenleri (59).

Günlük enerji tüketimi; istirahat metabolizma hızına, tüketilen besinlerin ısı etkisi ve günlük yaşamsal hareketlerde harcanan enerjinin eklenmesi ile bulunur (59). Dinlenme durumunda enerji üretimi çeşitli metodlar ile kesin olarak ölçülebilmektedir. Bu metodlar direk ve indirek yöntemler olarak sınıflandırılmıştır.

2.2.1. BMR'NİN DİREK YÖNTEMLE HESAPLANMASI

İnsan vücudunun ısı üretimi, yiyeceklerin enerji miktarını ölçen “bomb calorimetry” ölçüm tekniğine benzer şekilde direk olarak kalorimetre ile ölçülebilir. Kalorimetre hava geçirmez, ısı izolasyonlu bir odadan oluşmaktadır. Kişi tarafından üretilen ve yayılan ısı, odacığın tavanına yakın bir yerde helezonik durumda bulunan tüplerde sabit hızda akan su tarafından tutulur. Odacığa giren ve çıkan suyun ısı farkı, kişinin ısı üretimini gösterir.

Solunumla çıkan CO₂ kimyasal emicilerle tutulup, nemlendirilmiş havanın devamlı şekilde dolaşımı sağlanır. Kalorimetre içindeki O₂'yi normal düzeyde tutmak için, cihaza girişinden önce havaya O₂ eklenmektedir. Direk kalorimetre tekniği çok hassas ve teorik olarak önemli olduğu halde pratik değildir.

2.2.2. BMR'NİN İNDİREK YÖNTEMLE HESAPLANMASI

Vücuttaki tüm enerji metabolizması sonuçta oksijen kullanımına bağlıdır. Kişinin normal şartlar altında oksijen tüketimini ölçerek indirek enerji metabolizmasını ölçmek mümkündür ve daha pratiktir. Enerji tüketimi indirek olarak kapalı devre ve açık devre olmak üzere farklı yöntemlerle ölçülebilir (60).

2.2.2.1.Kapalı Devre Spirometre Metodu:

Hastanelerde ve laboratuvarlarda istirahat enerji tüketimi ölçümünde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kişi daha önce O₂ doldurulmuş kaptan veya spirometreden nefes alır ve verir. Spirometre içindeki hava tekrar tekrar solunduğu için kapalı devre olarak bilinir. Solunan hava içerisindeki CO₂ nefes alma devresine yerleştirilmiş olan potasyum hidroksit tarafından tutulur. Spirometreye bağlı bir sistem yardımıyla sistemdeki hacim değişikliği (O₂ kullanımı) kaydedilmektedir (60).

2.2.2.2.Açık Devre Metodu:

Kişi kapalı devre metot da olduğu gibi solunum için O₂ kabı kullanılmaz. Onun yerine solunum için %20.93 oksijen, %0.03 karbondioksit ve % 79.4 nitrojen bulunan atmosfer havasını solur. Nitrojen %'si fizyolojik olarak pasif olan çok küçük gazları da ihtiva eder. Enerji kullanımı sırasında O₂ kullanılarak, CO₂ üretilir. Yani vücuttan çıkan havada O₂ miktarı az, CO₂ miktarı yüksektir. Böylece vücuda alınan havanın analiz edilmesi sonucunda elde edilen fark vücutta üretilen enerji değerini verir. Açık devre metodu O₂ kullanımının ölçülmesi ve dolaylı olarak enerji metabolizmasının belirlenmesi için kullanılır. Açık devre metodu iki genel yöntemden meydana gelir (60).

1. Hafif ağırlıkta, taşınabilir spirometre.
2. Douglas torbası veya balon metodudur.

İstirahat metabolizma hızı laboratuvar koşullarında en yaygın douglas torbası veya balon metodu kullanılarak ölçülür (Gold Standart Test) (60).

2.2.2.3. Diğer Bir İndirek Ölçüm Yönteminde Bazal Metabolizma Hızı Hesaplanırken Aşağıdaki Formüller Kullanılır (59,60).

1.Haris-Benedict Yönteminde Bazal Metabolizma Hızı Hesaplanırken Aşağıdaki Formülasyon Kullanılır (59).

$$\text{BMR (Erkek)} = 66.473 + (13.752 \times A) + (5.003 \times B) - (6.755 \times Y)$$

$$\text{BMR (Kadın)} = 655.096 + (9.563 \times A) + (1.850 \times B) - (4.68 \times Y)$$

BMR/RMR hesaplanmasında vücut yüzey alanının bilinmesi gerekir. Bunun için boy ve ağırlık parametreleri kullanılarak vücut yüzey alanının bulunması gerekir. Haris-Benedict yöntemi bu prensip esasına göre hesaplama işlemini yapar (59).

2.Yine yağsız vücut kitlesini (LBM) esas alan hesaplama yöntemleri de vardır.

Ancak ilk olarak LBM'nin bulunması gerekir. Bunun için en çok kullanılan yöntem Skinfold cihazı ile deri kıvrım kalınlığı ölçümüdür. Bazı formülleri kullanarak da LBM yi yaklaşık olarak bulmak olasıdır. Cunningham formülü bunlardan birisidir (59).

Formüldeki kısaltmalar; A: Vücut ağırlığı (kg), Y: Yaş (yıl)

$$\text{LBM (Erkek)} = (79.5 - 0.24 \times A - 0.15 \times Y) \times A/73.2$$

$$\text{LBM (Kadın)} = (69.8 - 0.26 \times A - 0.12 \times Y) \times A/73.2$$

LBM yi bulduktan sonra bazal metabolizma hızı aşağıdaki formül kullanılarak bulunabilir (59).

$$\text{BMR} = 500 + 22 \times \text{LBM}$$

3.Yüzey Alanı Normogramı Kullanılarak BMR hesaplanabilir.

Normogram üzerinde boy ve ağırlık noktaları arasına cetvel konularak vücut yüzey alanı direk olarak normogramın orta ölçeğinden okunabilir. Vücut yüzey alanı m² olarak bulunduktan sonra aşağıdaki formülden hesaplanabilir (60).

$$BMR=ArxCx24$$

Ar: Vücut yüzey alanı(m²)

C: Kalori (m²/saat)

BMR: Kal (24 saat içinde toplam ısı üretimi)

Tablo V. Bazal metabolizmanın yaşa göre tahmini (Kal/m²/saat) (60).

Yaş	Erkek	Kadın
20-24	41	36.9
25-29	40.3	36.6
30-34	39.8	36.2

4.Dünya Sağlık Organizasyonunun 18-30 yaş arası yetişkinlerde bazal metabolizmanın hesaplanmasında önerdiği formül (60).

$$BMR_{Erkek} \text{ (Kal./24 saat)} = 17.5xW+651$$

$$BMR_{Kadın} \text{ (Kal./24 saat)} = 14.7xW+496$$

Bu dört metod birbirine yakın sonuç vermelidir. Bunlar aynı sonuca varmada kullanılan farklı hesaplamalardır. Eğer herhangi iki formülasyonla yapılan hesaplamalar arası fark 50 kaloriden fazla ise yapılan işlemler tekrar gözden geçirilmelidir (60). Günümüz de BMR ve RMR ölçümünde kullanılan, çalışma prensipleri birbirinden farklı kullanımı pratik olan cihazlar da bulunmaktadır.

Ancak bu cihazların güven aralığı değişkendir. BMR/RMR ölçümünde en güvenilir yöntem oksijen tüketiminin belirlenmesi ile yapılan ölçümdür. Ancak bu ölçüm yönteminin uygulanması için oldukça karmaşık ve pahalı olan bir metabolik ölçüm sistemine (O₂-CO₂ Analizör Sistemi) ve bu konuda uzmanlaşmış personele ihtiyaç vardır (59).

2.2.3.BMR Ölçümü:

İlk olarak test öncesi dönemde kişinin 12 saat süre ile aç kalması sağlanır. Sekiz saatlik bir uyku sonrasında kişi her türlü görsel ve duysal uyarıların elimine edildiği, ortam ısısının 18-22 derecede ve rölatif nemin %40-50 olduğu karanlık bir odada sırt üstü pozisyonda yatar. Kişi bu pozisyonda 40 dakika süresince Metabolik Ölçüm Sistemine bağlanır (59). Bu sistem kişinin bazal koşullarda ne kadar O₂ kullandığını ve ne kadar CO₂ ürettiğini ölçer. Bu iki parametreden MET değerini otomatik olarak hesaplar. İlk 30 dakikalık veriler ölçümde kullanılmaz. Kalan 10 dakikalık ölçümünden elde edilen verilerin ortalaması alınarak değerlendirilir. Ölçüm sırasında kişi uyanık olmalıdır (59). Görüldüğü gibi, BMR ölçümü için 8 saatlik bir uyku ve hemen sonrasında sisteme bağlanması gerekiyor. Bunun için kişinin hastanede özel bir odada yatırılması ve metabolik ölçüm sisteminin de kişinin yanında yada en azından sedye ile ulaşabileceği bir ortamda bulunması gerekir. Bu ise maliyeti yüksek ve oldukça zahmetli bir işlem olup her zaman uygulanması mümkün değildir (59).

2.2.4.RMR Ölçümü:

Daha kolay ve pratiktir. Bu ölçümde test edilecek kişi, 12 saatlik açlık döneminden sonra, her türlü görsel ve duysal uyarıların elimine edildiği, ortam ısısının 18-22 °C ve rölatif nemin %40-50 olduğu karanlık bir odada sırt üstü yatar pozisyonda 40 dakika süresince metabolik ölçüm cihazına bağlanır. Ölçüm sırasında kişi uyanık olmalıdır.

İlk 30 dakikalık veriler değerlendirmede kullanılmaz. Kalan 10 dakikalık sürede elde edilen verilerin ortalaması alınarak değerlendirilir (59).

2.2.5.BAZAL METABOLİK HIZI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tablo VI. Bazal Metabolik Hızı Etkileyen Faktörler (59)

Bazal metabolik hızı etkileyen durumlar
Egzersiz
Uyku
Gıda alımı ve açlık
Çevre ısısı
Boy, ağırlık, vücut yüzey alanı
Yüzey alanı (m ²)= 0.007184 x A ^{0.425} x B ^{0.735} (A:ağırlık, B:boy)
Erkeklerde BMR ort. 40 Kal/m ² /saat
Yaş-Büyüme hormonu
Cinsiyet-Androjenler
Duygusal durum
Vücut ısısı-Ateş
Gebelik, emzirme
Tiroid hormonları
Adrenalin, noradrenalin

Kişi tam istirahat halindeyken bile vücudundaki kimyasal faaliyetler için belli miktarda enerji tüketir. Kişinin varlığını sürdürebilmesi için gereken en düşük enerji miktarına bazal metabolizma denir. Bundan başka kardiyo-respiratuar sistemin devamlılığı için gereken enerji miktarı olarak da tanımlanır.

BMR günlük enerji tüketiminin %50-70'ini oluşturur. BMR ortalama 70 kg'lık bir erişkinde saatte 65-70 Kalori civarındadır. BMR lm birimi m² cinsinden vücut yüzey alanı başına Kalori şeklinde ifade edilir.

BMR'nin önemli bir kısmını beyin, kalp, böbrek ve diğer organların aktiviteleri oluşturmakta olup, insanlar arasındaki farklılığın esas sebebi iskelet kası miktarı ve vücut büyüklüğüne bağlıdır (59).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya hastanemizin psikiyatri servisinde yatarak veya ayaktan tedavi gören şizofreni tanısı konulmuş hastalar ve sağlıklı kişiler olmak üzere toplam 60 katılımcı alınmıştır.

Grup 1: En az 3 aydır 10-20 mg/gün olanzapin tedavisi alan şizofrenili 20 hasta (8 kadın,12 erkek);

Grup 2: En az 3 aydır 300-1000 mg/gün ketiapin tedavisi alan şizofrenili 20 hasta (7 kadın,13 erkek);

Grup 3: Herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı 20 kişiden oluşan (8 kadın,12 erkek) kontrol grubudur.

Her üç gruba AKÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji laboratuvarında “Bilgisayarlı Oksijen Karbondioksit Analizörü” cihazı ile bazal metabolizma hızı ölçümleri yapılmış ve gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Şizofreni tanısı Fakültemiz Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri tarafından gerekli klinik değerlendirme ve ölçekler “Sosyodemografik soru formu, BPRS (Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği), SAPS (Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği) ve SANS (Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği)” kullanıldıktan sonra DSM-IV tanı kriterlerine göre konuldu (8). Şizofreni tanısı konulan hastalara ve sağlıklı kontrollere araştırma hakkında bilgi verildi, yer almayı kabul edenler çalışmaya dâhil edildi.

Tüm katılımcıların vücut kitle indeksi (BMI) “kilo/boy²” formülü kullanılarak hesaplandı.

RMR bilgisayarlı oksijen karbondioksit analizörü (Quark b²) kullanılarak akciğerlere giren havadaki volüm değişikliklerinden oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi ile indirek olarak ölçüldü.

Atmosfere verilen CO₂ ile RMR ve solunumsal oran (RQ) ölçülebilir. RQ birey tarafından tüketilen oksijen miktarı ile solunumla atılan karbondioksit miktarını gösterir. RQ RMR'nin hesaplanmasında kullanılır (61).

Bilgisayarlı oksijen karbondioksit analizörü ile ölçümde “RMR = (3.9 (VO₂) + 1.1 (VCO₂)) x 1.44” formülasyonu kullanılmaktadır (61).

Doğru sonuç alınabilmesi için bazal metabolizma ölçümünde sırasıyla hastaların;

1. En az 12 saat önceden gıda alımı bırakmış olması,
2. Son 2 saat içinde ise sigara içmemiş olması,
3. Çevre sessiz, test yapılırken sıcaklık normal olması (22-24 °C),
4. Birey test esnasında kol ve bacaklarını hareket ettirmemesi,
5. Yüze uygun maske kullanılarak kaçak olmaması sağlandı.

Tüm sonuçlar SPSS for Windows 11.5 programında “Oneway ANOVA” istatistik yöntemi ile karşılaştırıldı ve p<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

3.1.Kabul Ölçütleri:

1. DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olmak.
2. En az 3 aydır ilaç kullanıyor olması.
3. Ölçüm ve testlere uyumu bozmayacak psikiyatrik durumda olması.
4. Özel diyet programı uygulamıyor olması.

3.2.Dışlama Ölçütleri:

1. Mental retardasyon.
2. Madde bağımlılığı.
3. Organisiteye bağlı psikiyatrik bozukluklar.
4. Metabolizmayı etkileyecek başka bir ilaç kullanıyor olması (ör:lityum vs.)
- 5.Sağlığı bozacak başka bir sistemik yada metabolik hastalığın bulunması.
6. Kadınlarda adet ve gebelik durumları.

IV. BULGULAR

Tüm gruplardaki hastaların demografik verilerinin ve ölçüm sonuçlarının istatistiksel anlamlılığı değerlendirildi. Olanzapin kullanan şizofreni hastalarının, ketiapin kullanan şizofreni hastalarının ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı katılımcıların BMI ve RMR ölçüm sonuçları (Ortalama \pm Stantart Sapma) olarak verildi.

Araştırmaya alınan olanzapin, ketiapin ve kontrol için RMR, BMI ve yaş sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo VII).

Tablo VII. Olanzapin, ketiapin ve kontrol gruplarına ait yaş, BMI ve RMR sonuçları (Ortalama \pm Stantart Sapma).

	Olanzapin Grubu (n=20)	Ketiapin Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)
Yaş (yıl)	34.3 \pm 12.0	38.1 \pm 14.5	37.3 \pm 10.2
BMI (kg/m ²)	26.7 \pm 4.4	29.6 \pm 7.0	30.4 \pm 5.5
RMR (Kal/gün)	1294.5 \pm 390.3	1195.7 \pm 416.1	1356.7 \pm 216.1

Her bir parametre için gruplar arasında $p>0.05$ dir.

Olanzapin kullanan şizofreni hasta grubunda ortalama ilaç dozu 15.3 \pm 6.9 mg/gün ve ortalama kullanım süresi 9.4 \pm 13.9 ay idi.

Ketiapin kullanan şizofreni hasta grubunda ortalama ilaç dozu 467.5 \pm 6.9 mg/gün ve ortalama kullanım süresi 9.9 \pm 14.5 ay idi.

V. TARTIŞMA

FDA başlangıç ağırlığından %7 daha çok ağırlık artışını kilo artışı olarak kabul etmektedir (62). Obezite ve kilo alma hipertansiyon, tip 2 Diabetes Mellitus (DM), koroner kalp hastalığı gibi ciddi hastalıklara zemin hazırlayabilir. Toplumun geneline göre daha yüksek ölüm riski taşıdıkları bilinen şizofreni hastaları için, obezitenin yol açtığı bu hastalıklar büyük bir sorun oluşturmaktadır (63).

Dünya nüfusunun %1'ini etkileyen ağır bir hastalık olan şizofreni ile obezite ilişkisi üzerinde giderek daha fazla durulmaktadır. Atipik antipsikotiklerin klasik tedavilerin yerini almasıyla, ekstrapiramidal belirtiler ve geç diskinezi gibi yan etkiler bir sorun olmaktan çıkmış, buna karşılık kilo artışı ve sonucunda gelişen metabolik bozukluklar artmaya başlamıştır (64).

Son yıllarda yeni ilaçların geliştirilmesi ile şizofreni tedavisinde büyük gelişmeler sağlanmış, daha önce sorun yaratan ekstrapiramidal yan etkiler ve negatif belirtiler daha iyi kontrol edilebilmiştir. Ancak yeni antipsikotiklerin çoğu reseptör profillerindeki farklılıklar nedeniyle metabolik yan etkilere sahiptir. Daha kolay başa çıkılan obezite, atipik antipsikotiklerin yaygın olarak kullanıma girmesiyle ilaç almayan ya da tipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında ciddi bir soruna dönüşmüştür (64).

Obezite, bu hastaların gerek bedensel sağlıklarını, gerekse yaşam kalitesi ve ilaç uyumlarını etkilemektedir. Şizofreninin doğal gidişi sırasında hasta ilaç almasa bile kilo artışı ortaya çıkabilmektedir.

Obezitenin meydana geliş nedenleri özellikle leptin, serotoninergic, adrenergic ve dopaminergic sistemler ve en önemlisi histaminergic sistem incelenmiş, bulgular ve çalışmalar Tablo VIII'de özetlenmiştir.

Tablo VIII. Şizofreni hastalarında obezitenin etiyolojisine ilişkin etkenler (64).

Değişken	Bulgu
Leptin artışı	Kilo artışı yapan klozapin ve olanzapin leptin düzeylerinde artışa yol açmaktadır.
5HT _{2c} antagonizması	5HT _{2c} antagonistleri yeme davranışını azaltır.
Antihistaminik etki	Antihistaminik etkisi yüksek olan antipsikotikler daha fazla kilo artışı yapar.
α_1, α_2 afinitesi	α_1 ve α_2 afinitesi yüksek ilaçlar kilo aldırır.
Yüksek antipsikotik dozu	Olanzapin dozu kilo alımı ile ilişkili bulunmuş, diğer antipsikotiklerde doz ile kilo alımı arasında ilişki saptanmamıştır.
Daha yaşlı hasta	Hastanın yaşı arttıkça kilo alımı artmaktadır.
BMI	BMI yüksek olan hastalarda kilo alımı daha azdır.

Ketiapin tedavisinde, kilo alımının minimal düzeyde olduğu ve uzun dönemde ise vücut ağırlığının değişmediği gösterilmiştir (5,7). Literatürde olanzapin ve ketiapin tedavisi ile bazal metabolizma hızında değişikliği gösteren doğrudan ve kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Şizofreni tedavisinde kullanılan olanzapin, etkinliği, geniş spektrumlu kullanımı ve nörolojik yan etkilerinin az oluşu nedeniyle avantajlı atipik antipsikotiklerdendir (65).

Kilo aldırıcı etki mekanizması henüz tam açıklanamamıştır (5). Ancak antipsikotik ilaçların sinir sistemindeki dopamin, serotonin ve histamin reseptörleri ile etkileşimi, gonadal-adrenal steroidlere etki ile hiperprolaktinemiye neden olması ve insülin duyarlılığını artırması üzerinde durulmuş, olanzapin tedavisi alan şizofrenili hastalarda insülin, leptin, ve kan lipidleri de yüksek bulunmuştur (6,65). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında metabolik sendrom ya da bileşenleri daha sık görülmektedir (66).

Metabolik sendrom, bozulmuş glikoz metabolizması ve/veya bozulmuş insülin metabolizması (bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 DM, insülin direnci, hiperinsülinemi), obezite (özellikle abdominal bölgede adipoz doku artışı), dislipidemi ve hipertansiyonla karakterizedir (67).

İkinci kuşak antipsikotiklerin DM ve metabolik sendroma neden olma riskleri yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, olanzapin ile bu riskin fazla; ketiapin ile DM ve metabolik sendrom riskinin daha az olduğu belirtilmiştir (34). Antipsikotik tedavide görülen metabolik değişiklikler, psikiyatrik hastalarda “metabolik sendrom” gelişimine katkıda bulunmaktadır (68). Ketiapin tedavisinde, kilo alımının minimal düzeyde olduğu ve uzun dönemde ise vücut ağırlığının değişmediği gösterilmiştir (69). Eder ve arkadaşlarının bir çalışmasında olanzapin tedavisiyle kilo artışının yağsız vücut kitlesinde artıştan çok, vücut yağındaki artış şeklinde olduğu belirtilmiştir (70).

Çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde, sağlıklı kontrollere göre en az 3 ay olanzapin ve ketiapin kullanımının (9.4 ve 9.9 ay, sırasıyla) bazal metabolizma hızı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermediği bulunmuştur.

Şizofreni hastalarının tedavi öncesinde ve tedavi boyunca kilo almalarının arkasında yatan gerçek, yapılan bazı çalışmalarda ortaya konulduğu gibi hastalığın seyri sırasında kiloda dalgalanmalar olması şizofreni hastalığının o hastadaki klinik seyrini göz önünde bulundurma gerekliliğini ortaya koyar (71).

Geniş, toplum tabanlı bir çalışmada şizofreni hastaları arasında toplumun geneline kıyasla aşırı kilolu olma ve obezite daha fazla saptanmıştır (72). Bu durum özellikle kadın hastalarda daha belirgindir. Batı ülkelerinde ilaç kullanan şizofreni hastalarında obezite % 40-60 arasında iken, genel popülasyonda % 30 civarındadır (73).

Şizofrenide kilo artışı sadece antipsikotiklerin yan etkisi olarak değil, ilacın meydana getirdiği metabolik etki dışında şizofreni hastalığının klinik seyrinde meydana gelen düzelme, hastanın kendine yeter hale gelmesi, sosyal hayatının düzene girmesi ve tedavi koşullarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hastaneye yatış, fiziksel etkinliği azaltarak enerji harcanmasını kısıtlayabilir. Apati ya da anhedoni gibi durumlar nedeniyle yeme davranışı üzerindeki kontrol azalabilir, ya da ekonomik yetersizlik nedeniyle karbonhidrattan zengin bir yeme alışkanlığı zorunlu bir hal alabilir (74).

Kilo alımında vücuda alınan ve harcanan enerji arasındaki dengesizlik rol oynar. Bu dengede, vücutta günlük harcanan enerji içinde bazal metabolizma için kullanılan enerji de yer almaktadır. Bazal metabolik hız azalmasının bu denge üzerine etki yapabileceği ve kilo alımına neden olabileceği düşünülmektedir. Ketiapin tedavisinde, kilo alımının minimal düzeyde olduğu ve uzun dönemde ise vücut ağırlığının değişmediği gösterilmiştir (10).

Çalışmamızda ketiapin grubu ile kontrol grubu arasında RMR'de anlamlı fark bulunmaması yukarıdaki literatür bilgisi ile uyumludur.

Karşılaştırmalı çalışmalarda olanzapinin, ketiapin kullanımına göre çok daha fazla kilo aldırıcı etkisinin bulunduğu gösterilmiştir (48, 49, 51). Olanzapin kullanımının kilo aldırıcı etkisi düşünüldüğünde çalışmamızda olanzapin kullanan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında RMR'de anlamlı fark bulunmaması, olanzapin grubunda günlük enerji dengesi üzerine RMR'den kaynaklanabilecek bir etkinin olmadığını ya da önemsiz düzeyde olduğunu göstermektedir.

Bu durum, olanzapin kullanan şizofreni hastalarında kilo aldırıcı etkenler arasında RMR düşüklüğünün yer almadığı biçiminde yorumlanabilir. Şizofreni hastalığı tedavisinde kullanılan atipik antipsikotik ilaçlardan olanzapin ve ketiapinin hastalık semptomlarının düzelmesinde çok etkili olmalarının yanı sıra (olanzapinde görülen kilo aldırıcı etki dışında) düşük yan etki profiline sahip olmaları bunları ilk tercih edilen ilaçlar durumuna getirmektedir. Şizofreni hastalarında zaten var olan bilişsel, davranışsal ve sosyal defisitlere obezitenin eklenmesi, bu kişilerin sosyal olarak içe kapanmasına yol açabilir.

Şizofrenide relaps ve rekürrenslerin önlenmesinde en önemli etken uzun süreli ilaç kullanımının sağlanmasıdır (75). Bunun için ilaç uyumu son derece önemlidir. Kilo almayla ilgili endişeler, antipsikotik ilaçlara uyumsuzluğun temel nedenleri arasındadır (76). Atipik antipsikotik seçilirken özellikle hastada obezite, hiperglisemi, ailede DM öyküsü gibi risk etkenleri varsa, ilaç seçimi dikkatlice yapılarak hastaların kiloları belirli aralıklarla kontrol edilmelidir (77).

Çalışmamızda RMR'de sağlıklı kontrol grubuna göre olanzapin ve ketiapin kullanan şizofreni hastalarında anlamlı fark bulunmaması ilaç kullanımı ve obezite açısından olumlu bir sonuçtur. Tedavide kilo alımı söz konusu ise günlük enerji dengesini bozabilecek, RMR azalması dışında diğer faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

VI. SONUÇ

Bu çalışmada, olanzapin ve ketiapin kullanan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun bazal metabolizma hızları arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu durum olanzapin ve ketiapin kullanımı ve obezite açısından olumlu bir sonuçtur.

Olanzapin ve ketiapin tedavisinde kilo alımı söz konusu ise bazal metabolizma hızı dışında diğer etkenler (ilacın reseptörler yada hormonlarla etkileşimleri, iştah artması, günlük hareket azlığı, vb.) göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanı sıra olanzapin ve ketiapin tedavisi alanlarda sağlıklı kontrollere göre bazal metabolik hızda anlamlı azalma olmaması, tedaviye eklenecek diyet programları ve egzersiz gibi kilo almayı önleyecek yöntemlerin bu hastalarda rahatça kullanımını desteklemektedir.

ÖZET

Şizofreni genç yaşta başlayan düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozulmalara yol açan, heterojenite gösteren ağır bir ruhsal bozukluktur. Antipsikotik tedavilerde yan etki olarak kilo alımı görülmektedir. Çalışmamızda olanzapin veya ketiapin kullanan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki bazal metabolik hızın karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastanemizin Psikiyatri servislerinde tedavi gören ve şizofreni tanısı konulmuş en az 3 ay süreyle olanzapin (n=20), ketiapin (n=20) kullanan hastalar ve ilaç kullanmayan sağlıklı kontroller (n=20) çalışmaya alındı. İstirahat metabolizma hızı bilgisayarlı oksijen karbondioksit analizörü ile indirek ölçüldü. Boy ve kilo ölçümlerinden vücut kütle endeksi hesaplandı. Olanzapin kullanan şizofreni hasta grubunda ortalama ilaç dozu 15.3 ± 6.9 mg/gün ve ortalama kullanım süresi 9.4 ± 13.9 ay iken ketiapin kullanan şizofreni hasta grubunda ortalama ilaç dozu 467.5 ± 6.9 mg/gün ve ortalama kullanım süresi 9.9 ± 14.5 ay idi.

Olanzapin, ketiapin ve kontrol gruplarının ortalama yaş, vücut kütle endeksi, istirahat metabolizma hızları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Olanzapin ve ketiapin tedavisinde kilo alımı söz konusu ise bazal metabolizma hızı dışında diğer etkenler (ilaç-reseptör ya da ilaç-hormon etkileşimleri, iştah artması, günlük hareket azlığı, vb.) göz önünde bulundurulmalıdır. Olanzapin ve ketiapin tedavisi alanlarda bazal metabolik hızda anlamlı azalma olmamasının, diyet programları ve egzersiz gibi kilo almayı önleyecek yöntemlerin tedaviye kolaylıkla adapte edilmesine olanak tanıdığı kanısındayız.

SUMMARY

Schizophrenia is a severe, early onset mental disorder which presents heterogeneity and leads to serious disruptions in thoughts, motions and behavior. One of the side effects of antipsychotic drugs is causing an increase in body weight. The aim of this study is to compare resting metabolic rates among patients with schizophrenia who used olanzapine or quetiapine versus healthy controls.

Patients diagnosed as schizophrenia who got treatment with olanzapine (n=20) or quetiapine (n=20), and healthy controls (n=20) who did not use any drug were enrolled in this study. Resting metabolic rates were measured by computerized oxygen and carbon dioxide analyzer. Body mass index was calculated using height and body weight. The mean dose used for olanzapine and quetiapine groups was 15.3 ± 6.9 mg/day and 467.5 ± 6.9 mg/day, and treatment duration was 9.4 ± 13.9 month and 9.9 ± 14.5 month, respectively.

Mean age, body mass index and resting metabolic rate values were not significantly different among olanzapine and quetiapine versus control groups.

We suggest that if patients with schizophrenia gained weight with olanzapine or quetiapine treatment, the other factors (interactivities between drug and receptor or drug and hormone, increase of appetite, less daily physical activity, etc.) except for resting metabolic rate might be considered in weight management. Our results also suggest that diet control programmes and exercise therapy which prevent gaining weight can be easily adapted to treatment since they did not significantly decrease resting metabolic rate in schizophrenic patients treated with olanzapine or quetiapine.

KAYNAKLAR

1. Stephenson CM, Pilowsky LS. Psychopharmacology of olanzapine. A review. *Br J Psychiatry Suppl.* 1999; 38: 8-52.
2. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Garcia-Portilla MP, Fernandez I, Hernandez G; EIRE Study Group. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res.* 2003; 62:77-88.
3. Ganguli R, Brar JS, Ayrton Z. Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *Schizophr Res.* 2001; 49:261-267.
4. Lasser RA, Mao L, Gharabawi G. Smokers and nonsmokers equally affected by olanzapine-induced weight gain: metabolic implications. *Schizophr Res.* 2004; 66:163-167.
5. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28(Suppl 1):83-96.
6. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand.* 1999; 100:3-16.
7. Brecher M, Rak IW, Westhead EK, Jones AM. The long-term effect of quetiapine (Seroquel) monotherapy on weight in patients with schizophrenia. *Int. J. Psych. Clin. Pract.* 2000; 4:287-292.
8. By American Psychiatric Association Dsm IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. USA: American Psychiatric Pub.Inc,1994;152

- 9.**Kaplan & Sadock . Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry. Çeviri editörü: Aydın H. İstanbul: Güneş kitabevi, 2005;122-154.
- 10.**Winokur G, Tsuang MT. The Natural History of Mania, Depression, and Schizophrenia. USA: American Psychiatric Pub. Inc,1996;343-347
- 11.**Aleman A, Kahn RS, Seltzer JP. Sex Differences in the risk of evidence from meta-analysis Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 565-671.
- 12.**Özgen. A, Özdemir. C, Birsöz.S, Latomenolojiden Fenomenolojiye, Şizansefali, Şizotaksi ve Şizofreni, Yeni Sempozyum 2002; 40:49-56.
- 13.**İşık E. Güncel Şizofreni. Ankara: Format Matbaacılık, 2006;70-73
- 14.**Boyd JH, Pulver AE, Stewart W. Season of birth: Schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr. Bull. 1986; 12:173-175.
- 15.**Current. Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Current Diagnosis & Treatment İn Psychiatry. Çeviri editörleri: Birsöz S, Karaman T. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003;211-215.
- 16.**Stahl SM. Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge: Cambridge University Pres, 2000; 271-459.
- 17.**Hultman CM, Öhnes A. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. Br. J. Psychiatr. 1997; 170:128-133.
- 18.**Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2001;205-217.

- 19.**Hafner H. Gender differences in Schizophrenia. *Psychoendocrinology* 2003; 28(Suppl 2):17-54.
- 20.**Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni 1. cilt, İstanbul: Mehmet Emin Ceylan Yayınevi, 2002;14-87.
- 21.**Gottesman I. Schizophrenia Genesis: The origins madness. NewYork: WH Freeman and Company, 1991;
- 22.**Foerster A, Lewis S, Owen M. Premorbid Adjustment and Personality in Psychosis: Effects of sex and diagnosis. *Br. J. Psychiatry* 1991; 158:171-176.
- 23.**<http://www.manisaeczaciodasi.org.tr/www/yonetim/image/mesaj/SSS1.doc> (Erişim tarihi:29.05.2008).
- 24.**Reynolds GP. Receptor mechanisms of antipsychotics drug atypicality. *Eur Psychiatry* 1998; 13(Suppl 1):5-8.
- 25.**King DJ. Drug treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8:33-42.
- 26.**Yüksel N. Antipsikotik İlaçlar. Psikofarmakoloji. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998:121-126
- 27.**Alvarez E, Bobes J, Gomez JC, Sacristan JA, Canas F, Carrasco JL, Gascon J, Gibert J, Gutierrez M. Safety of olanzapine versus conventional antipsychotics in the treatment of patients with acute schizophrenia. A naturalistic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 39-48
- 28.**<http://en.wikipedia.org/wiki/olanzapine> (Erişim tarihi:29.05.2008).

- 29.**Bendler K. Atypical antipsychotics assessed at ACNP. *Advances in Psychiatric Medicine* 1997; 2:1-4.
- 30.**Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61:111-161.
- 31.**Kaplan HI, Sadock BJ. Serotonin-Dopamine Antagonists. *Synopsis of Psychiatry*. Baltimore: Waverly International, 1998:1069-1081.
- 32.**Coşar B, Candansayar S. Olanzapin ve Şizofrenide Kullanımı. *Klinik Psikiyatri* 2003; Ek 1:15-23.
- 33.**Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW. An assesment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hiperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:1021-1026
- 34.**Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 27):15-26
- 35.**Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002; 16:77-89.
- 36.**Tamminga CA, Lahti AC. The new generation of antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(Suppl 2):73-76.
- 37.**Fleischhacker WW, Hummer M. Drug treatment of schizophrenia in 1990s. *Drug* 1997; 53:915-929.

- 38.** Richelson E, Souder T, Acuna J . Binding studies with some new neuroleptics at human brain receptors. *Biol Psychiatry* 1997; 41(Suppl):67-68.
- 39.** Hirsch SR, Link CG, Goldstein JM, Arvanitis LA. ICI 204,636: A new atypical antipsychotic drug. *British J Psyc* 1996; 168(Suppl.29):45-56.
- 40.** Reznik I, Benatov R, Sirato P. Seroquel in resistant schizophrenic with negative and positive symptoms. *Harefuah* 1996; 130:675-727.
- 41.** Fabre LF Jr, Arvanitis L, Pultz J, Jones VM, Malick JB, Slotnick VB. ICI 204,636, a novel, atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia. *Clin Ther* 1995; 17:366-378.
- 42.** Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high-and-low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:549-557.
- 43.** Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapin and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:265-273.
- 44.** Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia. A comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997; 15:233-246.
- 45.** <http://en.wikipedia.org/wiki/Quetiapine>. (Erişim tarihi:29.05.2008).

46.Gefvert O, Bergström M, Långström B, Lundberg T, Lindström L, Yates R. Time course of central nervous dopamine-D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 135:119-126.

47.Tauscher-Wisniewski S, Kapur S, Tauscher J, Jones C, Daskalakis ZJ, Papatheodorou G, Epstein I, Christensen BK, Zipursky RB. Quetiapine: an effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:992-7

48.Saller CF, Salama AI. Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 112:285-292.

49.Kasper S, Müller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 4:783-801.

50.Gracious BL, Findling RL. Antipsychotic medications for children and adolescents. *Pediatr Ann*. 2001; 30:138-145.

51.Bozabalı ÖG, Özbek A, Miral S. Tourette sendromunda ketiapin sağaltımı. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2003; 1:22-28.

52.Wong SL, Cao G, Mack RJ, Granneman GR. Pharmacokinetics of sertindole in healthy young and elderly male and female subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:157-164.

53.Gunasekara NS, Spencer CM. Quetiapine: A review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 1998; 9:325-340.

54.Wong YWJ, Ewing BJ, Thyrum PT, Yeh C. Pharmacokinetics of "Seroquel" quetiapine in hepatic and renal insufficiency. Schizophr Res 1997; 24:200.

55.McConville BJ, Arvanitis L, Thyrum P,Smith K. Pharmacokinetics, tolerability and clinical effectiveness of quetiapine in adolescents with selected psychotic disorders. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 5: 267.

56.McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, Foster KD, Sorter MT, Friedman LM, Brown KL, Heubi JE. Pharmacokinetics, tolerability and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. J Clin Psychiatry 2000; 4: 252-260.

57.Bryden KE, Carrey NJ, Kutcher SP. Update and recommendations for the use of antipsychotics in earlyonset psychoses. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001; 2:113-130.

58. Oğuz A, Gönül AS. Şizofreni Dizisi. Ankara: Çizgi Tıp Kitabevi, 2000; 1:58-63

59.Tıbbi Fizyoloji, Guyton AC, Hall JE. (Çeviri Editörü: Hayrünnisa Çavuşoğlu), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:819-820

60.Sporda Fiziksel-Fizyolojik Ölçümler ve Değerlendirilmesi, Tamer K. Ankara: Türkerler Kitapevi, 1995:81-89

61.Quark b² User manual, XII Edition, Italy: 2003:1-2

62.Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl.21):7-10.

63.Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173:11-53.

64.Eraslan D, Öztürk Ö, Kayahan B, Zorlu N, Veznedaroğlu B. Şizofreni, Atipik Antipsikotikler ve Obezite, *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006; 7:167-172.

65.Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res.* 2003; 60:99-100.

66.Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. Prime care companion. *J Clin Psychiatry* 2004; 6:152-158.

67.Heiskanen T, Niskanen L, Lyttikainen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:575-579.

68.Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004; 26:1936-1946.

69.Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-1696.

70.Eder U, Mangweth B, Ebenbichler C, Weiss E, Hofer A, Hummer M, Kemmler G, Lechleitner M, Fleischhacker WW. Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1719-1722.

71.Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. New York: International Universities Press, 1950.

72.Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, Weiden PJ, Cheskin LJ. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin Psychiatry 1999; 60:215-220.

73.Flegal KM, Carroll MD, Ogden CI, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA 2002; 288:1723-1727.

74.Kurtzthaler I, Fleischacker W. The clinical implications of weight gain in Schizophrenia. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl.7):32-37.

75.Yüksel N. Psikofarmakoloji. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003:72-76

76.Pogge DL, Singer MB, Harvey PD. Rates and predictors of adherence with atypical antipsychotic medication: a follow-up study of adolescent inpatients. J Child Adolesc Psychopharmacol 2005; 15:901-912.

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