



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNSAN PERİFERAL LENFOSİTLERİNDE
ARİPİPRAZOL'ÜN KA (KROMOZOMAL
ABERASYON), KKD (KARDEŞ KROMATİD
DEĞİŞİMİ) VE MN (MİRONUKLEUS) TESTLERİ
İLE GENOTOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YASEMİN ELDEMİR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2016

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNSAN PERİFERAL LENFOSİTLERİNDE
ARİPİRAZOL'ÜN KA (KROMOZOMAL
ABERASYON), KKD (KARDEŞ KROMATİD
DEĞİŞİMİ) VE MN (MİRONUKLEUS) TESTLERİ
İLE GENOTOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

YASEMİN ELDEMİR

Bu tez,
Biyoloji Anabilim Dalı'nda
YÜKSEK LİSANS
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ 2016

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Yasemin ELDEMİR tarafından hazırlanan “İnsan Periferal Lenfositlerinde Aripiprazol’ün KA (Kromozomal Aberasyon), KKD (Kardeş Kromatid Değişimi) ve MN (Mikronukleus) Testleri ile Genotoksitesinin Değerlendirilmesi” adlı bu tez, jürimiz tarafından 21.04.2016 tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ahmet KAYRALDIZ (Danışman)

.....

Biyoloji Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Prof. Dr. Lale DÖNBAK (Üye)

.....

Biyoloji Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Prof. Dr. Ergül KURUTAŞ (Üye)

.....

Biyokimya Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Mustafa ŞEKKELİ

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Yasemin ELDEMİR

Bu çalışma KSÜ Bilimsel Araştırma Proje Yönetim Birimi Başkanlığı (BAP) tarafından desteklenmiştir.

Proje No: **2014/3-7 YLS**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**İNSAN PERİFERAL LENFOSİTLERİNDE ARİPİRAZOL'ÜN KA
(KROMOZOMAL ABERASYON), KKD (KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİMİ) VE
MN (MİRONUKLEUS) TESTLERİ İLE GENOTOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

YASEMİN ELDEMİR

ÖZET

Şizofreni hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar tipik (klasik) ve atipik (yeni) olmak üzere iki farklı sınıfta toplanmıştır. Kimyasal olarak diğer atipik antipsikotiklerden oldukça farklı bir yapıya sahip olan Abilify ilacının etken maddesi olan aripiprazol bir atipik antipsikotiktir. Bu çalışmada aripiprazolün olası genotoksik etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla aripiprazolün dört farklı (5; 10; 20 ve 40 µg/ml) konsantrasyonuyla 24 ve 48 saat süreyle muamele edilen insan periferik lenfositlerinde Kardeş Kromatid Değişimi (KKD), Kromozom Anormalliği (KA), Mikronukleus (MN), Proliferasyon İndeksi (PI), Anormal Hücre (AH), Mitotik İndeks (MI), Mikronukleuslu Binukleer Hücre (MNBH) ve Nükleer Bölünme İndeksi (NBI) düzeyi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, SPSS (17.0) paket programı kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Yaptığımız çalışma sonunda aripiprazol, kardeş kromatid değişimi, kromozom anormalliği, anormal hücre yüzdesi, mikronukleus frekanslarını kontrol ile muamele edildiğinde önemli oranda değiştirmemiştir. Bu durum aripiprazolün genotoksik bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde proliferasyon indeksi, mitotik indeks, nükleer bölünme indeksi frekanslarında da kontrol ile mukayese edildiğinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda Abilify'nin etken maddesi olan aripiprazolün şizofreni hastalığının tedavisinde kullanılmasının herhangi bir genotoksik ve sitotoksik risk oluşturmayacağı izlenimi uyandırmıştır.

Anahtar kelimeler: Aripiprazol, Genotoksik Etki, KKD, KA, MN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı, Nisan / 2016

Danışman: Doç. Dr. Ahmet KAYRALDIZ

Sayfa sayısı: 74

**THE EVALUATION OF GENOTOXIC EFFECT OF ARIPIPAZOL ON HUMAN
PERIPHERAL LYMPHOCYTES BY USING CA (CHROMOSOMAL
ABERRATION), SCE (SISTER CHROMATID EXCHANGE), AND MN
(MICRONUKLEUS) TESTS**

(M.Sc. THESIS)

YASEMİN ELDEMİR

ABSTRACT

The drugs used in the treatment of schizophrenia are grouped in two different classes as atypical and typical drugs. Aripiprazole which is efficient substance of Abilify drug is an atypical antipsychotic agent and have different structure than the other atypical antipsychotics. In this study, possible genotoxic effect of aripiprazole was investigated. With this aim, the levels of Sister Chromatid Exchange (SCE), Chromosome Abnormality (CA), Micronucleus (MN) Proliferation Index (PI), Abnormal Cell (AC), Mitotic Index (MI), Binuclear Cells with Micronucleus (BNMN) and Nuclear Division Index (NDI) levels were investigated in human peripheral lymphocytes treated with four different concentrations (5, 10, 20, 40 µg/ml) for 24 and 48 hours. Obtained results were compared with control and positive control group by using SPSS (17.0) package software. In this study, aripiprazole did not increase Sister Chromatid Exchange (SCE), Chromosome Abnormality (CA) and Micronucleus (MN) frequency compared with control. This shows that aripiprazole does not have genotoxic effect. Similarly, frequencies of Proliferation Index (PI), Mitotic Index (MI) and Nuclear Division Index (NDI) were not statistically different than the control. This indicated that aripiprazole also does not have cytotoxic effect. These results indicated that usage of Abilify in the treatment of schizophrenia is not pose any genotoxic and cytotoxic risk.

Keywords: Aripiprazole, Genotoxic Effect, SSC, CA, MN

Kahramanmaraş Sütçü İmam University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology, April / 2016

Supervisor: Doç. Dr. Ahmet KAYRALDIZ

Number of pages: 74

TEŞEKKÜRLER

Yüksek Lisans tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimime katkıda bulunan, her durumda desteğini hissettiğim, güler yüzü ile çalışmama ışık tutan, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden yararlanırken bana göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı danışmanım sayın Doç. Dr. Ahmet KAYRALDIZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yazım aşamasında desteklerini esirgemeyerek her konuda yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hoşgörü, güler yüzü ve titizliliği ile kendime örnek aldığım ve kendimi geliştirmeye yönelik birkaç adım ileride olmamı sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Lale DÖNBAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Genetik laboratuvarında birlikte çalıştığımız ve deney aşamasında benden manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli arkadaşlarım, Biolog Dilay GÜRKAN'a,. Biolog, Demet BİLGİ'ye,. Biolog. Mahmut NAGAÇ'a,. Biolog. Şakire Karadaş'a ve Nişanlım Orhan OKAY'a desteklerinden ve emeklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyip, hayatımın her aşamasında yanımda olan, varlıkları ile beni cesaretlendiren canım babam Abid ELDEMİR'e ve canım annem Zeynep ELDEMİR'e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca yüksek lisans çalışmasını maddi yönden destekleyen Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma Fonu'na teşekkürlerimi sunarım.

Yasemin ELDEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Şizofreni	1
1.1.1. Şizofreninin belirtileri.....	1
1.1.2. Şizofreninin epidemiyolojisi	3
1.1.3. Şizofreninin etiyolojisi	6
1.1.3.1. Psikolojik etkenler	7
1.1.3.2. Biyolojik etkenler	8
1.1.3.2.1. Genetik etkenler.....	8
1.1.3.2.2. Beyindeki yapısal değişikliklerin rolü	10
1.1.3.2.3. Beyindeki kimyasal maddelerin rolü	11
1.1.4. Şizofreninin tipleri.....	12
1.1.5. Şizofrenide gidiş ve prognaz	14
1.1.6. Şizofreninin tedavisi	15
1.1.6.1. Psikolojik tedaviler	15
1.1.6.2. Elektrokonvulsif terapi (EKT).....	17
1.1.6.3. Transkraniyal manyetik uyarım tedavisi (tTMU).....	17
1.1.6.4. Beyin uyarım tedavileri-Kraniyal Elektroterapi uyarımı (KET) Mikroakım elektrobiyolojik tedavi (MET), Transkraniyal direk akım tedavisi (tDCS)	17

1.1.6.5. Göz hareketleriyle duyarsızlaştırma ve yeniden işleme (EMDR)	18
1.1.6.6. Sinir geri bildirim tedavisi (Nörobiyofeedback)	18
1.1.6.7. İlaç tedavisi.....	18
1.1.6.7.1. İlaçların yan etkisi	20
1.2. Antipsikotik İlaçlar	21
1.3. ABILIFY	25
1.4. Aripiprazol.....	26
1.4.1. Aripiprazol'ün farmakokinetik özellikleri.....	28
1.4.2. Aripiprazol'ün farmakodinamik özellikleri.....	29
1.4.3. Aripiprazol'ün yan etkileri	31
1.4.4. Aripiprazol'ün diğer ilaçlarla etkileşimi.....	34
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	35
3. MATERYAL VE METOT.....	40
3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	40
3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kimyasalların Hazırlanması	41
3.3. Aripiprazol'ün Hazırlanması	45
3.4. Kan Örneklerinin Alınması	46
3.5. Hücre Kültürlerinin Yapılması	46
3.5.1. KKD ve KA testi için hücre kültürünün yapılması	46
3.5.2. MN analizi için hücre kültürünün yapılması	47
3.6. Preparatların Damlatılması	48
3.6.1. KKD ve KA preparatlarının damlatılması.....	48
3.6.2. MN preparatlarının damlatılması.....	48
3.7. Preparatların Boyanması	48
3.7.1. KA ve MN testi için preparatların boyanması.....	48
3.7.2. KKD testi için preparatların boyanması	48

3.8. Daimi Preparatların Hazırlanması	49
3.9. Daimi Preparatlarda Mikroskopik İncelemeler	49
3.9.1. KKD hücre sayısının ve proliferasyon indeksinin (PI) saptanması.....	49
3.9.2. Kromozom Anormallikleri (KA), Anormal Hücre Yüzdesi ve Mitotik indeksin (MI) Saptanması	52
3.9.3. Mikronukleus (MN), Mikronukleuslu Binukleer Hücre (BNMN) ve Nükleer Bölünme İndeksinin (NBI) Saptanması.....	53
3.10. Mikroskopta Fotoğraf Çekmi	56
3.11. İstatiksel Analiz ve Sonuçların Değerlendirilmesi	56
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	57
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR.....	68
ÖZGEÇMİŞ.....	74

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 1.1. Şizofrenide hastalık öncesi belirtiler	2
Çizelge 1.2. 18-54 yaş arası toplumda psikiyatrik hastalıkların 1 yıl ve ömür boyu prevalansı	4
Çizelge 1.3. Sivas çalışmasının sosyodemografik özellikleri	5
Çizelge 1.4. Özel popülasyonlarda şizofreni prevalansı	6
Çizelge 1.5. Şizofreni için prognoz belirleyicileri	15
Çizelge 1.6. Antipsikotiklerin belirli reseptörlere bağlanma affiniteleri	22
Çizelge 1.7. Etkin maddeler ve olası yan etkileri	25
Çizelge 1.8. Etkin maddesi aripiprazol olan ilaçlar	26
Çizelge 1.9. Aripiprazol'ün reseptörlere bağlanma profili	31
Çizelge 3.1. Deney işlemleri sırasında kullanılan kimyasal maddeler	42
Çizelge 4.1. Aripiprazol'ün farklı dozlar ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferallenfositlerinde kardeş kromatid değişimi (KKD/Hücre) ve proliferasyon indeksi (PI) değerleri.....	57
Çizelge 4.2. Aripiprazol'ün farklı dozlar ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferallenfositlerinde hücre başına düşen anormallik oranı (KA/Hücre), kromozom anormallik tipleri, anormal hücre (AH) yüzdesi ve mitotik indeks (MI)	58
Çizelge 4.3. Aripiprazol'ün farklı dozlar ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferallenfositlerinde mikronukleus (MN), mikronukleuslu binukleer hücre (BNMN) ve nukleer bölünme indeksi (NBI).....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Genel popülasyona oranla akrabalarda şizofren olma riski.....	9
Şekil 1.2. Şok tedavisi gören hasta	17
Şekil 1.3. Antipsikotik ilaçların kullanımının neden olduğu tardif diskinezi.....	20
Şekil 1.4. Piyasada kullanılan Abilify ilacı	25
Şekil 1.5. Aripiprazol’ün farmakolojik profili	27
Şekil 1.6. Aripiprazol’ün kimyasal formülü	27
Şekil 1.7. Bir kısmi agonistin etki düzeneği	30
Şekil 3.1. Aripiprazol’ün kimyasal yapısı	45
Şekil 3.2. İki kardeş kromatid değişimi (a), Bir kardeş kromatid değişimi (b), Kardeş kromatid değişimi olmayan (c) durumların şematik görünümü.....	50
Şekil 3.3. Birinci mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar.....	51
Şekil 3.4. İkinci mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar	51
Şekil 3.5. Üçüncü mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar	52
Şekil 3.6. Mikro nükleuslu hücre	54
Şekil 3.7. Bir nükleuslu hücre	54
Şekil 3.8. İki nükleuslu hücre	55
Şekil 3.9. Üç nükleuslu hücre.....	55
Şekil 3.10. Dört nükleuslu hücre	56
Şekil 4.1. Kromatid kırığı.....	60
Şekil 4.2. Kromozom kırığı	60
Şekil 4.3. Poliploidi	60
Şekil 4.4. Kardeş kromatid birleşmesi.....	61
Şekil 4.5. Fragment.....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

B'	: Kromatit Kırığı
B''	: Kromozom kırığı
ER	: Endoreduplikasyon
F	: Fragment
DS	: Disentrik Kromozom
P	: Poliploidi
PI	: Proliferasyon İndeksi
RI	: Replikasyon İndeksi
SU	: Kardeş kromatidlerin birleşmesi
BrdUrd	: 5'-bromo-2'-deoxyuridine
Cyt-B	: Sitokalsin B
MMC	: Mitomisin C
MN	: Mikronükleus
NBI	: Nukleer bölünme indeksi
BNMN	: Mikronükleuslu binukleer hücre
DNA	: De(z)oksiribonükleik Acid
KA	: Kromozomal Anormallik
KKD	: Kardeş Kromatid Değişimi
MI	: Mitotik İndeks
SSC	: Standart Saline Citrate
AAP	: Atipik Antipsikotik
UV	: Ultraviole
M	: Molarite
N	: Normal
µl	: Mikrolitre
ml	: Mililitre
gr	: Gram
nm	: Nanometre
mg	: Miligram
°C	: Santigrat (Derece)
m³	: Metre küp

1.GİRİŞ

1.1. Şizofreni

Beynin önemli fonksiyonları olan düşünce, duygu ve davranışlarda saptanan bozukluklar, kişinin insan ilişkilerini ve gerçek hayatını önemli derecede etkilemektedir. Şizofreni; düşünce, duygu ve davranışlarda ciddi bozuklukların görüldüğü, hastanın kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak kendi dünyasında yaşadığı, genellikle gençlik çağında başlayan psikoz cinsi bir akıl hastalığıdır. Şizofrenide kişi gerçek dünya ile kendi içinde yaşadığı, bozulmuş olan düşünce dünyasını aynı anda ve uyanıkken yaşar. Doğru algılama ve yorumlama biçimine yabancılaşan hastaya önceden değer verdiği kavramlar anlamsız hale gelirken, kendi dünyasında yarattığı değerler, korkular, düşünceler ön plana çıkar (Adreassen, 1977; Yavuz, 2008; Tataryüksel ve Oflaz, 2012).

Eski çağlardan beri akıl hastalıkları tanımlanmaya çalışılmıştır. Orta çağların skolastik anlayışı ile bu insanlar, şeytan girmiş varlıklar olarak değerlendirilerek toplum dışına itilmiş, zaman zaman diri diri yakılmış ve her türlü işkencelere maruz bırakılmışlardır. 17. yüzyılda Willis ve daha sonra Pinel'in çabalarıyla zincirlerden çözülmüş ve hastalık olarak görülmeye başlanmıştır. İlk olarak "Demence precoce" tanımı ile adlandırılan şizofreni 1871'de Hecker'in "hebefreni", 1874'te Kahlbum'un "katatoni" kavramları ile zenginleşerek, 1896'da Kraepelin'in paranoid ve basit tip eklemeleri ile "Dementia praecox" adı altında büyük bir Bleuler'in zihin bölünmesi veya yarılmaması tanımlaması ile günümüzde kullandığımız biçimi ile şizofreni haline dönüşmüştür (Arıhan, 1998; Kaplan ve Sadock, 2005).

1.1.1. Şizofreninin belirtileri

Şizofreni hastalarında beceri ve kişilik değişikliklerini içeren birçok semptom olduğundan, tanımlayıcı bir belirti ve bulgu yoktur ve hastalar değişik zamanlarda farklı davranışlar sergileyebilirler. Hastalık kendini ilk gösterdiğinde semptomlar genellikle ani ve şiddetlidir. Güvenilir tanı, aile öyküsü ve tedaviye yanıt hastanın gidişatına bakarak belirlenir. Şizofrenide izlenebilen belirtiler diğer psikiyatrik bozukluklar ve nörolojik bozukluklarda da olabilmektedir. Şizofreni tanılı hastaların öyküsü incelendiğinde hastalık öncesinde tipik olarak şizoid ya da şizotipal kişilik özellikleri gösterdikleri; sessiz, içe dönük ve edilgen oldukları öğrenilir. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde ya çok az arkadaşları vardır ya da hiç arkadaşları yoktur. Okul performansında düşüklük ilk

belirtilerden biri olabilir. Bazı ergenlerde akut biçimde kişinin istemediği ve tekrarlanan düşünceler, hisler, fikirler, takıntılar obsesif-kompulsif davranışlar ya da prodromal belirtiler başlayabilir. Hastalık bulguları baş ağrısı, sırt ya da kas ağrıları, halsizlik, hazımsızlık gibi bedensel yakınmalar biçiminde başlayabilir. Bazen ilk belirtiler, çekilme, küskünlük ve aile üyeleriyle duygusal ilişki kurmada bir isteksizlik şeklinde ortaya çıkabilir. Bu kişiler büyüsel düşünce tarzı, alışılmadık konuşma içeriği veya halüsinatuvar deneyimlerle karışık anormal duygulanım sergileyebilirler. Hastalık öncesi dönemde hastalarda kişilik değişiklikleri, içe çekilme, azalmış mesleki ve akademik performans, önceden zevk veren aktivitelere karşı ilgi kaybı, kişisel bakımda azalma ve artmış saldırganlık bulunabilir. Hastalık öncesi belirtiler aylar ve yıllar sürebilir (Ceylan, 2002; Deveci ve Danacı, 2006; Yavuz, 2008).

Çizelge 1.1. Şizofrenide hastalık öncesi belirtiler (Işık, 2006).

Nörotik belirtiler	Anksiyete, huzursuzluk, kızgınlık, irritabilite
Duygudurumla ilişkili belirtiler	Depresyon, zevk alamama, suçluluk duyguları, intihar düşünceleri, duygu durumunda oynamalar
İstek değişiklikleri	Apati, dürtü kaybı, ilgi kaybı, halsizlik, enerji azlığı
Fiziksel belirtiler	Somatik yakınmalar, kilo kaybı, uyku düzensizlikleri
Eşik altı psikotik belirtiler	Algısal tuhaflıklar, şüphecilik, beden ve dış dünya algısında değişiklikler
Bilişsel değişiklikler	Dikkat ve konsantrasyon bozuklukları, zihinsel meşguliyetler, gündüz düşleri, düşüncede somutlaşma
Davranış değişiklikleri	İşlevsellikte azalma, sosyal geri çekilme, dürtüsellik, tuhaf davranışlar, saldırgan tutumlar
Diğer	Obsesif kompulsif belirtiler, dissosiyatif yaşantılar, kişiler arası duyarlılık artışı.

Faktör analizine dayanan geniş kapsamlı çalışmalar şizofreni belirtilerini üç temel grup altında tanımlamışlardır (Ebert ve ark., 2003; Thompson, 2016).

Pozitif belirtiler: Hezeyanlar, hallüsinasyonlar ve yapısal düşünce bozukluğu ile karakterizedir. Hezeyanlar çoğunlukla paranoid veya bizar olmakla birlikte diğer hezeyan tipleri de görülebilir. Hallüsinasyonlar ise çoğunlukla işitsel olmakla birlikte diğer duyu alanlarına uyan hallüsinasyonlar da görülür.

Dezorganize belirtiler: Bu semptomlar kişinin net olarak düşünme ve doğru reaksiyon verme becerisinin olmamasını kapsar. Dezorganize semptomlar; kişinin iletişim kurmasını ve konuşmaya katılmasını zorlaştıran anlamsız kelimeler kullanması, çağrışımlarda çözümlenme, uygunsuz duygulanım ve düşüncede fakirleşmeyi içerir.

Negatif belirtiler: Negatif kelimesi şizofreni hastalarındaki belirli normal davranışların eksikliğini yansıtır. Duygulanımda sıkışma, spontanlığın kaybı, irade azlığı, enerji düzeyinde düşme ve zevk almamayı içerir.

1.1.2. Şizofreninin epidemiyolojisi

Şizofreninin sıklığı ve yaygınlığının tüm dünyada eşit olduğu söylenmektedir. Ancak İsveç, İrlanda ve Hırvatistan'ın bazı bölgeleri ile Kanada'lı katoliklerde yüksek, Tayvan ve Gana'daki bazı kabilelerde düşük yaygınlık oranları bildirilmiştir. (Koroğlu ve Guleç, 2007). Şizofreni tüm dünyada büyük oranda kişisel ve ekonomik sorunlara yol açan en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Tüm hastane yataklarının % 25'inin işgal edilmesine, üretkenliğin yitimi ve sağaltımla ilişkili olarak yüksek maliyete, % 20 daha kısa yaşam beklentisi ve % 10-15 intihar oranına yol açan şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı % 0,5 % 1,5 (ortalama % 1) arasında değişmektedir. Şizofrenide yıllık insidans hızı 100.000'de 10 ile 54 arasında verilmektedir. Yaygınlık ölçümlerine, şizoid kişilik bozukluğu, şizotipal kişilik bozukluğu, şizoaffektif psikoz, atipik psikoz ve hezeyanlı bozukluk gibi şizofreni spektrum bozuklukları dahil edilecek olursa etkilenen kişi sayısı artmaktadır (Arıhan, 1998; Binbay ve ark., 2010).

Çizelge 1.2. 18-54 yaş arası toplumda psikiyatrik hastalıkların 1 yıl ve ömür boyu prevalansı (Ertan, 2008).

Hastalık		Prevalans (%)
Herhangi bir hastalık	1 yıl	29,8
	Yaşam boyu	46,9
Herhangi bir madde kullanımı ve bağımlılığı	1 yıl	10,5
	Yaşam boyu	24,3
Alkol bağımlılığı	1 yıl	4,4
	Yaşam boyu	11,3
Madde bağımlılığı	1 yıl	2,4
	Yaşam boyu	6,4
Herhangi bir duygu durum bozukluğu	1 yıl	10,1
	Yaşam boyu	14,9
Major depresif bozukluk	1 yıl	6,4
	Yaşam boyu	12,5
Distimi	Yaşam boyu	5,5
Herhangi bir anksiyete Bozukluğu	1 yıl	11,8
	Yaşam boyu	19,2
Panik bozukluk	1 yıl	1,5
	Yaşam boyu	2,8
Sosyal fobi	1 yıl	2,1
	Yaşam boyu	3,7
Şizofreni	1 yıl	0,9
	Yaşam boyu	1,5
Somatizasyon bozukluğu	1 yıl	0,1
	Yaşam boyu	0,1

Şizofreni genellikle 45 yaşın altında ortaya çıkar. 45 yaşından sonra başladığında geç başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanır. Geç başlangıçlı olgular, kadınlarda daha yüksek oranda görülmesi, daha iyi mesleki işlevsellik öyküsü, daha fazla pozitif belirti göstermeleri, düşük dozda ve iyi antipsikotik tedavi yanıtı ve daha az yıkıma uğramaları ile erken başlangıçlı olgulardan ayrılırlar (Köroğlu ve Güleç, 2007).

Şizofreni erkeklerde ve kadınlarda eşit yaygınlıkla görülmekle birlikte iki cinsiyette de hastalığın başlama yaşı ve gidişi farklıdır. En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde

15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan bireylerde daha yüksek olduğu bildirilen yaygınlığın; evlilerde bekar ve ayrı yaşayanlardan daha düşük olduğu ve evliliğin hastalığa karşı koruyucu bir unsur olduğu ileri sürülmektedir. (Çizelge 1.3) (Nevzat, 2006; Ertan, 2008; Dora ve ark., 2010).

Çizelge 1.3. Sivas çalışmasının sosyodemografik özellikleri (Arıhan, 1998).

	Denekler (sayı)	(%)	Şizofrenikler (sayı)	(%)
CİNSİYET				
Kadın	561	57	2	40
Erkek	423	43	3	60
YAŞ GRUBU				
16-19	77	7.8	2	40
20-29	301	30.6	-	-
30-39	252	25.6	3	60
40-49	161	16.4	-	-
50-+	193	19.6	-	-
MEDENİ DURUM				
Bekar	200	20.3	2	40
Evli	734	74.6	2	40
Dul	50	5.1	1	20
EĞİTİM DURUMU				
Okur yazar değil	153	15.5	1	20
Okur yazar – İlkokul	408	41.5	-	-
Ortaöğretim	344	35	3	60
Yükseköğrenim	79	%8.0	1	20
AİLE TİPİ				
Çekirdek	760	77.2	4	80
Geniş	204	20.7	1	20
Parçalanmış	20	2	-	-
EKONOMİK DURUM				
Düşük	169	17.2	2	40
Orta	758	77	1	20
Yüksek	57	5.8	2	40

Şizofreni yaygınlığı toplumda % 1 iken, şizofreni hastalarının birinci derecede akrabalarında hastalık gelişme olasılığının yaklaşık on kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Kontrol denekleri için % 1 olan şizofreni riski, şizofreni tanısı almış kişilerin birinci derece akrabalarında % 3-7'dir. Bu oran ebeveyninden biri şizofreni hastası olan çocukta % 12, her iki ebeveyni şizofreni hastası olan çocukta % 40, şizofreni hastasının kardeşinde % 8, dizigot ikizinde % 12, monozigot ikizinde % 47 olarak belirlenmiştir (Işık, 2006; Köroğlu ve Güleç, 2007).

Çizelge 1.4. Özel popülasyonlarda şizofreni prevalansı (Taner, 1999).

Popülasyon	Prevalans(%)
Genel popülasyon	1,0
Şizofreni hastasının monozigot ikizi	47,0
Şizofreni hastası iki ebeveynin çocuğu	40,0
Şizofreni hastasının dizigot ikizi	12,0
Şizofreni hastası bir ebeveynin çocuğu	12,0
Şizofreni hastasının ikiz olmayan kardeşleri	8,0

Şizofreninin doğum mevsimi ile ilişkisini incelemek amacıyla, hem şizofreni hastalarının hem de kontrol grubuna alınan gönüllülerin doğum tarihleri, doğum yerleri (kırsal-kentsel), doğdukları yer (hastane-ev), eğitim süreleri araştırılmıştır. İstatistiki olarak verilerin analizi instat bilgisayar programında, Fisher's exact chi-square ve student t testi kullanılarak yapılmıştır. Araştırma sonucunda çalışma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı birbirine özdeş bulunmuş ve şizofreni hastalarının doğum mevsimi oranları; kış: % 22, ilkbahar: % 40, yaz: % 22, sonbahar: % 16 olarak saptanmıştır. İlkbahar mevsiminde doğanların oranı diğer mevsimlerde doğanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,0209). Kış mevsiminde doğanların oranı da yüksek bulunmuş, ancak istatistiki anlamlılık dercesine ulaşmamıştır. Kış-ilkbahar doğumları beraber hesaplandığında, yaz-sonbahar doğumları toplamından yaklaşık % 50 fazla olduğu saptanmıştır. Bazı araştırmacılar viral enfeksiyonların ve yılın bu dönemine özgü beslenme özelliklerinin sorumlu olabileceğini ileri sürmektedir (Dora ve ark., 2004; Güleç ve Köroğlu, 2007).

1.1.3. Şizofreninin etiyolojisi

Şizofreni üzerine yapılan araştırmalar büyük ilerleme göstermesine rağmen, hastalık için spesifik etiyolojik faktörler veya patojenik süreçler kesin olarak

tanımlanamamıştır. Hastalığın asıl sebebinin ispatlanamamış bir beyin bozukluğu olduğu görüşü kesinlik kazansa bile, bu rahatsızlığın ortaya çıkışında ve zaman zaman görülen alevlenmelerde çevresel-zihinsel etkenlerin varlığı da önemsenmektedir. Şizofreninin çok sayıda etkinin bir araya gelmesi ile oluşan bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği oluşmuştur. Bu görüş birliği neticesinde şizofreniye neden olan faktörler psikososyal ve biyolojik olmak üzere iki grupta toplanmıştır (Taner, 1999; Sevinçok, 2000).

1.1.3.1. Psikososyal etkenler

Stres yaratan durumlar bazı biyokimyasal bozuklukları tetiklediğinden psikolojik problemler beyin fonksiyonlarının değişmesine sebep olabilmektedir. Aile yapısı, toplumsal etkenler, doğum komplikasyonları, göç etkeni, stres yaratan yaşam olayları ve medeni durum şizofreniyi etkileyen psikososyal faktörlerdendir (Arıhan, 1998; Sevinçok, 2000).

Annenin yaklaşımı ve tutumu: Endişe verici, ilgisiz, olumsuz duygulara sahip, diğer insanlarla görüşmelerde şüphe uyandırıcı anneler şizofreni için önemli bir risk faktörüdür.

Toplumsal etkenler: Şizofreni yaygınlığının özellikle sanayileşmenin yoğun olduğu büyük kentlerin alt sosyoekonomik kesimlerinde yüksek olduğu bildirilmiştir. Sosyoekonomik koşullar ile psikiyatrik morbidite arasında sıkı bir bağ olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte şizofreni toplumda her türlü sosyoekonomik ortamda görülebilmektedir. Ancak düşük sosyoekonomik kesimlerde enfeksiyonlar, doğum öncesi bakımın yetersizliği, yoksulluk ve buna bağlı daha çok stres faktörlerinin varlığı şizofreni sıklığı ve yaygınlığını arttıran etkenler arasında yer almaktadır.

Doğum komplikasyonları: Şizofrenide doğum komplikasyonları hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici belli başlı etkenler arasında yer almaktadır. Annedeki gebelik zehirlenmesi (preeklampsi) çocukta şizofreni gelişmesi riskini arttırmaktadır. Hamilelik esnasındaki gribal enfeksiyonlar, düşük doğum ağırlığı, Rh kan uyumsuzluğu gibi faktörler şizofreni riskini arttıran etkenler arasındadır.

Göç etkeni: İngiltere'deki Afrikalı ve Asyalı göçmenler arasındaki şizofreni yaygınlığının nedeni olarak göçmenliğin yarattığı sorunların doğrudan şizofreniye yol açmadığını ancak ikinci kuşak göçmenlerde şizofreni riskinin birinci kuşak göçmenlerden daha yüksek olduğu bildirmektedir.

Stres yaratan yaşam olayları: Şizofreni tanısı konmuş kişilerle yapılan görüşmelerde başlarından geçen stres yaratan yaşam olaylarının sıklığının toplum ortalamasının üzerinde olduğu görülmektedir. Özellikle beklenilmeyen ölümler, ani hastalıklar gibi kontrol edilemeyen yaşam olayları şizofreninin alevlenmesine neden olan faktörlerdendir.

Medeni durum: Şizofreni tanısı konmuş kişiler arasında evlilerin oranı toplum ortalamasının altındadır.

1.1.3.2 Biyolojik etkenler

Şizofreninin çok sayıda biyolojik etkinin bir araya gelmesi ile oluşan bir hastalık olduğu ileri sürülmektedir. Bu görüşe göre şizofreninin ortaya çıkmasında rol oynayan biyolojik etkenler başlıca üç başlık altında toplanabilir. Bunlar; genetik faktörler, beyindeki yapısal değişikliklerin rolü ve beyindeki kimyasal maddelerin rolüdür (Taner, 1999).

1.1.3.2.1.Genetik faktörler

Son yıllarda ruhsal hastalıkların genetiği ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Başlangıçta psikiyatrik genetik araştırmalar popülasyon genetiği üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu tip çalışmalar aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından oluşmakta olup, genetik faktörlerin etiyolojiye katkısını ve hastalıkların kalıtım modelini belirlemeye yarar (Kökrek ve ark., 1996; Arısoy, 2004).

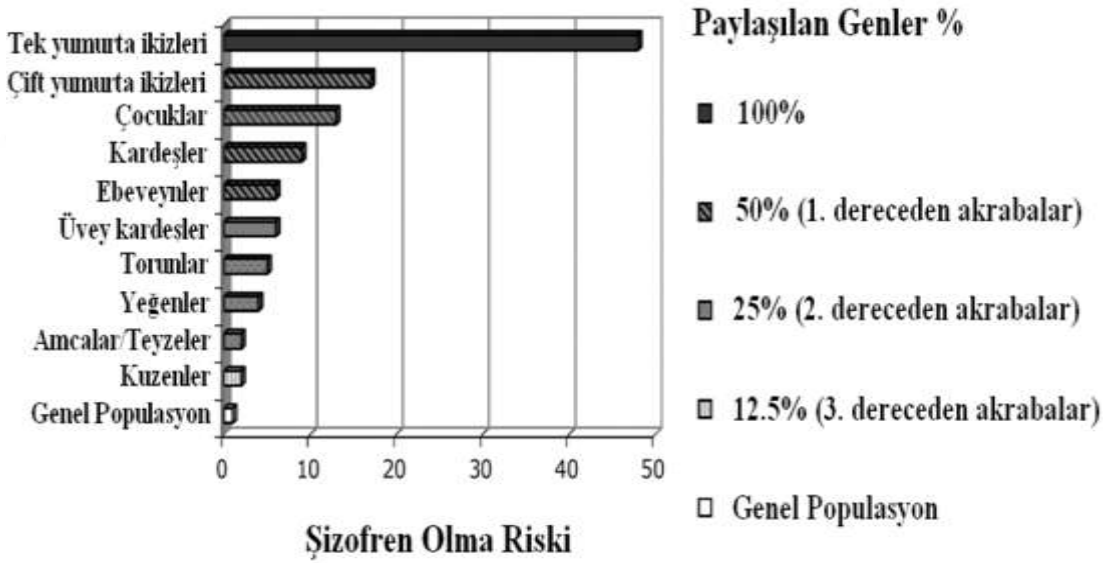
Aile çalışmaları: Aile çalışmaları dikkate alındığında anne-babadan biri hasta ise çocuklarda hastalık riski % 13,8, hem anne hem baba hasta ise bu risk % 36,6, anne baba sağlam, fakat çocuklardan biri hasta ise, kardeşlerde şizofreni riskinin % 8,5 olduğu saptanmıştır.

İkiz çalışmaları: Monozigot ikizlerinde hastalık konkordansı % 33-78 arasında değişirken, aynı oran dizigot ikizlerde % 8-28 arasında değişir. İkiz eşler arasında paylaşılan gen miktarı azaldıkça konkordans hızla düşmektedir. Ancak bu bilgiler yine de şizofreni etiyolojisinde genetiğin tek neden olduğunu düşündürmemelidir. Çünkü tek yumurta ikizlerinde bile % 42,3'lük diskordans söz konusudur.

Evlat edinme çalışmaları: 1960'lardan itibaren özellikle Heston ve Rosental'in yaptıkları evlatlık çalışmalarında biyolojik anne-babaları şizofren olan ve olmayanlar olmak üzere iki grup çocuk ele alınmıştır. Biyolojik ebeveynlerinde hastalık olanlardan evlatlık verilen çocuklar ile kontrol grubu olarak ebeveynlerinde hastalık olmayan evlatlık

verilen çocuklar karşılaştırıldığında, biyolojik ebeveynlerinde hastalık olan evlatlık verilmiş çocuklarda hastalık gelişiminin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür.

Aile, ikiz ve evlat edinme araştırmaları göstermiştir ki, genel nüfusta % 1 olan hastalanma riski, akrabalık derecesiyle yani paylaşılan gen yüzdesi ile ilişkili olarak artmaktadır (Şekil 1.1). Örneğin; tek yumurta ikizlerinden biri şizofren ise, diğer kardeşin hasta olma riski % 48 oranında artmaktadır (Arısoy, 2004).



Şekil 1.1. Genel popülasyona oranla akrabalarda şizofren olma riski (Arısoy, 2004).

Diğer bir evlatlık çalışma yöntemi ise; hasta aileler yerine hasta çocuklardan yola çıkarak yapılmıştır. Bu çalışmalarda şizofren çocukların biyolojik ailelerle evlatlık verildikleri aileler kıyaslanırken, kontrol grubu olarak hasta olmayan evlatlıkların biyolojik ebeveynleri ile evlatlık verildikleri aileler kıyaslanmıştır. Şizofren çocukların biyolojik ailelerinde, evlatlık verildikleri ailelere göre hastalık riski de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artma tespit edilmiştir. Bu da şizofreninin genetik geçişi için güçlü bir kanıt oluşturmaktadır (Taner, 1999).

Klasik aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarının yanı sıra son yıllarda moleküler genetik çalışmaları da giderek artmaktadır. Genetik belirleyiciler üzerinde yapılan çalışmalarda 5. kromozom, 11. kromozomda bulunan DRD2 (Dopamin-2) reseptörünün yerleşme noktası ve X kromozomları incelenmiş, fakat çalışmalar henüz bir sonuç vermemiştir. Bağlantı dengesizliği üzerinde yapılan çalışmalar ise; şizofrenide birden çok

genin etkili olabileceği görüşüne dayanmaktadır. Bu çalışmalarda özellikle, sinaptik yayılım ve postsinaptik reseptör kontrolünü etkileyen DTNBP1 (Dystrobrevin Binding Protein 1) ve beyin gelişiminde önemli rolleri olan NRG1 (Neuregulin 1), 1q42.1 bölgesinde bulunan DISC1 ve DISC2 (Disrupted in Schizophrenia) genleri ve ayrıca 22q11 delesyon sendromu (22q11 deletion syndrom, twenty-two q one one deletion syndrome) şizofreni için oldukça yüksek bir riske sahip olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca frontal bölgede dopaminin salınımını kontrol eden COMT (Katekol-O-Metiltransferaz) kodlanmasını sağlayan gen üzerinde de çalışmalar vardır. Bütün bu genler nörogelişimsel süreç, anormal sinaptik bağlantılar ve bozuk nörotransmitter salınımı ile ilişkilidir (Birsöz ve Karaman, 2003; Arısoy, 2004).

Şizofreni hastasının DNA'sındaki bir anormallik prenatal dönem ve erken çocukluk dönemindeki beyin gelişimi ve bağlantı oluşturma aşamasında, yanlış sinaps bağlantılarının kurulmasına neden olabilmektedir. Bu durum nöron seleksiyonu ve göçünün erken evrelerinde, fetal beyin gelişiminde ortaya çıkan anormalliklerden kaynaklanmaktadır (Stahl, 2000; Brambilla ve ark., 2010).

Enfeksiyon etkenleri ile şizofreni arasındaki olası ilişki güncel çalışmalarda geniş ölçüde tartışılmıştır. Araştırmalarda *Toxoplasma gondii* üzerine odaklanılmış ve şizofreni gelişmesinde *T. gondii* enfeksiyonunun etiyolojik faktör olabileceği hipotezini destekleyen birçok çalışma yayınlanmıştır. Şizofreni hastalarında yüksek *T. gondii* antikor prevalansı olduğu bildirilmiş ve nöropatolojik çalışmalarda *T. gondii*'nin nöronlar, glial hücreler ve özellikle astrositler üzerine *in-vitro* selektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Toksoplazmanın şizofrenide olduğu gibi dopamin, norepinefrin ve diğer norotransmitter seviyelerini etkileyebildiği gösterilmiş ve *in-vitro* yapılan çalışmalarda, şizofrenide etkili olduğu bilinen antipsikotik ilaçların aynı zamanda *T. gondii*'yi inhibe ettiği bildirilmiştir (Karabulut, 2013).

1.1.3.2.2. Beyindeki yapısal değişikliklerin rolü

Beynin bir veya birkaç bölgesinde birinci derece sorumlu spesifik bir bozukluk henüz tespit edilememiştir. Araştırmalar şizofreninin daha çok beyin iletim devrelerinde bir bozukluk olabileceğini göstermektedir. Beyin yapısındaki değişiklikler hasta kişilerin beyinlerinin normal gelişimden farklı bir yol izlediği şeklinde yorumlanır. Tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinde şizofreni hastalarının beyinlerinde normalde görülmeyen bazı değişiklikler olduğu saptanmaktadır. Özellikle, beyin plan yapmak, sorun çözmek gibi

işlevleri yüklenen ön bölümü ve önceki deneyimleri hatırlayarak o anki duruma uygun davranış geliştirmekte rol oynayan bellekle ilgili beyin bölgelerinin (hipokampus) normalden küçük olduğu saptanmıştır. Bu bölgelerin işlevlerindeki aksama sonucunda hastalar günlük hayatta her an karşılaştığımız basit ya da karmaşık sorunları çözmekte zorlanabilmektedir (Stahl, 2000; Birsöz ve Karaman, 2003).

1.1.3.2.3. Beyindeki kimyasal maddelerin rolü

Beynin çalışması ve ruhsal süreçlerin meydana gelişi sinir hücreleri arasında salgılanan kimyasal ileticilerin, hücreler arasında iletişimi sağlaması ile olur. Hücreler arasındaki haberleşmeyi sağlayan bu maddeler nörotransmitter olarak adlandırılır. Şizofrenide de beyin biyokimyasını inceleyen çalışmalar nörotransmittler üzerine odaklanmaktadır. Bunlar: dopamin, norepinefrin, seratonin, glutamat ve GABA'dır (Birsöz ve Karaman, 2003).

Dopamin: Dopamin, duyguları, hareketleri, zevk ve acı algılarını etkileyen bir beyin kimyasalıdır. Dopamin nörotransmitterleri beynin orta bölgesinde substantia nigra denen yerde bulunur. Şizofreninin fizyopatolojisinde dopamin varsayımı 1960-1970'lerden bu yana sayısız araştırmaya konu olmuştur. Bunun sebebi üç önemli bulguya dayanmaktadır (Güleç ve Köroğlu, 2007).

- Amfetamin, kokain, levodopa ve metilfenidat gibi dopamin aktivitesini arttıran maddeler şizofreninin bazı yönlerine benzeyen paranoid psikoza yol açar.
- Şizofren hastaların tedavisinde kullanılan nöroleptiklerin antipsikotik etkisiyle bulunan DA2 reseptörlerine bağlanma gücü arasında ilişki görülmüştür.
- Şizofrenlerin ölüm sonrası (post-mortem) ve pozitron emisyon tomografisi incelemelerinde (PET) beyinde DA2 benzeri reseptörlerin yoğunluğunda artma olduğu gösterilmiştir.

Şizofreni hastalarında mezolimbik, mezokortikal veya nigrostriatal dopaminerjik nöronlarda artış söz konusudur. Şizofrenide görülen hallüsinasyon, hezeyan, düşünce bozukluğu, dengesiz davranışlar gibi pozitif belirtiler bu artma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Etkili nöroleptikler özellikle DA2 reseptörünü inhibe ederek dopamin artışını önler ve bu yolla pozitif belirtileri düzeltirler. Ancak toplumdan çekilme, ilgisizlik, aldırmaçlık, düşünce fakirliği gibi negatif belirtileri daha yoğun olan hastalar nöroleptiklerden fazla yararlanamamaktadır. Bunun nedeni bu hastalarda beyin neokorteksinde negatif belirtilere yol açan dopamin reseptör sayısı ve aktivitesinde

azalmalardır. Bu konuda yapılan çalışmalarla prefrontal kortekste dopamin salımını sağlayan COMT (Kotekol-O-Metiltransferaz) enziminde kalıtsal bir bozukluk olduğu gözlenmektedir (Nevzat, 2006; Güleç ve Köroğlu, 2007).

Norepinefrin: Norepinefrin tek başına değılse de, diğere nörotransmitter sistemleriyle birlikte şizofrenide rol aldığı düşünölmektedir. Şizofreni hastalarının bir kısmında özellikle paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda beyin omurilik sıvısında noradrenalin düzeyi yüksek bulunmuştur (Işık, 2006).

Serotonin: Şizofrenide serotonin hipotezinde postsinaptik serotonin reseptörlerindeki duyarlılık artışının şizofreninin bir kısım belirtilerinden sorumlu olduğu ileri sürölmüştür. Bu duyarlılık artışı muhtemelen merkezi serotonin işlevindeki azalmayla ilişkilidir. Her bir nörotransmitter sistemdeki olası bozuklukların birbirinden bağımsız olmadıkları, iki sistem arasındaki dinamik etkileşimlerle ilişkili oldukları düşünölmektedir (Aydın, 2005; Yavaşçı ve Akkaya, 2012).

Glutamat: Glutamat antagonisti olan fensiklidinin akut alınmasıyla şizofreniye benzer bir sendromun ortaya çıkmasından dolayı, şizofreni etiyolojisinde glutamatın da etkisi olduğu öne sürölmektedir (Aydın, 2005).

Gaba: Postmortem beyin örneklerinde yapılan GABA (Gaba Amino Butirik Asit) reseptörlerine bağlanma çalışmaları, kontrol grupları ile şizofrenikler arasında belirgin farklılık olmadığını göstermektedir. Fakat son dönemdeki pek çok çalışmada ise şizofreniklerin prefrontal kortekslerinde reseptörlere bağlanmada bir artış olduğu belirtilmektedir. Teorik olarak, inhibitör GABA erjik nöron kaybı dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açmaktadır (Ceylan ve Taşçı, 1999).

1.1.4. Şizofreninin tipleri

Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, 4th Edition, Tex Revision) sınıflamasına göre şizofreni beş alt tip ihtiva etmektedir. Bunlar paranoid tip, dezorganize tip, katatonik tip, ayrışmamış tip ve rezidüel tipdir (Işık, 2006; Nevzat, 2006; Güleç ve Köroğlu, 2007; Yavuz, 2008).

Paranoid Tip: Şizofreninin en sık görölen tipidir. Diğere tip şizofreniler daha çok ergenlikte görölrken paranoid tip 30-40 yaşlarında görölür. Bu tip şizofrenide bilişsel yıkım nispeten daha azdır ve hastaların zekaları büyük ölçüde korunmuştur. En önemli

belirtileri şüpheli olmakla beraber olayları ve nesneleri kendilerini küçük düşürecek şekilde yanlış yorumlarlar. Hipnotize edildiği, telepatik olarak kontrol edildiği, zehirlendiği ve deneylerin kurbanı olduğu şeklinde düşünceleri olabilir. Hastalar hezeyanlarının gerçek olduğunu ispat etmek için deliller ortaya sürerler, iyi kötü bir mantıkla açıklamaya çalışırlar. Başlarına gelenlerin sıklıkla felsefi, dini veya ideolojik sebeplerle olduğunu iddia ederler. Bunun herhangi bir mantık kurgusunun olmadığı, dağınık, sistemsiz ve “bizar” diye nitelendirilen acayip, tuhaf karakterli hezeyanlar da görülebilmektedir.

Katatonik Tip: Hareket bozuklukların baskın olduğu tiptir. Hareketler çoğunlukla rutin ve stereotiptir yani amaçsız ve düşüncesizce tekrarlanan hareketler biçimindedir. Bazen karşısındakinin hareketlerini (ekopraksi), bazen papağan gibi söylenenleri (ekolali) bazen de yüz hareketlerini (ekomini) taklit ederler. Hastalarda aloji denilen düşüncede ve konuşma içeriğinde ileri derecede fakirleşme söz konusudur. Eksitasyon, stupor, mutizm, rijidite, negavitizm belirtiler arasındadır. Son yıllarda ender görülmektedir.

Rezidüel Tip: Şizofreninin sürdüğüne ilişkin kanıtların olmasına karşın, aktif belirtilerin tamamının olmaması ya da diğer tiplerden birinin tanısını koymaya yetecek belirtilerin olmaması ile belirlidir. Hastalık olağan dışı algılar, durgunluk, göz temasında azalma, sosyal performansta ve öz bakımda azalma gibi hafif negatif belirtiler şeklindedir. Çoğu ya bu hafif şekliyle kalarak kronikleşir ya da tamamen iyileşir.

Hebefrenik (dezorganize) Tip: Hastaların duygu ve düşüncelerinde, konuşmalarında bir kopukluk donukluk söz konusudur. Hebefrenik hastaların bazen mantıklı düşünebildikleri, karşısındakileri şaşırtabilecek şekilde normal konuştukları görülebilir, ancak çoğunlukla tutarsız ve karışık düşünceler içindedirler. Vücutlarının zarar gördüğü veya yıkıldığı ile ilgili hezeyanlar ve hipokondriyak uğraşlar sıklıkla görülür. Erken yaşta sinsili olarak başlar ve remisyon göstermeden sinsili bir seyir izler.

Ayrışmamış Tip: Şizofreni olduğu açık olduğu halde diğer tiplerden herhangi birine uymayan hastaları tanımlar. Paranoid, dezorganize ve katatonik tür ayrışmamıştır, belirtiler iç içedir.

Hastalıkların ve sağlık sorunlarının uluslararası sınıflama sisteminde ICD-10 (International of Diseases and Related Health Problems) ise bu türlere ek olarak iki alt tip daha vardır (Güleç ve Köroğlu, 2007).

Şizofreni sonrası depresyon: Post-psikotik depresyon da denir. Şizofrenik depresmenin ardından hasta çok belirgin çökkünlüğe girebilir. Daha çok negatif belirtiler bulunmakla birlikte, pozitif belirtiler de gözlenir.

Basit şizofreni: Sinsice ve yavaş başlayan daha çok negatif belirtilerin baskın olduğu şizofreni türüdür. Genellikle hezeyanlar, hallüsinasyonlar, hareket bozuklukları görülmez.

1.1.5. Şizofrenide gidiş ve prognoz

Şizofreni klasik olarak alevlenme ve remisyonlarla gider. İlk psikotik epizodun ardından hasta giderek iyileşir ve uzun süre normal işlevsellik düzeyini sürdürebilir. Buna karşın hasta genellikle yeni bir epizod geçirir ve tanı konduktan sonraki ilk 5 yıl içerisindeki hastalık biçimi genellikle hastalığın gidişinin nasıl olacağı hakkında fikir verir. Geçirilen her psikotik epizod, hastanın işlevselliğinde daha fazla yıkıma neden olur (Öztürk, 2001; Ceylan, 2002).

Akut şizofrenik olgular hastaneye yatıp çıkarken zaman içinde psikotik özelliklerini kaybederler, depresif olgulara benzemeye başlarlar. Bazı olgular ise akut dönem iyileştikten uzun bir süre sonra tipik depresyon belirtileri gösterirler (Öztürk, 2001).

Şizofreni, genellikle süregen ve yeti yitimine neden olan bir hastalıktır. Hastaların önemli bir bölümünde belirtilerde alevlenme, yineleyen hastane yatışları, majör duygudurum epizodları ve özyıkım girişimleri ile belirli kötü sonuçlar görülür (Nevzat, 2006).

Şizofrenide iyileşme oranları % 10-60 arasında bildirilmektedir ve tüm hastaların % 20 ile 30'unun bir biçimde normal bir yaşam sürdürebildiği tahmin edilmektedir. Tedaviye yanıt veren olgular da dahil olmak üzere olguların yaklaşık % 80'i beş yıl içinde ikinci bir atak geçirmektedir. Birden fazla atağı olan olgularda ilaç kesilmesinden sonra 1-2 yıl içinde % 76 oranında hastalık yinelemektedir. Sürekli ilaç alanlarda aralıklı ilaç alanlara göre relaps hızı yarı yarıya azalmaktadır. Antipsikotik ilaçların kesilmesi ile ilk 5 yıl içindeki relaps hızı 5 kat artmaktadır. Hastaların yaklaşık % 45'inde şizofreniye bağlı belirgin yıkım oluşur. Ayrıca şizofreni, özyıkım, fiziksel hastalık ve erken ölüm riskinin artmasına da yol açar. Hastalarda ortalama yaşam süresi 10 yıl kadar kısalmıştır (Hafner, 2003; Güleç ve Köroğlu, 2007).

Çizelge 1.5. Şizofreni için prognoz belirleyicileri (Güleç ve Koroğlu, 2007).

Şizofrenide Prognoz	
Şizofrenide iyi prognoz belirleyicileri	Şizofrenide kötü prognoz belirleyicileri
Ani başlangıç	Başlangıcın sinsi olması
Geç başlangıç	Genç yaşta başlama
Affektif belirtilerin olması	Sosyal geri çekilme ve otizm
Ortaya çıkarıcı bir olay olması	Ayrışmamış ve dezorganize tip şizofreni
Paranoid ve katatonik belirtiler	Bekarlık, boşanmışlık, dul olma
Evli olma	Ailede şizofreni öyküsü
Destekleyici aile, destekleyici eş	Destek sistemlerinin kötü oluşu
Konfüzyonun varlığı	Süregen seyir
Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü	Negatif belirtiler, kısıtlı ve künt affekt
Destek sistemlerinin iyi oluşu	Bellek ve yönetici işlev bozukluğu
Dalgalanan seyir	Ortaya çıkarıcı bir olayın olmaması
Pozitif belirtiler	Hastalık öncesi sosyal, cinsel ve iş işlevselliğinin kötü olması
Psikotik saldırganlığın olmayışı	Nörolojik belirti ve bulguların olması
Aile içinde eleştirici ortamın olmayışı	Perinatal travma öyküsü olması
Hastalık öncesi sosyal, cinsel ve iş işlevselliğinin iyi olması	Duygu dışavurumunun yüksek oluşu, eleştirici aile ortamı
	Psikotik saldırganlığın oluşu
	Yinelemelerin sık oluşu

1.1.6. Şizofreninin tedavisi

Şizofreni değişik şekillerde kendini gösteren ve neden ortaya çıktığı bilinemeyen bir hastalık olduğundan, tedavinin amacı semptomları yatıştırmak, hastanın işlevselliğini ve topluma uyumunu arttırmak ve belirtilerin yeniden ortaya çıkmasını engellemektir. Şizofreniyi tedavi etmek için birçok yöntem geliştirilmiştir (Yargıç, 2015).

1.1.6.1. Psikososyal tedaviler

Şizofreni genellikle erken erişkinlik döneminde ortaya çıktığından hastada sosyal ve mesleki beceriler hastalık öncesinde de kazanılmamış olabilir. Çünkü erken erişkinlik dönemi kişilerin bağımsız sosyal beceriler geliştirdiği ve çevrelerindeki dünyaya nasıl uyum sağlayacaklarına dair bir fikir edindikleri dönemdir. Bu işlevler bir ölçüde kazanılmış bile olsalar, hastalıktan sonra eski seviyelerinden düşük hale gelirler. İlaç tedavisiyle psikotik belirtiler ortadan kalktığında dahi hastalarda iletişim, motivasyon, kendine bakım ve sosyal ilişkiler kurmada zorluk devam eder. Psikososyal tedaviler, bu

sosyal, psikolojik ve mesleki zorlukları yenmeye yardımcı olur. Hastalığın akut ya da alevlenme döneminde hasta gerçeklikten uzak olduğu için psikososyal tedaviler mümkün değildir. Hastanın sosyal işlevselliğini arttırmaya yönelik geliştirilen psikososyal tedaviler hastalığı tedavi etmede uygulanmaktadır (Nemeroff ve Schatzberg, 2005; Yavuz, 2008; Yargıç, 2015).

Rehabilitasyon: Genel anlamıyla ilaç dışı çeşitli girişimlerle hastaya sosyal ve mesleki eğitim verilerek bu alandaki zorlukları yenmelerine yardımcı olunur. Hastanın kendi başına yaşayabilir hale gelmesi için rehabilitasyon programlarında, sosyal beceri eğitimi ve meslek eğitim verilir,

Bireysel psikoterapi: Hasta ve terapist seanslar sırasında şimdiki ve geçmiş problemler, yaşantılar, düşünceler, duygular ve ilişkiler üzerine odaklanırlar. Deneyimlerini profesyonel bir kişi ile paylaşmak, kendi dünyalarını onun dışındaki bir kişiye anlatmak şizofreni hastalarının kendilerini ve problemlerini daha iyi anlatmalarını sağlar. Araştırmalar, destekleyici, gerçeğe odaklanan bireysel psikoterapilerin ve problem çözme, baş etme yöntemlerini öğreten bilişsel davranışçı yaklaşımların şizofreni tedavisinde yararlı olduğunu göstermiştir.

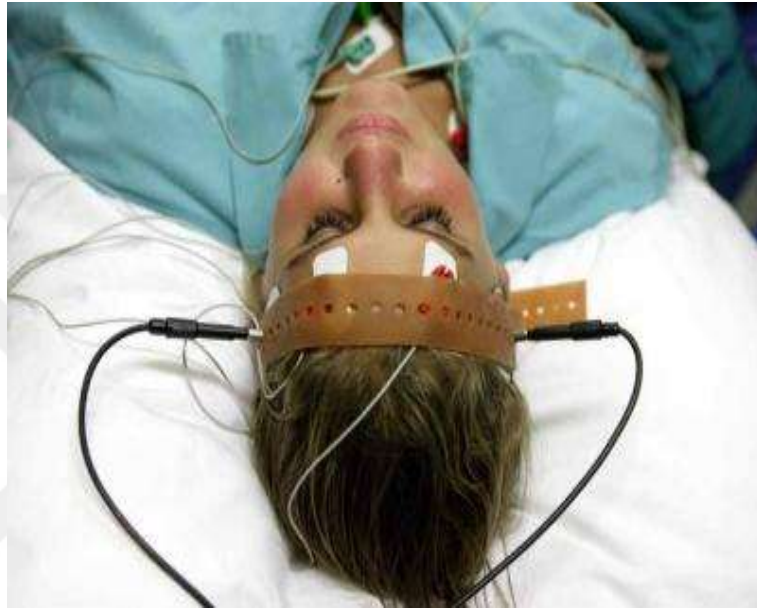
Bilişsel davranış terapisi (BDT): Bilişsel davranış terapisi, kişilerin kendilerini, dünyayı ve diğer insanları, nasıl gördüğü ve eylemlerinin, düşüncelerini ve duygularını nasıl etkileyebileceğini düşündüren bir yöntemdir. BDT kişilerin düşünme şeklini “bilişsel” ve yaptıklarını “davranışsal” olarak değiştirmeye yardımcı olabilir. Bu değişimler kişilerin kendilerini daha iyi hissetmelerine yardım edebilir. Diğer bazı konuşma terapilerinden farklı olarak, BDT mevcut olan problemlere ve güçlüklerle odaklanır. Geçmişteki sıkıntıların ya da belirtilerin nedenlerine odaklanmak yerine, kişinin o anki ruh halini iyileştirmeyi amaçlar.

Aile eğitimi: Bir bireydeki şizofreni bütün aileyi etkilediğinden, aile tutumları da şizofreni olan bireyi etkiler. Bu nedenle ailenin hastalık ve tedavisi ile ilgili bilgilendirilmesi çok önemlidir.

Kendine yardım grupları: Şizofreni hastalarının ve yakınlarının kurduğu destek grupları önemli birer sosyal-psikolojik destek ve bilgilendirme kaynağı olduğundan bu gruba katılan ve benzer problemleri paylaşan kişiler birbirlerine eşsiz destek ve paylaşım sağlamaktadırlar. Hastalar ve yakınları yalnız olmadıklarını hissedip birbirlerinin deneyimlerinden yararlanmaktadırlar.

1.1.6.2. Elektrokonvulsif terapi (EKT)

Elektrokonvulsif terapi, halk arasında ‘‘şok tedavisi’’ olarak bilinen yöntem, başın iki tarafına yüzeysel elektrotların yerleştirilerek elektrik şokunun beyne gönderildiği ve beyinde tekrar elektriksel dengenin sağlandığı bir yöntemdir. Bu tedavi şizofreniye eşlik eden depressif semptomların varlığında, katatonik stupor vakalarında kullanılmaktadır. EKT akut epidozlarda da etkili olabilir ayrıca postpartum psikozlarda hızlı etki göstermektedir (Yavuz, 2008).



Şekil 1.2. Şok tedavisi gören hasta (Yavuz, 2008).

1.1.6.3. Transkraniyal manyetik uyarım tedavisi (tTMU)

Psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda kullanılan yeni bir tedavi yöntemidir. Beynin hastalıklardan etkilendiği düşünülen bölgelerine kısa aralıklarla uygulanan manyetik alan aracılığıyla, beynin elektriksel aktivitesi düzenlenir. İlaçlara göre daha hızlı ve güçlü tedavi sağlar (Sayar ve ark., 2013).

1.1.6.4. Beyin uyarım tedavileri-Kraniyal Elektroterapi uyarımı (KET), Mikroakım Elektrobiyolojik tedavi (MET), Transkraniyal direkt akım tedavisi (tDCS)

Düşük voltajlı bir cihaz aracılığıyla beyne düzenli uyarılar verilerek yapılan tedavilerdir. Beynin doğal elektriksel süreçleri harekete geçirilerek, beyin hücrelerinin bozulan faaliyetlerini düzeltmek amaçlanır. Depresyon, anksiyete bozukluğu, kronik ağrı vakalarında kullanılmaktadır (Wagner ve ark., 2007).

1.1.6.5. Göz hareketleriyle duyarsızlaştırma ve yeniden işleme (EMDR)

Hastanın göz hareketleri ile olumsuz yaşantılara, travmatik olaylara karşı duyarsızlaştırılmasını içeren ve yaklaşık 25 yıldır, ruhsal sorunların tedavisinde başarıyla uygulanan psikoterapi tekniğidir. Göz hareketleri eşliğinde duyarsızlaşma ve yeniden işleme adını taşıyan bu teknik, travmatik yaşantılarla ilgili olumsuz duygu ve düşünceleri zihinde yeniden işleminden geçirmeye dayanır. Bu şekilde kişide duygusal yükün ortadan kaldırılması hedeflenir (Denizli, 2008).

1.1.6.6. Sinir geri bildirim tedavisi (Nörobiyofeedback)

Kişinin kendi iç süreçleri ile fizyolojik işleyişi arasındaki bağı gösterir. Kişinin parmaklarına ya da saçlı deriye takılan sensör/elektrod aracılığıyla vücut ısısı, beyin dalgaları bilgisayara aktararak görüntülenir. Normal koşullarda fark edilmeyen, duygu ve düşüncelere bağlı olarak değişebilen beden fonksiyonlarını izlemeyi ve kontrolünü öğrenmeyi sağlar (Sayar ve ark., 2013).

1.1.6.7. İlaç tedavisi

Şizofreninin ilaçla tedavisinde antipsikotikler kullanılmaktadır. Antipsikotik ilaçlar 1950'lerde ilk olarak klorpromazin ile kullanıma girmiş ve şizofreni tedavisinde çığır açmıştır. Klasik antipsikotik ilaçların terapotik etkileri, özellikle mezolimbik dopamin yolağındaki D2 reseptörlerinin bloke edilmesinden kaynaklanır. Mezolimbik dopaminerjik yolaktaki D2 reseptör blokajı, pozitif belirtileri azaltır fakat mezokortikal, tuberoinfundibular ve nigrostriatal dopaminerjik yollarda da aynı etkiye sahip olan klasik antipsikotikler mezokortikal yolaktaki blokaj nedeniyle negatif belirtileri artırır. Tuberoinfundibular yolaktaki etkileri sonucu prolaktin artışına ve nigrostriatal yolaktaki etkileri sonucu ekstrapramidal sistem yan etkilerine (EPS) ve tardif diskineziye neden olabilmektedir (Stahl, 2000; Thompson, 2016).

Tipik antipsikotikler; antihistaminik etki ile kilo alımı ve sedasyona yol açarlar, alfa 1 adrenerjik reseptörleri bloke ederek ortostatik hipotansiyon ve uyku hali gibi kardiyovasküler yan etkilere ve muskarinik kolinerjik reseptör blokajına neden olarak ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, konstipasyon, idrar retansiyonu ve bilişsel disfonksiyon gibi yan etkilere yol açarlar (Arana, 2000; Karamustafalıoğlu, 2008).

Şizofreni hastaları ve diğer psikozlarda hastalar ilaç tedavisi altında iken bazı ilaç ve maddelerin kullanımı önerilmez. Bunlar tedavi amacıyla kullanılan ilaçların etkisine ters etkide bulunarak tedaviyi olumsuz etkiler (Karamustafalıoğlu, 2008).

Madde kullanımı: LSD, kokain, amfetamin gibi bağımlılık yapan bazı maddelerin kullanımı sırasında şizofreniye benzer belirtiler ortaya çıkar. Psikiyatrik hastalığı olan kişilerde bu durum istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Marihuana gibi bilinci bulandıran ilaçlar da antipsikotik ilaçlarla etkileşir ve hastalığın tekrar alevlenmesine yol açabilir.

Alkol kullanımı: Uzun süre alkol kullanımı da şizofreniye benzer belirtiler ortaya çıkarabilir. Ayrıca alkol ilaçlarla etkileşerek ilaçların beyin üzerindeki etkisini artırır ve bazen tehlikeli sonuçlara yol açabilir.

Kafein: Kahve, kola, çay gibi kafein içeren içecekler kişide kaygıyı arttırıcı yönde etki eder. Yerinde duramama, sinirlilik, gerginlik gibi belirtilerde artışa yol açar. Akşamları fazla alındığında uykuya geçmeyi güçleştirebilir. Bu nedenle fazla tüketiminden kaçınılmalıdır.

Antiasitler: Mide asidini gidermeye yönelik kullanılan ilaçlar veya şuruplar nöroleptiklerin emilimini güçleştirebilir. Bu nedenle antiasit etkisi olan ilaçların nöroleptiklerle aynı zamanda alınmaması uygundur.

Diyet yapıcı ilaçlar: Kilo vermek amacıyla kullanılan bu ilaçların sinir sistemini uyardığı veya kaygıyı arttırıcı yönde etki ettiği görülebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda kullanımı pek önerilmemektedir.

Antipsikotik ilaçlar, akut şizofreni atağı geçiren hastalarda gelecekte hastalığın tekrarlama riskini azaltır. Tedavi sürerken bile, düzelmiş kişilerden bazıları nüks yaşayıp sonrasında tekrar iyileşebilirler. Ancak en önemli nüks nedeni ilaç tedavisinin bırakılması ya da düzenli ilaç kullanılmamasıdır. Hastaların düzenli ilaç kullanmamasının çeşitli nedenleri vardır (Kelleci, 2011).

- Bazıları hasta olduğunu kabul etmez ve ilaç kullanmaya ihtiyacının olmadığını düşünür.
- Düşüncelerinde dağınıklık olduğu için düzenli ilaç almayabilir.
- Hasta yakınları hastalığın tam bilincinde olmadığı için hastayı ilaç kullanımı konusunda olumsuz yönde etkileyebilir.

- Yan etkiler nedeniyle hasta ilaç kullanmak istemeyebilir, tedavi eden hekim bu konuyu dikkate almaz ise hastanın tedaviye uyumu bozulabilir.
- İlaç kullanımı uzun süreli olduğunda hastanın ekonomik gücü dikkate alınmalıdır. Alım gücü içinde olan hastalara pahalı ilaçların başlanması tedaviye devamı güçleştirebilir.
- Tedavinin kolay uygulanabilir olması önemlidir. Gün içinde değişik zamanlarda uygulanan çok sayıda ilacın kullanılması tedaviye uyumu bozabilir.

Antipsikotik ilaçlar bırakıldığında ya da düzensiz olarak alındığında nüks yaşanması daha olası olduğundan, şizofreni hastalarının doktorları ve aileleriyle birlikte onlara uyacak bir tedavi ve nüks önleme planı üzerinde karar vermesi çok önemlidir (Karamustafalıoğlu, 2008).

1.1.6.7.1. İlaçların yan etkisi

Bütün ilaçlar gibi antipsikotik ilaçların da faydalı etkileri yanında istenmeyen etkileri olabilir. Daha eski ilaçlar, özellikle kas spazmları ve sertliği, titreme ve yerinde duramama gibi, ekstrapiramidal belirtiler (EPS) olarak adlandırılan istenmeyen hareket problemleri ile ilişkilidir. Hastalar bu hareket bozukluklarıyla baş etmek için ek ilaçlar almak zorunda kalabilirler. Uzun dönemli yan etkiler, özellikle tardif diskinezi (TD), daha büyük bir sorun oluşturabilir. TD en sık ağız çevresindeki kaslarda görülmekle beraber; el ve ayak parmaklarında, el ve ayak kaslarında, boyun, gövde ve kalça kaslarında da meydana gelen istemsiz hareketlerdir (Bandelow ve Meier, 2003; Altınyazar ve Yüksel; 2011).



Şekil 1.3. Antipsikotik ilaçların kullanımının neden olduğu tardif diskinezi (Altınyazar ve Yüksel, 2011).

Nöroleptik kullanım sırasında ortaya çıkan en önemli yan etkilerden biri olan Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), müsküler rijidite, yüksek ateş, otonomik disfonksiyon ve bilinç bozukluğu ile karakterize idyosenkratik bir sendromdur (Arkonaç ve ark., 1991; Kadiroğlu ve ark., 2011).

Bu yan etkilerin ortaya çıkma riski yeni ilaçlarla daha düşüktür, ancak bu risk tamamen ortadan kalkmaz. Yeni antipsikotiklerle hareket bozuklukları ve TD yaşama olasılığı daha azdır. Ancak, bazı yeni tedavilerin, hastaların kilo almasına ya da cinsel uyarılmada zorluk yaşamasına neden olması daha olasıdır. Yan etkiler hastaların ilaç almayı bırakmasına neden olabilir, bu da şizofreninin tekrarlamasına yol açabilir. Bu nedenle kişilerin tedavilerini ve endişe duydukları yan etkileri doktorlarıyla konuşmaları önemlidir (Kurt ve ark., 2008; Erdoğan, 2009).

1.2. Antipsikotik İlaçlar

Antipsikotikler genellikle dopamin reseptörleri ve diğer nörotransmitter sistemleri üzerine direkt etkisi ile etkinliğini gösteren, şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Şizofrenik bozuklukların semptomatik tedavisinde antipsikotiklerin önemi tartışılmazdır. Beyinde dopamin ve serotonin adı verilen maddelerin etkilerini değiştirerek görev yapan atipik antipsikotikler (AAP) psikiyatrik durumların tedavisinde kullanılan antipsikotik yatıştırıcı ilaç grubu olup, şizofreni, diğer psikotik bozukluklar ve duygudurumu bozuklukların tedavisinde birçok avantajı nedeniyle kullanımı oldukça yaygındır. Antipsikotik özelliği saptanan ilk ilaç 1950 yılında tesadüfen etkisi fark edilen klorpromazindir. Daha sonraki 55 yıl boyunca birçok nöroleptik sentezlenmiştir. Fenotiyazin ve butirofenonlar gibi eski nöroleptikler klasik nöroleptik veya ilk jenerasyon olarak bilinir. Bu grubun temel etki mekanizması dopaminerjik D2 reseptör blokajıdır. 1950’de Paris’li kimyagerler klorpromazini incelemeye başlamışlar ve bu maddenin diğer fenotiyazinlerden daha geniş etkisi olduğunu fark etmişlerdir. İlaç, ticari ismini “large-action (geniş etki)” manasından almıştır. Klorpromazinin 1952’de Delay ve Deniker tarafından antipsikotik (AP) özelliğinin olduğu bilindiğinden buyana AP’ler şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde etki mekanizmaları derinlemesine incelenen bir alan olmuştur (Banoğlu, 2005; Fond ve ark., 2012; Karabulut, 2013).

Stek adlı İsviçreli araştırmacının yüksek dozlarda uygulanan klorpromazinin parkinsonizme benzer tipte nörolojik belirtilere yol açtığını ileri sürmesi üzerine, 1955’te Delay, bu ilacın etkilerini ifade etmek üzere “nöroleptik” sözcüğünü ortaya atmıştır.

“Leptik” eki, Yunanca “leptomini” den (yakalamak ya da tutmak) türetilerek, şizofrenik belirtileri “tutma” ya da denetim altına almak anlamında kullanılmıştır. Bu ilaçların bulunduğu grubu ifade etmek üzere Avrupa’da “nöroleptik” sözcüğü tercih edilirken; Anglosakson ülkelerde “antipsikotik” deyiimi kullanılmaktadır. Bu ilaçların farmakolojik özellikleri öncelikli olarak düşünüldüğünde, “nöroleptik” sözcüğünün; klinik endikasyonlar düşünüldüğünde ise, “antipsikotik” sözcüğünün kullanıldığı bildirilmektedir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan antipsikotik ilaçların; antidopaminerjik antinoradrenerjik antikolinerjik antihistaminik antiserotinerjik olarak nitelendirilen farmakolojik eylemleri tespit edilmiştir. Bu gruptaki ilaçlar beyindeki striatal dopaminerjik sistemi etkileyerek elektrofizyolojik çalışma (EPS) 'ları, mezolimbik dopaminerjik sistemleri etkileyerek nörohormonal etkiler göstermektedir. Antipsikotik ilaçlar bu etkilerini presinaptik mahalde D-2 ve D-4 tipi reseptörler aracılığı ile iletmektedir. Dopamin reseptörleri, ATP'ı siklik AMP'ye çeviren adenil siklaz enzimine bağımlı olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki büyük gruba ayrılırlar. D-1 tipi reseptörler adenil siklaz enzimine bağımlıdır. Bu enzime bağımlı olmayan reseptörlerde D-2, D-3, D-4 olmak üzere ayrılmışlardır (Tuğlular, 1999; Yağcıoğlu, 2007).

Çizelge 1.6. Antipsikotiklerin belirli reseptörlere bağlanma affiniteleri (Karamustafalıoğlu, 2008).

Reseptör	Aripiprazol	Olanzapin	Risperidon	Ketiyapin	Ziprasidon	Klozapin	
Haloperidol							
D ₁	410	31	75	455	9.5	85	25
D ₂	0.34	11	3	160	4.8	125	1
D ₃	0.8	49	14	340	7.2	280	2.7
D ₄	44	27	7	1600	39	21	5
5-HT _{1A}	1.7	>1000	490	2450	3.4	770	7930
5-HT _{2A}	3.4	4	0.6	220	0.4	12	78
5-HT _{2C}	15	11	26	615	1.3	8	3085
A ₁	57	19	2	7	10	7	46
H ₁	61	7	155	11	47	6	3630
M ₁	>10,000	1.9	>5000	120	>10.000	1.9	1475

Antipsikotikler, tipik (klasik) ve atipik (yeni) olmak üzere iki farklı şekilde sınıflandırılır. Klasik antipsikotikler deliryum, halüsinasyon gibi şizofreninin pozitif

semptomlarına daha etkilidir. Atipik antipsikotikler ise, hislerin küntleşmesi, sosyal geri çekilme gibi klasik antipsikotiklere cevap vermeyen negatif semptomların giderilmesinde etkilidir (Ceylan ve Erdiş, 1999; Erdoğan, 2009).

Bir antipsikotik ilacın atipik olarak değerlendirilebilmesi için geliştirilen ölçütler şu şekilde sıralanabilir (Güleç ve Köroğlu, 2007).

1- Nigrostriatal nöronlardan çok mezolimbik nöronlar üzerinde etkilidir.

2- 5-HT₂ reseptörlerine affinitesi D₂ reseptörlerine olan affinitesinden de daha yüksektir.

2- Prolaktin düzeylerinde uzun süreli artış yapmaz, hayvanlarda düşük oranda katalepsi oluşturur ve insanlarda EPS oluşturma potansiyeli düşüktür.

Atipik antipsikotikler klozapin, olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon, amisülprid, sertindol ve aripiprazol'dür.

Klozapin: Klozapin, ekstrapramidal yan etkiye yol açmayan, tardif diskineziye neden olmayan ve prolaktin düzeyini yükseltmeyen ilk antipsikotik olduğu için atipik antipsikotiklerin prototipi olarak kabul edilmektedir. Klozapinin en ciddi yan etkisi agranülositozdur. Klozapin pankreas ada hücrelerinde hasar yaparak diabete neden olabilmektedir. Klozapin özellikle yüksek dozlarda epileptik nöbet riskini arttırmaktadır. Ağır sedasyona da yol açabilen klozapin tüm antipsikotikler arasında en fazla kilo aldırان ilaçtır (Stahl, 2000).

Olanzapin: Bir tiyenobenzodiyazepin türevi olan olanzapin 1982 yılında bir klozapin türevi olarak üretilmiştir. Biyokimyasal olarak klozapine benzetmekle birlikte agranülositoz yapmaz. Nöroleptik malign sendrom ve hepatotoksisite düşük oranda da olsa bildirilen yan etkiler arasındadır. Kilo alma önemli bir sorundur. Hiperglisemi, diyabetik ketoasidoza sebep olabilir ve trigliseridleri yükseltebilir (Yavaşçı ve Akkaya, 2012).

Risperidon: Risperidon, klozapinden sonra kullanıma girmiş ikinci atipik antipsikotik ilaçtır. Hem 5HT₂, hem de D₂ reseptörlerine bağlanma affinitesinin bulunmasıyla klozapinden ayrılır. Antipsikotik etkinliğinin yanı sıra bilişsel işlevler üzerine de etkilidir. Düşük dozlarda atipik özellik taşır fakat yüksek dozlarda ekstrapramidal yan etkilere yol açabildiğinden klasik nöroleptiklere benzetilmektedir. Prolaktini yükseltici etkisi, sersemlik, kilo artışı, bulantı gibi yan etkileri vardır (Güleç ve Köroğlu, 2007).

Ketiapin: Ketiapin bir dibenzotiyazepin piperazin türevidir. Elektrofizyolojik çalışma (EPS) en az olandır. Pulsatil dopamin salınımına sebep olur. Prolaktin düzeyinde artış yapmadığı, önceki antipsikotik sağaltıma bağlı oluşmuş yüksek prolaktin düzeylerini normal düzeye getirdiği bildirilmiştir. Kilo alımı ağız kuruluğu kabızlık gibi yan etkileri vardır (Nevzat, 2006).

Amisülpirid: D2 ve D3 reseptörlerine ileri derecede seçicidir. Sadece dopaminerjik blokaj yapmasına karşın EPS yan etkisi çok düşüktür. Bu nedenle serotonin reseptörlerini etkilememesine karşın atipik bir antipsikotik olarak kabul edilmektedir. Düşük dozlarda dopaminerjik iletimi arttırıp şizofreninin negatif belirtileri üzerine etkili olduğu bildirilmiştir; yüksek doz uygulamasında ise pozitif belirtiler üzerine etkilidir. Başağrısı, hiperkinezi, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk görülebilen yan etkilerdir (Nevzat, 2006).

Sülpirid: Bazı yönleriyle klasik antipsikotiklere benzemekle birlikte, dezinhibitör özellikleri ve sedasyona yol açmaması nedeniyle atipik bir antipsikotik olarak kabul edilir. D2 reseptörlerine seçici bir affinitesi vardır. Galaktore ve amenore gibi hormonal yan etkileri vardır (Güleç ve Köroğlu, 2007).

Ziprasidon: Ziprasidon, benzizothiazol piperazin grubundan bir ilaçtır. Ziprasidon, monoaminerjik reseptörler ve nörotransmitterlerde antagonist aktivite ve 5-HT1A reseptörlerinde potent agonist aktivitesinin kombinasyonu ile etkili bir antipsikotiktir. En yaygın görülen yan etkiler: somnolans, baş ağrısı, mide bulantısı ve sersemlik hissidir (Yavaşçı ve Akkaya, 2012).

Sertindol: Sertindol bir arilpiperidilindol türevidir. Şizofrenide hem negatif hem de pozitif belirtilerde etkili olduğu ve ektstrapiramidal yan etki profili yönünden plaseboyla benzerlik gösterdiği bildirilmektedir. Tedavi başlangıcında hipotansiyon, sinüs taşikardisi, nazal konjesyon yapabilir ama bunlar geçicidir (Yavaşçı ve Akkaya, 2012).

Aripiprazol: Aripiprazol kullanımda olan tüm antipsikotik ilaçlardan daha farklı bir etki mekanizmasına sahip yeni bir atipik antipsikotiktir. Hem postsinaptik dopamin D2 hem de presinaptik otoreseptörler üzerinden etki eden aripiprazol, bir parsiyel dopamin agonisti olarak kabul edilmektedir. En yaygın yan etkileri baş ağrısı, anksiyete ve uykusuzluktur (Monkul ve Akdede, 2005).

Çizelge 1.7. Etken maddeler ve olası yan etkileri (Nevvzat, 2006).

Klozapin	Agranülositoz, nötrojeni, lenfopeni, trombositopeni, anemi, eozinofili, lökositoz, trombositoz
Olanzapin	Agranülositoz, nötrojeni, trombositopeni, lökositoz
Ketiypin	Agranülositoz, nötrojeni, trombotik trombositopenik purpura
Risperidon	Agranülositoz, nötrojeni, trombositopeni, anemi, lökosi- toz
Ziprasidon	Agranülositoz, nötrojeni
Aripiprazol	Lökopeni, nötrojeni

1.3. ABILIFY

Çalışmada kullandığımız Abilify, bir tarafında “A-011” ve “30” kazılı pembe renkte yuvarlak tablet şeklindedir ve 28 tabletlik formları ile blister ambalajlarda kullanıma sunulmaktadır. Abilify yetişkin ve ergenlerde olmayan şeyleri duyma, görme veya hissetme, şüphecilik, yanlış düşünceler, tutarsız konuşmalar, davranışlar ve duygusal durumda durgunluk gibi belirtiler ile karakterize bir hastalığın tedavisi için kullanılır (Newman, 2015).



Şekil 1.4. Piyasada kullanılan Abilify ilacı (Newman, 2015).

Abilify'nin etken maddesi aripiprazoldür. Günümüzde etken maddesi aripiprazol olan 13 kadar ilaç, şizofreni tedavisinde kullanılmaktadır.

Çizelge 1.8. Etken maddesi aripiprazol olan ilaçlar

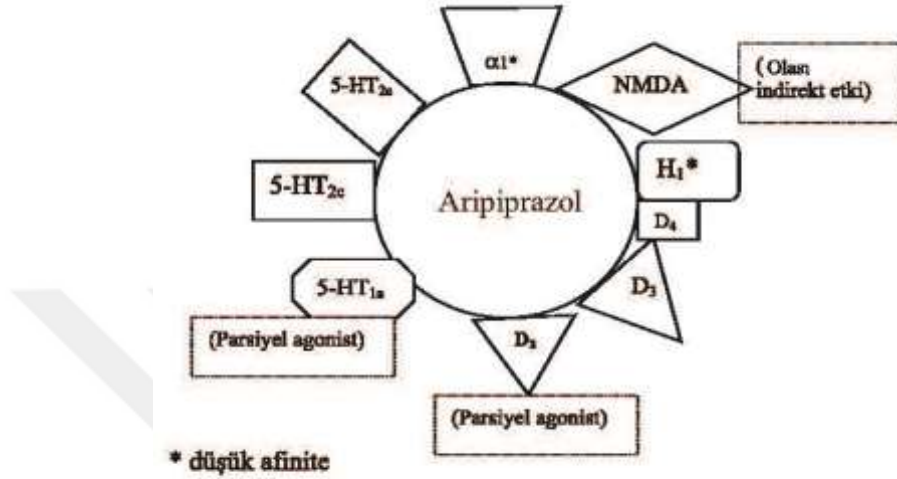
İlaç adı	Doz Miktarı
ABILIFY	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
ABIZOL	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
ARIFAY	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
ARIPA	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
CUREXOL	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
EGISAZOL	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
FIXMENT	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
IGNIS	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
MADEPZOL	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
PAROKZOL	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
RIMA-FIX	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
SAYFREN	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET
ZOLERIP	30 Mg 28 FILM KAPLI TABLET

1.4. Aripiprazol

Kimyasal olarak diğer atipik antipsikotiklerden oldukça farklı bir yapıya sahip olan aripiprazol, dihidrokinolinon türü bir atipik antipsikotiktir. 1988'de bulunan ilaç, 2002'de şizofreni tedavisinde kullanılmak üzere ABD Gıda ve ilaç Dairesi "FDA" (U.S. Food and Drug Administration) onayını almıştır (Yavaşçı ve Akkaya, 2012).

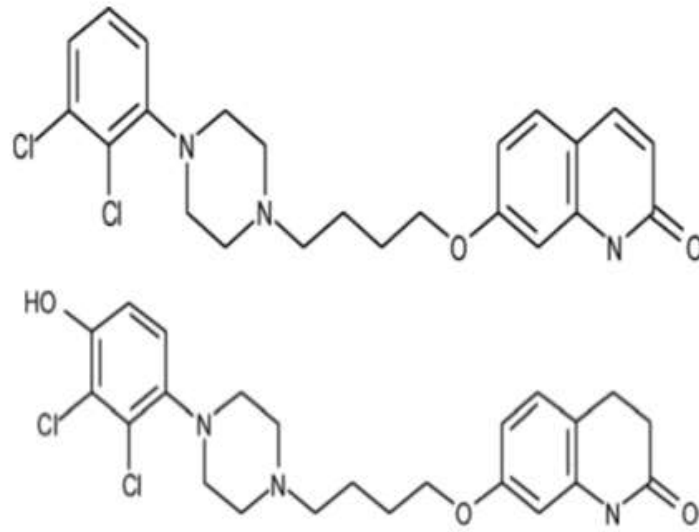
Aripiprazol, günümüzde klinik uygulamada kullanılan ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar içinde dopamin D2 reseptörleri üzerinde kısmi agonistlik özelliği olan ilk ilaçtır. Klinik olarak pozitif ve negatif belirtiler üzerinde, diğer antipsikotik ilaçlar ile benzer etkililik gösterdiği saptanmıştır. Özellikle ekstrapiramidal yan etkiler, metabolik sendrom açısından daha az risk taşıması ve prolaktin kan düzeyinde artışa neden olmaması aripiprazolün klinik olarak ayırt edici bir özelliğidir (Monkul ve Akdede, 2005; Balıbey ve ark., 2011).

Aripiprazol karaciğerde sitokrom P4503A4, 2D6 ve 3A4 enzim sistemleri aracılığı ile dehidro-aripiprazol aktif metabolitine çevrilir. Dehidro-aripiprazol D2 reseptörüne bağlanır ve ana bileşiği gibi etki gösterir. Küçük bir oranda feçes ile değişmeden atılır ve ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 75 ile 94 saat arasındadır (Bildik ve ark., 2010 ; Karadağ ve ark., 2011).



Şekil 1.5. Aripiprazo'nun farmakolojik profili (Monkul ve Akdede, 2005).

Aripiprazolün kimyasal adı;7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4 dihydrocarbostyryl'dir. Kimyasal formülü ise; $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ şeklinde (Şekil 1.14) olup moleküler ağırlığı 448,38'dir (Jordan ve ark. 2002; Newman, 2015).



Şekil 1.6. Aripiprazol'ün kimyasal formülü (Wood ve ark., 2006).

1.4.1. Aripiprazol'ün farmakokinetik özellikleri

Aripiprazol'ün farmakokinetik özellikleri, gelişigüzel çalışmalar yoluyla araştırılmıştır. Bunlar; doz aralıkları, doz titrasyonu ya da tek doz çalışmalarıdır. Tek doz olarak 15-20 mg/gün aripiprazol alan bireylerle ya da bölünmüş dozlarda 30 mg/gün aripiprazol alan bireylerle çalışmalar yapılmıştır. Günde 5, 10, 15, 20 mg aripiprazol verilerek yapılan doz belirleme çalışmalarında, oral uygulama 14 gün boyunca yapılmış ve denekler aripiprazol'ü, önce iki gün boyunca 10 mg/gün oral almışlar, sonraki iki gün boyunca 20 mg/gün almışlar, sonra 10 gün boyunca 30 mg/gün almışlardır. Aripiprazol günde tek doz ve açlık halinde verilmiştir. Klinik olarak belirgin renal ya da hepatik bozulmaya rastlanmamıştır (Soygür, 2008; Altınyazar ve Yüksel, 2011).

Emilim ve dağılım: Oral uygulamadan sonra aripiprazol iyi emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, birden çok doz uygulamasından sonra 3 saattir. Tek doz aripiprazol kullanımında da benzer sonuçlar bildirilmiştir. 10 mg/gün dozda plazma konsantrasyonu 5 saat; 15 mg/gün dozda 3.5 saattir. Aripiprazol'ün ortalama oral biyoyararlanımı % 87'dir. Ayrıca günde 5-30 mg dozlarda kullanılan aripiprazol'ün farmakokinetik özellikleri doğrusal bir nitelik taşır. Tekrarlayan dozlar halinde verilen aripiprazol birikmektedir. Hem ortalama pik plazma konsantrasyonu (C_{max}), hem de plazma konsantrasyonu 24 saatlik zaman eğrisi altında ortalama alan (EAA_{2A}), birinci günden yaklaşık 3-4 kat fazla olduğu saptanmıştır (Harrison ve Perry, 2004).

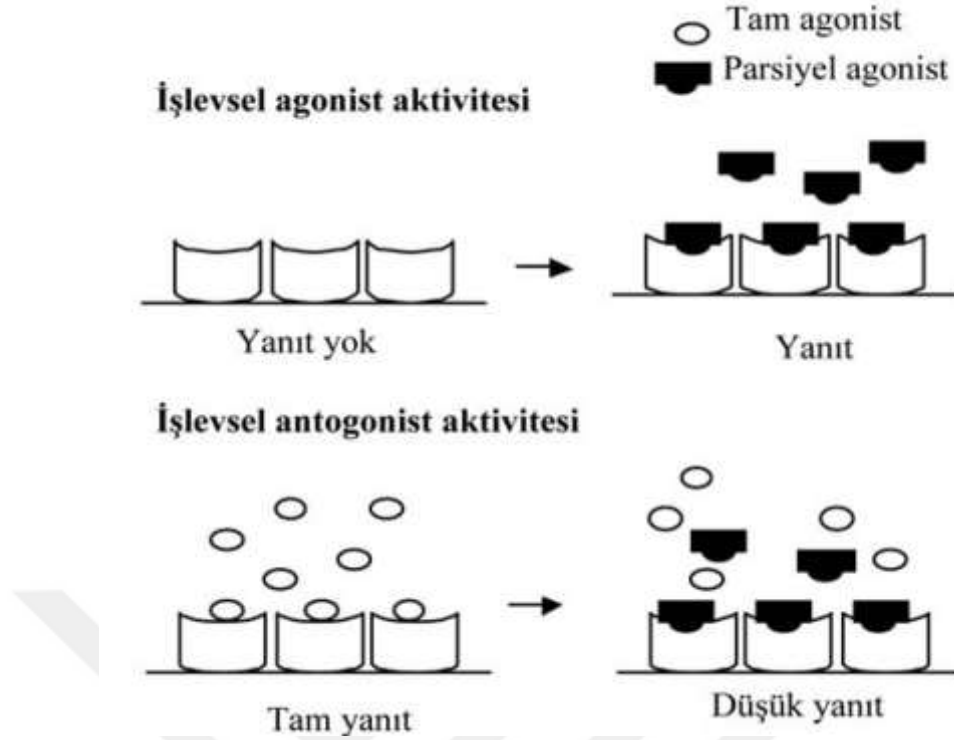
Aripiprazol'ün ve majör aktif metabolitinin % 99'undan fazlasının terapötik ilaç konsantrasyonlarında plazma proteinlere bağlanmasına karşın, aripiprazol'ün yaygın bir ekstravasküler dağılımı vardır. Aripiprazol'ün intravenöz uygulamasından sonra kararlı durumda, görünür dağılım hacmi 404 litredir. İki kompartmanlı açık modelden sağlanan verilere göre görünür dağılım hacmi 10 mg dozda 134 litre, 15 mg dozda 139 litredir. Hem aripiprazol, hem de majör metaboliti dehidro-aripiprazol için kararlı durum seviyesine 14. günde ulaşılmıştır (Harrison ve Perry, 2004).

Metabolizma ve Eliminasyon: Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömürleri, hızlı CYP2D6 metabolizörlerinde yaklaşık 75 saattir ve yavaş CYP2D6 metabolizörlerinde yaklaşık 46 saattir. Aripiprazolün toplam vücut klerensi 0,7 mL/dak/kg'dır. Aripiprazol'ün % 1'inden daha azı değişmeden idrarla atılır ve oral dozun yaklaşık % 18'i feçeste değişmemiş olarak bulunur. Kararlı durumlarda, aripiprazolün farmakokinetiği doz ile doğru orantılıdır (Harrison ve Perry, 2004).

Aripiprazol yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir ve başlıca üç adet biyotransformasyon yolağı vardır: dehidrojenasyon, hidroksilasyon ve N-dealkilasyon. *In vitro* çalışmalara göre, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri aripiprazolün dehidrojenasyonundan ve hidroksilasyonundan sorumludur ve N-dealkilasyon CYP3A4 tarafından katalize edilir. Aripiprazol, sistemik dolaşımda baskın olan ilaç kısmını oluşturur. Kararlı durumda, aktif metabolit olan dehidro-aripiprazol, plazmadaki aripiprazol EAA'sının (Eğri Altı Alanının) yaklaşık % 39'unu temsil etmektedir (Harrison ve Perry, 2004).

1.4.2. Aripiprazol'ün farmakodinamik özellikleri

Farmakolojide ilaçların farmakodinamik özelliklerini ve etki düzeneklerini incelerken, iki temel terimden yola çıkılması gereklidir. Afinite terimi, bir ilaç ya da ligantın reseptörle oluşturduğu geri dönüşümlü bir kompleksi tanımlar. Etkililik terimi ise, herhangi bir ilacın, bir reseptöre bağlandığında ortaya çıkardığı işlevsel yanıttır. Bu, aynı zamanda, o reseptördeki intrinsek aktiviteye karşılık gelir. Reseptörlere bağlandığında maksimum yanıt oluşturan ve reseptör üzerinden etki eden endojen ligantın etkisini tamamen ortadan kaldıran ilaç tam agonisttir. Kısmi agonistin etkisi, agonist ve antagonistlerin etkilerinin arasında bir yelpazede yer alır. Tam agonist, nörotransmisyonu arttırmak ve biyolojik yanıt oluşturmak için reseptörlere bağlanır. Reseptörlere bağlanan antagonist, endojen nörotransmitter ve bir egzogen agonistin etkilerini durdurur. Agonist yokluğunda, antagonistin intrinsek etkinliği yoktur. Kısmi agonistler, reseptörde tam agonistlerden daha düşük bir intrinsek etkinliğe sahiptir; bu nedenle de tam agonist kadar biyolojik yanıt oluşturmaz. Sonuçta çevredeki endojen ligand seviyelerine göre işlevsel olarak agonist veya antagonist gibi davranır. Bir kısmi agonist ortamda tam agonist yokken işlevsel agonist etkinliği gösterir (Şekil 1.5). Fakat, burada yanıt, tam agonistin oluşturacağından daha düşük olacaktır. Bir kısmi agonist, ortamda tam agonist varken ondan daha zayıf etki gösterdiğinden işlevsel antagonist etki göstermiş olur (Şekil 1.5). Bu bağlamda kısmi agonistler nörotransmitter seviyelerinde aşırılık ve eksiklikle giden durumlarda önemli bir seçenek oluşturur (Soygür, 2008; Altınyazar ve Yüksel, 2011).



Şekil 1.7. Bir kısmi agonistin etki düzeneği (Soygür, 2008).

Bir kısmi agonistin oluşturduğu farklı işlevsel etkililik, endojen nörotransmitterlerin seviyesinde olduğu kadar, kendisinin intrinsek aktivitesi ve reseptöre bağlanma afinitesinden de etkilenir. Yüksek intrinsek aktivite, tam agonistinkine benzer bir yanıtı neden olurken, düşük intrinsek aktivitede ise antagonist benzer etkiler oluşmasına neden olur. Düşük reseptör afinitesi, anlamlı bir agonistik veya antagonistik etki yaratmak için yetersiz bir bağlanmaya neden olacağından, ideal bir kısmi agonistin reseptöre bağlanma afinitesi yüksek olmalıdır (Stahl, 2000; Jordan ve ark., 2002).

Farmakolojik çalışmalar aripirazol'un dopamin D2 reseptöründe yüksek afiniteli bir kısmi agonist, tam agonist ya da antagonist gibi davranabileceğini göstermiştir. Bağlanma çalışmalarında, dopamin D2S ve D2L reseptörlerinde yüksek afiniteli bir kısmi agonist olduğu üzerinde uzlaşılmıştır. Aripirazol, aynı zamanda dopamin D3 ve serotonin 5-HT1A reseptörlerinde de yüksek afiniteli kısmi agonist, serotonin 5-HT2A ve 5-HT2B reseptörlerinde yüksek afiniteli bir antagonist, serotonin 5-HT2C, reseptöründe orta afiniteli zayıf bir kısmi agonist ve 5-HT7 reseptöründe yüksek afiniteli zayıf bir kısmi agonisttir. Ayrıca aripirazolün $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ ve $\alpha 2C$ adrenoreseptörleri ile histamin H1 reseptörlerinde de orta afinitesi mevcuttur (Soygür, 2008; Karamustafalıoğlu, 2008; Celso ve ark., 2011).

Çizelge 1.9. Aripiprazol'ün reseptörlere bağlanma profili (Soygür, 2008).

Reseptör tipi	K _i (nmol/L)
Dopamin reseptörleri	
D ₁	265
D ₂	0.3
D ₃	0.8
D ₄	44
D ₅	95
Serotonin reseptörleri	
5HT _{1A}	1.7
5HT _{2A}	3.4
5HT _{2C}	15
5HT ₆	214
5HT ₇	39
Diğer reseptörler	
Histamin H ₁	61
SERT	98
α ₁ – Adrenerjik	57
Kolinerjik muscorinik	IC ₅₀ > 1000 nmol/L

1.4.3. Aripiprazol'ün yan etkileri

Tardif diskinezi: Tardif diskinezi, antipsikotiklerin kullanımından en az altı ay sonra ortaya çıkan değişik kas gruplarındaki istemsiz kompleks hareketlerdir. En sık ağız çevresindeki kaslarda görülmekle beraber; el ve ayak parmaklarında, el ve ayak kaslarında, boyun, gövde ve kalça kaslarında da görülebilir. Antipsikotik tedavi süresi uzadığında tardif diskinezi riski arttığı için, Abilify alan hastalarda tardif diskinezi belirti ve bulguları görülürse dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi düşünülmelidir (Altınyazar ve Yüksel; 2011).

Nöroleptik malign sendromu (NMS): Nöroleptik malign sendromu (NMS), antipsikotik tedavinin hayatı tehdit edici, ölümcül olabilen ağır bir yan etkisidir. Klinik çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi sırasında nadir NMS vakaları bildirilmiştir. Düzensiz kan basıncı, aşırı terleme, kalp ritminde bozulmalar NMS'nin klinik belirtileridir. Hasta, NMS belirti ve bulgularını geliştirirse ya da NMS'nin diğer klinik belirtileri olmadan açıklanamayan yüksek ateş gözlenirse, Abilify dahil bütün antipsikotik ilaçlar kesilmelidir (Kadiroğlu ve ark., 2011).

Nöbet: Klinik çalışmalarda aripiprazol ile tedavi sırasında nöbet vakalarına nadiren rastlanmaktadır. Bu sebeple, nöbet bozukluğu hikayesi ya da nöbetle ilişkilendirilen durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Newman, 2015).

Metabolik Sendrom: Şizofreni hastalarında metablik sendrom (MetS) a oldukça sık rastlanmaktadır. Bu nedenle şizofreni hastalarında kardiyovasküler risk ve ölüm prevalansı normal popülasyona göre oldukça yüksektir. Rutin takip, metabolik riski olmayan antipsikotik ilaç seçimi ve sağlıklı yaşam tarzı eğitimi MetS riskini azaltmakta kritik rol oynamaktadır (Ateş ve Durmaz, 2010).

Kardiyovasküler olaylar: Aripiprazol, miyokard, infarktüsü, kalp yetmezliği ya da iletim anormallikleri olan hastalarda, hipertansiyonu olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Antipsikotik ilaçlar ile tedavide venöz tromboemboli (VTE) vakaları rapor edilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda VTE riski oluşabileceğinden, Abilify ile tedavi sırasında ve öncesinde VTE için tüm olası risk faktörleri belirlenmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır (Newman, 2015).

Kardiyovasküler olaylar: Aripiprazol, miyokard, infarktüsü, kalp yetmezliği ya da iletim anormallikleri olan hastalarda, hipertansiyonu olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Aripiprazol ile gerçekleştirilmiş klinik çalışmalarda, hiperglisemi bağlantılı ters olayların insidans oranlarında ya da anormal glisemi laboratuvar değerlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (Altınbaş ve ark., 2005).

Kilo artışı: Kilo artışı genellikle şizofrenik ve bipolar manik hastalarda, eş morbiditeler, kilo artışına sebep olduğu bilinen antipsikotiklerin kullanımına, düzensiz yaşam şekline bağlı olarak görülür ve şiddetli komplikasyonlara neden olabilir. Abilify kullanımına bağlı kilo artışı genellikle, diyabet, tiroid bozukluğu gibi yüksek risk faktörü taşıyan hastalarda görülür (Altınbaş ve ark., 2005).

Vücut sıcaklığı uyarı: Aripiprazol dahil, antipsikotik ilaçların vücudun iç vücut sıcaklığını düşürme yeteneğini bozdukları düşünülmektedir. Aripiprazol, iç vücut sıcaklığında bir artışa neden olabilecek yoğun egzersiz, aşırı ısıya maruz kalma, antikolinergik olan ilaçlarla birlikte alımı ya da dehidratasyona maruz kalma gibi durumların söz konusu olabileceği hastalarda gereken özen gösterilerek reçetelendirilmelidir (Altınbaş ve ark., 2005).

Disfaji: Antipsikotik ilaç kullanımı özofagus dismotilitesi ve aspirasyon pnömonisi (tükürüğün ya da mideden gelen reflü materyalinin yutulamamasından ötürü akciğer yoluna kaçması ve bu durumun zatürreye çevrilmiş hali) ile ilişkilendirilmiştir. Aspirasyon pnömonisi riski olan hastalarda aripiprazol ve diğer antipsikotik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır (Newman, 2015).

Laktoz: İçerisinde bulunan laktoz nedeniyle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalarda bu ilacın kullanmaması gerekir (Altınbaş ve ark., 2005).

Hipersensitivite: Alerjik bulgularla karakterize edilen hipersensitivite reaksiyonları diğer ilaçlarla olduğu gibi aripiprazol ile de ortaya çıkabilir (Altınbaş ve ark., 2005).

Ortostatik hipotansiyon: Potansiyel olarak α_1 -adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle, aripiprazol ortostatik hipotansiyon ile bağlantılı bulunabilir Yetişkin hastalarda yapılan plasebo-kontrollü kısa süreli çalışmalarda ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilen ters etkilerin insidansı şöyledir: ortostatik hipotansiyon (plasebo % 0,3; aripiprazol, % 1); ortostatik sersemlik (plasebo, % 0,3; aripiprazol, % 0,5) ve senkop (plasebo, % 0,4; aripiprazol, % 0,5). Ortalama altı-yedi yaşları arasındaki pediatrik hastalarda ise ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilen advers etkilerin insidansı; ortostatik hipotansiyon (plasebo, % 0; aripiprazol, % 0,5); ortostatik sersemlik (plasebo,% 0; aripiprazol, % 3) ve senkop (plasebo, % 0; aripiprazol, % 0,2) olarak görülmüştür. Klinik çalışmalarda oral aripiprazol ile tedavi edilen hastaların % 0,8'inde ortostatik hipotansiyon görülmüştür (Altınbaş ve ark., 2005).

Mortalitede artış: Alzheimer hastalığı ile ilişkili psikoza olan yaşlı hastalarda gerçekleştirilen üç adet plasebo kontrollü aripiprazol çalışmasında (n=938; ortalama yaş: 82,4; aralık: 56-99 yaş), aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. Aripiprazol ile tedavi edilen hastaların ölüm oranının % 1,7 olduğu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında % 3,5 olduğu saptanmıştır. Ölüm nedenleri çeşitli olmakla birlikte, ölümlerin büyük bir kısmının kardiyovasküler veya enfeksiyon gibi nedenlerle olduğu görülmüştür (Monkul ve Akdede, 2005).

İntihar: Psikotik hastalıklarda ve duygudurum bozukluklarında intihar eğilimi görülmesi muhtemeldir ve bazı durumlarda aripiprazol'ü de içeren antipsikotik tedaviye başlanmasından ya da tedavinin kesilmesinden hemen sonra intihar eğilimi görüldüğü

bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, bipolar bozukluğu ve şizofrenisi olan hastalarda, diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında aripiprazol ile daha yüksek intihar eğilimi riski olmadığını göstermiştir (Newman, 2015).

1.4.4. Aripiprazol’ün Diğer İlaçlarla Etkileşimi

Henüz, klinik bakımdan önem taşıyabilecek farmokokinetik ilaç etkileşimlerine ilişkil veriler sınırlı olmakla birlikte, bazı ilaçlarla beraber kullanılması durumunda aripiprazol dozunun ayarlanmasına ihtiyaç duyulabilir. Paroksetin, fluoksetin, kinidin gibi CYP2D6 inhibe edicileri ile ketokonazol ve makrolit gurubu antibiyotikler gibi CYP3A4 inhibe edicileri aripiprazolün serum konsantrasyonunu arttırabilir ve eliminasyonunu azaltabilir. CYP3A4 uyarıcısı olan karbamezapin ise aripiprazol serum konsantrasyonunu azaltabilir. Bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında aripiprazol dozunun dikkatle düzenlenmesi gerekmektedir. Aripiprazol’ün lityum, valproat ve famotidin ile birlikte kullanılmasının klinik açıdan anlamlı bir ilaç etkileşimine yol açmadığı bildirilmekle birlikte, yapılan bir çalışmada valproat’ın aripiprazol plazma konsantrasyonunu % 20-30 oranında azalttığı bildirilmiştir (Citrome ve ark., 2005).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Winans (2003), aripiprazolün, klinik etkinliği, dozajı, farmakolojisi, farmakokinetiği ve ilaç etkileşimlerinin tartışmalı olabileceğini bildirmiştir. Diğer antipsikotiklerin aksine aripiprazol, şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarını iyileştirebilen karma D2 ve serotonin (5-HT1) reseptör agonist-antagonist aktiviteye sahip dengeleyici bir ajandır. Aripiprazol, uygulanmasından sonra 3 ile 5 saat içinde iyi emilir, oral biyoyararlanımı %87'dir ve ortalama eliminasyon yarı ömrü 75 saat, aktif metaboliti için 94 saattir. Aripiprazol kullanımına bağlı görülen en sık yan etkiler; baş ağrısı, aneksiyete, uyuşukluk, bulantı, kusma ve baş dönmesidir. Aripiprazol, sitokrom P-450 izoenzimi 3A4 hem de 2D6'nın substratı olduğundan, diğer ilaçlar aripiprazolün potansiyelini etkileyebilir. Önerilen başlangıç dozu, tercihen yemeklerle birlikte uygulandığında günde 10 ya da 15 mg'dır. Aripiprazol'ün şizofreni tedavisinde ikinci kuşak antipsikotik ilaçlara bir alternatif olabileceği rapor edilmiştir.

Lofton ve Klein-Schwartz (2005), tanımlanan beş pediatrik vaka içinde, 40 mg aripiprazol alan 2 yaşındaki bir hastanın kustuğunu ve 30 saat boyunca uyuşukluk yaşadığını, iki doz alan 6 yaşındaki hastanın uyuşukluk, salya akıntısı ve yüz kaslarının istemsiz bir şekilde hareket ettiğini, fakat iki ergende alınan 120 mg ve 300 mg dozlara rağmen herhangi bir semptom gözlenmediğini, belirsiz doz alan üçüncü bir ergende ise uyuşukluk yaşandığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak aripiprazolün pediatrik hastalarda belli bir uyuşukluğa ve gastrointestinal rahatsızlıklara yol açabileceğini rapor etmişlerdir.

Mendhekar ve ark. (2006), aripiprazol ile tedavi olurken hamile kalan 27 yaşındaki hastada, hamileliğin ilk sekiz haftasında aripiprazolü kesmişler ve 20. haftadan itibaren tedaviye devam etmişlerdir. Araştırmacılar bu vaka bildirimi çalışmasında; hamileliğin farklı 3 aylık dönemlerinde aripiprazol maruziyetinin hastada intrauterin ölüm, morfolojik teratojenite, fetal gelişimde anormallik neonataltoksikite veya nöro davranışsal teratojenite ile ilişkili olmadığını, hamilelik esnasında anne sağlığının olumsuz yönde etkilenmediğini ancak doğum sonrası annede laktasyon gözlenmediğini rapor etmişlerdir.

Han ve ark. (2008), aripiprazol (2,25 mg/kg/gün), olanzapin (1,5 mg/kg/gün) ve haloperidol (0,3 mg/kg/gün) ile muamele edilen sıçanlarda vücut ağırlığı artışı, yemek alımı ve beyin histamin H1 reseptör m-RNA ve protein ekspresyonunu düzeylerini araştırmışlardır. Bir hafta olanzapin verilen sıçanlarda kontrole göre vücut ağırlığı üç kat artmıştır. 12 hafta olanzapin alan grupta, ilk yedi haftada yemek alımının, ilk sekiz haftada

ise kilo artışının kontrole göre önemli oranda fazla olduğu saptanmıştır. Aripiprazol ve haloperidol muamelesi H1 reseptör m-RNA ekspresyonunu önemli oranda etkilememiştir. Buna karşılık olanzapin H1 reseptör m- RNA ekspresyonunu önemli oranda azaltmıştır. Araştırmacılar, H1 reseptör m-RNA ekspresyonu ile kilo alımı arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Kohen ve ark. (2008), şizofreniyi şiddetli geçiren bir hastada aripiprazol kullanımı ile hiponatremi ilişkisini araştırmışlardır. Hastaya 3 gün aripiprazol tedavisi başladıktan sonra hiponatreminin geliştiği gözlenmiş, hiponatremideantidiüretik hormonun salgılanmasının aripiprazol kullanımından kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak atipik antipsikotiklerin kullanımının hiponatremiyi indükleyici etkileri olduğu ve ilaca başladıktan sonra hızla arttığı rapor edilmiştir.

Martins ve ark. (2008), 28 gün boyunca haloperidol, klozapin, olanzapin ve aripiprazol verilen erkek sıçanlarda oksidatif hasar düzeyini araştırmışlardır. Bu amaçla sıçanların profrontal korteks, hippocampus, striatum ve serebral korteksinde tiobarbitürik asit reaktif maddeleri ve protein karbonilasyonu ölçülmüştür. Çalışmada elde edilen verilere dayanarak, araştırmacılar olanzapin ve aripiprazolün sıçanların beyinde oksidatif hasarı indüklediğini bildirmişlerdir.

Pasquier de Francieu ve ark. (2009), 37 yaşında paranoid şizofren bir bayanda günde 10 mg verilen aripiprazol tedavisinden bir ay sonra hipertoni, akinezi dahil olmak üzere parkinsonian semptomlarının geliştiğini rapor etmişlerdir. Aripiprazolün dozu günde 5 mg'a düşürüldükten sonra 5 gün içinde hastada tüm parkinsonian semptomları ortadan kalkmıştır. Araştırmacılar sitokrom P450 2D6 enziminin yetersiz olduğundan aripiprazolü normal düzeyde metabolize edemediğini bildirmişlerdir.

Savoy ve ark. (2010), çeşitli tipik ve atipik antipsikotik ilaçların FVB/N farelerinde plazma glikoz ve insülin düzeylerine etkisini araştırmışlardır. Yüksek dozlarda klozapin, olanzapin, kuetiapin, perfenazin ve klorpromazin akut kullanımının plazma glikoz düzeyini önemli oranda arttırdığı gözlenmiş, ancak bu uygulamalardan insülin düzeyi önemli oranda etkilenmemiştir. Bunun aksine risperidon plazma glikoz düzeyini azaltırken, plazma insülin düzeyini önemli oranda arttırmıştır. Ziprasidon, haloperidol ve aripiprazol plazma glikoz veya insülin düzeyinde önemli bir değişikliğe yol açmamıştır. Araştırmacılar; tipik ve atipik antipsikotiklerin farelerde akut hiperglisemiye metabolik olarak yatkınlığa yol

açtığını ve bu etkinin merkezi bir mekanizma aracılığı ile sempatik otonomik sinir sisteminin aktivasyonundan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.

Bogdan ve ark. (2011), birinci (klorpromazin, haloperidol ve haloperidol dekanat) ve ikinci jenerasyon (aripirazol ve risperidon) antipsikotiklerin farelerde karaciğer üzerine toksik etkilerini araştırmışlardır. Elde edilen verilere dayanarak araştırmacılar, çalışılan diğer ilaçlara nazaran klorpromazinin karaciğer üzerine toksik etkisinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Picada ve ark. (2011), şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik bir ajan olan aripirazolün sinir sistemi üzerine olan etkileri ile genotoksik ve mutajenik etkileri ve lipidperoksidasyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Davranış testlerinden 30 dk önce erişkin erkek CF-1 farelerine akut olarak, tek bir doz şeklinde aripirazolün 1, 3, 10 mg/kg konsantrasyonları intraperitoneal olarak, tekrar aynı dozlar kullanılarak subkronik şekilde 5 gün boyunca uygulanmıştır. Aripirazol'ün genotoksik etkisi kan ve beyin dokularında komet test sistemi ile incelenmiştir. Mutajenik etkinliği ise kemik iliği mikronükleus testi kullanılarak incelenmiştir. Lipidperoksidasyon seviyesi ise tiobarbitürik asit reaktif maddeleri kullanılarak saptanmıştır. Aripirazol'ün akut uygulanması, farede kısa ve uzun süreli hafızada tepki verme süresinin kısalmasına neden olmuştur. Subkronik uygulamada ise periferik lenfositlerde DNA kırıklarına neden olurken beyinde herhangi bir hasara neden olmamıştır. Akut ve subkronik muamelenin her ikisinde de herhangi bir mutajenik etki saptanmamıştır. Ayrıca karaciğer tiobarbitürik asit reaktif madde seviyesinde değişiklikler gözlenmiştir. Araştırmacılar, aripirazolün farelerde hafızayı güçlendirdiğini ancak motor sinir aktivitelerini olumsuz etkilemediğini, kanda DNA hasarını arttırdığını fakat herhangi bir mutajenik etki gözlenmediğini rapor etmişlerdir. Ancak uzun süreli aripirazol kullanımının genomik stabilizasyonu etkileyebileceğini bildirmişlerdir.

Mondal ve ark. (2012), Parkinson hastası 72 yaşındaki bir erkek hastada oral aripirazol kullanımının şiddetli hipoglisemiye yol açtığını rapor etmişlerdir. Uzun süre (15 ay) karbidop ve levodop kombinasyonu ile tedavi gören hastaya daha sonra günde 10 mg oral aripirazol tedavisine başlanmıştır. Aripirazol tedavisinden 10 gün sonra hastada hipoglisemi semptomları başlamış ve 21. günde hipoglisemi şiddetlenmiştir. Hastaya losartan (günde 25 mg) ve rosuvastatin (günde 40 mg) tedavisine başlanmıştır. Araştırmacılar gözlenen bu sonuçlar doğrultusunda, aripirazol ile hipoglisemi arasında bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir.

Shastry ve ark. (2013), aripiprazolün karbamazepin ve fluvoksamin ile birlikte kombine şekilde kullanıldığında oluşabilecek hepatotoksik etkileri araştırmışlardır. Farelere karbamazepin ve fluvoksamin ile kombine şekilde aripiprazolün tedavi edici ve maksimum tedavi edici dozları şeklinde iki doz uygulanmıştır. Hepatik fonksiyon değişiklikleri, SGOT, SGPT, ALP, total bilirubin, histolojik çalışmalar ve fiziksel parametreler ile (karaciğer ağırlığı ve hacmi, total vücut ağırlığı) tespit edilmiştir. Aripiprazol fluvoksamin ile kombine şekilde uygulandığında hem tedavi edici dozda hem de maksimum dozda histolojik parametrelerle desteklenen serum transaminaz seviyesinde önemli bir artış olduğunu, karbamazepin ile kombinasyonunda ise CYP3A4 enziminin inhibisyonu nedeniyle kandaki aripiprazol seviyesinin düştüğü saptanmıştır. Aripiprazol, fluvoksamin ile birlikte kullanıldığında CYP3A4'ün neden olduğu hepatotoksik hasarlar artmakta, karbamazepin ile birlikte kullanıldığında ise serumdaki aripiprazol seviyesinde azalma gözlenmektedir.

Singh ve Tripathi (2014), bu çalışmada aripiprazolün tedavide kullanılan dozlarının doğum sonrası gelişim ve yavruların büyümesi üzerindeki uzun vadeli etkilerini hamile farelerde araştırmışlardır. Bu amaçla farelere aripiprazolün 2, 3, 5 mg/ kg'lık dozları oral yolla uygulanmıştır. Deney gurubunun yarısı boynu kırılarak öldürülmüş, diğer yarısının ise hamilelik ve doğum süresini tamamlamasına izin verilip yavruların gelişmesi izlenmiştir. Muamele edilen grupta aripiprazol hamilelikte beslenme ve vücut ağırlığında herhangi bir artış oluşturmazken, anne karnındaki fetusun ağırlığında önemli düzeyde bir azalma tespit edilmiştir. Ancak doğum sonrası gelişme esnasında ilacın böyle bir etki göstermediği saptanmıştır. Sonuç olarak aripiprazol ikinci jenerasyon atipik ilaçlar arasında erişkinler için iyi bir alternatif olsa da fetusun gelişimi ve doğum sonrası gelişim için güvenli olmadığı bildirilmiştir.

Wang ve ark. (2014), bazı geleneksel ve atipik antipsikotiklerin (perfenazin, sulpirid, klorpromazin, klozapin, kuetiapin ve aripiprazol) şizofren hastalarda serum prolaktin seviyesi ve kemik mineral yoğunluğuna etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla 163 şizofren hastaya bu antipsikotiklerden bir tanesi reçete edilerek 12 ay boyunca kullanması sağlanmıştır. Tedaviden önce ve sonra hastaların kemik mineral yoğunluğu ve serum prolaktin düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmada geleneksel antipsikotiklerin atipik antipsikotiklere göre kemik mineral yoğunluğunu önemli düzeyde düşürdüğü gözlenmiştir. Buna karşılık geleneksel antipsikotikler atipik antipsikotiklere kıyasla serum prolaktin düzeyini önemli oranda arttırmıştır. Veriler değerlendirildiğinde geleneksel antipsikotik

tedavi sonrasında saptanan serum prolaktin düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar serum prolaktin düzeyindeki artışın uzun süreli geleneksel antipsikotik tedavisi gören şizofren hastalarda osteoporoz sıklığının artmasına yol açan önemli bir risk faktörü olabileceğini rapor etmişlerdir.

Sarvari ve ark. (2014), haloperidol, olanzapin, ziprasidon, klozapin, kuetiapin, aripiprazol ve risperidon ile tedavi edilen ve vücut kütle indeksi <25 olan hastalardan alınan ADSC_s (Humanedipose-Depiuedstemcell) hücrelerinde adipojenesislipid metabolizması ve proinflamatuvar düzenleyici genlerin ekspresyon düzeylerini araştırmışlardır. Proinflamatuvar gen transkripsiyonu üzerine stimule edici etkilerine ilave olarak, en çok reçete edilen üç ilaç olan klozapin, kuetiapin ve aripiprazolün adiposit farklılaşma genlerinin ekspresyonu ve adiposit hormonlarını (leptin ve endiponektin) indüklediğini saptamışlardır. Araştırmacılar bu ilaçların glikoz ve yağ metabolizmasını etkilediğini, antipsikotik tedavinin hastalarda adipositlerdeki gen ifadesini koordineli olarak değiştirdiğini bildirmişlerdir.

Baek ve ark. (2015), çalışmalarında aripiprazolün serbest baz kristalleri (ARPGCB) ve ko kristalleri (GCB3004) olmak üzere 2 farklı formülünün, akut toksisite ve sitotoksisite test koşullarında hücrelerin hayatta kalma potansiyellerine ve apoptoz düzenleyici proteinlere olan etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada aripiprazolün kullanılan iki formülü de karaciğerde benzer toksikolojik profiller göstermiştir. Bu iki formül beyinde benzer fosfoprotein (p65/nükleer/faktor (NF)-κB, c-Jun/aktivator protein (AP)-1, ERK, JNK, p38, kaspas 3 ve bcl-2) profili göstermiştir. İlave olarak kullanılan bu iki formülasyon C6 glioma hücreleri için herhangi bir sitotoksik etki göstermemiştir. Araştırmacılar aripiprazolün bu iki farklı formülasyonunun hücre yaşamı ve apoptoz ile ilişkili beyin proteinlerinin aktivasyonunda ve makrofojların immünotoksikolojik aktivitelerinde benzer fonksiyonel aktivasyona sahip olduğunu bildirmişleridir.

Faure ve ark. (2015), 8 yıldır aripiprazol tedavisi gören 47 yaşındaki atipik retinopati nedeniyle görme kaybı olan şizofrenik bir hastada, yaptıkları incelemelere dayanarak yeni atipik antipsikotik ilaçların koryoretinal toksisitesine dikkat edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Santrifüj: Rotor çapı 21 cm ve hızı 4000 devir/dakikaya (rpm) kadar çıkabilen, Hettich Universal marka santrifüj, 28 tüp kapasiteli olup sıvı içindeki süspansiyon veya emülsiyon halindeki katı parçacıklara merkez kaç kuvveti uygulayarak sıvıların ayrışmasını sağlar.

Steril kabin (Flow kabin): Kromozom medyumlarının kültür tüplerine paylaştırılmasında ve KKD, KA ve MN kan ekimlerinde %99,9 partikül tutma özellikli filtreye sahip, sürgülü cam kapaklı, UV ve floresan ampulü olan Labormed marka flow kabin kullanılmıştır.

İnkübatör: İç ısısı 20-80 °C arasında ayarlanabilen Memmert marka inkübatör, hücre kültürlerinin yapılmasında ve hazırlanan bazı çözeltilerin 37 °C ve 60 °C sıcaklıkta muhafaza edilmesinde kullanılmıştır.

UV kabini: Preparatların ışınlanması esnasında 30 W ve 250 nm dalga boyunda ışık yayabilen bir ultraviyole lambaya sahip, Elektromag M 306A marka kabin kullanılmıştır.

Hassas terazi: Özel cam kapaklı Gec Avery marka terazi, hava akımlarına karşı korunaklı ve 0,1-220 g hassasiyetinde olup kimyasal maddelerin tartımında kullanılmıştır.

Saf su cihazı: Suyu iyonlardan (Ca, Mg, K, Na, Cl gibi) ayırmak ve kimyasal olarak saflaştırmak için, Gesellschaft (GFL) marka saf su cihazı kullanılmıştır. Elde edilen distile su; kimyasal maddelerin çözünmesinde, preparatları boyama işleminde ve çözelti hazırlanmasında kullanılmıştır.

Buzdolabı: İç sıcaklığı +4-8 °C arasında değişen aynı zamanda derin dondurucu (-20 °C) özelliğe sahip olan Bosch marka buzdolabı kullanılmıştır.

Mikroskop: x4, x10, x40, x100 büyütme özelliğine sahip Olympus marka binoküler ışık mikroskop, preparat üzerindeki çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük cisimlerin incelenmesinde kullanılmıştır.

Enjektör: Kan örneklerinin alınması sırasında 5 ml'lik plastik pistonlu steril enjektörler kullanılmıştır.

Vorteks: Homojenitenin sağlanması amacıyla Heidolph marka vorteks, hipotonik, fiksatif ve kromozom medyumlarına kan ekimi yapılma işleminde kullanılmıştır.

Mikropipet: Kimyasal maddelerin kültür tüplerine eklenmesinde, sarı renkli steril pipet uçlu, 20-200 µl arası ayarlanabilen Gilson marka mikropipet kullanılmıştır.

Otoklav: Nüve marka otoklav, çalışma esnasında kullanılan cam malzemelerin ve mikropipet uçlarının (120 °C’de 20 dk) steril edilmesinde kullanılmıştır.

Puar: Cam pipet uçlarına takılarak, çalışma esnasında kullanılan sıvıların süpernatant kısımlarını çekmek için kullanılır.

pH metre: Schott marka pH metre, kimyasal maddelerin pH değerlerini ölçmek ve ayarlamak için kullanılmıştır.

Kültür tüpleri: 12 ml’lik vida kapaklı polietilenden yapılmış ve alt kısmı konik şeklinde olan steril kültür tüpleri (Cellstar 164,160), hücre kültürlerinin hazırlanmasında kullanılmıştır.

Cam malzemeler:

- 500 ml’lik, 250 ml’lik ve 100 ml’lik mezür
- 250 ml’lik beher
- 500 ml’lik ve 250 ml’lik erlen
- 10 ml’lik cam pipet
- Cam huni
- 25x60 mm’lik lamalar ve lamlara uygun lameller
- Yatık ve dik cam şaleler

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kimyasalların Hazırlanması

Deneysel çalışma esnasında kullanılan malzemeler Çizelge 3.1.’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Deney işlemleri sırasında kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal adı	Kimyasal Formülü	Firma	Katalog no
Aripiprazol	C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	Bristol	M0503
Kromozom medyum		Gibco	12552-013
5'-Bromo 2'-deoksiürdin (BrdUrd)	C ₉ H ₁₁ BrN ₂ O ₅	Sigma	B 5002
Kolşisin (5x10 ⁻⁷ M)	C ₂₂ H ₂₅ NO ₆	Sigma	C 3915
Sitokalsin B	C ₂₉ H ₃₇ NO ₅	Sigma	C 6762
Mitomisin C (MMC)	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₅	Sigma	M 0503
Nitrik asit	HNO ₃	Merck	K 40382656-935
Asetik asit	CH ₃ COOH	Sigma-Aldric	71640
Metanol	CH ₃ OH	Merck	1653909235
Potasyum klorür	KCl	Merck	K 37108236-718
Entellan		Merck	7961
Giemsa boyası		Merck	9204
Trisodyum sitrat	Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇	Sigma-Aldric	BCBJ 15001 V
Sodyum klorür	NaCl	Merck	K 37303004-719
Tampon A	KH ₂ PO ₄	Sigma	P 5379
Tampon B	Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O	Sigma	S 7907

Sitokalsin B

MN testinin 44. saatinde her tüpe 16 µl ilave edilen sitokalsin B, hücre bölünmesi esnasında sitokinezi (stoplazmanın boğumlanarak ayrılması sürecini) engelleyerek çift nükleuslu hücreler oluşturmak amacıyla kullanılmıştır. Sitokalsin B çözeltisi; 5 mg sitokalsin B içerisine 2,5 ml etil alkol ve 2,5 ml saf su eklenerek hazırlanır. Totalde 10 ml olan çözelti 2 steril tüpe aktarılır ve üzerine hazırlanış tarihi yazılarak buzdolabında muhafaza edilir.

Kolşisin (5x10⁻⁷ M)

2,025 gr kolşisin ve 500 ml distile su 1 lt'lik bir erlen içerisinde karıştırılarak kolşisin çözeltisi hazırlanır. Hazırlanan kolşisin kültür tüplerine eklenip hazırlanış tarihi

yazılarak buzdolabına konulur. Kültürün 70. Saatinde KKD ve KA tüplerinin tamamına 20  l olacak şekilde ilave edilir.

Kromozom medyumu

Hücre kültürü yapımında kullanılan PB Max. kromozom medyumu, steril koşullarda her tüpe 2,5 ml olacak şekilde payla tırılmı tır. Tüpler kullanılıncaya kadar -20  C’de buzdolabının derin dondurucu kısmında muhafaza edilmiştir.

Mitomisin C (MMC)

Çalışmamızda pozitif kontrol olarak kullanılan MMC   zeltisi, 2 mg Mitomisin C’yi 30 ml steril distile suda çözerek elde edilmiştir. Mitomisin C, kültür tüplerine 0,15  g/ml olacak şekilde ilave eklenmiştir.

5'-Bromo 2'-deoksiüridin (BrdUrd)

Kardeş kromatidlerin farklı boyanmasını sağlamak amacıyla kullanılan BrdUrd   zeltisi; 25 mg BrdUrd 50 ml distile su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Bu   zelti flow kabin içerisinde por çapı 0,2  m olan bakteri filtresinden (Sartorius, membran filtre) geçirilerek steril edildikten sonra kültür tüplerine aktarılan BrdUrd   zeltisinin etrafı alüminyum folyo ile sarılarak ışık alması engellenip, buzdolabında saklanmıştır. KKD-KA kültür tüplerine 50  l ilave edildiğinde kültür son konsantrasyonu 10  g/ml olacak şekilde ayarlanmıştır.

Hipotonik solüsyon

Hipotonik eriyik, %0,4’l k KCl kullanılarak MN ve KKD-KA testleri için iki farklı şekilde hazırlanmıştır. MN testinde 1,860 gr KCl 250 ml saf su içerisinde   z lm  tur. KKD-KA testinde ise; 1,397 gr KCL 250 ml saf su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Hazırlanan solüsyonlar ağzı kapaklı cam  i elere aktarılarak 37  C’de etüv içerisinde muhafaza edilmiştir.

Fiksatif

KKD ve KA preparatları için 1:3 oranında glasiyal asetik asit ve metanol karışımıyla hazırlanan fiksatif, MN preparatları için 2 farklı şekilde hazırlanmıştır. İlk fiksatif, 1 birim glasiyal asetik asit ile 5 birim metanol karışıma 1:1 oranında %0,9’luk NaCl eklenerek hazırlanmıştır. İkinci ve     nc  fiksatif 1 birim glasiyal asetik asit 5 birim metanol karışımıyla elde edilmiştir. Fiksatif deneyde kullanılmadan iki saat önce hazırlanıp ağzı kapalı cam bir kapta buzdolabında (+4  C) muhafaza edilmiştir.

Standart salin sitrat (SSC) eriyiği

SSC solüsyonu; KKD’de ışınlamadan sonra kardeş kromatidler arasındaki kontrast farkını oluşturmak amacıyla kullanılır. Stok 5XSSC eriyiğini hazırlamak için; 4,383 gr NaCl ve 2,20578 gr trisodyum sitrat hassas terazide tartılarak karışım haline getirilir ve üzeri 250 ml saf su ile tamamlanarak hazırlandıktan sonra 250 ml’lik erlen içerisine konularak ağızı folyo ile kapatılır ve 60 °C’de inkübatörde muhafaza edilir.

Sorensen tamponu

Buzdolabında + 4°C’de saklanan tamponlar Sorensen Tampon A ve Sorensen Tampon B olmak üzere iki stok çözelti şeklindedir. KKD preparatlarının ışınlanması için 5 ml Tampon A, 5 ml Tampon B 100 ml saf su ile tamamlanarak hazırlanmıştır.

Tampon A (pH=4,8);

11,34 gr KH_2PO_4 250 ml saf su içinde çözülerek hazırlanmıştır.

Tampon B (pH=9,3);

14,83 gr Na_2HPO_4 . 250 ml saf su içinde eritilerek hazırlanmıştır.

Nitrik asit (HNO_3)

Lamları temizlemek için 1 N HNO_3 çözeltisi kullanılmıştır. Bu çözelti; 7 ml HNO_3 ’ün 250 ml saf suyla tamamlanmasıyla hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti oda sıcaklığında plastik şişede saklanarak tekrar tekrar kullanılmıştır.

Entellan

Hazırlanan preparatları daimi hale getirmek için entellan kullanılmıştır.

Lamların temizlenmesi

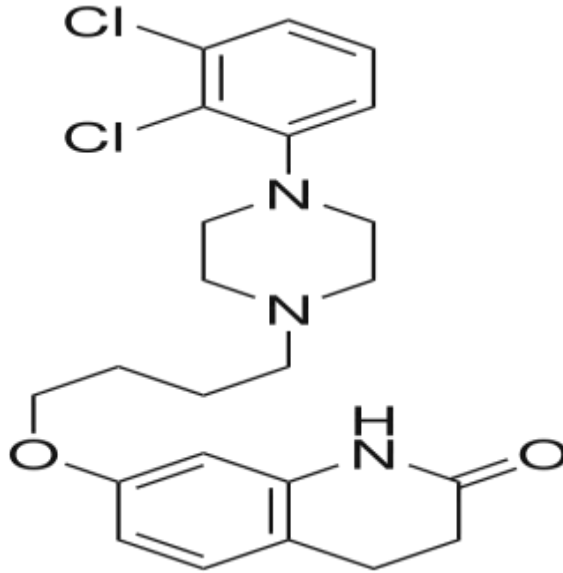
Etiketlenen lamlar kültür süresinin bitiminden iki gün önce yatay şalelere çapraz dizilerek üzerlerini kaplayacak şekilde 1 N HNO_3 çözeltisi konulmuştur. Şalenin ağız kapatılarak bu şekilde 24 saat bekletilmiştir. Bu süre sonunda lamlar, 30 dk akan çeşme suyunda iyice yıkanmıştır. Lamlar 3-4 defa distile sudan geçirildikten sonra şale distile su ile doldurularak buzdolabında +4 °C’de saklanmıştır. Bu lamlar, preparat yapılacağı zaman buzdolabından çıkartılarak soğuk halde kullanılmıştır.

Giemsa boyası (%5'lik)

Kromozomları ve MN testindeki nükleusları boyamak için kullanılan boya; 8 ml sorensen tampon A, 8 ml sorensen tampon B ve 8 ml giemsa boyası 160 ml saf suya tamamlanarak hazırlanmıştır. Hazırlanan boya yüzeyindeki yağ partiküllerinden filitre edilerek arındırılmıştır.

3.3. Aripiprazol'ün Hazırlanması

Etken maddesi aripiprazol olan Abilify ilacı çalışılmıştır. 30 tablet olan Abilify ilacı günde bir doz olarak kullanılıp hesaplama yaparken bir tabletin gramı ve içindeki etken madde miktarı hesaplanmıştır. Bir tablet ilacın 0,298 gr ve içerisindeki etken madde miktarının 30 mg olduğu belirlenmiştir. 30 mg olan etken madde 70 kg bir insanın bir günde aldığı miktar olup bir kg kütleye verilme oranı hesaplanmıştır. 2,7 ml'lik kromozom mediumlu tüplere etken maddeden ne kadar ilave edilmesi gerektiği saptanmıştır. İlacımız saf suda çözündüğünden 10 ml'lik saf suya dolgu maddesinden kaç gram ilave edileceği hesaplanarak karışım hazır hale getirilmiştir. İki katı olarak hazırlanan stoktan en yüksek doz 40 µl ve bunun azalan katları şeklinde (20 µl; 10 µl ve 5 µl) dört doz kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Aripiprazol'ün kimyasal yapısı

3.4. Kan Örneklerinin Alınması

Herhangi kalıtsal bir hastalığı bulunmayan, düzenli kullandığı ilaç olmayan, sigara ve alkol gibi zararlı maddeler kullanmayan, yaşları birbirine yakın (22-24) iki erkek ve iki bayandan 5 ml'lik steril enjektör yardımıyla 1/10 oranında heparinize edilerek intravenöz kan örneği alınmıştır.

3.5. Hücre Kültürlerinin Yapılması

3.5.1. KKD ve KA testi için hücre kültürünün yapılması

Evans (1984), Perry ve Thompson'un (1984) metodlarına uygun bir şekilde hücre kültürleri yapılmış, preparatlar hazırlanmış ve analizleri gerçekleştirilmiştir.

Steril ortamda heparinize edilmiş periferik kan örneklerinden 6'şar damla, oda sıcaklığında erimiş 2,5 ml'lik kromozom medium tüplerine ekilmiştir. Ardından hava sirkülasyonuna tabi kalmadan steril bir şekilde önceden hazırlanan BrdUrd çözeltisinden her tüpe 50 µg/ml eklenip vorteksle tüpler homojenize edilmiştir. Hücre kültürleri 37±1 °C'de inkübatörde 72 saat inkübe edilmiştir.

Aripiprazol etken maddesinin etkisini incelemek için tüpler, 24 ve 48 saatlik muamelelere göre adlandırılmış ve önceden sulandırılmış etken maddeden 40; 20; 10; 5 µl'lik dozlarda kültür tüplerine ekim yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak kullanılan MMC tüplere son konsantrasyonu 0,15 µg/ml olacak şekilde eklenmiştir. Kültürün 70. saatinde bütün tüplere kolşisin eriyiğinden 25 µl ilave edilmiş ve tüpler 37 °C'de etüve konularak iki saat kolşisinle muameleye tabi tutulmuştur.

Kültür süresi sonunda tüpler 1300 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek üst kısımda kalan süpernatant kısımları pistonlu cam pasteur pipet ile alınarak atılmıştır. Dipte kalan 0,5-0,7 ml'lik hücreler, kümeleşme kalmayınca kadar homejenize edildikten sonra 37 °C etüvde önceden hazırlanan hipotonik solüsyon, kültür tüplerine pipetaj yardımıyla damlalar halinde ilave edilmiştir. Her tüplere 10 ml hipotonik eriyik ilave edildikten sonra tüpler ağzı kapatılarak inkübatöre konulmuştur. Hücreler 6 dk etüvde hipotonik solüsyon ile muamele edildikten sonra etüvden çıkarılıp kapakları açık bir şekilde santrifüje dizilerek 1300 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Ardından tüplerin süpernatant kısımları cam pasteur pipet yardımıyla alınıp tüpler 10 ml'ye tamamlanacak şekilde +4 °C buzdolabında bulunan soğuk fiksatif, yavaş yavaş ve damlalar halinde verilmiştir. Oda sıcaklığında 20 dk

bekletilen hücreler 1300 rpm’de 10 dk santrifüj edilip süpernatant kısımları tekrar alınarak fiksatifle muameleye tabi tutulmuştur. İkinci fiksatif ile 10 dk oda sıcaklığında muamele edildikten sonra tekrar santrifüje bırakılmıştır. Son fiksatif işleminden sonra hiç bekletilmeden santrifüje bırakılan hücreler 1300 rpm’de 10 dk’lık süre sonunda süpernatant kısmı alındığında tüpte kalan sıvının(hücrelerin) iyice berrak hale geldiği gözlenmiştir. Dipte 0,5-0,7 ml. kalacak şekilde ayarlanan sıvı preparat yapmaya hazır hale getirilmiştir.

3.5.2. MN analizi için hücre kültürünün yapılması

Mikronükleus testi, Rothfus ve ark.’nın (2000) geliştirdikleri yöntem modifiye edilerek yapılmıştır. Steril şartlarda heparinize edilmiş 5 ml kan örneklerinden, kromozom medium içeren tüplere 6’şar damla damlatılmış ve hücreler vorteks yardımıyla homojenize edildikten sonra 37 °C’de 72 saat inkübe edilmiştir. Çalışmada kullanılan aripiprazolün etkisini belirlemek için tüpler 24 ve 48 saatlik olacak şekilde ayrı sporlara yerleştirilmiştir. Etken maddenin dozları 40; 20; 10; 5 µl olacak şekilde ayarlanmış ve pozitif kontrol olarak MMC kullanılmıştır. Bölünen hücrelerde sitokinezi (stoplazmanın boğumlanarak ayrılması sürecini) engellemek için inkübasyon süresinin 44. saatinde tüplerin tamamına 16 µl sitokalsin-B çözeltisi ilave edilmiştir.

İnkübasyonun sonunda (72 saat sonra) kültür tüpleri santrifüje dizilerek 1300 rpm’de 10 dk santrifüj edilmiş ve ardından tüplerin süpernatant kısımları atılarak önceden hazırlanan hipotonik solüsyon ile tüplere pipetaj yöntemi ile damla damla çalkalanarak hipotonik solüsyon verilmiştir. Oda sıcaklığında 6.30 dk bekletildikten sonra kültür tüpleri santrifüjde 1300 rpm’de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra süpernatant kısımları alınarak ilk fiksatif ilave edilmiştir. İlk fiksatif çözeltisi, ikinci ve üçüncü fiksatif çözeltisinden ayrı olarak hazırlanmıştır. ilk fiksatif işleminde kültür tüpleri 10 dk oda sıcaklığında bekletilmiş ardından santrifüj işlemi gerçekleşmiştir. İkinci fiksatif işleminden sonra tüpler 5 dk bekletilmiş, üçüncü fiksatifte ise tüpler hiç bekletilmeden santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda kültür tüplerinin süpernatant kısmı atılmış ve dipte kalan hücreler resüspanse edilmiştir. Böylelikle hücreler damlatma işlemine hazır hale gelmiştir.

3.6. Preparatların Damlatılması

3.6.1. KKD ve KA preparatlarının damlatılması

Preparat yapma işlemi için tüpün dibinde kalan hücelere cam pasteur pipet yardımıyla hava verilerek homojenize edilen sıvının tamamı pipet içine çekilmiştir. Damlatma işlemi için daha önceden hazırlanmış statif düzeneğe cam pasteur pipetler (her tüp için ayrı olacak şekilde) tutturulur ve önceden saf su içerisinde +4 °C buzdolabında beklenen lamlara yaklaşık 50 cm yükseklikten her bir lama üç damla olacak şekilde damlatılır. KKD ve KA preparatları için her tüpün dibinde kalan hücreler iki asıl iki yedek olacak şekilde toplam dört lam üzerine damlatılmıştır. Damlatılan lamalar tüplerin isimlerine uygun bir şekilde etiketlenmiş ve lamaların üzeri kapatılarak 24 saat oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.

3.6.2. MN preparatlarının damlatılması

Tüpün dibinde kalan ve plastik pasteur pipet ile homojenize edilen hücreler, önceden hazırlanan saf su içerisindeki temiz lamlara 10 cm yükseklikten her lama 3-4 damla gelecek şekilde damlatılmıştır. Her tüp için bir asıl bir yedek olacak şekilde toplam iki adet lam hazırlanmış, lamalar tüplerin isimlerine göre etiketlenmiş ve preparatlar oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.

3.7. Preparatların Boyanması

3.7.1. KA ve MN testi için preparatların boyanması

KA analizi için; bir gün önceden kurumaya bırakılan preparatlar cam şalelere dizilerek %5'lik Giemsa boyası ile 12 dakika boyanmıştır. MN analizi için bir gün önceden kurumaya bırakılan preparatlar ise %5'lik Giemsa boyası ile 8 dakika boyanmıştır. Boyama işleminin ardından preparatlar üç farklı kapta bulunan distile sudan geçirilerek fazla boyanın preparat üzerinden akması sağlanmıştır. Böylece boyama işlemi tamamlanmış ve preparatlar oda sıcaklığında dik konumda kurumaya bırakılmıştır.

3.7.2. KKD testi için preparatların boyanması

KKD analizi için, bir kromozoma ait kardeş kromatidlerin farklı boyanmasını sağlamak amacıyla Speit ve Haupter'in (1985) geliştirdikleri metod modifiye edilerek kullanılmıştır. Bu amaçla kurumaya bırakılan preparatlar ışınlama kabına konarak üzeri bir

film şeklinde Sorensen tamponu ile örtülecek şekilde kapatılmıştır. UV kabininde karanlıkta 15 cm yükseklikten 30 W'luk 254 nm dalga boyunda ışık yayma özelliğine sahip ultraviyole lambası ile 30 dakika ışınlamaya bırakılmıştır. Işınlama sonrası preparatlar etüvde beklettiğimiz sıcak şalelere hızla dizilip 1xSSC çözeltisini şalelerin üzeri dolacak şekilde ilave ettikten sonra 60 °C'de 60 dk inkübe edilmiştir.

İnkübasyon işleminin sonunda preparatlar 1xSSC çözeltisinden distile su ile arındırıldıktan sonra şaleler çeşme suyunda soğumaya bırakılmış yarım saat öncesinde taze hazırlanan %5'lik Giemsa boyası soğuyan şalelerin üzerine ilave edilmiş ve 31dk boya içerisinde bekletilmiştir. Bu süre sonunda preparatlar boyadan çıkarılıp üç ayrı kaptaki distile sudan geçirilerek dik bir şekilde karanlık bir ortamda kurumaya bırakılmıştır.

3.8. Daimi Preparatların Hazırlanması

Boyama işleminin ardından oda sıcaklığında kurumaya bırakılan preparatlar kuruduktan sonra (3-7 gün) entellan yardımıyla kapatılarak daimi hale getirilmiştir.

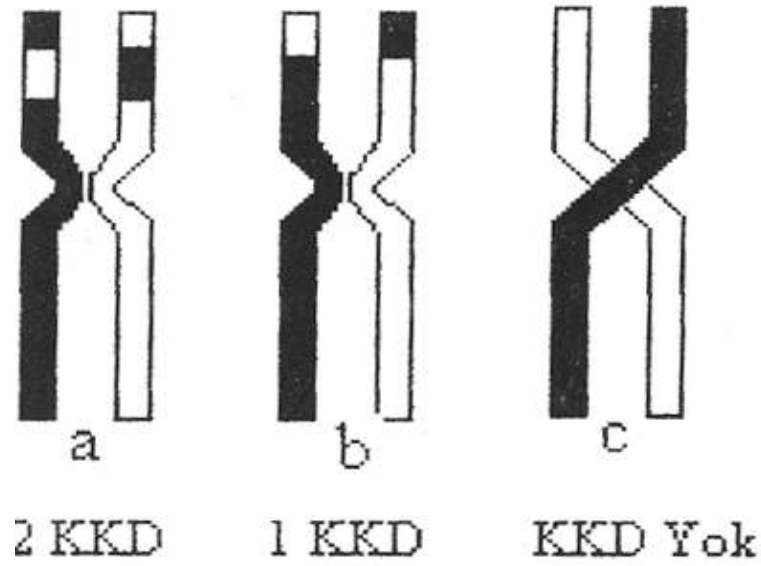
3.9. Daimi Preparatlarda Mikroskopik İncelemeler

3.9.1. KKD hücre sayısının ve proliferasyon indeksinin (PI) saptanması

KKD analizi için hazırlanmış preparatlar binoküler ışık mikroskopunda immersiyon objektifi ile 10X100=1000 büyütmede incelenmiştir. KKD sayısı, her donör için farklı dozlara ait preparatlardan kromozomları iyi dağılmış ve ikinci mitozu geçiren 50 hücrede (her doz için 4 kişiden toplam 200 hücrede) tespit edilmiştir. KKD sayısı bir kromozoma ait kromatit çiftindeki parça değişimleri ile yani kromozomun açık boyanmış kromatidindeki koyu boyanmış parçaların veya koyu boyanmış kromatidindeki açık boyanmış parçaların sayılmasıyla belirlenmiştir. Kromatidlerin ortasından bir parça değişimi olmuş ise bu iki KKD olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.2.a). uçtan parça değişimi olmuş ise bir KKD olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.2.b). Kromatidler primer boğum bölgelerinden dönüm yapmış ise KKD yoktur (Şekil 3.2.c).

$$\%KKD = X / 50$$

X: İncelenen 50 mitoz iki hücresinin toplam kardeş kromatid değişimi.



Şekil 3.2. İki kardeş kromatid değişimi (a), Bir kardeş kromatid değişimi (b), Kardeş kromatid değişimi olmayan (c) durumların şematik görünümü (Topaktaş ve Speit, 1990)

PI değerini hesaplayabilmek için rastgele seçilen 100 hücrede birinci, ikinci ve üçüncü mitoz bölünmeyi içeren hücreler sayılmıştır. Aripiprazol'ün DNA replikasyonu üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla PI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$PI = \frac{1 \times (M1) + 2 \times (M2) + 3 \times (M3)}{100}$$

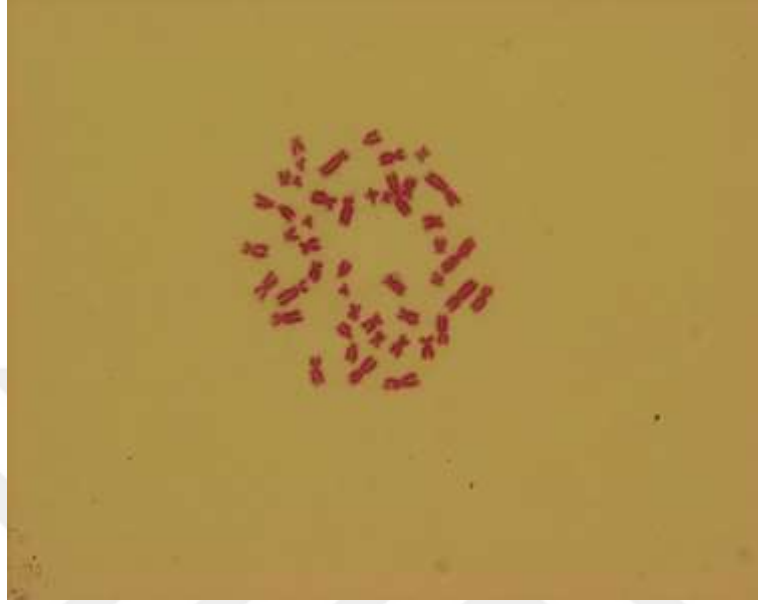
M1: Birinci mitozu geçiren hücrelerin sayısı

M2: İkinci mitozu geçiren hücrelerin sayısı

M3: Üçüncü mitozu geçiren hücrelerin sayısı

Birinci, ikinci ve üçüncü metafaz plakları Topaktaş ve Speit'e (1990) göre ayırt edilmiştir. BrdUrd, DNA'nın yapısında bulunan timin bazlarının analogu olduğundan kültür ortamına BrdUrd eklendiğinde hücreler birinci S fazında DNA'larını replike ettikleri esnada yeni sentezlenen polinukleotid ipliği içine timin yerine ortamda bulunan BrdUrd girmiştir. Hücrelerin kromozomları boyandığında bir kromozomun her iki kromatidi de homojen koyu renkte boyanmış ise bu hücreler birinci mitoz bölünmeyi geçiren hücrelerdir (Şekil 3.3). BrdUrd'li ortamda ikinci S fazını geçiren hücreler metafaz devresinde boyandığında tüm kromozomların kromatidlerinden birisi koyu diğeri ise açık renkte

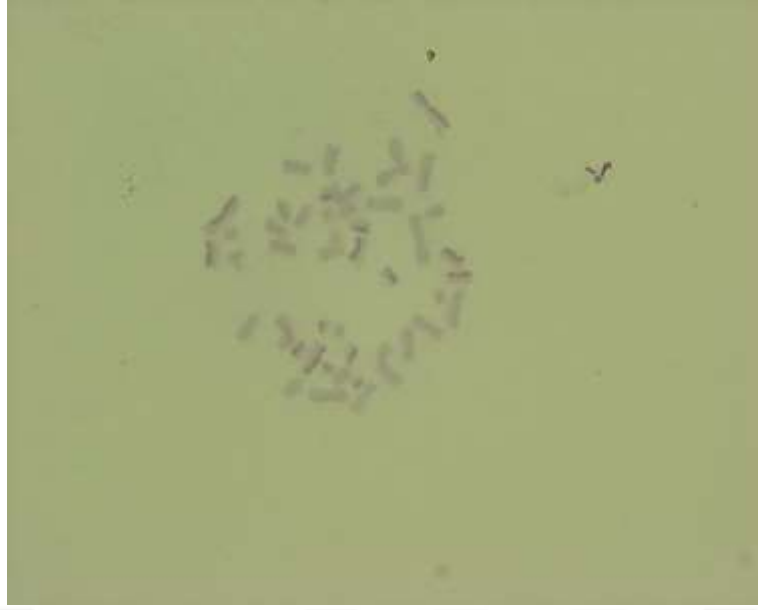
boyanacaktır. Bunlar da ikinci mitoz bölünmeyi geçiren hücrelerdir (Şekil 3.4). Hücreler tekrar S fazına girdiğinde bazı kromozomların her iki kromatidinin açık renkte, bazı kromozomların bir kromatidinin açık diğer kromatidinin koyu renkte boyandığı gözlenmiştir. Bu hücreler de üçüncü mitoz bölünmeyi geçiren hücrelerdir (Şekil 3.5).



Şekil 3.3. Birinci mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar (20 μ l/ml aripiprazol, 24 saatlik muamele, x1000, ♀)



Şekil 3.4. İkinci mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar (20 μ l aripiprazol, 24 saatlik muamele, x1000, ♂)



Şekil 3.5. Üçüncü mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar (20 µl/ml aripiprazol, 24 saatlik muamele, x1000, ♂)

3.9.2. Kromozom anormallikleri (KA), Anormal Hücre Yüzdesi ve Mitotik indeksin (MI) Saptanması

KA analizi için incelenmeye hazır preparatlar binoküler ışık mikroskopunda immersiyon objektifi kullanılarak X1000 büyütmede incelenmiştir.

KA'yı belirlemek için her bir kişiye ait preparatlardan toplam 200 hücre (dört kişiden toplam 800 hücre) incelenmiştir. Bu incelemeler sonunda gözlenen anormallikler; kromozom kırığı (B''), disentrik (DS), kromatid kırığı (B'), kardeş kromatid birleşmesi (SU), fragment (F), kromozom değişimi (CE), gibi yapısal anormallikler ve poliploidi (P) gibi sayısal anormalliklerdir. Gap'lar anormallik olarak değerlendirilmemiştir (Mace ve ark. 1978). Gap'lar ile kromozom ve kromatid kırıkları arasındaki farkı şu şekilde ayırt edilmiştir; bir kromatiddeki (kromatid tipi kırık) veya her iki kromatidde (kromozom tipi kırık) oluşan kırıklarda kromatidlerle kırık arasındaki boyanmamış bölge bir kromatidin kalınlığından daha fazladır. Gap'larda ise kromatid tipi Gap veya kromozom tipi Gap'larda boyanmamış bölge bir kromatidin kalınlığından daha azdır. Bu ölçümlere göre kromatid kırıkları ve Gap'lar birbirinden ayırt edilmiştir.

İncelenen 200 hücredeki toplam KA sayısı belirlenmiş ve bu sayı incelenen hücre sayısına bölünerek hücre başına düşen KA sayısı (KA/Hücre) hesaplanmıştır. KA'lı hücrelerin incelenen 200 hücre içerisindeki oranları hesaplanarak anormal hücre yüzdesi (% AH) belirlenmiştir.

Aripiprazolün mitoz bölünme üzerindeki etkilerini saptamak için ise mitotik indeks (MI) değeri hesaplanmıştır. MI değeri belirlemek için her bir kişiye ait preparatlarda toplam 3000 hücre incelenmiştir ve 3000 hücre içinde metafaz plaklarının oranı yüzde cinsinden hesaplanarak MI belirlenmiştir.

3.9.3. Mikronukleus (MN), Mikronukleuslu Binukleer Hücre (BNMN) ve Nükleer Bölünme İndeksinin (NBI) Saptanması

MN analizi için daimi hale getirilen preparatlar binoküler ışık mikroskopunda 10X40=400 büyütülerek incelenmiştir. MN sayısını belirlemek için her bir bireye ait preparatlardan iki nükleuslu (binukleer) 3000 hücre incelenmiş ve bu hücrelerdeki toplam mikronukleus sayısı belirlenerek ‰ MN oranı saptanmıştır. Ayrıca incelenen 3000 hücredeki mikronukleus içeren hücrelerin sayısı belirlenmiş ve mikronukleuslu binukleer hücre oranı (‰ BNMN) hesaplanmıştır.

Binukleer hücre ve mikronukleus ayrımı Titenko-Holland ve ark. (1997) ve Fenech (2000)'e göre şu şekilde yapılmıştır:

- Mikronukleusların ana nükleusun 1/3'ü ya da 1/3'ünden daha küçük olduklarına dikkat edilmeli (Şekil 3.6.).
- Mikronukleuslar ana nükleus gibi boyanmış olmalıdır.

Kimyasal maddenin veya fiziksel etkinin sitotoksik etkisini belirlemede NBI'nin hesaplanması Fenech, (1997) göre önemli rol oynamıştır. Bu nedenle nükleer bölünme indeksini belirlemek için MN preparatlarından; bir (Şekil 3.7.), iki (Şekil 3.8.), üç (Şekil 3.9.) ve dört (Şekil 3.10.) nükleuslu toplam 2000 hücre (4 kişide toplam 8000) incelenmiştir. NBI Eastmond ve Tucker (1989) tarafından geliştirilen formüle göre şu şekilde hesaplanmıştır:

$$NBI = (1 \times MI + 2 \times MII + 3 \times MIII + 4 \times MIV) / N$$

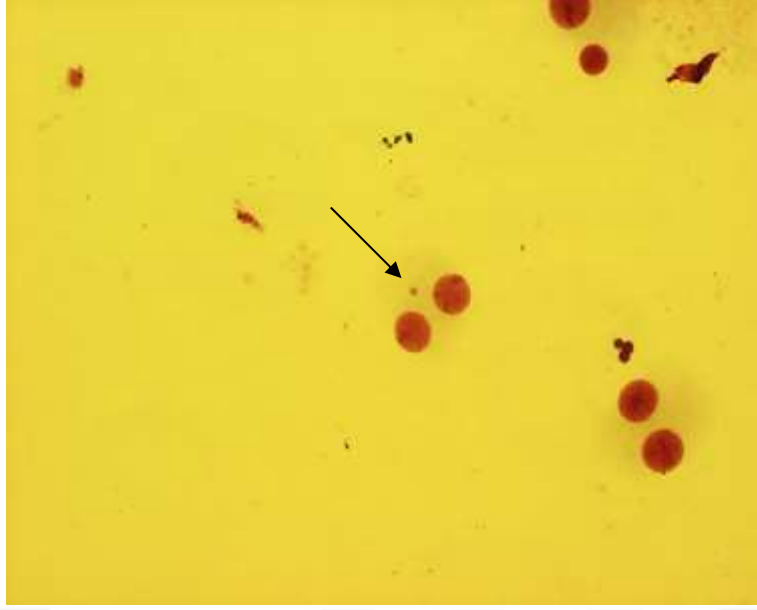
MI : Bir nükleuslu hücrelerin sayısı

II : İki nükleuslu hücrelerin sayısı

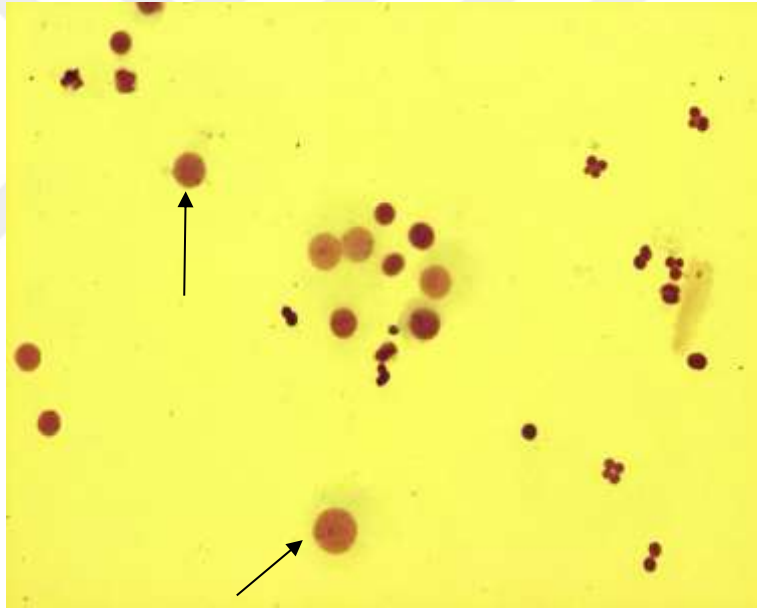
III : Üç nükleuslu hücrelerin sayısı

MIV : Dört nükleuslu hücrelerin sayısı

N : Toplam hücre sayısını ifade etmektedir.



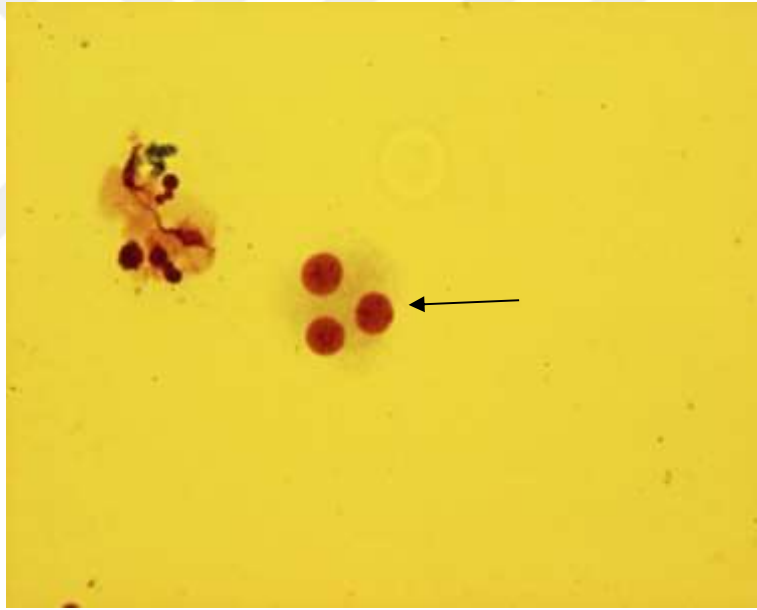
Şekil 3.6. Mikro nükleuslu hücre (10 μ l/ml aripiprazol, 48 saatlik muamele, x1000, ♀)



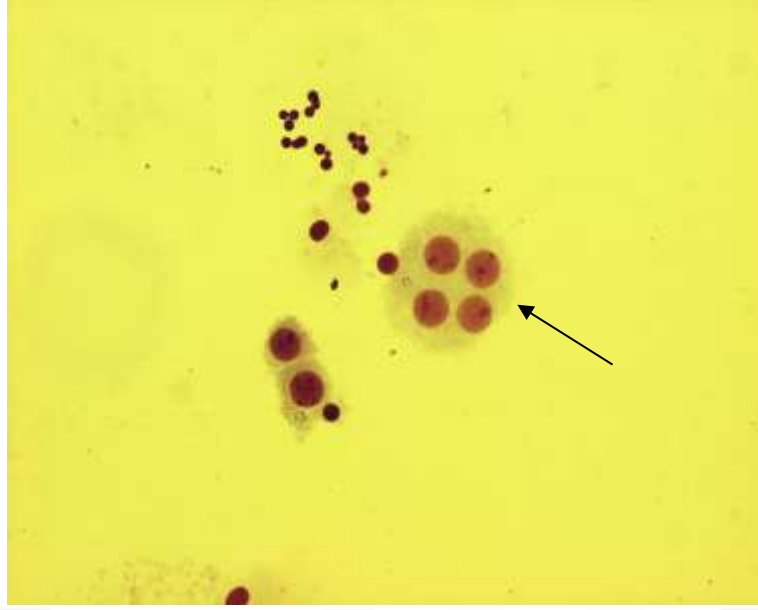
Şekil 3.7. Bir nükleuslu hücre (10 μ l/ml aripiprazol, 48 saatlik muamele, x1000, ♂)



Şekil 3.8. İki nükleuslu hücre (10 µl/ml aripiprazol, 48 saatlik muamele, x1000, ♀)



Şekil 3.9. Üç nükleuslu hücre (10 µl/ml aripiprazol, 48 saatlik muamele, x1000, ♂)



Şekil 3.10. Dört nükleuslu hücre (10 µl/ml aripiprazol, 48 saatlik muamele, x1000, ♂)

3.10. Mikroskopta Fotoğraf Çekmi

Fotoğraf çekimi Olympus marka mikroskoba bağlı dijital fotoğraf makinası kullanılarak 1000'lik büyütmede yapılmıştır. Birinci, ikinci ve üçüncü mitoz bölünmeyi geçiren hücrelerin, sık rastlanan KA'lara ait örneklerin, binukleer hücrelerden mikronukleusa sahip olanların bir, iki, üç ve dört nükleuslu hücrelerin fotoğrafları çekilmiştir.

3.11. İstatiksel Analiz ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Mikroskobik incelemeler sonucunda elde edilen KKD, PI, KA, AH, MI, MN, NBI ve BNMN parametrelerine ait veriler için her bir muamele grubu ortalamaları ve kontrol kültürlerinin ortalamaları arasındaki farkın önemli olup olmadığı t-testi ile kontrol edilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (17,0) paket programı kullanılarak yapılmış ve elde edilen bulgular çizelge ve grafikler halinde gösterilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Aripiprazol'ün hazırlanan dört farklı konsantrasyonu (5, 10, 20, 40 µg/ml) ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferel lenfositlerinde saptanan Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) frekansı ve Proliferasyon İndeksi (PI) değerleri Çizelge 4.1'de, gözlenen Kromozom Anormallikleri, hücre başına düşen Kromozomal Anormallik (KA/Hücre) oranı, Anormal Hücre (AH) yüzdesi ve Mitotik İndeks (MI) değerleri Çizelge 4.2'de, Mikronukleus (MN) frekansı, Mikronukleuslu Binukleer Hücre (BNMN) oranı ve Nukleer Bölünme İndeksi (NBI) değerleri ise Çizelge 4.3'de görülmektedir.

Çizelge 4.1. Aripiprazol'ün farklı dozlar ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferel lenfositlerinde kardeş kromatid değişimi (KKD/Hücre) ve proliferasyon indeksi (PI) değerleri

Test maddesi	Muamele		KKD±SD	PI±SD
	Süre (s)	Doz (µg/ml)		
K (-)^a K (+)^b Aripiprazol	24	0,0	1,99±0,44	1,99±0,06
		0,1	18,54±0,62	1,32±0,09
		5	1,81±0,28	1,98±0,08
		10	1,70 ±0,82	1,85±0,08
		20	1,33±0,17	1,89±0,04
		40	1,93±0,38	1,99±0,14
K (-) K (+)^b Aripiprazol	48	0,00	1,99±0,44	1,99±0,06
		0,1	18,54±0,62	1,32±0,09
		5	1,62±0,24	1,98±0,03
		10	1,60±0,50	2,08±0,08
		20	1,61±0,23	2,08±0,10
		40	1,65±0,54	2,00±0,02

^a Kontrol

^b Pozitif kontrol, Mitomisin C

* p<0,05; ** p<0,01

Aripirazolün, 24 ve 48 saatlik muamele sürelerinde tüm dozlarda Kardeş Kromatid Değişimini kontrole göre önemli düzeyde etkilemediği gözlenmiştir ($p>0.05$) (Çizelge 4.1). Sonuçlar Proliferasyon İndeksi açısından değerlendirildiğinde benzer şekilde aripirazol, hem 24 hem de 48 saatlik muamele sürelerinde tüm dozlarda kontrole nazaran istatistik olarak önemli bir artışa neden olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.2. Aripirazol'ün farklı dozlar ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferik lenfositlerinde hücre başına düşen anormallik oranı (KA/Hücre), kromozom anormallik tipleri, anormal hücre (AH) yüzdesi ve mitotik indeks (MI)

Test Maddesi	Muamele		KA/Hücre $\pm$ SD	Kromozom Anormallikleri ^a						AH $\pm$ SD(%)	MI $\pm$ SD
	Süre (s)	Doz (μ g/ml)		B'	B''	F	SU	DS	P		
K (-) ^b K (+) ^c Aripip.	24	0,0	0,02 $\pm$ 0,01	2	1	1	4	0	8	2,50 $\pm$ 1,29	0,04 $\pm$ 0,01
		0,1	0,24 $\pm$ 0,40	56	32	16	34	14	40	21,75 $\pm$ 2,15	0,02 $\pm$ 0,01
		5	0,01 $\pm$ 0,01	3	0	1	0	0	6	1,50 $\pm$ 1,29	0,03 $\pm$ 0,01
		10	0,02 $\pm$ 0,01	1	1	1	1	0	9	2,00 $\pm$ 1,41	0,03 $\pm$ 0,00
		20	0,02 $\pm$ 0,00	4	0	1	2	0	8	2,50 $\pm$ 0,57	0,03 $\pm$ 0,01
		40	0,02 $\pm$ 0,01	1	0	1	2	0	10	2,25 $\pm$ 1,70	0,03 $\pm$ 0,01
K (-) K (+) Aripip.	48	0,0	0,02 $\pm$ 0,01	2	1	1	4	0	8	2,50 $\pm$ 1,29	0,04 $\pm$ 0,01
		0,1	0,24 $\pm$ 0,40	56	32	16	34	14	40	21,75 $\pm$ 2,15	0,02 $\pm$ 0,01
		5	0,01 $\pm$ 0,00	2	1	0	1	0	3	1,25 $\pm$ 0,95	0,03 $\pm$ 0,00
		10	0,02 $\pm$ 0,01	1	2	2	2	1	9	2,25 $\pm$ 1,50	0,04 $\pm$ 0,01
		20	0,02 $\pm$ 0,01	3	0	2	1	0	7	2,00 $\pm$ 1,63	0,04 $\pm$ 0,00
		40	0,01 $\pm$ 0,01	1	0	1	1	0	9	1,50 $\pm$ 1,29	0,04 $\pm$ 0,01

^a B', Kromatid Kırığı; B'', Kromozom Kırığı; F, Fragment; SU, Kardeş Kromatidlerin Birleşmesi, DS, Disentrik Kromozom; P, Poliploidi

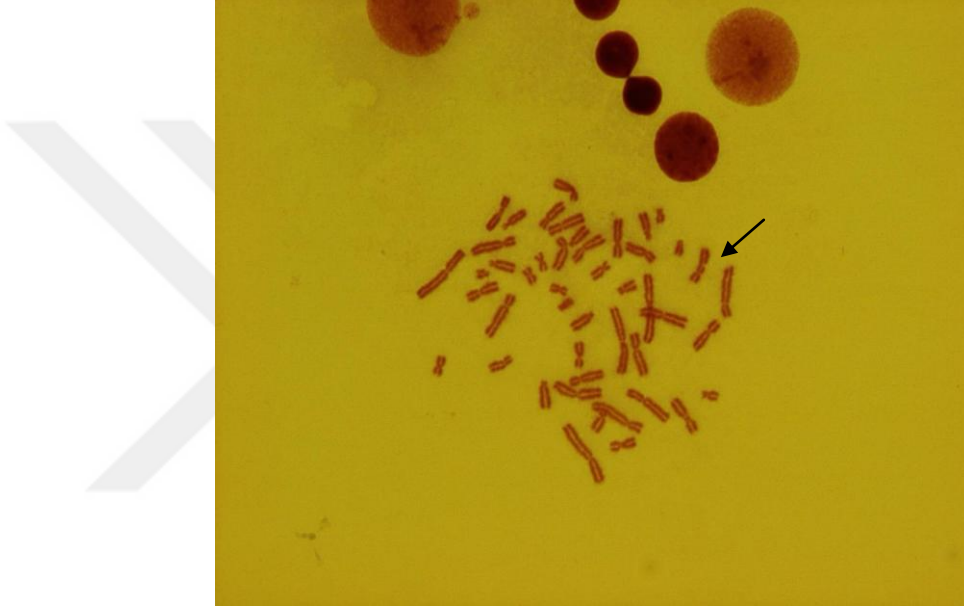
^b Kontrol

^c Pozitif kontrol, Mitomisin C

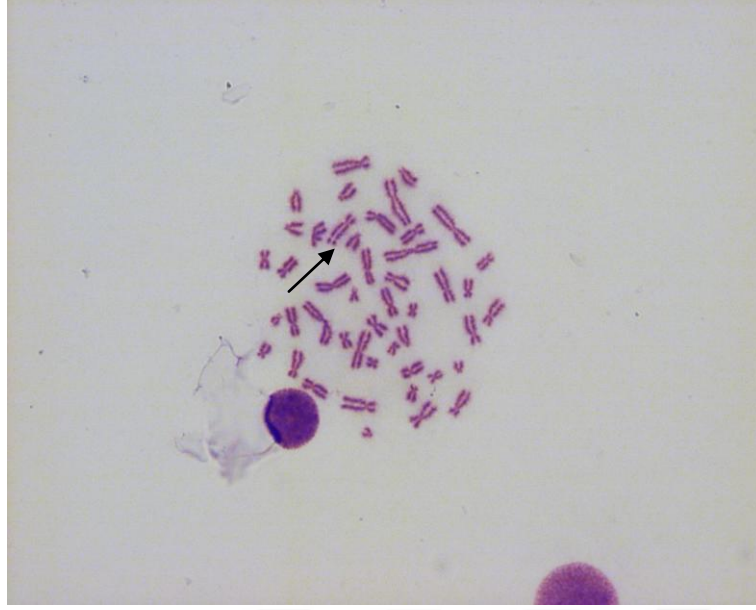
* $p<0,05$; ** $p<0,01$

İnsan periferik lenfositlerinin aripirazol ile 24 ve 48 saat muamelesi sonucunda elde edilen verilere göre; Aripirazol'un, tüm dozlarda Hücre Başına Düşen Anormallik Oranı, Anormal Hücre yüzdesi ve Mitotik İndeksi, kontrol ile mukayese ettiğimizde önemli oranda değıştirmediği saptanmıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.2).

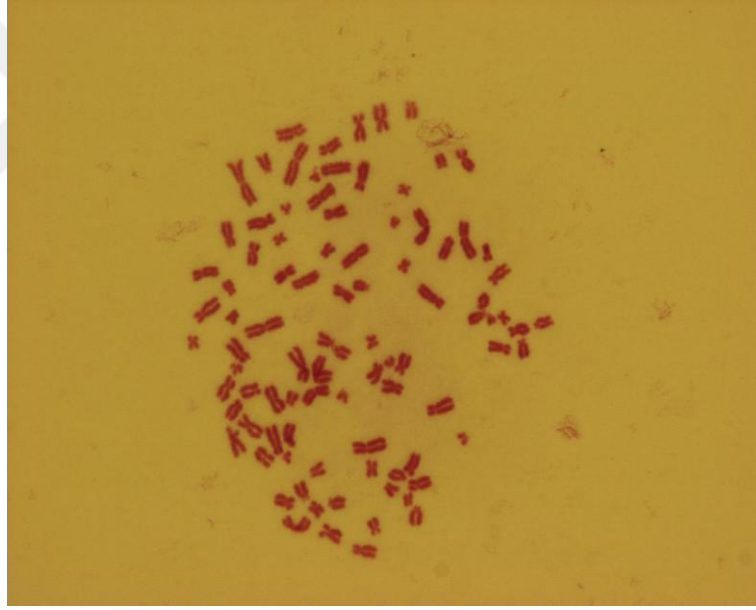
Çizelge 4.2'de görüldüğü gibi bu çalışmada gözlenen kromozomal anormallikler; kromatid kırığı (Şekil 4.1), kromozom kırığı (Şekil 4.2), poliploidi (Şekil 4.3), kardeş kromatidlerin birleşmesi (Şekil 4.4), fragment (Şekil 4.5) gibi yapısal ve sayısal anormalliklere rastlanmıştır.



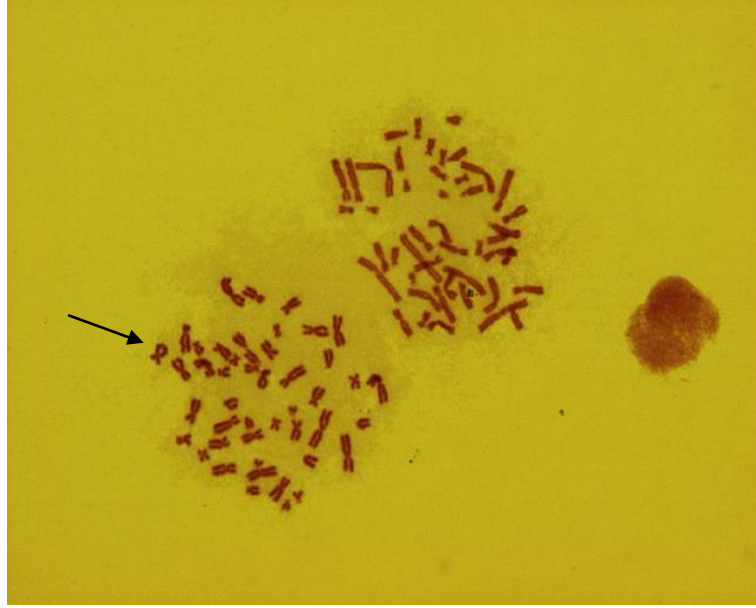
Şekil 4.1. Kromatid Kırığı (20 µl/ml aripirazol, 48 saatlik muamele, x1000, ♂)



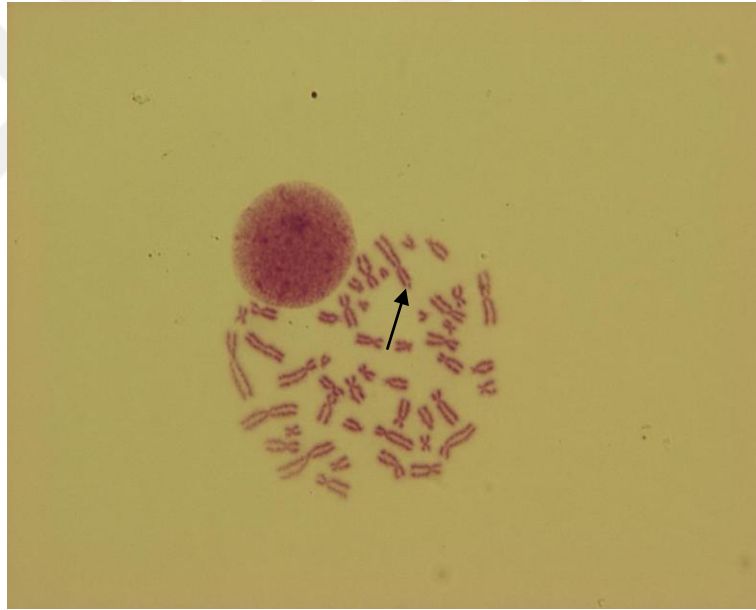
Şekil 4.2. Kromozom Kırığı (10 µl/ml aripiprazol, 48 saatlik muamele, x1000, ♀)



Şekil 4.3. Poliploidi (10 µl/ml aripiprazol, 24 saatlik muamele, x1000, ♀)



Şekil 4.4. Kardeş Kromatid Birleşmesi (5 µl/ml aripiprazol, 48 saatlik muamele, x1000, ♂)



Şekil 4.5. Fragment (20 µl/ml aripiprazol, 48 saatlik muamele, x1000, ♂)

Aripiprazol'ün farklı dozlarının 24 ve 48 saatlik muamelesi sonucunda insan periferik lenfositlerinde tüm dozlarda, Mikronükleus frekansında ve Mikronükleuslu hücre oranında hafif bir artış gözlenirken bu artış istatistik olarak önemli bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.3). Diğer taraftan Aripiprazol hem 24 hem de 48 saatlik muamele sürelerinde tüm dozlarda Nükleer Bölünme İndeksini etkilememiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.3. Aripiprazolün farklı dozlar ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferall lenfositlerinde mikronukleus (MN), mikronukleuslu binukleer hücre (BNMN) ve nukleer bölünme indeksi (NBI)

Test maddesi	Muamele		MN±SE (‰)	BNMN±SE(‰)	NBI±SE
	Süre (s)	Doz (µg/ml)			
K (-) ^a K (+) ^b Aripiprazol	24	0,0	5,25±0,94	5,25±0,94	1,81±0,03
		0,1	29,50±2,15	25,75±2,35	0,93±0,01
		5	5,75±1,10	5,75±1,10	1,80±0,08
		10	5,75±1,25	5,75±1,25	1,72±0,15
		20	8,00±1,47	7,75±1,65	1,82±0,18
		40	7,50±1,65	7,25±1,65	1,73±0,12
	48	0,0	5,25±0,94	5,25±0,94	1,81±0,03
		0,1	29,50±2,15	25,75±2,35	0,93±0,01
		5	6,00 ±0,70	5,75±1,25	1,75±0,03
		10	6,25±1,03	6,25±1,03	1,81±0,03
		20	5,25±1,43	5,00±1,35	1,71±0,03
		40	3,00±0,70	3,00±0,70	1,85±0,03

^a Kontrol

^b Pozitif kontrol, Mitomisin C

* p<0,05; ** p<0,01

Şizofreni; kişinin düşüncelerini, hareketlerini, duygularını ifade şeklini, gerçeği algılamasını çarpıtan ve kişinin çevresi ile olan ilişkilerini bozan, genellikle gençlik çağında başlayan bir akıl hastalığıdır. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %0,5 %1,5 (ortalama % 1) arasında değişmektedir. Şizofrenide yıllık insidans hızı 100.000’de 10 ile 54 arasında verilmektedir. Şizofreninin en sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Şizofreni yaygınlığı toplumda %1 iken, şizofreni tanısı almış kişilerin birinci derece akrabalarında % 3-7’dir. Bu oran ebeveyninden biri şizofreni hastası olan çocukta % 12, her iki ebeveyni şizofreni hastası olan çocukta % 40, şizofreni

hastasının kardeşinde % 8, dizigot ikizinde % 12, monozigot ikizinde % 47 olarak belirlenmiştir (Binbay ve ark., 2010; Tataryüksel ve Oflaz, 2012).

Şizofrenik bozuklukların semptomatik tedavisinde antipsikotiklerin önemi tartışmalıdır. Beyinde dopamin ve serotonin adı verilen maddelerin etkilerini değiştirerek görev yapan atipik antipsikotikler (AAP) psikiyatrik durumların tedavisinde kullanılan antipsikotik yatıştırıcı ilaç grubu olup, şizofreni, diğer psikotik bozukluklar ve duygudurumu bozuklukların tedavisinde birçok avantajı nedeniyle kullanımı oldukça yaygındır. Bu ilaçlar temel olarak şizofreninin pozitif semptomlarının tedavisinde yararlıdır ve birçok hastanın hastane dışında kalmasını ve toplumda iyi işlev görmesini sağlamaktadır. Antipsikotik ilaçlar 1950’lerde ilk olarak klorpromazin ile kullanıma girmiş ve şizofreni tedavisinde çığır açmıştır (Thompson, 2016).

Bütün ilaçlar gibi antipsikotik ilaçların da faydalı etkileri yanında istenmeyen etkileri olabilmektedir. Daha eski ilaçlar, özellikle kas spazmları ve sertliği, titreme ve yerinde duramama gibi, ekstrapiramidal belirtiler (EPS) olarak adlandırılan istenmeyen hareket problemleri ile ilişkilidir. Hastalar bu hareket bozukluklarıyla baş etmek için ek ilaçlar almak zorunda kalabilirler. Tardif diskinezi (TD) ve Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) nöroleptik kullanımına bağlı olarak hareket bozukluğundan kaynaklı ortaya çıkan önemli yan etkilerdendir. Ayrıca, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak gözlenen diğer yan etkiler; metabolik sendrom (MetS), kardiyovasküler düzensizlikler, kilo artışı, vücut sıcaklığında azalma, disfaji, hipersensitivite ve ortostatik hipotansiyondur (Bandelow ve Meier, 2003).

Antipsikotiklerin bu yan etkilerinin yanı sıra genotoksik ve/veya mutajenik etkilerinin de olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Picada ve ark. (2011), şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik bir ajan olan aripiprazolün genotoksik ve mutajenik etkilerini araştırmışlardır. Testlerden 30 dk önce erişkin erkek CF-1 farelerine akut olarak, tek bir doz şeklinde aripiprazolün 1, 3, 10 mg/kg konsantrasyonları intraperitoneal olarak, tekrar aynı dozlar kullanılarak subkronik şekilde 5 gün boyunca uygulanmıştır. Aripiprazol’ün genotoksik etkisi kan ve beyin dokularında komet test sistemi ile mutajenik etkinliği ise kemik iliğinde mikronükleus testi kullanılarak incelenmiştir. Subkronik uygulamada, aripiprazol periferik lenfositlerde DNA kırıklarına neden olurken beyinde herhangi bir hasara neden olmamıştır. Akut ve subkronik

muamelenin her ikisinde de herhangi bir mutajenik etki saptanmamıştır. Aripiprazol kanda DNA hasarını arttırmış fakat MN frekansını önemli düzeyde etkilememiştir.

Brambilla ve ark. (2009), daha önce yapılmış olan araştırmaların sonuçlarını derledikleri bu çalışmada, antipsikotik ve antidepresan ilaçların genotoksik ve kanserojenik özelliklerini değerlendirmişlerdir. İncelenen 104 adet ilacın 47 tanesinin genotoksisite ve kanserojenitesi ile ilgili bir bilgi olmadığını saptamışlardır. Buna karşılık 57 tanesinin genotoksik veya mutajenik olabileceğini bildirmişlerdir. Bu 57 ilacın 33 tanesinin hem genotoksisite hem de mutajenite testleri için pozitif sonuç vermiş olduğunu, 24 tanesinin ise genotoksisite testlerinde pozitif sonuç verdiğini rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada; aripiprazolden hazırlanan dört farklı konsantrasyon (5, 10, 20, 40 µg/ml) ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferik lenfositlerinde kardeş kromatid değişimi (KKD), kromozomal anormallik (KA) ve mikronukleus (MN) frekansı incelenerek aripiprazolün olası genotoksik etkisi araştırılmıştır. Çalışmada ayrıca aripiprazolün, olası sitotoksik etkisi için proliferasyon indeksi (PI), mitotik indeks (MI) ve nükleer bölünme indeksi (NBI) gibi hücre kinetik parametreleri de çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aripiprazolün çalışılan dozlarının KKD, KA ve MN frekanslarını önemli düzeyde arttırmadığı gözlenmiştir. Bu çalışma sonuçları Brambilla ve ark.'nın (2009), derlemesinde belirtilen ve negatif sonuç alınan bakteriyel mutajenite testinde (Ames test) ve fare lenfoma (L5178Y) hücrelerinde TK lokusu gen mutasyon çalışmalarını desteklemektedir. Aripiprazol, Çin hamster akciğer hücrelerinde (V79) *in vitro* kromozomal aberasyonları arttırmış olmasına karşın, bu çalışmadan insan periferik lenfositlerinde kromozomal aberasyonları indüklememiştir.

Brambilla ve ark. (2009), derlemesine göre; yapılan uzun süreli karsinogenez deneylerinde erkek ICR fareleri ve erkek F344 sıçanlarında aripiprazolün negatif sonuç verdiği saptanmışken; dişi ICR fareleri ve dişi F344 sıçanlarında aripiprazolün pozitif sonuç verdiği bulunmuştur. Aripiprazol'ün genotoksik ve mutajenik aktivitesi ile ilgili daha önceden yapılan çalışmalarda; bakteriyel mutajenite testinde (Ames test) ve fare lenfoma (L5178Y) hücrelerinde TK lokusu gen mutasyon çalışmalarında negatif sonuç alınmıştır. Ayrıca Çin hamster akciğer hücrelerinde (V79) in vitro kromozomal aberasyonları da arttırdığı gözlenmiştir.

Benzer şekilde aripiprazol PI, MI ve NBI değerlerini kontrole göre önemli düzeyde etkilememiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada; aripiprazolün insan periferik lenfositlerinde genotoksik ve sitotoksik etkiye sahip olmadığı saptanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; aripiprazolün insan periferal lenfositlerindeki genotoksik aktivitesi araştırılmıştır. Bu amaçla; sigara, alkol ve ilaç kullanmayan, sağlıklı dört kişiden (26 yaşında iki bayan ve iki erkek donörden) alınan kan örnekleri, 5; 10; 20; 40 µg/ml olmak üzere dört farklı aripiprazol konsantrasyonu ile 24 ve 48 saat muamele edilerek Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) frekansı, Proliferasyon İndeksi (PI), hücre başına düşen Kromozomal Anormallik (KA/Hücre) oranı, Anormal Hücre (AH) yüzdesi ve Mitotik İndeks (MI) değerleri ile mikronukleus (MN) frekansı, Mikronukleuslu Binukleer Hücre (BNMN) oranı ve Nukleer Bölünme İndeks (NBI) değerleri saptanmış ve elde edilen veriler kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Aripiprazol, 24 ve 48 saatlik muamele sürelerinde tüm dozlarda Kardeş Kromatid Değişimini kontrole göre önemli düzeyde etkilemediği gözlenmiştir ($p>0.05$). Sonuçlar Proliferasyon İndeksi açısından değerlendirildiğinde aripiprazol, hem 24 hem de 48 saatlik muamele sürelerinde tüm dozlarda kontrole nazaran istatistiki olarak önemli bir artışa neden olmamıştır. ($p>0.05$).

Aripiprazol'ün, tüm dozlarda Hücre Başına Düşen Anormallik Oranı, Anormal Hücre yüzdesi ve Mitotik İndeksi, kontrol ile mukayese ettiğimizde önemli oranda değiştirmedeği saptanmıştır ($p>0,05$).

Aripiprazol'ün farklı dozlarının 24 ve 48 saatlik muamelesi sonucunda insan periferal lenfositlerinde tüm dozlarda, mikronukleus frekansında ve mikronukleuslu hücre oranında hafif bir artış gözlenirken bu artış istatistiki olarak önemli bulunmamıştır ($p>0,05$). Diğer taraftan aripiprazol hem 24 hem de 48 saatlik muamele sürelerinde tüm dozlarda Nukleer Bölünme İndeksini etkilememiştir ($p>0,05$).

Sonuç olarak; bu çalışmada aripiprazolün genotoksik bir etkiye sahip olmadığı ortaya konulmuştur.

Aripiprazol birtakım ruhsal bozuklukların düzenlenmesine yardımcı (antipsikotik) bir ilaçtır. Şizofreni ve bipolar (manik depresyon) gibi psikotik durumların semptomlarını, aynı zamanda erişkinlerde major depresif bozukluğunu ve altı yaş ve üzeri çocuk olan hastalarda otistik bozukluk ile ilişkili sinirlilik belirtilerini tedavi etmek için kullanılır. Aripiprazol kullanan hastalarda manik epizodların tekrarlanmasını engellemek için, tedaviye aynı dozda devam edilmelidir. Aripiprazol'ün santral sinir sistemi üzerindeki etkileri gözönüne alındığında, ABILIFY santral etki gösteren diğer ilaçlarla veya alkolle

birlikte alındığında dikkatli olunmalıdır. ABILIFY'nin 6 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmediğinden kullanılmaması gerekmektedir. ABILIFY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hastanın belirtileri ağır ve şiddetli düzeyde ise, yüksek potensli ilaçlar; anksiyete ve hafif şiddetteki belirtiler ön plandaysa, düşük potensli ilaçlar seçilmelidir. Sersemlik ve sedasyon, dilde ve elde tremor, antikolinergik deliryum gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etkiler gözlemlendiğinde ilacın dozu azaltılmalı ya da ilaç değiştirilmelidir.



KAYNAKLAR

- Adreassen, C.N. 1997. The Evolving Concept of Schizophrenia: From Kraepelin to the Present and Future. *Schizophrenia Research*, 28 (2-3): 105-109.
- Altınbaş, K., Kurt, E., Oral, T.E. 2005. İkinci Kuşak Antipsikotiklerin Endokrin Yan Ekileri: İstisna mı, Kural mı?. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 6: 259-266.
- Altınyazar, V., Yüksel, N. 2011. Şizofrenide Kombinasyon Tedavileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 21 (4): 368-380.
- Arana, G.W. 2000. An Overview of Side Effects Caused by Typical Antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (8): 5-11.
- Arıhan, A.G. 1998. Şizofreni Epidemiyolojisi. *Şizofreni Dizisi*, 2: 64-74.
- Arısoy, Ö. 2004. Psikiyatrik Genetik. *Düşünen Adam*, 17 (2): 109-125.
- Arkonaç, O., Verimli, A., Soysal, H., Atalay, H., Türkcan, A. 1991. EKT ile Tedavi Edilen Nöroleptik Malign Sendrom Olgusu. *Düşünen Adam*, 4 (3): 61-63.
- Ateş, A., Durmaz, O. 2010. Şizofreni ve Metabolik Sendrom. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi*, 3 (2): 67-74.
- Baek, K.S., Ahn, S., Lee, J., Kim, H.G., Kim, E., Kim, J.H., Sung, N.Y., Yang, S., Kim, M.S., Hong, S., Cho, J.Y. 2015. Immunotoxicological Effects of Aripiprazole: *In Vivo* and *In Vitro* Studies. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 19 (4): 365-372.
- Balıbey, H., Yaşar, H., Tekeli, H. 2011. Aripiprazol Kullanımına Bağlı Geç Dizkinezi ve Tremor Olgusu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 21 (3): 262-264.
- Bandelow, B., Meier, A. 2003. Aripiprazole, a “Dopamine-Serotonin System Stabilizer” in the Treatment of Psychosis. *Reprinted from the German Journal of Psychiatry*, 6: 9-16.
- Banoğlu, Z.N. 2005. Nöroleptik İlaçlar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 1 (44): 42-49.
- Bildik, T., Özbaran, N., Küçükköse, M., Ardıç, Ü. 2010. Çocuk ve Gençlerde Aripiprazol Kullanımı: Olgu Serisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 20 (1): 84-93.
- Binbay, T., Ulaş, H., Alptekin, K. 2010. Şizofreni Epidemiyolojisine Türkiye’den Katkı Yapmak: Nasıl ve Neden?. *Klinik Psikiyatri*, 13 (1): 9-15.
- Bogdan, M., Popescu, F., Bogdan, F. 2011. Contributions to the Study of Morphofunctional Interrelations in the Liver of the Rats Treated with Certain Antipsychotic Drugs. *Romanian Journal of Morphology Embryology*, 52 (1): 465-469.
- Brambilla, G., Mattioli, F., Martelli, A. 2009. Genotoxic and Carcinogenic Effects of Antipsychotics and Antidepressants. *Clinical Pharmacology*, 261: 77-88.

- Brambilla, G., Mattioli, F., Robbiano, L., Martelli, A. 2010. Genotoxicity and Carcinogenicity Testing of Pharmaceuticals: Correlations Between Induction of DNA Lesions and Carcinogenic Activity. *Mutation Research*, 705 (1) : 20-39.
- Brambilla, G., ve Martelli, A. 2009. Update on Genotoxicity and Carcinogenicity Testing of 472 Marketed Pharmaceuticals. *Mutation Research*, 68: 209-229.
- Celso, F., Pereira, P., Picada, J.N., ve ark. 2011. Neurobehavioral and Genotoxic Parameters of Antipsychotic Agent Aripipazole in Mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 32 (10): 1225-1232.
- Ceylan, E., Erdiş, F. 1996. Nöroleptikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 6: (1-4) (9-26).
- Ceylan, M.E., 2002. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri şizofreni. Yazarı Tarafından Bastırılmıştır. 1. Cilt. 2. Baskı. İstanbul. 1496s.
- Ceylan, M.E., Taşçı, D. 1999. şizofrenide NMDA ve Gaba Sistemi. şizofreni Dizisi, 2: 68-75.
- Citrome, L., Josiassen, R., Bark, N., Salazar, D.E., Mallikaarjun, S. 2005. Pharmacokinetics of Aripiprazole and Concomitant Lithium and Valproate. *Journal of Clinical Pharmacology*, 45: 89-93.
- Current. Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Current Diagnosis and Treatment in Psychiatry (Editörler: Birsöz, S., Karaman T.). Güneş Kitabevi. s. 260-277 2003.
- Denizli, S. 2008. Göz Hareketleriyle Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme: Yaklaşımının Etkililiği ve Bugünkü Durumu. *Ege Eğitim Dergisi*, 9 (2): 79-92.
- Deveci, A., Danacı, A.E. 2006. şizofrenide Erken Uyarıcı Belirtiler. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Norolojik Bilimler Dergisi*, 19 (1): 20-23.
- Dora, İ., Önal, O., Ceylan, M.E., Kenar, J., Kılınç, E. 2004. şizofreni ve Doğum Mevsimi İlişkisi. *Düşünen Adam*, 17 (1): 5-20.
- Eastmond, D.A. ve Tucker, J.D. 1989. Identification of Aneuploidy-Inducing Agents Using Cytokinesis-Blocked Human Lymphocytes and an Anti-Kinetochore Antibody. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 13: 34-43.
- Ebert M.H., Loosen, P.T., Nurcombe, B., 2003. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Güneş kitabevi. Ankara.
- Erdoğan, S. 2009. Atipik Antipsikotik İlaçların Hematolojik Yan Etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, (1): 255-279.
- Ertan, T. 2008. Psikiyatrik Bozuklukların Epidemiyolojisi. Sempozyum Dizisi, 62: 25-30.
- Evans, H.J., 1984. Human Peripheral Blood Lymphocytes for the Analysis of Chromosome Aberration in Mutagen Tests. Handbook of Mutagenicity Test Procedures. In Kilbey, B.J., Legator, M., Nichols, W. and Ramel, C. (Eds.), Second Edition Elsevier Science Publishers, 404-427.

- Faure, C., Audo, I., Zeitz, C., Letessier, J.B., Robert, M.P. 2015. Aripiprazole-Induced Chorioretinopathy: Multimodal İmaging and Electrophysiological Features. *Documenta Ophthalmologica*, 131 (1): 35-41.
- Fenech, M. 2000. The In Vitro Micronucleus Technique. *Mutation Research*, 455: 81-95.
- Fond, G., Macgregor, A., Attal, J., Larue, A., Brittner, M., Ducasse, D., Capdevielle, D. 2012. Antipsychotic Drugs: Pro-Cancer or Anti-Cancer? A Systematic Review. *Research Interests and Universities*, 681: 209-229.
- Güleç, C., Köroğlu, E., 2007. Psikiyatri Temel Kitabı. Hekimler Yayın Birliği, İstanbul. 184-204.
- Hafner, H., 2003. Gender Differences in Schizophrenia. *Psychoendocrinology*, 28 (1): 17-54.
- Han, M., Deng, C., Burne, T.H., Newell, K.A., Huang, X.F., 2008. Short- and Long-Term effects of Antipsychotic Drug Treatment on Weight Gain and H1 Receptor Expression. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (5): 569-580.
- Harrison, T.S., Perry, M.C. 2004. Aripiprazole: A Review of Its Use in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Drugs*, 64: 1715-1736.
- Işık, E., 2006. Güncel Şizofreni. Pfizer Yayını, 1. Baskı. Ankara. 593s.
- Jordan, S., Koprivica, V., Chen, R., Tottori, K., Altar, A.C., Kikuchi, T. 2002. The Antipsychotic Aripiprazole is a Potent, Partial Agonist at the Human 5-HT1A Receptor. *European Journal of Pharmacology*, 441 (3): 137-140.
- Kadiroğlu, A.K., Ebik, B., Kaya, Ö., Yıldırım, S., Bez, Y. 2011. Nöroleptik Malign Sendrom Tanılı Üç Olgu: Ayırıcı Tanı ve Predispozan Nedenler. *Yoğun Bakım Dergisi*, 3: 67-70.
- Kaplan ve Sadock., 2005. Synopsis of Psychiatry (Editör: Aydın, H.). Klinik Psikiyatri, 2. Baskı. İstanbul. s.134-154.
- Karabulut, N. 2013. Toksoplazma ve Şizofreni. *Türk Mikrobiyoloji Cem Dergisi*, 43 (2): 39-44.
- Karadağ, F., Tan, D., Ünal, F. 2011. Tedaviye Dirençli İki Uçlu Depresyonda Aripiprazol Güçlendirmesi: İki Olgu Sunumu. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 22 (4) : 269-272.
- Karamustafalıoğlu, K., Karamustafalıoğlu, N. 2008. Şizofreni Hastalarında Aripiprazol'ün Tolerabilitesi ve Güvenirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 18 (1): 35-42.
- Kelleci, M., Doğan, S., Ata, E., Avcı, D., Sabancıoğulları, S., Başegmez, F., İşkey, M. 2011. Bir Psikiyatri Kliniğinde Yatan Hastaların Psikotrop İlaç Kullanımı Hakkında Düşünceleri ve Taburculuk Sonrası Telefonla İzlem. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 2 (3): 128-135.
- Kohen, I., Voelker, S., Manu, P. 2008. Antipsychotic-Induced Hyponatremia: Case Report and Literature Review. *American Journal of Therapeutics*, 15 (5): 492-494.

- Kökrek, Z., Balcıoğlu, İ., Hüseyini, M. 1996. Şizofreni ve Genetik. *Düşünen Adam*, 9 (3): 30-33.
- Köroğlu, E., Güleç, C., 2007. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Kurt, E., Emül, M.H., Oral, T.E. 2008. Yeni Antipsikotikler ve Haloperidolün Prolaktin Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 9: 44-48.
- Lofton, A.L., Klein-Schwartz, W. 2005. Atypical Experience: a Case Series of Pediatric Aripiprazole Exposures. *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 43 (3): 151-153.
- Mace, M.L. J.R., Daskal, Y., Wray, W. 1978. Scanning Electron Microscopy of Chromosome Aberrations. *Mutation Research*, 52: 199-206.
- Martins, M.R., Petronilho, F.C., Gomes, K.M., Dal-Pizzol, F., Streck, E.L., Quevedo, J. 2008. Antipsychotic-Induced Oxidative Stress in Rat Brain. *Neurotoxicity Research*, 13 (1): 63-69.
- Mendhekar, D.N., Sunder, K.R., Andrade, C. 2006. Aripiprazole Use in a Pregnant Schizoaffective Woman. *Bipolar Disorder*, 8 (3): 299-300.
- Mondal, S., Saha, I., Das, S., Ganguly, A., Ghosh. A., Kumar Das A. 2012. Oral Aripiprazole-Induced Severe Hypoglycemia. *Therapeutic Drug Monitoring*, 34 (3): 245-248.
- Monkul, S.E., Akdede, B.B. 2005. Yeni Kuşak Antipsikotiklerden Aripiprazol: Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 15: 198-203.
- Nemeroff, C.B., Schatzberg, A.F., 2005. *Klinik Psikofarmakolojinin Esasları* (Editörler: Ceylan, M.E., Ger, C.). 1. Baskı. İstanbul. 422-442.
- Nevzat, Y., 2006. *Ruhsal Hastalıklar*. Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı. Ankara. 221s.
- Newman, T. 2015. Aripiprazole (Abilify): Side Effects, Drug Information. URL (erişim tarihi: 18.12.2015) <http://www.medicalnewstoday.com/articles/248385.php>.
- Öztürk, O., 2001. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara. 217-255s.
- Pasquier de Franclieu, S., Germain, C., Petitjean, F. 2009. Aripiprazole Induced Parkinsonism: A Case Report. *Encephale*, 35 (5): 496-498.
- Perry, ve Thompson, E.J. 1984. The Methodology of Sister Chromatid Exchanges, In: Kilbey B.J., Legator, M., Nichols, W., Ramel, C., (Eds), *Handbook of Mutagenicity Test Procedures*. Elsevier, 495-529.
- Picada, J.N., Dos Santos Bde, J., Celso, F., Monteiro, J.D., Da Rosa, K.M., Camacho, L.R., Vieira, L.R., Freitas, T.M., Da Silva, T.G., Pontes, V.M., Pereira, P. 2011. Neurobehavioral and Genotoxic Parameters of Antipsychotic Agent Aripiprazole in Mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 32 (10): 1225-1232.
- Rothfuss, A., Schutz, P., Bochum, S., Volm, T., Elberhard, E., Kreinberg, R., Vogel, V., Speit, G. 2000. Induced Micronucleus Frequencies in Peripheral Lymphocytes as

- a Screening Test for Carriers of a BRCA1 Mutation in Breast Cancer Families. *Cancer Research*, 60: 390-394.
- Sarvari, A.K., Vereb, Z., Uray, I.P., Fesüs, L., Balajthy, Z. 2014. Atypical Antipsychotics Induce Both Proinflammatory and Adipogenic Gene Expression in Human Adipocytes In Vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 450 (4): 1383-1389.
- Savoy, Y.E., Ashton, M.A., Miller, M.W., Nedza, F.M., Spracklin, D.K., Hawthorn, M.H., Rollema, H., Matos, F.F., Hajos-Korcsok, E. 2010. Differential Effects of Various Typical and Atypical Antipsychotics on Plasma Glucose and Insulin Levels in the Mouse: Evidence for the Involvement of Sympathetic Regulation. *Schizophrenia Bulletin*, 36 (2): 410-418.
- Sayar, H.G., Tan, O., Eryılmaz, G., Özten, E., Şalçini, C., Tarhan, N. 2013. Seizure in a Patient Receiving Transcranial Magnetic Stimulation Treatment. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 14 (3): 287-289.
- Sevinçok, L. 2000. Şizofreni Etiyolojisinde Psikososyal Nedenler. *Şizofreni Dizisi*, (1): 5-10.
- Sevinçok, L. 2000. Şizofrenide Psikososyal Tedaviler. *Şizofreni Dizisi*, (1): 72-80.
- Shastry, C.S., Shafeeqe, A.A., Ashwathnarayana, B.J. 2013. Effect of Combination of Aripiprazole with Carbamazepine and Fluvoxamine on Liver Functions in Experimental Animals. *Indian Journal Pharmacology*, 45 (2): 121-125.
- Singh, K.P., Tripathi, N. 2014. Prenatal Exposure of a Novel Antipsychotic Aripiprazole: Impact on Maternal, Fetal and Postnatal Body Weight Modulation in Rats. *Current Drug Safety*, 9 (1): 43-48.
- Soygür, H. 2008. Aripiprazol'un Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 18 (1): 51-56.
- Speit, G. ve Haupter, S. 1985. On the Mechanism of Differential Giemsa Staining of BrdU-Substituted Chromosomes. *Human Genetics*, 70: 126-129.
- Stahl, S.M. 2000. *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application*. Cambridge University, 401-459.
- Taner, E. 1999. Şizofreninin Genetiği. *Şizofreni Dizisi*, 3: 94-101.
- Tataryüksel, Ç., Oflaz, F. 2012. Antipsikotik İlaç Kullanan Bir Grup Yatan Hastada İlaç Yönetimi Eğitiminin Değerlendirilmesi. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 3 (2): 67-74.
- Thompson, D., 2016. Clues to Schizophrenia's Origins Uncovered. URL (erişim tarihi: 21.05.2016)
http://www.webmd.com/search/search_results/default.aspx?query=schizophrenia.
- Titenko-Holland, N., Windham, G., Kolachana, P., Reinisch, F., Pavaratham, S., Osorio, A.M., Smith, M.T. 1997. Genotoxicity of Malathion in Human Lymphocytes

- Assessed Using the Micronukleus Assay *In Vitro* and *In Vivo*: a Study of Malathion- Exposed Workers. *Mutation Research*, 338 (1): 85-95.
- Topaktaş, M. ve Speit, G. 1990. Sister Chromatid Exchange (SCE) Testinin Mutajenite ve Kanserojenitenin Belirlenmesinde Kullanılması. *Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5 (1,2,3): 73-84.
- Tuğlular, I. 1999. “Atipik Antipsikotik” Kavramı ve Şizofreninin İlaçla Tedavisinde Yeni Ufuklar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9 (1): 1-13.
- Wagner, T., Fregni, F., Fecteau, S., Grodzinsky, A., Zahn, M., Pascual-Leone, A. 2007. Transcranial Direct Current Stimulation: A Computer-Based Human Model Study. *NeuroImage Journal Elsevier*, 1113-1124.
- Wang, M., Hou, R., Jian, J., Mi, G., Qiu, H., Cao, B., Tang, M. 2014. Effects of Antipsychotics on Bone Mineral Density and Prolactin Levels in Patients with Schizophrenia: a 12-Month Prospective Study. *Human Psychopharmacology*, 29 (2): 183-189.
- Winans, E. 2003. Aripiprazole. *American Journal of Health System Pharmacy*, 60 (23): 2437-2445.
- Yağcıoğlu, E. 2007. Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmaları: Şizofreni tedavisinde “Atipiklik” Bir Üstünlük mü?. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18 (4): 364-374.
- Yargıç, İ., 2015. Bir Beyin Hastalığı: Şizofreni. URL (erişim tarihi: 21.05.2015) www.sagliktanabiz.com/haberler/bir-beyin-hastaligi-sizofreni.html.
- Yavaşçı, E., Akkaya, C. 2012. Şizofrenide Serotonin Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4 (2): 237-259.
- Yavuz, R. 2008. Şizofreni. *Sempozyum Dizisi*, 62: 49-58

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, soyadı : YASEMİN ELDEMİR
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 20.11.1987 Adana
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (544) 426 86 16
Faks : 0 (344) 219 10 42 (KSÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanlığı)
e-posta : yasemineldemir47@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	KSÜ /Biyoloji Bölümü	2016
Lisans	KSÜ/ Biyoloji Bölümü	2012
Lise	Borsa Lisesi	2004

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Kenger, İ.H., **Eldemir, Y.**, Bilgi, D., Gökçe, Ş., Kurt, K., Yıldırım, Z., Kayraldız, A., Dönbak, L. 2015. İnsan Periferik Lenfositlerinde Tavanic (Levofloksasin) Antibiyotiğinin Genotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi, 21-24 Ağustos 2015, Afyon, Özet Bildiri Kitabı, s.165.

2. Kayraldız, A., Dönbak, L., Bilgi, D., **Eldemir, Y.**, İshak, A.E., Yıldırım, Z., Uzun, Y. 2015. İnsan Periferik Lenfositlerinde Dynabac Antibiyotiğinin Genotoksik Etkileri. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi, 21-24 Ağustos 2015, Afyon, Özet Bildiri Kitabı, s. 87.

Hobiler

Kitap okumak, yürüyüş yapmak, tenis oynamak, müzik dinlemek