

Tipik ve Atipik Antipsikotiklerin Serum Lipid ve Karaciğer Enzim Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Murat Kuloğlu*, Yakup Albayrak**, Okan Ekinci**, Sinay Önen**, Ali Çayköylü***

* Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Elâzığ

** Arş. Gör. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara

*** Prof. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Murat KULOĞLU

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ELÂZİĞ

Tel: +904242333555 / 2964

E-posta: kuloglum@yahoo.com

ÖZET

Tipik ve Atipik Antipsikotiklerin Serum Lipid ve Karaciğer Enzim Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada, psikiyatri hastalarında tipik ve atipik antipsikotik ilaçlarla ilişkili serum lipid ve karaciğer enzim düzeylerindeki değişiklikleri karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde Ocak 2008 - Ocak 2009 yılları arasında yatırılarak tedavi edilmiş şizofreni tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Tedavi öncesinde ve tedavinin birinci ayında serum lipid (LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit) ve ALT, AST, GGT ve LDH düzeyleri ölçülmüş olan, en az bir haftadır (depo/uzun etkili antipsikotik alanlarda bir aydır) ilaç kullanmamış olan 98 hasta çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Seçilen antipsikotik ilaçlara göre gruplar olanzapin (n=34), risperidon (n=15), ketiapin (n=15), aripiprazol (n=12) ve tipik antipsikotikler (n=22) şeklinde oluşturulmuştur. Çalışmada tipik ve atipik antipsikotik kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum HDL, LDL kolesterol ile AST, GGT ve LDH enzim düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte sadece olanzapin kullanan hasta grubunda birinci ayın sonunda ALT düzeylerinde anlamlı bir yükselme olduğu bulunmuştur. Tedavi sonrasında tipik antipsikotikler ve olanzapin grubunda total kolesterol, trigliserit düzeylerinde artma bulunurken, diğer antipsikotik gruplarında anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir. Tüm antipsikotik gruplarında tedavi sonrasında anlamlı düzeyde kilo artışı olmakla birlikte, bu artış en çok olanzapin kullanan hastalarda gözlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Şizofrenik hastalar normal popülasyona göre daha çok kardiyovasküler risk etkenine sahiptir. Bundan dolayı, ilaç seçimi yapılırken dislipidemisi ve obezitesi olan şizofreni hastalarında dikkatli olunması gereklidir. Bulgularımız kısa süreli tedavilerde bir atipik antipsikotik olan olanzapin'in asemptomatik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik yapabileceğini, ancak nadiren ciddi yükseklığe neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle antipsikotik kullanan hastalarda karaciğer enzim düzeylerinin belli aralıklarla değerlendirilmesi de önemli gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, antipsikotikler, lipid düzeyleri, karaciğer enzim düzeyleri

ABSTRACT

Comparing the Effects of Typical and Atypical Antipsychotics on Serum Lipid and Liver Enzyme Levels

Purpose: In this study, it is aimed to compare the alterations of serum lipid levels and hepatic enzymes associated with typical and atypical antipsychotic drugs in psychiatric patients.

Method: Chart reviews of inpatients followed-up at Psychiatry Department of Ankara Atatürk

Education and Research Hospital from January 2008 to January 2009 were examined in detail. Ninety eight (44 male and 54 female) patients whose baseline and follow-up lipid profiles (LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol) and liver function tests including ALT, AST, GGT and LDH that were measured before and after the treatment period of one month and who had not used any drug less than one week (or not administrated depot antipsychotics less than one month) were enrolled to the study.

Findings: The repartition according to treatment is as follows: olanzapine (n=34), risperidone (n=15), and quetiapine (n=15), aripiprazole (n=12) and typical antipsychotics (n=22). There is no significant increase in AST, GGT and LDH enzyme levels between the typical and atypical antipsychotics at the end of the first month of study. It was also observed, there is a significant increase of ALT level in the group of olanzapine. While there was a significant increasing in serum triglyceride and total cholesterol levels in typical antipsychotic and olanzapine groups after treatment, it was revealed no significant difference in other antipsychotic groups. Although significant weight gain was detected after treatment in all antipsychotic groups, it was found most in olanzapine taking group.

Discussion and Conclusion: Schizophrenic patients have more cardiovascular risk factor compared with normal population. Therefore, it is required to be careful when choosing an antipsychotic in the schizophrenic patients with dyslipidemia and obesity. Also, our findings suggest that olanzapine in short-term treatment may lead to evidence of asymptomatic liver function test abnormalities, however, it rarely may cause marked liver function test abnormalities at therapeutic doses. Therefore, evaluating the liver enzymes in patients who use antipsychotics in regular intervals seems to be important

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, lipid levels, liver enzyme levels

GİRİŞ

Şizofreni toplumun yaklaşık %1'ni etkileyen ve tüm sosyal sınıflarda görülebilen kronik seyirli bir bozukluktur (Sadock ve Sadock 2003). Şizofrenik hastalarda normâl popülasyon ile kıyaslandığında, kardiyovasküler mortalite iki misli daha sık gözlenmektedir. Çoğu psikiyatrik yaklaşım şizofreni hastalığında intiharı önlemeyi hedeflese de, şizofrenik hastalardaki ölümün en sık sebebinin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bildirilmektedir (Osby ve ark. 2001).

Diyabeti olmayan şizofrenik hastalar için kardiyovasküler mortalitenin azaltılabilmesinde en önemli odaklar hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içiminin kontrol altına alınmasıdır (Meyer 2007). Özellikle yüksek trigliserit düzeylerinin koroner arter hastalığının ve serebrovasküler olayların riskini artırdığı bilinmektedir. Altta yatan patofizyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte, antipsikotik tedavinin serum lipid düzeylerini etkilediği yönünde sonuçlar bildirilmiştir (Meyer 2003).

Şizofrenlerde görülen diğer bir sorun ise antipsikotik tedavi esnasında oluşan karaciğer enzim düzeylerindeki değişikliklerdir. Güncel çalışmalar karaciğer enzim anormalliklerinin yalnızca tipik antipsikotiklerle değil, son yıllarda giderek daha sık kullanmaya başladığımız atipik antipsikotiklerle de ortaya çıkabildiğini göstermektedir (Garcia-Unzueta 2003, Atasoy ve ark. 2007, Erdoğan ve ark. 2008). Literatürde özellikle atipik antipsikotiklerin karaciğer enzim düzeyleri üzerine olan etkileri açısından karşılaştıran sınırlı

sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada yatarak tedavi gören şizofreni tanılı hastalarda tipik ve atipik antipsikotiklerin serum lipid ve karaciğer enzim düzeyleri üzerine etkilerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilerek karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

Çalışmada Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde Ocak 2008-Ocak 2009 yılları arasında yatırılarak tedavi edilen 18-65 yaş arası şizofreni tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından yaş, cinsiyet, medenî durum, meslekî durum, komorbid başka bir medikal hastalık olup olmadığı, kullanılan antipsikotik türü, kombinasyon tedavileri hakkında bilgiler temin edilmiştir. Tipik antipsikotik tedavisi alan gruba ziklopentiksol ve haloperidol dâhil edilirken, atipik antipsikotik kullanan hastalar olanzapin, risperidon, aripiprazol ve ketiapin grupları şeklinde gruplandırılmıştır. Alkol veya madde bağımlılığı olan, aynı anda birden fazla antipsikotik kullanan, antipsikotik kullanım süresi 15 günden kısa olan, dosya bilgilerine tam ulaşamayan, serum lipid ve karaciğer enzim seviyelerini etkileyebilecek medikal tedavi alan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Dosyaları incelenen 154 hastadan çalışma şartlarına uyan ve en az bir haftadır (depo/uzun etkili antip-

sikotik alanlarda bir aydır) ilaç kullanmamış olan 98 hasta (44 erkek ve 54 kadın) çalışmaya alınmıştır.

Labaratuar Değerlendirmesi

Antipsikotik tedavi alımı öncesinde ve tedavinin birinci ayında vücut ağırlığı, serum HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit ve serum ALT, AST, GGT, LDH değerleri ölçülmüştür. Normâl laboratuvar değerleri HDL kolesterol (40-80 mg/dl), LDL kolesterol (<100 mg/dl), total kolesterol (100-200 mg/dl), trigliserit (20-250 mg/dl), ALT (5-49 U/mL), AST (5-34 U/L), GGT (2-30 U/L), LDH (0-190 U/L) olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS PC 16.0 windows versiyonu ile tanımlayıcı istatistikler olan frekans, aritmetik ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. İlaç gruplarına dağılımların türdeşliği ki-kare, Fischer'in kesin ki-kare testi ile tedavi sonrası ve öncesi ölçümlerin karşılaştırılması normâl dağılım varsayımlarını karşılayan yeni antipsikotik grubunda eşli t-testi, normâl dağılım varsayımlarını karşılamayan diğer gruplar ve tüm alt gruplarda Wilcoxon testi ile yapılmıştır. İki gruba âit ortalamaların karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi veya eşli olmayan t-testi, ikiden fazla alt gruplara âit ortalamaların birbirleriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Tüm değişkenler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Seçilen antipsikotik gruplarına göre hastaların dağılımı olanzapin (n=34), risperidon (n=15), ketiyapin (n=15), aripiprazol (n=12) ve tipik antipsikotikler (n=22) şeklinde oluşturulmuştur. Tipik ve atipik antip-

sikotik kullanan gruplar arasında cinsiyet, yaş, medenî durum, meslekî durum, eğitim durumu karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.005$) (Tablo 1).

Hem tipik hem de atipik antipsikotik grubunda tedavi sonrasında kan trigliserit düzeylerinde anlamlı derecede artış bulunurken, bu artış atipik antipsikotik grubunda daha fazla olmuştur (tipik antipsikotikler için $p=0.005$, atipik antipsikotikler için $p=0.000$). Benzer şekilde her iki tedavi grubunda da total kolesterol düzeyleri yönünden tedavi sonrasında anlamlı bir artış olduğu gözlenirken, bu artışın atipik antipsikotik grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir (tipik antipsikotikler için $p=0.044$, atipik antipsikotikler için $p=0.001$). Her iki tedavi grubunda da HDL ve LDL düzeyleri yönünden ise anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır ($p > 0.005$) (Tablo 2).

Tedavi sonrasında tüm antipsikotik alt gruplarının ayrı ayrı incelenmesi sonucunda tipik antipsikotikler ve olanzapin grubunda total kolesterol düzeylerinde artma bulunurken ketiyapin, risperidon, aripiprazol gruplarında anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiş ve artışın en fazla olanzapin grubunda olduğu dikkati çekmiştir (tipik antipsikotikler için $p=0.044$, olanzapin için $p=0.001$). Benzer şekilde trigliserit düzeylerindeki artışın tipik antipsikotik ve olanzapin grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olduğu gözlenmiştir (tipik antipsikotikler için $p=0.005$, olanzapin için $p=0.000$). Tedavi sonrasında tüm antipsikotik gruplarında vücut ağırlığında (kilo) anlamlı artış bulunurken ($p < 0.005$), bu artışın en çok olanzapin en az ise aripiprazol kullanan hastalarda olduğu göze çarpmaktadır (sırasıyla $p=0.000$ ve $p=0.019$). HDL ve LDL düzeylerinde ise tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır ($p > 0.005$) (Tablo 3).

Hastalar AST, GGT ve LDH düzeyleri yönünden

Tablo 1: Vak'aların Sosyodemografik Özellikleri

		Tipik Antipsikotik	Atipik Antipsikotik	p	test
Vak'a Sayısı		22	76		
Cinsiyet	Kadın	9	45	0.129	Pearson Ki-Kare
	Erkek	13	31		
Yaş		32.6 ± 6.1	35.8 ± 11.4	0.212	F= 9,263
Medeni Durum	Evli	5	30	0.150	Pearson Ki-Kare
	Bekâr	9	32		
	Dul	8	14		
Mesleki Durum	Var	6	29	0.348	Pearson Ki-Kare
	Yok	16	47		

Tablo 2. Antipsikotiklerin serum lipid düzeyleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması (mg/dl)

	Atipik Antipsikotik				Tipik Antipsikotik			
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	z	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	z	p
HDL	39.7±13.4	37.1±9.6	2.284	0.025	36.1±6.3	37.9±10.7	-1.453	0.138
LDL	90.5±26.3	93.2±25.9	-1.170	0.246	96.2±24.4	102.0±24.6	-1.392	0.179
TG	106.6±44.4	122.9±53.6	-4.120	0.000	98.6±42.5	110.8±43.5	-3.130	0.005
T. kolesterol	140.0±33.0	150.8±36.4	-3.624	0.001	142.2±37.7	153.0±42.0	-2.147	0.044

değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ve sonrası haloperidol/zuklopentiksol, ketiyapin, olanzapin, risperidon ve aripiprazol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Tüm antipsikotik grupları içinde sadece olanzapin grubunda ALT düzeyinde tedavi sonrası anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0.006$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Son yıllarda kullanımı gittikçe sıklaşan atipik antipsikotikler her ne kadar ekstrapiramidal yan etkiler yönünden güvenilir olarak görülse de, metabolik yan

etkiler nedeniyle ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kilo artışı ve lipid disregülasyonu atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkilerinden en sık görülenleridir (Meyer ve ark. 2004). Bu iki etken koroner arter hastalığının değiştirilebilir risk faktörleri arasında da yer almaktadır (Bonow ve ark. 2002).

Klozapin'in ve olanzapin'in diğer atipik antipsikotiklere göre daha fazla kilo artışına yol açtığı bilinmektedir. Bunun muhtemel nedeninin histaminergic blokajın her iki ajanda daha yüksek olmasına bağlı olabileceği şeklinde açıklanmaktadır (Melkersson ve ark. 2004, Allison ve ark. 1999). Çalışmamızda tüm atipik

Tablo 3. Grupların serum lipid düzeyleri (mg/dl) ve vücut ağırlıkları (kg) üzerine etkilerinin karşılaştırılması

		Haloperidol/ Zuklopentiksol (n=22)	Ketiyapin (n=15)	Olanzapin (n=34)	Risperidon (n=15)	Aripiprazol (n=12)
HDL	Tedavi Öncesi	36.1±6.3	37.4±7.6	38.9±11.4	39.8±10.2	44.6±24.4
	Tedavi Sonrası	37.9±10.2	34.8±7.1	37.4±9.7	38.2±9.5	38.0±12.4
	z	-1.543	1.334	1.428	1.639	1.124
	p	0.138	0.203	0.163	0.123	0.285
LDL	Tedavi Öncesi	96.2±24.5	9.1±22.6	86.2±24.3	87.8±25.1	99.5±36.3
	Tedavi Sonrası	102.0±24.7	90.3±21.3	93.1±26.7	94.6±24.6	95.1±32.7
	z	-1.392	1.454	-1.921	-1.272	1.092
	p	0.179	0.168	0.063	0.224	0.298
Total Kolesterol	Tedavi Öncesi	142.2±37.8	133.7±34.7	138.4±30.9	147.6±25.6	142.8±45.4
	Tedavi Sonrası	153.0±42.1	143.5±34.2	156.2±39.1	157.1±28.8	136.6±38.4
	z	-2.147	-1.479	-3.514	-1.917	1.459
	p	0.044	0.161	0.001	0.076	0.173
TG	Tedavi Öncesi	98.6±42.6	111.6±41.5	101.7±36.5	96.2±47.6	127.5±60.4
	Tedavi Sonrası	110.8±43.6	126.5±53.2	123.6±51.0	103.5±48.5	141.1±65.7
	z	-3.130	-1.179	-4.341	-0.950	-1.404
	p	0.005	0.258	0.000	0.358	0.188
Kilo	Tedavi Öncesi	66.9±15.2	66.8±13.2	62.6±15.3	73.4±13.5	67.1±13.4
	Tedavi Sonrası	68.6±12.1	68.5±12.6	66.1±16.0	75.0±13.6	68.4±13.3
	z	-3.100	-2.711	-9.016	-3.013	-2.751
	p	0.005	0.017	0.000	0.009	0.019

Tablo 4. Antipsikotik ilâçlara bağlı tedavi öncesi ve sonrası karaciğer enzim düzeyleri (IU/L)

		Haloperidol/ Zuklopentiksol (n=22)	Ketiypin (n=15)	Olanzapin (n=34)	Risperidon (n=15)	Aripiprazol (n=12)
AST	Tedavi öncesi	29.2±22.2	24.2±16.5	23.7±13.2	21.2±6.9	18.6±5.8
	Tedavi sonrası	23.8±18.9	25.8±19.1	28.0±14.5	20.8±6.5	18.5±6.5
	p	-1.218	-0.281	-1.219	0.242	0.057
	t	0.223	0.783	0.232	0.812	0.955
ALT	Tedavi öncesi	37.1±8.6	38.7±20.7	33.1±12.3	36.9±26.9	37.1±12.5
	Tedavi sonrası	39.9±18.2	44.6±22.4	44.6±26.6	42.0±23.5	36.5±7.3
	p	-0.722	-1.081	-2.764	-0.943	0.235
	t	0.478	0.298	0.006	0.346	0.818
GGT	Tedavi öncesi	32.0±32.9	27.5±19.7	29.4±30.6	30.3±24.0	25.3±9.8
	Tedavi sonrası	36.5±33.1	31.5±22.1	32.3±26.7	30.0±20.8	25.3±8.0
	p	-1.016	-0.799	-1.485	-2.00	-0.173
	t	0.310	0.438	0.138	0.845	0.866
LDH	Tedavi öncesi	125.0±38.3	160.3±48.8	164.8±85.8	146.5±32.6	123.7±18.9
	Tedavi sonrası	124.3±35.1	149.5±49.3	160.1±74.0	137.5±26.4	133.5±20.0
	p	-0.105	0.982	0.428	1.254	-1.231
	t	0.918	0.343	0.671	0.230	0.244

antipsikotiklerin ayrı incelenmesi sonrasında serum total kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki artışların olanzapin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu, diğer atipik antipsikotik gruplarındaki artışın ise anlamlı olmadığı bulunmuştur. Atmaca ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde olanzapin tedavisi alan hasta grubunda serum trigliserit düzeylerindeki artış daha fazla bulunurken, Kurt ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları çalışmada ise atipik antipsikotik tedavisi alan gruptaki serum trigliserit düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgunun olanzapin'in diğer atipik antipsikotiklere göre daha fazla kilo alımına yol açmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte tipik antipsikotikler, risperidon ve olanzapin'den ziprasidon'a geçildikten 6 hafta sonra serum lipidlerinde âni bir düşüş ve vücut ağırlığında minimal bir değişiklik olduğu ve antipsikotiklerin serum lipid düzeyleri üzerindeki etkilerinin yalnızca kilo alımına bağlanamayacağı da öne sürülmektedir (Weiden ve ark. 2008).

İnsülin direncinin adipöz dokuda lipolizin uygun biçimde baskılanamamasına sebep olarak dislipidemiye neden olduğu bilinmektedir. Konuyla ilişkili olarak olanzapin'in ve klozapin'in incelendiği deneysel bir çalışmada her iki ajanın da periferik insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir (Houseknecht ve ark. 2007). Klozapin'in ve olanzapin'in bu etkileri nasıl sağladık-

ları tam olarak bilinmemekle birlikte, tek dozlarda verildiklerinde dahi insülin direncine yol açma eğilimleri bu iki ajanın glükoz/insülin metabolizması üzerine kilodan bağımsız etkilerinin olduğunu kuvvetle desteklemektedir ve bu etkileri ilerleyen zamanlarda tedaviye bağlı kilo alımıyla birlikte artma eğilimi göstermektedir (Toalson ve ark. 2004).

Çalışmamızda tipik ve atipik antipsikotiklerin her ikisinin de serum total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı artışa yol açtığı, ancak HDL ve LDL düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. Kurt ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında ise atipik antipsikotiklerin serum HDL değerlerinde anlamlı düşmeye yol açtığı ancak haloperidol grubunda bu azalışın anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Tipik antipsikotiklerin serum lipid düzeyleri ile ilişkisini araştıran çalışmalarda düşük potensli fenotiyazin grubunun serum trigliserit ve kolesterol düzeylerinde artmaya neden olduğu bildirilmekle birlikte, butirifononların ve diğer yüksek potensli tipik antipsikotiklerin serum lipid profilleri üzerinde nötral etkileri olduğu kabul edilmektedir (Meyer 2007). Bulgularımızın literatür ile uyumsuzluğunun, çalışmadaki vak'a sayısının azlığına ve izlem süresinin kısalığına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastaların yaklaşık %50'sinde asemptomatik karaciğer enzim yükseklikleri görülebilmektedir. Ancak, ciddi karaci-

ğer toksisitesi nâdiren rapor edilmiştir (Atasoy ve ark. 2007, Özcanlı ve ark. 2006). Olanzapin ve risperidon'un genellikle asemptomatik olarak karaciğer enzimlerinde artış yapabileceği bildirilmektedir Bununla birlikte, olanzapin'in doza bağımlı olmayan geçici artışlar yapabildiği, özellikle divalproat ile birlikte kullanımında bu artışın daha anlamlı olduğu da öne sürülmüştür (Erdoğan ve ark. 2008, Gomez ve ark. 2000). Ketiyapin ile %1 civarında asemptomatik ve geçici karaciğer enzim yüksekliği olduğu bildirilmiştir, ancak veriler sınırlıdır (Atasoy ve ark. 2007, Pae ve ark. 2005).

Çalışmamızda olanzapin'le bir aylık sürenin sonunda anlamlı düzeyde karaciğer enzim yükselmesi ortaya çıktığı bulunmuştur. Diğer yandan hiçbir hastada anlamlı karaciğer toksisitesi ortaya çıkmamış ve karaciğer enzimlerinde yükselme tesbit edilen hastaların tümü asemptomatik bulunmuştur. Bu bulgular literatür bilgileri ile uyumludur (Dumotier ve ark. 2002). Diğer önemli bir bulgumuz ise şu âna kadar üzerlerinde az sayıda çalışılmış ajanlar olan aripiprazol ve ketiyapin'le (Erdoğan ve ark. 2008) ilişkili anlamlı karaciğer enzim yüksekliğinin tesbit edilmemesidir. Çalışmamız tipik ve atipik antipsikotiklerin akut dönemdeki karaciğer toksisitelerini karşılaştırması açısından önemlidir. Ancak çalışmamızın süresinin kısalığı bu ajanların uzun dönemdeki karaciğer toksisiteleri hakkında yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Antipsikotiklerle ortaya çıkan hepatotoksitenin mekanizması henüz bilinmemektedir. Bir hipersensitivite sendromu veya eozinofilik sendrom olabileceği ileri sürülmekte ve bu yönden immunoallerjik bir reaksiyon olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında olanzapin ve risperidon ile otoimmün hepatit, akut karaciğer hasarı, hepatosellüler hasar ve kolestatik hepatit gibi başka mekanizmalarla da toksisite ortaya çıkabildiği de bildirilmiştir (Garcia-Unzueta ve ark. 2003, Pae ve ark. 2005). Yüksek dozda ilaç kullanımı, yüksek ilaç plazma düzeyi, yaş, alkol kullanımı ve obezite antipsikotiklerle ortaya çıkan karaciğer enzim anormallikleri için sık bildirilen risk faktörleridir. Ayrıca karaciğer enzim yüksekliği yapan ajanların birlikte kullanımının riski belirgin olarak arttırdığı öne sürülmüştür (Dumotier ve ark. 2002).

SONUÇ

Belirgin mental hastalığı olan hastalar olmayan eşlerine göre iki kat daha fazla kardiyovasküler mortalite riskine sâhiptir. Bu nedenle antipsikotik tedaviye ikincil gelişen dislipidemi, sâdece kardiyovasküler risk üzerine olan etkisi ile değil, aynı zamanda oluş-

turduğu bu riski zâten belli bir riski taşıyan grupta oluşturması yönüyle de oldukça önemli bir durum oluşturmaktadır (Meyer 2007). Bu yönüyle şizofren hastalarda ilaç seçimi yapılırken ve özellikle atipik antipsikotikler tercih edildiğinde, dislipidemi ve obezite göz önünde bulundurulmalıdır. Yine hastalar bu iki durumun yol açtığı mortalite ve morbiditeyi en aza indirmek için düzenli aralıklarla lipid profili ve kilo alımı açısından takip edilmelidir.

Tipik ve atipik antipsikotikler karaciğer enzim anormalliklerine neden olabilmekte ve nâdiren de olsa karaciğer toksisitesi ortaya çıkarabilmektedir. Dolayısı ile karaciğer enzimlerinin belli aralıklarla değerlendirilmesi antipsikotik kullanan hastalarda önem taşımaktadır. Literatürde özellikle son dönemde daha sık kullanmaya başladığımız atipik antipsikotiklerin karaciğer enzim düzeyleri üzerine etkilerini karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Dolayısı ile bu yönde yapılacak daha uzun takip süreli, daha geniş örneklem gruplarını içeren ve daha yüksek dozlarda ilaç verilen grupların karşılaştırıldığı kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al (1999) Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*; 156: 1686-1696.
- Atasoy N, Erdoğan A, Yalug İ, Öztürk Ö, Konuk N, Atik L, et al (2007) A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 15: 1255-1260.
- Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Geçici O, Üstündağ B (2003) Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*; 60: 99-100.
- Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, Mensah GA, Lenfant C (2002) World Heart Day 2002: The international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation*; 24: 1602-1605.
- Dumortier G, Cabaret W, Stamatidis L, Saba G, Benadhira R, Rocamora JF, et al (2002) Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs. *Encephale*; 28: 542-551.
- Erdoğan A, Atasoy N, Akkurt H, Öztürk D, Karaahmet E, Yalug İ, et al (2008) Risperidone and liver function tests in children and adolescents: a short-term prospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 32: 849-857.
- Garcia-Unzueta MT, Herran A, Sierra-Biddle D, Amado JA, Vázquez-Barquero JL, Alvarez C (2003) Alterations of liver function test in patients treated with antipsychotics. *J Clin Lab Anal*; 17: 216-218.
- Gómez JC, Sacristán JA, Hernández J, Breier A, Ruiz Carrasco P, Antón Saiz C, et al (2000) The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia. *Pharma-*

- coepidemiologic Study of Olanzapine in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*; 61: 335-343.
- Houseknecht KL, Robertson AS, Zavadoski W, Gibbs EM, Johnson DE, Rollema H (2007) Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology*; 32: 289-297.
- Kurt E, Emül HM, Oral ET (2007) Yeni antipsikotikler ve haloperidolün lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *RCHP*; 1: 15-21.
- Melkersson K, Dahl ML (2004) Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*; 64: 701-723.
- Meyer D, Liebenberg PH, Maritz FJ (2004) Serum lipid parameters and the prevalence of corneal arcus in a dyslipidaemic patient population. *Cardiovasc J S Afr*; 15: 166-169.
- Meyer JM (2003) Cardiovascular Illness and Hyperlipidemia in Patients with Schizophrenia Medical Illness and Schizophrenia, First edition. Meyer JM, Nasrallah HA editors. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 53-81.
- Meyer JM (2007) Serum Lipids, Effect of Antipsychotics-Managing Metabolic Abnormalities in the Psychiatrically Ill: A Clinical Guide for Psychiatrists First Edition. Bermudes RA, Kecak PE, McElroy SL editors. Washington DC; American Psychiatric Publication, 239-277.
- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P (2001) Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*; 58: 844-850.
- Özcanlı T, Erdoğan A, Özdemir S, Önen B, Özmen M, Doksat K, et al (2006) Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: a case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 30: 1163-1166.
- Pae CU, Lim HK, Kim TS (2005) Naturalistic observation on the hepatic enzyme changes in patients treated with either risperidone or olanzapine alone. *Int Clin Psychopharmacol*; 20: 173-176.
- Sadock BJ, Sadock VA (2003) Schizophrenia- Synopsis of Psychiatry, Ninth Edition, Sadock BJ, Sadock VA, editors. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Company, 471-475.
- Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G (2004) The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. Prime care companion. *J Clin Psychiatry*; 6: 152-158.
- Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD, Yang R, Lebovitz HE (2008) Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. *Neuropsychopharmacology*; 33: 985-994.