



Şizofreni Tedavisinde Karşılanmamış İhtiyaçlar: Psikofarmakolojik Boyutlar

K. Oğuz Karamustafaloğlu¹

ÖZET: Şizofreni tedavisinde karşılanmamış ihtiyaçlar: psikofarmakolojik boyutlar

Şizofreni tedavisinde 1950'lerden beri kullanılan antipsikotikler şizofreninin tüm belirti kümelerinde etkili değildirler. Ayrıca sedasyon, kilo alımı, hiperglisemi, ekstrapiramidal sendrom ve hiperprolaktinemi gibi yan etkiler etkinliği gölgeleyen olumsuz etkiler yaratabilmektedir. İlaç uyumsuzluğuna yol açabilmektedir ve yan etkiler sebebiyle etkin tedaviler sonlandırılmabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, karşılanmamış ihtiyaçlar, psikofarmakoloji

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 2):S311-S315

ABSTRACT: Unmet needs in the treatment of schizophrenia: Psychopharmacological dimensions

Antipsychotics which have been used in the treatment of schizophrenia since 1950s are not effective in all symptom clusters of schizophrenia. Side effects including sedation, weight gain, hyperglycemia, extrapyramidal syndrome and hyperprolactinemia draw shadow on the efficacy of the antipsychotics. Side effects lead to lack of compliance and cause early termination of the treatment.

Key words: Schizophrenia, unmet needs, psychopharmacology

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 2):S311-S315

¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Psikiyatri Doçenti, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. K. Oğuz Karamustafaloğlu, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Psikiyatri Doçenti, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-231-2209

Faks / Fax: +90-212-343-6565

Elektronik posta adresi / E-mail address: oguzkaramustafa@superonline.com

Bağıntı beyanı: O.K.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktivite karşılığı honorarium kabul etmiştir.

Declaration of interest: O.K.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

GİRİŞ

Şizofreni ciddi, alevlenmelerle seyreden ve kronik semptomlara yol açan bir rahatsızlıktır. Hayat boyu insidansı 1/100'dür ve geçmiş bir yıl içerisinde erişkinlerde prevalansı 5/1000'dir (1). Belirtiler genelde erken erişkinlikte başlar ve hayat boyu süregelen kişilerarası ilişkiler, sosyal ve meslekî işlev bozukluğu gösterirler. Tedavi hizmeti almak için başvuracakları kurumlarda ihtiyaçları olan tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinde güçlüklerle karşılaşmaları çok sık görülen bir durumdur. Rehabilitasyon ve psikoterapötik yaklaşımlarla ilgili hizmetlere erişimleri çoğu zaman çok güçtür. Dezorganizasyon ya da ekzitasyon semptomları olanların karşılanmamış ihtiyaçlarının daha fazla olduğu bilinmektedir (2). Rehabilitasyon ve psikoterapötik yaklaşımlara erişimde güçlüklerde dolayı farmakoterapi şizofreni tedavisinde çoğu birey için tedavinin esasını oluşturmaktadır.

Heterojen bir klinik tablo olan şizofrenide antipsikotiklerle akut semptomları gidermek ve remisyonu sürdürmek tedavide ana hedeflerdendir. Antipsikotik tedavinin tüm olgularda etkili olmadığını bilmekteyiz. Son dönemlerde farklı antipsikotiklerin kullanılabilmesi imkanı olmasına rağmen psikofarmakoterapötik yaklaşımlar şizof-

renik hastalarla ilgili beklenen sonuçları karşılamakta zorluk çekmektedirler. Kullanılan ilaçların birbirlerinden farklılıklarını anlamak için özgül klinik durumları karşılaştıran çalışmalar çok azdır: 1) İlk atak,kronik veya tedaviye dirençli şizofreni, 2) Belirgin pozitif yada negatif semptomlar, 3) Depresyon,anksiyete, madde kullanımı ya da diğer komorbiditesi olanlar, 4) Psikiyatri dışı komorbiditesi olan hastaları karşılaştıran çalışmalar yetersizdir (3). Bu yazının amacı; şizofreni farmakoterapisinde karşılanmayan ihtiyaçları belirlemek ve tartışmaktır.

YÖNTEM

Bu gözden geçirmede PubMed bilgisayar veritabanı kullanılarak Eylül 2009'a kadar yayımlanmış olan literatür derlenmiştir. Ayrıca, Türkçe dergiler için Türk Psikiyatri Dizini de araştırılmıştır. Veri tabanında tarama yapmak için "schizophrenia, unmet needs ve psychopharmacology" sözcük grupları ve bunların Türkçeleri kullanılmıştır. Tarama sonucunda elde edilen özetler tek tek gözden geçirilerek, bu yazının konusuna uygun içeriğe sahip olan yazılar seçilmiştir. PubMed taramasında rastlanmayan, fakat referans verilen yayınlarda konuyla ilgili olanlardan da yararlanılmıştır.

BULGULAR

Antipsikotik ilaçlar klorpromazinin bulunmasından itibaren yani 1950'lerin sonundan beri ülkemizde kullanılmaktadır. 1990'lerden sonra kullanılabilir antipsikotiklerin sayısı çok artmıştır. Antipsikotiklerin tablet veya kapsülü, sıvı formu, damla formu, kısa etkili enjeksiyonu ve uzun etkili depo enjeksiyon formları mevcuttur. Daha etkin, yan etki profili daha az ve işlevselliğe daha olumlu katkıda bulunan antipsikotikler geliştirmek için halen çalışmalar devam etmektedir. Her yeni antipsikotik psikofarmakoloji sanatında yeni bir perde açmaktadır.

Dopamin antagonistleriyle tedavi şizofreninin akut alevlenmesinde ve rezidüel döneminde psikofarmakolojinin anahtarı olmuştur. Tedavi başarısı olarak işlevsellikte düzelme çok önemli bir göstergedir. Akut alevlenmelerin tedavisinde şizofreniklerin büyük çoğunluğunda etkili olmaktadır. Akut alevlenmelerin süresi birkaç hafta iken rezidüel dönemlerde görülen negatif semptomlar, bilişsel yıkım ve sosyal işlev bozukluğu yıllarca devam etmektedir. Geleneksel antipsikotiklerle tedaviler akut alevlenmelerde sonuca ulaşmayı sağlarken rezidüel dönemde güçlükler çekilmekteydi. Bilişsel yetersizliklerin işlevsel sonuçlar için daha iyi bir öngösterge olduğu bilinmektedir (4). Çoğu hastada tedavi yaşam boyu sürdüğü için uzun dönemde hangi yan etkilerin görüldüğü çok önemlidir. Antipsikotiklerin dozlarının azaltılması ya da kesilmesi durumunda kesilme belirtilerinin çıkabileceği çok iyi bilinmelidir ve şizofreni alevlenmesinden ayırt edilmelidir (5).

Kullanılan antipsikotik pozitif semptomlar, negatif semptomlar, bilişsel semptomlar ve depresif semptomlara iyi gelmelidir. Ayrıca sedasyon, ekstrapiramidal yan etkiler, hiperglisemi ya da diyabet riski, kilo alımı, prolaktin yükselmesi, QT uzaması ve antikolinergik etkiler açısından hastaya olabildiğince yük getirmemelidir.

Pozitif semptomlar: Atipik antipsikotikler ve tipik antipsikotiklerin şizofreninin pozitif belirtilerinin tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Bazı antipsikotiklerin titre edilerek kullanılmasının gerekliliği akut dönem tedavide yanıt geciktiğinden zorluklara yol açmaktadır. Antipsikotiklerin sıra ile tekli kullanımı ya da kombine kullanımları sonucunda bile sanrı ya da varsanılarının tedaviye yanıtız olmalarının söz konusu olduğunu unutmamalıyız (6).

Negatif semptomlar: Affektin küntleşmesi, anergi, sosyal geri çekilme, konuşma içeriğinin fakirleşmesi ve

emosyonel yanıtın azalması şizofrenide sık görülen negatif belirtilerdir. Bu belirtiler hastalığın patolojisine bağlı birincil olabilir ya da diğer semptom gruplarına (pozitif veya depresif belirtiler gibi) bağlı ikincil olabilir (7). Antipsikotikler verildiğinde oluşacak olumlu etkilerin doğrudan negatif belirtilerin birincil düzelmesi olup olmadığını tespit etmek çok güçtür (8). Antipsikotik kullanımının ardından negatif belirtilerde düzelenin pozitif belirtilerin giderilmesinin, depresyonun düzelmesinin ve ekstrapiramidal sendromun giderilmesinin dolaylı bir etkisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Düzelenin birincil mi, ikincil mi olduğunu açığa çıkarmak için 523 kronik şizofreni olgusunun katıldığı bir çift-kör çalışmada risperidonla haloperidola göre negatif belirtilerde düzelenin sadece pozitif belirtiler ve EPS ile açıklanamayacağı gösterilmiştir (9). Şizofreninin akut evresinde yapılan çalışmaların birincil veya ikincil düzelme sorusunun yanıtını sağlayamayacağı daha doğru yaklaşımın klinik olarak stabil ve negatif semptomu yüksek pozitif ve depresif semptomu minimal hastalarda düzelenin ölçülmesi olduğu vurgulanmıştır. Negatif semptomlarda etkinlik için alınacak daha çok yol vardır.

Bilişsel semptomlar: Bilişsel semptomların hastalığın erken döneminde var olduğu ve kronisite, antipsikotikler veya pozitif semptomlarla ilişkili olmadığı Kraepelin'den bu yana bilinmektedir). Şizofrenik hastalarda nörobilişsel birçok alanda yetersizlikler görülmektedir. Bilişsel yetersizlikler pozitif belirtilere göre şizofreni tedavisinin uzun dönem etkilerini göstermek açısından daha iyi öngösterge olduğu bilinmektedir. Bilişsel yetersizliklerin tedavisinde atipiklerle tipiklere göre daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bilişsel yetersizliklerin nasıl ölçüleceği tartışma konusudur. Amerikan Ruh Sağlığı Enstitüsü şizofrenide görülen bilişsel değişiklikleri ölçmek üzere yedi bilişsel alt özelliği ölçen 90'dan fazla testi değerlendirmiş ve 10 testi bu özellikleri ölçmekte temsil edici olarak seçmiştir. MATRICS olarak isimlendirilen bu batarya yeni çalışmalarda kullanılmaktadır ve çok az sayıdadır (10). Atipik antipsikotiklerle yapılan geçmiş çalışmalarda bilişsel yetersizliklerde bazen az miktarda düzelme görülse de yöntemsel olarak tartışmalı olmuştur. Antipsikotiklere başka ajanlar ekleyerek yapılan çalışmalarda umut verici olmamıştır (11). Sonuç olarak şizofrenide görülen bilişsel belirtilerin tedavisi henüz çok yetersizdir.

Affektif semptomlar: Depresif semptomlar şizofreninin erken döneminde görülürler ve ilk atakta bile belirgin

olabilirler. Şizofrenide depresyon sendromal olarak %25-60 oranında görülebilir (12). Depresyonun varlığı hayat kalitesini düşürür, psikotik relaps ve intihar riskini artırır. Psikoparmakoterapi intihar riskini biraz azaltsa bile akatizi gibi yan etkilerin intihar için belirgin risk faktörü olduğu da bildirilmiştir. Hem daha az EPS'ye yol açtıkları hem de intihar düşüncesini azaltmakta daha etkili oldukları için atipiklerle tipiklere göre daha az intihar görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır. Tipik antipsikotiklerin depresif belirtilere yol açtığı bildirilmiştir (13). Bunun yanı sıra atipiklerle yapılan çalışmalarda da dopamin reseptörlerinde tutulumun artmasıyla depresif durum arasındaki ilişki gösterilmiştir. Antipsikotik ilaçlar psikotik belirtileri giderecek kadar dopamin reseptörlerine bağlanmalı fakat bu durum depresif belirtilere yol açmayacak düzeyde olmalıdır (14). Mevcut ilaçların bir kısmı ancak belli dozların altında bu özelliği taşıyabilmektedir. Kullanılacak antipsikotik EPS ile depresyon ve intihar girişim riskini arttırmamalıdır. Şizofreniye eşlik eden depresif durumu ve varsa intihar düşünceleri azaltmalıdır.

Şizofreni tedavisinde ilaçların neredeyse yaşam boyu kullanılması ilaç yan etkilerinin önemini daha da arttırmaktadır. Hem yan etkilerin beden sağlığı üzerine etkileri dikkatle takip edilmelidir hem de yan etkilerin ilaç uyumunu bozması önlenmelidir. Antipsikotik ilaçlarla yapılan tedavide beden sağlığının etkilenmesi ve yan etkilere bağlı tedavi uyumunun bozulduğu durumlar mevcuttur.

Sedatif yan etkiler: Sedasyon antipsikotiklerin bilinen bir yan etkisidir. Histaminerjik reseptörlerin yanı sıra sadece D₂ reseptör antagonizması bile sedasyona yol açabilir. Mental tetiklik gerektiren durumlarda dikkatli olunmalıdır. Klinik çalışmalarda %8'den %39'a varan oranlarda antipsikotiklere bağlı sedasyon bildirilmiştir. Tandon'a göre (15) ilaçların sedatif etkilerine göre sıralanması klopazin>ketiapin>olanzapin>risperidon>ziprasidon şeklindedir. Aripiprazol, sertindol, amisulprid ve paliperidonun sedatif etkilerinin düşük olduğu bilinmektedir. Gene Tandon'a göre başlangıçta yüksek olan sedatif etkilere zaman içinde tolerans gelişebilmektedir.

Ekstra piramidal yan etkiler: Farklı affiniteler göstermekle birlikte tüm antipsikotikler D₂ reseptörlerini antagonize ederler. Nigrostriatal alanda dopaminerjik motor kontrol yollarının inhibisyonu akatizi, parkinsonizm, distoni ve diskinezi gibi ekstrapiramidal sendromlara yol açabilirler. Nöroleptiğe bağlı disfori, negatif semptomlarda ve bilişsel bozulmada artış olabilir. Nöroleptik disforisi ve

akatizi ilaç uyumunu bozabilir. Tipik antipsikotiklerde antipsikotik etkiyle EPS benzer doz aralıklarında görülürler. Atipik antipsikotiklerde antipsikotik aktiviteyle EPS doz aralıkları büyük farklılıklar gösterebilir ve ilaçlar arasında da farklılık olabilir. Risperidon, olanzapin, ziprasidon, amisulpridle doza bağlı EPS artarken klopazin, ketiapin, sertindol ve aripiprazolde tedavi doz aralığında EPS oranı plasebodan farklı bulunmamıştır. Atipiklerle tipikleri karşılaştıran metaanalizde atipiklerde EPS görülme riski belirgin olarak az bulunurken atipikler arasında EPS riskinin farklılıklar gösterdiğini unutmamalıyız. Düşük potensli antipsikotiklerle bazı atipikleri karşılaştıran sınırlı çalışmalarda EPS açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (16). Correll ve arkadaşlarının (17) meta analizinde atipiklerle tardif diskinezi tipiklere göre daha az bulunmuştur. Yaşlı hastalarda tardif diskinezi riski arttığı bilinmektedir ve 45 yaş üzeri hastalarda yapılan çalışmada atipikler tipiklere göre daha az riskli bulunmuştur. Oosthuizen ve arkadaşları (18) ilk atak şizofrenlerde düşük doz haloperidolle tardif diskinezi insidansını standart doz antipsikotik alanlarla benzer bulmuşlardır. Tardif diskinezi riski taşıyanlar başlangıç klinik özellikleri ve akut tedavi yanıtına göre belirlenemezler. İlaçların tardif diskinezi riski daha önce kullanılan kümülatif antipsikotik dozuyla ilişkilidir.

Kilo Alımı: Tipik antipsikotiklerle birlikte kilo alımı bildirilse de kilo alımı atipiklerin kullanımı ile birlikte daha belirgin yan etkiler kategorisinde yer almıştır. Kilo alımının öz güveni çok azaltmasının yanı sıra ilaç uyumunu bozmaktadır. Kilo alımının morbidite ve mortaliteyi arttırdığı çok iyi bilinmektedir. Atipik antipsikotiklerle kilo alımının hastaların çoğunda görüldüğünün tespitinin ardından (19) kilo alımının nasıl karşılaştırılacağı ile ilgili yöntemler geliştirilmiştir. Mevcut kilodan %7 ve fazlasını almak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Akut dönem tedavi sonrası ve uzun dönem tedavi sonrası kilo alımı farklı değerlendirilmelidir. Akut dönemde kilo alımı uzun dönemde normale dönebilmektedir. Atipik antipsikotiklerle şişmanlık, diyabet, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki görülmesi birçok bilimsel kuruluşu bir araya getirmiştir. Amerikan Diyabet Birliği bu birliğin ardından bir uzlaşma kılavuzu geliştirmiştir. Uzlaşma kılavuzu klopazin ve olanzapinle kilo alımının en güçlü, ketiapin ve risperidonla orta ve ziprasidon ve aripiprazolle çok az olduğuna karar vermiştir (20).

Hiperglisemi ve diyabet: Tipik antipsikotiklerden klorpromazinle daha önce olgu bildirimleri vardır. Atipik-

lerin piyasaya çıkmasıyla birlikte yan etki olarak hiperglisemi ve diyabetle ilgili kaygı ve endişe artmıştır. Diyabetin başlaması, alevlenmesi veya diyabetik ketoasidoz atipiklerin başlanmasıyla birlikte görülebilmektedir. Diyabet veya ketoasidoz görülen hastaların %50'sinde önceden kilo alımı söz konusu değildir (21). Atipik antipsikotiklerin hiperglisemi ve diyabet geliştirme riskleri kilo almında kiyle benzer bulunmuştur. Tüm antipsikotik alan hastalar hiperglisemi ve diyabet açısından dikkatle taranmalı ve izlenmelidir.

QT uzaması: Antipsikotiklerle elektrokardiyografik anormalliklerin görüldüğü tipik antipsikotiklerin kullanımından beri bilinmektedir. Tüm tipik ve atipik antipsikotiklerin kullanımı ile QT uzaması görülebileceği bilinmektedir. QT uzaması sertindol ile belirgin olarak görülürken, ziprasidon kullanımı esnasında da QT uzamasının dikkatle izlenmesi gerektiği bilinmektedir. Buna karşın sertindol kullanımı ile toplumda değerlendirme yapılırsa tüm mortalitede kardivasküler sebepler yüksek değildir (22).

Hiperprolaktinemi: Tipik antipsikotik kullanan erkeklerin %40 ve kadınların %60'ında hiperprolaktinemi görüldüğü bilinmektedir. Prolaktin yükseltme başlangıçta atipiklik için ölçüt olarak tanımlanmış olsa da daha sonra yapılan çalışmalar amisulprid, zotepin, risperidon ve paliperidon ile yükseldiğini, olanzapin ve sertindol ile kısmi yükselmeler olduğunu göstermiştir. Prolaktin yükselmesi çoğu olguda asemptomatik olabilir, adet düzensizlikleri kadınların %35 kadarında görülebilir ve %17'sinde galaktore görülmektedir. Prolaktin yükselmesi cinsel işlevleri olumsuz etkileyebilir ve bu etkisi erkeklerde daha çok görülebilir. Prolaktin yükselmesinin uzun dönemde kemik yoğunluğunu azalttığı bilinmektedir. Tipikler ve

risperidonla prolaktin yükselmesi dozla bağlantılı olarak bulunmuştur. Prolaktin yükselmesi durumunda antipsikotik dışı tablolarında etkili olabileceği unutulmamalıdır (23,24).

İlaç-ilaç etkileşimleri: Sitokrom enzimlerinin ilaç etkileşimleri üzerindeki etkileri bilinmektedir. Hem tipik antipsikotikler hem de atipiklerin düzeylerini artıran ve azaltan ajanlar vardır. Ayrıca antipsikotiklerinde bazı ilaçların düzeylerini arttırdıkları bilinmektedir. Karbamazepinin birlikte kullanımı hemen tüm atipiklerin düzeyini düşürmektedir. Ketiapin ve risperidon kullanımı ise karbamazepin düzeyini arttırmaktadır. Tüm antipsikotikler antiepileptiklerin nöbet engelleyici etkisini antagonize edebilirler. Antipsikotikler alkol, anksiyolitikler ve hipnotiklere yanıtı arttırlar (25).

SONUÇ

Antipsikotiklerle şizofreninin pozitif belirtilerinin tedavisinde belirli etkinlik sağlanmasına karşın negatif ve bilişsel belirtilerinin tedavisinde istenilen yanıt elde edilememektedir. Şizofreninin affektif belirtilerinin tedavisinde kısmi yanıt elde edilmekte ve dopaminerjik affinitenin yükselmesi depresif belirtileri arttırmaktadır. Sedasyon, kilo alımı, diyabet, ekstrapiramidal sendrom ve hiperprolaktinemi gibi yan etkiler dikkatle taranmalı ve izlenmelidir. İlaç ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. Her yeni antipsikotik karşılanmamış ihtiyaçlar konusunda umut kapısı olmaktadır.

Teşekkür: Yazının düzeltilmesi ve teknik destekleri sebebiyle Dr.Onur Tankaya'ya teşekkür ederim.

Kaynaklar:

1. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M ve ark. Psychiatric Morbidity Among Adults Living in Private Households, 2000. Report of a survey carried out by the Social Survey Division of the Office for National Statistics on behalf of the Department of Health, the Scottish Executive and the national Assembly for Wales. London: HMSO
2. Ochoa S, Haro JM, Usall J ve ark. Needs and its relation to symptom dimensions in a sample of outpatients with schizophrenia. Schizophrenia Research 2005;75:129-134
3. Buckley PF. Factors That Influence Treatment Success in Schizophrenia. J Clin Psychiatry 2008;69 (suppl 3): S4-S10
4. Green. MF. What are the functional consequences of schizophrenia? Am J Psychiatry 1996;153:321-330.
5. Karamustafaloğlu O, Karamustafaloğlu N. Şizofreni hastalarında aripirazolün tolerabilitesi ve güvenilirliği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni – Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18(Suppl. 1):S35-S42
6. Parker C. Antipsychotics in the treatment of Schizophrenia. Progress in Neurology and Psychiatry 2009;13:22-29.
7. Möller HJ. Novel antipsychotics and negative symptoms. Int Clin Psychopharmacol 1998;13:S43-S47.

8. Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, van Strik R, Hoogendijk WJ, Broekmans AW. Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophria patients? *Schizophr Bull* 2002;28:193-201.
9. Möller HJ, Muller H, Borison RL, Schooler NR, Chouinard G. A pathanalytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients. A re-evaluation of the North American risperidone study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245:40-49.
10. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ 3rd, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RS, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger DR, Young AS, Zalcman S, Marder SR. The MATRICS Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203-13.
11. Harvey PD, McClure MM. Pharmacological approaches to the management of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Drugs* 2006; 66:1465-73.
12. Keck PR, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:4-9.
13. Palmer DD, Henter ID, Wyatt RJ. Do antipsychotics medications decrease the risk of suicide in patients with schizophrenia? *J Clin Psychiatry* 1999; 60(2):100-103.
14. 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;20:183-198.
15. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:9-26.
16. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003b;361:1581-1589.
17. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk of tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2001;161:414-425.
18. Oosthuizen PP, Emsley RA, Maritz JS, Turner JA, Keyter N. Incidence of tardive dyskinesia in first-episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1075-1080.
19. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *L Clin Psychiatry* 2001;62:22-31.
20. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
21. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002; 16:77-89.
22. Lindström E, Farde L, Eberhard J, Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;81:1-15.
23. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H ve ark. Prevalance of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003;2 (suppl):S55S-68
24. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic induced hyperprolactinemia: mechanisms,clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-2314.
25. Karamustafaloğlu N, Karaman HE, Alpay N. Sitokrom P450 Enzimleri ve Psikotrop İlaçlar.Klinik Psikofarmakoloji Bülteni– Bulletin of Clinical Psychopharmacology 1997;7:11-16