

Çocuk ve Ergenlerde Atipik Antipsikotik İlaçların Metabolik ve Endokrin Yan Etkileri

Metabolic and Endocrine Side Effects of Atypical Antipsychotic Drugs in Children and Adolescents

Gonca Gül Çelik¹, Ayşegül Tahiroğlu², Ayşe Avcı³

¹ Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, Adana

² Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, Adana

³ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, Adana

ÖZET

Çocuklarda eş tanımlı psikiyatrik bozukluklar, sık hastaneye yatış, ayaktan tedavi başvurularının fazlalığı ve hipertansiyon, obezite ve lipid bozuklukları öyküsü yüksek metabolik sendrom riski ile ilişkilendirilmiştir. Çocuk ve ergenlerde antipsikotik ilaç kullanımının artması nedeniyle ilaç yan etkileri ve bu yan etkilerin yönetimi de önem kazanmaktadır. Literatürde genel olarak antipsikotiklerle ilişkili metabolik sendromda önleyici yaklaşımların ikincil ve üçüncül yaklaşımlara göre daha çok tercih edildiği vurgulanmıştır. Klinisyenlerin çocuk ve ergen hasta grubunda antipsikotik ilaç kullanımına bağlı endokrin ve metabolik yan etkilere multidisipliner yaklaşım sergilemeleri ve çöklü ilaç kullanımından kaçınmaları önerilmektedir. Bu yazıda çocuk ve ergen hasta grubunda ikinci kuşak antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri, metabolik sendroma yatkınlığın olası nedenleri ve kilo artışını önlemeye yönelik farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: metabolik sendrom, atipik antipsikotikler, yan etkiler, çocuk, ergen

ABSTRACT

Comorbid psychiatric disorders, frequent hospitalization, multiple outpatient treatment, prior history of hypertension, obesity and lipid dysregulation are associated with higher risk of metabolic syndrome in children. Side effects of

antipsychotic drugs and their management have recently become a major subject of research due to enhanced antipsychotic drug usage in child and adolescents. Prevention strategies are usually preferred to secondary or tertiary strategies in the management of metabolic syndrome associated with antipsychotic drugs. Clinicians should present multidisciplinary approach to endocrine and metabolic side effects due to antipsychotic use in pediatric patient groups and avoid multiple drug use in such patients. In this paper, we briefly reviewed metabolic side effects of second generation antipsychotic drugs in child and adolescent population, possible mechanisms of susceptibility to metabolic syndrome and pharmacological and non pharmacological treatment approach to prevention of weight gain.

Keywords: metabolic syndrome, atypical antipsychotics, side effects, children, adolescent

Çocuk ve ergen yaş grubunda antipsikotik ilaç kullanımı dünya genelinde belirgin biçimde artmaktadır.[1] Bipolar bozukluk ve çocukluk çağı şizofrenisinin çocukluk çağındaki görünümünün arttığına dair klinik veriler, birinci kuşak antipsikotiklerin tardiv diskineziyi içeren ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin olması ve ikinci kuşak antipsikotik ilaçların dikkat, bellek ve bilişsel sistem üzerine olumlu katkıları ikinci kuşak antipsikotik kullanımının artmasına neden olmaktadır.[2,3] Bir diğer etken ülkemizde olduğu gibi psikiyatrist olmayan diğer hekimlerce çocuk hastalarda antipsikotik ilaçların reçetelenmesidir.[4] İlaç kullanımındaki bu yaygınlık ilaç yan etkileri ve yan etkilerin yaşam kalitesine etkilerinin önemini artırmaktadır. Yurtdışında yapılan çok merkezli çalışmalarda antipsikotik ilaç kullanımının %90'ının ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar olduğu bildirilmiştir.[5] Benzer şekilde ülkemizde bir üniversite çocuk ve ergen ruh sağlığı bölümünün yataklı tedavi biriminde en sık kullanılan farmakolojik tedavinin %80.4 ile atipik antipsikotik ilaçlar olduğu belirtilmiştir.[6]

Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı metabolik bozukluklar erişkinlerde kardiyovasküler ve diyabet gibi hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite açısından risk oluşturmaktadır. Aynı ilaçlar çocuk ve ergenlerde gelişimsel dönemlerine uygun olmayan tiroid, kan şekeri, cinsiyet hormonları düzeyi ve büyüme hızı, kemik metabolizmasını içeren pek çok yan etkiye de neden olabilmektedir.[7]

Atipik antipsikotik ilaçların bir yan etkisi olan metabolik sendrom öncelikli olarak obezite ile ilişkili kronik metabolik ve kardiyovasküler bozukluklar için risk faktörüdür.[8] Son zamanlarda, genel popülasyonun yanı sıra psiki-

yatride de ilgi odağı olmaya başlamıştır. Normal erişkinlerle yapılan çalışmalarda metabolik sendrom yaygınlığı %9.5-19.6 arasında değişmektedir.[9] Atipik antipsikotik ilaç kullananlarda bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde bir devlet hastanesinde ayaktan başvuran şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan erişkin hastalarda atipik antipsikotik kullanımına bağlı metabolik yan etki sıklığı %26.7 olarak bulunmuştur.[10] Ergenlerde ise yıllara göre bu oranlara bakılarak metabolik sendrom yaygınlığının %2 - %9.4 arasında olabileceği tahmin edilmektedir.[11] Henüz ergenlik dönemi için ülkemizde ve dünyada yeterli prevalans çalışmaları bulunmamaktadır. Erişkinlerdeki tanı ölçütlerinin ne kadarının ergenlik dönemine uygulanabileceği konusunda netlik olmaması da bu sayının kesin olarak belirlenmesini engellemektedir.

Bu gözden geçirme yazısında çocuk ve ergenlerde ikinci kuşak antipsikotiklerin metabolik sendrom başta olmak üzere endokrin yan etkileri ve altta yatan nörobiyolojik süreçlerin değerlendirilmesi, metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisinde yaklaşımın irdelenmesi amaçlanmıştır.

Metabolik Sendrom

Tanı Ölçütleri

Erişkinlerde abdominal ölçümler ve özellikle bel çevresi ölçümü metabolik sendrom tablosu takiplerinde ön plana çıkarken, çocuk ve ergenlerin hızla değişen ve gelişen vücut ölçümleri nedeniyle bu bulgular bu yaş grubunda daha geri planda kalmaktadır.[13] Elde edilen tüm biyolojik parametreler yaşa, cinsiyete ve döneme özgü olarak değerlendirilmelidir. Correll ve arkadaşları çocuk ve ergenlerde vücut kitle indeksinde (Body mass index- BMI) ciddi kilo artışını şu ölçütlerle tanımlamaktadırlar.[14];

1. İlk 3 ayda başlangıca göre % 5 den fazla kilo artışı
2. Herhangi bir zaman diliminde BMI'da 0.5 den fazla artış
3. %85-94 den fazla BMI artışına ek olarak kilo artışı ile ilişkili olarak hipertansiyon (> 90 persentil)
4. Hiperglisemi, dislipidemi (açlık kolesterol 200 mg/dl' den fazla, LDL kolesterolünün 130 mg/dl' den fazla, HDL40 mg/dl' nin altında, trigliseridlerin 150 mg/dl' den fazla),
5. >20 mol/L insülin direnci,
6. Ortopedik bozukluklar, uyku bozuklukları, safra kesesi sorunları,

7. Yine herhangi bir zaman diliminde 95 persentil üstünde BMI artışı, bel çevresinde 90 persentil üzerinde artış olması ölçütlerinden 3 den fazlasını karşılamaları olarak kabul edilmiştir.

Bunun yanı sıra, Correll ve arkadaşları tarafından metabolik sendrom ölçütlerinin çocuk ve erişkine göre farklılıkları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir [15]

Tablo 1 Metabolik değişkenlerin çocuk ve erişkinlere göre farklılıkları [15]

Değişkenler	Erişkinler	Çocuk ve ergenler
Vücut ağırlığı		
Düşük kilo	BMI<18,5	BMI<5 persentil
Normal kilo	BMI 18,5- 25	BMI 5- 85
Aşırı kilo	BMI 25- 30	BMI 85- 95
Obez	BMI >30	BMI >95
Kan lipid düzeyi		
Total kolesterol	>200mg/dl	>170 mg/dl
LDL kolesterol	Risk faktörlerine bağlı	130 mg/dl
HDL kolesterol	E<40 mg/dl; K<50 mg/dl	E<40 mg/dl; K<50 mg/dl
Trigliserid	150 mg/dl	110 mg/dl
Kan şekeri		
Açlık hiperglisemisi	100-125 mg/dl	100-125 mg/dl
2. saat hiperglisemi	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Açlık diyabet (tekrarı gerekir)	126 mg/dl	126 mg/dl
2.saat diyabet	200 mg/dl	200 mg/dl
Açlık hiperinsülinemi	?	20µmol/L
İnsülin direnci		
Homeostasis modeli	?	>4,4
Trigliserid HDL oranı	>3,5	>3,5
Metabolik sendrom ölçütleri		
Abdominal obezite ölçütleri	Bel çevresi>102 cm (erkek) Bel çevresi>88 cm (kadın)	>90 persentil
Açlık trigliserid	>150 mg/dl	110 mg/dl
Açlık HDL kolesterol	E<40 mg/dl; K<50 mg/dl	<40 mg/dl
Kan basıncı	>130/85 mm Hg	>90 persentil
Açlık kan şekeri	110 mg/dl	110 mg/dl

E:erkek; K:kadın; BMI: Vücut kitle indeksi

Risk Grupları

İlaç kullanımı olmayan şizofrenik erişkin hastalarda bile metabolik sendrom riskinin çeşitli etyolojik nedenlere bağlı olarak daha fazla ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.[16] İnsülin yollarındaki bozulma şizofreni ve bipolar bozuklukta genetik bileşenlerle ilişkilendirilmektedir.[17] Bununla birlikte erişkin şizofreni hastalarında MTHFR(Metil tetra hidrofolat) homosistein yollarındaki bozukluğun atipik antipsikotik ilaçlarla ilişkili metabolik sendroma

yatkınlık yarattığı, özellikle MTHFR 677C/T mutasyonunun riski arttırdığı bulunmuştur.[18]

Metabolik sendrom oluşumunda farmakodinamik faktörler, ırk ve bireysel farklılıklar önemli bulunmuştur.[19-21] Atipik antipsikotik ilaçların yan etkileri ile ilgili olarak büyük örneklem grupları içeren karşılaştırmalı çocuk ve ergen çalışmalarında; kızlar, 13 yaş üstü ve beyaz ırkta daha sıklıkla olmak üzere çoklu antipsikotik kullanımının, metabolik sendrom, solunum ve ürogenital sistemi de içeren pek çok yan etkiye olan yatkınlığı artırdığı saptanmıştır.[22] Ayrıca çocuklarda psikiyatrik eş tanılar, hastaneye yatış, çoklu ayaktan tedavi başvuruları ve acil bölümüne sık başvurular ve duygudurum düzenleyicilerden özellikle valproat ile kombine tedavi varlığının metabolik sendrom riskini artırdığı belirlenmiştir.[23-25](Tablo.2)

Tablo 2. Metabolik sendrom risk etkenleri

Çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi)

60 günden çok 2 den fazla farklı atipik antipsikotigin eş zamanlı kullanılması
Antidepresan ve duygudurum düzenleyici kombinasyonu
Depo antipsikotik(tipik) kullanımı

Demografik Veriler

13 yaş üstü beyaz populasyon
Kız cinsiyet

Genetik

5HT_{2C} polimorfizmi
H₁ reseptör duyarlılığı
Ailede diyabet ve obezite öyküsü
MTHFR 677C/T mutasyonu

Çevresel

Sedanter yaşam
Fast food ağırlıklı diyet

Kilo Artışı

Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik ilaçlara bağlı en sık yan etki metabolik sendromun belirleyicilerinden olan kilo artışıdır.[14] Kilo artışından karbonhidrat açlığı ve sedasyona bağlı metabolizma hızında azalma sorumlu tutulmaktadır.[19] Leptin hormonunun sinyal sistemindeki değişiklikleri ve polimorfizmi de bireysel kilo alma ile ilişkilendirilmiştir.[20,21]

Antipsikotiklere bağlı kilo alımında, metabolizma değişikliğinden çok iştah ve yeme davranışı sorumludur.[26] Tedavi başlangıcındaki beden ağırlığının %7'den fazla artması olarak tanımlanan aşırı kilo artışı, olanzapin alanlar-

da %84; risperidon alanlarda %64; ketiyapın alanlarda %56; aripiprazol alanlarda ise %58 oranlarında bildirilmiştir.[15] Erişkinlerde klozapin ve olanzapin en fazla ağırlık artışına neden olurken, ketiyapın ve risperidon orta derecede, aripiprazole ve ziprasidon ise en düşük kilo artışı riskine sahiptir.[27] Olanzapinin uzun dönemli kilo artışında sedatif etkisinin de rolü olduğu öne sürülmektedir.[26]

Çocuk ve ergenlerde ise ağırlık artışı ve diyabet ile en fazla ilişkili olan antipsikotik ilaç olanzapindir. Ketiyapın ve klozapin en sık kardiyovasküler sistem üzerine etkiliyken, aripiprazol ve ziprasidon metabolik yan etkiler, nöbet eşiği ve tardiv diskinezi açısından en az riske sahip antipsikotik ilaçlardır.[14] Sıçanlarla yapılan hayvan çalışmalarında olanzapinin neden olduğu kilo artışının aripiprazol ve ziprasidon ile engellendiği görülmüştür.[28,29] Özellikle aripiprazol ve ziprasidonun düşük H_1 reseptör duyarlılıklarının olması ve $5HT_{1a}$ reseptörüne parsiyel agonistik etkilerinin varlığı kilo alımının minimal düzeyde olmasına neden olmaktadır.[30] Bu verilerden dolayı günümüzde artık hastalara olan psikofarmakoloji tedavi yaklaşımları antipsikotik ilaçların kilo alımı, sedasyon yan etkilerini olabildiğince en aza indirmeye yönelik olarak şekillendirilmektedir.[31,32]

Dislipidemi

İkinci kuşak antipsikotiklere bağlı dislipidemi çocuk ve ergenlerde önemli diğer bir konudur. En az bir aylık süre boyunca antipsikotik ilaç tedavisi alan çocuk psikiyatri hastalarında trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü oranı %23, herhangi bir kan lipid düzeyi bozukluğuna rastlanma oranı %51 olarak bildirilmiştir.[33] Bipolar ergenlerin manik atak tedavisinde olanzapin tedavisi sırasında kan trigliserid, HDL ve serbest kolesterol düzeylerinde önemli artışlar olduğu saptanmıştır.[34]

Olanzapin, ketiyapın ve risperidon tedavilerinde trigliserid düzeylerinde; aripiprazol ve olanzapin ile LDL kolesterol düzeylerinde artış bildirilmiştir.[15] Trigliserid düzeylerindeki artış öncelikle kas düzeyinde ardından hepatik düzeyde insülin artışı ile ilişkilidir.[35-38] Trigliserid/HDL kolesterol oranındaki artış, insülin direncinin erişkin popülasyondakine benzer biçimde erken görünümünü yansıtabilmektedir.[36]

Olası Etyolojik Faktörler

Atipik antipsikotik ilaçlara bağlı kilo artışı, dislipidemi ve glukoz metabolizma bozukluklarının etyolojisine yönelik çok sayıda araştırma yapılmış olmakla birlikte henüz kesin bir sonuca henüz ulaşılamamıştır. Bu yan etkilerin geliş-

minde çevresel, genetik ve davranışsal faktörlerin bileşenlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu konuda özellikle araştırılan davranış yeme davranışıdır. Hipotalamus bölgesindeki arkuat nükleus, paraventriküler nükleus ve dorsomediyal alandaki nöropeptidlerin karşılıklı etkileşimi ve periferik etkili leptin, ghrelin, kolesistokinin, oreksin, melanin konsantre edici hormon yeme davranışından genel olarak sorumludurlar.[12] Bu hormonlar içerisinde literatürde en çok çalışılan leptin ve ghrelin hormonlarıdır.

Atipik antipsikotik ilaçlarla yapılan çalışmalar leptinin visseral yağ doku-sunu arttırmadığını ancak iştah düzenlenmesinde etkili olduğunu ortaya koymuştur.[39] Ayrıca leptinin çocuk ve ergenlerdeki her iki cinsiyette de tüm vücut yağ kitlesi ile etkileşimi ile ergenliğin başlangıç mekanizmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.[40] Morbid obezitesi olan iki erkek çocukta leptin mutasyonuna bağlı olarak kanda leptin saptanamamıştır. Rekombinant teknoloji ile leptin verilmesi ile kompulsif yeme davranışlarının ve obezitelevlerinin düzeldiği gözlenmiştir.[41]

Metilfenidat ile SSRI (seçici serotonin gerialım inhibitörü) türü antidepresan ilaç almakta olan 11-17 yaş grubundaki 8 hastaya risperidon eklenmesi ile yapılan çalışmada leptin düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak önemsiz olduğu ve hastaların hiçbirinin metabolik sendrom ölçütlerini karşılamadığı belirtilmiştir.[42] Bu çalışmadan yola çıkılarak metabolik sendrom ile leptin düzeylerinin bu yaş grubunda kontrollü, randomize ve daha fazla sayıda hasta grupları ile yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır.[42] Leptinin intravenöz enjeksiyonu dopamin nöronlarındaki ateşleme hızındaki azalma ve nükleus akumbensteki hücre dışı dopamin düzeyinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu yeme davranışındaki leptin düzeyinin dopamin ödül sistemleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.[43]

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda H₁, muskarinik asetilkolin reseptörleri, 5-HT_{2C} (5-hidroksitriptamin), 5-HT₆ reseptörlerinin ve dopamin D₂ blokajının kilo artışı ile ilişkili olduğu bunun yanında D₂ blokajının tek başına ödül sistemi aracılığıyla yeme davranışını arttıran disforik etkisinin de iştah artışına katkı sağladığı bulunmuştur.[44,45] 5-HT_{2C} genotipinin leptin ile etkileşimi antipsikotik ilaç alan hasta grubunda başlangıca göre %25 oranında ağırlık artışından sorumlu tutulmuş; belli alel gruplarının kan leptin düzeylerini arttırarak kilo alımında koruyucu rol üstlendiği gözlenmiştir.[46]

İkinci kuşak antipsikotik ilaçlar dopamin ve serotonin reseptörlerinden 5-HT₂ üzerine ikili etkileri olan klozapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, ketiapin, ziprasidon ve aripiprazol erken başlangıçlı şizofreni başta olmak üzere çocukluk çağı başlangıçlı pek çok hastalıkta kullanılmaktadır.[47,48]

Klozapin ve olanzapin tedavilerinin leptin düzeylerinde hızlı ve ani artışlara neden olduğu bildirilmiştir.[49] 5-17 yaş arası 63 Otistik çocukla yapılan risperidon tedavisinin leptin düzeylerine etkisini araştıran bir takip çalışmasında, birinci aydaki kilo artışının altıncı aydaki kilo için yordayıcı olabileceği ancak leptin düzeylerinin buna paralellik göstermediği belirlenmiştir.[50]

Yemek öncesi ve açlıkta plazma düzeyi doruk noktasına ulaşmakta ve obezlerde düşük düzeyde bulunmaktadır. Ghrelin asetillenmiş formu santral sinir sistemine etki ederek öncelikle büyüme hormonu salınımını sağlar ve iştahı arttırır. Ayrıca prolaktin ve kortizol salınımını da etkilemektedir. Asetillenmemiş formu da adipogenezis (yağ dokusu oluşumu) ve hücre proliferasyonu, kardiyovasküler sistem üzerine etkilidir.[55] Sporn ve arkadaşlarının klozapin alan psikotik çocuk ve ergenlerle yaptığı altı haftalık bir çalışmada leptin düzeylerinde artış olduğu ancak ghrelin düzeylerinin etkilenmediği bildirilmiştir.

Olanzapinin hipotalamik bölgede besin arayışı ile ilgili genlerden promelanin konsantrasyonu edici polimorfizmini indüklediği, uzun süreli klozapin alan şizofreni hastalarında ise TNF- α gen polimorfizminin kilo artışı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.[51,52] Antipsikotik ilaçların indüklediği kilo alımında lipid metabolizması üzerinden etkili olduğu öne sürülen diğer genler apolipoprotein ve lipoprotein lipaz genleri, BDNF val66met polimorfizmi ve asetilkoenzim karboksilazdır.[53,54]

Karaciğer Enzimlerine Etkisi

Atipik antipsikotiklerin karaciğer enzimi ve hepatosteatoz üzerine etkileri yeterli düzeyde araştırılmamıştır. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) verilerinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, olanzapinin 10 yaş altı çocuklar ile 10-19 yaş aralığındaki ergenlerde erişkinlere göre daha fazla oranda karaciğer enzimlerinde bozulma için yüksek risk taşıdıkları bildirilmiştir. Risperidonun hepatosteatoz etkisi bir olgu serisinde gösterilmekle birlikte ileriye dönük çalışmalar bunu doğrulamamaktadır.[37,38]

Hiperprolaktinemi

Prolaktinin hipofiz bezindeki laktotropik hücrelerden tonik salınımı dopamin aracılığıyla olmaktadır. Antipsikotiklerin D₂ reseptörü bloke etmeleri sonucunda tonik inhibitör etki ortadan kalkar ve serum prolaktin düzeyleri artış gösterir.[56] Östrojenin prolaktin salınımını artırıcı etkisi nedeniyle hiperprolaktinemi daha çok ergenlik dönemi sonrasındaki grupta önem ka-

zanmaktadır.[57,58] Yapılan bazı çalışmalar antipsikotiğe bağlı prolaktin artışında DRD2 gen Taq1A ve 957 T allelinin yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir.[59]

Ergenlik dönemindeki hiperprolaktinemi sonraki yaşamda obezite, infertilite ve osteoporoz için de bir risk faktörü oluşturmaktadır.[60] 5-15 yaş aralığında risperidon tedavisi alan yıkıcı davranım bozukluğu olan çocuklarla yapılan beş klinik çalışmanın istatistiksel analizinde, tedavinin ilk 1-2. ayında hızlı prolaktin artışının olduğu ve ardından 3-5. aylarda normal düzeyine indiği belirtilmiştir. [61] Çocuk ve ergen otistiklerde risperidon tedavisi ile yapılmış klinik çalışmalarda, tedavinin ilk iki ayında prolaktin düzeyinin dört kata dek arttığı; sonraki 6. ve 9. aylarda ise sırasıyla 4 katına ve 2 katına gerilediği bildirilmiştir.[62]Erişkinlerle benzer şekilde kan prolaktin düzeyini artıran ikinci kuşak antipsikotikler sırasıyla; risperidon-paliperidon, haloperidol, olanzapin, ziprasidon, ketiyapin, klozapin ve aripiprazoldür.[14]

Çoğu hastada prolaktin artışı asemptomatik düzeylerde olmakla birlikte erkeklerde jinekomasti ve galaktore; kızlarda ise amenore ile sonuçlanmaktadır.[63] Ancak ergen hastada cinsel işlevselliği sorgulamak dönemsel nedenlerle güçlük yaratabilir. Kan prolaktin düzeyi egzersiz, gıda ve gün içindeki belli saatlere göre değişebildiğinden ilaç tedavisi öncesi ve tercihen sabah saatlerinde kan alınmalıdır. Prolaktin düzeyini arttıran hipertiroidizm, renal yetmezlik, oral kontraseptif ilaç kullanımı ve gebelik öncelikle dışlanmalıdır.[14]

Hiperprolaktinemisinin tedavisinde parsiyel dopamin agonisti aripiprazol ya da bromokriptin, kabergolin, amantadin tercih edilebilir. [64] Aripiprazolün özellikle prepubertal erkek çocuklarda prolaktini düzeyini başlangıçtaki düzeylere azalttığı saptanmıştır. Hiperprolaktinemi ile birlikte hipogonadizm, menstruasyon, meme büyümesi, cinsel işlevsellik ve pubertal gelişim sorgulanmalı ve 200 mg/dl üzerinde prolaktin artışında pitiuter adenomu dışlamak için hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi yapılmalıdır. Literatürde risperidon alan çocuk hastalarda 1 yıllık sürenin sonunda pubertal gecikme ile ilgili bir kanıt bulunmasa da uzamış prolaktin artışının hipogonadizm ve puberte gecikmesine neden olabileceği unutulmamalıdır.[65]

Tiroid Fonksiyonlarına Etkisi

Antipsikotikler arasında ketiyapin'in total T4 düzeyinde azalmaya neden olduğu, fakat tiroksin ve TSH düzeylerine belirgin bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.[14,29]Bu durumun tiroid hormonlarının ve ketiyapinin UDP-glukuronoziltarnsferaz enzimi aracılığıyla kompetitif metabolizasyonu ile

ilişkili olduğu düşünülmektedir. Diğer antipsikotiklerin tiroid hormonlarını çok etkilemediği bildirilmiştir. Ketiapin total T4 düzeylerini azaltsa da, bu ilacı kullanımı sırasında rutin tiroid izlemi önerilmemektedir.[66]

Diyabet Riski ve İnsulin

Antipsikotiklerin dışı sıçanlarda daha fazla kilo artışına yol açtığı gözlenmiştir. 2003 yılında FDA ikinci kuşak antipsikotikler için hiperglisemi, diyabet, hiperosmolar koma, ketoasidoz ve ölümle ilişkili olarak uyarı zorunluluğu getirmiştir. Antipsikotik kullanımı ve diyabet ilişkisi çocuklarda erişkinlerdekinden daha belirgindir.[67] FDA 2010'da eldeki bulgulardan yola çıkarak genç hastalarda olanzapinin ilk tercih olarak kullanımından kaçınılmasını önermiştir.[68] Ketiapin kullanımı ile ilişkili 12-47 yaş aralığındaki 46 diyabet olgusunda 11 ölüm bildirilmiştir.[69] Ülkemizde diyabet grubunda ve psikiyatrik bozukluğu olan çocuk ve ergenler ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte adipoz dokuda artış ile giden insülin direncindeki artış diyabet oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Hayvan çalışmalarında ise atipik antipsikotiklerin beta hücrelerine direkt zarar verici etkileri de insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir.[15,70]

Yapılan çalışmalar çocuklardan erişkinlere göre daha az oranda metabolik tarama yapıldığı ve bu durumun sorgulandığını göstermektedir.[71-73] Bu nedenle diyabet riski antipsikotik kullanan çocuklarda hep akılda bulundurulmalıdır. Hiperglisemi ve diyabet riskini azaltmak için başlangıçta, 3 ve 6 aylarda kan şekeri ölçülmelidir. Aile öyküsü olan ve BMI'yi 95 persentilden fazla olan hastalarda rutin kontrollerde diyabeti dışlamak için poliüri, polidipsi ve kilo kaybıda sorgulanmalıdır.[14] İnsülin, HbA1C ve tokluk kan şekeri düzeylerinin ölçümü, şüphe duyulursa değerlendirilmelidir. Eğer kan insülin düzeyi 20 µ U/L üzerinde ise ya da homeostasis modeline göre insülin (µmol/L) x glukoz mmol/L /22,5 değeri 4.19 üzerinde ise ergenlerde insülin direncinin bulunduğu kabul edilerek gerekli girişimlerde bulunulmalıdır.[74]

Kilo Artışının Tedavisi

Farmakolojik Yaklaşımlar

Erişkin hastaların modafinil ekleme tedavisi ile klozapine bağlı ortaya çıkan kilo artışını kontrol edebildikleri bildirilmektedir.[75] Bazı çalışmalarda ilgi çeken bir diğer bulgu da olanzapinin ağızda eriyen formunun oral formuna göre daha az ağırlık artışı yaptığı şeklindeki bulgulardır.[76] Ancak bu çalış-

malar genellikle küçük örneklem gruplu ve tekrarında aynı bulguları veremeyen çalışma sonuçlarıdır.

Kilo artışı konusunda erişkinlere yapılan müdahalelerin benzeri çocuk ve ergenler için kullanılamaz. FDA'nın ergenlerde uzun dönem ağırlık artışı kontrolünde onay verdiği tek ajan orlistat'tır.[77] Orlistatin egzersiz ve diyetle kombine edildiği çalışmalar tek kullanıldığı durumlara göre daha fazla umut vericidir.[78,79] Orlistat gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörü olarak yağ emilimini azaltmaktadır, santral sinir sistemini etkileme olasılığı psikiyatrik hastalarda daha düşüktür.[80] Ancak günde 3 defa verilmesi ve yağda eriyen vitamin replasmanını gerektirmesi, çocuk ve ergen grupta kullanımını kısıtlamaktadır.[81] Bunun yanısıra literatürde tip 1 diyabeti olan 18 yaşında obez erkek hastada orlistat kullanımının ketoasidoz ile sonuçlanan bir olgu bildirmiş de mevcuttur.[82]

Sibutraminin 16 yaş üstünde kilo kontrolü için kullanımına onay verilmiştir. Ancak stimülan ve noradrenerjik etkili antidepresanlar ve lityum ile kullanımı kan basıncını arttıracığı için dikkatli kullanılmalıdır.[14] Çocuk ve ergenlerde etkinliğine yönelik bir bildirim bulunmamaktadır.

8-10 yaş aralığında nöroleptik tedavi nedeniyle kilo artışı olan 10 otistik hastada topiramatin 1-2 mg/kg/gün doz aralığında kullanımı sonrasında 4 hastada kilo kaybı görülmüş ancak 3 hastada otistik belirtilerde kötüleşme olması nedeniyle ilaç tedavisi hızla sonlandırılmıştır.[83] Topiramatin çocuklarda bilişsel problemler, baş ağrısı, baş dönmesi, gastrointestinal belirtiler gibi çeşitli yan etkilere de neden olabilir.[84].

Debert ve arkadaşlarına göre, günde 300 mg/gün gibi üst doz sınırında amantadin kullanımı olan bipolar hastalarda kilo alımını durdurmakta ya da azaltmaktadır.[85] Gracious ve arkadaşları ise 9 olgulu bir çocuk-ergen olgu serisinde günde 3 defa 100 mg üst sınırdaki amantadinin psikotrop ilaç kullanımına bağlı kilo alımını engellediğini bildirmişlerdir.[86]

Metforminin 50 kg altındaki çocuklara günde 3 defa 250 mg uygulanması 50 kg üstü hastalara ise 1000 mg/gün e kadar titre edilmesi önerilmektedir. Çocuk ve ergenlerde ikinci kuşak antipsikotik kullanımına bağlı kilo alımında metforminin etkinliği bildirilmişse de bu tedavinin önleyici mi yoksa idame tedavi olarak mı uygulanması gerektiği konusu net olarak aydınlatılmamıştır.[87] Bir diğer çalışmada davranım bozukluğu olan çocuklarda antipsikotik ilaçlara kilo kontrolü amaçlı stimülan tedavinin eklenmesi klinik tabloyu düzeltme konusunda etkin bulunmamıştır.[88]

Davranışçı Yaklaşımlar

Correll ve arkadaşları, antipsikotik tedavi alan çocuk ve ergenlerde kilo artışı-nda daha düşük riskli psikotrop bir ilaca geçilmesi, sağlıklı beslenme rejimi-nin uygulanması (düzenli kahvaltı yapılması, yemek porsiyonlarının küçül-tülmesi, meyve tüketiminin arttırılması, fast-food gıdaların haftada bir ile sınırlandırılması, v.b.) ve günde 30-60 dakika egzersiz gibi klinik izlem strate-jilerini önermektedir.[14] Ayrıca herhangi bir ilaca ikincil olmayan obezitede davranışçı yöntemlerden aileleri içeren eğitsel çalışmalar farklı sonuçlar ver-mektedir. Özellikle ailede obezite varsa, davranışçı müdahalelerin yetersiz olabileceği belirtilmektedir. 12-14 yaş aralığındaki 68 ergeni içeren iki yıl süren aile temelli eğitsel bir çalışmada kontrol grubunda kilo açısından her-hangi bir fark gözlenmezken, çalışma grubunda BMI'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gözlenmiştir.[89]

Sonuç

Çocuklarda metabolik sendrom tanısına karar vermek ve metabolik sendrom-uzun süreli etkileri halen tartışmalı bir konudur.[90] İkinci kuşak antipsikotik ilaç kullanımına başlamadan önce ailede obezite ve metabolik sendrom öyküsü, beslenme alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Açlık kan şekeri, karaciğer enzimleri, kolesterol düzeyleri, tiroid hormonları, prolaktin ve insülin düzeylerinin başlangıçta ve 3, 6 ve 12. aylarda; boy, kilo, kan basıncı ve meme çevresinin ölçümünün aylık kontrollerde tekrarlanması önerilmekte-dir.[91]

Çocuk psikiyatristlerinin ilaç tercihlerinde daha belirgin biçimde daha dü-şük metabolik yan etki profili olan ilaçları tercih etmeye başladıkları görül-mektedir.[92] Yine aynı çalışmada hastanın metabolik yan etkilerini takip etmenin hekimlerce zaman kaybı olarak değerlendirilmiştir. Hastalar genellik-le kilo artışından utanmaları nedeniyle yeterince öykü veremedikleri saptan-mıştır. Ek olarak, metabolik sendromun çocuklarda hangi standardize ölçütlerle göre takip edileceğini hekimlerin bilmedikleri gözlenmiştir.[92]

Çocuk ve ergenlikte döneme özgü fizyolojik ve hormonal değişimler de metabolik yan etkiler değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Sedasyon ve diğer ilaçların yan etkilerini azaltma amacıyla endikasyon dışı çoklu antipsikotik ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.Tedavi öncesi obezite ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan (aile öyküsünde obezite ve diyabet olan) hastalar daha dikkatli ve düzenli aralıklarla izlenmeli ve metabolik riski düşük antipsikotik ilaçlar tercih edilmelidir. Aile ve çocuk ilaçların olası yan etkileri

konusunda tedavinin başlangıcında eğitilmelidir. İleriki dönemlerde uzun süreli antipsikotik tedavi alması gereken çocuk ve ergenlerin metabolik ve hormonal açıdan bireysel ve ailesel özelliklerine yönelik tedavi stratejileri geliştirilmeli ve gerekli durumlarda multidisipliner yaklaşımda bulunulmalıdır. Önleyici yöntemler ikincil yöntemlere oranla daima ön planda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2:26.
2. Pappadopulos E, Macintyre Ii JC, Crismon ML, Findling RL, Malone RP, Derivan A et al. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAA). Part II. *J Am Child Adolesc Psychiatry*. 2003; 42:145-161.
3. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman J. Effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and metaanalysis. *Schizophr Bull* 1999; 25:201-222.
4. Cooper WO, Arbogast PG, Ding H, Hickson GB, Fuchs DC, Ray WA. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr* 2006; 6:79-83.
5. Olfson M, Blanco C, Lui L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 679- 685.
6. Taş F, Güvenir T, Miral S. Bir çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğinde yatarak tedavi gören hastalarda ilaç kullanımı. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2007; 14:139-150.
7. McIntyre RS, Jerrell JM. Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:929-935.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new world wide definition. *Lancet* 2005; 366(9491):1059-1062.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359.
10. Öyekçin DG. Bir grup şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastasında metabolik sendrom sıklığı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009; 10:26-33.
11. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 157:821- 827.
12. Dhillon WS. Appetite regulation: an overview. *Thyroid* 2007; 17: 433-445.

13. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145:439-444.
14. Correll CU, Carlson HE. Endocrin and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 771- 791.
15. Correll CU. Multiple antipsychotic use associated with metabolic and cardiovascular adverse events in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 2009; 12:93.
16. Bjorntorp P Heart and soul: stress and the metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35:172-177.
17. Dwyer DS, Weeks KR, Aamodt EJ. Drug discovery based on genetic and metabolic findings in schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1:773-789.
18. Ellingrod VL, Miller D, Taylor S, Moline J, Holman T, Kerr J. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the Methylene tetrahydro folate Reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C Variants. *Schizophr Res* 2008; 98:47-54.
19. Burkart J, Fox R, Rotatori A. Obesity of mentally retarded individuals: prevalence, characteristics, and intervention. *Am J Ment Defic* 1985; 90:303-312.
20. Kang SG, Lee HJ, Park YM, Choi JE, Han C, Kim YK et al. Possible association between the 2548 A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapin induced weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:160-163.
21. Pena R, Marquiana D, Serrano A, Elfakih Y, de Baptista EA, Carrizo E et al. Frequency of abnormal correlation between leptin and body mass index during first and second generation antipsychotic drug treatment *Schizophr Res* 2008; 106:315-319.
22. Jerrell JM, McNytre RS. Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23:283-290.
23. Kelly DL, Love RC, Mackowick M, McMahon RP, Conley RR. Atypical antipsychotic use in a state hospital inpatient adolescent population. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14:75-85.
24. Mayo Clinic Staff. Metabolic syndrome and risk factors. <http://www.mayoclinic.com/health/metabolic%20syndrome/DS00522/DSECTION=risk-factors> (10 Ocak 2011'de ulaşıldı).
25. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında metabolik Sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. *Turk Psikiyatri Derg* 2008; 19:124-132.
26. Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1055-1057
27. Allison D, Mentore J, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-1696.

28. Lin SK, Chen CK. Reversal of antipsychotic-induced hyperprolactinemia, weight gain, and dyslipidemia by aripiprazole: A case report. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1307.
29. Kirk S, Neill JC, Jones DN, Reynolds GP. Ziprasidone suppresses olanzapine-induced increases in ingestive behaviour in the rat. *Eur J Pharmacol* 2004; 505:253-254.
30. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:519-526.
31. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: Insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13:27-35.
32. Casey DE, Sands EE, Heisterberg J, Yang HM. Efficacy and safety of bifeprunox in patients with an acute exacerbation of schizophrenia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, dose-finding study. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 200:317-331.
33. Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akthar M, Sorter MT, Barzman DH, Morrison JA. Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:303-311.
34. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1547-1556.
35. Hoffman RP. Indices of insulin action calculated from fasting glucose and insulin reflect hepatic, not peripheral, insulin sensitivity in African-American and Caucasian adolescents. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:57-61.
36. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005; 96:399-404.
37. Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1439-1446.
38. Erdogan A, Atasoy N, Akkurt H, Ozturk D, Karaahmet E, Yalug I et al. Risperidone and liver function tests in children and adolescents: A short-term prospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:849-857.
39. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels: Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184:58-62.
40. Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Verhoef SP, Lemmens SG, Vogels N, Westerterp-Plantenga MS. The relationship between leptin, gonadotropic hormones, and body composition during puberty in a Dutch children cohort. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:973-978.
41. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341:879-884.

42. Mayan L, Wakrusheva J. Risperidone associated weight, leptin, and anthropometric changes in children and adolescents with psychotic disorders in early treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25:133-138.
43. Krügel U, Schraft T, Kittner H, Kiess W, Illes P. Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *Eur J Pharmacol* 2003; 482:185-187.
44. Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y. Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics-induced weight gain and diabetes mellitus. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20:368-378.
45. Mizrahi R, Rusjan P, Agid O, Graff A, Mamo DC, Zipursky RB et al. Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extra striatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164:630-637.
46. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15:195-200.
47. Miyamoto S, Duncan G, Marx C, Lieberman J. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005; 10:79-104.
48. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. AACAP official action. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1580-1582.
49. Bromel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C et al. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3:76-80.
50. Martin A, Scabill L, Anderson GM, Aman M, Arnold LE, Mc Cracken JT et al. Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6 month prospective data. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1125-1127.
51. Chagnon YC, Bureau A, Gendron D, Bouchard RH, Merette C, Roy MA et al. Possible association of the pro-melanin-concentrating hormone gene with a greater body mass index as a side effect of the antipsychotic olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144:1063-1069.
52. Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 687-700.
53. Smith RC, Segman RH, Golcer-Dubner T, Pavlov V, Lerer B. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics* 2008; 8:228-236.
54. De Leon J, Correa JC, Ruano G, Windemuth A, Arranz MJ, Diaz FJ. Exploring genetic variations that may be associated with the direct effects of some antipsychotics on lipid levels. *Schizophr Res* 2008; 98: 40-46.

55. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660
56. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64:2291-2314.
57. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:69-82.
58. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:55- 68.
59. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet* 2003; 12:205-216.
60. Kelly DL, Love RC, Mackowick M, McMahan RP, Conley RR. Atypical antipsychotic use in a state hospital inpatient adolescent population. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14:75-85.
61. Findling, RL, Kusumakar V, Daneman D., Moshang, T, De Smedt G., & Binder C. Prolactin levels during longterm risperidone treatment in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64:1362-1369.
62. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, Mcdougale CJ, Aman MG, Tierney E et al. Effects of short and long term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61:545-550.
63. Madhusoodanan S, Moise D. Risperidone-induced hyperprolactinemia in adolescents: A case series. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1110-1113.
64. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A placebo controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1404-1410.
65. Dunbar F, Kusumakar V, Daneman D, Schulz M. Growth and sexual maturation during long term treatment with risperidone *Am J Psychiatry* 2004; 161:918-920.
66. Correll C. Antipsychotic use in children and adolescents: Minimizing adverse effects to maximize outcome. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:9-20.
67. Hammerman A, Dreier J, Klang S, Munitz H, Cohen A, Goldfracht M. Antipsychotics and diabetes: an age-related association. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1316-1322.
68. US Food and Drug Administration. Zyprexa (olanzapine): Use in adolescents. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198402.htm> (Retrieved 02.02.2010).
69. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated Hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:857-863.

70. Chintoh AF, Mann SW, Lam L, Lam C., Cohn TA, Fletcher PJ et al. Insulin resistance and decreased glucose-stimulated insulin secretion after acute olanzapine administration. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:494-499.
71. Morrato EH, Cuffel B, Newcomer JW, Lombardo I, Kamat S, Barron J. Metabolic risk status and second-generation antipsychotic drug selection: a retrospective study of commercially insured patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:26-32.
72. Haupt D, Newcomer J. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 27):15-26.
73. Meltzer H. Putting metabolic side effects into perspective: Risk versus benefits of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 27):35-39.
74. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29:2427-2432
75. Henderson D, Louie P, Koul P, Maney L, Daley T, Nguyen D. Modafinil-associated weight loss in a clozapine treated schizo affective disorder patient. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17:95-97.
76. de Haan L, Amelvoort T, Rosien K, Linszen D. Weight loss after switching from conventional olanzapine tablets to orally disintegrating olanzapine tablets. *Psychopharmacology(Berl)* 2004; 175:389-390.
77. Molnar D. New drug policy in childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:562-565.
78. Chanoine J, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents. *JAMA* 2005; 293:2873-2934.
79. Maahs D, de Serna D, Kolotkin R, Ralston S, Sandate J, Qualls C et al. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006; 12:18-28.
80. Hilgar E, Quiner S, Ginzel I, Walter H, Saria L, Barnas C. The effect of orlistat on plasma levels of psychotropic drugs in patients with long-term psychopharmacotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:68-70.
81. Cerulli J, Lomaestro B, Malone M. Update on the pharmacotherapy of obesity. *Ann Pharmacother* 1998; 32:88-102.
82. Azar S, Zantout M. Diabetic ketoacidosis associated with orlistat treatment. *Diabetes Care* 2001; 25:602.
83. Canitano R. Clinical experience with topiramate to counteract neuroleptic-induced weight gain in 10 individuals with autistic spectrum disorders. *Brain Dev* 2005; 27:228-232.
84. Aarsen F, Akker E. Effect of topiramate on cognition in obese children. *Neurology* 2006; 67:1307-1308.
85. Deberdt W, Winokur A, Cavazzoni P, Trzaskoma QN, Carlson CD, Bymaster FP et al. Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:13-21.
86. Gracious B, Krysiak T, Youngstrom E. Amantadine treatment of psychotropic-induced weight gain in children and adolescents: case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:249-257.

87. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2072-2079.
88. Aman MG, Binder C, Turgay A Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14:243-254.
89. Jiang J, Xia X, Greiner T, Lian G, Rosenqvist U. A two-year family-based behaviour treatment for obese children. *Arch Dis Child* 2005; 90:1235-1238.
90. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—An IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:299-306.
91. Correll C Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents *J Clin Psychiatry* 2008; 69(Suppl 4):26-36.
92. Walter G, DeLaroche A, Soh N, Hunt G, Cleary M, Malhi G et al. Side effects of second generation antipsychotics: the experiences, views and monitoring practices of Australian child psychiatrists. *Australas Psychiatry* 2008; 16:253-262.

Yazışma Adresi/Correspondence: Gonca Gül Çelik, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: goncagulcelik@gmail.com