

Araştırma / Original article**Seçici serotonin geri-alım inhibitörü kullanımının
vücut ağırlığı ve metabolik parametreler ile ilişkisi****Ahmet YOSMAOĞLU,¹ Nurhan FISTIKCI,² Ali KEYVAN,² Münevver HACIOĞLU,²
Evrin ERTEN,² Ömer SAATÇIOĞLU,³ Kaan KORA⁴****ÖZET**

Giriş: Psikiyatrik bozuklukların psikofarmakolojik tedavisi sırasında vücut ağırlığı, dinlenme metabolizma hızı (DMH), lipit profili ve açlık kan şekeri gibi metabolik parametrelerde değişikliklere sık rastlanır. Bu çalışmanın amacı seçici serotonin geri-alım inhibitörü (SSGI) kullanımının vücut ağırlığı ve metabolik parametreler ile ilişkisini araştırmaktır. **Yöntem:** Bu çalışmada en az üç ay süreyle bir SSGI kullanması gerektiğine karar verilen 14 erkek hastanın tedavi öncesi, 1. ayda ve 3. ayda olmak üzere DMH ölçümleri yapılmıştır. Hastaların vücut ağırlıkları, vücut yağ oranları, beden kitle indeksleri ve bel/kalça oranları tedavi öncesinde, 1. haftada, 2. haftada, 1. ayda, 2. ayda ve 3. ayda ölçülmüştür. Tedavi öncesinde ve 3. ayda hastaların total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, trigliserit ve açlık kan şekeri içeren laboratuvar tetkikleri yapılmıştır. **Bulgular:** Çalışmada DMH'nin başlangıçta, 1. ayda ve 3. ayda yapılan ölçümlerde anlamlı olarak değişmediği saptanmıştır. Başlangıç-3. ay arasında tüm grupta DMH'de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmamış, 3. ay-1. ay arasında doz artışı yapılan grupta DMH'nin anlamlı olarak azaldığı, doz artışı yapılmayan grupta ise anlamlı olarak değişmediği saptanmıştır. Vücut ağırlığı değişimi ile DMH değişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hastaların ortalama vücut ağırlığının başlangıç ile 1. hafta-1. ay arasında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Hastaların ortalama vücut ağırlıkları 3. ayda başlangıca göre yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Başlangıç-3. ay arasında total kolesterol düzeylerinde, vücut yağ oranı, bel/kalça oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. **Sonuç:** SSGI'lerin neden olduğu vücut ağırlığı artışının DMH'de bir azalma sonucu gerçekleşmediği söylenebilir. Üçüncü ay bel/kalça oranı, total kolesterol ölçümlerinde başlangıç ölçümlerine göre saptanan artış da, SSGI kullanan bireylerin yağ metabolizması açısından daha ayrıntılı olarak incelendiği çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2013;14:245-51)

Anahtar sözcükler: Seçici serotonin geri alım inhibitörü, dinlenme metabolizma hızı, vücut ağırlığı, metabolik parametreler

**Correlation of selective serotonin re-uptake inhibitor use
with weight gain and metabolic parameters****ABSTRACT**

Objective: Psychotropic drugs during the treatment period of psychiatric disorders can cause changes in metabolic parameters such as weight, lipid profile, fasting glucose level, and resting metabolic rate. The aim of this study is to investigate the correlation of selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) use with weight gain and metabolic parameters. **Methods:** In this study, the resting metabolic rates (RMR) of 14 male patients intended to

¹ Uzm.Dr., Çaycuma Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Çaycuma/Zonguldak

² Uzm.Dr.,³ Doç.Dr., Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

⁴ Prof.Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İstanbul

Yazışma adresi/Address for correspondence:

Uzm.Dr. Nurhan FISTIKCI, Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Artırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

E-mail: nurhanfistikci@gmail.com

Geliş tarihi: 20.10.2012 **Kabul tarihi:** 30.03.2013 **doi:** 10.5455/apd.36693

use selective serotonin re uptake inhibitor at least three months, were measured baseline, first and third month after SSRI use. Body weight, percentage body fat, body mass index and waist/hip ratio were measured before treatment, at the end of the first and second weeks and the first, second and third months. Laboratory tests including total cholesterol, LDL, HDL, VLDL, triglycerides and fasting blood glucose were performed before treatment and at the end of the third month. The correlation of body weight changes with RMR changes was also analyzed. **Results:** RMR did not differ in the beginning, first month and third month. No statistically significant difference was found in RMR between the beginning and the third month. RMR significantly decreased in the increased-dose group while it wasn't changed in the constant-dose group. No correlation was found between RMR changes and body weight changes. The mean body weight decreased significantly between the beginning and the first week and the first month. Even though the mean body weight of all patients was higher in the third month than the beginning, no statistically significant difference was found. The total cholesterol levels, body lipid ratio, and waist/hip ratio increased significantly between initiation of treatment and the third month. **Conclusion:** As a result, we suggest that SSRI's use did not cause body weight increase due to reduction in RMR. The waist/hip ratio, total cholesterol levels were increased in the third month. Further studies which look more closely to fat metabolism in patients under SSRI's treatment are necessary. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2013;14:245-51)

Key words: Selective serotonin re uptake inhibitor, resting metabolic rate, body weight, metabolic parameters

GİRİŞ

Psikiyatrik bozuklukların gidişi ve psikofarmakolojik tedavisi sırasında vücut ağırlığı değişikliklerine sık rastlanır. Trisiklik antidepressanlar ve atipik antipsikotik ilaçların kullanımında vücut ağırlığındaki artış klinik açıdan önemlidir.¹⁻³ Buna bağlı olarak hastaların ilaçlarını bırakması psikiyatrik bozukluklarının yinelenme riskini de artırır.⁴ Antidepressanlar daha fazla reçetelendiği için⁵ vücut ağırlığı artışına neden olan antipsikotik ilaçlara göre daha büyük bir sağlık sorunu oluşturabilir.

Seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSGİ), neden oldukları serotonin artışı nedeniyle beklenen vücut ağırlığı kaybına karşı olarak vücut ağırlığı artışına yol açabilir.⁶⁻⁹ Bu durumu açıklamada öne sürülen savlardan biri bazal metabolizma hızındaki azalmadır.¹⁰ Antidepressanların dinlenme metabolizma hızı (DMH) üzerindeki etkilerine yönelik literatür yetersiz ve sonuçlar bakımından çelişkilidir. Üç hastanın klinik verileri ile yapılan bir çalışmada, antidepressanlarla tedavi edilen hastaların DMH'lerinde önemli düzeyde azalma saptanmıştır. Hastaların DMH'lerindeki değişiklik %17-24 arasında (300-400 kkal/güne eşdeğer) bulunmuştur.¹ Bu sonuca dayanarak, antidepressan tedavisi sırasında gerçekleşen vücut ağırlığı artışının kısmen DMH'deki azalmadan kaynaklandığı düşünülmüştür.⁴ Vücut ağırlığında artış olduğunda DMH'de azalma yerine artma gerçekleşmesi beklenir.¹¹ Buna göre, DMH'deki azalmanın ilaç kaynaklı olabileceği ileri sürülmektedir.¹

Fluoksetinin DMH'de yaptığı değişikliği inceleyen bir gözden geçirme yazısında fluoksetinin obez bireylerde kalori kısıtlamasına bağlı olarak

gelişen DMH azalmasını hafifçe azalttığı belirtilmiştir.¹² SSGİ'lerin metabolik sendromun klinik ve biyokimyasal bazı değişikliklere neden olabileceği belirtilmekte ve SSGİ kullananların obezite ve dislipidemi parametrelerinin izlenmesi önerilmektedir.¹³ Metabolik sendrom oluşumunun merkezi sinir sisteminde serotonerjik aktivitenin azalmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.¹⁴ SSGİ tedavisinin ilk birkaç haftasında geçici olarak vücut ağırlığı kaybı görülebilir.⁴

Bu araştırmanın amacı, SSGİ ile tedavi edilen hastalarda metabolik parametrelerin tedavi süresince gidişini belirlemektir. Bu doğrultuda DMH değişiklikleri ve bunun hastaların vücut ağırlığındaki artışla ilişkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca tedavi yanıtı ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Psikiyatri polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasında, bir uçlu depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, veya uyum bozukluğu tanısı konmuş ve tedavi için bir SSGİ başlanması kararı verilen ve tedavi süresinin en az üç ay olması planlanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Kronik veya metabolik parametreleri etkileyebilecek fiziksel hastalığı, alkol ve madde kötüye kullanımı, yeme bozukluğu öyküsü veya tanısı konanlar, son altı ay içinde uzun etkili antipsikotik ilaç, son üç ay içinde SSGİ ve herhangi bir psikotrop ilaç, son altı ay içinde herhangi bir metabolizma düzenleyici veya antihiperlipidemik ilaç, hormon preparatı veya oral antidiyabetik ilaç kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve tüm hasta-

lardan bilgilendirilmiş onay alınmıştır. Çalışmanın yapılması için etik kurul onayı alınmıştır.

Araçlar

Veri Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanmış, sosyodemografik ve klinik değişkenlerin kaydedildiği yarı-yapılandırılmış bir formdur.

Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I): DSM-IV'e göre majör eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş, bireysel olarak uygulanan bir klinik görüşmedir. Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.^{15,16}

Durumluk Sürekli Kaygı Ölçeği (DSKÖ): Durumluk ve sürekli kaygı düzeylerini ayrı ayrı saptamak amacıyla Spielberger ve arkadaşları tarafından 1970'de geliştirilmiş olan DSKÖ'nün Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öner tarafından yapılmıştır.^{17,18}

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI): Ruhsal bozukluğun şiddetini, izlemede tedavi ile iyileşmeyi ve ilaç yan etkilerinin düzeyini değerlendirmek için görüşme sırasında klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Ruhsal bozukluğun şiddeti, klinisyenin aynı hasta grubuna ilişkin deneyimlerine dayanarak öznel olarak 1'den (normal, hasta değil) 7'ye (çok ağır hasta) kadar bir ölçek üzerinde işaretlenir.¹⁹

Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS): Hastada depresyonun çekirdek belirtilerinin düzeyini ve şiddet değişimini ölçen, görüşmeci tarafından değerlendirilen bir ölçektir. İlaç tedavisi çalışmalarında, değişimi diğer depresyon değerlendirme ölçeklerine göre daha duyarlı olarak ölçer.^{20,21} Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²²

FitMate™: Egzersiz ve dinlenme sırasında oksijen kullanımını ve enerji harcamasını ölçen bir ayardır. Fitmate DMH'nin duyarlı bir şekilde ölçülmesini sağlar. Kişi, termonötral bir ortamda bir muayene masasında sırt üstü, yüzünde bir maske ile 10-15 dakika kadar yatarak gevşer. Maske, deneğin oksijen kullanımının ölçülebilmesini sağlar. Testin sonunda sonuçlar otomatik yazıcı tarafından yazılır.

Uygulama

Her hasta ile ilk değerlendirme görüşmesinden sonra 1. haftada, 2. haftada, 1. ayda, 2. ayda ve 3. ayda görüşmeler yapılmış, hastanın klinik durumu gerektirdiğinde, bu görüşmelere ek görüşmeler de eklenmiştir.

İlk değerlendirmede SCID-I kullanılarak hasta-

ların I. eksen tanıları konmuştur. Hastalara MADRS, DSKÖ, KGI ve tanılarına uygun olan ölçekler uygulanmıştır. Her hastaya tanısı, belirti profili ve hastalık özellikleri göz önüne alınarak klinik yargıya göre uygun bir SSGİ başlanmıştır. Her hastanın fizik muayenesi yapılmış, boyu ve vücut ağırlığı ölçülerek beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanmış, bel ve kalça çevreleri ölçülerek bel/kalça oranı elde edilmiştir. İlk görüşme sonrasında her hastaya klinikte rutin olarak önerilen laboratuvar testleri 12 saatlik açlık dönemi sonrasında (tam kan sayımı, açlık kan şekeri, AST, ALT, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, B12 vitamini, folik asit, total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, trigliserit, TSH, T3 ve T4) uygulanmış ve hastaların tedavi öncesi DMH'leri ölçülmüştür. Sonraki her görüşmede hastalara MADRS, DSKÖ ve KGI uygulanmış, tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Anksiyete dinlenme metabolizma hızına etki edebilecek bir etken olduğundan, anksiyete düzeylerindeki değişimlerin DMH'deki değişimle ilişkisini gözden kaçırmamak için tanıdan bağımsız olarak her hastaya DSKÖ uygulanması düşünülmüştür. Uygun ölçek puanında %50 ve üstünde bir azalma iyi tedavi yanıtı olarak kabul edilmiştir. Tedavi yanıtı değerlendirilirken klinik izlenim de göz önüne alınmıştır. Her görüşme sonrasında hastalar vücut ağırlığı, BKİ ve bel/kalça oranı açısından değerlendirilmiştir.

İlaç dozunda artış yapma kararı hastaların uygun şiddet ölçeklerinde puan azalması ile belirlenen tedavi yanıtına ve klinik izlenime göre alınmıştır. DMH için kontrol ölçümleri 1. ay ve 3. ay görüşmeleri sonrasında yapılmıştır. Son görüşmede (3. ay) metabolik değerler için laboratuvar testleri (açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL, HDL, VLDL ve trigliserit düzeyleri) tekrarlanmıştır.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada tanımlayıcı (frekans, ortalama, ortanca, standart sapma) istatistiksel yöntemlerin yanı sıra, farklı noktalarda yapılan sayısal ölçümlerin anlamlılığının değerlendirilmesinde Friedman testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi kullanılmıştır. Ölçümler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon analizi yapılarak belirlenmiştir. Analizler SPSS for Windows v.16.0.1 bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 35.2±9.91'di. Görülen

en sık tanı %71.4 oranında (s=10) majör depresyonu ve yedi hastanın (%50) psikiyatrik bozukluk öyküsü vardı (Tablo 1). Hastaların altısı sitalopram, sekizi sertraline almaktaydı.

DMH değerleri için aralıklı ölçümlerde (ilk, 1. ay, 3. ay) yapılan karşılaştırmada, DMH ilk ölçümlerinde ortalama 1270±239 kcal/gün, 1. ay ölçümlerinde 1333±219 kcal/gün ve 3. ay ölçümlerinde 1227±281 kcal/gün olarak saptandı. DMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=1.21$, p=0.10).

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Sayı	%
Yaş (Ort.±SS)	35.2±9.91 (aralık 18-52)	
Eğitim		
İlköğretim	5	35.7
Ortaöğretim	5	35.7
Yükseköğretim	4	28.6
Çalışma		
Öğrenci	1	7.1
Ev kadını	4	28.6
Çalışmıyor	2	14.3
Mavi yakalı	4	28.6
Beyaz yakalı	3	21.4
Medeni durum		
Bekar	6	42.9
Evli	8	57.1
Tanı		
Majör depresyon	10	71.4
Yaygın anksiyete bozukluğu	2	14.3
BTA anksiyete bozukluğu	2	14.3
Psikiyatrik Özgeçmiş		
Yok	7	50.0
Majör depresyon	5	35.7
Yaygın anksiyete bozukluğu	2	14.3
Psikiyatrik soygeçmiş		
Bilmiyor	1	7.1
Yok	6	42.9
Var	7	50.0
Alkol kullanımı		
Nadiren	3	21.4
Yok	11	78.6
Sigara içme		
Yok	10	71.4
Var	4	28.6
Geçmiş psikotrop ilaç kullanımı		
Yok	7	50.0
SSGİ	4	28.6
Antihistaminik	2	7.1
Bilinmeyen	1	14.3

Vücut ağırlığı değerleri için aralıklı ölçümlerde (ilk hafta 60.7±7.21 kg, 1. hafta 59.9±7.09 kg, 2. hafta 60.1±7.30 kg, 1. ay 59.8±7.48 kg, 2. ay 60.8±7.46 kg ve 3. ay 61.0±7.95kg) yapılan karşılaştırmada ölçümler arasında anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=12.7$, p=0.02). İlk tartı ile birinci hafta tartısı arasında anlamlı azalma (z=-2.37, p=0.01), ikinci hafta ile ilk tartı arasında anlamlı azalma (z=-2.57, p=0.01), 1. ay ile ilk tartı arasında anlamlı azalma (z=-2.19, p=0.02), 2. ay ile 1. ay arasında anlamlı artma (z=-2.45, p=0.01), 2. ay ile 1. ay arasında anlamlı artma (z=-2.23, p=0.02), 3. ay ile 1. ay arasında anlamlı artma (z=-2.13, p=0.03) bulundu. Üçüncü ay ile ilk tartı arasındaki fark ise anlamlı değildi (z=-0.52, p=0.60).

Bel-kalça oranı için aralıklı ölçümlerde (ilk, 1. hafta, 2. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay) yapılan karşılaştırmada ölçümler arasındaki fark anlamlıdır ($\chi^2=13.2$, p=0.02). Birinci-ikinci hafta (z=-2.87, p=0.004) ve ilk-3. ay (z=-2.67, p=0.007) bel-kalça oranı değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2).

Vücut yağ oranındaki değişim için aralıklı ölçümlerde (ilk, 1. hafta, 2. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay) yapılan karşılaştırmada vücut yağ oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=11.7$, p=0.03). Üçüncü ay ve 2. hafta ölçümleri arasında anlamlı artış (z=-2.48, p=0.01), 2. ay ve 1. ay ölçümleri arasında anlamlı artış (z=-2.27, p=0.02), 3. ay ve 1. ay ölçümleri arasında anlamlı artış (z=-2.41, p=0.01) saptandı (Tablo 2).

Laboratuvar ölçümlerinin başlangıç ve 3. ay karşılaştırılmasında sadece total kolesterol ölçümleri ($\chi^2=4.57$, p=0.03) için istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu. Diğer laboratuvar ölçüm değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tedaviye iyi yanıt verenlerde ($\chi^2=6.59$, p=0.25) ve vermeyenlerde ($\chi^2=7.01$, p=0.22) vücut ağırlığı değişimi değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlaç dozu artışı yapılanlarda ($\chi^2=5.00$, p=0.41) ve yapılmayanlarda ($\chi^2=10.52$, p=0.06) vücut ağırlığı değişimi değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

İlaç dozu artışı yapılan ($\chi^2=10.00$, p=0.007) grubun DMH'sindeki değişiklik anlamlı bulunurken, ilaç dozu artışı yapılmayan ($\chi^2=1.55$, p=0.45) grubun DMH'sindeki değişiklik anlamlı değildi. İlaç dozu artışı yapılan grubun DMH'sinde ilk ölçüm ile birinci ay arasında artış (z=-2.02, p=0.04), ilk ölçüm ile 3. ay arasında azal-

Tablo 2. Aralıklı ölçümlerde bel/kalça ve % yağ oranının değişimi

Ölçüm	Bel / kalça oranı			% Yağ oranı			χ^2	p
	Ortanca değer	χ^2	p	Ort.±SS	Min.	Maks.		
Başlangıç	2.64			27.22±6.34	13.70	35.50		
Birinci hafta	3.11			26.80±6.26	11.90	36.00		
İkinci hafta	4.29			26.57±6.79	11.10	36.90		
Birinci ay	2.79	13.2	0.02	26.18±7.06	9.90	35.20	11.7	0.03*
İkinci ay	3.75			27.60±6.67	14.60	36.80		
Üçüncü ay	4.43			28.16±6.64	13.40	36.10		

* İstatistiksel olarak anlamlı (Friedman testi)

Tablo 3. Laboratuvar değerlerinin başlangıç ve 3. ay arasında karşılaştırılması

	Başlangıç Ort±ss mg/dL	3. ay Ort±ss mg/dL	χ^2	p
Total Kolesterol	162.28±24.55	183.21±44.32	4.57	0.03*
LDL	92.85±24.5	108.42±33.18	2.57	0.10
VLDL	15.64±5.96	16.50±8.24	0.33	0.56
HDL	56.07±15.76	57.71±14.8	3.76	0.052
Trigliserit	78.28±29.07	85.14±40.30	0.28	0.59
Açlık Kan Şekeri	88.50±6.93	87.00±6.44	0.69	0.40

* İstatistiksel olarak anlamlı (Friedman testi)

Tablo 4. Dinlenme metabolizma hızlarının doz artışı olanlar ve olmayanlarda karşılaştırılması

	Ort.±SS	Min.	Maks.	χ^2	p
Doz artışı olanlar (s=5)					
Başlangıç	1263.00±223.89	943.00	1539.00	10.00	0.007*
Birinci ay	1383.00±137.99	1222.00	1570.00		
Üçüncü ay	1018.40±144.56	901.00	1253.00		
Doz artışı olmayanlar (s=9)					
Başlangıç	1274.55±261.57	787.00	1675.00	1.55	0.45
Birinci ay	1305.33±257.81	817.00	1582.00		
Üçüncü ay	1344.22±274.63	1011.00	1698.00		

*İstatistiksel olarak anlamlı (Friedman testi)

ma ($z=-2.02$, $p=0.04$), 1. ay ile 3. ay arasında azalma ($z=-2.02$, $p=0.04$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4). Hastaların vücut ağırlığı değişimi ile DMH değişimi değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda DMH'nin başlangıçta, 1. ayda ve 3. ayda yapılan ölçümlerde anlamlı olarak değişmediği saptanmıştır. Dört hafta süreli bir çalışmada trisiklik antidepresan kullanan hasta-

ların vücut ağırlığında artış saptanmasına rağmen, DMH'lerinde %18-24 arasında azalma bulunmuştur.¹ Çalışmamızda SSGİ kullanan hastaların DMH'lerinde anlamlı bir değişiklik olmaması, trisiklik antidepresanların neden olduğu vücut ağırlığı artışı ile birlikte paradoksal DMH azalması ile çelişkilidir. Aynı zamanda, fluoksetinin obez bireylerde kalori kısıtlamasına uyumlu olarak gelişen DMH azalmasında hafif bir düzelmeye neden olduğunu belirten çalışmalarla¹² da örtüşmemektedir. Çalışmanın baş-

langıcı ve bitişi arasında tüm grupta DMH'de anlamlı bir değişiklik bulunamamış olsa da, 3. ay-1. ay arasında doz artışı yapılan grupta DMH'nin anlamlı olarak azaldığı, doz artışı yapılmayan grupta ise anlamlı olarak değişmediği saptanmıştır. Bu bulgu olasılıkla SSGİ'lerin DMH üzerindeki etkilerinin doza bağımlı olduğunu düşündüren erken bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Çalışmada, vücut ağırlığı değişimi ile DMH değişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu, vücut ağırlığı artışının DMH'de de artışa neden olması gerektiği bilgisi ile çelişkilidir.¹ Vücut ağırlığında bir artışın DMH'de bir artışa neden olması beklenir.¹ Başlangıç-3. ay arasında dinlenme metabolizma hızında anlamlı bir değişiklik saptanmamış olsa da, DMH'de kilo artışına bağlı olarak gerçekleşmesi beklenen artışın gerçekleşmemesi, bir SSGİ etkisi olarak yorumlanabilir. Bununla beraber, başlangıç-3. ay arasında gerçekleşen vücut ağırlığı artışının anlamlı olmaması, hastaların vücut ağırlığının DMH'de gerekli artışı yapabilecek kadar artmadığını da düşündürülebilir.

Tüm grupta aralıklı ölçümlerde vücut ağırlığının değişimi incelendiğinde, vücut ağırlığının başlangıç-1. hafta ve başlangıç-1. ay arasında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu, SSGİ'lerin tedavinin erken evresinde (özellikle ilk bir ayda) vücut ağırlığında azalmaya neden oldukları⁴ bilgisi ile uyumludur. Üçüncü ay-1. ay arasında saptanan istatistiksel olarak anlamlı vücut ağırlığı artışının, SSGİ'lerin vücut ağırlığı üzerindeki etkilerinin tersine çevrildiği kritik eşiği oluşturduğu düşünülebilir. Vücut ağırlığındaki bu artış, serotonerjik etki açısından paradoksaldir ve özgül serotonin reseptör alt tiplerinin uyarılması ile gerçekleşen iştah azalması ile çelişkilidir.^{4,6-9} Çalışmamızda, 3. ay-başlangıç arasında vücut ağırlığında anlamlı bir artış saptanmıştır. Hastaların ortalama vücut ağırlıkları 3. ayda başlangıca göre yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Anlamlı sonuç bulunmaması, olgu sayısındaki azlık ile ilişkili olabilir. Ancak vücut ağırlığı eğrisinin vücut ağırlığında bir artış eğilimini gösterdiği de ileri sürülebilir. Bu eğilim, SSGİ'lerin tipik olarak vücut ağırlığı artışına neden olmayan antidepresanlar olduğu² bilgisi ile çelişkilidir ve SSGİ'lerin uzun dönemli tedavide vücut ağırlığı artışına yol açtıkları bilgisi⁴ ile tutarlıdır. İlk ayda gerçekleşen kilo azalması, 3. ay-başlangıç arasındaki farkın anlamsız çıkmasına neden olarak düşünülebilir. Bu eğilimi belirlemek için vücut ağırlığının üç aydan daha uzun bir süre için izlenmesinin gerekliliği araştırmamızın verileri ile de

desteklenmektedir.

Çalışmanın başlangıcı ve bitişi arasında hastaların ortalama bel/kalça, total kolesterol ve vücut yağ oranlarında anlamlı bir artış bulunmuştur. Bu bulgulara dayanılarak üç aylık surede grubun metabolik durumunda bir kötüleşme olduğu söylenebilir. Trisiklik antidepresanların total kolesterol düzeyini yükselttikleri veya değiştirmedikleri bilinmektedir, ancak SSGİ'ler ile ilgili yeterli veri yoktur.²³ Amitriptilin ve paroksetin kullanan hastalarda total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı, ancak LDL ve HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur.²³ Ayrıca bir insitu mikroyalıt çalışmasında, obez bireylerde sitalopram ve imipraminin yağ dokusunda norepinefrin ile uyarılan lipolizi önemli oranda artırdığı, dolayısıyla insülin direnci ve obezite gelişmesine neden olacağı öne sürülmüştür.²⁴ Üç aylık SSGİ tedavisi ile vücut yağ oranı ve total kolesterol düzeyinde saptanan anlamlı artış, yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçları ile tutarlılık göstermektedir.

Antidepresanlarla tetiklenen vücut ağırlığı artışının, hastalıkla tetiklenen vücut ağırlığı kaybından normal vücut ağırlığına geri dönüşü yansıttığı düşünülmüştür.^{4,7} Ancak bu, ilaçlara bağlı vücut ağırlığı artışını açıklamaya yetmez. Çünkü antidepresanların neden olduğu vücut ağırlığı artışı, tedavi sonlanması, depresyon şiddeti, hastalıkla tetiklenen vücut ağırlığı kaybının miktarı, tedavi başlangıcındaki vücut ağırlığı, yaş ve cinsiyet ile ilişkili bulunmamıştır.^{4,7} Bu çalışmada da, hastalarda gözlenen vücut ağırlığı artışının tedavi yanıtı ve doz artışı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu bulgu, vücut ağırlığı artışının, normal vücut ağırlığına dönüşü yansıtılmaktan çok, ilaca bağlı bir değişiklik olduğu bilgisini desteklemektedir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Bu azlık, SSGİ'lerin kendi içinde yapılabilecek karşılaştırmaları büyük ölçüde sınırlamıştır. Ayrıca grubun homojen olmasını sağlamak amacıyla erkekler çalışmaya alındığı için, kadınların değerlendirilmemesi ve cinsiyet yönünden karşılaştırma yapılmaması da çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Hastalığa bağlı etkenlerin psikofarmakolojik tedavi sırasında vücut ağırlığını etkileyen bir düzenek olduğu bilinmektedir.^{4,7} Grup içinde tanının heterojen olması hastalığa özgü özelliklerin değerlendirilmesine izin vermemiştir. Doz değişikliklerine yönelik değerlendirme sadece doz artırımı olup olmadığı dikkate alınarak yapılmış, artış miktarı değerlendirilmemiştir. SSGİ'ler kimyasal yapıları

ve reseptör etkileri açısından birbirinden önemli farklılıklar gösteren heterojen bir grup ilaçtır.²⁵ Küçük bir grupta birden fazla ilaç (sertraline, sitalo-
lopram) kullanıldığından, ilaca özgü özelliklerin değerlendirilmesi ve ilaçlar arasında parametrelerin karşılaştırılması olası olmamıştır. Hastalarının günlük aktivite düzeylerinin kontrol edilmiş ve standardize edilmemiş olması da bir başka kısıtlılıktır. Ayrıca, SSGİ'lerle tedavinin özellikle ilk yılından sonra vücut ağırlığında belirgin artış olduğu belirtilmiş⁴ olmakla birlikte, çalışmamızın üç ay ile sınırlı olması, vücut ağırlığı değişikliğinin ileriye yönelik değerlendirilme-

sini engellemiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada SSGİ'lerin metabolik parametreler üzerine etkileri konusunda önemli bulgular saptanmıştır. Hastalarda bel kalça oranı, vücut yağ oranı, total kolesterol düzeyleri artmıştır. Doz artırımı yapılan hastalarda DMH azalmıştır. SSGİ tedavisi altındaki bireylerde vücut ağırlığı artışını ve bunun DMH ile ilişkisini gösterebilmek ve bireylerin yağ metabolizmasını değerlendirebilmek için izleme süresinin daha uzun olduğu çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Fernstrom MH, Epstein LH, Spiker DG, Kupfer DJ. Resting metabolic rate is reduced in patients treated with antidepressants. *Biol Psychiatry* 1985;20:688-92.
2. Ackerman S, Nolan LJ. Bodyweight gain induced by psychotropic drugs. Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 1998;9:135-51.
3. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Internal Med* 1993;119:655-60.
4. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003;37:193-220.
5. Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, Virk S, Jones N. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obesity Rev* 2004;5:115-21.
6. Harvey BH, Bouwer CD. Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:90-7.
7. Himmerich H, Schuld A, Haack M, Kaufmann C, Pollmacher T. Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants. *J Psychiatr Res* 2004;38:485-9.
8. Kachur SG, Hannan CL, Ward KE. Antidepressant induced weight gain. *Medicine and Health, Rhode Island* 2005;88:359-61.
9. Schwartz TL, Nihalani N, Virk S, Jindal S, Chilton M. Psychiatric medication-induced obesity: treatment options. *Obesity Rev* 2004;5:233-8.
10. Pijl H, Meinders AE. Body weight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Safety* 1996;14:329-34.
11. McArdle WB, Katch FI, Katch VL. *Exercise Physiology - Energy, Nutrition and Human Performance. Fifth ed., Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.*
12. Dickerson RN, Roth-Yousey L. Medication effects on metabolic rate: a systematic review (part 2). *J American Diet Assoc* 2005;105:1002-9.
13. Reader MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1974-82.
14. Muldoon MF, Mackey RH, Korytkowski MT, Flory JD, Pollock BG, Manuck SB. The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:718-21.
15. First MB, Spitzer RL, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders (SCID-1) Clinical version. Washington DC, London, American Psychiatric Press, 1997.
16. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-1) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1999.
17. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, California, Consulting Psychologists Press, 1970.*
18. Öner N, LeCompte A. *Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri EI Kitabı. İkinci baskı, İstanbul, Boğaziçi Üniversitesi Matbaası, 1985.*
19. Guy W. *Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976, p.218-21.*
20. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
21. Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, Miller R, Graves K. The Montgomery-Asberg Depression Scale: Reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:544-8.
22. Özer S, Demir B, Tuğal Ö, Kabakçı E, Yazıcı MK. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler arası güvenilirlik geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;12:185-94.
23. Kopf D, Westphal S, Luley CW, Ritter S, Gilles M, Weber-Hamann B, et al. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:527-31.
24. Flechtner-Mors M, Jenkinson CP, Alt A, Adler G, Ditschuneit HH. Metabolism in adipose tissue in response to citalopram and trimipramine treatment - an in situ microdialysis study. *J Psychiatr Res* 2008;42:578-86.
25. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Second ed., New York: Cambridge University Press, 2000.*