



DERLEME / REVIEW

Psikotrop ilaçların metabolik yan etkileri ve yönetimi

Metabolic side effects and management of psychotropic drugs

Hale Nur Çakar¹, İrem Sanem Sabahi¹, Ömer Fettahlıoğlu¹, Lut Tamam¹

¹Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

Abstract

In individuals with psychiatric disorders, the higher rates of mortality and morbidity compared with the general population are influenced not only by the direct effects of the illness itself but also by metabolic disturbances that may emerge during the course of treatment. The long-term use of psychotropic medications, particularly certain agents, can lead to clinically significant metabolic adverse effects. These effects encompass a broad spectrum, ranging from weight gain and central adiposity to dyslipidemia, insulin resistance, diabetes mellitus, and hypertension; the coexistence of these abnormalities may result in the development of metabolic syndrome. Over prolonged treatment periods, such metabolic changes can predispose individuals to serious health complications. Therefore, regular screening, close monitoring, early identification, and appropriate management of metabolic adverse effects constitute an integral part of treatment. In individuals receiving psychotropic medications especially those at increased risk careful selection of pharmacological agents, implementation of lifestyle interventions, and, when necessary, the introduction of adjunctive pharmacological strategies are recommended. Evidence suggests that agents such as metformin, topiramate, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists may be beneficial in controlling psychotropic-induced weight gain and metabolic disturbances. In the clinical decision-making process, individual risk profiles and treatment responses should be taken into account, and a holistic approach should be adopted with the aim of improving both psychiatric symptoms and metabolic outcomes. This review addresses the metabolic adverse effects associated with psychotropic medication use, as well as the pharmacological and non-pharmacological strategies for their management.

Keywords: Psychotropic medications, metabolic adverse effects, weight gain, antipsychotics, antidepressants

Öz

Psikiyatrik bozukluğu olan bireylerde mortalite ve morbidite oranlarının genel popülasyona kıyasla daha yüksek seyretmesinde, hastalığın doğrudan etkilerinin yanı sıra tedavi sürecinde ortaya çıkabilen metabolik bozulmalar önemli bir rol oynamaktadır. Psikotrop ilaçların uzun süreli kullanımı, özellikle bazı ajanlarda daha belirgin olmak üzere, metabolik açıdan klinik olarak anlamlı yan etkilere yol açabilmektedir. Bu yan etkiler kilo artışı ve santral yağlanmadan dislipidemi, insülin direnci, diyabet ve hipertansiyona kadar uzanan geniş bir spektrumu kapsamakta; söz konusu bozuklukların bir araya gelmesiyle metabolik sendrom gelişebilmektedir. Uzun süreli tedavilerinde bu metabolik değişiklikler ciddi sağlık sorunlarına zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle metabolik yan etkilerin düzenli aralıklarla taranması, yakından izlenmesi ve erken dönemde tanınarak uygun şekilde yönetilmesi tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Psikotrop ilaçlarla tedavi edilen bireylerde, özellikle risk grubunda yer alan hastalarda, ilaç seçiminin dikkatle yapılması, yaşam tarzına yönelik müdahalelerin planlanması ve gerekli durumlarda ek farmakolojik yaklaşımların devreye sokulması önerilmektedir. Metformin, topiramate ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri gibi ajanların, psikotrop ilaçlara bağlı kilo artışı ve metabolik bozulmaların kontrol altına alınmasında yararlı olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Klinik karar verme sürecinde bireysel risk profili ve tedaviye verilen yanıt göz önünde bulundurulmalı; bütüncül bir yaklaşım benimsenerek hem psikiyatrik belirtilerin hem de metabolik sonuçların iyileştirilmesi hedeflenmelidir. Bu derlemede, psikotrop ilaç kullanımına eşlik edebilen metabolik yan etkiler ile bu yan etkilerin farmakolojik ve ilaç dışı yönetim stratejileri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Psikotrop ilaçlar, metabolik yan etkiler, kilo artışı, antipsikotikler, antidepressanlar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ömer Fettahlıoğlu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
e-mail: omerfettahlioglu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.04.2026 Kabul tarihi/Accepted: 24.04.2026

GİRİŞ

Psikotrop ilaçlar, psikiyatrik bozuklukların tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahip olmakla birlikte, bu ajanların uzun süreli kullanımına eşlik eden metabolik yan etkiler hem klinisyenler hem de hastalar açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Kilo artışı, dislipidemi, hiperglisemi ve kan basıncı değişiklikleri gibi metabolik komplikasyonlar, tedavi sürecinde sıklıkla karşılaşılan ve hastaların fiziksel sağlığını doğrudan tehdit eden durumlar arasında yer almaktadır. Bu yan etkiler yalnızca kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırmakla kalmayıp aynı zamanda tedaviye uyumu olumsuz etkileyerek psikiyatrik hastalığın prognozunu da kötüleştirebilmektedir¹.

Ciddi ruhsal hastalığı bulunan bireylerin genel popülasyona kıyasla ortalama 15–20 yıl daha kısa yaşam süresine sahip olduğu ve bu erken mortalitenin büyük ölçüde kardiyovasküler hastalıklar ile metabolik bozukluklardan kaynaklandığı iyi bilinen bir gerçektir. Bu mortalite farkının oluşumunda hastalığın kendisine özgü davranışsal ve biyolojik faktörler rol oynamakla birlikte, tedavide kullanılan psikotrop ilaçların metabolik etkileri de bu tabloya önemli bir katkıda bulunmaktadır. Özellikle ikinci kuşak antipsikotiklerin yaygın kullanıma girmesiyle birlikte metabolik sendrom bileşenlerinin psikiyatrik hasta popülasyonunda belirgin biçimde arttığı çok sayıda çalışmada ortaya koyulmuştur.

Psikotrop ilaçların metabolik etkileri, ilaç sınıfları arasında ve hatta aynı sınıf içindeki ajanlar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Antipsikotikler bu yan etkilerin en belirgin olduğu grup olmakla birlikte, antidepressanlar ve duygudurum düzenleyiciler de çeşitli metabolik parametreler üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiler oluşturabilmektedir. Her bir ilacın metabolik risk profilinin bilinmesi, tedavi planlamasında bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda klinisyenlerin psikotrop ilaç seçimi yaparken yalnızca psikiyatrik etkinliği değil, aynı zamanda metabolik güvenlik profilini de göz önünde bulundurmaları gerekmektedir.

Pillinger ve arkadaşları, 18 antipsikotikğin metabolik etkilerini karşılaştıran sistematik derleme ve ağ meta-analizlerinde klozapin ve olanzapinin kilo artışı, trigliserit yükselmesi ve glukoz disregülasyonu açısından en yüksek riskli ajanlar olduğunu; kariprazinin LDL kolesterolü düşürdüğünü ve aripiprazolün HDL kolesterolü yükselttiğini ortaya

koymuşlardır⁶. Mazereel ve arkadaşları, ciddi ruhsal hastalığı bulunan bireylerde psikotrop ilaçların obezite ve metabolik sendrom üzerine etkilerini inceleyen kapsamlı derlemelerinde, metabolik bozulmanın ilaç kullanımından bağımsız olarak hastalığın erken dönemlerinde de başlayabildiğini vurgulamışlardır⁴. McIntyre ve arkadaşları, yayınladıkları derlemede güncel derlemelerinde psikotrop ilaca bağlı kilo artışının farmakolojik tedavisini kapsamlı biçimde ele almış; metformin ve GLP-1 reseptör agonistlerinin etkinliğine ilişkin güçlü kanıtlar sunmuşlardır⁵. Sepúlveda-Lizcano ve arkadaşları, sistematik derlemede 64 çalışmayı analiz ederek incelenen ilaçların %89'unun obezite ve yeme davranışı bozuklukları dahil metabolik reaksiyonlara yol açtığını bildirmişlerdir¹. Campforts ve arkadaşları ise antipsikotik tedaviyle ilişkili klinik açıdan anlamlı kilo değişikliklerini değerlendiren meta-analizlerinde, düzenli antropometrik izlemin gerekliliğini vurgulamışlardır⁴⁸. Son yıllarda metabolik yan etkilerin yönetimine ilişkin kanıt temelli stratejilerin geliştirilmesi, bu alandaki araştırmaların odak noktalarından birini oluşturmaktadır. Yaşam tarzı düzenlemeleri, psikoegitim, düzenli metabolik izlem ve gerektiğinde farmakolojik müdahaleler bu stratejilerin temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Metformin, topiramamat ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri gibi ajanların psikotrop ilaçlara bağlı metabolik bozulmanın önlenmesi ve tedavisindeki yeri giderek daha fazla araştırılmakta ve klinik kanıtlarla desteklenmektedir.

Bu derleme yazısında, başlıca psikotrop ilaç gruplarının metabolik yan etkileri güncel literatür ışığında kapsamlı bir biçimde ele alınmaktadır. Kilo artışı, dislipidemi, hiperglisemi ve kan basıncı değişiklikleri gibi temel metabolik parametreler üzerindeki etkiler antidepressanlar, antipsikotikler ve duygudurum düzenleyiciler özelinde ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Ayrıca bu yan etkilerin yönetiminde benimsenmesi gereken ilaç dışı ve farmakolojik yaklaşımlar, güncel kılavuz önerileri çerçevesinde tartışılmaktadır. Bu derlemenin, klinisyenlere psikotrop ilaç tedavisi sürecinde metabolik risklerin erken tanınması, önlenmesi ve etkin yönetimi konusunda güncel ve bütüncül bir bakış açısı sunması amaçlanmaktadır.

KİLO ARTIŞI

Psikotroplarla tedavi esnasında kilo alımı önemli bir yan etki olarak karşımıza çıkar ve hastaların tedavi uyumunu bozabilecek bir etkidir². Bu, hastaların

psikiyatrik hastalığın yetersiz tedavisinin yanında obezite riskinin artması ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus, uyku apnesi, steatohepatit gibi farklı komorbiditelerin psikiyatrik popülasyonda daha sık görülmesiyle sonuçlanabilir³.Yapılan çalışmalarda, duygudurum bozuklukları ve psikotik hastalıklarda erken mortalitenin en yaygın değiştirilebilir nedeninin obezite olduğu ortaya koyulmuştur⁴.

Antidepresanlar

Antidepresanlar, histaminerjik, kolinerjik ve serotonerjik reseptörler üzerinden etki ederek iştahı arttırabilirler. Antidepresan ilişkili kilo alımı, ajanlar arasında değişiklik göstermektedir. Bu sınıfta bulunan ilaç gruplarına bakıldığında; amitriptilin, klomipramin gibi trisiklik antidepresanların, monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSGI) paroksetin ve sitalopramın kilo alımı açısından en yüksek riske sahip ajanlar olduğu görülmektedir. Essitalopram, sertralin, duloksetin ve paroksetin orta risk grubundaki ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Agomelatin, moklobemid ve vortiksetinin düşük riske sahip olduğu düşünülürken bupropion, fluoksetin ve nispeten daha yeni tedaviler olan bupropion-dekstretorfan kombinasyonu ve esketaminin kilo alımı açısından nötr etkiye sahip olduğu veya kilo kaybına neden olduğu belirtilmiştir⁵.

Antipsikotikler

İlaça bağlı kilo artışından en çok sorumlu tutulan ajanlar antipsikotiklerdir. Atipik antipsikotiklerin tipik olanlara kıyasla daha fazla kilo artışına neden olduğu ancak atipikler içinde dopamin parsiyel agonistlerinin bu yan etkiye daha az yol açtığı bilinmektedir⁶. Klozapin ve olanzapin bu grupta kilo artışına en çok neden olan ilaçlardır. Risperidon ve ketiapin kullanımıyla bu yan etkinin kısmen daha az görülmesi beklenirken amisülpirid, aripiprazol, ziprasidon ve lurasidon bu grup içinde kilo artışı riski en düşük olan ajanlardır⁵ Ayrıca daha önce antipsikotik kullanmamış olmak, genç olmak, kadın olmak, psikiyatrik hastalığın erken döneminde olmak ve tedavi öncesi düşük kiloya sahip olmak; antipsikotik tedavisiyle ilişkili kilo alımı riskini arttırmaktadır^{7,8}.

Kimi araştırmalarda antipsikotik kullanımıyla görülen kilo artışının tedavi dozundan bağımsız olduğu bildirilse de farklı araştırma ve metaanalizlerde bu konuyla ilgili tutarsız sonuçlar elde edilmiştir^{9,10}.

Dolayısıyla ilaç dozunun kilo artışı üzerine doğrudan etkisiyle ilgili yorum yapmak güç görünmektedir.

Duygudurum düzenleyiciler

Duygudurum düzenleyiciler, tedavi sürecindeki kilo alımından antipsikotiklere kıyasla daha az sorumlu tutulmaktadır. Yine de kilo alımı açısından valproik asitin yüksek riskli ve lityumun orta riskli olduğu bilinmelidir. Karbamazepin ve lamotrijin ile tedavi sürecinde anlamlı kilo artışı bildirilmemişken topiramate tedavisiyle kilo kaybı görülebileceği ortaya koyulmuştur¹¹. Lityumun kilo alımıyla ilişkisinin doz bağımlı olup olmadığı henüz net değilken valproik asit tedavisinin kilo aldırıcı etkisinin doz arttıkça arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır¹².

DISLİPİDEMİ

Şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklara sahip olan bireylerde dislipidemi sıklığının toplum kalanına kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir³. Psikiyatrik tedavi kullanmakta olan hastalar sıklıkla kilo alımı yan etkisinden şikayet ettiğinden dislipidemi hekimler tarafından atlanabilmektedir. Oysa antipsikotikler başta olmak üzere psikotropaların lipid metabolizması üzerine olan etkisi kilo alımı henüz ortaya çıkmadan da başlayabilmektedir. Özellikle psikotik bozukluğu olan hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli bir grubu oluşturduklarından tedavi esnasında dislipidemi açısından takip edilmeleri kritiktir.

Antidepresanlar

Son yıllarda yapılan çalışmalarda depresyon ve dislipidemi arasında karşılıklı bir ilişki olduğu gözlenmiştir; depresyonun bireylerde lipid düzeylerini etkileyebileceği ve dislipideminin de depresyon riskini arttırabileceği bildirilmektedir¹³. Bu karşılıklı etki, antidepresanların dislipidemi üzerine etkisini saptamayı zorlaştırırsa da yapılan çalışmalar SSGI grubu ilaçların genel olarak dislipidemi üzerine nötr bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir¹⁴.Bu gruptan fluoksetin üzerine yapılan bir çalışma ise fluoksetinin aşırı kilolu ve obez bireylerde serum trigliserit düzeyini düşürüp HDL düzeyini yükselttiğini ortaya koymuştur¹⁵. Aksine mirtazapin ile yapılan bir çalışmada mirtazapinin lipid profili üzerine negatif etkilerini ve bu etkilerin kilo artışından bağımsız olduğunu bildirmektedir¹⁶.

Antipsikotikler

Psikotropolarla tedavi esnasında dislipidemi riskinden en fazla antipsikotik tedavisi sorumlu tutulmaktadır. Özellikle ikinci kuşak antipsikotiklerle tedavide dislipidemi gelişme oranı %15-50 aralığında bildirilmiştir. Klozapin ve olanzapin bu grupta en riskli olan ajanlardır. Aripiprazolün HDL'yi yükselttiğini ve antipsikotiklere bağlı dislipidemi tedavisinde aripiprazol eklemenin fayda sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁷. Kariprazin, breksipiprazol ve lumateperon gibi nispeten yeni antipsikotiklerin ise dislipidemi üzerine daha düşük bir etkisi olduğu bilinmektedir. Kariprazinin LDL kolesterolü düşürdüğünü, breksipiprazolün HDL kolesterolü yükselttiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır⁶.

Duygudurum düzenleyiciler

Duygudurum düzenleyiciler, dislipidemi açısından antipsikotiklere kıyasla daha güvenlidirler ancak bu konuda literatürde daha az çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda lityumun trigliserit düzeyinde yükselme dışında belirgin lipid anormalliklerine yol açmadığı görülmüştür. Doğrudan bir etki yapmasa da lityum kullanımının tiroid fonksiyon bozukluklarına sekonder lipid anormalliklerine yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Valproik asit, belirgin kilo artışı yan etkisine rağmen yapılan çalışmalarda dislipidemi riskini belirgin artırmadığı görülmüştür. Karbamazepin ise muhtemelen sitokrom p450 enzimi üzerinden etki göstererek kolesterol metabolizmasını değiştirmektedir, nitekim yapılan çalışmalarda HDL ve LDL kolesterolde yükselme ile ilişkili bulunmuştur⁴. Lamotrijin ise kilo artışında olduğu gibi dislipidemi üzerinde de nötr bir etkiye sahiptir.

HİPERGLİSEMİ

Genel popülasyonla kıyaslandığında, şizofreni ve kronik duygudurum bozukluğu tanısı bulunan bireylerde metabolik sendrom ve ilişkili bileşenlerin görülme sıklığının anlamlı düzeyde arttığı bildirilmektedir. Brown ve arkadaşları tarafından şizofreni hastalarında mortalite nedenlerini incelemek amacıyla yürütülen kohort çalışmada, diyabetes mellitusun epilepsiden sonra en sık görülen ikinci ölüm nedeni olduğu; bunu serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların izlediği saptanmıştır¹⁸. Bu ruhsal bozukluklara eşlik eden yaşam tarzı değişiklikleri, bu ilişkide önemli bir rol oynamaktadır.

Fiziksel aktivitenin azalması, düzensiz ve artmış kalori alımı gibi davranışsal faktörler, yağ dokusu birikimini artırarak insülin direncine ve hiperglisemiye zemin hazırlamaktadır¹⁹. Buna ek olarak, depresyonun hipotalamus–hipofiz–adrenal (HHA) eksenini üzerindeki etkileri metabolik sonuçlar doğurabilmektedir. Depresyonla ilişkili kronik stres durumunda HHA ekseninin aşırı aktivasyonu, plazma kortizol düzeylerinde artışa yol açmakta; bu durum insülin direnci gelişimini kolaylaştırarak hiperglisemi riskini artırmaktadır. Antidepresanların da HHA eksenini üzerinde modülatör etkiler gösterebilmesi, bu sürece dolaylı katkıda bulunabilmektedir²⁰.

Antidepresanlar

Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanların hiperglisemiye ve diyabetes mellitus gelişimine neden olup olmadığı literatürde tartışmalı bir konudur. Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, antidepresan kullanımının diyabet riskini artırabileceğine dair dolaylı kanıtlar sunmakla birlikte, tedavi öncesi ve sonrası glukoz metabolizmasını doğrudan değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir^{18,21}.

Son yıllarda yapılan büyük epidemiyolojik çalışmalarda, antidepresan kullanımının diyabetes mellitus riskinde artışla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve serotonin–noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) ile ilgili veriler dikkat çekicidir. Bir olgu-kontrol çalışmasında, SSGİ kullanımının tip 2 diyabetes mellitus gelişme riskini artırdığı; benzer bir ilişkinin SNGİ'ler için de geçerli olduğu bildirilmiştir¹⁸.

Trisiklik antidepresanların (TSA) glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri daha belirgin görünmektedir. TSA'ların insanlarda hiperglisemiye yol açabildiği, özellikle noradrenerjik bir TSA olan nortriptilinin diyabetli bireylerde glisemik kontrolü kötüleştirdiği bildirilmiştir. Ayrıca TSA ve SSGİ'nin birlikte kullanımının, yalnızca TSA kullanımına kıyasla tip 2 diyabet gelişme riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir. Bu kombinasyonu kullanan depresyon hastalarında diyabet gelişme olasılığı, yalnızca TSA kullananlara göre yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur¹⁸.

Olgu sunumları ve vaka serileri, antidepresanlarla ilişkili hiperglisemiye dair önemli klinik ipuçları sağlamaktadır. Çeşitli antidepresanları içeren bir derlemede, bir hastada mevcut hipergliseminin

kötüleştigi; üç hastada ise paroksetin, klomipramin ve mirtazapin kullanımı sonrası yeni başlangıçlı diyabetes mellitus geliştiği bildirilmiştir. Bu olgularda hiperglisemi, tedavi başlangıcından 3 hafta ile 5 ay arasında ortaya çıkmış ve çoğu hastada ilacın kesilmesini takiben yaklaşık bir hafta içinde gerilemiştir²².

Buna karşılık, antidepresanların insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen bazı çalışmalar, diyabet riskinde artıştan ziyade nötr veya olumlu sonuçlar bildirmiştir. Sekiz haftalık SSGİ tedavisinin, açlık kan glukoz düzeylerini düşürdüğü; insülin ve HOMA-IR (İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi) değerlerinde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgular, SSGİ kullanımının diyabet riskini azaltıcı bir etki gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır¹⁹. Özellikle fluoksetin, HbA1c düzeylerinde iyileşme, insülin gereksiniminde azalma, kilo kaybı ve artmış insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Fluoksetinin insülin duyarlılığı üzerindeki olumlu etkisinin, kilo kaybından bağımsız olduğu vurgulanmaktadır²³.

SSGİ'lerin ise genel olarak glisemik kontrolü bozabildiği, buna karşın kilo üzerine etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmektedir. Bupropionun mezolimbik ödül devresi üzerinden etki ederek kilo kaybını teşvik ettiği gösterilmiştir. Mirtazapinin diyabetik olmayan bireylerde glisemik toleransı kısa vadede olumsuz etkilemediği, hatta kısa süreli kullanımda HbA1c düzeylerini düşürebildiği ancak uzun vadede ve diyabetik hastalarda beden kitle indeksini artırarak dolaylı yoldan metabolik risk oluşturabileceği belirtilmiştir²⁴.

Antipsikotikler

Antipsikotik ilişkili hiperglisemi ve diyabetin ortaya çıkış mekanizması büyük oranda kilo artışına ikincil gelişen insülin direncine bağlı olduğu düşünülse de antipsikotik ilaçların muskarinik pankreatik reseptörler üzerine doğrudan etkileri nedeniyle kilo artışından bağımsız da kan şekeri yüksekliklerine neden olabileceği düşünülmektedir²⁵.

İkinci kuşak antipsikotiklerin kullanımı sırasında bildirilen diyabetes mellitus ve hiperglisemi olgularının incelendiği yayınlar değerlendirildiğinde, bu metabolik yan etkilerin en sık klozapin tedavisiyle ilişkili olduğu, bunu olanzapinin izlediği görülmektedir. Buna karşılık, ketiapin ve risperidon kullanımına bağlı diyabetes mellitus ve hiperglisemi

bildirimlerinin literatürde daha sınırlı olduğu rapor edilmiştir²⁶.

Risperidon, paliperidon, ziprasidon ve ketiapin ile DM (Diyabet) riskinin belirgin artmadığı, aripiprazol ile ise riskin artmadığı, dahası azaldığına ilişkin kanıtlar bildirilmiştir. Yine iliperidon, aripiprazol, breksipiprazol, amisülpirid, asenapin, sertindol, kariprazin ve haloperidol ile açlık kan glukozunda değişiklik olmadığına dair çalışmalar vardır²⁷.

Klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidon ile diyabet öyküsü olmadan akut hiperglisemik atak vaka bildirimleri mevcuttur²⁸. Klozapinle ketoasidozdan ölüm de bildirilmiştir²⁹.

Duygudurum düzenleyiciler

Lityumun glukoz metabolizmasına etkilerine yönelik kanıtlar tutarlı değildir. Kimi çalışmalar lityum ile glukoz metabolizmasında önemli bir değişiklik ilişkilendirilmemiştir. 6-10 yıllık bir tedaviden sonra lityum ile kan glukoz seviyelerinde minimal artış bildiren çalışmalar vardır⁴. Öte yandan ilaçsız rejime kıyasla lityum kullanan hastalarda DM gelişme riskinin azaldığını gösteren kanıtlar da mevcuttur³⁰.

Valproik asit (VPA) tedavisinin kilo artışı ve hiperinsülinemi gibi metabolik ve endokrin bozukluklarla ilişkili olduğu; bu değişikliklerin epilepsi hastalarında kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir³¹. Erişkin ve çocuk popülasyonlarında yapılan çeşitli çalışmalarda, VPA ile tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığındaki artışı takiben hiperinsülinemi geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca VPA ile kronik tedavi gören ve psikofarmakolojik ilaçlar kullanan bireylerde, ilaçların pirüvat karboksilaz ve yağ asidi ile aminoasit metabolizmasında rol alan enzimler üzerindeki etkileri aracılığıyla glukoz ve lipid metabolizmasının bozulabileceği; bunun sonucunda diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik hastalıkların ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir¹.

KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİ

Antidepresanlar

SSGİ'ler, otonom sinir sistemi aktivitesi üzerindeki sınırlı etkileri ve kan basıncı üzerindeki görece düşük etkileri ile karakterizedir. Bu özellikleri nedeniyle, özellikle yaşlı bireylerde ve kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda en güvenli antidepresan sınıflarından biri olarak kabul edilmektedir. Sertralin,

fluvoksamin ve paroksetinin kronik kullanım sonrası trombositlerde serotonin (5-HT) tükenmesine ve serbest dolaşımdaki 5-HT düzeylerinde artışa yol açtığı; bu durumun kan basıncı regülasyonu ile etkileşime girebileceği ileri sürülmektedir³². Hayvan modellerinde, uzun süreli in vivo 5-HT uygulamasını takiben kan basıncında düşüş bildirildiği; bu etkinin, 5-HT aracılı nitrik oksit salınımının artmasıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir³³. SSGİ tedavisi alan hastalarda, 5-HT'nin kısa ve uzun vadeli kan basıncı üzerindeki bu potansiyel ve karmaşık etkilerinin klinik açıdan göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Paroksetin, diğer SSGİ'lerden farklı olarak hafif antikolinergik özellikler göstermekte ve norepinefrin taşıyıcısı (NET) üzerinde inhibitör etki oluşturmaktadır. Ancak iskemik kalp hastalığı bulunan depresyon tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda, paroksetinin kalp hızı, iletim aralıkları, ventriküler aritmiler ile yatar ve ayakta ölçülen diyastolik kan basıncı ve ayakta sistolik kan basıncı üzerinde anlamlı bir etki göstermediği bildirilmiştir. Buna karşın altı haftalık tedavi sonrasında yatar pozisyonda ölçülen sistolik kan basıncında ortalama 4 mmHg'lik anlamlı bir artış saptanmıştır³⁴. Öte yandan koroner arter hastalığı öyküsü bulunan ancak psikiyatrik açıdan sağlıklı bireylerde, psikolojik stres dönemleri sırasında paroksetin tedavisinin, stres dışı dönemlerdeki başlangıç düzeylerine kıyasla sistolik ve diyastolik kan basıncını %10–15 oranında düşürdüğü gösterilmiştir³⁵.

SNGİ'ler, özellikle venlafaksin, sempatik sinir sistemi üzerindeki daha belirgin etkileri nedeniyle hipertansiyon gelişimi açısından daha yüksek bir risk taşımaktadır. Söz konusu etkinin, miyokardiyal ve vasküler dokuların sempatik uyarana duyarlılığının artmasına bağlı olarak kardiyak debide yükselme ve sonuçta kan basıncında artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek dozlarda (225 mg/gün üzeri) venlafaksinin ağırlıklı olarak norepinefrin geri alım inhibitörü gibi davrandığı gösterilmiştir³⁶. Venlafaksinin hızlı salımlı formülasyonunun, hastaların %10–15'inde kalıcı diyastolik hipertansiyona yol açabildiği; uzatılmış salımlı formülasyonlarda ise kan basıncını artırma riskinin daha düşük olduğu belirtilmektedir. Ayrıca venlafaksin, önceden mevcut hipertansiyonu kötüleştirmede, ancak normotansif bireylerde kan basıncında artışa neden olabildiği gösterilmiştir³⁷. Duloksetin tedavisinin kalp hızında ve sistolik ile diyastolik kan basıncında artışa yol açabileceği; diyastolik kan basıncında ortalama +1,89 mmHg'lik

bir yükselme oluşturduğu bildirilmiştir³⁸.

Antipsikotikler

Antipsikotik ilaçlar, kilo alımına bağlı olarak hipertansiyon gelişimine yol açabilmekte ya da mevcut hipertansiyonu kötüleştirebilmektedir. Bununla birlikte, bu etki antipsikotiklerin adrenerjik reseptörler üzerindeki intrinsik antagonistik özelliklerine bağlı hipotansif etkilerle kısmen dengelenebilmekte veya maskelenebilmektedir³⁹.

Ortostatik hipotansiyonun en sık bildirildiği antipsikotikler arasında klorpromazin, tiordazin, klozapin ve ketiapin yer almakta olup diğer antipsikotiklerin hipotansiyon gelişimiyle belirgin bir ilişki göstermediği bildirilmektedir⁴⁰. Uzun süreli antipsikotik tedavi alan hastalarda hipertansiyon sıklıkla metabolik sendrom gelişiminin bir sonucu olarak ortaya çıkmakla birlikte antipsikotik tedavinin başlangıcını izleyen dönemde kan basıncında meydana gelen akut değişiklikler literatürde daha sınırlı düzeyde rapor edilmiştir⁴¹. Bununla birlikte, tedavinin erken döneminde gelişebilecek bu tür kan basıncı dalgalanmalarının advers klinik sonuçlara yol açabileceği ve bu nedenle yakın izlem gerektirdiği düşünülmektedir.

Nitekim ikinci kuşak antipsikotik tedavinin başlatılmasını takiben ortaya çıkan akut hipertansiyonun; bilinçte azalma, senkop ve rijidite ile birlikte seyrettiği olgular bildirilmiştir⁴². Bu klinik belirtiler kataton ve nöroleptik malign sendromun özellikleri arasında yer almakta olup, erken tanı ve müdahalenin önemini vurgulamaktadır. Belirgin ortostatik hipotansiyona yol açan antipsikotiklerin bu etkiyi, α 1-adrenerjik reseptör antagonizması sonucunda gelişen periferik vazodilatasyon ve buna eşlik eden refleks taşikardi aracılığıyla oluşturduğu düşünülmektedir⁴³.

Klozapin kullanımının farklı klinik bağlamlarda hem hipotansiyon hem de hipertansiyon gelişimiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁴⁴. Koreli şizofreni hastalarında klozapin ve olanzapinin akut kan basıncı değişikliklerini karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, klozapinin tedavi başlangıcından sonraki 8 hafta içinde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında anlamlı artışa yol açtığı, buna karşın olanzapinin benzer bir etki göstermediği saptanmıştır⁴⁴.

Aripiprazolün de çeşitli olgu bildirimlerinde klinik açıdan anlamlı akut hipertansiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁴⁵. Bu antipsikotiklerin tümünde postsinaptik α 1 ve presinaptik α 2 adrenerjik

reseptörler üzerinde antagonistik etki bulunduğ; kan basıncı üzerindeki klinik açıdan anlamlı etkinin, her bir ilacın bu reseptörler üzerindeki etkilerinin dengesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir⁴⁶.

Duygudurum düzenleyiciler

Lityum ve anti epileptik ilaçlar olan valproik asit, lamotrijin ve karbamazepini içeren duygudurum düzenleyiciler, bipolar affektif bozukluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların hiçbirinin hipertansiyonla doğrudan ilişkili olmadığı bilinmekle birlikte, lityum ve valproik asidin kilo artışına yol açabilmesi nedeniyle metabolik sendrom gelişme riskini artırabildiği; buna bağlı olarak kan basıncı yüksekliği riskinin de dolaylı olarak artabileceği bildirilmektedir⁴⁷.

PSİKOTROP İLAÇLARIN METABOLİK YAN ETKİ YÖNETİMİ

Metabolik yan etkilerin etkin biçimde yönetimi, psikotrop ilaç seçim aşamasında başlar. Özellikle uzun süreli kullanım planlanan tedavilerde, ilaca başlamadan önce bireyin metabolik sendrom ve bileşenleri açısından ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi gereklidir. Obezite, diyabet veya benzeri metabolik risk faktörlerinin varlığında, metabolik açıdan daha güvenli profili olan ajanların tercih edilmesi önerilmektedir. Tedavi başladıktan sonra ise düzenli izlem büyük önem taşımaktadır. Güncel klinik uygulama kılavuzları, özellikle antipsikotik tedavilere başlanırken antropometrik ve metabolik göstergelerin rutin olarak takip edilmesini önermektedir. Bu kapsamda vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi, bel çevresi, kan basıncı, kalp hızı ile açlık glukozu ve lipid profili gibi metabolik parametrelerin tedavi öncesinde ölçülmesi ve kaydedilmesi gereklidir⁴⁸.

Klozapin ve olanzapin gibi metabolik risk potansiyeli yüksek olan ilaçlar başlandığında, özellikle ilk üç ay boyunca haftalık kilo takibi yapılması önerilmektedir. Atipik antipsikotik kullanan hastalarda vücut ağırlığı, lipid profili ve açlık glukozunun ilk üç ay süresince aylık olarak, sonrasında ise yılda iki kez kontrol edilmesi uygun görülmektedir. Lityum tedavisi alan hastalarda ilk yıl altı ayda bir, sonraki dönemlerde ise yılda bir kez vücut ağırlığı izlemi yapılması önerilirken; valproik asit kullanan bireylerde ilk yıl üç ayda bir, sonrasında ise yıllık kilo takibi önerilmektedir. Antropometrik ölçümlerin (kilo, beden kitle indeksi, bel çevresi vb.) ve metabolik

parametrelerin takibi, özellikle obez bireylerde ve obeziteye bağlı ek sağlık sorunları açısından yüksek risk taşıyan hastalarda daha sık aralıklarla gerçekleştirilmelidir. İzlem süreci boyunca hem klinik etkinlik hem de ortaya çıkabilecek yan etkiler dikkate alınarak tedavinin risk-yarar dengesi düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir⁴⁸.

Erken dönemde yapılacak girişimler, ilerleyici kilo artışı ve metabolik sendrom gelişiminin önlenmesi açısından belirleyici rol oynar. Bu süreçte hastada kilo alımına katkıda bulunabilecek hipotiroidi, hiperprolaktinemi gibi endokrin bozuklukların ya da yeme davranışını olumsuz etkileyen tıknırcasına yeme bozukluğu gibi psikiyatrik komorbiditelerin varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Saptanan bu eşlik eden durumların uygun şekilde tedavi edilmesi, metabolik bozulmanın kontrol altına alınmasında önemli katkı sağlar⁴.

İlaç dışı yaklaşımlar

Metabolik yan etkilerin izlenmesi ve tedavisi, psikotrop ilaç kullanan hastalarda öncelikle psikoeğitim ile başlamalıdır. Hastaya sağlıklı yaşam alışkanlıklarının önemi ayrıntılı şekilde anlatılmalı; özellikle yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli uyku ve uyku hijyeninin korunması konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Fiziksel aktivitenin metabolik risklerin azaltılmasındaki rolü vurgulanarak, haftada en az üç gün ve toplamda en az 150 dakika orta şiddette egzersiz yapılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra dengeli ve düzenli beslenmeye yönelik diyet önerileri sunulmalı; gerekli durumlarda endokrinoloji uzmanı ve deneyimli bir diyetisyenden destek alınması sağlanmalıdır⁴⁹.

Psikiyatrik hasta grubunda sık görülen bilişsel işlev bozuklukları, motivasyon eksikliği, sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan güçlükler, sosyoekonomik dezavantajlar ve damgalanma gibi faktörler; yaşam tarzı ve davranışsal müdahalelerin birçok hastada uygulanabilirliğini ve sürdürülebilirliğini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bazı olgularda farmakolojik tedavilerin önemi daha da artmakta ve ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte farmakolojik yaklaşımların mutlaka ulusal ve uluslararası kılavuzlar doğrultusunda planlanması gerekmektedir⁴⁹.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Obezite Kılavuzu'na göre farmakolojik obezite tedavisine başlama endikasyonları net olarak tanımlanmıştır. Buna göre beden kitle indeksi (BKİ)

≥ 30 kg/m² olan ve uygun diyet, düzenli egzersiz ve davranış değişikliklerine rağmen hedeflenen kilo kaybı sağlanamayan hastalarda farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir. Ayrıca BKİ ≥ 27 kg/m² olup, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi veya uyku apnesi gibi obeziteyle ilişkili en az bir komorbiditesi bulunan hastalarda da farmakolojik tedavi endikasyonu bulunmaktadır⁴⁹.

Farmakolojik yaklaşımlar

Metformin

Glukoneogenezi baskılayan ve periferik dokularda glukoz kullanımını artıran bir biguanid türevi olup tip 2 diyabet tedavisinde en yaygın kullanılan farmakolojik ajanlardan biridir. Psikotrop ilaçlara bağlı gelişen kilo artışı açısından değerlendirildiğinde metformin, bu alanda en fazla araştırılmış endikasyon dışı tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir. Özellikle antipsikotik kullanımıyla ilişkili kilo alımı, beden kitle indeksi artışı ve insülin direncinin önlenmesi ve geriletmesinde metforminin anlamlı düzeyde yarar sağladığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır⁵⁰.

Calkin ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, insülin direnci saptanan bipolar depresyon tanılı hastalarda metformin kullanan grubun, plasebo grubuna kıyasla hem insülin direncinde belirgin azalma gösterdiği hem de depresyon şiddetini değerlendiren ölçeklerde anlamlı derecede daha düşük puanlara sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, metforminin yalnızca metabolik parametreler üzerinde değil, dolaylı olarak duygudurum belirtileri üzerinde de olumlu etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir⁵¹.

Bu veriler doğrultusunda metformin, antipsikotik tedavi alan psikiyatrik hastalarda kilo artışının önlenmesi amacıyla birinci basamak farmakolojik seçenekler arasında önerilmektedir. Klinik uygulamada genellikle 750 mg/gün dozunda başlanan metforminin, özellikle yaşam tarzı değişiklikleriyle (diyet düzenlemesi, fiziksel aktivite artışı ve uyku hijyeninin sağlanması) birlikte kullanıldığında, antipsikotiklere bağlı kilo artışının kontrol altına alınmasında en etkili tedavi yaklaşımlarından biri olduğu vurgulanmaktadır^{49,51}.

Topiramet

Topiramet, 50–200 mg/gün doz aralığında obezite ve psikotrop ilaçlara bağlı gelişen kilo artışının

azaltılmasına yönelik destekleyici bir farmakolojik seçenek olarak farklı hasta gruplarında değerlendirilmiştir. Yapılan meta-analizler, topiramet kullanımının ortalama 3–4 kg civarında kilo kaybı sağladığını ve beden kitle indeksinde yaklaşık 1,6 birimlik bir azalmaya yol açtığını ortaya koymaktadır. Bu etkinin çoğunlukla tedavinin ilk üç ayı içerisinde belirginleştiği bildirilmektedir^{52,53}. Bununla birlikte, topiramatin dikkat, bellek ve yürütücü işlevler başta olmak üzere bilişsel süreçlerde bozulmaya yol açabilmesi, bu ilacın kilo kontrolü amacıyla kullanımının klinik pratikte kabul edilebilirliğini önemli ölçüde sınırlamaktadır.

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri

Liraglutid ve semaglutid gibi reseptör agonistleri, obezite tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve bu endikasyon için FDA (Food and Drug Administration) onayı almış güçlü farmakolojik ajanlar arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu ilaç grubunun yalnızca primer obezite tedavisinde değil, aynı zamanda antipsikotiklere bağlı kilo artışının ve buna eşlik eden diyabet gelişiminin önlenmesinde de etkili olabileceğine işaret etmektedir. Nitekim NICE tarafından 2023 yılında yayımlanan raporda, liraglutidin antipsikotik tedaviye bağlı kilo alımını azaltabileceğini gösteren sistematik çalışmalara atıf yapılmıştır⁵⁴.

GLP-1 reseptör agonistleri, mide boşalmasını geciktirerek tokluk hissini uzatmakta, santral iştah düzenleyici mekanizmalar üzerinde etkili olarak gıda alımını azaltmakta ve böylece kilo kaybını desteklemektedir. Bunun yanı sıra glisemik kontrolü iyileştirici etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler risk üzerinde de olumlu katkılar sağladıkları gösterilmiştir. Mevcut veriler, bu ajanların ruhsal durum üzerine olumsuz etkilerinin sınırlı olduğunu ve psikiyatrik hasta grubunda genel olarak iyi tolere edilebildiklerini düşündürmektedir. Bu özellikleri nedeniyle GLP-1 agonistleri, antipsikotik kullanımına bağlı gelişen metabolik yan etkilerin yönetiminde giderek daha fazla ilgi gören bir tedavi seçeneği haline gelmiştir⁵⁵.

Bu alandaki dikkat çekici çalışmalardan birinde, 16 hafta süreli, çift kör ve plasebo kontrollü tasarımla yürütülen çalışmada, olanzapin veya klozapin tedavisi almakta olan, şizofreni tanılı, aynı zamanda obezite ve prediyabet tanısı bulunan toplam 103 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, subkutan yolla 1,2–1,8 mg/gün doz aralığında liraglutid alan hastaların, plasebo grubuna kıyasla glukoz toleransında

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme gösterdiği saptanmıştır⁵⁶.

Bunun yanı sıra liraglutid tedavisi alan grupta vücut ağırlığı, bel çevresi ölçümleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri ve viseral yağ miktarında da anlamlı azalmalar kaydedilmiştir. Bu bulgular, GLP-1 reseptör agonistlerinin yalnızca glisemik kontrol üzerinde değil, aynı zamanda kardiyometabolik risk faktörleri üzerinde de çok yönlü yararlar sağlayabildiğini göstermektedir. Güvenlilik profili değerlendirildiğinde, liraglutidin genel olarak iyi tolere edildiği, en sık bildirilen yan etkilerin ise gastrointestinal yakınmalar olduğu bildirilmiştir⁵⁶.

GLP-1/GIP koagonistleri

GLP-1 temelli tedavilere benzer biçimde, glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) adı verilen bir diğer inkretin hormonunun da glisemik kontrol ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu doğrultuda FDA, yakın dönemde hem tip 2 diyabetin tedavisi hem de obezite veya fazla kilolu yetişkinlerde uzun dönemli kilo yönetimi amacıyla çift etkili GLP-1/GIP reseptör koagonisti olan tirzepatidi onaylamıştır⁵⁷.

İlaç değiştirme ve diğer stratejiler

Metabolik yan etki riski yüksek psikotrop ilaçların oluşturduğu olumsuz etkileri azaltmanın bir diğer yaklaşımı, daha düşük metabolik risk profiline sahip ajanlara geçiş yapılmasıdır. Antipsikotik tedavi açısından değerlendirildiğinde aripiprazol, ziprasidon, haloperidol ve lurasidon gibi ilaçların, yüksek riskli ikinci kuşak antipsikotiklere kıyasla daha sınırlı düzeyde kilo artışına yol açtığı bilinmektedir. Bununla birlikte, ilaç değişikliği kararı yalnızca metabolik risk üzerinden verilmemelidir; hastanın mevcut klinik durumu, semptom kontrol düzeyi, tedavinin sürdürülmesine ilişkin gereklilikler, yeni ilacın yan etki profili ve hastanın önceki tedavi deneyimleri gibi bir çok faktör dikkate alınarak dikkatle değerlendirilmelidir⁵².

Antidepresan tedavi bağlamında ise kilo artışıyla ilişkili olduğu bilinen paroksetin ve mirtazapin gibi ajanlar yerine, kilo üzerine daha nötr etkileri bulunan bupropion gibi ilaçların tercih edilmesi uygun bir strateji olabilir. Duygu durum düzenleyicilerde ise minimum etkili doz yaklaşımı benimsenebilir; metabolik belirteçlerde bozulma devam ediyorsa,

klinik uygunluk çerçevesinde alternatif bir duygu durum düzenleyicisine geçiş de değerlendirilebilir⁵².

SONUÇ

Psikotrop ilaçlara bağlı metabolik yan etkiler, psikiyatrik tedavinin uzun dönemli etkinliği, tedaviye uyum ve hastaların genel fiziksel sağlığı üzerinde belirleyici bir role sahiptir. Metabolik riskin yalnızca kullanılan ilaca değil; hastanın psikiyatrik tanısına, bireysel yatkınlıklarına, yaşam tarzı özelliklerine ve tedavi süresine bağlı olarak şekillendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Antipsikotikler, özellikle klozapin ve olanzapin, kilo artışı, dislipidemi ve hiperglisemi açısından en yüksek riskli ajanlar arasında yer alırken; antidepresanlar ve duygudurum düzenleyiciler arasında metabolik etkiler bakımından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle psikotrop ilaç tedavisine başlanmadan önce vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, bel çevresi, kan basıncı, açlık glukozu ve lipid profili gibi metabolik parametrelerin değerlendirilmesi; tedavi süresince ise düzenli ve yapılandırılmış metabolik izlemin sürdürülmesi gereklidir. Yaşam tarzı düzenlemeleri ve psikoeğitim metabolik yan etki yönetiminin temelini oluşturmalı, bu yaklaşımların yetersiz kaldığı olgularda metformin ve GLP-1 reseptör agonistleri gibi farmakolojik seçenekler uygun hasta gruplarında değerlendirilmelidir. Metabolik bozulmanın klinik olarak anlamlı hale geldiği durumlarda, risk–yarar dengesi gözetilerek daha düşük metabolik risk profiline sahip psikotrop ajanlara geçiş bir seçenek olarak ele alınmalı; tüm bu süreç, psikiyatrik ve fiziksel sağlığı birlikte hedefleyen bütüncül ve proaktif bir yaklaşım çerçevesinde yürütülmelidir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: HNC, İSS, ÖF, LT; Veri toplama: HNC, İSS, ÖF, LT; Veri analizi ve yorumlama: HNC, İSS, ÖF, LT; Yazı taslağı: HNC, İSS, ÖF, LT; İçeriğin eleştirel incelenmesi: HNC, İSS, ÖF, LT; Son onay ve sorumluluk: HNC, İSS, ÖF, LT; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: HNC, İSS, ÖF, LT; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik onay: Çalışma bir derleme çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sepúlveda-Lizcano L, Arenas-Villamizar VV, Jaimes-Duarte EB, García-Pacheco H, Paredes CS, Bermúdez V et al. Metabolic adverse effects of psychotropic drug therapy: a systematic review. Eur J Investig Health Psychol Educ. 2023;13:1505-20.

2. McCloughen A, Foster K. Weight gain associated with taking psychotropic medication: an integrative review. *Int J Ment Health Nurs*. 2011;20:202-22.
3. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2017;16:308-15.
4. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, Van Winkel R, De Hert M. Impact of psychotropic medication effects on obesity and the metabolic syndrome in people with serious mental illness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573479.
5. McIntyre RS, Kwan ATH, Rosenblatt JD, Teopiz KM, Mansur RB. Psychotropic drug-related weight gain and its treatment. *Am J Psychiatry*. 2024;181:26-38.
6. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:64-77.
7. Fitzgerald I, Sahn LJ. Predicting antipsychotic-induced weight gain in first episode psychosis-a field-wide systematic review and meta-analysis of nongenetic prognostic factors. *Eur Psychiatry*. 2023;66:e42.
8. Foley DL, Mackinnon A, Watts GF, Shaw JE, Magliano DJ, Castle DJ et al. Cardiometabolic risk indicators that distinguish adults with psychosis from the general population, by age and gender. *PLoS One*. 2013;8:e82606.
9. Altınbaş K, Böke Ö. Yeni kuşak antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri. *Psikiyatride Güncel*. 2011;1:266-75.
10. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19:295-314.
11. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf*. 2001;24:969-78.
12. Grosu C, Hatoum W, Piras M, Laaboub N, Ranjbar S, Gamma F et al. Associations of valproate doses with weight gain in adult psychiatric patients: a 1-year prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2024;85:23m15008.
13. Park SC, Kato TA, Lee JH, Yu SH. Exploring the bidirectional relationship between depression and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2025;54:193-206.
14. Shostak ES, Lang JM, Quinn WK, Chervinskaya VD, Fioraso E, Smith E et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use on cardiometabolic health and risk in young healthy individuals: a preliminary matched pairs study. *Physiol Rep*. 2025;13:e70285.
15. Liu D, Guo T, Peng Q, Velu P, Prabakar K, Safargar M et al. The effect of fluoxetine on lipid profiles in overweight or obese individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;222:112040.
16. Lechner K, Heel S, Uhr M, Dose T, Holsboer F, Lucae S et al. Weight-gain independent effect of mirtazapine on fasting plasma lipids in healthy men. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023;396:1999-2008.
17. Kanagasundaram P, Lee J, Prasad F, Costa-Dookhan KA, Hamel L, Gordon M et al. Pharmacological interventions to treat antipsychotic-induced dyslipidemia in schizophrenia patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:642403.
18. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79:61-7.
19. Olguner Eker Ö, Özsoy S, Eker B, Doğan H. Metabolic effects of antidepressant treatment. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2017;54:49-56.
20. Fernandes BS, Salagre E, Enduru N, Grande I, Vieta E, Zhao Z. Insulin resistance in depression: a large meta-analysis of metabolic parameters and variation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;139:104758.
21. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2010;33:2611-16.
22. Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *Int J Clin Pharm*. 2011;33:484-92.
23. Maheux P, Ducros F, Bourque J, Garon J, Chiasson JL. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:97-102.
24. Fanelli G, Serretti A. Depression, antidepressants, and insulin resistance: which link?. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;60:4-6.
25. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry*. 2002;14:59-64.
26. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: istisna mı, kural mı? *Anadolu Psikiyatrisi Derg*. 2005;6:259-66.
27. Cernea S, Dima L, Correll CU, Manu P. Pharmacological management of glucose dysregulation in patients treated with second-generation antipsychotics. *Drugs*. 2020;80:1763-81.
28. Bernardo M, Rico-Villademoros F, García-Rizo C, Rojo R, Gómez-Huelgas R. Real-world data on the

- adverse metabolic effects of second-generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: a systematic review of population-based studies. *Adv Ther.* 2021;38:2491-512.
29. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med.* 2001;111:716-23.
 30. Nestsiarovich A, Kerner B, Mazurie AJ, Cannon DC, Hurwitz NG, Zhu Y et al. Diabetes mellitus risk for 102 drugs and drug combinations used in patients with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;112:104511.
 31. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia.* 2010;51:268-73.
 32. Meier CR, Schlienger RG, Jick H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:179-84.
 33. Alexander SPH, Kelly E, Marrion NV, Peters JA, Faccenda E, Harding SD et al. The concise guide to pharmacology 2017/18: Overview. *Br J Pharmacol.* 2017;174:1-16.
 34. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Pollock BG et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA.* 1998;279:287-91.
 35. Golding M, Kotlyar M, Carson SW, Hoyer S, Lazarus C, Davidson C et al. Effects of paroxetine on cardiovascular response to mental stress in subjects with a history of coronary artery disease and no psychiatric diagnoses. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;182:321-26.
 36. Debonnel G, Saint-André E, Hébert C, de Montigny C, Lavoie N, Blier P. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10:51-61.
 37. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:574-79.
 38. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:132-40.
 39. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry.* 2009;24:412-24.
 40. Di-Giacomo J. Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *Cardiovasc Rev Rep.* 1989;10:31-47.
 41. Boyda HN, Tse L, Procyshyn RM, Honer WG, Barr AM. Preclinical models of antipsychotic drug-induced metabolic side effects. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31:484-97.
 42. Coulter D, Director I. Atypical antipsychotics may cause hypertension. *Prescriber Update.* 2003;24:4.
 43. Levine M, Ruha AM. Overdose of atypical antipsychotics: clinical presentation, mechanisms of toxicity and management. *CNS Drugs.* 2012;26:601-11.
 44. Woo YS, Kim W, Chae JH, Yoon BH, Bahk WM. Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:420-25.
 45. Alves BB, Oliveira GP, Moreira Neto MG, Fiorilli RB, Cestário EDES. Use of atypical antipsychotics and risk of hypertension: a case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019;7:2050313X19841825.
 46. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology.* 1998;18:63-101.
 47. Morreale MK, Wake LA. Psychiatric medications and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:86.
 48. Campforts B, Drukker M, Crins J, Van Amelsvoort T, Bak M. Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis. *BJPsych Open.* 2023;9:e18.
 49. Sezgin SID, Özsoy SD. Psikotrop ilaçların metabolik yan etkileri ve yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics.* 2025;18:1-8.
 50. Agarwal SM, Stogios N, Faulkner GE, Hahn M. Pharmacological interventions for the prevention of antipsychotic-induced weight gain in people with schizophrenia: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2023;49:833-35.
 51. Calkin CV, Chengappa KR, Cairns K, Cooney J, Gannon J, Alda M et al. Treating insulin resistance with metformin as a strategy to improve clinical outcomes in treatment-resistant bipolar depression (the TRIO-BD Study): a randomized, quadruple-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2022;83:21m14022.
 52. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, De Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2231-41.
 53. Goh KK, Chen CH, Lu ML. Topiramate mitigates weight gain in antipsychotic-treated patients with schizophrenia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019;23:14-32.
 54. Elmaoued AA, White RT. Incretin therapies: a new tool to combat metabolic consequences of antipsychotic use. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2025;27:25nr03924.
 55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults:

- prevention and management (CG178). London: NICE; 2014.
56. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MS, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:719–28.
57. Cho YK, La Lee Y, Jung CH. The cardiovascular effect of tirzepatide: a glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide dual agonist. *J Lipid Atheroscler*. 2023;12:213-22.