T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Erdal VARDAR

ŞİZOFRENİ VE ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK AKUT ALEVLENMESİ OLAN HASTALARDA RİSPERİDON İLE ZİPRASİDONUN KARDİYAK EKSTRAPİRAMİDAL VE METABOLİK YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Bülent SÖNMEZ

EDİRNE - 2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesindeki değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ercan Abay'a, tezimin yöneticisi olan, eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Erdal Vardar'a, eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Cengiz Tuğlu ve Doç. Dr. Okan Çalıyurt'a, çalışmamın MUGA görüntülemesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Gülay Durmuş Altun, Dr. Deniz Bedel ve Dr. Ünal Can'a, verilerin istatistiksel analizindeki yardımlarından dolayı Yard. Doç. Dr. Necdet Süt'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ……1

GENEL BİLGİLER……3

ŞİZOFRENİ.....3

ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK…….....8

ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR…….....10

GEREÇ VE YÖNTEMLER……20

BULGULAR…….....26

TARTIŞMA……58

SONUÇLAR……...66

ÖZET……..67

SUMMARY……68

KAYNAKLAR……...70

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

- **AIMS:** Abnormal Involuntary Movement Scale (Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği)
- **ALT:** Alanin Aminotransferaz
- **AST:** Aspartat Aminotransferaz
- **BARS:** Barnes Akathisia Rating Scale (Barnes Akatizi Ölçeği)
- **BKİ:** Beden Kitle İndeksi
- **DSM-IV-TR:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (Ruhsal Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı)
- **EKG:** Elektrokardiyografi
- **HDL:** High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
- **LDL:** Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
- **MUGA:** Multigated Equilibrium Acquisition (Radyonüklid Ventrikülografi)
- **PANSS:** The Positive and Negative Syndrome Scale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği)
- **PANSS-T:** The Positive and Negative Syndrome Scale Total Score (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Toplam Puanı)
- **PANSS-P:** The Positive and Negative Syndrome Scale Positive Symptoms Subscale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Pozitif Semptomlar Alt Ölçeği)
- **PANSS-N:** The Positive and Negative Syndrome Scale Negative Symptoms Subscale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Negatif Semptomlar Alt Ölçeği)
- **SAS:** Simpson-Angus Scale (Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği)

GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar eski nesil ve yeni nesil antipsikotikler olarak iki başlık altında ele alınabilirler. Eski nesil antipsikotikler için tipik, klasik, konvansiyonel ve dopamin reseptör antagonisti; yeni nesil antipsikotikler için ise atipik, ikinci nesil ve serotonin-dopamin reseptör antagonisti terimleri de yaygın olarak kullanılır (1). Atipik antipsikotiklerle birlikte şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir (2). Atipik antipsikotikler, klasik antipsikotiklere göre hareket bozukluklarına daha az sebep olmakta ve negatif semptomları azaltmada daha etkili olmaktadırlar (3-6). Ancak bunlar da reseptör bağlanma aktiviteleri ve yan etki profillerine göre farklılıklar gösterirler (7-11). Atipik antipsikotiklerin kullanımına bağlı gelişebilen kilo artışı, hiperglisemi, hiperlipidemi hem şizofreni hastalarında normal popülasyona göre daha sık rastlanan hipertansiyon, tip II diyabet, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diğer ciddi komplikasyonların riskini arttırmakta hem de tedaviye uyumu bozmaktadır (2,12-19). Nörofarmakolojik hayvan çalışmaları ve beyin görüntüleme yöntemleri, antipsikotikler arasındaki farklılıkları değerlendirmede önemli bilgiler verse de, randomize karşılaştırmalı klinik çalışmalar bu değerlendirmeler için altın standarttır (20). Atipik antipsikotiklerin klinik etkileri, yan etkileri ve önemli sağlık göstergeleri arasındaki olası farklar konusunda sınırlı sayıda karşılaştırma çalışması bulunmaktadır (7). Atipik antipsikotikler, etkinlikten ziyade yan etkileri açısından birbirlerinden farklılıklar gösterirler ve bu nedenle hareket bozuklukları, polaktin artışı, kilo alımı, metabolik değişiklikler gibi yan etkilerinin kıyaslanması için karşılaştırılmalı ilaç çalışmalarına ihtiyaç vardır (7-11).

Risperidon, şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda pozitif, negatif ve affektif semptomları iyileştirdiği ve yineleme riskini azalttığı bildirilmiş bir atipik antipsikotik ilaçtır (10,20-23). Klasik antipsikotiklerden haloperidol ile kıyaslamalarda pozitif semptomlarda benzer etkinlik, negatif semptomlarda artmış etkinlik, azalmış yineleme riski ve hareket bozuklukları görülmüş, ancak doza bağlı olarak benzer ekstrapiramidal semptomlar ve artmış serum prolaktin düzeyleri gözlenmiştir (7,12,22,23). Atipik antipsikotiklerden olanzapinle karşılaştırma çalışmalarında, etkinlik açısından anlamlı bir fark görülmemiş, olanzapinle kilo alımının, risperidonla ise ekstrapiramidal semptomlar, prolaktin yüksekliği, cinsel işlev bozukluğu yan etkilerinin daha çok görüldüğü bildirilmiştir (7).

Ziprasidon, şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda pozitif, negatif ve affektif semptomları iyileştirdiği ve yineleme riskini azalttığı bildirilmiş bir atipik antipsikotik ilaçtır (24-30). Pozitif semptomlarda haloperidol kadar etkindir, negatif semptomlarda ise yanıtlar daha iyidir (31-34). Ziprasidonun ekstrapiramidal semptom oluşturma eğilimi düşüktür ve beden ağırlığı, serum lipid profili ve glukoz değerleri üzerine etkisi önemsiz düzeydedir (2,24,25,35-39). Olanzapinle karşılaştırma çalışmalarında benzer etkinlik, ancak beden ağırlığı, lipid profili ve glukoz regülasyonu üzerinde daha olumlu etkiler bildirilmiştir (12,40,41). Bununla birlikte ziprasidonun diğer bazı antipsikotikler gibi düzeltilmiş kardiyak QT (QTc) aralığını bir ölçüde uzattığı gösterilmiştir (24,25,37,41-44). QTc aralığının uzaması ölümcül olabilen ventriküler aritmi "torsade de pointes" ile ilişkilidir, ancak QTc değişiklikleri ile ani kardiyak ölüm arasında kesin ilişki henüz belirlenememiştir. QTc uzamasının bir şekilde ani kardiyak ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (45-49). Ziprasidon QTc'yi orta düzeyde, ancak ketiyapin, risperidon, olanzapin ve haloperidolden daha fazla uzatır (47,50). Ayrıca ziprasidonun kalp hücrelerinde geç düzeltici potasyum kanalını bloke ettiğine ilişkin öncü kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, ziprasidon ile aritmi ve ani ölüm risklerinin arttığına ilişkin bir kanıt bulunmamış olmasına karşın tedavi sırasında dikkatli olunması önerilmektedir (41,42,47).

Risperidon ve ziprasidon, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisi amacıyla ülkemizde ve yurtdışında rutin olarak kullanılan, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı bulunan ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılan antipsikotik ilaçlardır.

Bu çalışmanın öncelikli amacı 6 haftalık süreçte şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastaların tedavisinde risperidon ve ziprasidonun esnek dozlarının denk etkinliğinin olup olmadığını belirlemek ve bu iki ilacı ekstrapiramidal, metabolik ve kardiyak yan etkileri açısından karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

ŞİZOFRENİ

Şizofreni kişinin düşünce, algılama, duygulanım ve davranışları ile iş, kişilerarası ilişkiler ve kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya yol açan, süregen bir ruhsal bozukluktur (51). İnsanı, gençlik yıllarından başlayarak üretim dışına itebilen ve çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına yol açan bu bozukluğun topluma maliyeti oldukça yüksektir. Şizofreni, çok geniş bir yelpaze içerisinde yer alan ruhsal belirtileri içermesi nedeniyle, psikiyatrinin en ilgi çekici konularından biri olarak önemini korumaktadır (52).

Şizofreni her toplum ve her coğrafi bölgede görülen bir bozukluktur. Karşılaştırmalı verilerin toplanmasındaki güçlüklere karşın, şizofreni insidansı ve yaşamboyu prevalansının tüm dünyada eşit olduğu söylenebilir. Şizofreninin yaşam boyu prevalansının %1 ile 1.4 arasında olduğu bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, şizofreninin bir yıllık insidansı yüz binde 7 ila 14 arasında değişmektedir. Yaşamboyu hastalanma riski her iki cinsiyet için yaklaşık %1 olarak düşünülmektedir. Kabaca her yıl on bin kişiden birinde şizofreni geliştiği bildirilmektedir (51-53).

Şizofreni genellikle 45 yaşın altında ortaya çıkar. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, geç başlangıçlı şizofreninin sanıldığı kadar ender olmadığını göstermektedir. Geç başlayan olgular, genellikle süregen ve ilerleyici bir gidiş göstermemeleri ve daha az yıkıma uğramalarıyla, erken başlangıçlı olgulardan ayrılırlar. Şizofreni kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Ancak en sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Dolayısıyla, erkekler yaklaşık on yıl daha erken bir dönemde hastalanmaktadırlar (51-53).

Günümüzde şizofreni konusunda çalışan araştırmacılar arasında şizofreninin çok sayıda etkenin biraraya gelmesiyle oluşan bir bozukluk olduğu konusunda görüş birliği oluşmuştur. Bu

görüşe göre bireylerin şizofreni için genetik bir yatkınlık taşıması söz konusudur, ancak bozukluk başka etkenler işe karışmadığı sürece ortaya çıkmamaktadır. Bu etkenlerin çoğu mutasyon oluşumu veya gen ekspresyonu üzerinden etki gösterebilen çevresel etkenlerdir. Çevresel etkenler derken, psikolojik etkenlerden çok doğum komplikasyonu gibi biyolojik etkenler söz konusu edilmektedir (52,54,55). Günümüzde şizofreni nörobiyolojisi ile ilgili çalışmalar genetik, anatomi, nöron işlevleri, nöropatoloji, elektrofizyoloji, nörokimya, nörofarmakoloji ve gelişimsel nörolojiyi de içerecek biçimde çok yönlü olarak sürmektedir (52).

Postmortem incelemelerde, şizofreni hastalarının piramidal hücre yoğunluklarında normalden sapmalar olduğu gösterilmiş ve söz konusu durumun hücre göçü sırasında meydana geldiği ileri sürülmüştür. Bir başka varsayım, hücrelerin ve sinapsların, daha ileri bir zihinsel bütünlüğe doğru değişimleri sırasında bazı anormalliklerin ortaya çıkmasıdır. Bu varsayıma göre, yıllar içinde bazı sinir hücrelerini ve sinapsları devre dışı bırakacak şekilde bir budanma süreci işlemektedir. Bu süreç sırasında meydana gelen sapmalar daha sonra şizofreniye yol açabilecek olan yatkınlığın nedenleri arasında görülmektedir. Söz konusu gelişimsel bozukluğun olası nedenleri araştırılmış, genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonları gibi etkenler ön plana çıkmıştır (52,56,57).

Günümüzde şizofreniye özgü laboratuvar bulgusu olmadığı düşüncesi ağırlık kazanmıştır. Farklı bulguların eşlik ettiği birden fazla şizofreni alt tipi söz konusudur. Bu nedenle, yapılan çalışmalar şizofreniyi değişik açılardan inceleyerek, daha geniş ve çok boyutlu bir model içinde açıklamayı hedeflemektedir. Üzerinde en çok durulan araştırma alanları beynin görüntülenebilen yapısal ve işlevsel özellikleri, psikofizyolojik değişiklikler, beyin biyokimyası, bağışıklık sistemi ve endokrin sistemdir (52).

Şizofreninin patofizyolojisinde dopamin sistemi ve glutamat, serotonin, gama amino bütirik asid gibi diğer nörotransmiter sistemlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Dopamin hipotezine göre dopaminin regülasyonunda bozukluk mevcuttur. Prefrontal kortekste dopamin seviyesinde azalma, subkortikal ve limbik bölgelerde ise artma olduğu ileri sürülmektedir. Kortikal dopamindeki azalmanın hipofrontalite, bilişsel işlevlerde bozulma ve negatif belirtilere ilişkili olduğu, artmış subkortikal ve limbik dopaminin ise pozitif belirtilerden sorumlu olduğu belirtilmektedir (58,59).

Klinik Özellikler

Şizofreni etiyolojisinin henüz belirlenememiş olması, patognomik görüntüleme yöntemi ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle, şizofreni tanısı belirtilerin karakteristik olarak

kümelenmesi ve diğer bozuklukların dışlanmasına dayanmaktadır (51,52). Şizofreni tanısı koymak için çok sayıda farklı tanımlama ve tanı ölçütü geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı Ruhsal Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncu Baskı'da (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; DSM-IV-TR) yer alan tanı ölçütleridir. DSM-IV-TR şizofreni tanı ölçütleri 6 başlık altında toplanmaktadır (52,60).

DSM-IV-TR Şizofreni Tanı Ölçütleri

A. Karakteristik belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin veya daha fazlasının bulunması.

1. Sanrılar: Sanrı, belli bir çağda ve toplumda gerçeğe uymayan mantıklı tartışma ile değiştirilemeyen düşünce demektir. Kötülük görme, referans (kişinin önemsiz işaretler, ifadeler veya olaylarla ona bir imada bulunulduğuna veya bunların onunla ilgili bazı özel anlamlar taşıdıklarına inanması), somatik, dinsel, büyüklük, günahkar veya suçluluk, kontrol edilme, düşünce okunması, düşünce yayınlanması, düşünce sokulması veya çıkarılması gibi sanrılar şizofrenide görülebilir.

2. Varsanılar: İlgili duyu organının dışarıdan uyarılmamasına rağmen duyusal bir algılama olmasıdır. Şizofrenide en sık işitsel varsanılar olur.

3. Dezorganize konuşma: Çağrışımlarda dağınıklık veya enkoherans olmasıdır. Enkoherans, dilbilgisi kurallarının ihmal edildiği, sözcük ve kalıpların rastgele bir şekilde yan yana sıralandığı, tümüyle anlaşılmaz olan bir konuşma tarzıdır.

4. İleri derecede dezorganize veya katatonik davranış: Motor hareketsizlik veya açıkça amaçsız ve dış uyaranlardan etkilenmeyen aşırı motor aktivite, hareket ettirmeye yönelik tüm yönermelere açıkça amaçsız bir direnç gösterme veya hareket ettirmeye yönelik girişimlere karşı postürü sürdürme, istemli olarak uygunsuz veya garip postürler alma, basmakalıp hareketlerle belirlendiği üzere istemli davranışlarda tuhaflıkların olmasıdır.

5. Negatif belirtiler: Duygulanımda donukluk ve tekdüzelik olması, konuşmanın ve konuşma içeriğinin yoksullaşması (aloji), irade ve istenç eksikliği (avolisyon) gibi kişinin sosyal çekilmesine neden olan belirtilerdir.

Sanrılar bizar (düzensiz, dağınık, tutarsız ve tuhaf) ise veya varsanılar kişinin davranış veya düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden veya iki veya daha fazla sesin

birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütünden yalnızca bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler veya kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir veya birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk veya ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili veya mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süre ile (başarı ile tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal veya rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal veya rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle veya A tanı ölçütünde sıralanan iki veya daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örneğin tuhaf inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır; çünkü ya aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik veya mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır veya aktif evre belirtileri sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine, genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir yaygın gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk veya diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı veya varsanılar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

Şizofreni Alt Tipleri

Paranoid tip: DSM-IV-TR paranoid şizofreniyi bir veya daha fazla sanrının ve sıklıkla işitsel varsanıların olduğu ve dezorganize veya katatonik tiplere özgü davranışların

bulunmadığı şizofreni tipi olarak tanımlar. Hastalığın ilk epizodu genellikle katatonik ve dezorganize tiplere göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Diğer şizofreni tipleri ile karşılaştırıldığında paranoid şizofrenisi olan hastaların mental işlevlerinde, duygusal yanıtlarında ve davranışlarında daha az gerileme görülür (52,61).

Dezorganize tip: İlkel ve organize olmayan davranışlara gerileme olması ve katatoni belirtilerinin olmayışı ile belirlidir. Genellikle 25 yaşından önce başlar. Dezorganize hastalar genellikle hareketlidir ancak davranışları amaçsız ve anlamsızdır. Düşünce bozuklukları belirgin ve gerçekle ilişkileri zayıftır. Kişisel görünümleri özensiz ve duygusal yanıtları uygunsuzdur. Uygunsuz veya donuk duygulanım bu hastalarda sık görülür (52,61).

Katatonik tip: Son yıllarda daha seyrek görülmektedir. Klasik belirtisi motor işlevlerde belirgin bozukluktur. Stupor, negativizm, rijidite, eksitasyon, postür almayı içerebilir. Bunlara basmakalıp davranışlar eşlik edebilir. Mutizm sık görülür. Bazen hastalar eksitasyon ve stupor arasında hızlı geçişler gösterebilirler (52,61).

Ayrışmamış tip: Şizofreni A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri olduğu halde paranoid, dezorganize veya katatonik tipin tanı ölçütlerin karşılamayan hastaları DSM-IV-TR ayrışmamış tip altında sınıflandırır (52,60,61).

Rezidüel tip: Şizofreninin sürdüğüne ilişkin kanıtların olmasına karşın belirgin sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize veya katatonik davranış bulunmamaktadır. Negatif semptomların veya A tanı ölçütünde sıralanan iki veya daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örneğin tuhaf inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (52,61).

Gidiş ve Sonlanım

Şizofreninin ilk belirtileri sıklıkla hastalık öncesi belirtiler olmakla birlikte bunlar ancak hastalık başlangıcından sonra geriye dönük olarak bakıldığında fark edilirler. Bu belirtiler en tipik olarak ergenlikte başlar ve günler veya aylar içerisinde yerini hastalığın prodromal belirtilerine bırakırlar. Prodromal dönem, açık psikotik belirtilerin ortaya çıkmasından önce bir yıl veya daha fazla sürebilir. Evden ayrılma veya bir yakının ölümü gibi sosyal etmenler belirtilerin ortaya çıkışında tetikleyici olabilir (51,52).

Şizofreni klasik olarak alevlenme ve remisyonlarla gider. İlk psikotik epizodun ardından hasta giderek iyileşir ve uzun süre görece normal bir işlevsellik düzeyini sürdürebilir. Buna karşın hasta genellikle yeni bir epizod geçirir ve tanı konduktan sonraki ilk 5 yıl içerisindeki hastalık biçimi genellikle hastalığın gidişinin nasıl olacağı hakkında fikir verir. Geçirilen her psikotik epizod hastanın

işlevselliğinde daha fazla yıkıma neden olur. Bazen psikotik epizodu depresyon izler. Zaman içerisinde hastalığın pozitif belirtilerinin şiddeti azalma eğilimi gösterir. Ancak sosyal yıkıma neden olan negatif belirtiler ve eksiklik belirtileri şiddetlenebilir (52,62).

Şizofreni, genellikle süregen ve yeti yitimine neden olan bir hastalıktır. Hastaların önemli bir bölümünde belirtilerde alevlenme, yineleyen hastane yatışları, majör duygudurum epizodları ve özkıyım girişimleri ile belirli kötü sonlanışlar görülür. Buna karşın şizofreni her zaman kötüleşme ve yıkım ile sonuçlanmaz (52,62).

Şizofrenide iyileşme oranlan %10-60 arasında bildirilmektedir ve tüm hastaların %20 ile 30'unun bir biçimde normal bir yaşam sürdürebildiği tahmin edilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında ise şizofreniye bağlı belirgin yıkım oluşur. Ayrıca şizofreni özkıyım, fiziksel hastalık ve erken ölüm riskinin artmasına da yol açar. Hastalarda ortalama yaşam süresi 10 yıl kadar kısalmıştır (52).

ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK

Şizoaffektif bozukluk kavramı psikiyatrinin tanısal karmaşa içinde kaldığı bir tanı grubudur. Şizoaffektif bozukluk tanısı için farklı görüşler ileri sürülmektedir. Şizofreni veya duygudurum bozukluğunun bir tipi olduğu, ayrı ve bağımsız üçüncü bir psikoz olabileceği, şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında bir durum olarak değerlendirilmesi gerektiği veya hepsinden ayrı olarak heterojen bir durum şeklinde algılanabileceği düşünülmüştür (63,64).

Bugüne dek şizoaffektif bozulduğun prevalansı ve insidansının saptandığı hiçbir alan çalışması yapılmamıştır. Ancak yapılan çalışmalar şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında yüksek düzeyde bir komorbidite olduğunu göstermektedir. Sınırlı bilgilere dayanarak şizoaffektif bozukluğun şizofreniden daha az sıklıkta görüldüğü ve yaşam boyu prevalansının %0.5-0.8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (64,65).

Şizoaffektif bozukluk risk etmenleri açısından da çok fazla araştırılmamış bir bozukluktur. Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzer bir özellik taşır, bipolar alt tipte kadın-erkek oranı eşitken depresif alt tip kadınlarda iki kat daha fazla görülür (65).

Etiyolojiye yönelik çalışmalarda şizofreni ve şizoaffektif bozukluk sıklıkla birlikte ele alınmıştır, buna bağlı olarak sadece şizoaffektif bozukluğa özgü etiyolojik etmenlerle ilgili çok az şey bilinmektedir. Şizoaffektif bozukluğun da şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bozukluğun kalıtımsal bir kökeni olması da kuvvetle muhtemeldir, çünkü şizoaffektif bozukluğu olan hastaların ailelerinde şizofreni hastalarınınkine göre daha fazla

duygudurum bozukluğuna ve duygudurum bozukluğu olan hastalarınınkine göre daha fazla şizofreni öyküsüne rastlanmaktadır (64,65).

Klinik Özellikler

Şizoaffektif bozukluk, klinik özellikler açısından kesitsel bakıldığında şizofreniye, uzunlamasına bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzemektedir. DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizoaffektif bozukluk tanısı koyarken birinci gereklilik, psikotik tablonun şizofreninin A tanı ölçütlerini karşılamasıdır. Bunun yanında eşzamanlı bir depresif, manik veya mikst atak bulunmalı ve duygudurum belirtileri tarif edilen atağın tanı ölçütlerini tam olarak karşılamalıdır. Depresif belirtileri negatif belirtilerden ayırt etmek için, DSM-IV-TR şizoaffektif bozukluğun depresif alt tipinde mutlaka majör depresif atağın Al tanı ölçütünün karşılanması gerektiğini vurgulamaktadır; yani hastada depresif duygudurum mutlaka bulunmalıdır, sadece anhedoni ve ilgi-istek yitiminin bulunması yeterli değildir (60,64,65).

Tanı koyabilmek için bu kesitsel değerlendirme yanında uzunlamasına öykünün de bilinmesi gereklidir. Psikotik ve duygudurum belirtilerinin başlama ve sonlanma zamanları saptanmalıdır. Bu bilgiler geçmişe dönük alındığı için açıkça belirlenmesi oldukça güçtür, ancak psikotik ve duygu-durum belirtilerinin süresi tam olarak bilinmeden B tanı ölçütü (hastalığın aynı dönemi sırasında, belirgin duygudurum semptomlarının olmadığı en az 2 hafta boyunca sanrı ve varsanıların bulunması) ve C tanı ölçütünün (bir duygudurum epizodu için tanı ölçütlerini karşılayan semptomların hastalığın aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunması) karşılanıp karşılanmadığına karar verilemez. D tanı ölçütünde ise, bu bozukluğun bir maddenin veya genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olmaması aranmaktadır (60,64,65).

DSM-IV-TR'ye göre bu bozukluk bipolar ve depresif alt tiplere ayrılır. Bozukluk en az bir manik veya bir mikst epizod içeriyorsa bipolar tip, sadece majör depresif epizodları içeriyorsa depresif tip olarak tanımlanır (60,64,65).

Gidiş ve Sonlanım

Şizoaffektif bozukluğun uzun süreli gidişi için en açık ifade, şizofreniye göre daha iyi ve bipolar bozukluğa göre daha kötü olduğudur. Tanısal sorunlar nedeniyle şizoaffektif bozuklukla ilgili uzun süreli izlem çalışmalarına çok fazla rastlanmamaktadır. Mesleki işlevsellik, sosyal işlevsellik ve otonomi açısından incelendiğinde de yine şizoaffektif bozukluğu olan hastaların şizofreni hastalarından daha iyi, ama bipolar bozukluğu olan hastalardan daha kötü bir gidiş gösterdiği

saptanmıştır. Uzun izlemde şizoaffektif bozukluğu olan hastaların sosyal işlevsellikleri daha iyi korunurken mesleki işlevselliklerinde daha fazla kayıp olmakta ve hastaların 2/3'ü çalışamaz hale gelmektedir (64,65).

ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

Fenotiyazin grubu, antipsikotik etkileri ilk bulunan ilaçlardır. Aslında antihelmintik olarak kullanılmakta olan bu ilaçların antipsikotik etkileri 1950'li yıllarda bulunmuştur. İlk kez 1952 yılında klorpromazinin şizofrenik ve manik hastalardaki sağaltıcı etkisi bildirilmiştir. İlaçların ruhsal bozukluklarda sedasyondan daha öte etkilerinin olduğunun anlaşılması modern psikofarmakolojinin başlangıcı olarak kabul edilebilir. Bunu takiben fenotiyazin grubundan perfenazin ve flufenazin bulunmuştur. 1958'de ise ilk etkili butirofenon olan haloperidol ve ilk tiyoksantinler bulunmuştur. 1960'lı yıllarda ise ilk kez flufenazinin uzun etkili depo formu kullanıma girmiştir (1). Bu ilaçlar gösterdikleri nörolojik yan etkiler nedeniyle nöroleptikler olarak adlandırılmıştır (66).

Klozapinin 1958 yılında bulunup, klinik çalışmalardan sonra 1972 yılında kullanımının bazı Avrupa ülkelerinde onaylanmasından sonra atipik antipsikotik kavramı gelişmeye başlamıştır. Ancak kısa bir süre sonra ilacın neden olduğu agranülositoza bağlı gelişen enfeksiyonlarla hasta ölümlerinin görülmesi sonucu ilaç piyasadan çekilmiş ve bir süre daha klasik antipsikotikler psikoz tedavisindeki yerlerini korumuşlardır. Tedaviye dirençli olgularda yaşanan çaresizliğe, klasik antipsikotiklerin oluşturduğu çok sayıda yan etki de eklenince seksenli yılların ortasından itibaren klozapin tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Seksenli yılların ortasından itibaren yeni antipsikotikler üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmış ve doksanlı yıllarda bu ilaçlar klinik ortamda daha fazla kullanılır hale gelmiştir. Bu ilaçları kullanan hastalarda nöroleptiklere özgü belirtiler gözlenmediğinden nöroleptik terimi yavaş yavaş terk edilerek, yerini antipsikotik terimi almaya başlamıştır (1). Klozapinin kullanıma girmesine kadar, yan etkisi görülmeyen bir ilacın klinik etkisinin de olmadığı ve nörolojik yan etkilerle antipsikotik etkinliğin bağlantılı olduğu düşünülmekteydi. Klozapin tedavisiyle nörolojik yan etkiler gelişmeden antipsikotik etkinliğin ortaya çıkması üzerine, yeni antipsikotikler atipik olarak nitelendirilmeye başlandı (67).

Klasik antipsikotikler arasında klorpromazin, tiyoridazin, trifluoperazin, flufenazin, perfenazin, zuklopentiksol, flupentiksol, haloperidol, pimozid; atipik antipsikotikler arasında klozapin, amisülpirid, risperidon, ketiyapin, olanzapin, ziprasidon, sertindol, aripiprazol yer almaktadır (1,3).

Antipsikotiklerin Etki Mekanizması

Klasik antipsikotik ilaçların terapötik etkileri dopamin D2 reseptör antagonizması özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu etki dopaminerjik yolaklar üzerinde seçicilik göstermez. Mezolimbik dopaminerjik yolaktaki D2 reseptör antagonizması pozitif belirtileri azaltır, çünkü bu belirtilerin ortaya çıkmasından mezolimbik yolaktaki dopamin etkinliğinin artışı sorumlu tutulmaktadır. Ancak mezokortikal, tüberoinfundibular ve nigrostriatal dopaminerjik yolaklarda da aynı etkiye sahip olan klasik antipsikotikler, mezokortikal yolakta dopamin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen negatif belirtiler üzerinde etkisiz kalmaktadır (1,58,59,67,68).

Atipik antipsikotikler göreceli olarak klasik antipsikotiklere göre daha az D2 reseptör antagonizması yaparken, diğer dopamin reseptörlerine, serotonin reseptörlerine ve çeşitli nörotransmiterlere de etki etmektedirler. Bu ilaçların antipsikotik etkilerinin dopamin sistemi ile bağlantılı olduğu kabul edilmekle birlikte, başta serotonin olmak üzere diğer nörotransmiterlere olan etkilerinin de antipsikotik etki ve yan etki profillerinde önemli olduğu düşünülmektedir (59,67,69,70).

Atipik antipsikotiklerde dopamin reseptörlerine afinite klasik antipsikotiklerden farklılık göstermektedir. Hemen hepsinde göreceli olarak dopamin reseptörlerinden D1 ve D2 afinitesi düşük, D3 ve D4 afinitesi yüksektir. D1 reseptörü frontal bölgede, D2 reseptörleri çoğunlukla bazal gangliyonlarda, dopamin afinitesi D2 reseptörlerine göre 10-100 kat daha fazla olan D3 reseptörleri mezolimbik yolaklarda ve strial sistem dışı lokalizasyonlarda, D4 reseptörleri ise frontal korteks ve limbik alanlarda daha yoğun olarak bulunmaktadır (59,70). Ayrıca klasik antipsikotikler beyinde strial A9 nöronları ve limbik A10 nöronlarındaki D2 reseptörlerini bloke etmekteyken, atipik antipsikotiklerin çoğunun ortak özelliği seçici olarak sadece limbik bölgelerdeki A10 nöronlarındaki D2 reseptörlerini bloke etmesidir (1,59,67,69). Atipik antipsikotiklerin dopamin reseptörlerine afinitede seçicilik göstermesinin, klasik antipsikotiklere göre hem etkinlik hem de yan etki profilleri açısından avantaj sağladığı düşünülmektedir (1,59,67,69-71).

Atipik antipsikotiklerin ortak özelliklerinden biri de güçlü serotonin 5-HT2A reseptör antagonizması yapmalarıdır. Bu etkileri nedeniyle atipik antipsikotikleri, serotonin-dopamin reseptör antagonistleri olarak adlandırma eğilimi yaygınlaşmaktadır. Serotoninin mezokortikal nöronlarda, bazal gangliyonlarda ve nigrostrial sistemde dopamin salınımını ketleyici etkisi bulunur. 5-HT2A reseptör antagonizmasıyla bu bölgelerdeki dopamin aktivitesinin arttığı ve bu durumun da negatif semptomlarda azalma ve daha az nörolojik yan etki gelişmesiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (59,67,69,70).

Atipik antipsikotikleri klasik antipsikotiklerden ayıran temel özellik, 5-HT2 ve D2 reseptörlerini farklı oranlarda bloke etmeleridir. Ortaya çıkan farklı etkiler bu iki reseptörün birbirleriyle etkileşimiyle açıklanmaya çalışılmaktadır. Eş zamanlı olarak 5-HT2 reseptörleri bloke edildiğinde, antipsikotik etki için daha az D2 reseptör antagonizması yeterli olmaktadır. D2 reseptör işgalinin %65'lik bir eşik değerde belirgin bir antipsikotik yanıt oluşturduğu, %78'in üstünde ise belirgin nörolojik yan etkiler ortaya çıktığı belirtilmektedir (67,69,70,72).

Klasik antipsikotiklerin bir kısmının ve atipik antipsikotiklerin ayrıca muskarinik, histaminik ve α adrenerjik reseptörlere de etki ettiği, ancak bunun antipsikotik etkiden daha çok yan etkilerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (67-70,73).

Antipsikotiklerin Ekstrapiramidal Yan Etkileri

Antipsikotik ilaçların sorumlu olduğu nörolojik motor fonksiyon bozuklukları iki farklı zaman diliminde gelişebilir. Akut ekstrapiramidal semptomlar, tedavinin ilk evrelerinde gelişir ve ilaç tedavisi devam ettiği sürece varlığını sürdürür. Antipsikotik kullanan hastaların çoğunda ekstrapiramidal semptomlar gelişebilmekte, bu da ciddi düzeyde zihinsel ve fiziksel işlev bozukluğuyla ve hastanın tedaviyi bırakmasıyla sonuçlanabilmektedir. Geç diskinezi ise çok daha sonra, uzun süreli antipsikotik tedavisi sırasında ve daha nadiren görülür. Ancak geç diskinezinin ağır formları, ciddi kalıcı hareket bozukluklarına yol açabilir (67,71,72).

Akut ekstrapiramidal semptomlar arasında akatizi, distoni ve parkinsonizm yer alır. Akatizi, huzursuzluk veya sıkıntı hissiyle belirli bir sendromdur. Huzursuzluğun gözle görülür belirtileri hızlı yürüme, gezinme, ayakta veya oturduğu yerde ileri geri sallanma, yerinde sayma ve diğer basmakalıp amaçsız hareketlerdir (66,72,74,75). Akut distoni, kıvranır ve bükülür gibi yineleyen hareketlere veya anormal postürlere neden olan istem dışı kas kasılmalarıdır. En sık baş ve boyun kasları etkilenir (72,75,76). Antipsikotiklerin yol açtığı parkinsonizmde, idiyopatik parkinsonizmde olduğu gibi tremor, rijidite ve bradikinezi üçlüsü mevcuttur. Tremor ileri geri ritmik hareketler şeklindedir ve istirahat halinde şiddetlenir. Rijiditede uzuvları pasif olarak hareket ettirirken dişli çark veya kurşun boru şeklindeki direnç hissedilir. Bradikinezi spontan hareketlerin azalmasıdır; maske şeklinde yüz ifadesi, sesin monotonlaşması, yürüyüş sırasında azalan kol hareketleri ve hareketi başlatma yetisinde azalma gibi belirtilerle kendini belli eder (72,75).

Akut ekstrapiramidal semptomların gelişiminde ileri sürülen en yaygın mekanizma, antipsikotiklerin bazal gangliyonlardaki D2 reseptör antagonizmasına bağlı olarak dopamin işlevindeki azalmadır (11,66,72,74-76). Pozitron emisyon tomografi çalışmaları doğrultusunda, D2

reseptör işgalinin %75-80 gibi bir eşik değeri geçmesi halinde ekstrapiramidal semptomların ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (67,68,72).

Bazal gangliyonlardaki dopamin ve asetilkolin arasındaki karşılıklı denge, antikolinerjik ilaçların bu yan etkileri yatıştırmadaki yüksek etkinlikleri ve düşük ekstrapiramidal semptom profiline sahip ilaçların muskarinik reseptörlere yüksek afinite göstermeleri, asetilkolinin ekstrapiramidal semptomların oluşumunda aracılık ettiği varsayımını desteklemektedir (66,72).

Yüksek 5-HT2/D2 antagonizma oranının, atipik antipsikotiklerde daha az ekstrapiramidal semptom görülmesinde önemli bir etken olduğu ileri sürülmektedir. Serotoninin mezokortikal nöronlarda, bazal gangliyonlarda ve nigrostrial sistemde dopamin salınımını ketleyici etkisi bulunmaktadır. 5-HT2A reseptör antagonizmasıyla bu bölgelerdeki dopamin aktivitesinin arttığı ve bu durumun da negatif semptomlarda azalma ve daha az nörolojik yan etki gelişmesiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (59,67,69,70).

Akatizi en az anlaşılmış ekstrapiramidal yan etkidir. Bu bozuklukla ilgili özgün bir nöroanatomik bölge gösterilememiştir. Ayrıca antikolinerjik ilaçlar diğer hareket bozukluklarına kıyasla akatizide daha az etkilidir. β adrenerjik ilaçlarla daha iyi yanıtlar alınmaktadır, ancak etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Akut distoninin kaudat, putamen ve globus pallidustaki; parkinsonizmin ise nigrostrial yolaktaki dopamin sistemlerinin bloke edilmesi ile geliştiği varsayılır (72).

Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri

Antipsikotik tedavisi sırasında kilo alımı, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperprolaktinemi gibi metabolik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Atipik antipsikotik tedavisinde kilo alımı, hiperglisemi ve hiperlipidemi; klasik antipsikotik tedavisinde ise hiperprolaktinemi daha sık gözlenir (14,77-79).

Antipsikotiklerin beden ağırlığı üzerine etkileri: Kilo alımı yalnız atipik antipsikotiklerle değil, klasik antipsikotik tedavisi sırasında da görülür. Ancak atipik antipsikotiklerle kilo alımı daha sıktır ve tüm ilaçlar aynı düzeyde kilo artışına yol açmazlar (2,12). Antipsikotikler çeşitli mekanizmalarla kilo alımına yol açarlar, ancak bu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Kilo alımı, leptin ve ghrelin gibi maddelerin ve serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin dahil olduğu çok etkenli bir süreçle ilişkilendirilmektedir (2,6,13,80,81).

Leptin yiyecek alımını ve enerji dengesini düzenleyen yağ hücresi hormonudur, bedenin yağ dokusu miktarı hakkında bilgi sağlar, hücre içi lipid konsantrasyonunu etkiler (2). Leptin vücuttaki yağ düzeyi ile orantılı olup besin alımını azaltır, sempatik sinir sisteminin termojenik etkinliğini arttırır ve nöropeptid Y ile birlikte bir negatif geribildirim halkası oluşturur. Şizofrenide uzun dönem antipsikotik kulanımında, leptin direnci gelişimi ve kilo artışı arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Ancak leptinin etiyolojik bir nedenden ziyade düzenleyici bir etki gösterdiği düşünülmektedir (80). En çok kilo artışı yapan antipsikotikler olan klozapin ve olanzapin, serum leptin düzeylerini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (2,6,12,80,81). Ghrelinin yeme davranışının kontrolünde önemli rol oynayan, iştahı uyaran bir peptid olduğu yakın zamanlarda keşfedilmiştir. Ghrelin birincil olarak mideden salgılanır, leptin ve beden yağ hacmi ile arasında negatif bir ilişki söz konusudur. Antipsikotiklerin leptin ve ghrelin üzerine etkileri ile kilo alımı arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmalar vardır (80).

Serotonerjik sistem yeme davranışı ve beden ağırlığının düzenlenmesinde etkilidir. Ayrıca leptin salgılanmasının düzenlenmesinde de rol oynadığı yönünde veriler vardır. Özellikle 5-HT2C serotonin reseptörü yemenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Hayvan deneylerinde, 5-HT2C uyarılmasıyla sıçanlarda beslenmenin azaldığı ve antagonist maddelerle arttığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan genetik çalışmalarda, 5-HT2C polimorfizmiyle leptin direnci gelişimi ve kilo alımı arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (14,80-82).

Histaminerjik sistem, hipotalamik histamin H1 reseptörü üzerinden leptine bağlı yeme davranışını düzenler. Besin alımı postsinaptik H1 reseptör aktivasyonu ile baskılanır. Antipsikotiklerde H1 reseptör afinitesi ve kilo alımı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. En güçlü histaminerjik reseptör antagonizması yapan atipik antipsikotiklerden klozapin ve olanzapinin, klasik antipsikotiklerden tiyoridazin ve klorpromazinin en fazla kilo alımıyla ilişkilendirilmesi bu bilgiyi desteklemektedir (2,12,14,73,80-82).

Klinik araştırmalarda, adrenerjik α antagonistlerle kilo alma arasında ilişki saptanmamakla birlikte, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ adrenoreseptör afiniteleri yüksek olan ilaçların kilo aldırdığı da bilinmektedir (81). Dopamin D1 ve D2 agonistlerinin besin alımını azalttığı gösterilmişse de, bu etkilerin karmaşık nörotransmiter etkileşimleriyle oluştuğu düşünülmektedir (80,81).

Antipsikotiklerin glukoz metabolizması üzerine etkileri: Antipsikotiklerle tedavi sırasında gelişen kan glukoz düzeyi değişikliklerinin olası nedenleriyle ilgili birçok görüş ileri sürülmektedir. Bunlar arasında dopamin reseptör antagonizması, beden ağırlığı artışı, pankreas ve

insülin üzerine etkileri, leptin üzerine etkileri ve sedasyona bağlı düşük fiziksel aktivite yer almaktadır (2,11,12,14,78,80,82,83).

Klasik antipsikotikler dopamin antagonizması yoluyla glukoz toleransında bozulmaya yol açabilir. Kan glukozunun merkezi düzenlenmesinin hipotalamus tarafından kontrol edildiği ve bromokriptin gibi dopamin agonistlerinin kan glukoz seviyesini azalttığı varsayılmıştır. Klasik antipsikotikler güçlü dopamin D2 reseptör antagonistleridir ve genellikle hipotalamustaki D2 antagonizmasıyla oluşan serum prolaktin artışıyla ilişkilidirler. Böylece hipotalamik dopamin antagonizması düzensiz kan glukoz düzeylerine sebep olabilir. Ancak risperidon hiperprolaktinemiye en fazla sebep olan atipik antipsikotik olmasına rağmen, hakkında glukoz metabolizmasını bozmasıyla ilişkili az sayıda makale yayınlanmıştır. Bu durum da bu varsayımın net olmadığını göstermektedir (80).

Antipsikotikler kilo alımına ve bunun sonucunda insülin direncine yol açarak hiperglisemi ve diyabet gelişimine sebep olurlar. Kilo alımı yağ dokusunda genel bir artışa sebep olur ve bu da azalan insülin duyarlılığı, glukoz intoleransı ve eğer yeterince şiddetliyse diyabet ile sonuçlanır (2,12,80,81).

Öte yandan herhangi bir ağırlık artışı olmadan da glukoz düzenlenmesinde değişiklikler görülebilmektedir. Öne sürülen mekanizmalardan biri antipsikotiklerin insülin ve pankreas üzerine etkileriyle ilişkilidir. Diğer bir olasılık dokulara glukoz taşınmasının bozulmasıdır. Araştırmacılar, hayvan çalışmalarında antipsikotiklerin hedef dokulara glukoz taşınmasını azalttığını ve bu durumun hiperglisemi ile sonuçlandığını belirtmektedirler (2,78,80,83). Başka bir olasılık pankreas β hücre işlevinin düzensizliğidir. Atipik antipsikotikler β hücrelerindeki serotonin 5-HT1A, 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörlerine daha yüksek afinite gösterirler ve bu daha sonra β hücrelerinin kan glukoz seviyesindeki yükselmelere yanıtını azaltabilir (2,12,73,80). Öne sürülen başka bir mekanizma klozapin ve olanzapinin güçlü adrenerjik reseptör antagonistik etkileri ile ilişkilidir. Bu ilaçlar α1, α2 ve β adrenerjik reseptörlerde antagonistik etki gösterirler. Bu antagonistik etkinin pankreas β hücreleri üzerinde inhibitör özellik gösterdiği düşünülmektedir (2,80). Klozapin tarafından başlatılan diyabete dair varsayılan diğer bir mekanizma ise klozapinin metaboliti olan dezmetilklozapin üzerinden pankreas β hücrelerinin birincil hasarıdır (80).

Leptinin, insülin salınımı üzerinde hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkileri olan pankreatik β hücrelerinin işlevlerini etkilediği bilinmektedir. Aynı zamanda, insülinin yağ dokusunda leptin üretimini uyardığı, leptin düzeyindeki artışın hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (2,79,84).

Diyabet riskini arttıran diğer bir etken fiziksel aktivitenin azalmasıdır. Klorpromazin, klozapin, olanzapin gibi ilaçları kullananlarda fiziksel aktivitenin azaldığı bilinmekte ve bunun ilaçların sedasyon yapıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (2,12,84).

Antipsikotiklerin lipid metabolizması üzerine etkileri: Antipsikotik tedavisi sırasında ortaya çıkan metabolik yan etkilerden biri de hiperlipidemidir. Bu yan etki atipik antipsikotik kulanımında daha sık gözlenmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunda trigliserid ve kolesterol düzeylerindeki artış ile kilo artışı, kan glukoz, insülin ve leptin seviyelerindeki artış arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hiperlipideminin kilo alımının önemli bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hiperlipidemi koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diğer ciddi komplikasyonların gelişme riskinin artmasına yol açar (2,12,14,78,82).

Antipsikotiklerin serum prolaktin düzeyi üzerine etkileri: Hiperprolaktinemi, klasik antipsikotiklerin kullanımında sık rastlanan bir yan etkidir. Atipik antipsikotiklerin ise anlamlı prolaktin artışıyla bağlantılı olmadıkları bilinmektedir. Hipofizden prolaktin salınımı, hipotalamus tarafından tonik olarak inhibe edilir ve tuberoinfundibuler yolaktaki dopaminerjik aktivite prolaktin salınımını engelleyici bir etken olarak çalışır. Atipik antipsikotiklerle prolaktin artışı olmamasının, tuberoinfundibuler yolakta dopamin reseptörlerinin daha az bloke olmasını sağlayan limbik seçici reseptör afinitelerine ve daha düşük oranda dopamin D2 reseptör işgali yapmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Klasik antipsikotiklerin ve atipik antipsikotiklerden yüksek doz risperidon ve amisülprid kullanımının klinik olarak anlamlı hiperprolaktinemiye sebep olduğu bilinmektedir (67,68,73,77,85).

Hiperprolaktineminin kadınlardaki en önemli etkileri normal siklik over işlevlerinin bozulması, amenore, galaktore, libido kaybı, seyrek olarak hirsutizm; erkeklerde ise libido kaybı, cinsel işlev bozukluğu, jinekomasti ve hipospermatogenezdir. Ayrıca uzun süreli yüksek prolaktin düzeyleri osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve meme kanseri ile ilişkilendirilmektedir (12,77,85).

Antipsikotiklerin Kardiyak Yan Etkileri

Antipsikotiklerin yol açtığı kardiyak yan etkiler arasında; postural hipotansiyon, kalp ritmi ve iletimi üzerinde olumsuz etkiler ve metabolik sendroma yol açmalarıyla ilişkili olarak kardiyovasküler morbiditede artış görülmesi yer almaktadır (2,3,12,73).

Postural hipotansiyon adrenerjik α1 reseptör antagonizması aracılığıyla ortaya çıkar. Özellikle klorpromazin, tiyoridazin gibi düşük potensli klasik antipsikotiklerle klozapin ve ketiyapin gibi atipik antipsikotiklerin kullanımında daha sık görülür. Sıklıkla tedavinin ilk birkaç gününde ortaya çıkar ve bu yan etkiye tolerans hızla gelişir. Bu ilaçlar hipotansiyon, senkop, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (3).

Antipsikotik ilaçlara bağlı kardiyak aritmi, ani ölüm riskini arttıran bir mekanizmadır. Bazı antipsikotikler elektrokardiyogramda (EKG) QT aralığında uzamaya neden olurlar. QT uzaması, "torsade de pointes" olarak bilinen potansiyel ölümcül ventriküler aritmi ve buna bağlı ani ölüm riski oluşturmaktadır (44,45,73,86). Bu tip etkilerden en sıklıkla tiyoridazin sorumlu tutulmuşsa da, sorun klasik antipsikotiklerle sınırlı değildir. Atipik antipsikotiklerden sertindol ve ziprasidonla klinik olarak anlamlı QT uzaması ve sertindolle ani ölüm bildirilmiştir (44,86). Bu etkilerin beyindeki reseptör bağlanma profilleriyle ilgisi yoktur. Antipsikotiklerin bu yan etkileri, kalpte geç düzeltici potasyum kanallarını bloke ederek kardiyak repolarizasyonu uzatmalarına bağlı olmaktadır. Antipsikotiklerin aritmi oluşturma potansiyellerini, geç düzeltici potasyum kanalına bağlanma afiniteleri belirler (44,46,47,86).

İlaca bağlı QT uzaması ve buna bağlı aritmi için geç düzeltici potasyum kanalının antagonizması sorumlu olabilir, ancak diğer etkenler de önemli rol oynarlar. İlerlemiş yaş, kadın cinsiyeti ve önceden var olan iskemik kalp hastalığı, aritmi, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu, birlikte digoksin kullanımı ve hipopotasemi gibi etkenlerin hepsi olası riski arttırmaktadır (48,86).

Psikotrop ilaçların çoğunun metabolizması genetik olarak belirlenir ve kararlı serum seviyelerinde kişiden kişiye beş kata kadar farklılık olabilir. İlaçları metabolize eden sitokrom P450 enzimini kodlayan gendeki polimorfizmler, kardiyotoksik olan metabolitlerin birikimine yol açabilir (86). Geç düzeltici potasyum kanalını kodlayan gendeki polimorfizmler, kanaldaki akışın azaldığı ve "torsade de pointes" riskinin arttığı konjenital uzun QT sendromu gelişimine yol açar. Buna ilaveten bir de kanalın ilaçlarla inhibe edilmesi aritmileri tetikleyebilir (48,86). Öte yandan iki veya daha fazla psikotrop ilacın birlikte reçete edilmesi psikiyatride sıktır ve ilaç etkileşimleri klinik açıdan ciddi olabilecek etkilerin görülme olasılığını arttırır. Genellikle uzamış QT ile antipsikotiklerin artan dozu arasında doğrusal bir ilişki vardır (46,49). Sağlıklı insanlarda ortalama düzeltilmiş QT yani QTc aralığı (kalp atışı hızlandıkça QT aralığı kısaldığı için kalp atış hızına göre düzeltilmiş değeri) 400±20 msn'dir ve bu aralığın 500 msn'in üzerine çıkması "torsade de pointes" için risk oluşturur (44,73,86).

Antipsikotikler kilo alımı, glukoz intoleransı, diyabet ve lipid profili üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle kardiyovasküler sorunlara yol açabilmektedirler. Bu yan etkiler, metabolik

sendrom olarak adlandırılan klinik tabloda yer alan önemli belirtiler arasındadır (2,11,12,82). Metabolik sendrom, bozulmuş glukoz metabolizması ve/veya bozulmuş insülin metabolizması (bozulmuş glukoz toleransı veya tip II diyabetes mellitus veya insülin direnci, hiperinsülinemi), obezite (özellikle abdominal yağ dağılımı), dislipidemi (hipertrigliseridemi veya azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein, HDL]) ve hipertansiyon ile karakterizedir. Metabolik sendromu olanlarda olmayanlara göre kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmektedir (2,73,87).

Risperidon

Bir benzizoksazol türevidir. Serotonin 5HT2A, 5HT7, dopamin D2, adrenerjik $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ reseptör antagonizması yapar. 5HT2A antagonistik etkisi çok güçlüdür, bu etki D2 antagonistik etkisinden 25 kat fazladır (1,69).

Risperidon, şizofrenin hem pozitif hem negatif belirtiler üzerinde etkilidir. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluğun akut alevlenmesinde ve sürdürüm tedavisinde etkilidir. Bunun yanında relapsı önlemede de etkili bulunmuştur (1,3,7,23).

Bipolar bozukluğun manik atağında kullanımı onaylanmıştır ayrıca koruyucu sağaltımda da etkinliğini gösteren çalışmalar vardır (1,3,71). Çocuklarda görülen davranım bozukluklarında, dürtü kontrol bozukluklarında, saldırgan davranışlar üzerinde, demanslı hastalarda gözlenen davranım bozukluklarında, psikotik özellikli majör depresyonda ve obsesif-kompulsif bozuklukta etkili olduğunu bildiren klinik çalışmalar vardır (1). Günlük önerilen kullanım dozu 2-8 mg'dır. Yeni nesil antipsikotikler içinde uzun etkili enjeksiyon formu bulunan tek ajandır (1,3,69).

Risperidon, kullanılan doz arttıkça klasik antipsikotiklere benzer yan etkiler gösterir. Akut distoni, parkinsonizm ve akatizi görülebilir (3,72,73,75,76). Yine doz artışıyla birlikte prolaktin düzeyinde yükselme ve buna bağlı cinsel işlev bozuklukları gözlenmektedir, ilaçla ilgili deneyim arttıkça prolaktin artışının bu gruptaki diğer ilaçlara göre daha sık görüldüğü izlenimi edinilmektedir (7,73,77,85). Diğer sık görülen yan etkiler arasında sedasyon, baş dönmesi, kabızlık, taşikardi ve kilo artışı sayılabilir (1,3,7). Bazı hastalarda obsesif-kompulsif belirtilere neden olduğu bildirilmiştir (1).

Ziprasidon

Benzizotiazol piperazin grubu bir antipsikotiktir. En güçlü etkisi serotonin 5HT2A reseptör antagonizmasıdır, bunun yanında düşük dopamin D2 antagonistik özelliği vardır. Ziprasidonun diğer bir özelliği güçlü serotonin 5HTlA reseptör agonizmasıdır, 5HTlA agonistleri dopamin salınımını arttırır bunun sonucu negatif belirtiler ve D2 antagonistlerinin yol açtığı ekstrapiramidal yan etkilerde

azalma olur. Diğer bir özelliği de norepinefrin ve serotonin geri alınımını engelleyici etkisidir. Bunların dışında serotonin 5HTlD, 5HT7, 5HT2C, dopamin D3 reseptörlerine güçlü; D4 reseptörlerine orta derecede; D1, muskarinik M1, histaminerjik Hl ve adrenerjik α1 reseptörlerine düşük düzeyde afinitesi vardır (1,32,34,36,37). Besinlerle alımı biyoyararlanımını arttırır, bu nedenle günde 2 kez yemeklerle alınması önerilir (1,3,69).

Ziprasidon, şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri üzerinde etkili bir ilaçtır. Norepinefrin ve serotonin geri alımı inhibisyonunun, depresif ve kronik şizofreni hastalarında yararlı olabileceği düşünülmektedir. 5HT1A agonist aktivitesi ile anksiyete belirtileri ve depresyonlu şizofreni hastalarında yararlı olabildiği gözlenmiştir. Ziprasidon şizofreninin uzun dönem sağaltımında da etkilidir. (1,3,25,32,34,37,69). Şizoaffektif bozukluk, Tourrette sendromu, psikotik özellikli duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve alkol bağımlılığı tedavilerinde etkili olduğuyla ilgili bildirimler vardır (1,71). Ayrıca enjektabıl formu akut ajite hastalarda etkilidir. Sağaltımda önerilen doz aralığı 80-160 mg'dır (3,32,34).

Sık görülen yan etkileri geçici somnolans, baş dönmesi, sersemlik hissi, bulantı ve dispepsi olarak bulunmuştur. Ortostatik hipotansiyon nadir gözlenmiştir (1). Serum prolaktin düzeyleri, çoğu çalışmanın ileri dönemlerinde bile yüksek bulunmamıştır, SGOT ve SGPT aktiviteleri nadiren yükselmiş, fakat anlamlı bulunmamıştır. Tedavi ile ilişkili kan diskrazileri saptanmamıştır (1,3,70,73). Kısa ve uzun dönemli klinik çalışmalarda ziprasidonun ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin düşük olduğu bildirilmiştir (11,41,43,74,76).

Bazı antipsikotik ilaçlar aritmi yönünden yüksek risk taşırlar, özellikle bu durum QT aralığı üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. QTc mesafesi 500 msn üzerine çıktığında "torsade de pointes" olarak adlandırılan bir aritmi tablosu ortaya çıkar ve bu da ani ölümle sonuçlanabilir (44-46,86). Bu etki atipik antipsikotikler içinde en fazla sertindolde, daha sonra ziprasidonda bulunmuştur. Diğer atipik antipsikotikler risperidon, ketiyapin, klozapin ve olanzapinin QT aralığı üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (1,44-46,50,73,86). Ziprasidon kullanan hastalarda başlangıçta EKG çekimi ve sonra belli aralıklarla EKG kontrolleri yapılmasının uygun olduğu, bu izlem sırasında QTc mesafesi 500 msn'nin ya da başlangıç değerinin 60 msn üzerine çıkarsa ilacın kesilmesi gerektiği belirtilmektedir (1,44-46).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 11/08/2005 tarih ve 10 sayılı oturumunda TÜTFEK-073 sayılı protokolle onaylandı. Etik Kurul onay yazısı ekte sunulmuştur (EK 1). 710 proje numarasıyla Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden araştırma için destek alındı.

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Psikiyatri Polikliniği ve Acil Servisi'ne başvuran, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni veya şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan 22 hasta çalışmaya alındı. Çalışmayı tamamlayabilen 20 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi. Hastalar ve hasta yakınları çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onayları alındı. Bilgilendirilmiş Olur Formu ekte sunulmuştur (EK 2).

Çalışmaya Alınma Ölçütleri

1. 18-65 yaş arası kadın ve erkek hastalar,
2. DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni veya şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalar,
3. Pozitif ve negatif sendrom ölçeği (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) ile değerlendirmede toplam 60 ve üzerinde puan, çekirdek öğelerin (sanrılar, düşünce dağınıklığı, varsanılar, şüphecilik/kötülük görme) en az 2 tanesinden 4 ve üzerinde puan alan hastalar.

Çalışmaya Alınmama Ölçütleri

1. Kronik fiziksel hastalığı olan hastalar,

2. Klinik olarak önem taşıyan anormal laboratuvar ve EKG bulguları olan hastalar,
3. Çalışma öncesindeki 3 ay içinde DSM-IV-TR'ye göre madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı tanı ölçütlerini karşılayan hastalar,
4. Çalışma öncesindeki 4 hafta içinde depo antipsikotik, 5 hafta içinde fluoksetin, 2 hafta içinde monoaminoksidaz inhibitörleri, 1 hafta içinde antidepresan, duygudurum düzenleyici ve antipsikotik kullanım öyküsü olan hastalar,
5. Suisidal veya homisidal girişim riski olan hastalar.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi gibi sosyodemografik bilgilerle hastanın ve ailesinin tıbbi ve psikiyatrik öyküsünü sorgulayan yarı yapılandırılmış form kullanıldı.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Kay ve ark. (88) tarafından geliştirilen 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif semptomlar alt ölçeğine, yedisi negatif semptomlar alt ölçeğine ve geri kalan on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve ark. (89) tarafından yapılmıştır. Antipsikotik ilaçların etkinlik değerlendirmeleri için bu ölçek kullanıldı.

Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS), Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (Simpson-Angus Scale, SAS) ve Barnes Akatizi Ölçeği (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS)

Antipsikotik kullanımına bağlı gelişebilen istemsiz anormal hareketler, parkinsonizm ve akatizi gibi hareket bozukluklarını değerlendirmek için kullanılan yarı yapılandırılmış ölçeklerdir (90-92). Ekstrapiramidal yan etkiler bu ölçeklerle değerlendirildi.

Laboratuvar Testleri

Antipsikotik tedavisinin metabolik yan etkilerinin takibi için rutin olarak kullanılan laboratuvar testlerinden glukoz, üre, kreatin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein, LDL), HDL, trigliserid düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarı'nda; prolaktin ve insülin düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda bakıldı. Metabolik yan etkiler laboratuvar testleri ile değerlendirildi.

Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Beden ağırlığı değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir, kg cinsinden beden ağırlığının m cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır (93). Antipsikotik kullanımına bağlı gelişebilen kilo alımının değerlendirilmesinde kullanıldı.

Radyonüklid Ventrikülografi (Multigated Equilibrium Acquisition, MUGA)

MUGA, radyoaktif izotop (Tc 99m) kullanılarak hastaların eritrositlerinin işaretlenip, kardiyak ventrikül fonksiyonlarına ait görsel bilgiler ve kantitatif ölçümlerin elde edildiği noninvazif görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem; bölgesel ve global duvar hareketlerinin, kalp boşluklarının boyutu ve morfolojisinin, kardiyak sistolik ve diastolik fonksiyonların değerlendirilmesini sağlar (94-102). Antipsikotik kullanımına bağlı gelişebilen kardiyak yan etkileri gözlemlemek için hastaların kardiyak fonksiyonları Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nükleer Tıp Polikliniği'nde MUGA yöntemiyle değerlendirildi.

Elektrokardiyografi

Antipsikotik kullanımına bağlı gelişebilen kardiyak yan etkileri gözlemlemek için hastalar Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Psikiyatri Servisi'ndeki kalbin elektriksel aktivitesini grafik olarak kayıt edebilen, 12 derivasyonlu, monitörlü, yorumlu EKG cihazı ile değerlendirildi.

İŞLEM

Çalışmaya dahil edilen 22 hasta, 6 hafta süreyle günde 2 kez oral yoldan ziprasidon 80-160 mg/gün veya günde 2 kez oral yoldan risperidon 4-8 mg/gün tedavisi almak üzere iki

ilaç grubuna rastgele dağıtıldı. Ziprasidon grubunda 1. ve 2. günler 40 mg/gün, 3-7. günler 80 mg/gün, daha sonra yeterli iyilik hali gözlenmezse 40 mg/hafta arttırarak veya hasta yan etkileri tolere etmekte zorlanırsa 40 mg/hafta azaltarak 80-160 mg/gün olacak şekilde esnek doz ayarlaması yapıldı. Risperidon grubunda 1. ve 2. günler 2 mg/gün, 3-7. günler 4 mg/gün, daha sonra yeterli iyilik hali gözlenmezse 2 mg/hafta arttırarak veya hasta yan etkileri tolere etmekte zorlanırsa 2 mg/hafta azaltarak 4-8 mg/gün olacak şekilde esnek doz ayarlaması yapıldı. İlaçlar sabah ve akşam, yemeklerle birlikte verildi. Lüzum halinde ajitasyon, akatizi ve uykusuzluk bulgularının kontrolü için lorazepam, ekstrapiramidal semptomların kontrolü için biperiden tedavisi uygulandı. Çalışma süresince hastalar ayaktan veya servise yatırılarak takip edildi. Çalışma açık uçlu olarak yürütüldü, MUGA sonuçları nükleer tıp uzmanı tarafından kör olarak değerlendirildi.

Ziprasidon grubundan 1 hasta, tedavinin 3. gününde klinik durumunun belirgin bir şekilde kötüleşmesi ve oral tedaviye uyum sağlayamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Risperidon grubundan 1 hasta, tedavinin 24. gününde ekstrapiramidal yan etkileri tolere edemediği için kendi isteğiyle çalışmadan ayrıldı. Her 2 ilaç grubundan da çalışmayı tamamlayabilen 10'ar hastanın verileri çalışmaya dahil edildi. MUGA çekimi yapılan hastalardan 4'ünün sonuçları teknik sorunlar nedeniyle değerlendirilemedi. Ziprasidon grubundaki 10 hastadan 9'unun, risperidon grubundaki 10 hastadan 7'sinin MUGA verileri çalışmaya dahil edildi.

Etkinlik Değerlendirmesi

Etkinlik değerlendirmeleri için yarı yapılandırılmış görüşme ölçeği PANSS kullanıldı. Değerlendirmeler tedaviye başlamadan önce, tedavinin 7, 21 ve 42. günlerinde yapıldı.

Ekstrapiramidal Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Ekstrapiramidal yan etkiler yarı yapılandırılmış ölçeklerle değerlendirildi. Anormal istemsiz hareketler AIMS ile, parkinsonizm SAS ile, akatizi ise BARS ile değerlendirildi. Hareket bozukluklarının ölçeklerle değerlendirilmesi tedaviye başlamadan önce, tedavinin 7, 21 ve 42. günlerinde yapıldı.

Metabolik Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Metabolik yan etkilerin değerlendirilmesinde laboratuvar testleri, beden ağırlığı ve BKİ ölçümleri kullanıldı. Laboratuvar testlerinden glukoz, üre, kreatin, ALT, AST, total

kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarı'nda; prolaktin ve insülin düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda bakıldı. Hastalardan 10-12 saat açlık sonrası sabah 10 cc venöz kan alındı, alınan kan vakumlu kuru tüplere konarak laboratuvarlara gönderildi, aynı gün değerlendirilip sonuçlar alındı. Laboratuvar testleri tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 42. gününde yapıldı. Beden ağırlığı ve BKİ ölçümleri tedaviye başlamadan önce, tedavinin 7, 21 ve 42. günlerinde Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Psikiyatri Servisi'nde yapıldı.

Kardiyak Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Kardiyak yan etkiler EKG ve MUGA yöntemleriyle değerlendirildi. EKG ile ventrikül hızı, PR, QRS, QT ve QTc aralıkları ölçüldü. EKG çekimleri tedaviye başlamadan önce, tedavinin 21 ve 42. günlerinde Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Psikiyatri Servisi'nde yapıldı. MUGA görüntüleme yöntemiyle, bilgisayardaki yazılım aracılığıyla semiotomatik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pik boşalma hızı ve pik doluş hızı değerleri hesaplandı. Diyastol ve sistol sonu görüntülerdeki sol ventrikül çevresi çizildikten sonra elde edilen sayımlar kullanılarak, diyastol sonu ile sistol sonu sayımları arasındaki farkın diyastol sonu sayımlarına bölünmesiyle ejeksiyon fraksiyonu değerleri hesaplandı. Birim zamanda ölçülen pik boşalma ve pik doluş sayımlarının diyastol sonu ile sistol sonu sayımları arasındaki farka bölünmesiyle %/sn cinsinden pik boşalma hızı ve pik doluş hızı değerleri hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve pik boşalma hızı değerleri sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının; pik doluş hızı değerleri ise sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının göstergeleri olarak kabul edildi. MUGA ile değerlendirme tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 42. gününde Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nükleer Tıp Polikliniği'nde yapıldı.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na ait S0064 Minitab Release paket programı (Lisans no: wcp 1331.00197) kullanılarak yapıldı. Grupların tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında "Independent Samples Student-t" testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında "Mann-Whitney-U" testi kullanıldı. Gruplar

içindeki tekrarlı değişken ölçümleri, “General Linear Model” tekrarlı ölçümler testi ve “Paired Samples Student-t” testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ziprasidon grubundaki hastaların 5'i erkek, 5'i kadındı. En küçük yaş 27, en yüksek yaş 48 olarak saptandı. Yaş ortalaması 34.5±7.3 olarak bulundu. Risperidon grubundaki hastaların 6'sı erkek, 4'ü kadındı. En küçük yaş 21, en yüksek yaş 47 olarak saptandı. Yaş ortalaması 34.8±10.4 olarak bulundu. Ziprasidon grubundaki hastaların 8'inin tanısı paranoid tip şizofreni, 1'inin tanısı farklılaşmamış tip şizofreni, 1'inin tanısı bipolar tip şizoaffektif bozukluktu. Hastalık başlangıç yaşı en erken 17, en geç 34, ortalama 24.2±4.9 olarak tespit edildi. Hastalık süresi en az 1 yıl, en çok 20 yıl, ortalama 10.3±4.8 yıldı. Risperdal grubundaki hastaların 7'sinin tanısı paranoid tip şizofreni, 1'inin tanısı farklılaşmamış tip şizofreni, 2'sinin tanısı bipolar tip şizoaffektif bozukluktu. Hastalık başlangıç yaşı en erken 17, en geç 38, ortalama 25.6±7.5 olarak tespit edildi. Hastalık süresi en az 2 yıl, en çok 16 yıl, ortalama 9.2±5.6 yıldı (Tablo 1). Hastaların yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi değerlerinin karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.970, p=0.909, p=0.791).

Ziprasidon grubunda 10 hastadan 2'si 120 mg/gün, 8'i 160 mg/gün ziprasidon tedavisi ile çalışmayı tamamladı. Risperidon grubunda 10 hastadan 4'ü 4 mg/gün, 4'ü 6 mg/gün ve 2'si 8 mg/gün risperidon tedavisiyle çalışmayı tamamladı. Her iki grupta uygulanan tedavilerin ortalama dozları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Lüzum halinde ajitasyon, akatizi ve uykusuzluk bulgularının kontrolü için lorazepam, ekstrapiramidal semptomların kontrolü için biperiden tedavisi uygulandı. Ziprasidon grubundaki 10 hastanın 4'ünde (%40) ve risperidon grubundaki 10 hastanın 7'sinde (%70) biperiden, ziprasidon grubundaki 10 hastanın 6'sında (%60) ve risperidon grubundaki 10 hastanın 4'ünde (%40) lorazepam tedavisine gereksinim duyuldu.

Tablo 1. Ziprasidon ve risperidon gruplarındaki hastaların sosyodemografik özellikleri

		Ziprasidon grubu n=10	Risperidon grubu n=10
Yaş (ortalama±ss yıl)		34.5±7.3	34.8±10.4
Cinsiyet	Erkek	5 (%50)	6 (%60)
	Kadın	5 (%50)	4 (%40)
Tanı	Şizofreni	9 (%90)	8 (%80)
	Şizoaffektif bozukluk	1 (%10)	2 (%20)
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama±ss yıl)		24.2±4.9	25.6±7.5
Hastalık süresi (ortalama±ss yıl)		10.3±4.8	9.2±5.6
Hastaneye yatış öyküsü	Var	8 (%80)	9 (%90)
	Yok	2 (%20)	1 (%10)
İntihar girişimi öyküsü	Var	2 (%20)	4 (%40)
	Yok	8 (%80)	6 (%60)
Medeni durum	Evli	5 (%50)	2 (%20)
	Bekar	5 (%50)	8 (%80)
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	1 (%10)	_
	Okur-yazar	1 (%10)	_
	İlköğretim	6 (%60)	4 (%40)
	Lise	2 (%20)	5 (%50)
	Yüksek okul	_	1 (%10)
İşi	Var	3 (%30)	2 (%20)
	Yok	7 (%70)	8 (%80)
Sigara kullanımı	Var	5 (%50)	7 (%70)
	Yok	5 (%50)	3 (%30)
Alkol kullanımı	Var	1 (%10)	3 (%30)
	Yok	9 (%90)	7 (%70)

Tablo 2. İlaç gruplarında uygulanan tedavilerin ortalama dozları (mg/gün)

	Hafta					
	1	2	3	4	5	6
Ziprasidon (ortalama±ss)	80±0	100±21.08	124±12.65	148±19.32	156±12.65	152±16.87
Risperidon (ortalama±ss)	4±0	5±1.05	5.60±1.27	5.80±1.48	5.60±1.58	5.60±1.58

Etkinlik Değerlendirmesinden Elde Edilen Bulgular

Başlangıç PANSS toplam puanı (PANSS-T) değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.236). 7, 21 ve 42. gün PANSS-T değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.686, p=0.558 ve p=0.807) (Tablo 3).

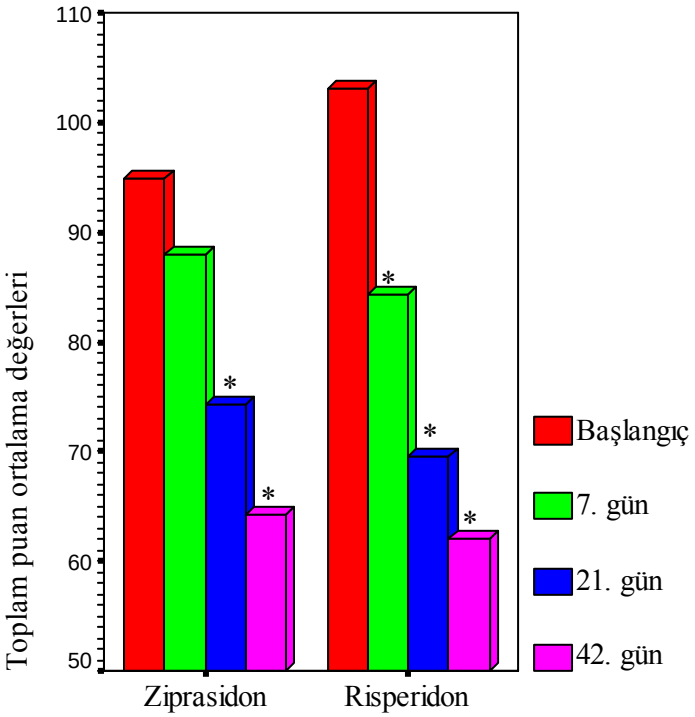
Ziprasidon grubunda 7, 21 ve 42. gün PANSS-T değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerde azalma olduğu, başlangıç ile 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p=0.533), başlangıç ile 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (p=0.001 ve p=0.002) belirlendi. 7, 21 ve 42. gün PANSS-T değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün değerleriyle 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (p=0.042 ve p=0.016). 21 ile 42. gün PANSS-T değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, değerlerde azalmanın devam ettiği ancak aradaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.101).

Risperidon grubunda 7, 21 ve 42. gün PANSS-T değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, bütün değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0.002, p=0.000 ve p=0.001). 7, 21 ve 42. gün PANSS-T değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün değerleriyle 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (p=0.002 ve p=0.013). 21 ile 42. gün PANSS-T değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, değerlerde azalmanın devam ettiği ancak aradaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.899). Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki PANSS-T değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün pozitif ve negatif sendrom ölçeği toplam puanı değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

	Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme*
Başlangıç	94.90±17.87	103.10±11.3	p=0.236
7. gün	87.90±22.03	84.20±18.05	p=0.686
21. gün	74.20±14.09	69.50±20.57	p=0.558
42. gün	64.30±18.06	62.00±23.14	p=0.807

* "Independent Samples Student-t" testi.



Şekil 1. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki pozitif ve negatif sendrom ölçeği toplam puanı değerlerinin günlere göre değişimi

* "General Linear Model" tekrarlı ölçümler testi; p<0.05, başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tedavilerin pozitif ve negatif semptomlar üzerine etkileri, PANSS pozitif semptomlar alt ölçeği (PANSS-P) ve PANSS negatif semptomlar alt ölçeği (PANSS-N) ile ayrı ayrı değerlendirildi. Başlangıç PANSS-P değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.125). 7, 21 ve 42. gün PANSS-P değerlerinin

karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.652, p=0.832 ve p=0.891) (Tablo 4).

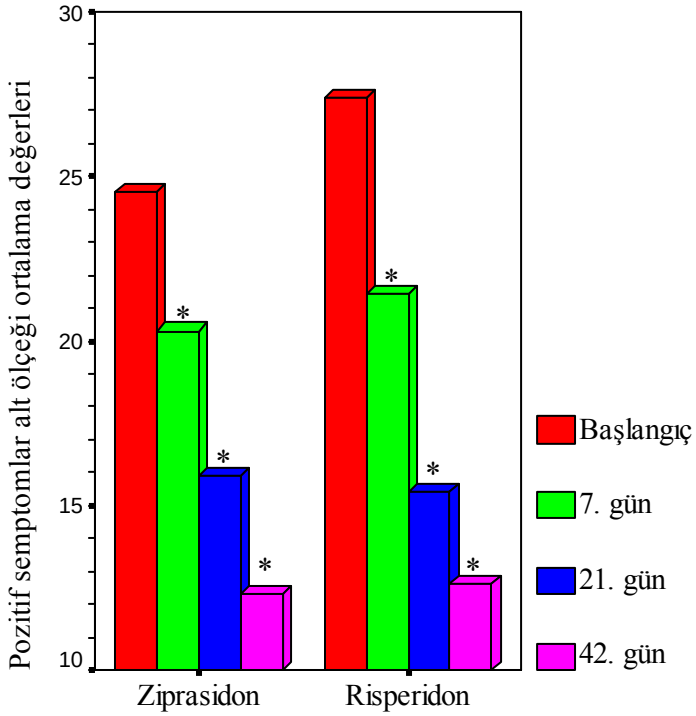
Ziprasidon grubunda 7, 21 ve 42. gün PANSS-P değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, bütün değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0.021, p=0.000 ve p=0.000). 7, 21 ve 42. gün PANSS-P değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, değerlerde azalmanın devam ettiği ancak 7. gün değerleriyle 21. gün değerleri aradaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.084). 7. gün değerleriyle 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.015). 21 ile 42. gün PANSS-P değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, değerlerde azalmanın devam ettiği ancak aradaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.147).

Risperidon grubunda 7, 21 ve 42. gün PANSS-P değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, bütün değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0.016, p=0.000 ve p=0.000). 7, 21 ve 42. gün PANSS-P değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün değerleriyle 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (p=0.001 ve p=0.001). 21 ile 42. gün PANSS-P değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, değerlerde azalmanın devam ettiği ancak aradaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.206). Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki PANSS-P değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün pozitif ve negatif sendrom ölçeği pozitif semptomlar alt ölçeği değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

	Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme*
Başlangıç	24.50±3.47	27.40±4.53	p=0.125
7. gün	20.30±5.93	21.40±4.74	p=0.652
21. gün	15.90±4.01	15.40±6.13	p=0.832
42. gün	12.30±3.80	12.60±5.68	p=0.891

* "Independent Samples Student-t" testi.



Şekil 2. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki pozitif ve negatif sendrom ölçeği pozitif semptomlar alt ölçeği değerlerinin günlere göre değişimi

* "General Linear Model" tekrarlı ölçümler testi; $p<0.05$, başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Başlangıç PANSS-N değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.608). 7, 21 ve 42. gün PANSS-N değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.431, p=0.616 ve p=0.949) (Tablo 5).

Ziprasidon grubunda 7, 21 ve 42. gün PANSS-N değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, 7. gün değerlerinin ortalamasında hafif düzeyde artış olduğu, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=1.000). Başlangıç PANSS-N değerleri ile 21 ve 42. gün değerleri karşılaştırdığında, değerlerin ortalamalarında azalma olduğu ve değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0.036 ve p=0.019). 7, 21 ve 42. gün PANSS-N değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün değerleriyle 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p=0.029 ve p=0.021). 21 ile 42. gün değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, değerlerde azalmanın devam ettiği ancak aradaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.137).

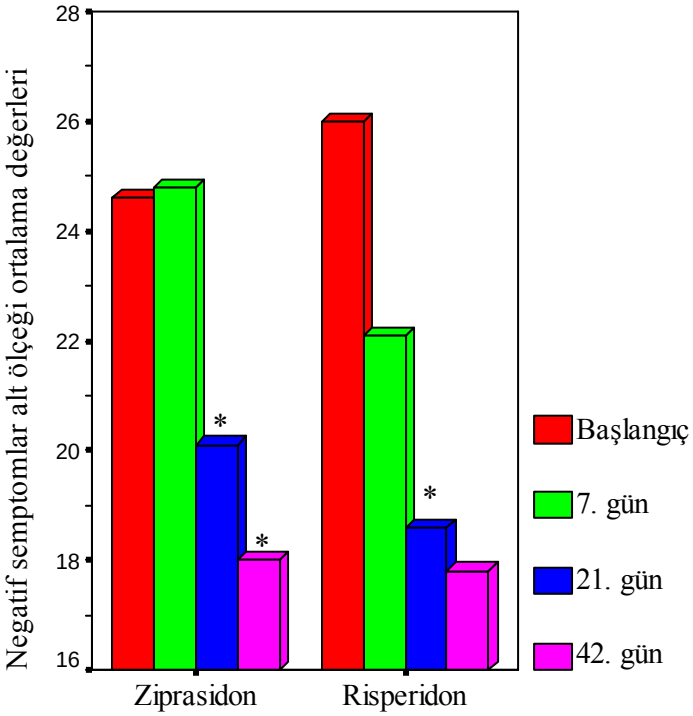
Risperidon grubunda 7, 21 ve 42. gün PANSS-N değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerde azalma olduğu, başlangıç ile 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p=0.299), başlangıç ile 21. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (p=0.014) belirlendi. Başlangıç ile 42.gün PANSS-N değerleri karşılaştırıldığında, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak istatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05'e yakın olduğu görüldü (p=0.058). 7, 21 ve 42. gün PANSS-N değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7 ile 21. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.025). 7 ile 42. gün ve 21 ile 42. gün PANSS-N değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.326 ve p=1.000). Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki PANSS-N değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tedaviye yanıt oranı PANSS-T değerinde %20 azalma olarak kabul edildiğinde, tedavinin 42. gününde ziprasidon grubunda 10 kişiden 1'i (%10), risperidon grubunda da 10 kişiden 1'i (%10) tedaviye yanıtsız bulundu.

Tablo 5. Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün pozitif ve negatif sendrom ölçeği negatif semptomlar alt ölçeği değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

	Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme*
Başlangıç	24.60±6.64	26.00±5.29	p=0.608
7. gün	24.80±8.00	22.10±6.97	p=0.431
21. gün	20.10±6.24	18.60±6.87	p=0.616
42. gün	18.00±6.15	17.80±7.55	p=0.949

* "Independent Samples Student-t" testi.



Şekil 3. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki pozitif ve negatif sendrom ölçeği negatif semptomlar alt ölçeği değerlerinin günlere göre değişimi

* "General Linear Model" tekrarlı ölçümler testi; $p<0.05$, başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ekstrapiramidal Yan Etkilerin Değerlendirilmesinden Elde Edilen Bulgular

Başlangıç AIMS değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.542). 7, 21 ve 42. gün AIMS değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.963, p=0.914 ve p=0.914) (Tablo 6).

Ziprasidon grubunda 7, 21 ve 42. gün AIMS değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=1.000). 7, 21 ve 42. gün AIMS değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün değerleriyle 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p=1.000), 21 ve 42. gün değerlerinin ise aynı olduğu saptandı.

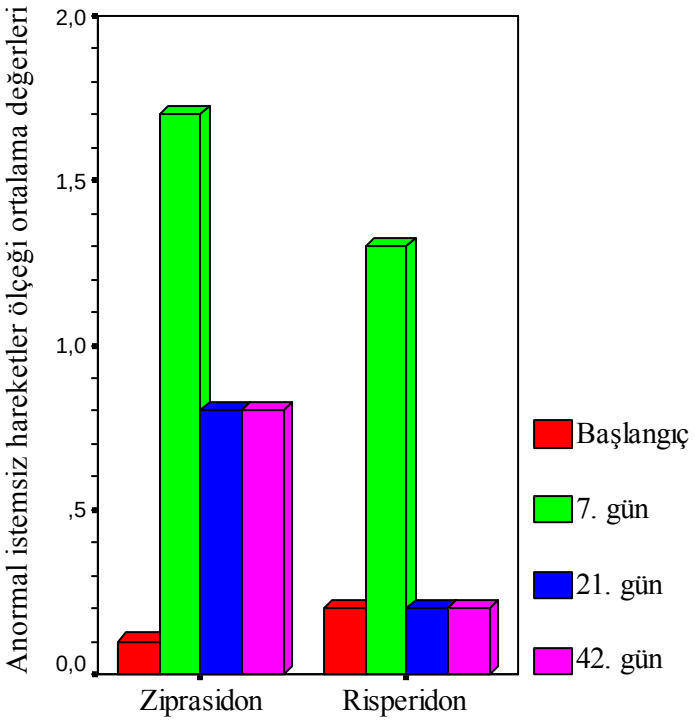
Risperidon grubunda 7, 21 ve 42. gün AIMS değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=1.000). Başlangıç ile 21 ve 42. gün AIMS değerleri aynıydı. 7. gün değerleriyle 21 ve 42. gün

değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=1.000). Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki AIMS değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 6. Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün anormal istemsiz hareketler ölçeği değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

	Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme*
Başlangıç	0.10±0.32	0.20±0.42	p=0.542
7. gün	1.70±3.83	1.30±2.67	p=0.963
21. gün	0.80±2.20	0.20±0.42	p=0.914
42. gün	0.80±2.20	0.20±0.42	p=0.914

* "Mann-Whitney-U" testi.



Şekil 4. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki anormal istemsiz hareketler ölçeği değerlerinin günlere göre değişimi

Başlangıç SAS değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.255). 7 ve 21. gün SAS değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, risperidon grubundaki değerlerin istatistiksel

olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (p=0.003 ve p=0.018). 42. gün SAS değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.283) (Tablo 7).

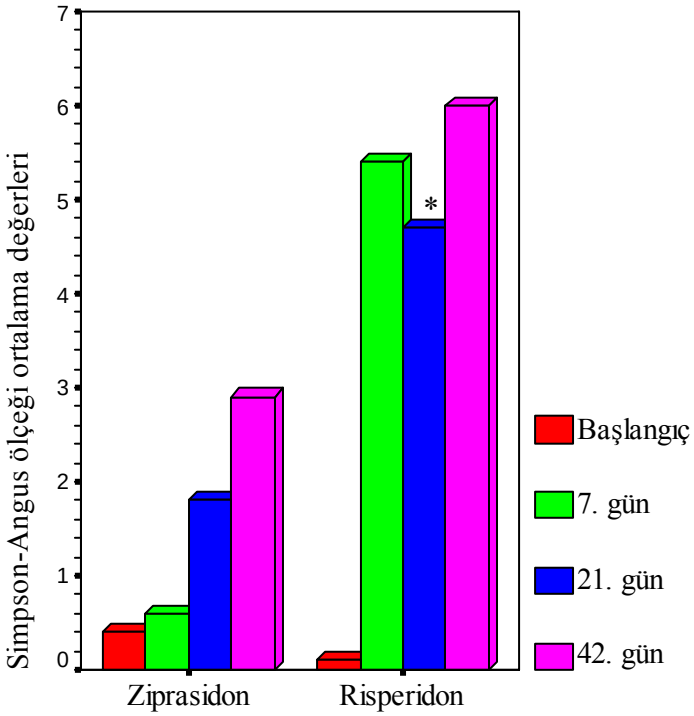
Ziprasidon grubunda 7, 21 ve 42. gün SAS değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, değerlerinin ortalamasında hafif düzeyde artış olduğu, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=1.000, p=1.000, p=0.427). 7, 21 ve 42. gün SAS değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün değerleriyle 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=1.000 ve p=0.379). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki değişimin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=1.000).

Risperidon grubunda 7, 21 ve 42. gün SAS değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında artış olduğu, başlangıç ile 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p=0.069), başlangıç ile 21. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (p=0.045) belirlendi. Başlangıç ile 42.gün SAS değerleri karşılaştırıldığında, değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.099). 7, 21 ve 42. gün SAS değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün ile 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=1.000). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki değişimin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=1.000). Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki SAS değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 7. Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün Simpson-Angus nöroleptiklere bağlı hareket bozukluklarını değerlendirme ölçeği değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

	Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme
Başlangıç	0.40±0.70	0.10±0.32	p=0.255
7. gün	0.60±0.70	5.40±5.30	p=0.003*
21. gün	1.80±3.62	4.70±4.11	p=0.018*
42. gün	2.90±3.67	6.00±6.24	p=0.283

* "Mann-Whitney-U" testi; p<0.05, ilaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 5. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki Simpson-Angus nöroleptiklere bağlı hareket bozukluklarını değerlendirme ölçeği değerlerinin günlere göre değişimi

* "General Linear Model" tekrarlı ölçümler testi; $p<0.05$, başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Başlangıç BARS değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.658). 7, 21 ve 42. gün BARS değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.355, p=0.285 ve p=0.724) (Tablo 8).

Ziprasidon grubunda 7, 21 ve 42. gün BARS değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerinin ortalamasında artış olduğu, 42. gün değerlerinin ortalamasında ise 7 ve 21. güne göre azalma olduğu, ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.268, p=0.070 ve p=1.000). 7, 21 ve 42. gün BARS değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün değerleriyle 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=1.000). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki değişimin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=1.000).

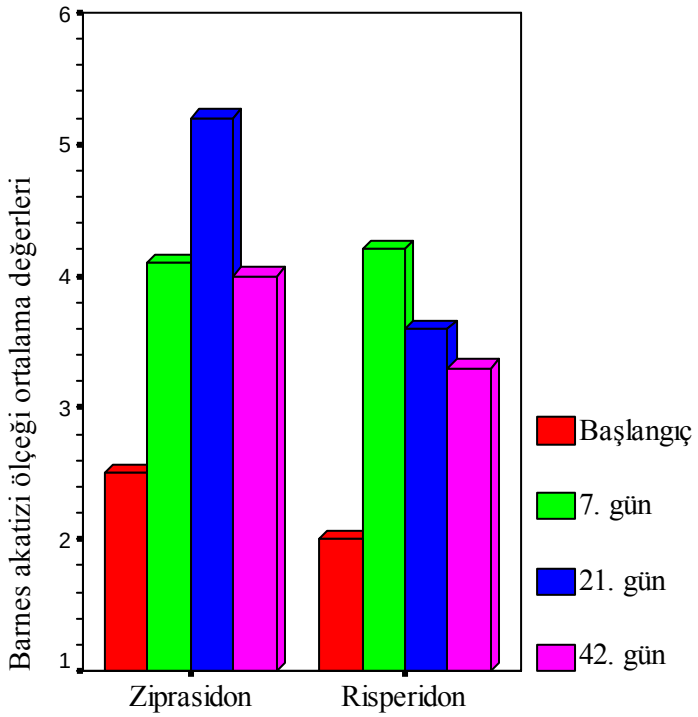
Risperidon grubunda 7, 21 ve 42. gün BARS değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, 7. gün değerlerinin ortalamasında artış olduğu, 21 ve 42. gün

değerlerinin ortalamalarında ise azalma olduğu, ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.086, p=0.572 ve p=1.000). 7, 21 ve 42. gün BARS değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün değerleriyle 21 ve 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=1.000). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki değişimin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=1.000). Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki BARS değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün Barnes akatizi ölçeği değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

	Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme*
Başlangıç	2.50±1.84	2.00±0.94	p=0.658
7. gün	4.10±2.69	4.20±2.15	p=0.355
21. gün	5.20±2.86	3.60±2.41	p=0.285
42. gün	4.00±3.06	3.30±2.45	p=0.724

* "Mann-Whitney-U" testi.



Şekil 6. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki Barnes akatizi ölçeği değerlerinin günlere göre değişimi

Metabolik Yan Etkilerin Değerlendirilmesinden Elde Edilen Bulgular

Glukoz, insülin, üre, kreatin, ALT, AST, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve prolaktin başlangıç değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında prolaktin dışındaki diğer değişkenler için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 42. gün prolaktin değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve risperidon grubundaki değerler istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksekti (p=0.028). Başlangıç ve 42. gün laboratuvar değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Ziprasidon grubunda başlangıç ile 42. gün glukoz değerleri karşılaştırıldığında, değerlerin ortalamasında azalma olduğu ve değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.039). Risperidon grubunda başlangıç ile 42. gün glukoz değerlerinin karşılaştırılmasında, değerlerin ortalamasında azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.548).

Ziprasidon grubunda başlangıç ile 42. gün insülin değerleri karşılaştırıldığında, değerlerin ortalamasında azalma olduğu ancak değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.270). Risperidon grubunda başlangıç ile 42. gün insülin değerlerinin karşılaştırılmasında, değerlerin ortalamasında artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.300).

Ziprasidon grubunda başlangıç ile 42. gün üre değerleri karşılaştırıldığında, değerlerin ortalamasında hafif düzeyde azalma olduğu ancak değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.676). Risperidon grubunda başlangıç ile 42. gün üre değerlerinin karşılaştırılmasında, değerlerin ortalamasında azalma olduğu ve değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0.025). Ancak bu değişimin klinik olarak ne anlama geldiği belirsizdi. Ziprasidon grubunda başlangıç ile 42. gün kreatin değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.199). Risperidon grubunda başlangıç ile 42. gün kreatin değerlerinin karşılaştırılmasında, değerlerin ortalamasında azalma olduğu ancak değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.096).

Ziprasidon grubunda başlangıç ile 42. gün karaciğer enzim düzeyleri karşılaştırıldığında; ALT ve AST değerlerinin ortalamalarında azalma olduğu, ancak değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.062 ve p=0.089). Risperidon grubunda başlangıç ile 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında, ALT ve AST değerlerinin

ortalamalarında hafif düzeyde artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.745 ve p=0.733).

Tablo 9. Başlangıç ve 42. gün laboratuvar değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

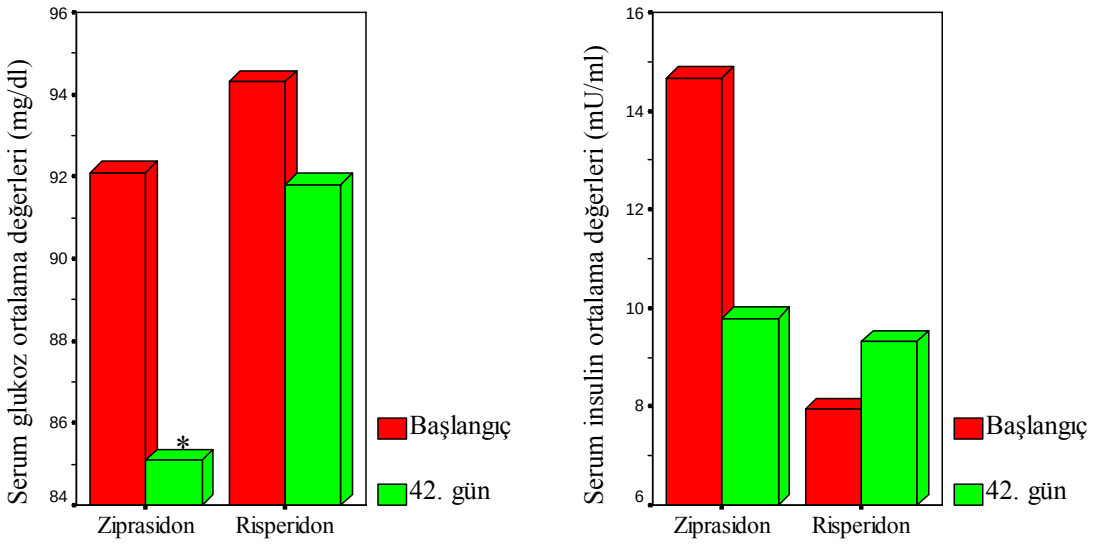
		Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme
Glukoz (mg/dl)	Başlangıç	92.10±14.01	94.30±13.72	p=0.727
	42. gün	85.10±16.37	91.80±13.42	p=0.330
İnsülin (mU/ml)	Başlangıç	14.67±13.13	7.95±4.21	p=0.212
	42. gün	9.79±6.43	9.32±4.67	p=0.880
Üre (mg/dl)	Başlangıç	28.90±8.16	25.80±8.00	p=0.402
	42. gün	27.60±10.07	21.30±7.89	p=0.137
Kreatin (mg/dl)	Başlangıç	0.82±0.09	0.87±0.17	p=0.402
	42. gün	0.86±0.13	0.81±0.14	p=0.414
ALT (U/L)	Başlangıç	30.10±24.46	19.30±6.43	p=0.449
	42. gün	18.20±10.19	20.90±10.75	p=0.405
AST (U/L)	Başlangıç	33.50±25.41	22.00±6.80	p=0.849
	42. gün	20.80±8.50	23.70±15.17	p=0.970
Total kolestrerol (mg/dl)	Başlangıç	189.70±40.41	159.84±26.31	p=0.066
	42. gün	176.00±32.20	168.00±27.03	p=0.555
LDL (mg/dl)	Başlangıç	123.66±36.45	98.46±18.70	p=0.151
	42. gün	111.46±29.60	103.64±18.53	p=0.677
HDL (mg/dl)	Başlangıç	45.00±9.68	43.70±12.73	p=0.800
	42. gün	41.70±13.12	45.90±12.24	p=0.469
Trigliserid (mg/dl)	Başlangıç	107.20±42.64	90.40±45.89	p=0.290
	42. gün	114.20±53.26	92.20±60.06	p=0.257
Prolaktin (ng/ml)	Başlangıç	25.37±18.32	28.91±12.25	p=0.406
	42. gün	23.21±15.47	76.66±58.00	p=0.028*

* "Mann-Whitney-U" testi; p<0.05, ilaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ziprasidon grubunda başlangıç ile 42. gün lipid düzeyleri karşılaştırıldığında; total kolesterol, LDL ve HDL değerlerinin ortalamasında azalma olduğu, trigliserid değerlerinin

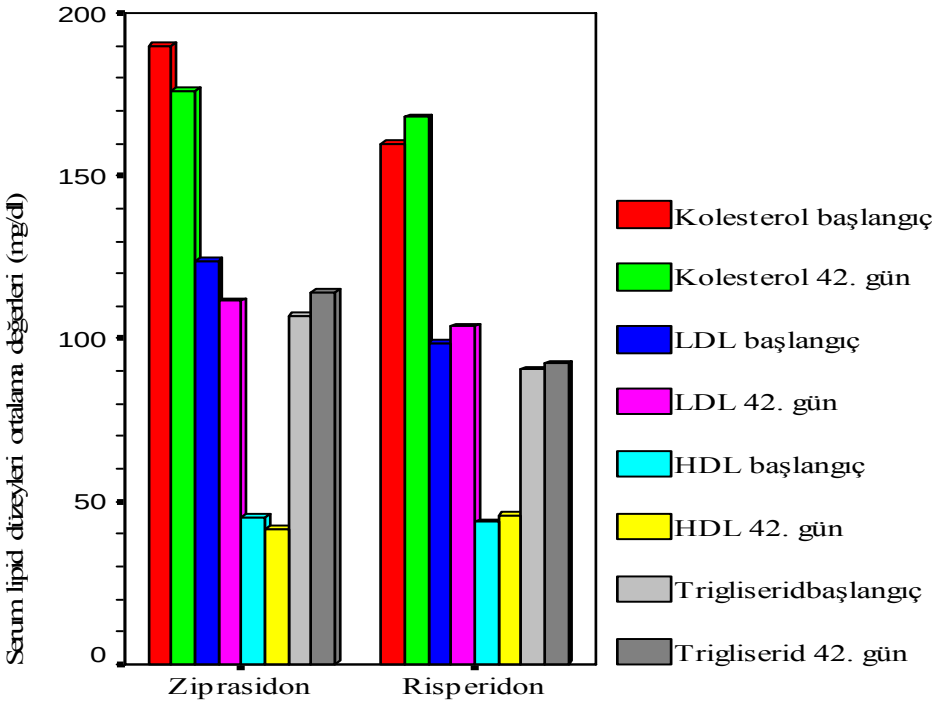
ortalamasında artış olduğu, ancak değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.127, p=0.096, p=0.399 ve p=0.675). Risperidon grubunda başlangıç ile 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında; total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid değerlerinin ortalamalarında artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.182, p=0.341, p=0.405 ve p=0.848).

Ziprasidon grubunda başlangıç ile 42. gün prolaktin değerleri karşılaştırıldığında, değerlerin ortalamasında hafif düzeyde azalma olduğu ve değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.734). Risperidon grubunda başlangıç ile 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında, değerlerin ortalamasında artış vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.033). Ziprasidon grubundaki 10 hastanın 1'inde, Risperidon grubundaki 10 hastanın 7'isinde serum prolaktin düzeyindeki artış klinik olarak anlamlıydı (Erkekler için >35 ng/ml, kadınlar için >50 ng/ml). Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki serum glukoz, insülin, lipid profili ve prolaktin değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 7,8 ve 9'da gösterilmiştir.

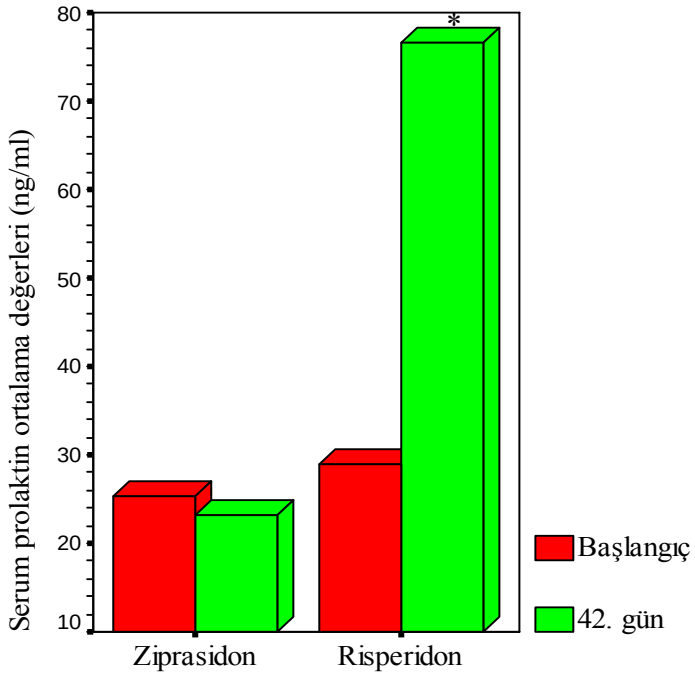


Şekil 7. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki serum glukoz ve insülin düzeylerinin günlere göre değişimi

* "Paired Samples Student-t" testi; p<0.05, başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 8. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki serum lipid düzeylerinin günlere göre değişimi



Şekil 9. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki serum prolaktin düzeylerinin günlere göre değişimi

* "Paired Samples Student-t" testi; $p<0.05$, başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün beden ağırlığı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.714, p=0.623, p=0.406 ve p=0.238). Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün BKİ değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.220, p=0.276, p=0.419 ve p=0.687) (Tablo 10).

Tablo 10. Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün beden ağırlığı (kg) ve beden kitle indeksi (kg/m^2) değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

		Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme*
Başlangıç	Beden ağırlığı	68.05±13.61	70.10±10.84	p=0.714
	Beden kitle indeksi	26.86±6.48	23.89±3.52	p=0.220
7. gün	Beden ağırlığı	67.40±13.48	70.10±10.47	p=0.623
	Beden kitle indeksi	26.62±6.51	24.00±3.48	p=0.276
21. gün	Beden ağırlığı	66.60±13.53	71.10±9.83	p=0.406
	Beden kitle indeksi	26.25±6.22	24.38±3.52	p=0.419
42. gün	Beden ağırlığı	66.15±13.41	72.72±10.52	p=0.238
	Beden kitle indeksi	25.90±6.42	24.94±3.78	p=0.687

* "Independent Samples Student-t" testi.

Ziprasidon grubunda 7, 21 ve 42. gün beden ağırlığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında azalma olduğu, başlangıç ile 7 ve 21. gün değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, başlangıç ile 42. gün değerleri arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0.947, p=0.223 ve p=0.038). 7, 21 ve 42. gün beden ağırlığı değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7. gün ile 21 ve 42. gün değerleri arasında ve 21 ile 42. gün değerleri arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=1.000, p=0.097 ve p=1.000).

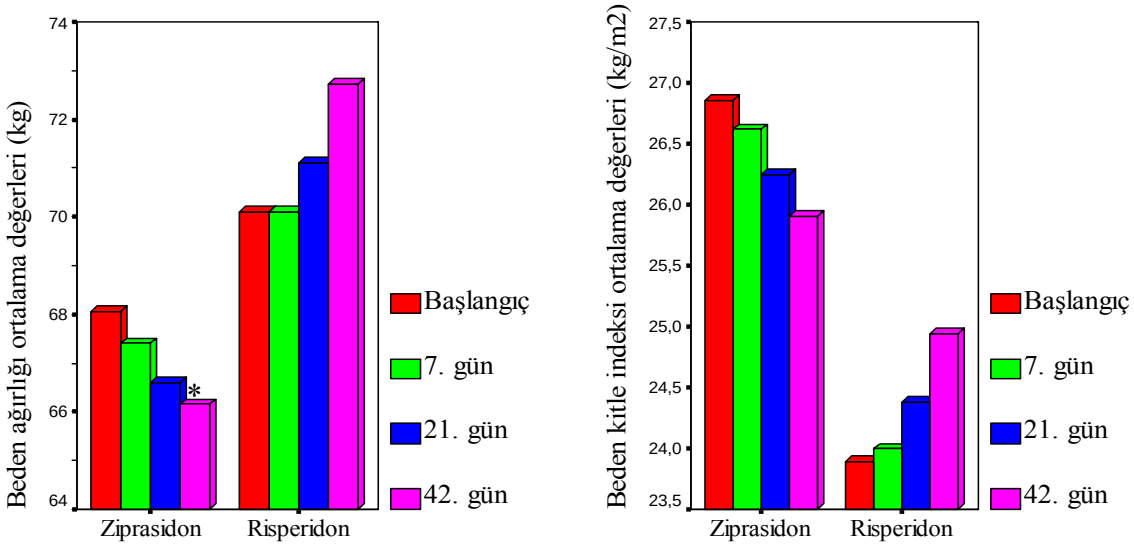
Ziprasidon grubunda 7, 21 ve 42. gün BKİ değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında azalma olduğu ancak değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=1.000, p=0.215 ve p=0.132). 7, 21 ve 42. gün BKİ değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7 ile 21 ve 42. gün değerleri

arasında ve 21 ile 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.754, p=0.180 ve p=1.000).

Risperidon grubunda 7, 21 ve 42. gün beden ağırlığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıç ve 7. gün değerlerinin ortalamaları aynıydı. 21 ve 42. gün değerlerinin ortalamalarında artış olduğu, başlangıç ile 21 ve 42. gün değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu (p=1.000 ve p=0.135). 7, 21 ve 42. gün beden ağırlığı değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7 ile 21 ve 42. gün değerleri arasında ve 21 ile 42. gün değerleri arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=1.000, p=0.099 ve p=0.136).

Risperidon grubunda 7, 21 ve 42. gün BKİ değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında artış olduğu ancak değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=1.000, p=1.000 ve p=0.134). 7, 21 ve 42. gün BKİ değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, 7 ile 21 ve 42. gün değerleri arasında ve 21 ile 42. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=1.000, p=0.130 ve p=0.132).

Tedavinin 42. gününde risperidon grubundaki 10 kişiden 3'ünde (%30) klinik olarak anlamlı beden ağırlığı artışı (>%7) oldu. Ziprasidon grubundaki hiçbir hastada klinik olarak anlamlı beden ağırlığı artışı olmadı. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki beden ağırlığı ve BKİ değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki beden ağırlığı ve beden kitle indeksi değerlerinin günlere göre değişimi

* "General Linear Model" tekrarlı ölçümler testi; p<0.05, başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Kardiyak Yan Etkilerin Değerlendirilmesinden Elde Edilen Bulgular

Başlangıç ventrikül hızı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.636). 21 ve 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.964 ve p=0.502).

Ziprasidon grubunda 21 ve 42. gün ventrikül hızı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, 21. gün değerlerinin ortalamasında azalma olduğu, 42. gün değerlerinin ortalamasında ise 21. güne göre hafif düzeyde artış olduğu, ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.314 ve p=0.457). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

Risperidon grubunda 21 ve 42. gün ventrikül hızı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında hafif düzeyde azalma olduğu, ancak değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=1.000 ve p=0.574). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

Başlangıç PR aralığı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.801). 21 ve 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.596 ve p=0.753).

Ziprasidon grubunda 21 ve 42. gün PR aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış görüldü (p=1.000). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki değişim de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

Risperidon grubunda 21 ve 42. gün PR aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=1.000). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki değişim de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

Başlangıç QRS aralığı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.149). 21 ve 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.335 ve p=1.000).

Ziprasidon grubunda 21 ve 42. gün QRS aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, değerlerin ortalamalarında hafif düzeyde artış olduğu, ancak değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=1.000 ve p=0.349). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.919).

Risperidon grubunda 21 ve 42. gün QRS aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=1.000). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

Başlangıç QT aralığı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.793). 21 ve 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.604 ve p=0.896).

Ziprasidon grubunda 21 ve 42. gün QT aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında artış olduğu, başlangıç ile 21. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (p=0.015), başlangıç ile 42. gün değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak istatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05'e yakın olduğu görüldü (p=0.054). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

Risperidon grubunda 21 ve 42. gün QT aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında artış olduğu, ancak değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.956 ve p=0.220)). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki değişim de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

Başlangıç QTc aralığı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.539). 21 ve 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.528 ve p=0.195).

Ziprasidon grubunda 21 ve 42. gün QTc aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamasında artış olduğu, başlangıç ile 21. gün değerleri ve başlangıç ile 42. gün değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.022 ve p=0.000). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

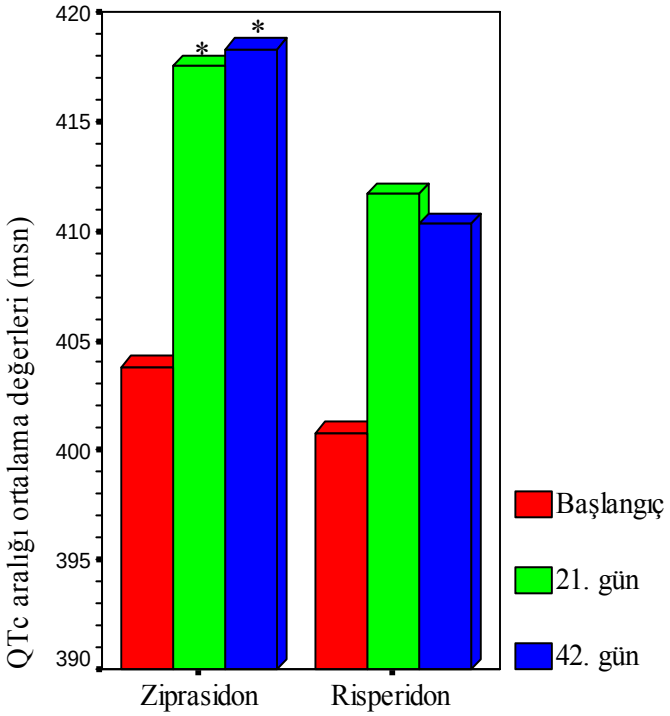
Risperidon grubunda 21 ve 42. gün QTc aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında artış olduğu, ancak değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.649 ve p=0.318). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

Hem ziprasidon hem de risperidon grubunda QTc aralığı değeri 500 msn'yi aşan hasta olmadı. Başlangıç, 21 ve 42. gün ventrikül hızı, PR, QRS, QT ve QTc aralığı değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması Tablo 11'de; ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki QTc aralığı değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Başlangıç, 21 ve 42. gün ventrikül hızı, PR, QRS, QT ve QTc aralığı değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

		Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme*
Ventrikül hızı (atım/dakika)	Başlangıç	82.00±14.00	78.60±17.40	p=0.636
	21. gün	75.30±15.47	75.00±14.17	p=0.964
	42. gün	76.10±10.28	72.50±13.07	p=0.502
PR aralığı (msn)	Başlangıç	154.00±18.01	156.80±29.46	p=0.801
	21. gün	157.20±21.59	150.60±32.04	p=0.596
	42. gün	158.20±34.62	153.40±32.61	p=0.753
QRS aralığı (msn)	Başlangıç	83.80±7.21	88.80±7.61	p=0.149
	21. gün	85.40±9.52	90.21±12.02	p=0.335
	42. gün	89.40±8.22	89.40±11.70	p=1.000
QT aralığı (msn)	Başlangıç	368.60±22.96	371.40±24.13	p=0.793
	21. gün	392.40±23.87	386.00±30.01	p=0.604
	42. gün	389.80±21.61	388.40±25.47	p=0.896
QTc aralığı (msn)	Başlangıç	403.80±10.23	400.80±11.16	p=0.539
	21. gün	417.50±11.33	411.70±26.16	p=0.528
	42. gün	418.30±11.57	410.30±14.83	p=0.195

* "Independent Samples Student-t" testi.



Şekil 11. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki QTc aralığı değerlerinin günlere göre değişimi

* "General Linear Model" tekrarlı ölçümler testi; $p<0.05$, başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

MUGA ile başlangıç sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pik boşalma hızı ve pik doluş hızı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.847$, $p=0.142$, $p=0.094$). 42. gün değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.428$, $p=0.429$, $p=0.284$) (Tablo 12).

Ziprasidon grubunda başlangıç ile 42. gün MUGA bulgularının karşılaştırılmasında; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin ortalamasında hafif düzeyde artış, pik boşalma hızı ve pik doluş hızı değerlerinin ortalamalarında azalma olduğu, değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.743$, $p=0.347$, $p=0.245$).

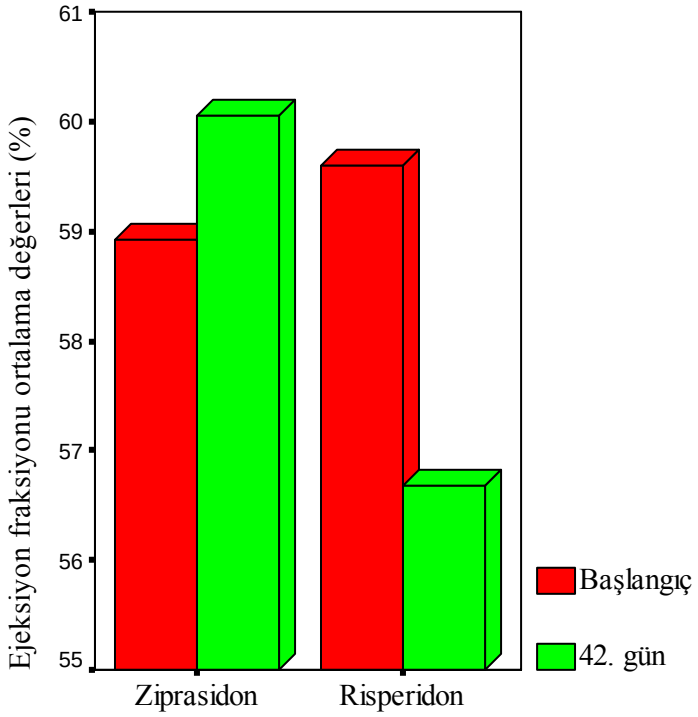
Risperidon grubunda başlangıç ile 42. gün MUGA bulgularının karşılaştırılmasında; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin ortalamasında azalma, pik boşalma hızı değerlerinin ortalamasında hafif düzeyde artış ve pik doluş hızı değerlerinin ortalamasında hafif düzeyde azalma olduğu, ancak değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pik

boşalma hızı ve pik doluş hızı değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 12 ve 13'te gösterilmiştir.

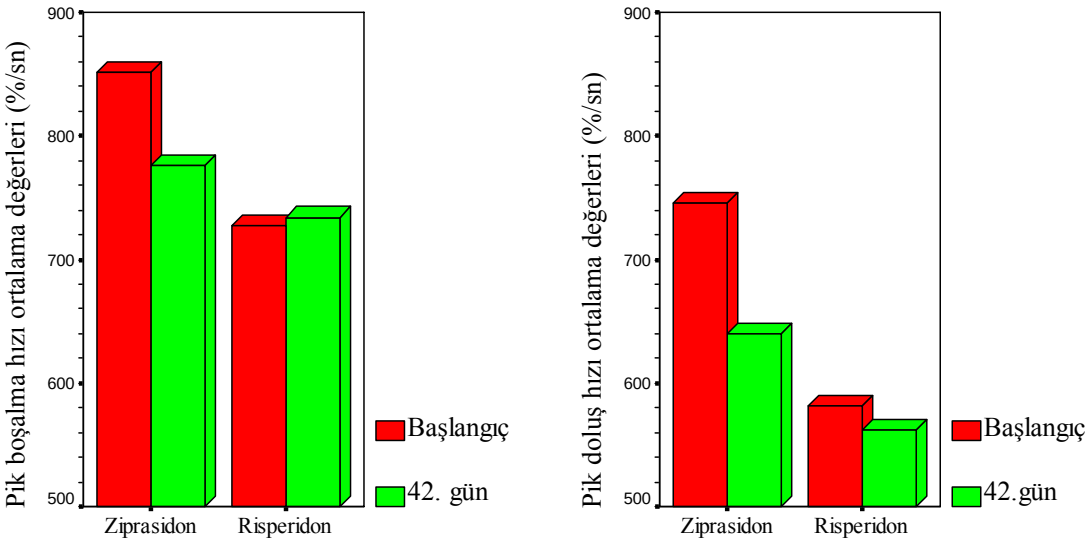
Tablo 12. Başlangıç ve 42. gün sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pik boşalma hızı ve pik doluş hızı değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

		Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme*
SVEF (%)	Başlangıç	58.92±8.11	59.60±4.68	p=0.847
	42. gün	60.06±9.27	56.67±6.59	p=0.428
PER (%/sn)	Başlangıç	851.12±220.24	727.28±60.54	p=0.142
	42. gün	775.46±102.92	733.97±85.31	p=0.429
PFR (%/sn)	Başlangıç	745.93±209.07	581.55±86.58	p=0.094
	42. gün	639.99±135.96	562.38±125.06	p=0.284

SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; **PER:** Peak Emptying Rate (Pik Boşalma Hızı); **PFR:** Peak Filling Rate (Pik Doluş Hızı).
* "Independent Samples Student-t" testi.



Şekil 12. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin günlere göre değişimi



Şekil 13. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki pik boşalma hızı ve pik doluş hızı değerlerinin günlere göre değişimi

Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki tüm hastaların protokol numarası, cinsiyet, yaş, etkinlik değerlendirme, ekstrapiramidal, metabolik ve kardiyak yan etkilerin değerlendirilmesi verileri Tablo 13-24'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Ziprasidon grubundaki hastaların isim, protokol numarası, cinsiyet ve yaş verileri

Sıra no	İsim	Protokol no	Cinsiyet	Yaş
1	MA	202079	Erkek	28
2	RS	124942	Kadın	32
3	İS	34412	Kadın	32
4	MS	222071	Erkek	27
5	AÖ	229776	Erkek	37
6	SB	214119	Erkek	32
7	EG	75526	Kadın	35
8	ZD	53349	Kadın	46
9	YA	239204	Erkek	28
10	MO	218081	Kadın	48

Tablo 14. Risperidon grubundaki hastaların isim, protokol numarası, cinsiyet ve yaş verileri

Sıra no	İsim	Protokol no	Cinsiyet	Yaş
11	FK	214632	Kadın	44
12	GS	229246	Kadın	43
13	BK	79491	Erkek	30
14	SL	83360	Kadın	21
15	ÖA	239180	Erkek	24
16	GA	245717	Kadın	21
17	TK	277042	Erkek	35
18	SS	264848	Erkek	36
19	FU	170518	Erkek	47
20	EA	60392	Erkek	47

Tablo 15. Ziprasidon grubunda etkinlik değerlendirmesinden elde edilen veriler

Sıra no	PANSS-T (0)	PANSS-T (7)	PANSS-T (21)	PANSS-T (42)	PANSS-P (0)	PANSS-P (7)	PANSS-P (21)	PANSS-P (42)	PANSS-N (0)	PANSS-N (7)	PANSS-N (21)	PANSS-N (42)
1	89	57	60	56	22	16	14	13	19	13	11	12
2	77	70	58	59	20	11	8	8	21	21	21	21
3	79	78	66	60	21	18	18	18	20	22	17	15
4	61	51	57	39	22	12	15	8	11	11	10	8
5	98	112	81	78	26	24	15	14	28	36	24	22
6	113	105	85	79	28	26	23	16	26	27	22	21
7	107	104	81	52	29	29	17	10	29	29	23	15
8	103	98	70	53	26	23	14	10	30	28	19	16
9	106	103	99	103	22	21	15	17	30	31	31	30
10	116	101	85	64	29	23	20	9	32	30	23	20

PANSS-T: The Positive and Negative Syndrome Scale Total Score (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Toplam Puanı); **PANSS-P:** The Positive and Negative Syndrome Scale Positive Symptoms Subscale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Pozitif Semptomlar Alt Ölçeği); **PANSS-N:** The Positive and Negative Syndrome Scale Negative Symptoms Subscale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Negatif Semptomlar Alt Ölçeği).

Tablo 16. Risperidon grubunda etkinlik değerlendirmesinden elde edilen veriler

Sra no	PANSS-T (0)	PANSS-T (7)	PANSS-T (21)	PANSS-T (42)	PANSS-P (0)	PANSS-P (7)	PANSS-P (21)	PANSS-P (42)	PANSS-N (0)	PANSS-N (7)	PANSS-N (21)	PANSS-N (42)
11	92	72	54	52	23	19	12	11	20	18	14	16
12	92	61	53	42	18	20	12	9	28	12	10	9
13	102	59	48	40	26	12	9	8	29	17	15	12
14	101	89	71	99	26	21	15	19	24	22	18	28
15	110	90	64	53	29	17	9	8	30	29	22	17
16	107	92	71	52	27	23	17	10	29	27	18	14
17	109	104	106	104	30	28	29	26	28	27	27	31
18	124	112	104	73	34	27	22	13	31	31	31	23
19	85	69	53	42	31	24	15	11	14	12	10	9
20	109	94	71	63	30	23	14	11	27	26	21	19

PANSS-T: The Positive and Negative Syndrome Scale Total Score (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Toplam Puanı); **PANSS-P:** The Positive and Negative Syndrome Scale Positive Symptoms Subscale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Pozitif Semptomlar Alt Ölçeği); **PANSS-N:** The Positive and Negative Syndrome Scale Negative Symptoms Subscale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Negatif Semptomlar Alt Ölçeği).

Tablo 17. Ziprasidon grubunda ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilme verileri

Sıra no	AİMS (0)	AİMS (7)	AİMS (21)	AİMS (42)	SAS (0)	SAS (7)	SAS (21)	SAS (42)	BARS (0)	BARS (7)	BARS (21)	BARS (42)
1	0	4	0	0	0	1	0	1	0	2	2	4
2	0	0	0	0	0	1	1	1	2	3	9	2
3	0	0	0	0	2	0	1	0	3	3	2	1
4	0	0	0	0	1	1	1	1	3	2	3	1
5	0	12	7	0	1	1	1	6	7	10	9	7
6	0	0	0	0	0	0	0	2	2	6	2	7
7	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	8	2
8	0	0	0	0	0	0	1	0	3	3	5	2
9	0	0	0	7	0	2	1	9	1	7	6	10
10	1	1	1	1	0	0	12	9	2	2	6	4

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale (Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği); **SAS:** Simpson-Angus Scale (Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği); **BARS:** Barnes Akathisia Rating Scale (Barnes Akatizi Ölçeği).

Tablo 18. Risperidon grubunda ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilme verileri

Sıra no	AİMS (0)	AİMS (7)	AİMS (21)	AİMS (42)	SAS (0)	SAS (7)	SAS (21)	SAS (42)	BARS (0)	BARS (7)	BARS (21)	BARS (42)
11	1	4	1	1	0	3	5	1	0	3	3	2
12	0	0	0	0	1	6	0	0	2	8	4	2
13	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	1
14	0	0	0	0	0	2	6	20	1	4	7	9
15	0	0	0	0	0	18	7	12	2	6	2	3
16	0	0	0	0	0	5	7	6	2	4	6	4
17	0	0	0	0	0	1	2	8	3	4	4	6
18	0	0	0	0	0	3	14	5	3	4	6	2
19	0	8	0	0	0	10	3	6	2	6	4	2
20	1	1	1	1	0	6	1	2	3	3	0	2

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale (Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği); **SAS:** Simpson-Angus Scale (Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği); **BARS:** Barnes Akathisia Rating Scale (Barnes Akatizi Ölçeği).

Tablo 19. Ziprasidon grubunda metabolik yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	Glukoz (0) (mg/dl)	Glukoz (42) (mg/dl)	Üre (0) (mg/dl)	Üre (42) (mg/dl)	Kreatin (0) (mg/dl)	Kreatin (42) (mg/dl)	ALT (0) (U/L)	ALT (42) (U/L)	AST (0) (U/L)	AST (42) (U/L)
1	80.00	86.00	19.00	26.00	0.90	0.90	41.00	34.00	30.00	25.00
2	91.00	74.00	44.00	28.00	0.80	0.90	23.00	19.00	19.00	22.00
3	72.00	56.00	20.00	8.00	0.70	0.80	12.00	9.00	17.00	17.00
4	86.00	82.00	34.00	42.00	0.90	1.00	91.00	31.00	89.00	28.00
5	100.00	78.00	27.00	40.00	0.80	0.90	14.00	10.00	18.00	12.00
6	80.00	74.00	21.00	17.00	0.80	0.70	31.00	13.00	60.00	20.00
7	122.00	114.00	32.00	24.00	0.80	0.70	43.00	31.00	53.00	40.00
8	94.00	94.00	26.00	32.00	0.80	0.80	8.00	6.00	12.00	16.00
9	97.00	90.00	28.00	27.00	1.00	1.10	22.00	15.00	19.00	13.00
10	99.00	103.00	38.00	32.00	0.71	0.77	16.00	14.00	18.00	15.00

ALT: Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz.

Tablo 20. Risperidon grubunda metabolik yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	Glukoz (0) (mg/dl)	Glukoz (42) (mg/dl)	Üre (0) (mg/dl)	Üre (42) (mg/dl)	Kreatin (0) (mg/dl)	Kreatin (42) (mg/dl)	ALT (0) (U/L)	ALT (42) (U/L)	AST (0) (U/L)	AST (42) (U/L)
11	101.00	106.00	35.00	20.00	0.80	0.80	29.00	18.00	22.00	18.00
12	93.00	100.00	10.00	9.00	0.80	0.80	17.00	16.00	19.00	21.00
13	67.00	85.00	23.00	19.00	1.20	0.90	16.00	20.00	22.00	17.00
14	93.00	74.00	18.00	16.00	0.80	0.70	27.00	12.00	33.00	14.00
15	112.00	114.00	26.00	26.00	0.80	0.70	19.00	27.00	33.00	52.00
16	74.00	76.00	20.00	12.00	0.60	0.50	11.00	49.00	16.00	52.00
17	101.00	93.00	33.00	36.00	0.90	0.85	11.00	17.00	12.00	13.00
18	100.00	93.00	32.00	23.00	0.90	0.87	15.00	19.00	20.00	15.00
19	99.00	99.00	32.00	25.00	0.85	0.99	23.00	12.00	25.00	21.00
20	103.00	78.00	29.00	27.00	1.07	0.95	25.00	19.00	18.00	14.00

ALT: Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz.

Tablo 19 (Devam). Ziprasidon grubunda metabolik yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	Kolesterol (0) (mg/dl)	Kolesterol(42) (mg/dl)	LDL (0) (mg/dl)	LDL (42) (mg/dl)	HDL (0) (mg/dl)	HDL (42) (mg/dl)	Trigliserid (0) (mg/dl)	Trigliserid (42) (mg/dl)	Prolaktin (0) (n g/ml)	Prolaktin (42) (n g/ml)
1	157.00	155.00	82.40	105.00	49.00	40.00	128.00	50.00	7.22	12.10
2	239.00	193.00	179.00	130.00	41.00	30.00	95.00	165.00	51.70	39.00
3	191.00	143.00	126.20	91.20	48.00	27.00	84.00	124.00	48.20	35.70
4	200.00	231.00	153.40	160.20	38.00	60.00	43.00	54.00	12.30	4.59
5	150.00	154.00	81.60	71.20	43.00	40.00	127.00	214.00	3.63	19.20
6	139.00	141.00	98.00	88.00	27.00	33.00	70.00	100.00	41.00	19.20
7	177.00	162.00	110.00	92.00	50.00	40.00	174.00	151.00	41.50	7.53
8	231.00	201.00	135.00	120.00	65.00	69.00	84.00	60.00	10.20	8.70
9	254.00	218.00	176.00	156.00	44.00	36.00	172.00	130.00	16.00	42.20
10	159.00	162.00	95.00	101.00	45.00	42.00	95.00	94.00	21.90	43.90

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein); **HDL:** High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein).

Tablo 20 (Devam). Risperidon grubunda metabolik yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	Kolesterol (0) (mg/dl)	Kolesterol(42) (mg/dl)	LDL (0) (mg/dl)	LDL (42) (mg/dl)	HDL (0) (mg/dl)	HDL (42) (mg/dl)	Trigliserid (0) (mg/dl)	Trigliserid (42) (mg/dl)	Prolaktin (0) (n g/ml)	Prolaktin (42) (n g/ml)
11	206.00	195.00	119.80	128.80	67.00	50.00	96.00	81.00	49.90	150.00
12	148.00	163.00	85.60	99.00	47.00	51.00	77.00	65.00	47.00	27.00
13	164.00	156.00	106.40	95.00	36.00	42.00	108.00	95.00	17.30	150.00
14	125.00	166.00	70.00	101.80	44.00	56.00	55.00	41.00	20.20	118.00
15	143.00	167.00	76.00	100.40	55.00	62.00	60.00	23.00	40.00	14.20
16	164.00	178.00	102.80	96.00	50.00	58.00	56.00	120.00	25.00	150.00
17	136.00	121.00	100.00	80.00	26.00	30.00	50.00	55.00	28.90	57.00
18	155.00	159.00	89.00	92.00	50.00	50.00	80.00	85.00	22.70	26.40
19	155.00	152.00	105.00	100.00	30.00	28.00	120.00	119.00	18.90	38.50
20	202.40	223.00	130.00	143.40	32.00	32.00	202.00	238.00	19.20	35.50

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein); **HDL:** High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein).

Tablo 19 (Devam). Ziprasidon grubunda metabolik yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	İnsulin (0) (mU/ml)	İnsulin (42) (mU/ml)	BA (0) (kg)	BA (7) (kg)	BA (21) (kg)	BA (42) (kg)	BKİ (0) (kg/m^2)	BKİ (7) (kg/m^2)	BKİ (21) (kg/m^2)	BKİ (42) (kg/m^2)
1	23.40	12.30	70.00	69.00	70.00	68.00	22.86	22.53	22.86	22.20
2	13.80	15.10	72.00	74.00	72.50	72.50	29.97	30.80	30.18	30.18
3	12.60	6.71	70.00	68.00	67.50	66.00	26.35	25.59	25.40	22.84
4	9.93	5.25	75.00	73.00	72.00	71.50	25.95	25.26	24.91	24.74
5	46.60	7.07	70.00	71.00	71.00	70.00	27.34	27.73	27.73	27.34
6	9.30	9.50	69.00	67.00	70.00	69.00	23.87	23.18	24.22	23.87
7	19.80	24.70	96.00	95.00	92.00	92.50	42.67	42.22	40.89	41.11
8	2.00	5.00	46.00	46.00	44.00	45.00	19.65	19.65	18.80	19.22
9	6.85	9.90	51.50	51.00	49.00	48.00	20.89	20.69	19.88	19.47
10	2.40	2.39	61.00	60.00	58.00	59.00	29.01	28.54	27.59	28.06

BA: Beden Ağırlığı; **BKİ:** Beden Kitle İndeksi.

Tablo 20 (Devam). Risperidon grubunda metabolik yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	İnsulin (0) (mU/ml)	İnsulin (42) (mU/ml)	BA (0) (kg)	BA (7) (kg)	BA (21) (kg)	BA (42) (kg)	BKİ (0) (kg/m^2)	BKİ (7) (kg/m^2)	BKİ (21) (kg/m^2)	BKİ (42) (kg/m^2)
11	8.77	17.30	71.00	67.00	73.00	75.00	26.73	26.17	28.51	29.30
12	15.50	10.80	79.00	79.00	77.00	78.00	29.73	29.73	28.98	29.36
13	5.85	6.10	71.00	70.00	68.00	70.00	21.91	21.61	20.99	21.61
14	2.00	4.00	50.00	53.00	56.00	55.00	18.15	19.23	20.32	19.96
15	11.70	11.40	60.00	59.00	60.00	61.00	20.76	20.41	20.76	21.11
16	10.50	11.10	61.00	62.00	63.00	67.00	25.39	25.81	26.22	27.89
17	3.68	2.63	66.00	67.00	68.00	67.20	20.83	21.15	21.46	21.21
18	10.80	11.00	80.00	77.00	77.00	82.00	23.12	22.26	22.26	23.70
19	6.16	13.70	84.00	84.00	84.00	85.00	26.51	26.51	26.51	26.83
20	4.53	5.14	79.00	83.00	85.00	87.00	25.80	27.10	27.76	28.41

BA: Beden Ağırlığı; **BKİ:** Beden Kitle İndeksi.

Tablo 21. Ziprasidon grubunda elektrokardiyografi ile kardiyak yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	VH (0) (atım/dk)	VH (21) (atım/dk)	VH (42) (atım/dk)	PR (0) (msn)	PR (21) (msn)	PR (42) (msn)	QRS (0) (msn)	QRS (21) (msn)	QRS (42) (msn)	QT (0) (msn)	QT (21) (msn)	QT (42) (msn)	QTc (0) (msn)	QTc (21) (msn)	QTc (42) (msn)
1	52	55	71	128	130	122	96	100	98	412	410	386	391	399	408
2	90	82	72	160	150	160	76	78	74	368	388	400	416	426	424
3	88	85	79	162	184	154	86	92	92	352	390	388	398	433	422
4	76	64	58	136	152	228	88	92	88	368	400	424	399	409	421
5	98	95	87	184	182	190	82	86	86	354	360	380	410	413	425
6	84	102	73	166	180	166	82	70	86	360	354	378	401	412	404
7	85	72	93	172	176	178	90	90	86	366	386	362	408	410	413
8	93	68	79	150	148	120	70	72	100	360	398	400	411	415	433
9	89	72	83	134	128	120	84	84	100	340	400	360	387	424	400
10	65	58	66	148	142	144	84	90	84	406	438	420	417	434	433

VH: Ventrikül Hızı.

Tablo 22. Risperidon grubunda elektrokardiyografi ile kardiyak yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	VH (0) (atım/dk)	VH (21) (atım/dk)	VH (42) (atım/dk)	PR (0) (msn)	PR (21) (msn)	PR (42) (msn)	QRS (0) (msn)	QRS (21) (msn)	QRS (42) (msn)	QT (0) (msn)	QT (21) (msn)	QT (42) (msn)	QTc (0) (msn)	QTc (21) (msn)	QTc (42) (msn)
11	84	89	102	190	186	202	90	86	84	380	360	334	421	407	393
12	64	67	67	202	184	186	78	66	70	390	382	398	399	398	414
13	66	61	58	198	112	132	92	92	84	370	362	398	383	366	394
14	98	55	74	120	122	114	84	86	86	350	426	386	406	416	413
15	59	101	60	128	154	132	90	84	90	396	356	422	395	414	422
16	111	89	85	146	142	140	78	82	80	326	360	378	391	406	420
17	75	73	72	144	150	202	100	100	108	372	380	380	401	406	404
18	91	76	72	140	118	128	88	106	88	346	442	368	395	472	393
19	78	67	73	142	132	134	88	104	106	382	408	414	415	423	439
20	60	72	62	158	206	164	100	96	98	402	384	406	402	409	411

VH: Ventrikül Hızı.

Tablo 23. Ziprasidon grubunda radyonüklid ventrikülografi ile kardiyak yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	SVEF (0) (%)	SVEF (42) (%)	PER (0) (%/sn)	PER (42) (%/sn)	PFR (0) (%/sn)	PFR (42) (%/sn)
1	66.3	59.2	626.1	721.4	530.8	597.9
2	45.2	65.0	930.1	886.5	849.3	780.5
3	58.3	73.0	657.0	834.2	576.8	752.2
4	61.1	60.9	583.8	684.6	429.4	586.2
5	61.1	49.2	1234.2	907.1	949.1	790.3
6	56.4	54.6	992.2	668.5	810.0	393.4
7	-	47.3	-	538.7	-	631.2
8	73.6	74.2	758.2	862.6	705.9	748.3
9	52.4	48.8	1064.2	629.4	1086.6	528.3
10	55.9	55.6	814.3	784.8	775.5	582.8

SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; **PER:** Peak Emptying Rate (Pik Boşalma Hızı); **PFR:** Peak Filling Rate (Pik Doluş Hızı).

Tablo 24. Risperidon grubunda radyonüklid ventrikülografi ile kardiyak yan etkilerin değerlendirilmesinden elde edilen veriler

Sıra no	SVEF (0) (%)	SVEF (42) (%)	PER (0) (%/sn)	PER (42) (%/sn)	PFR (0) (%/sn)	PFR (42) (%/sn)
11	63.9	55.8	741.6	822.5	680.7	812.6
12	54.2	52.4	708.7	582.6	633.0	505.1
13	66.9	68.7	-	-	-	-
14	-	65.3	-	633.5	-	554.0
15	58.5	-	783.8	-	433.1	-
16	-	41.8	-	829.8	-	731.8
17	54.4	53.6	639.5	712.6	638.1	467.1
18	59.5	56.8	799.2	731.3	551.4	535.6
19	60.4	61.0	688.9	750.9	441.9	526.2
20	57.9	48.4	785.8	803.9	544.2	527.7

SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; **PER:** Peak Emptying Rate (Pik Boşalma Hızı); **PFR:** Peak Filling Rate (Pik Doluş Hızı).

TARTIŞMA

6 haftalık süreçte şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda risperidon ve ziprasidon tedavilerinin etkinliğinin, ekstrapiramidal, metabolik ve kardiyak yan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda, her iki antipsikotik ilaç da klinik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağladı. İstatistiksel olarak anlamlı düzelme risperidonla daha erken başladı. Başlangıç ve sonlanım klinik değerlendirmelerinde her iki ilaç benzer etkinlik gösterdi. Ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesinde, risperidonun daha fazla parkinsonizm bulgularına yol açtığı ve risperidonla ilk 3 haftada parkinsonizm bulgularında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü. Ziprasidon beden ağırlığı, serum glukoz ve lipid düzeyleri üzerine daha olumlu etkiler gösterdi. Risperidon, prolaktin düzeylerinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı yükselmeye yol açtı. Ziprasidon risperidona göre EKG ölçümlerinde daha fazla QTc uzamasına sebep oldu, ziprasidonla ilk 3 haftada istatistiksel olarak anlamlı QTc uzaması gelişti. MUGA ile başlangıç ve sonlanım sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ölçümlerinde, her iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda hem ziprasidon hem de risperidon tedavisiyle, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastaların pozitif ve negatif semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı klinik düzelme sağlandı. Başlangıç ve sonlanım klinik değerlendirmelerinde her iki ilaç benzer etkinlik gösterdi.

Çalışmamızdaki bulgularla uyumlu olarak literatürde yer alan karşılaştırma çalışmaları ve metaanalizlerde, ziprasidon ve risperidonun psikozun pozitif ve negatif semptomlarını iyileştirmede plaseboya göre etkin oldukları ve diğer antipsikotiklerle kıyaslandıklarında denk

antipsikotik etkinlik gösterdikleri belirtilmektedir. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda ziprasidon ile yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, plaseboya kıyasla pozitif ve negatif semptomlarda artmış etkinlik, haloperidole kıyasla pozitif semptomlarda denk etkinlik, negatif semptomlarda artmış etkinlik; olanzapin, amisülprid ve risperidona kıyasla pozitif ve negatif semptomlarda denk etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (21,24,25,31,32,40).

Yine şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda risperidon ile yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, plaseboya kıyasla pozitif ve negatif semptomlarda artmış etkinlik, haloperidole kıyasla pozitif semptomlarda denk etkinlik, negatif semptomlarda artmış etkinlik; olanzapin, amisülprid, ketiyapin ve ziprasidona kıyasla pozitif ve negatif semptomlarda denk etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (7,10,20-23).

Addington ve ark. (7) tarafından 296 hastayla yapılan, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda 8 hafta süreyle ziprasidon ile risperidon tedavilerinin etkinlik ve tolerabilitesinin kıyaslandığı çift kör randomize karşılaştırma çalışmasında, iki grup arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir.

Dirençli şizofreni olgularında klozapinin diğer antipsikotiklere göre daha üstün etki göstermesi dışında, atipik antipsikotikler içinde daha etkin olduğu kanıtlanmış bir ilaç bulunmamaktadır (4,10,20,103,104).

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı klinik düzelme risperidonla daha erken başladı. Bu bulgu literatürdeki bilgilerle uyumlu gözükmese de, bu güne kadar yapılan en büyük örneklemli (n=1493) çift kör karşılaştırma çalışması olan ve ilaç endüstrisi desteğinden bağımsız yapılan Tedavi Etkinliğine İlişkin Klinik Antipsikotik Çalışmaları (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, CATIE) araştırmasında; olanzapin, perfenazin, ketiyapin, risperidon ve ziprasidon etkinlik, yan etkiler ve bunlara bağlı tedaviyi bırakma oranları açısından karşılaştırılmış ve benzer bir durum olanzapinle görülmüştür (9). Bu çalışmada iyileşme en fazla olanzapin grubunda olmuş, ancak bu avantajı zamanla azalmıştır. Bu çalışmada ziprasidon ile risperidonun etkinlikleri kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak CATIE çalışmasının yöntemi, kullanılan antipsikotik dozlarının birbirlerine denk olmadığı yönünde eleştirilmiş ve olanzapinle etkinlikte ortaya çıkan bu avantajın, olanzapinin diğer antipsikotiklere oranla daha yüksek dozlarda kullanılmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda uygulanan ilaç dozları literatürde önerilen doz aralıklarındaydı ve sonlanım değerlendirmelerinde ortalama ziprasidon dozu 152±16.87 mg/gün, ortalama

risperidon dozu 5.6±1.58 mg/gün'dü. Şizofreninin akut tedavisinde, düşük doz ziprasidon tedavisinin yüksek dozlardaki kadar etkin olmadığı belirtilmektedir. 120-160 mg/gün dozlarının 40-80 mg/gün dozlarına göre daha etkin olduğunu bildiren çalışmalar vardır (21,26,27,35). Şizofreni hastalarında 320 mg/gün ziprasidon ile 160 mg/gün ziprasidon tedavilerinin kıyaslandığı 8 hafta süreli bir çalışmada, 160 mg/gün ziprasidon tedavisiyle yeterli yanıt alınamadığı bildirilmişse de, günümüzde ziprasidon için önerilen doz aralığı 80-160 mg/gün'dür (21,24,25). Risperidon ile yapılan çeşitli klinik çalışmalarda ise 3-6 mg/gün dozlarının 3mg/gün'ün altı ve 6 mg/gün'ün üstündeki dozlara kıyasla hem daha etkin olduğu hem de daha iyi tolere edildiği belirtilmektedir (20).

Ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesinde, risperidonun daha fazla parkinsonizm bulgularına yol açtığı ve risperidonla ilk 3 haftada parkinsonizm bulgularında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı anormal istemsiz hareket ve akatizi gelişmedi.

Risperidonun ziprasidona kıyasla daha fazla ekstrapiramidal yan etki oluşturması, literatür tarafından da desteklenen bir bulgudur. Ziprasidon ile doza bağlı ekstrapiramidal semptomlar görülebilmektedir (4,11,25,74). Plaseboyla yapılan karşılaştırma çalışmalarında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilse de literatürde ziprasidon kullanımına bağlı gelişen hareket bozukluklarını bildiren olgu sunumları vardır (21,24-27). Ziprasidonla görülen ekstrapiramidal semptomların klozapin ve ketiyapinden daha fazla, olanzapine denk ve risperidondan daha az olduğu bildirilmektedir (4,11,66,74,76). Atipik antipsikotikler içinde risperidon ekstrapiramidal yan etkilerle en çok ilişkilendirilen ilaçtır (66,74). Ancak risperidonun neden olduğu hareket bozuklukları doza bağlı olarak gelişmektedir (66,76). 6 mg/gün'ün altındaki dozlarda ekstrapiramidal yan etki riski daha düşükken, 8 mg/gün ve üzerindeki dozlarda haloperidole denk ekstrapiramidal semptomlar görüldüğü bildirilmiştir (4,66). Addington ve ark. (7) şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda 8 hafta süreyle ziprasidon ile risperidon tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada, risperidon ile ekstrapiramidal yan etkilerin anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmiştir. CATIE çalışmasında ekstrapiramidal yan etkiler açısından ziprasidon ve risperidon arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda metabolik yan etkilerin değerlendirilmesinde; ziprasidon beden ağırlığı, serum glukoz ve lipid düzeyleri üzerine daha olumlu etkiler gösterdi. Risperidon, prolaktin düzeylerinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı yükselmeye yol açtı.

Ziprasidon grubunda başlanlagıç ile sonlanım beden ağırlığı ortalamaları arasında 1.90 kg azalma, risperidon grubunda ise 2.62 kg artış saptandı. Ziprasidon grubundaki değişim istatistiksel olarak anlamlıyken risperidon grubundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmanın sonunda risperidon grubundaki 10 kişiden 3'ünde (%30) klinik olarak anlamlı beden ağırlığı artışı (beden ağırlığının %7'sinden daha fazla kilo artışı) oldu. Ziprasidon grubundaki hiçbir hastada klinik olarak anlamlı beden ağırlığı artışı olmadı. BKİ değerlendirmelerinde; ziprasidon grubunda başlanlagıç ile sonlanım ortalamaları arasında 0.95 kg/m^2 azalma, risperidon grubunda ise 1.05 kg/m^2 artış saptandı. İki gruptaki değişim de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde antipsikotik tedavisi sırasında, düşük BKİ olan hastalarda yüksek BKİ olanlara kıyasla daha fazla kilo alımı geliştiği bildirilmektedir (2,6,12,13,73,81). Bizim çalışmamızda başlangıç BKİ ortalaması ziprasidon grubunda daha yüksekti. Başlangıç BKİ değerleri açısından iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, ancak ziprasidon grubunun başlangıç BKİ ortalaması 26.86 kg/m^2 ile fazla kilolu değer aralığında (25-29.9 kg/m^2), risperidon grubunun başlangıç BKİ ortalaması ise 23.89 kg/m^2 ile normal kilolu değer aralığında (18.5-24.9 kg/m^2) yer alıyordu. Çalışmamızda ziprasidonla kilo kaybı, risperidonla ise kilo alımı gözlendi ve elde ettiğimiz bu bulgular literatürdeki bulgularla uyumluydu.

Literatürdeki bulgular, ziprasidonun risperidona kıyasla beden ağırlığı üzerinde daha olumlu etkileri olduğunu desteklemektedir. Kilo alımı riskinin, klozapin ve olanzapinle en fazla, ketiyapin ve risperidonla daha az, ziprasidon ve aripiprazolle minimal olduğu bildirilmektedir (2,4,11,12,14,19,78,82,103). 81 çalışmanın gözden geçirildiği bir metaanaliz çalışmasında 10 haftalık tedavi süreciyle ilişkilendirilen beden ağırlığı değişiklikleri hesaplanmış; klozapin 4.45 kg, olanzapin 4.15 kg, risperidon 2.10 kg, ziprasidon ise 0.04 kg kilo alımı ve plasebo 0.41 kg kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir (4,21). Addington ve ark. (7) şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda 8 hafta süreyle ziprasidon ile risperidon tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada, risperidon ile klinik olarak önemli kilo artışı insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. CATIE çalışmasında ziprasidon ile risperidon arasında kilo alımı açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda açlık kan şekeri değerlendirmelerinde; ziprasidon grubunda başlangıç ile sonlanım ortalamaları arasında 7 mg/dl, risperidon grubunda ise 2.50 mg/dl azalma saptandı. Ziprasidon grubundaki değişim istatistiksel olarak anlamlıyken risperidon grubundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan insülin düzeyi

değerlendirmelerinde; ziprasidon grubunda başlanlagıç ile sonlanım ortalamaları arasında 4.88 mU/ml azalma, risperidon grubunda ise 1.37 mU/ml artış saptandı. İki gruptaki değişim de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda serum lipid düzeyleri değerlendirmelerinde; ziprasidon grubunda başlanlagıç ile sonlanım ortalamaları arasında total kolesterol için 13.7 mg/dl azalma, trigliserid için 7 mg/dl artış, LDL için 12.2 mg/dl azalma ve HDL için 3.3 mg/dl azalma olduğu belirlendi. Risperidon grubunda ise başlanlagıç ile sonlanım ortalamaları arasında total kolesterol için 8.16 mg/dl, trigliserid için 1.8 mg/dl, LDL için 5.18 mg/dl ve HDL için 2.2 mg/dl artış olduğu belirlendi. İki gruptaki değişimler de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda elde edilen, ziprasidon ve risperidonun serum glukoz ve lipid düzeyleri üzerine etkileriyle ilişkili bulgular literatürdeki bulgularla uyumluydu. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperlipidemiye neden olma eğilimlerine göre antipsikotikler; klozapin, olanzapin, ketiyapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanmaktadır (2,12,14,83). Ziprasidonun beden ağırlığı, kan glukoz ve lipid düzeylerine olumlu etki gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (2,14,15,34,38,41,43,78). Ziprasidon ve olanzapinle yapılan çift kör randomize karşılaştırma çalışmasında; beden ağırlığı, total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinin olanzapinle anlamlı derecede arttığı, ziprasidon ile artış olmadığı bildirilmiştir (40). Risperidon ve olanzapinle yapılan çift kör randomize karşılaştırma çalışmasında ise metabolik yan etkilerin kıyaslamasında anlamlı fark bulunmadığı, kilo alımı insidansının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olanzapin grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (22). CATIE çalışmasında kıyaslama yapılan 5 antipsikotik (olanzapin, perfenazin, ketiyapin, risperidon, ziprasidon) içinde ziprasidonun kan lipid düzeylerini düşüren tek ilaç olduğu belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda risperidon serum prolaktin düzeylerinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı yükselmeye yol açtı. Prolaktin düzeyi değerlendirmelerinde; ziprasidon grubunda başlanlagıç ile sonlanım ortalamaları arasında 2.15 ng/ml azalma, risperidon grubunda ise 47.75 ng/ml artış olduğu görüldü. Ziprasidon grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken, risperidon grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonlanım değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve risperidon grubundaki değerler istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksekti. Ziprasidon grubundaki 10 hastanın 1'inde, Risperidon grubundaki 10 hastanın 7'isinde serum prolaktin düzeyindeki artış klinik olarak anlamlıydı (Erkekler için >35 ng/ml, kadınlar için >50 ng/ml).

Ziprasidon ve risperidonun serum prolaktin düzeyleri üzerine etkileriyle ilişkili elde ettiğimiz bulgular literatürdekilerle uyumluydu. Klasik antipsikotikler ile atipik antipsikotiklerden risperidon ve amisülpirid tedavileriyle prolaktin düzeyinde anlamlı yükselme olurken; klozapin, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon tedavileriyle prolaktin düzeylerinde minimal yükselme olduğu bildirilmektedir (12,77,85). Yüksek dozlarda risperidon tedavisiyle prolaktin düzeyindeki yükselme klasik antipsikotiklere benzer seviyede olmaktadır (12,77,85). Ziprasidon prolaktin düzeylerinde kalıcı yükselmeyle ilişkili gözükmemektedir (24,25,32,77). Addington ve ark. (7) şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda 8 hafta süreyle ziprasidon ile risperidon tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada, risperidon ile prolaktin artışı insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. CATIE çalışmasında kıyaslama yapılan 5 antipsikotik (olanzapin, perfenazin, ketiyapin, risperidon, ziprasidon) içinde anlamlı prolaktin artışıyla ilişkilendirilen tek ilaç risperidon olmuştur (9).

Çalışmamızda ziprasidon risperidona göre EKG ölçümlerinde daha fazla QTc uzamasına sebep oldu, ziprasidonla ilk 3 haftada istatistiksel olarak anlamlı QTc uzaması gelişti. QTC aralığı değerlendirmelerinde; ziprasidon grubunda başlanlagıç ile 21. gün ortalamaları arasında 13.7 msn, başlanlagıç ile sonlanım ortalamaları arasında 14.5 msn artış olduğu belirlendi. Risperidon grubunda başlanlagıç ile 21. gün ortalamaları arasında 10.9 msn, başlanlagıç ile sonlanım ortalamaları arasında 9.5 msn artış olduğu görüldü. Ziprasidon grubunda başlangıç ile 21 ve 42. gün değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken, risperidon grubundaki değişimler anlamlı değildi. Hem ziprasidon hem de risperidon grubunda QTc aralığı değeri 500 msn'yi aşan hasta olmadı.

Literatürdeki bulgulara baktığımızda, ziprasidonun diğer bazı antipsikotikler gibi kardiyak QTc aralığını bir ölçüde uzattığı gösterilmiştir. Ziprasidon QTc'yi orta düzeyde, ancak ketiyapin, risperidon, olanzapin ve haloperidolden daha fazla uzatır (47,50). Ziprasidon ile aritmi ve ani ölüm risklerinin arttığına ilişkin bir kanıt bulunmamış olmasına karşın tedavi sırasında dikkatli olunması önerilmektedir (41,42,47). Çalışmamızda da ziprasidon ile istatistiksel olarak anlamlı QTc uzaması görülmesine rağmen, başlangıç ile sonlanım QTc ortalamaları arasındaki artış, literatürdeki bulgulara oranla daha az oldu. Çalışmamızdaki risperidonla QTc uzaması ise literatürde belirtilen değerlerle uyumluydu. Ziprasidon ve diğer antipsikotiklerle ilişkili QTc aralığı değişikliklerinin kıyaslanması için Pfizer ilaç firması tarafından yaptırılan ve 2000 yılında yayınlanan çalışmada; ziprasidon 20.3 msn, risperidon 11.6 msn, olanzapin 6.8 msn, ketiyapin 14.5 msn, tiyoridazin 35.6 msn ve haloperidol 4.7 msn

ortalama QTc uzamasıyla ilişkilendirilmiş, tedavilere sitokrom P450 enzim inhibisyonu yapan ilaçlar eklendiğinde anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (21). Harrigan ve ark. (50) tarafından yapılan benzer bir çalışmada ziprasidonla 15.9 msn, risperidonla 3.9 msn, olanzapinle 1.7 msn, ketiyapinle 5.7 msn, tiyoridazinle 30.1 msn ve haloperidolle 7.1 msn ortalama QTc uzaması olduğu, tedavilere sitokrom P450 enzim inhibisyonu yapan ilaçlar eklendiğinde anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Yine antipsikotiklere bağlı QTc değişiklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; ziprasidonla 20.6 msn, risperidonla 10 msn, olanzapinle 6.4 msn, ketiyapinle 14.5 msn, tiyoridazinle 35.8 msn ve haloperidolle 4.7 msn ortalama QTc uzaması olduğu, tedavilere sitokrom P450 enzim inhibisyonu yapan ilaçlar eklendiğinde anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (46). Antipsikotikler içinde pimozid, sertindol ve haloperidolün "torsade de pointes" ve ani ölüme neden oldukları gösterilmiş olmakla birlikte, en büyük riski tiyoridazin taşımaktadır. Olanzapin, ketiyapin ve risperidon ile bir bağlantı saptanmamıştır. Ziprasidon QTc aralığını uzatır, ancak "torsade de pointes" veya ani ölüme yol açtığını gösteren bir kanıt yoktur (33,45). Ziprasidon tedavisi sırasında "torsade de pointes" geliştiği bildirilen tek olgu sunumu 2006 yılında yayınlanmıştır. Ancak olgu sunumundaki 28 yaşındaki kadın hastada aynı zamanda sistemik lupus eritematozus, hipotiroidi ve ağır lityum entoksikasyonu olduğu için aritminin nedeni ayırt edilememiştir (21). CATIE çalışmasında kıyaslama yapılan 5 antipsikotik (olanzapin, perfenazin, ketiyapin, risperidon, ziprasidon) arasında QTc aralığı değişikleri açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda ziprasidon ve risperidonun kardiyak yan etkileri değerlendirilirken, EKG ile elektrofizyolojik değişiklerin yanında MUGA ile sol ventrikül fonksiyonları da değerlendirildi. Bu daha önce psikotrop ilaçların kardiyak yan etkilerini değerlendirmede kullanılmamış olan bir yöntemdi. MUGA ile başlangıç ve sonlanım sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pik boşalma ve pik doluş hızı ölçümlerinde her iki ilaç grubunda arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Literatürde yer alan şizofreni hastalarındaki kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili çalışmalarda, bu oranların şizofreni hastalarında genel popülasyondan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1,17,18,86). Ruhsal bozukluklarda sempatik sinir sistemi aktivasyonu artar, parasempatik (vagal) sinir sistemi aktivasyonu azalır. Akut ya da kronik mental stres, katekolaminlerde, kalp hızında, kan basıncında, koroner vazokonstriksiyon ve trombosit aktivitesinde artışları içeren fizyolojik yanıtlar oluşturur. Bütün bu faktörler ateroskleroz, miyokard infarktüsü, elektriksel dengesizliğe bağlı aritmiler, kalp nedenli ani

ölüm ve kan basıncında ani artışlar ile sonuçlanabilir (49). Bununla birlikte antipsikotik ilaçların hemodinamik ve elektrofizyolojik özelliklere sahip oldukları bilinmektedir (1,3,44-49,73,86). Kardiyak ileti ve ritm bozukluklarının sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumsuz etki gösterdiği, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranları arasında ilişki olduğu ve MUGA, ekokardiyografi gibi sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını ölçen kardiyak görüntüleme yöntemleriyle kardiyovasküler morbidite ve mortalite risklerinin öngörülebileceği bildirilmektedir (94-102). Literatürde antipsikotik ilaçların yol açabileceği kardiyak ileti ve ritm bozukluklarıyla ilişkili EKG ölçüm ve takiplerinin yapıldığı çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, bu ilaçların sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, antipsikotik tedavisiyle oluşabilecek kardiyak ileti ve ritm değişikliklerinin olası sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla MUGA görüntüleme yöntemini kullandık. Çalışmamızda ziprasidon ve risperidon tedavilerinin, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliklere yol açmadığı gözlendi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları çift kör ve plasebo kontrollü olmaması ve küçük örneklem gruplarıyla yapılmış olmasıdır. Ülkemizde risperidon ile ziprasidonun etkinlik ve yan etkilerinin kıyaslandığı ilk randomize karşılaştırmalı klinik araştırma olması, ilaç endüstrisi desteği olmadan yapılması ve ilaçların kardiyak yan etkileri değerlendirilirken EKG ile elektrofizyolojik değişiklerin yanında daha önce psikotrop ilaçların kardiyak yan etkilerini değerlendirmede kullanılmamış bir yöntem olan MUGA ile sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi çalışmamızın özgün kısımlarıdır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen çalışmamızda, 6 haftalık süreçte şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda risperidon ve ziprasidon tedavilerinin etkinliği, ekstrapiramidal, metabolik ve kardiyak yan etkileri karşılaştırıldı.

1. Hem risperidon hem de ziprasidon klinik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağladı. İstatistiksel olarak anlamlı düzelme risperidonla daha erken başladı. Başlangıç ve sonlanım klinik değerlendirmelerinde her iki ilaç benzer etkinlik gösterdi.
2. Ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesinde, risperidonun daha fazla parkinsonizm bulgularına yol açtığı ve risperidonla ilk 3 haftada parkinsonizm bulgularında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı anormal istemsiz hareket ve akatizi gelişmedi.
3. Metabolik yan etkilerin değerlendirilmesinde; ziprasidon beden ağırlığı, glukoz ve lipid düzeyleri üzerine daha olumlu etkiler gösterdi. Risperidon prolaktin düzeylerinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı yükselmeye yol açtı.
4. Kardiyak yan etkilerin değerlendirilmesinde; ziprasidon risperidona göre EKG ölçümlerinde daha fazla QTc uzamasına sebep oldu, ziprasidonla ilk 3 haftada istatistiksel olarak anlamlı QTc uzaması gelişti. MUGA ile başlangıç ve sonlanım sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ölçümlerinde, her iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

ÖZET

Antipsikotik ilaçların göreceli etkinlik ve yan etki profillerinin belirlenmesi için daha fazla karşılaştırma çalışmasına gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda ziprasidon ile risperidon tedavilerinin klinik etkinliğini, ekstrapiramidal, metabolik ve kardiyak yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Ruhsal Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı tanı ölçütlerine göre şizofreni veya şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalar, 6 hafta süreyle ziprasidon 80-160 mg/gün (n=11) veya risperidon 4-8 mg/gün (n=11) almak üzere rastgele dağıtıldılar. Etkinlik değerlendirmeleri için pozitif ve negatif sendrom ölçeği toplam puanı, pozitif semptomlar alt ölçeği ve negatif semptomlar alt ölçeği kullanıldı. Yan etki değerlendirmeleri için ölçeklerle hareket bozukluğu değerlendirmeleri, laboratuvar testleri, beden ağırlığı ve beden kitle indeksi ölçümleri, elektrokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi incelemeleri yapıldı.

Her iki antipsikotik ilaç da klinik bulgularda anlamlı düzelme sağladı. Başlangıç ve sonlanım etkinlik değerlendirmelerinde her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu. Risperidon ile parkinsonizm bulgularında anlamlı artış oldu. Ziprasidon beden ağırlığı, glukoz ve lipid düzeyleri üzerine daha olumlu etkiler gösterdi. Risperidon ile prolaktin düzeylerinde anlamlı yükselme oldu. Ziprasidon risperidona göre daha fazla QTc uzamasına neden oldu. Başlangıç ve sonlanım sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ölçümlerinde, her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu.

Anahtar kelimeler: Ziprasidon, risperidon, yan etkiler

COMPARISON OF CARDIAC EXTRAPYRAMIDAL AND METABOLIC SIDE EFFECTS OF ZIPRASIDONE VERSUS RISPERİDONE IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDERS

SUMMARY

More comparison studies of antipsychotic drugs are needed to discern the relative efficacy and side effect profiles of these compounds. In this study we aimed to compare clinical efficacy, extrapyramidal, metabolic and cardiac side effects of ziprasidone and risperidone treatments in patients with acut exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder.

Patients with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision acut exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder were randomly assigned to receive ziprasidon 80-160 mg/day (n=11) or risperidone 4-8 mg/day (n=11) for 6 weeks. Positive and Negative Syndrome Scale total score, positive symptoms subscale and negative symptoms subscale were used for efficacy measures. Movement disorder scale evaluations, laboratory tests, body weight and body mass index measures, electrocardiography and radionuclide ventriculography scan were used for side effect assessments.

Both antipsychotic drugs improved clinical symptoms significantly. The two treatment groups did not differ significantly in efficacy measures at beginning and endpoint assessments. There was significantly increase in parkinsonism symptoms with risperidone.

Ziprasidon exhibited more beneficial effects on body weight, glucose and lipid levels. There was significantly increase in prolactin levels with risperidone. Ziprasidone induced more QTc prolongtion than risperidone. The two treatment groups did not differ significantly in left ventricular systolic and diastolic function measures at beginning and endpoint assessments.

Key words: Ziprasidone, risperidone, side effects

KAYNAKLAR

1. Danacı AE. Antipsikotik ilaçlar. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri temel kitabı'nda. 2. baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. s. 648-57.

2. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;(14):168-77.

3. Sadock BJ, Sadock VA (Çeviri editörleri: H. Aydın, A. Bozkurt). Kaplan ve Sadock klinik psikiyatri. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2005:418-506.

4. Lublin H, Eberhard J, Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics. Int Clin Psychopharmacol 2005;20(4):183-98.

5. Campbell M, Young PI, Bateman DN, Smith JM, Thomas SH. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. Br J Clin Pharmacol 1999;47(1):13-22.

6. Russel MJ, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics. CNS Drugs 2001;15(7):537-51.

7. Addington DE, Pantelis C, Dineen M, Benattia I, Romano SJ. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial. J Clin Psychiatry 2004;65(12):1624-33.

8. Martin JL, Perez V, Sacristan M, Rodriguez-Artalejo F, Martinez C, Alvarez E. Meta-analysis of drop-out rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Eur Psychiatry 2006;21(1):11-20.

9. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353(12):1209-23.

10. Fleischhacker WW, Widschwendter CG. Treatment of schizophrenia patients: comparing new-generation antipsychotics to each other. Curr Opin Psychiatry 2006;19(2):128-34.

11. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. Harv Rev Psychiatry 2006;14(3):152-64.

12. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: istisna mı, kural mı? Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005;(6):259-66.

13. Baptista T, Zarate J, Joober R, Colasante C, Beaulieu S, Paez X et al. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. Curr Drug Targets 2004;5(3):279-99.

14. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. Drugs 2004;64(7):701-23.

15. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. Curr Pharm Des 2004;10(18):2219-29.

16. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. Schizophr Res 2007;90(1-3):162-73.

17. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. Schizophr Res 2006;86(1-3):15-22.

18. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res 2005;80(1):45-53.

19. Singh R, Zimmet P, Shaw J. Mental health, antipsychotics and hyperglycaemia. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews 2007;(1):209-24.

20. Tandon R, Fleischhacker WW. Comparative efficacy of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a critical assessment. Schizophr Res 2005;79(2-3):145-55.

21. Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. CNS Drug Rev 2007;13(2):137-77.

22. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2001;158(5):765-74.

23. Ebrinç S, Başoğlu C, Çetin M, Filiz M, Şendoğan N. Şizofrenili hastalarda haloperidol ve risperidonun klinik etki ve yan etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;(12):6-13.

24. Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Spotlight on ziprasidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. CNS Drugs 2002;16(9):645-52.

25. Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. Drugs 2002;62(8):1217-51.

26. Keck PE, Reeves KR, Harrigan EP. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. J Clin Psychopharmacol 2001;21(1):27-35.

27. Keck P, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. Psychopharmacology (Berl) 1998;140(2):173-84.

28. Harvey PD, Meltzer H, Simpson GM, Potkin SG, Loebel A, Siu C et al. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia. Schizophr Res 2004;66(2-3):101-13.

29. Harvey PD, Siu CO, Romano S. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Psychopharmacology (Berl) 2004;172(3):324-32.

30. Schooler NR. Maintaining symptom control: review of ziprasidone long-term efficacy data. J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 19:26-32.

31. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. J Clin Psychiatry 2002;63(6):516-23.

32. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. Clin Ther 2002;24(1):21-37.

33. Weiden PJ, Iqbal N, Mendelowitz AJ, Tandon R, Zimbroff DL, Ross R. Best clinical practice with ziprasidone: update after one year of experience. J Psychiatr Pract 2002;8(2):81-97.

34. Keck PE, McElroy SL, Arnold LM. Ziprasidone: a new atypical antipsychotic. Expert Opin Pharmacother 2001;2(6):1033-42.

35. Kane JM. Oral ziprasidone in the treatment of schizophrenia: a review of short-term trials. J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 19:19-25.

36. Deveci A, Danacı AE. Ziprasidon: yeni bir atipik antipsikotik ilaç. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;(11):276-82.

37. Caley CF, Cooper CK. Ziprasidone: the fifth atypical antipsychotic. Ann Pharmacother 2002;36(5):839-51.

38. Kudla D, Lambert M, Domin S, Kasper S, Naber D. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: results of a multi-centre observational trial. Eur Psychiatry 2007;22(3):195-202.

39. Arango C, Gomez-Beneyto M, Brenlla J, Gasto C, Sarramea-Crespo F, Chamorro L et al. A 6-month prospective, observational, naturalistic, uncontrolled study to evaluate the effectiveness and tolerability of oral ziprasidone in patients with schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 2007;17(6-7):456-63.

40. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2004;161(10):1837-47.

41. Daniel DG. Tolerability of ziprasidone: an expanding perspective. J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 19:40-9.

42. Taylor D. Ziprasidone in the management of schizophrenia : the QT interval issue in context. CNS Drugs 2003;17(6):423-30.

43. Goodnick PJ. Ziprasidone: profile on safety. Expert Opin Pharmacother 2001;2(10):1655-62.

44. Vieweg WV. New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2003;5(5):205-15.

45. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. Am J Psychiatry 2001;158(11):1774-82.

46. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. Acta Psychiatr Scand 2003;107(2):85-95.

47. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. Expert Opin Pharmacother 2002;3(5):479-98.

48. Beyazıt Y, Güven GS, İskit AB. Uzun QT sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005;36:43-8.

49. Çay S, Korkmaz Ş. Kalp hastalarında antidepresan ve antipsikotik tedavide ilaç seçimi ve dikkat edilmesi gereken özellikler. Türk Kardiyol Dern Arş 2005;33:233-40.

50. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. J Clin Psychopharmacol 2004;24(1):62-9.

51. Çetin M, Ceylan ME. Genel bilgiler. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-I'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 83-124.

52. Kültür S, Mete L, Erol A. Şizofreni. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri temel kitabı'nda. 2. baskı. Ankara: HYM Basın Yayım; 2007. s. 184-204.

53. Arıhan AG. Şizofreni epidemiyolojisi. Şizofreni Dizisi 1998;2:64-74.

54. Abay E, Tekin S. Geçmişten günümüze şizofreni genetiği. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi 2004;12 (Ek 2):21-30.

55. Herken H. Genetik. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-I'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 319-54.

56. Gönül AS, Donat Ö, Eker Ç. Şizofrenide nöroanatomik ve nöral dizgilerdeki değişiklikler. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-I'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 169-86.

57. Gönül AS, Eker Ç, Donat Ö. Şizofrenide nörogelişimsel ve nörodejeneratif hipotez. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-I'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 239-54.

58. Ertuğrul A. Şizofreni etiyolojisi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2005;1(12):6-14.

59. Çetin M. Şizofrenide temel nöropsikofarmakoloji. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-I'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 83-124.

60. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E.Köroğlu). DSM-IV-TR tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001:137-51.

61. Köroğlu E. Psikonozoloji tanımlayıcı klinik psikiyatri. Ankara: HYB Yayıncılık; 2004:189-227.

62. Semiz ÜB. Şizofrenide rölaps. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 1313-32.

63. Özpoyraz N. Psikozun sürekliliği kavramı: şizoaffektif bozukluğun yeri. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri temel kitabı'ında. 2. baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. s. 211-6.

64. Semiz ÜB. Şizoaffektif bozukluk. Ceylan E, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 1299-312.

65. Danacı AE. Şizoaffektif bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri temel kitabı'ında. 2. baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. s. 205-10.

66. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. J Psychiatr Pract 2007;13(1):13-24.

67. Çetin M. Antipsikotiklerin etki ve yan etkilerinin temelleri. Ceylan E, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 861-80.

68. Çetin M, Ceylan ME. Tipik antipsikotikler ve antipsikotik tedavinin klinik ilkeleri. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 881-936.

69. Çetin M. Yeni antipsikotikler: I- Serotonin-dopamin antagonistleri. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 937-96.

70. Soykan A. Atipik antipsikotiklere genel bakış. Klinik Psikiyatri 2000;(Ek 1):13-21.

71. Çetin M. Yeni antipsikotiklerle ilgili çeşitli konular. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 1067-116.

72. Semiz ÜB. Nöroleptiklere bağlı akut ekstrapiramidal semptomlar. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 1117-34.

73. Çetin M. Klinik uygulamada antipsikotik tedavinin amaçları, yeni antipsikotikler ve yan etkileri. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 1019-66.

74. Farah A. Atypicality of atypical antipsychotics. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005;(7):268-74.

75. Güz HÖ. Psikotrop ilaçların yol açtığı hareket bozuklukları ve tedavi yaklaşımları. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri temel kitabı'ında. 2. baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. s. 693-701.

76. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. CNS Drugs 2002;16(1):23-45.

77. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. Schizophr Res 1999;35 Suppl:S67-S73.

78. Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids. Expert Opin Pharmacother 2001;2(10):1571-82.

79. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. Schizophr Res 2004;71(2-3):195-212.

80. Yurtsever F, Danacı AE, Deveci A. Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen diyabetin mekanizması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:34-42.

81. Eraslan D, Öztürk Ö, Kayahan B, Zorlu N, Veznedaroğlu B. Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006;7:167-72.

82. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. Eur Neuropsychopharmacol 2006;16 Suppl 3:S149-S155.

83. Citrome LL. The increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second-generation antipsychotic agents. Drugs Today (Barc) 2004;40(5):445-64.

84. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. Diabetes Metab 2007;33(3):169-75.

85. Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. J Psychiatr Pract 2003;9(5):344-53.

86. Semiz ÜB. Psikiyatride ani ölüm. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 1177-96.

87. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. Int J Psychiatr Clin Pract 2005;9(2):130-7.

88. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13(2):261-76.

89. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi 1999;(14):23-32.

90. Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. Hosp Community Psychiatry 1988;39(11):1172-7.

91. Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale-revisited. J Psychopharmacol 2003;17(4):365-70.

92. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. BMC Neurol 2005;5(1):5.

93. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin Psychiatry 1999;60(4):215-20.

94. Akıncıoğlu Ç, Atasever T, Caner B, Kaya GC, Kıraç S, Ünlü M. Nükleer kardiyoloji uygulama kılavuzu. Turk J Nucl Med 2001;10 (Supp).

95. Schneider J, Sinusas A, Wittry MD, Royal HD, Machac J, Balon HR et al. Procedure guideline for gated equilibrium radionuclide ventriculography, 3.0. Reston (VA): Society of Nuclear Medicine; 2002. p.1-7.

96. Adam WE, Clausen M, Hellwig D, Henze E, Bitter F. Radionuclide ventriculography (equilibrium gated blood pool scanning)-its present clinical position and recent developments. Eur J Nucl Med 1988;13(12):637-47.

97. Walton S. Radionuclide ventriculography. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds.). Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 1069-80.

98. Wackers FJT. Equilibrium radionuclide angiocardiography. In: Gerson MC (Ed.). Cardiac nuclear medicine. 3. ed. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 315-44.

99. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A et al. Comparison of echocardiography and radionuclide ventriculography in the follow-up of left ventricular systolic function in adult lymphoma patients during doxorubicin therapy. J Intern Med 2001;249(4):297-303.

100. Massardo T, Jaimovich R, Lavados H, Gutierrez D, Rodriguez JC, Saavedra JM et al. Comparison of radionuclide ventriculography using SPECT and planar techniques in different cardiac conditions. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(11):1735-46 .

101. Wisniacki N, Gowda V, Dar O, Lye M, Vinjamuri S. Does diastolic function evaluated with radionuclide ventriculography predict mortality, hospitalization and the development of new onset heart failure? Nucl Med Commun 2003;24(6):707-13.

102. Fogel MA. Use of ejection fraction (or lack thereof), morbidity/mortality and heart failure drug trials: a review. Int J Cardiol 2002;84(2-3):119-32.

103. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ 2005;172(13):1703-11.

104. Tandon R, Jibson MD. Comparing efficacy of first line atypical antipsychotics: no evidence of differential efficacy between risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole. Int J Psychiatr Clin Pract 2005;9(3):204-12.

EKLER

EK 1

T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 10

Karar Tarihi : 11-05-2005

1- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 11.08.2005 tarihinde **"Şizofreni ve Şizoaffektif Bozukluk Akut Alevlenmesi Olan Hastalarda Risperidon ile Ziprasidon'un Kardiyak, Ekstrapiramidal ve Metabolik Yan Etkilerinin Karşılaştırılması"** adlı **TÜTFEK-2005/073** protokol no.lu Araş.Gör.Bülent SÖNMEZ'in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya Doç.Dr.H.Betül UĞUR ALTUN izinli olması nedeniyle katılamadı ve diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Psikiyatri Anabilim Dalında yapılacağı, Doç.Dr Erdal VARDAR'ın yürütücüsü olduğu Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Radyasyon Komitesi Başkanlığının da verdiği onayla Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Doç.Dr.Selma SÜER GÖKMEN
BAŞKAN
Biyokimya Uzmanı

Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı
(İZİNLİ)

Doç.Dr.Ümit Nusret BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Doç. Dr. Dilek MEMİŞ
Klinisyen Üye
Anesteziyoloji Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA
Üye
Patoloji Uzmanı

Doç.Dr.Dikmen DÖKMECİ
Üye
Farmakolog

Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı

Doç. Dr. Betül BİNER ORHANER
Üye
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

Posta Adresi :
Trakya Üversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652

EK 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Şizofreni ve şizoafektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda risperidon ile ziprasidonun kardiyak, ekstrapiramidal ve metabolik yan etkilerinin karşılaştırılması"dır.

Şizofreni ve şizoaffektif bozuklukların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar kalp ile ilgili yan etkilere, hareket bozukluklarına ve kan biyokimyasında anormalliklere neden olabilmektedirler. Bu araştırmanın amacı, rutin olarak klinikte kullanılmakta olan antipsikotik ilaçlardan ziprasidon ile risperidonun kalp, hareket sistemi ve kan biyokimyası üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Bu araştırmada size ziprasidon veya risperidon antipsikotik tedavileri uygulanacak, çalışmaya başlamadan önce ve çalışmanın sonunda laboratuvar testler için 2 kez 10 cc kan alınacak, Nükleer Tıp bölümünde Tc 99m ile işaretli eritrosit MUGA yöntemi ile kalp fonksiyonları değerlendirilecektir. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 6 hafta olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 30'dur.

Bu araştırma ile ilgili olarak önerilen tedaviye uyum gösterme, araştırıcının önerilerine uyma ve kontrol günlerinde kontrolleri aksatmamak sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada sizin için antipsikotik tedavilerinde görülebilen sıkıntı hissi, uyku düzensizliği, baş dönmesi, bulantı, dispepsi, kabızlık, çarpıntı, hipotansiyon, uykululuk, kilo alımı, hareket bozuklukları, cinsel istek azalması, cinsel işlev bozukluğu gibi yan etkiler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar geçirmekte olduğunuz şizofreni veya şizoafektif bozukluğun tedavisi ve tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkilerin belirlenmesidir.

Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan elektrokonvulzif tedavi (EKT) gibi alternatif tedavi yöntemleri de bulunmaktadır, bunların olası yararları EKT'nin tedavi edici etkisinin ilaç tedavisine göre daha erken başlamasıdır. Diğer yandan EKT'nin yan etkileri ise kalp ve dolaşım sistemi sorunları ve geçici hafıza bozukluklarıdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar araştırıcı tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için veya çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için 0.284.2357641-1140 no.lu telefondan Dr M.Bülent Sönmez'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya veya sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz veya araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırıcılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır**. Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır.