

Çocuk ve Ergenlerde Psikotrop İlaçların Endokrin ve Metabolik Yan Etkileri

[Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Drugs in Children and Adolescents]

ÖZET

Son on yılda çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaçların kullanımında artış görülmekte olup endokrin ve metabolik yan etkileri ise kullanımlarını sınırlandırabilmektedir. Atipik antipsikotikler çocuk ve ergenlerde gelişimsel dönemlerine uygun olmayan tiroid, kan şekeri, cinsiyet hormonları düzeyi, büyüme hızı ve kemik metabolizmasını içeren pek çok yan etkiye neden olabilmektedir. Atipik antipsikotiklerin kilo aldırıcı etkileri açısından çocuklar daha fazla risk altında olup, yaşla uyumlu olmayan kilo artışı glukoz ve lipid anormallikleri ve kardiyovasküler mortalite birlikteliği nedeni ile özellikle önemlidir. Aripiprazol ve ziprasidon metabolik yan etkiler açısından en az riske sahip antipsikotik ilaçlardır. Çocuk ve ergenlerde ağırlık artışı ve diyabet ile en fazla ilişkili olan antipsikotik ilaç ise olanzapindir. Çocuklarda karşılaştırmalı uzun süreli veriler olmamasına rağmen var olan bilgiler antipsikotiklerle uzun süreli tedavide dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransını içeren metabolik yan etkilerin alarm seviyesinde olduğunu öne sürmektedir. Hiperglisemi ve glukozüri gelişimi açısından en yüksek riskli ajanlar olanzapin ve klozapindir. Risperidon ve haloperidol kullanımında hiperprolaktinemi açısından dikkatli olunmalıdır. İştah supresyonu ve kilo kaybı ile birlikte olan antidepresanlar arasında selektif serotonin geri alım inhibitörleri, bupropion ve venlafaksin bulunmaktadır. Lityum, karbamazepin ve valproat tedavisiyle tiroid fonksiyonları etkilenebilmektedir. Valproatla birlikte en sık görülen yan etkinin kilo artışı olduğu rapor edilmiştir. Genç kızlarda valproat tedavisiyle hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu gelişimi akılda tutulmalıdır.

SUMMARY

Much as an increase in the use of psychotropic drugs is observed in children and adolescents over the last decade, the endocrine and metabolic side effects of these drugs can limit their use. Atypical antipsychotics can cause many side effects, which are not suitable for the developmental periods of children and adolescents, such as those related with thyroid, blood sugar, level of sex hormones, growth rate and bone metabolism. Children are under a more serious risk regarding the weight increasing effects of atypical antipsychotics and weight gain that is not proportionate with age is especially important due to the association between glucose or lipid abnormalities and cardiovascular mortality. Aripiprazole and ziprasidone are the least risky antipsychotic drugs when it comes to metabolic side effects. The antipsychotic drug that is associated with weight increase and diabetes in children and adolescents most is olanzapine. Even though there are no comparative long-term data concerning children, it is suggested by the currently available information that metabolic side effects including dyslipidemia and impaired glucose tolerance are at an alarming level when it comes to long-term treatment with antipsychotics. The most risky agents in terms of hyperglycemia and glucosuria development are olanzapine and clozapine. Use of risperidone and haloperidol should be undertaken with caution since it may bring about the risk of hyperprolactinemia. Among the antidepressants associated with weight loss and suppression of appetite are selective serotonin reuptake inhibitors, bupropion and venlafaxine. Thyroid functions can be affected by lithium, carbamazepine and valproate treatments. It is reported that the side effect most frequently associated with valproate is weight increase. The relationship between valproate treatment and the development of hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in young women should also be kept in mind.

Evrin Aktepe

Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Ergen Ruh Sağlığı
ve Hastalıkları AD,
Isparta.

Anahtar Kelimeler:

Çocuk, Ergen,
Psikotropik ilaçlar,
Endokrin Yan Etkiler.

Key Words:

Child, Adolescent,
Psychotropic Drugs,
Endocrine Side Effects.

Sorumlu yazar/

Corresponding author:

Evrin Aktepe
Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Ergen Ruh Sağlığı
ve Hastalıkları AD,
Isparta, Türkiye.
e_aktepe@yahoo.com

Son on yılda çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaçların kullanımında artış görülmektedir. Bu artış bazı durumlarda erişkin kullanım oranlarına yaklaşabilmektedir. Çocuklarda psikotropik ilaçların etkinlik ve güvenirliliği ile ilgili çalışmalar kısıtlı olmasına rağmen bu ilaçlar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, duygudurum ve anksiyete bozuklukları ve psikotik bozukluklar gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadırlar. Çocuk ve ergenlerde psikotropik ilaçların endokrin ve metabolik yan etkileri kullanımlarını sınırlandırabilir. Endokrin

sistemde ve hormonal düzeylerde fizyolojik değişikliklerin olduğu gençlik döneminde ilaç etkileri daha da önem kazanmaktadır. Normal yetişkin değerlerinin yaş ve cinsiyete uygun gelişimsel değişimlere göre ayarlanması gerekmektedir. Gençlerde vücut kitle indeksi ya da vücut kilosunun değerlendirilmesi yerine vücut kitle indeksi yüzdeleri ya da z skorlarının kullanılması önerilmektedir (1). Bu çalışmada antipsikotik, antidepresan ve duygudurum düzenleyicilerini içeren psikotrop ilaçların çocuk ve ergen grubu üzerindeki

endokrin ve metabolik yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERLE İLİŞKİLİ ENDOKRİN VE METABOLİK YAN ETKİLER

Atipik antipsikotiklerin kilo üzerindeki etkileri

Klasik antipsikotiklere göre yan etkilerinin daha az olması nedeniyle atipik antipsikotikler son yıllarda giderek artan oranda çocuk ve ergenlerde kullanılmaktadırlar (2). Atipik antipsikotikler daha az oranlarda akut ve kronik nöromotor etkiler yapmakta ve hiperprolaktinemi yan etkileri birçok konvansiyonel antipsikotiğe göre daha az oranlarda olmaktadır (1). Atipik antipsikotikler çocukluk çağı şizofrenisi, tik bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluklar, bipolar bozukluk, davranım bozukluğu, deliryum gibi birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (2).

Antipsikotiklerle ilişkili metabolik bozukluklar erişkinlerde kardiyovasküler ve diyabet gibi hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite açısından risk oluşturmaktadır. Aynı ilaçlar çocuk ve ergenlerde gelişimsel dönemlerine uygun olmayan tiroid, kan şekeri, cinsiyet hormonları düzeyi ve büyüme hızı, kemik metabolizmasını içeren pek çok yan etkiye de neden olabilmektedir. Atipik antipsikotik ilaçların bir yan etkisi olan metabolik sendrom öncelikli olarak obezite ile ilişkili kronik metabolik ve kardiyovasküler bozukluklar için risk faktörüdür (3). Normal erişkinlerle yapılan çalışmalarda metabolik sendrom yaygınlığı %9,5-19,6 arasında değişmektedir (4). Atipik antipsikotik ilaç kullananlarda bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (3). Ergenlerde ise metabolik sendrom yaygınlığının %2-%9,4 oranları arasında olabileceği tahmin edilmektedir (5).

Atipik antipsikotiklerin kilo aldırıcı etkileri açısından çocuklar erişkinlere oranla daha fazla risk altındadırlar (1,6). Özellikle uzun süreler antipsikotik tedavi alan gençlerin aşırı kilolu ya da obez olma riskleri artmaktadır. Yaşla uyumlu olmayan kilo artışı, glukoz ve lipid anormallikleri ve kardiyovasküler mortalite birlikteliği nedeni ile özellikle önemlidir (7). Psikotropik ilaçların kilo alımı yapıcı etkilerine aracılık eden mekanizmalardan birisi de serotonin seviyelerinin ilaç tarafından azaltılması ya da serotonin reseptörlerinin antagonize edilmesidir. Serotonin azalması karbohidrat isteğini stimüle etmekte ve sonuçta kilo artışı görülmektedir (8).

Antipsikotiklerle ilgili kilo artışı çevresel, davranışsal ve genetik faktörlerden etkilenmektedir.

Histaminerjik reseptör afinitesi ile kilo alımı arasında bir birliktelik olduğu görülmektedir. Histamin antagonizması iştahı arttırmaktadır (9). Tipik ve atipik antipsikotiklerle yapılan bir metaanaliz çalışmasında H₁ reseptör bağlama afinitesinin kısa süreli kilo alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Olanzapin ve klozapin histaminerjik blokaj aktivitesi en fazla olan ilaçlardır (9). 5HT reseptör afinitesinin H₁ reseptör afinitesi ile sinerjistik etki gösterdiği bildirilmektedir. Atipik antipsikotik kullanımı ile artmış leptin düzeyi, iştah artışı, vücut yağ oranı artışı birlikteliği bulunmaktadır. Leptin hipotalamus düzeyinde etki gösteren bir hormondur. İştah regulasyonu ve kiloyla ilgili olarak anahtar rol oynamaktadır. Klozapin ve olanzapinle artmış leptin düzeyleri rapor edilmiştir (9).

Yurtdışında yapılan klinik bir çalışmada çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik kullanımıyla en sık görülen yan etkilerin iştah artışı ve kilo alımı olduğu saptanmıştır (11). Tüm atipik antipsikotik ilaçların kilo aldırıcı etkisi olmasına rağmen bazı ilaçlar da bu yan etki daha fazla oranda görülmektedir. Kilo alımı ve metabolik yan etki gelişim riski açısından yetişkin, çocuk ve ergen popülasyonu üzerinde yapılan çalışmalarda atipik antipsikotik ilaçlar şu şekilde sıralanmaktadırlar. Klozapin>Olanzapin>>Risperidon>Ketiapin>Ziprasidon>Aripiprazol (12). Olanzapinle çok fazla ve çok hızlı kilo artışı görülmesine rağmen aripiprazolun kilo alımı açısından nötral etkili olduğu düşünülmektedir (7). Özellikle aripiprazol ve ziprasidonun düşük H₁ reseptör duyarlılıklarının olması ve 5HT_{1a} reseptörüne parsiyel agonistik etkilerinin varlığı kilo alımının minimal düzeyde olmasına neden olmaktadır. Aripiprazol ve ziprasidon metabolik yan etkiler açısından en az riske sahip antipsikotik ilaçlardır. Çocuk ve ergenlerde ağırlık artışı ve diyabet ile en fazla ilişkili olan antipsikotik ilaç ise olanzapindir (3). Sikich ve arkadaşları tarafından yapılan 8 haftalık bir çalışmada 5-17 yaş arası psikotik bozukluklu gençlerde olanzapinle 7,1 kg, risperidonla 4,9 kg, haloperidolle de 3,5 kg'luk artışlar görülmüştür (13). Ratzoni ve arkadaşlarının çalışmasında olanzapinle ciddi düzeyde kilo artışı saptanmış olup olanzapin alan hastaların %90'ın da %7 ve üzerinde kilo artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada risperidonla 3,9 kg'luk bir artış saptanmış olup risperidon kullananların %43'ün de %7 ve üzerinde kilo artışı saptanmıştır (14). 272 gençle yapılan bir çalışmada atipik antipsikotiklerle 3 aylık tedavi ile anlamlı kilo artışı saptandığı hâlbuki ilacı kullanmayı red eden ya da bırakan hastalarda kilo artışının 0,2 kg olduğu bildirilmiştir. En fazla kilo artışı olanzapin kullanımıyla (8,4 kg) birlikte olup, bunu sırasıyla

ketiapin (6,1 kg), risperidon (5,3 kg) ve aripiprazol kullanımı takip etmektedir. Kilo artışı prepubertal ve postpubertal gençlerde benzer düzeydedir ve risperidonla doz bağımlı olduğu saptanmıştır. 1.5 mg'ın üzerindeki dozlarda daha fazla kilo alımı olduğu bildirilmiştir (15). Şizofrenik ergenler üzerinde yapılan çalışmalarda anlamlı kilo artışı riskinin olanzapin alan grupta en yüksek olduğu, ketiapin ve risperidonla orta düzeyde bir riskin olduğu, aripiprazolle ise en düşük riskin görüldüğü bildirilmektedir (7). Olanzapin gibi klozapinin de anlamlı düzeyde kilo aldırıcı etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kısa ve uzun süreli klozapin kullanımının 2,4 kg - 31,3 kg arasında kilo artışına sebep olduğu bildirilmektedir. Başlangıça göre kilo değişikliği ortalaması %10'un üzerinde olabilmektedir (16). Akut karma ya da manik epizodlu ergenlerde klozapin kullanımıyla en sık gözlenen yan etkinin kilo artışı olduğu bildirilmiştir (17). Klozapin, tipik ve diğer atipik antipsikotik ilaçların kilo aldırıcı yan etkileri açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada en fazla obezite yapan ilacın klozapin olduğu saptanmıştır (9). Başlangıçta düşük vücut kitle indeksine sahip olanlar yüksek olanlara göre daha fazla kilo alma eğilimindedirler. En yüksek artış tedavinin ilk 8 haftasında ortaya çıkar. Kilo artışı zaman içinde plato çizmeyebilir (6). Manik, hipomanik ve karma epizodlu çocuk ve ergenlerde risperidon tedavisiyle en sık rapor edilen yan etkilerin iştah artışı ve kilo alımı olduğu bildirilmektedir (17). Erken başlangıçlı şizofrenik ergenler üzerinde yapılan bir çalışmada risperidonla obezite riski arasında anlamlı birliktelik olduğu saptanmıştır (18). Hastanede yatan çocuk ve ergenler üzerinde yapılan bir çalışmada ise risperidon kullanan olguların %78'in de anlamlı kilo artışı görüldüğü saptanmıştır (16). Zekâ geriliği olan bireylerde yapılan çalışmalarda olanzapinle kıyaslandığında risperidonla daha az kilo alımı olduğu bildirilmektedir (19). Antipsikotik ilaçların metabolik yan etki ciddiyeti değişiklik göstermekte olup bu değişikliğin nörotransmitter bağlama afinitesi aracılığıyla olduğu bildirilmektedir. 5HT_{2C} reseptörü antipsikotiklere bağlı kilo alımında aday gen olarak araştırılmaktadır. Olanzapin ve risperidon bu reseptörün en güçlü antagonistleridir (15). Ergenler üzerinde ketiapinle ilgili yapılan çalışmalarda kilo alımının olduğu fakat karşılaştırmalı gruba göre anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (9).

Atipik antipsikotik ve stimulanların birlikte kullanımı antipsikotiklere bağlı kilo artışını azaltıyor gibi görünmemektedir. Duygudurum düzenleyicilerinin tekli kullanımına oranla atipik antipsikotik ve duygudurum düzenleyicilerinin

birlikte kullanımı daha fazla kilo artışına sebep olmaktadır (7).

Atipik antipsikotikler ve glukoz metabolizması üzerindeki etkileri

Psikotrop ilaçlar hiperglisemi ya da glukoz intoleransına sebep olabilirler. Atipik antipsikotiklerden özellikle klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiapinin insülin rezistansı yoluyla hiperglisemiye neden olabileceği düşünülmektedir. 2 olgu serisinde risperidon, olanzapin ve ketiapinle hiperglisemi rapor edilmiştir (9). Sikich ve arkadaşlarının çalışmasında risperidon ve haloperidolle kan glukozunda artış rapor edilmezken olanzapine bağlı hiperglisemi bildirilmiştir (13). Yapılan çalışmalarda risperidon ve olanzapinle insülin cevabında artma ile insülin duyarlılığında azalma ve klozapinle hiperinsülinemi birlikteliği saptanmıştır (9). Retrospektif tanımlayıcı bir çalışmada 1996-2000 yılları arasındaki olanzapin kullanan çocuk ve ergenlerdeki yan etkiler değerlendirilmiş ve ergenlerdeki diyabet riski 10,000/0,9 olarak saptanmıştır. Diyabetin direkt obeziteden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Kilo alımı tip 2 diyabet için en güçlü risk faktörlerinden birisidir. Kilo alımı teorik olarak insülin direncine aracılık etmekte sonrasında glukoz intoleransı ve diyabet gelişebilmektedir (9). Bazı atipik antipsikotiklerin pankreas üzerinde toksik etki de bulundukları hipotez olarak öne sürülmektedir (20). Klozapin tedavisiyle pankreatit gelişimi bildirilmektedir (21). Atipik antipsikotiklerin serotonerjik, dopaminerjik, histaminerjik sistemlerle olan ilişkisinin glisemik kontrol üzerindeki etkilerine aracılık ettiği öne sürülmektedir. D₂ dopamin reseptör blokajının klorpromazinle gelişen diyabetten sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Atipik antipsikotikler tipiklere göre daha sık hiperglisemiyle birlikte olduklarına göre serotonerjik sistemde diyabet gelişimiyle ilişkilidir. Serotoninin glukoz dengesini etkilediği ve serotonin antagonizmasının hiperglisemiye sebep olabileceği bilinmektedir. Atipik antipsikotiklerle gelişen hiperglisemiye aracılık eden bir diğer mekanizma da pankreatik β hücrelerindeki 5HT_{1A} reseptör blokajıdır (9). Tipik ve atipik antipsikotik tedavisi alan hastalardaki diyabet prevalansının araştırıldığı bir çalışmada prevalans klozapin, olanzapin ve ketiapin kullanımıyla anlamlı oranda yüksek saptanmasına rağmen risperidonla bu birliktelik gösterilememiştir (22). 11 yıllık atipik antipsikotik kullanımına bağlı yan etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada ise atipik antipsikotik kullanımıyla yeni başlangıçlı diyabet gelişen 85 olgu

bildirilmiştir. En fazla olanzapin ve klopapin kullanan olgular saptanmış olup 6 olgu diyabetik ketoasidoz nedeniyle hayatını kaybetmiştir. En genç olgunun 7 yaşında olduğu bildirilmektedir (23). Hiperglisemi ve glukozüri gelişimi açısından en yüksek riskli ajanlar olanzapin ve klopapindir. Risperidon ve ketiypinle orta düzeyde risk bulunmakta olup en düşük riske sahip ilaç ziprasidonur. Tedaviye başladıktan sonraki 6 ay içinde belirtiler ortaya çıkma eğilimindedir ve sıklıkla anlamlı kilo artışı ile ilgilidir, doz bağımlı gibi görünmemektedir. Klopapin, risperidon, ketiypin ve olanzapin ile yeni başlayan diyabetin yanı sıra tip2 diyabetin alevlenmesi bildirilmiştir. Risk etmenleri obezite varlığı ve ailedeki diyabet öyküsüdür (6). Saito ve Kafantis risperidon ya da ketiypin ile divalproex alan ve diyabet gelişen 3 ergen olgu bildirmiştir. Tüm olguların obez olduğu ve ailelerinde de diyabet öyküsünün bulunduğu belirtilmiştir (24).

Atipik antipsikotiklerin prolaktin düzeyi üzerindeki etkileri

Hipotalamustaki tuberoinfundibuler nöronlarda üretilen dopamin prolaktin sekresyonunu inhibe etmektedir. Median eminens içindeki sinir uçlarından salınan dopamin portal hipofizial sirkülasyon aracılığıyla pitüiter beze taşınır, laktotrop hücrelerdeki dopamin D₂ reseptörlerine bağlanarak prolaktin gen transkripsiyonunu inhibe eder. Antipsikotik ilaçlarında D₂ reseptör blokaj yoluyla prolaktin sekresyonunu disinhibe ettikleri düşünülmektedir. Serotonin prolaktin sekresyonunu serotonin 5HT_{1a} ve 5HT₂ reseptörleri aracılığıyla stimüle eder (25).

Risperidon, olanzapin, ketiypin, haloperidol, pimozid, klopapin, ziprasidon tedavileri ile hiperprolaktinemi birlikteliğinin değerlendirildiği 29 çalışmanın sonuçlarına bakıldığında klopapin, ziprasidon ve ketiypin haricindeki diğer atipik antipsikotiklerle prolaktin seviyelerinin 8ng/mL'den 25-28ng/mL'e yükseldiği saptanmıştır. Hiperprolaktinemi sıklığının haloperidolle %90, pimozidle %80, risperidonla %62, olanzapinle %31 oranlarında olduğu bildirilmiştir (25).

Antipsikotik kullanımıyla hiperprolaktinemi geliştiğinde hormonal kontrasepsiyon kullanımı, hipotroidizm, gebelik ve renal yetmezlik gibi durumların varlığının ekarte edilmesi gerekmektedir. Serum prolaktin düzeyi 200 ng/mL'nin altında ise antipsikotik dozu azaltılmalı ya da aripiprazol, ketiypin, klopapin gibi ilaçlardan birisi seçilmelidir. Serum prolaktin düzeyi 200 ng/mL'nin üzerinde ise ya da ilaç değişikliğine rağmen artış devam ediyorsa

pitüiter adenom ya da parasellar tümör değerlendirmesi açısından MR çekilmelidir (26). Yapılan bir çalışmada 1 yıldan az atipik antipsikotik kullanımıyla %78,6, 1 yıldan uzun süreli tedaviyle de %48,5 oranında hiperprolaktinemi saptandığı bildirilmiştir (27). Çocuk ve ergenlerde risperidon tedavisiyle görülen prolaktin artışı özellikle önemli bir sorundur. 5-15 yaş arası risperidonla tedavi edilen çocukların değerlendirildiği 5 klinik çalışmada serum prolaktin düzeyinde hızlı artış gözlenmiş ve takip eden 5 ay içerisinde prolaktin değerleri aşamalı olarak azalarak normal değerlere ulaşmıştır (28). Farklı bir çalışmada da 5-17 yaşları arasındaki otistik çocuklarda risperidona bağlı prolaktin artışının azalmakla birlikte 22 ay sonra bile anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (29). Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotiklerin hiperprolaktinemi yan etkisine bakıldığında en yüksek riske sahip ilaçlardan en düşük riske sahip ilaçlara doğru sıralamanın şu şekilde olduğu görülmektedir: Risperidon> Haloperidol> Olanzapin> Ziprasidon > Ketiypin> Klopapin > Aripiprazol (1).

İlaç yan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada risperidon kullanan hastalarla diğer atipik antipsikotikler ve haloperidol kullanan hastalar karşılaştırıldığında risperidonla pitüiter tümör prevalansının daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (30). Pitüiter tümörlü vakaların değerlendirildiği bir çalışmada 307 vakanın (4'ü çocuk) %20'sinin antipsikotik almakta olduğu ve antipsikotik alanların %68'inin risperidon kullandığı bildirilmiştir. Atipik antipsikotik kullanımı ile pitüiter adenom riski arasındaki gerçek ilişki bilinmemekte fakat akılda tutulması önerilmektedir (1).

Atipik antipsikotiklerin lipid metabolizması üzerindeki etkileri

En az 1 aylık süre boyunca antipsikotik tedavi alan çocuk hastalarda trigliserid (TG) yüksekliği ve HDL düzeyinde azalma %23, herhangi bir kan lipid bozukluğuna rastlanma oranı da %51 olarak bildirilmiştir (31). Bipolar ergenlerde olanzapin kullanımıyla TG ve serbest kolesterol düzeylerinde artış saptandığı bildirilmiştir (3). Kolesterol ve TG düzeylerinde en fazla artış klopapin ve olanzapinle görülmektedir. Risperidon ve ketiypin ile orta derecededir, ziprasidon ile vücut kitle indeksindeki değişikliklerden bağımsız olarak en düşük kolesterol ve TG düzeyleri bildirilmiştir. Aripiprazol lipid profilini (ne kolesterol ne de LDL artışı) etkilemiyor gibi görünmektedir. HDL düzeylerini iyileştirebilir ve TG düzeylerini bozucu etkisi bulunmamaktadır (6). Yapılan bir çalışmada atipik antipsikotik tedavisi alan

çocukların %49'un da anormal vücut kitle indeksi saptanmıştır. Lipid anormallikleri anormal vücut kitle indeksine sahip çocuklarda anlamlı oranda daha fazla saptanmıştır. Aşırı kilolu çocuklarda antipsikotik kullanımında kilo artışı ve dislipidemi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durumda klinisyenin haloperidol, pimozid ya da ziprasidon kullanımını tercih etmesi önerilmektedir (32).

ANTİDEPRESAN GRUBU İLAÇLARIN ENDOKRİN VE METABOLİK YAN ETKİLERİ

Antidepresan ilaçlar depresif semptomları azaltırlar. Antidepresanların olumlu metabolik etkilerinin, aktivite düzeyini arttırmaları ve karbonhidrat isteğini azaltmaları şeklinde olduğu düşünülmektedir. Depresyon ve metabolik anormalliklere eşlik eden nörofizyolojik değişiklikler de antidepresanların yaygın hedeflerinden birisidir. Duygudurum bozukluklarında hipotalamik-pitiüter-adrenal (HPA) aks aktivitesinde artış ve hipotalamik growth hormon aksisinde değişiklikleri içeren sempatoadrenal aktivasyon gelişmektedir. Duygudurum bozukluğu hastalarındaki bu karşı düzenleyici sistemin aktivasyonu azalmış glukoz transportu ve kullanımı, glikojenoliz, glikoneogenezis, lipoliz yoluyla glukoz konsantrasyonunu artırır. Antidepresanların kullanımı ise HPA aksinin normale dönmesini sağlamaktadır (33).

İnflamatuvar sitokin üretimi duygudurum bozukluğu olan hastalarda rapor edilmektedir. Tip 2 diyabetin patofizyolojisinde de inflamatuvar sitokinlerin rolü gösterilmiştir. İmmun inflamatuvar hiperaktivasyon pankreatik β hücre fonksiyonunda azalma ve insülin direnci ile birliktedir. Diyabetojenik sitokinler depresif semptomlar gibi nonspesifik stresörler tarafından aktive edilirler. Antidepresanlar farklı inflamatuvar sitokin ve reseptörleri değiştirebilen antienflamatuvarlar olarak değerlendirilmektedirler (33).

Serotonin, dopamin, ve noradrenalin iştahı çeşitli derecelerde düzenleyen nörotransmitterlerdir ve yeme davranışına aracılık etmektedirler. Örneğin; santral serotonerjik sinyalin supresyonu hiperfaji ve kilo alımı ile birlikte olup insülin hipersekresyonu ve insülin direnci gelişebilmektedir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle (SSRI) serotoninin sinaptik kullanılabilirliğinin artışı yeme davranışını azaltarak insülin duyarlılığının ve glukoz düzeylerinin normale gelmesini sağlamaktadır (33).

İnsülin duyarlılığı ve santral serotonin aktivitesi arasındaki karşılıklı ilişki plazma aminoasitlerindeki

insülin ilişkili değişiklikler aracılığıyla olmaktadır. Örneğin; insülin, serotonin prekürsörü olan triptofanın kan beyin bariyerini geçişini kolaylaştırır. Diyabette azalmış insülin konsantrasyonu beyindeki triptofan miktarını azaltarak serotonin sentezini azaltır (33).

Hipokampus, insülin ve insülinle ilişkili büyüme faktörlerinin karşılıklı etkileşiminin olduğu hormona duyarlı bir organdır. Hipokampustaki morfolojik değişiklikler özellikle tekrarlayıcı depresif epizod geçiren hastalarda rapor edilmektedir. Antidepresanlar dentat girustaki nörojenезisi ve hücre proliferasyonunu arttırmaktadır. Antidepresanların hipokampustaki santral mekanizma yoluyla glukoz-insülin dengesini etkilediği öne sürülmektedir (33).

Antidepresanların glisemik kontrol üzerindeki etkileri

Antidepresanların glisemik kontrol üzerindeki yan etkileri tanımlanmakta olup bazı antidepresanların hipoglisemi farkındalığındaki azalma ile birlikte olduğu bildirilmektedir. SSRI'ların iştah suprese edici etkileri ve insülin aktivasyonunu artırıcı etkileri dolayısıyla hipoglisemiye sebep olabileceklerine işaret edilmektedir. Bu nedenle yavaş doz ayarlaması önerilmiştir (34). Fluoksetin, paroksetin ve sertraline tedavi edilen depresyonlu diyabetik hastalarda yapılan plasebo kontrollü 2 klinik ve 1 açık çalışmada çalışma periyodundan sonra daha iyi glisemik kontrole doğru bir eğilim (Hb A_{1c} düzeylerinde azalma) saptanmıştır (35).

Trisiklik antidepresanların (TSA) karbonhidrat isteğini artırıp glukoz toleransını azaltabildikleri bildirilmektedir. Teorik olarak TSA'lar glukoz seviyelerini arttırabilmektedirler. TSA'ların kullanımında glukoz düzeyleri dikkatle takip edilmelidir (36). Yapılan bir çalışmada paroksetinle sex hormonu bağlayıcı globulin konsantrasyonlarının arttığı ve bu artışın insülin duyarlılığındaki düzelme ile birlikte olduğu bildirilmiştir (37). Nortriptilinin diyabetik depresif hastalardaki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada nortriptilinle HbA_{1c} konsantrasyonlarında anlamlı artış ve hiperglisemiye doğru bir eğilim saptanmıştır. Venlafaksin, duloksetin gibi çift etki mekanizmasına sahip antidepresanların glukoz dengesini bozucu etkileri bulunmamaktadır. Fenelzin gibi nonselektif hidrazin monoaminoksidaz inhibitörlerinin (MAO) glukoz kullanım oranını arttırarak hipoglisemiye eğilimle birlikteliğinden bahsedilmektedir (33).

Antidepresanların kilo üzerindeki etkileri

Derleme ve kontrollü klinik çalışmalarda birçok depresif hastanın tedavili ya da tedavisiz remisyona süresince kilo alımı gösterdikleri rapor edilmektedir. Birçok antidepresanla 6-12 aylık tedaviden sonra 3-4 kg'luk artış görülmektedir. Mirtazapinle tedavinin erken dönemlerinde de kilo artışı saptanabilir (38). SSRI'ların yaygın yan etkilerinden ikisi de iştahta azalma ve kilo kaybıdır (39). İştah supresyonu ve kilo kaybı ile birlikte olan antidepresanlar arasında SSRI'lar, selektif norepinefrin geri alım inhibitörü bupropion, selektif serotonin norepinefrin geri alım inhibitörü venlafaksin bulunmaktadır. Uzun süreli kontrollü çalışmalarda en azından SSRI'lar için kilo kaybı yan etkisinin uzun süreli olmadığı bildirilmektedir (40). Fluoksetinle kısa süreli klinik çalışmalarda kilo kaybı oluşması nedeniyle potansiyel kilo kaybettirici ajan olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte kilo artışı uzun süreli SSRI tedavisinin yaygın bir yan etkisidir. Bazı SSRI'lar tipik olarak tedavinin başlangıcında kilo kaybettirirler de 6 ay sonra kilo tekrar alınmaktadır ve uzun süreli kullanımda ek kilo artışı görülebilmektedir (41).

Klinik pratikte TSA'ların ve MAO inhibitörlerinin kilo aldırıcı etkilerinin SSRI'lara göre daha olası olduğu bildirilmektedir. Kilo alımı açısından mirtazapin; SSRI'larla TCA'lar arasında yer almaktadır. Bazı hastalarda kilo artışı faydalı olabilir, bir çalışmada amitriptilin dializ hastalarının kilo alımında faydalı bulunmuştur. Zıt olarak dikkat eksiklikli çocuklarda nortriptilinin kilo alımını desteklediği gösterilememiştir. Literatürde MAO inhibitörleri arasında fenelzinin kilo aldırıcı etkisinin daha fazla olduğu öne sürülmektedir (42).

Yapılan çalışmalarda trazodona bağlı 0,5-1,1kg'luk artış olduğu bildirilmektedir. Nefazodonun anormal kilo artışı ile birliktelik göstermediği belirtilmektedir. Nefazodonla SSRI'ların karşılaştırıldığı 6 klinik çalışmada SSRI'larla tedavi edilen grupta %4,3 oranında kilo kaybı, nefazodonla tedavi edilen grupta ise %1,7 oranında kilo kaybı olduğu bildirilmiştir. 8 haftalık mirtazapin ve fluoksetinin karşılaştırıldığı bir çalışmada mirtazapinle kilo artışının daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (42). Otistik çocuklarda mirtazapin kullanımıyla ilgili yapılan bir çalışmada en sık rapor edilen yan etkilerin iştahta ve kiloda artış olduğu bildirilmektedir (43).

Obezite ve depresif bozuklukları olan hastalarda TSA'lar, MAO inhibitörleri ya da mirtazapin gibi kilo yapıcı etkisi olan ilaçlardan önce venlafaksin, bupropion ve SSRI'ların kullanılması önerilmektedir (40).

DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİLERİNİN ENDOKRİN VE METABOLİK YAN ETKİLERİ

Duygudurum düzenleyicilerinin tiroid bezi üzerindeki etkileri

Tiroid hormonları üzerindeki antiepileptik tedavi etkilerinin ilaç kesildikten sonra kaybolduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. Fakat yine de çocukluk dönemindeki tiroid fonksiyon değişikliklerinin tam sonuçları bilinmemektedir (44). Duygudurum düzenleyicilerinden lityum iyodun uptake'ini ve tirozinin iyodinasyonunu inhibe ederek tiroid hormon üretimini bozabilir. Hipotiroidi ve nontoksik guatr gibi hormonal yan etkileri olabilir. T3 ve T4 seviyelerinde azalma ve TSH seviyesinde artış gözlemlenebilir. Lityum kullanımında her 6 ayda bir tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Lityumun var olan Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olabilmesi ve buna sekonder hipotiroidizm gelişimi olabileceği için bazı araştırmacılar antitiroid antibody'lerin de kontrol edilmesini tavsiye etmektedirler. Artmış TSH düzeyleri hipotiroidizm açısından en duyarlı göstergedir. TSH düzeylerinde artış gözlemlendiğinde düzeyin tekrar edilmesi ve endokrin uzmanına danışılması önerilmektedir. TSH düzeylerindeki artış devam ediyorsa başka bir ilaç tedavisine geçilebilir ya da endokrin uzmanının değerlendirmesi altında lityumla birlikte hipotiroidizmi tedavi etmek düşünülebilir. Tiroid patolojisi olmaksızın geçici anormal tiroid fonksiyon testleri psikiyatrik hastaların %33'ün de görülmektedir. Rutin testlerde görülen tiroid anormallikleri kendiliğinden düzelir bundan dolayı lityum tedavisini engellememelidir (45).

Karbamazepin tiroid fonksiyonları üzerine etkilerini karaciğer mikrozomal enzim sistemini indükleyerek gerçekleştirmektedir. Karbamazepinle yapılan çalışmalarda T3'ün genelde normal olduğu, T4 ile serbest T4'ün düşük, TSH'nın normal olduğu gösterilmiştir. TRH'ya TSH yanıtının da normal olduğu bildirilmiştir. Hipotalamik fonksiyonun çocuklarda etkilenmediği öne sürülmektedir (46,47). Karbamazepinle tedavi edilen çocuklarda özellikle valproatla birlikte verildiğinde subklinik hipotiroidi belirtilerinin gözlemlendiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada tiroksinle tedavi edilen hipotiroidi hastaları karbamazepin kullanımı açısından tiroid hastalığı olmayanlarla karşılaştırılmıştır. Karbamazepinin tiroid hastalığı olmayanlarda adaptif cevaplar nedeniyle klinik olarak anlamlı olmayan hormonal değişikliklere sebep olduğu, T4 tedavisi alan hipotiroidi hastalarında ise adaptasyon yetersizliği

nedeniyle subklinik ya da klinik hipotroidiyi presipite edebileceği bildirilmiştir (47).

Birçok çalışmada valproatla tedavi edilen epilepsi hastalarında tiroid fonksiyon değişiklikleri rapor edilmiştir. Artmış ya da normal serum tiroid hormon ve TSH seviyeleri rapor edilmiş olup sonuçlar karmaşıktır. Birçok çalışmada bu değişikliklerin valproat kesildikten sonra geri dönüşlü olduğu ve klinik olarak anlamlı tiroid disfonksiyonu birlikteliği olmadığı bildirilmektedir (47). Okskarbazepinin kısa ve uzun süreli tedavisiyle tiroid fonksiyonlarında değişiklikler görülmektedir. Yapılan bir çalışmada okskarbazepin alan hastalarda 3. ve 6. aylarda serum tiroid hormon seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (44).

Kemik metabolizması üzerindeki yan etkiler

Rikets, osteomalazi, osteopeni, osteoporoz ve kemik kırıkları gibi kemik hastalıkları antiepileptiklerle tedavi edilen epileptik çocuklarda normal popülasyondan daha fazla rapor edilmektedir. Karbamazepin, okskarbazepin, valproat ve/ya da lamotrigin mono ya da poli terapisi alan epileptik çocuklarda osteopeni ve osteoporoz %4,5 ile %58,3 oranları arasında saptanmıştır. Karbamazepin gibi enzim induksiyonu yapan ajanlarla rikets ve osteomalazi arasındaki birliktelik bildirilmiştir. Enzim induksiyonu yapan antiepileptikler kadar (karmamazepin, okskarbazepin), enzim induksiyonu yapmayanlarda(valproat, lamotrigin) 25OH Vitamin D seviyelerinin azalması aracılığıyla kemik metabolizmasını etkilerler. Okskarbazepin ve lamotrigin gibi yeni grup antiepileptiklerin çocuklardaki kemik metabolizması üzerindeki etkileri sınırlıdır (44).

Kilo artışı ve duygudurum düzenleyicileri

Valproatla birlikte en sık görülen yan etkinin kilo artışı (%4-71) olduğu rapor edilmiştir. Kilo artışı valproatla özellikle tedavinin ilk 3 ayında görülür ve 6.ayda en üst seviyeye ulaşır. Kilo ile valproat arasındaki ilişkinin tedavinin başlangıç yaşı, pubertal durum ve tedavi öncesi vücut kitle indeksine bağlı olduğu öne sürülmektedir. Bununla birlikte bu konuda bilimsel bir fikir birliği yoktur (44). Valproatın hipotalamik stimulasyon ve hipotalamik sistem disregulasyonu ile ilişkili olduğu ve hiperleptinemi ve leptin rezistansı ile birlikteliği öne sürülmektedir. Valproat kiloda artış vasıtasıyla leptin seviyelerini değiştirebilir (48). Lityum tedavisiyle kilo alımı yaygın olup iştah artışı, sıvı alımı, değişen karbonhidrat ve yağ metabolizması ya da hipotroidi ile ilişkili olabilir (6).

Kilo kaybı yapan ajanlardan birisi de topiramattır (16). Çocukluk çağı manisi ile yapılan bir çalışmada topiramatin iyi tolere edildiği ve en sık rapor edilen yan etkilerden birisinin iştahta azalma olduğu bildirilmiştir (49). Yapılan başka bir çalışmada topiramatla kilo kaybının dozla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Karbamazepinle ilgili yapılan çalışmalarda kiloda anlamlı değişiklikler saptanmadığı, gabapentinin kronik kullanımında ise 0-3kg arasında artış olduğu bildirilmiştir (16).

Duygudurum Düzenleyicilerinin Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Karbamazepin kullanımının epilepsili çocuklarda anlamlı oranda daha yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile birlikte olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada ise HDL kolesterolünde artışla birlikte olduğu saptanmıştır. Karbamazepinin aterosklerotik hastalıklar açısından risk faktörü olup olmadığını tespit etmek için uzun süreli prospektif çalışmalara gerek duyulmaktadır (50). Valproat kullanımıyla HDL seviyesinde azalma, trigliserid seviyelerinde artış, HDL/kolesterol oranında azalma bildirilmiştir (6). Lityum kullanımıyla da lipid metabolizması anormallikleri (artmış TG ve kolesterol seviyeleri) bildirilmektedir (51).

Duygudurum Düzenleyicileri ve Reprodüktif Sistem Üzerindeki Yan Etkileri

Karbamazepin ve valproatın epileptik erkek çocuk ve ergenlerde hormonları etkilediği; lamotrigin ve okskarbazepin tedavilerinin ise etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir. Özellikle valproat; östrojen, androjen, testosteron gibi aktif seks hormon düzeylerinde değişikliklere aracılık edebilmektedir. Aktif seks hormon düzeylerindeki değişiklikler de polikistik over sendromu, menstrüel ve pubertal değişiklikler ve testis hacminde azalma gibi reprodüktif problemlere aracılık edebilmektedir (44).

Finlandiya'da epilepsili ergen kızlarda yapılan çalışmalarda valproatın testosteron düzeylerini arttırabildiği ve 20 yaşından önce valproat almaya başlayan kadınlarda polikistik over sendromu gelişebildiği bildirilmiştir. Artmış testosteron düzeyleri menstruasyon düzensizliği, obezite ve anormal saç büyümesi ile polikistik over sendromuna aracılık edebilir. Bu nedenle valproat alan genç kızlarda dikkatli değerlendirme yapılması gereklidir (45). Yapılan bir çalışmada valproat almaya devam eden olguların ilacı kesenlerle karşılaştırıldığında

testosteron ve androstenodion düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada vakalar 8-18 yaşları arasında tedavi almaya başlamışlar ve 12-25 yıl arasında takip edilmişlerdir. Valproat tedavisi alanların %63'ün de, diğer antiepileptikleri alan vakaların %25'in de polikistik over sendromu gelişimi nedeniyle tedavi kesilmiştir (53). Valproat tedavisiyle hiperandrojenizm belirtileri veya polikistik over sendromu gelişirse farklı bir duygudurum düzenleyicisine geçilmesi önerilmektedir (6).

Karbamazepin tedavisiyle kadınlarda %45'e varan oranlarda polikistik over sendrom gelişimi bildirilmiştir. Çocuk ve gençlerde valproat tedavisiyle uzamış ya da gecikmiş puberte, oligomenore, amenore, sıcak basmasını içeren adet düzensizlikleri görülebilmektedir. Gabapentine bağlı empotans, lamotrigin'e bağlı menstruel düzensizlikler, dismenore, vaginit bildirilmiştir (6). Lityum kullanımıyla impotans, libidoda azalma görülmekte ve bu yan etkiler sıklıkla doz ve serum konsantrasyonu ile ilişkili bulunmaktadır. Karbamazepinin ise impotans, erektile disfonksiyon açısından daha hafif risk taşımakta olduğu bildirilmektedir (51).

KAYNAKLAR

1. Correll C, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*. 2006; 45(7): 771-791.
2. Doğangün B, Karaçetin G, Kayaalp L. Çocuk ve ergenlerde aripiprazol kullanımıyla ilgili bir gözden geçirme. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2008; 15(3): 163-175.
3. Çelik GG, Tahiroğlu A, Avcı A. Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik ilaçların metabolik ve endokrin yan etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2011; 3(2): 232-50.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA*. 2002; 287(3): 356-359.
5. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third national health and nutrition survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994; 157(8): 821-827.
6. Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS. Çocuk ve Ergenlerde Psikotropik İlaç Kullanımı Klinik El Kitabı. Antipsikotikler. Çev. Eds.: Avcı A, Tahiroğlu AY. Adana. Adana Nobel Kitapevi. 1.Baskı. 2010, s. 109-157.
7. Correll CU. Antipsychotic agents: traditional and atypical. Eds: Martin A, Scahill L, Kratochvil CJ. In: *Pediatric Psychopharmacology Principles and Practice*. 2th edition. New York. Oxford University Press, 2011, p. 312-337.
8. Katz LE, Swami S, Abraham M, et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6(2): 84-89.
9. Fedorowicz VJ, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol*. 2005; 19(5): 533-550.
10. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(3): 519-526.
11. Alacqua M, Trifiro G, Arcoraci V, et al. Use and tolerability of newer antipsychotics and antidepressants: a chart review in a paediatric setting. *Pharm World Sci*. 2008; 30(1): 44-50.
12. Correll CU, Parikh UH, Mughal T, et al. Body composition changes associated with second-generation antipsychotics. *Biol Psychiatry*. 2005; 7: 36.
13. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine and haloperidole in psychotic youth: a double blind, randomized, 8 week trial. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(1): 133-45.
14. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, et al. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41(3): 337-343.
15. Correll CU, Manu P, Olhansky U, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of atypical antipsychotics during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009; 302(16): 1763-1771.
16. Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, Virk S, Jones N. Psychiatric medication-induced obesity: treatment options. *Obes Rev*. 2004; 5(4): 233-238.
17. Smarty S, Findling RL. Psychopharmacology of pediatric bipolar disorder: a review. *Psychopharmacology*. 2007; 191(1): 39-54.

18. Goeb JL, Marco S, Duhamel A, Kechid G, Bordet R, Thomas P, et al. Metabolic side effects of risperidone in early onset schizophrenia. *Encephale*. 2010; 36(3): 242-252.
19. Vieweg WVR, Sood AB, Pandurangi A, Silverman JJ. Newer antipsychotic drugs and obesity in children and adolescents. How should we assess drug-associated weight gain?. *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 111(3): 177-184.
20. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(21): 7-10.
21. Martin A. Acute pancreatitis associated with clozapine use. *Am J Psychiatry*. 1992; 149(5): 714.
22. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(4): 561-566.
23. Maksimovic B, Pavlic-Renar I, Metelko Z. Diabetes mellitus associated with second generation antipsychotics: two case reports and review of the literature. *Diabetol Croat*. 2006; 34(4): 111-115.
24. Saito E, Kafantaris V. Can diabetes mellitus be induced by medication? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002; 12(3): 231-236.
25. Rosenbloom AL. Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; article in press.
26. Correll CU. Monitoring and management of antipsychotic related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry*. 2008; 20(2): 195-201.
27. Laita P, Cifuentes A, Doll A, et al. Antipsychotic related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007; 17(4): 487-502.
28. Findling RL, Kusumakar V, Daneman D, Moshang T, Desmedt G, Binder C. Prolactin levels during long term risperidone treatment in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(11): 1362-1369.
29. Vitiello B, Correll C, Zwieter-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Psychopharmacol*. 2009; 19(9): 629-635.
30. Szafrman A, Tønning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. Risperidone and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Bipolar Disorders*. 2005; 7(6): 116-117.
31. Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akthar M, Sorter MT, Barzman DH, Morrison JA. Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007; 17(3): 303-311.
32. Pringsheim T, Pearce M. Complications of antipsychotic therapy in children with tourette syndrome. *Pediatr Neurol*. 2010; 43(1): 17-20.
33. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanism. *Expert Opin Drug Saf*. 2006; 5(1): 157-168.
34. Dantzer C, Swendsen J, Maurice-Tison S, Salamon R. Anxiety and depression in juvenile diabetes: a critical review. *Clin Psychol Rev*. 2003; 23(6): 787-800.
35. Derijks HJ, Meyboom RH, Heerdink ER, et al. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(5): 531-538.
36. Rosenberg DR. Tricyclic antidepressants. Eds.: Rosenberg DR, Davanzo PA, Gershon S. In: *Pharmacotherapy for Child and Adolescent Psychiatric Disorders*. 1th edition. New York: Marcel Dekker, 2002, p. 169-222.
37. Paile-Hyvarinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed women with type 2 diabetes treated with paroxetine: a single blind randomised placebo controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2003; 14(4): 7.
38. Masand PS, Gupta S. Longterm side effects of newer generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry*. 2002; 14(3): 175-182.
39. Rosenberg DR. Selective serotonin reuptake inhibitors. Eds.: Rosenberg DR, Davanzo PA, Gershon S. In: *Pharmacotherapy for Child and Adolescent Psychiatric Disorders*. 1th edition. New York: Marcel Dekker, 2002, p. 223-296.
40. Malhotra S, McElroy SL. Medical management of obesity associated with mental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(4): 24-32.
41. Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001; 3(1): 22-7.
42. Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, Virk S, Jones N. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes Rev*. 2004; 5(2): 115-121.

TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011: 10(6)

43. Coskun M, Karakoc M, Kircelli F, Mukaddes NM. Effectiveness of mirtazapine in the treatment of inappropriate sexual behaviors in individuals with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009; 19(2): 203-236.
44. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res.* 2010; 89(1): 89-95.
45. DelBello MP, Kowatch RA. Lithium. Eds: Rosenberg DR, Davanzo PA, Gershon S. In: *Pharmacotherapy for Child and Adolescent Psychiatric Disorders.* 1th edition. New York. Marcel Dekker, 2002, p. 415-452.
46. Uğur E, Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Göçmen I. Uzun süreli karbamazepin, fenobarbital ve valproik asid kullanımının tiroid ve paratiroid fonksiyonları üzerine etkisi. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2007; 49(4): 222-225.
47. Verrotti A, Scardapane A, Manco R, Chiarelli F. Antiepileptic drugs and thyroid functions. *J Pediatr Endocrinol.* 2008; 21(5): 401-418.
48. Verrotti A, la Torre R, Trotta D, Mohn A, Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res.* 2009; 71(3): 125-131.
49. Delbello MP, Findling RL, Kushner S, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005; 44(6): 539-547.
50. Davanzo PA. Anticonvulsants. Eds: Rosenberg DR, Davanzo PA, Gershon S. *Pharmacotherapy for Child and Adolescent Psychiatric Disorders.* 1th edition. New York. Marcel Dekker, 2002, p. 453-488.
51. Jerrell JM, McIntyre RS. Metabolic, digestive and reproductive adverse effects associated with antimanic treatment in children and adolescents: a retrospective cohort study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010; 12(4): PCC.09m00891.
52. Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol.* 1999; 45(4): 444-450.
53. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, Knip M, Jarvela IY, Tapanainen JS, et al. Long term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology.* 2004; 62(3): 445-50.