



**ANTİPSİKOTİK İLAÇLARDAN KLORPROMAZİN'İN
TOKSİKOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KANTİTATİF ANALİZİ**

Elif Nilay KAYA

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ali AŞCI

Yüksek Lisans Tezi

Kriminalistik Ana Bilim Dalı

2020

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KRİMİNALİSTİK ANA BİLİM DALI

**ANTİPSİKOTİK İLAÇLARDAN KLORPROMAZİN'İN TOKSİKOLOJİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KANTİTATİF ANALİZİ**

(Toxicological Evaluation and Quantitative Analysis of Chlorpromazine
from Antipsychotic Drugs)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elif Nilay KAYA

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ali AŞCI

Erzurum
Eylül, 2020

KABUL VE ONAY TUTANAĞI

Elif Nilay KAYA tarafından hazırlanan “Antipsikotik İlaçlardan Klorpromazin’in Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi ve Kantitatif Analizi” başlıklı çalışması 03/09/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Kriminalistik Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Bilal YILMAZ
Atatürk Üniversitesi

Danışman : Dr. Öğr. Ü. Ali AŞCI
Atatürk Üniversitesi

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Ü. Kübra Gizem ÖZKEMAHLI
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği’nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN
Enstitü Müdürü

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

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Dr. Öğr. Üyesi Ali AŞCI danışmanlığında sunulan “Antipsikotik İlaçlardan Klorpromazin’in Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi ve Kantitatif Analizi” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	0	30
Kuramsal Temeller	23	30
Materyal ve Yöntem	13	35
Bulgular	15	20
Tartışma	14	20
Tezin Geneli	21	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Elif Nilay KAYA	Dr. Öğr. Üyesi Ali AŞCI
3.9.2020	3.9.2020
İmza:	İmza:

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezimin planlanmasında, yürütülmesinde ve hazırlanmasında ilgisini, fikirlerini, yardımlarını esirgemeyen ve bu yolda her türlü fedakârlığı yapmaktan kaçınmayan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali AŞCI 'ya,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca gerek deneyimlerini gerek bilgilerini paylaşmaktan kaçınmayan, kıymetli zamanlarını ayırıp güler yüzlerini, samimiyetlerini ve desteklerini benden esirgemeyen her yönleriyle örnek aldığım, bana karşı sevgi dolu tavırları ile tüm yaşantım boyunca saygı, sevgi ve minnetle hatırlayacağım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Yücel KADIOĞLU, Prof. Dr. Ahmet Nezh KÖK ve Prof. Dr. Özlem BARIŞ'a,

Ayrıca Yüksek Lisans ders aşamasında derslerini alıp tanıma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, bilgi ve birikimlerini, iyi niyetlerini ve ilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Ömer AKBULUT, Dr. Öğr. Üyesi Özgür TEMİZ, Prof. Dr. Özkan AKSAKAL hocalarıma,

Hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen koşulsuz şartsız sevgi ve destekleriyle yanımda oldukları için Annem ve Babama,

Yüksek Lisansımı ithaf ettiğim varlıklarıyla bana güç veren, her daim desteklerini hissettiğim en değerlilerim, canım kardeşlerim Ahmet Raşit KAYA ve Alihan KAYA'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Elif Nilay KAYA

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANTİPSİKOTİK İLAÇLARDAN KLORPROMAZİN’İN TOKSİKOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ ve KANTİTATİF ANALİZİ

Elif Nilay KAYA

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ali AŞCI

Amaç: Antipsikotik bir ilaç olan klorpromazinin toksikolojik özelliklerinin incelenmesi ve etkin maddenin miktar tayini için basit, hassas ve yeni bir UV-Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemleri geliştirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: UV-Görünür Bölge Spektrofotometri yönteminde hazırlanan klorpromazin çözeltilerinin absorbansı 254 nm’de ölçüldü. 1. Derece Türev Spektrofotometri yönteminde ise ölçümler 247 nm ve 261 nm dalga boyunda yapıldı. Her iki yöntem için çalışma parametreleri belirlendikten sonra doğrusallık, günüçi ve günler arası doğruluk ve kesinlik gibi parametrelerin geçerlilik testleri yapıldı.

Bulgular: UV-Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemleri geliştirildikten sonra yöntem geçerlilik testleri yapıldı. Her bir yöntemde klorpromazinin 1–50 µg/mL derişim aralığında doğrusal olduğu elde edildi. Günüçi ve günler arası kesinlik ve doğruluk değerleri sırasıyla %8,64 ve %4,94’dan küçüktür. LOD ve LOQ değerleri ise sırasıyla 0,29 µg/mL ve 0,89 µg/mL olarak tespit edildi. Geliştirilen spektrofotometrik yöntemler klorpromazin içeren farmasötik preparatlara uygulandı.

Sonuç: Klorpromazin, şizofreni başta olmak üzere psikotik hastalarının tedavisinde kullanılan ilk keşfedilen antipsikotik ilaçlardan birisidir. Günümüzde hâlâ sık kullanılan ve ucuz tedavilerden biri olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, bulanık görme, ağız kuruluğu, kontrol edilemeyen titreme, kas sertliği ve huzursuzluk gibi ciddi yan etkileri de vardır. Klorpromazinin miktar tayininin yapılabilmesine yönelik literatürde yer alan yöntemlere alternatif olarak basit, hassas ve ekonomik bir UV-Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemleri geliştirilip geçerlilik testleri yapılmıştır. Geliştirilen yöntemlerin piyasada bulunan farmasötik preparatlara uygulanabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: antipsikotik ilaçlar, klorpromazin, spektrofotometri, türev spektrofotometri, validasyon

Eylül 2020, 77 sayfa

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

TOXICOLOGICAL EVALUATION and QUANTITATIVE ANALYSIS OF CHLORPROMAZINE FROM ANTIPSYCHOTIC DRUGS

Elif Nilay KAYA

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Ali AŞCI

Purpose: It was aimed to investigate of toxicological properties of chlorpromazine which is an antipsychotic drug, and to develop simple, sensitive and new UV-Vis Spectrophotometry and First Derivative Spectrophotometry methods for the quantification of the active substance.

Method: In UV-Vis Spectrophotometry method, absorbance of chlorpromazine solutions prepared was measured at 254 nm. In the first order Derivative Spectrophotometry method, measurements were made at 247 nm and 261 nm wavelength. After determining the study parameters for both methods, the validity tests of the parameters such as linearity, intraday and inter-day accuracy and precision had been performed.

Findings: After the UV-Vis Spectrophotometry and First Derivative Spectrophotometry methods were developed, the method validity tests were performed. In each method, chlorpromazine was found to be linear in a concentration range of 1–50 µg/mL. Intraday and inter-day precision and accuracy values were less than 8,64% and 4,94%, respectively. LOD and LOQ values were determined as 0,29 µg/mL and 0,89 µg/mL, respectively. Spectrophotometric methods developed were applied to pharmaceutical preparations containing chlorpromazine.

Results: Chlorpromazine is one of the first discovered antipsychotic drugs used in the treatment of psychotic patients, especially schizophrenia. It continues to be one of the frequently used and inexpensive treatments today. However, it has serious side effects such as blurred vision, dry mouth, uncontrollable tremors, muscle stiffness, and restlessness. As an alternative to the methods in the literature for the determination of chlorpromazine, simple, sensitive and economical UV-Vis Spectrophotometry and First Derivative Spectrophotometry methods were developed and validity tests were carried out. It has been shown that the developed methods could be applied to pharmaceutical preparations available in the market.

Keywords: antipsychotic drugs, chlorpromazine, spectrophotometry, derivative spectrophotometry, validation

September 2020, 77 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	ii
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
GİRİŞ.....	1
KURAMSAL TEMELLER.....	3
Antipsikotik İlaçlar.....	3
Antipsikotik ilaçların tarihçesi ve önemi	4
Antipsikotik ilaçların sınıflandırılması	5
Klorpromazin	8
Klorpromazinin fizikokimyasal özellikleri	8
Klorpromazinin farmakolojik özellikleri	8
Klorpromazin etken maddesine sahip farmasötik preparatlar.....	12
Klorpromazin ile İlgili Literatür Özeti	13
Miktar tayin çalışmaları	13
Klinik çalışmalar ve olgu sunumları	20
Spektroskopi.....	27
UV–Görünür bölge spektroskopisi	31
UV–Görünür bölge absorpsiyon spektrofotometreleri.....	31
UV–Görünür bölge spektroskopisi yönteminin uygulama alanları	35
Türev Spektrofotometri Yöntemi.....	36
Teorik temelleri.....	37
Türev spektroskopisi yönteminin uygulamaları.....	41
Türev spektroskopisinin kullanım alanları.....	41
Analitik Yöntem Validasyonu (Geçerlilik Testleri).....	41
Tanımlar	42

Yöntem geçerlilik (validasyon) parametreleri	43
MATERYAL VE METOT	48
Kullanılan Cam ve Sarf Malzemeler.....	48
Kimyasal Maddeler ve Farmasötik Preparatlar.....	48
Kullanılan Cihazlar	48
Yöntemler.....	49
Spektrofotometri yöntemler şartları	49
Stok ve standart çözeltilerin hazırlanması.....	50
Tablet çözeltilerinin hazırlanması	50
Ampul çözeltilerinin hazırlanması	50
ARAŞTIRMA BULGULARI	51
UV–Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri Yöntemi.....	51
Standart çözeltilerin hazırlanması	51
Yöntem geçerlilik testleri (Validasyon).....	51
TARTIŞMA ve SONUÇ	56
KAYNAKÇA	59
ÖZGEÇMİŞ.....	65

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Klorpromazinin oral yolla verilışı (25, 50, 100 mg) takiben elde edilen farmakokinetik parametreleri.....	10
Tablo 2. Klorpromazinin advers etkileri.....	12
Tablo 3. Klorpromazin etkin maddesine sahip ilaç listesi	13
Tablo 4. UV–Görünür Bölge Spektrofotometri yöntem şartları.....	49
Tablo 5. Türev Spektrofotometri yöntem şartları	49
Tablo 6. Klorpromazin standart çalışma çözeltilerinin UV–Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemlerine ait kalibrasyon eğrilerinin istatistiksel analiz değerleri.....	52
Tablo 7. UV–Görünür Bölge Spektrofotometri yönteminin günüçi ve günler arası doğruluk ve kesinlik değerleri (n=6)	54
Tablo 8. 1. Türev Spektrofotometri yöntemlerinin günüçi ve günler arası doğruluk ve kesinlik değerleri (n=6).....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Klorpromazinin kimyasal yapısı	8
Şekil 2. Işığın elektromanyetik spektrumu.....	27
Şekil 3. Çözelti üzerine düşürülen bir ışın demetinde oluşabilecek olaylar.....	29
Şekil 4. Tek- ve çift- ışınlı spektrofotometre cihazının şematik gösterimi	32
Şekil 5. Spektrofotometre cihazının temel bileşenleri.....	32
Şekil 6. D2, W, H2 ve Xe lambalarının yaydıkları ışımının spektrumları	33
Şekil 7. UV ve Görünür Bölgede kullanılan dedektör türleri (a) fotovoltajik veya fotoiletken dedektör, (b) fototüp, (c) fotoçoğaltıcı tüp	34
Şekil 8. Gauss diyagramının absorbans ve türev spektrumları	37
Şekil 9. Çeşitli şekillerdeki Gauss Diyagramlarının türev spektrumları	40
Şekil 10. A- UV–Görünür Bölge Spektrofotometri ($\lambda=254$ nm) ve B- 1. Türev Spektrofotometri ($\lambda=247$ nm ve $\lambda=261$ nm) yöntemlerinin kalibrasyon eğrileri....	52
Şekil 11. Klorpromazin standart çalışma çözeltilerinin (1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 $\mu\text{g/mL}$) UV–Görünür Bölge Spektrumu ve B- 1. Türev Spektrumu	53
Şekil 12. Largactil (100 mg) tabletinin 10 ve 20 $\mu\text{g/mL}$ derişimlerdeki çözeltilerinin A- UV–Görünür Bölge ve B- 1. Türev Spektrumları	55
Şekil 13. Largactil (25 mg) ampulünün 10 ve 20 $\mu\text{g/mL}$ derişimlerdeki çözeltilerinin A- UV–Görünür Bölge ve B- 1. Türev Spektrumları	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Absorbans
BH	Bağıl Hata
BSS	Bağıl Standart Sapma
CPZ	Klorpromazin
°C	Santigrat Derece
dk	Dakika
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
ICH	International Conference on Harmonisation
IS	İnternal Standart
LOD	Gözlenebilme Sınırı
LOQ	Miktar Tayin Sınırı
m	Metre
M	Molarite
mg	Miligram
mL	Mililitre
ppm	Milyonda bir kısım
r	Korelasyon Katsayısı
RP-HPLC	Ters Faz Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
SS	Standart Sapma
α	Seçicilik
λ	Dalga Boyu
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre

GİRİŞ

Halüsinasyon, deliryum, mani gibi psikotik semptomları kontrol etmek için şizofreni başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara *antipsikotik ilaçlar* ya da *nöroleptikler* denilmektedir (Çakır 2020). Antipsikotik ilaçlar tipik ve atipik antipsikotikler olmak üzere iki farklı grupta incelenirler. 1950 senesinde tesadüfen keşfedilen klorpromazin, tipik antipsikotik ilaçların ilk örneğidir. 1960 yılından itibaren ise yan etkileri açısından daha üstün olan, atipik antipsikotik ilaçlar diye adlandırılan klorzapin vd. nöroleptikler sentezlenmiştir. Klorpromazin en çok şizofreni, mani, anksiyete, ajitasyon, saldırganlığı kontrol etmek gibi psikotik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Antiemetik, antipruritik, antihistaminik lokal anestezi ve hipotansif özelliklere sahiptir. İnatçı hıçkırıkların tedavisinde de kullanılır (Martindale 1996; Kayaalp 1997). Fenotiyazinin propilamino türevi olan klorpromazinin kaba formülü $C_{17}H_{19}ClN_2S$, sistematik (IUPAC) adı 3-(2-kloro-10H-fenotiazin-10-yl)-N,N-dimetil-propan-1-amin olup molekül ağırlığı 355,3 g/mol'dür. Klorpromazinin tablet ve enjeksiyonluk çözelti olmak üzere piyasada iki farklı farmasötik formda bulunmaktadır. Oral yoldan verildiğinde gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde emilerek çeşitli vücut doku ve sıvılarına dağılır. Ancak karaciğerdeki ilk geçiş etkisinden dolayı biyoyararlanımı düşüktür. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%92-97). Karaciğerde CYP2D6 enzimleri ile metabolize edilir. Ayrıca glukronid konjugasyonunu takiben demetilasyon ve aminoksidasyonu ile aktif ve inaktif ürünlere dönüştürülür. Yarılanma ömrü 16 ila 30 saat arasında değişir (Anonim 2020; Anonymous 2020). Metabolitler ve %1'den daha az olmak üzere değişmemiş ilaç 24 saat içinde idrarla itrah edilir (Anonymous 2020). Nöroleptik ilaçlar değişen oranlarda beyinde yer alan dopamin reseptörlerini bloke ederek etki ederler. Klorpromazin aynı zamanda kolinerjik, adrenerjik ve histamin reseptörlerini de bloke ettiği için çok çeşitli advers etkilere neden olur (Oktay 1998). En önemli yan etkisi ekstrapirimal bozukluklar ve tardifdiskinezi'dir. Parkinson benzeri istemsiz hareketler genellikle geri dönüşlüdür. Bunun dışında pek çok doku ve organı etkilemektedir. Ağız kuruluğu, hipotansiyon, hipotermi, taşikardi, ritim bozuklukları, konvülsiyon, pigmentasyon ve deri döküntüleri, hematolojik bozukluklar ve impotens görülebilir. Ayrıca amenore, laktasyon, jinekomasti, kalıcı görme bozukluğu ve oküler toksisiteye neden olabilir (Ochiai *et al.* 1990; Stephan *et al.* 2009; Gowda *et al.* 2017; Molina-Ruiz *et al.* 2016).

Sunulan bu tez çalışması kapsamında, en çok kullanılan tipik antipsikotik ilaçlar sınıfında yer alan fenotiyazin türevi bir madde olan klorpromazinin toksikolojik özelliklerinin incelenmesi ve miktar tayininin yapılabilmesine yönelik literatürde yer alan yöntemlere alternatif olarak basit, hassas ve ekonomik bir UV-Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemleri geliştirilip validasyonunun yapılması ve piyasada yer alan farmasötik preparatlara uygulanması amaçlanmıştır.



KURAMSAL TEMELLER

Antipsikotik İlaçlar

İnsanlar tarih boyunca ruh durumlarını ve davranışlarını değiştirmek için araştırmalar yapmışlardır. Alkol ve afyon bu amaçla kullanılan ilk bileşikler olmasına rağmen psikotik hastalıkları tedavi etmemiştir. Geçmişte psikotik hastalar toplumdan izole edilerek ya da insülin koması veya elektroşok ile tedavi edilmeye çalışılmıştır (Akgün *et al.* 2000). Psikotik hastalıklar, şizofreni, bipolar hastalığın manik fazı, akut idiyatik psikotik hastalıklar ve şiddetli ajitasyon ile giden diğer durumlardır. Her birinde sanrılar ve varsanılarla birlikte mantıklı düşünme bozukluğu vardır. Nöroleptikler olarak da adlandırılan antipsikotik ilaçlar, hem psikotik hastalıkların tedavisinde hem de çeşitli psikiyatrik bozukluklarda kullanılırlar. Klinikte kullanılan etkili antipsikotik ilaçlar; fenotiazinler, tioksantinler, benzepinler, butirofenonlar (fenilbutilpiperidinler), difenilbutilpiperidinler ve diğer heterosiklik bileşiklerdir. Bu ilaçlar arasında fenotiazin-tioksantin grubunun prototipi olan klorpromazin ve butirofenon türevi olan haloperidol en eski antipsikotik ilaçlardandır (Brunton *et al.* 2009).

Psikozlar, sadece davranış bozukluğu ile değil aynı zamanda tutarlı düşünme ve gerçeği kavramada ciddi yetersizlikle seyreden, en şiddetli psikiyatrik hastalıklar arasındadır. Popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen bu hastalıkların semptomları, tipik olarak yanlış inanışlar ve anormal sezgilerdir. Kesin etiyolojileri bilinmemekle birlikte genetik, nörogelişimsel ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Şizofren, psikozlar ve sanrısız hastalıklar bu kategorideki sık görülen hastalıklardır. Mani ve melankolik depresyon gibi majör duygu durum bozukluklarında da psikotik özellikler ortaya çıkar. Psikotik hastalıklar düşünce süreçlerindeki bozukluk (mantık dışı ya da oldukça garip iletişim), disorganize ya da irrite davranış ve ajitasyondan, ciddi duygusal geri çekilmeye kadar olabilen çeşitli derecelerde duygu durum değişiklikleriyle karakterizedir. Sanrılar ve işitsel varsanıların görüldüğü şizofreni olarak isimlendirilen idiyatik psikozlarda duygusal geri çekilme ve kronik düşünce bozuklukları görülmektedir. Akut ve yineleyici idiyatik psikozlar, şizofreniyle olduğu gibi majör duygu durum bozukluklarıyla da ilişkilidirler. Sık ya da daha az izole edilen sanrılar paronaya ya da sanrısız bozukluğun özelliğidir (Brunton *et al.* 2009; Duran 2008).

Antipsikotik ilaçların yararlı etkileri sadece şizofreni ile sınırlı değildir. Cerrahi sonrası deliryum ve amfetamin zehirlenmesinden paranoya, mani, psikotik depresyon ve alzheimer hastalığında görülen ajitasyonlara kadar çeşitli hastalıkların tedavisinde

kullanılırlar. Antipsikotik ilaçlar özellikle ağır depresyonda ve olasılıkla panik ya da ajitasyonla seyreden diğer durumlarda yararlıdır (Brunton *et al.* 2009; Duran 2008). Ayrıca pek çoğu sedatif, antiemetik, sempatolitik ve alfa adrenerjik blokör etkiye sahiptir. Bazen, kaşıntı ve önlenemeyen hıçkırık tedavisinde de kullanılır (Akgün *et al.* 2000; Brunton *et al.* 2009).

Antipsikotik ilaçlar psikiyatrik hastalıklarda yararlı etkiler açısından oldukça gelişmiş olsa da, eski tipik ya da nöroleptik ilaçların ekstrapirimal bozukluklar ve prolaktin salınımında artış gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Yeni atipik antipsikotik ilaçların ekstrapirimal yan etki riskleri çok düşüktür, ancak hipotansiyon, nöbet, kilo alımı, tip II diabetes ve hiperlipidemi riskinde artış gibi kendilerine özel yan etkilere sahiptirler (Petty 1999; Mete ve Ünsal, 2004).

Antipsikotik ilaçların tarihçesi ve önemi

1950'lerin başlarında Rauwolfia bitkisinden elde edilen ekstraktların ve daha sonra Woodward tarafından kimyasal olarak sentezlenen, saflaştırılmış aktif alkaloid rezerpinin, yüksek dozlarının bazı antipsikotik etkileri gösterilmiştir. Sinir terminallerindeki veziküller depolardan monoaminleri boşaltan rezerpin ve diğer alkaloidler antipsikotik etki gösterirler. Bu etki diğerlerine göre zayıftır ancak sedasyon, hipotansiyon, diyare, halsizlik ve depresyon gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle rezerpin klinikte başlıca hipertansiyon tedavisinde kullanılmıştır (Yüksel 2003).

Fenotiazinler, 19. yüzyılın sonlarında Avrupa'da metilen mavisi gibi anilin boyalarının geliştirilmesini takiben sentezlenmiştir. 1930'ların sonlarında fenotiazin türevi prometazinin antihistaminik ve sedatif etkisi bulunmuştur. Bu gelişme prometazin ve diğer antihistaminiklerin, psikiyatrik hastalarda ajitasyon tedavisi için kullanımına neden olmuştur, ancak bu uygulama başarılı olmamıştır. Prometazinin rodentlerde barbitüratla oluşan uyku süresini uzattığı tespit edildikten sonra ilaç klinik anestezide, anesteziyi potansiyelize eden ve otonomik yanıtları stabilize eden bir ilaç olarak kullanılmıştır. Bu çalışma, fenotiazin türevlerinin benzer etkilerinin araştırılmasını teşvik etmiştir. 1950'lerde klorpromazin üzerinde çalışmalar yapan bilim insanları bu maddenin diğer fenotiazinlerden daha geniş etkisi olduğunu tespit etmişlerdir (Ceylan ve Erdiş 1996).

Klorpromazin ile mental hastalıkların tedavisi, ilk olarak 1951 ve 1952'nin başlarında Paris'te Paraire ve Sigwald tarafından yapılmıştır (Swazey 1974). 1952'de Delay ve Deniker klorpromazinin ajitasyon ya da anksiyetede semptomatik iyileşmeden daha fazlasını yaptığını ve mani, şizofreni gibi çeşitli hastalıklarda iyileştirici etkisinin olduğunu fark etmişlerdir.

1954'te Winkelman gibi, Lehmann ve Hanrahan da, klorpromazinin, Kuzey ABD'de şizofreni, psikomotor panik ve manik atakta kullanılmaya başladığını bildirmişlerdir (Swazey 1974). Klorpromazinin psikotik hastalıkların birçok tipinde etkili olduğunun gösterilmesi ile bu hastalıkların tedavisinde yeni bir çağ açılmıştır. Bu bileşiğin moleküler modifikasyonu sonucu fenotiyazin, tiyoksanten türevi ve merkez halkası yedi üyeli beş binin üzerinde bileşik sentezlenmiş ve bunların bir kısmı nöroleptik, antihistaminik ve antipruritik etkili ilaçlar olarak tedaviye girmiştir.

İsviçreli araştırmacı olan Steck'in yüksek dozlarda uygulanan klorpromazinin parkinsonda görülen ekstrapiramidal tipte nörolojik belirtilere neden olduğunu tespit etmesi üzerine, nöron ve eski Latince tutan anlamına gelen lepsi kelimelerinden hareketle 1955'te Delay tarafından "nöroleptik" deyiimi ortaya atmıştır. Bu ilaçlar Avrupa'da "nöroleptik" sözcüğü ile anılırken Anglosakson ülkelerde ise "antipsikotik" şeklinde adlandırılmışlardır. Söz konusu ilaçların farmakolojik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, "nöroleptik" sözcüğünün; klinik endikasyonları öncelikli olarak düşünüldüğünde ise, "antipsikotik" sözcüğünün kullanıldığı bildirilmektedir (Ceylan ve Erdiş 1996).

Paul Janssen, 1958 yılında dopaminerjik sistem üzerinde etkinliği olan antipsikotik etkili haloperidolu keşfetmiştir. 1963'te Carlsson ve Lindquist nöroleptiklerin neden olduğu dopamin turnover artışının, post sinaptik dopamin reseptörlerinin bloke edilmesinden kaynaklandığını saptamışlardır. Bu tarihten itibaren dopamin reseptörleri araştırılarak pek çok alt tipi tespit edilmiş ve birçok ilacın etki mekanizması aydınlatılmıştır (Yüksel 2003).

Şizofrenide rol oynayan serotonin adlı nörotransmitterin beyindeki varlığı 1953 yılında kanıtlanmıştır. Serotonin ve dopamin antagonisti ilaçların şizofrenide kullanımı, bu ilaçların klasik ilaçlar kadar etkili olduğunu, yan etkilerinin ise diğerlerine göre daha az olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu sayede "atipikpsikotik ilaçlar" adı verilen sülpirid ve klozapin gibi yeni nesil nöroleptikler keşfedilmiştir. Klozapinin agranülositoza neden olduğu anlaşılınca 1990 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (Food and Drug Administration) tarafından kullanımı tedaviye direnç gösteren vakalarla kısıtlanmıştır. Diğer atipik antipsikotiklerin tedavi alanına girmesi ile hem tedavide başarı oranı artmış, hem de şizofreni biyokimyasına ilişkin araştırmalarda yeni bilgiler elde edilmiştir (Yüksel 2003).

Antipsikotik ilaçların sınıflandırılması

Antipsikotik ilaçlar çeşitli şekillerde sınıflandırılmakla birlikte yaygın olarak klinikte aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır.

- i. Tipik antipsikotikler (1. jenerasyon)
- ii. Atipik antipsikotikler (2. ve 3. jenerasyon)

Tipik antipsikotik ilaçlar

Birinci nesil antipsikotikler olarak da bilinen tipik antipsikotikler, ilk olarak 1950’lerde geliştirilen ve şizofreni başta olmak üzere psikoza tedavi etmek için kullanılan antipsikotik ilaçlardır. Tipik antipsikotikler ayrıca akut mani, ajitasyon ve diğer durumların tedavisi için de kullanılabilir. Tıbbi kullanıma giren ilk tipik antipsikotik ilaç tesadüfen keşfedilen klorpromazindir. Haloperidol, loksapin, tioridazin, tiotiksen, flufenazin, mezoridazin, perfenazin ve molindon en çok kullanılan tipik antipsikotik ilaçlardır (NIMH 2016).

Antipsikotik ilaçların etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, esas olarak dopaminerjik yolda D2 reseptörlerini antagonize ederek etki ettikleri düşünülmektedir. Diğer taraftan beyindeki dopamin reseptörlerin bloke edilmesine bağlı olarak hissizlik, haz almama, motivasyon bozukluğu gibi ‘*sekonder negatif semptomlar*’ olarak adlandırılan şizofreninin negatif semptomlarına benzer belirtilere neden olurlar (Göktalay ve Uzbay 2012).

Dopamin reseptörlerinin blokajına bağlı olarak görülen bir başka advers etki amenore, galaktore hatta bazen deinfertilite ile karakterize ‘*hiperprolaktinemi*’ tablosudur. Klasik antipsikotik ilaçlar, dopamin reseptörlerinin haricinde asetil kolin reseptörlerini de bloke ederek sedasyon, ağız kuruluğu, bulanık görme ve konstipasyon gibi istenmeyen etkilere de neden olurlar (Göktalay ve Uzbay 2012).

Parkinson benzeri hareketler şeklinde görülen ekstrapiramidal semptomlar ve istemsiz hareketlerle karakterize tardif diskinezi gibi nörolojik bozukluklar klorpromazinin de içinde yer aldığı birinci kuşak antipsikotiklerin kullanımını kısıtlayan başlıca faktörlerdir. Birinci kuşakta yer alan antipsikotik ilaçlar pek çok şizofreni hastasının tedavisine katkı sağlamakla birlikte hastalar yaşam kalitelerinin kötüleşmesinden dolayı sosyal ve mesleki sorumluluklarını yerine getirememekten yakınmaktadırlar. Şizofreni tedavisinde istemsiz hareketler üzerinde minimal olumsuz etkisi olan 2. kuşak (atipik) antipsikotikler eski (tipik) antipsikotiklerin yerine geçmiş ancak sonradan bunların da kilo artışı ve tip II diyabet gibi metabolik yan etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (Nasrallah and Smeltzer 2005).

Atipik antipsikotik ilaçlar

Bu yeni ilaçların kullanımı 1990’lı yıllarda onaylanmıştır. Klozapin, asenapin, olanzapin, ketiapin, paliperidon, risperidon, sertindol, ziprasidon, zotepin ve aripiprazol en

çok kullanılan atipik antipsikotik ilaçlardır. 1959'da klozapinin keşfedilmesiyle, bu ilacın insanlarda tedavi dozlarında ekstrapiramidal etkiler üretme olasılığının diğer antipsikotik ilaçlara göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Klozapin, ilk atipik antipsikotik ilaç olarak kabul edilmektedir. Bu ilaç sınıfı, şizofreni ve diğer psikozların patofizyolojisinin incelenmesinde de büyük bir değere sahiptir (Anonymous 2020).

Birinci ve ikinci nesil antipsikotiklerin her ikisi de beyinde dopamin reseptörlerini bloke etmektedirler. Merkezi sinir sisteminde dopaminerjik reseptörlerle ilgili beş yolak ya da sistem vardır. Bu yollar düşünce, bilişsel davranış, öğrenme, zevk duyguları ve istemli hareketin koordinasyonunu etkilemektedir. Bu yollarda fazla miktarda dopamin üretimi, şizofreninin semptomlarının çoğunu oluşturmaktadır. Atipik antipsikotikler serotonin reseptörlerine, dopamin reseptörlerinden daha fazla afinite göstermektedirler (Conley and Kelly 2003). Pek çok atipik veya ikinci nesil antipsikotikler beyindeki dopamin reseptörleri ile birlikte serotonin (5-HT) reseptörlerini, özellikle şizofrenide oldukça önemli olan 5-HT_{2A} reseptörlerini de bloke eder. Serotonin, postsinaptik 5-HT_{2A} reseptörlerine bağlandığında, dopamin nöronu inhibe olur, böylece dopamin salınımı üzerinde bir fren görevi görür. 5-HT_{2A} antagonistleri, serotoninin dopamin nöronları üzerindeki bu negatif etkisini ortadan kaldırarak dopamin salınımını stimüle eder. Sonuçta dopamin, D₂ reseptörlerine bağlanmak için D₂ antagonistleriyle yarışmaya girerek antagonistik bağlanmayı azaltır ve dopamin sisteminin çeşitli yollarında D₂ antagonistik etkileri ortadan kaldırır veya azaltır. Bu sayede ekstrapiramidal yan etkileri ve prolaktin düzeyindeki artışı azaltır (Stahl 2000). 5-HT_{2A} antagonistleri, mezokortikal yolda ve prefrontal kortekste 5-HT_{2A} reseptörlerine bağlanarak şizofreninin negatif semptomlarının, afektif semptomların ve bilişsel bozukluklar ile anormalliklerin azalmasını ya da tedavi edilmesini sağlar. Ayrıca, 5-HT_{2A} reseptör antagonizması, glutamat salınımının azalmasına neden olarak şizofreninin pozitif semptomları üzerinde de etkili olur (Yağcıoğlu 2007). Bunun dışında bu antipsikotiklerin diğer serotonin reseptörlerine, histamin, adrenerjik, muskarinik ve NMDA reseptörlerine farklı oranlarda bağlandığı gösterilmiştir (Brodie 1996).

Atipiklerin, Parkinson hastalığı tipi düzensiz hareketler, kaslarda sertlik ve istemsiz titreme gibi hastalarda ekstrapiramidal motor kontrol bozukluklarına neden olma olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, atipiklerin sadece birkaçının bu bakımdan daha az kullanılan, düşük potensli birinci nesil antipsikotiklerden daha üstün olduğu gösterilmiştir (Yağcıoğlu 2007).

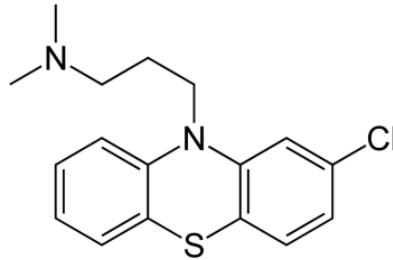
Klorpromazin

Fenotiyazin grubu ilaçların önemli temsilcilerinden olan klorpromazin (CPZ), psikiyatrik hastalıkların tedavisi amacıyla 1950'lerden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Gastrointestinal kanaldan hızla emilmesine rağmen mide barsak kanalındaki emilimindeki değişkenliğe ve metabolizma ve karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olarak sistemik dolaşıma geçen ilaç yüzdesi düşüktür ve doza bağımlıdır (Midha *et al.* 1990). Geniş bir kullanım aralığına sahip olmakla beraber (psikotik durumlar, bulantı ve kusma, tetanoz gibi) oldukça fazla yan etkisi vardır (Martindale 1996; Oktay 1998; Kayaalp 1997). Ayrıca hasta uyuncuna bağlı olarak klinik uygulamada problemlerle karşılaşılabilmesine rağmen çocuk ve yetişkinlerdeki psikotik durumların tedavisinde temel taşlardan biri olmuş ve diğer antipsikotik ilaçlara oranla daha fazla araştırmaya konu olmuştur.

Klorpromazinin fizikokimyasal özellikleri

Klorpromazin, 2-kloro-10-(3-(dimetilamino)propil) fenotiyazin ($C_{17}H_{19}ClN_2S=318,86$) olup kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Beyaz veya kremi beyaz toz veya mumsu katı, kokusuz veya amin gibi kokulu olup erime noktası $56^{\circ}-60^{\circ}$ 'dir. Pratik olarak suda çözünmez, alkolde, kloroformda, eterde ve seyreltik mineral asitlerde çözünür. Klorpromazin sulu asit ortamda 255 nm ($A^{1}_{1}=1025$ a) dalga boyunda absorbanans verir. pK_a 'sı 9,3 'tür (20°) (Martindale 1996; The Merck 1996; Pharmacopeia 2000).



Şekil 1. Klorpromazinin kimyasal yapısı

Klorpromazinin farmakolojik özellikleri

Uygulama yolu ve dozu

Klorpromazin, hidroklorür tuzu halinde ağızdan veya enjeksiyonla, embonat olarak hidroklorüre eşit dozda konsantre süspansiyon olarak ağızdan, ve baz olarak supozituar şeklinde rektal yolla uygulanır. Dozaj bireysel olup, ilacın kullanılış amacına göre değişir. Çoğu hastalarda oral tedaviye günde 3 kez olmak üzere 25-50 mg doz ile başlanır, gerekiyorsa artırılır. İlacın günlük idame dozu 25 mg'dan 100 mg'a kadar olup, günde 3 kez verilmelidir.

(Martindale 1996). Psikotik hastalarda doz artırılabilir. Şizofreni ve diğer psikoza ve maninin tedavisinde, şiddetli anksiyete, psikomotor, ajitasyon, eksitasyon ya da şiddet içeren veya tehlikeli impulsif davranışların kısa süreli yardımcı tedavisi için ağızdan başlangıçta günde 3 kez 25 mg (ya da gece 75 mg) kullanılır. Doz yanıtı göre ayarlanır. Genellikle idame dozu günde 75-300 mg'dır (Martindale 1996; Kayaalp 1999).

Parenteral uygulamada derin intramusküler enjeksiyon tercih edilir. İntravenöz uygulama genellikle şiddetli hıçkırıkta tercih edilip, enjeksiyondan önce seyreltilmelidir. Enjeksiyon yoluyla uygulamada kullanılan doz 25-50 mg olup, gerekiyorsa enjeksiyon tekrarlanır. Klorpromazin antiemetik olarak intramusküler yoldan 25-50 mg dozda kullanılır (Martindale 1996; Kayaalp 1997; USP DI 1999; Pharmacopeia 2000). Ayrıca tetanoz tedavisinde diğer ilaçlara ilave olarak günde 3-4 kez 25-50 mg dozda intramusküler yolla uygulanır (USP DI 1999). Geçmeyen hıçkırıkta ise günde 3-4 kez 25-50 mg uygulanır (Martindale 1996; Ross 1990; Kayaalp 1999).

Rektal yolla uygulamada 100 mg klorpromazin içeren supozituarlar kullanılır ve günde dört taneye kadar verilebilir. Bir beş yaş arasındaki çocuklara klorpromazin hidroklorür 500 µg/kg dozda oral yoldan 4-6 saatte bir veya 6 saate bir intramusküler yolla verilebilir. Beş yaşın üzeri için oral doz yetişkin dozunun yarısı ile üçte biri kadardır. Ancak günlük doz 1-5 yaşındakiler için 40 mg, beş yaşından büyükler içinse 75 mg'ı aşmamalıdır (Martindale 1996).

Farmakokinetiği

Oral uygulamadan sonra hemen emilir, fakat emilim derecesi yiyecek varlığında veya antikolinergik ilaçlar alındığında azalabilir (Anonymous 1979). I.M. kullanımda ise emilimoral alıma göre ve 4-10 kat daha fazladır. Oral yoldan alındığında plazma doruk konsantrasyonuna (C_{maks}) 2-4 saatte ulaşırken, ölçülebilir plazma doruk konsantrasyonuna ise ilk 15-30 dakika içinde ulaştığı bildirilmiştir (Ross 1990). Klorpromazin plasentayı kolayca geçer. Fetusta adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin gelişimi üzerine olumsuz etkileri olabilir. Absorbe edilen ilaç kan içinde %90-95 oranında proteinlere bağlanır. Beyin/plazma konsantrasyonu oranı 4-5 civarındadır. Plazma yarı ömrü 4-10 saattir. Curry, uzun süre tedaviler sonucunda klorpromazinin yarı ömrünün çok uzadığını bildirmiştir. Uzun süreden beri tedavi gören hastalarda klorpromazin plazma düzeylerinin 10-1300 ng/mL arasında değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir. Çok sayıda metaboliti tespit edilmiş olup, bunlardan 7-OH ve N-desmetil türevlerinin farmakolojik olarak aktif olduğu belirlenmiştir. Büyük oranda böbreklerden itrah yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Yeung 1993; Ceylan ve Erdiş 1996).

Klorpromazinin kinetiğinin doza bağımlı olduğu belirtilmiştir (Yeung 1993; Rivera-Calimlim *et al.* 1976; Rivera-Calimlim *et al.* 1979; Dahl 1977). Akut psikotik hastalarda yapılan bir çalışmada verilen CPZ dozları (günde 400-1700 mg) ile ölçülen plazma konsantrasyonları arasında zayıf bir ilişki bulunduğu ve bu maddenin kinetiğinin doza bağımlı olabileceği belirtilmiştir (Rivera-Calimlim *et al.* 1976). Bir başka çalışmada ise 100 mg ve 800 mg klorpromazin verildiğinde elde edilen doruk konsantrasyonlarındaki orantısız artış (15 ng/mL ve 269 ng/mL), bu maddenin kinetiğinin çocuklarda da doza bağımlı olduğunu göstermektedir (Rivera-Calimlim *et al.* 1979). Oral yolla verilmesi (25, 50, 100 mg) takiben sistemik dolaşıma ulaşan klorpromazinin yüzdesinin çok düşük (%4-38) ve doza bağımlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bireyiçi ve bireyler arası değişkenliğin çok yüksek olduğu, oral uygulamadan sonra elde edilen C_{maks} ve eğri altında kalan alan (AUC) verilerinin incelenmesi ile klorpromazinin kinetiğinin nonlineer olduğu, ancak yarılanma ömrünün dozdan bağımsız olduğu belirtilmiştir (Tablo 1) (Yeung 1993). Bir başka çalışmada ise, kronik tedavi boyunca biyoyararlanım %20-30 oranında azalmıştır. Düşük biyoyararlanım mide barsak kanalındaki emilimdeki değişkenlik ve metabolizasyonla birlikte karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olduğu belirtilmiştir (Moffat 1986; Yeung 1993).

Tablo 1. Klorpromazinin oral yolla verilmesi (25, 50, 100 mg) takiben elde edilen farmakokinetik parametreleri

Ort±SS			
Parametre	25 mg	50 mg	100 mg
t_{maks} (sa)	2,0 ± 0,6	1,7 ± 1,0	1,4 ± 0,8
C_{maks} (ng/mL)	4,31 ± 2,00	11,9 ± 9,0	37,9 ± 21,8
$t_{1/2}$ (sa)	5,48 ± 1,72	9,52 ± 4,55	11,1 ± 2,8
AUC (ng.sa/mL)	27,8 ± 14,9	81,8 ± 79,2	247 ± 127
F (%)	8,07 ± 3,52	11,6 ± 9,3	18,4 ± 8,1

SS: Standart Sapma

Endikasyonu

Klorpromazin geniş bir kullanım aralığına sahiptir. Psikotik durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Martindale 1996; Sato 1986). Şizofrenik hastalarda heyecan, ajitasyon ve diğer psikomotor rahatsızlıkları kontrol eder, manik-depresif koşulların manik fazını azaltır. Hiperkinetik durumları ve saldırganlığı kontrol etmek için kullanıldığı gibi anksiyete ve tansiyonun kontrolü için diğer psikiyatrik durumlarda da verilir (Martindale 1996; Kane and Thomas 1995; Kane 1996). Sedatif ve trankilizan özelliklere sahiptir, fakat

hastalar genellikle sedasyona karşı hızla tolerans geliştirirler (Martindale 1996). Antipruritik, serotonin blokajı, zayıf antihistaminik ve çok az ganglion blokajı aktivitesi vardır. Klorpromazin antiemetik olup, çeşitli hastalıkların ve değişik ilaçların neden olduğu bulantı ve kusmayı kontrol etmek için kullanılır. Ayrıca, ameliyat sonrası bulantı ve kusmayı azaltır (Martindale 1996; Kayaalp 1997; Pharmacopeia 2000). Bu antiemetik etki kemoreseptör tetikleyici bölgesindeki D2 dopamin reseptörlerinin blokajı ile sağlanır (Oktay 1998). Ayrıca tetanoz tedavisinde diğer ilaçlara ilave olarak ve zaman zaman akut porfiriye kontrol etmek için kullanılır (Martindale 1996). Membran stabilize edici özelliğinden dolayı lokal anestezi etkisi vardır. Klorpromazin geçmeyen hıçkırıkta da kullanılır (Kayaalp 1997; Ross 1990).

Klorpromazinin şizofreni tedavisinde kullanımı

Şizofreni, hastaların hayatını her yönüyle etkileyen kronik bir hastalık olduğu için, tedavide hedef, belirtileri azaltmak ya da ortadan kaldırmak, hastanın yaşam kalitesini ve topluma uyumunu mümkün olduğunca artırmak ve hastalığın yıkıcı etkilerini mümkün olduğunca azaltmaktır (Herz MI and Lamberti 2000). Günümüzde uygun bir tedavi yöntemiyle şizofreni hastalarının yaklaşık %25'inin çok büyük ölçüde gelişme göstererek sosyal yaşamlarını sürdürdükleri, %50'sinin orta ve iyi düzeyde gelişme göstererek görece bağımsız ya da destekle sosyal yaşamlarını sürdürdükleri bilinmektedir. Tedavi ile kastedilen hiç şüphesiz “şifa” değildir. Kesin şifa ancak hastalığın nedenleri tamamen aydınlatılırsa mümkündür (Sadock and Sadock 2003).

Şizofreninin farmakolojik tedavisinin bulunması tıp tarihinin en önemli gelişmelerinden biridir. Sanrıları, varsanıları, anormal düşünceleri ve tuhaf davranışları baskılayabilen ilaçların keşfi, ruhsal hastalıkların daha iyi anlaşılmasına, şizofreni gibi hastalıklar için etiketlenmenin azalmasına ve tıbbi bir hastalık olarak düşünülmesine yardımcı olmuştur. Antipsikotikler, ayrıca ruhsal bozukluklar için beyin yapısı ve fonksiyonu çalışmalarını da tetiklemiştir (Nasrallah and Smeltzer 2005).

İlk antipsikotik ilaç olan klorpromazinin açıklanmasından beri, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların farmakolojik tedavisinde önemli iyileşmeler görülmüş ve antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin temel taşı olmuştur (Reynolds and Kirk 2010).

Etki mekanizması

Tüm nöroleptik ilaçlar beyin ve periferde bulunan dopamin reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler. Beş tip dopamin reseptörü belirlenmiştir: D1-D5. Bunlardan D1 ve D5 adenilatsiklazı aktive ederken D2, D3, D4 reseptörleri adenilat siklazı inhibe etmektedir. Nöroleptik ilaçlar bu reseptörlere farklı oranlarda bağlanırlar, ancak klasik nöroleptik ilaçların

klinik etkilerinin mezolimbik sistemdeki D2 reseptörlerini bloke etme yetenekleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Oktay 1998). Klorpromazin aynı zamanda kolinerjik, adrenerjik ve histamin reseptörlerini de bloke ederek çeşitli yan etkilere neden olur (Martindale 1996; Oktay 1998).

Advers etkileri

Klorpromazinin farklı doku ve sistemler üzerindeki olumsuz etkileri aşağıdaki tabloda (Tablo 2) ayrı ayrı belirtilmiştir (Anonymous 2020; Ceylan ve Erdiş 1996).

Tablo 2. Klorpromazinin advers etkileri

Doku/ Sistem	Advers Etki
<i>Kardiyovasküler Sistem</i>	EKG anormallikleri (QT değışiklikleri), ortostatik hipotansiyon, senkop, taşikardi
<i>Santral Sinir Sistemi</i>	Beyin ödemi, baş dönmesi, uyuşukluk, distoni, ekstrapiramidal reaksiyon, hiperpireksi, nöroleptikmalign sendrom, parkinsonizm, psikotik semptomlar, huzursuzluk, diskinezi
<i>Deri</i>	Kontakt dermatit, kutanöz lupus eritematozus, fotosensitivite, pigmentasyon
<i>Endokrin Sistem</i>	Kilo artışı
<i>Gastrointestinal Sistem</i>	Kabızlık, iştah artışı, bulantı, konstipasyon, paralitikleus, kserostomi
<i>Genitoüriner Sistem</i>	Memelerde büyüme, ejakulasyon bozukluğu, yanlış pozitif gebelik testi, impotens, laktasyon, idrar retansiyonu
<i>Hematopoetik Sistem</i>	Agranülositoz, aplastik anemi, eozinofili, hemolitik anemi, immün trombositopeni, lökopeni
<i>Karaciğer</i>	Sarılık
<i>İskelet Kas Sistemi</i>	Lupus benzeri sendrom
<i>Göz</i>	Korneal kalıntı, lens hastalığı, miyoz, midriyazis, yıldız şekilli katarakt, görme bozukluğu
<i>Solunum Sistemi</i>	Nazal konjesyon
<i>Bunların Dışında</i>	Düşük ateş, ağız kuruluğu

Kontraendikasyonları

Klorpromazin, fenotiyazinelere karşı aşırı duyarlılık gösteren bireylerde (fenotiyazinler arasında çapraz reaktivite oluşabilir); aşırı miktarda alkol, barbitüratlar, opioidler gibi santral sinir sistemi depresanları ile birlikte alınması halinde ve koma durumlarında kullanılmamalıdır

Klorpromazin etken maddesine sahip farmasötik preparatlar

Türkiye ilaç piyasasında klorpromazin etkin maddesine sahip ilaç listesi Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Klorpromazin etkin maddesine sahip ilaç listesi

Ticari Adı	Farmasötik Şekli	Doz	Firma
Largactil®	Film Tablet (30 Tablet)	100 mg	Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Largactil®	Ampul (10 Ampul)	25 mg	Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.

Klorpromazin ile İlgili Literatür Özeti

Miktar tayin çalışmaları

Hassouna ve ark. (2012), saf formda klorpromazin hidroklorür ve trifluoperazin dihidroklorür gibi bazı fenotiazin ilaçlarının ve bunların farmasötik preparatlarının belirlenmesi için ekstraktif spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişlerdir. Yöntemde incelenen ilaçlar (klorpromazin hidroklorür ve trifluoperazin dihidroklorür) ile Alizarin Red S, Bromocresol Purple, Klorophenol Red ve Cresol Red iyon çifti kompleksleri arasındaki reaksiyona dayanarak optimum dalga boylarını ölçmüşlerdir. Reaksiyon koşullarının optimizasyonları sağlanmış ve Beer yasasına göre derişim aralığının $1,77-96 \mu\text{g.mL}^{-1}$ olduğu gözlenmiştir. Molar emicilik ve Sandell hassasiyeti de hesaplanmış, her iki ilaç için korelasyon katsayısı değeri 0,9995'dan büyük ($n=5$), bağıl standart sapma (BSS) değeri 0,38'den küçük olarak bulunmuştur. Yöntemler, farmasötik preparatlarda klorpromazin hidroklorür ve trifluoperazin dihidroklorür'ü belirlemek için başarıyla uygulanabilir olduğu bulunmuştur (Hassouna *et al.* 2012).

Dikran ve ark. 2015 yılında saf formda ve farmasötik preparatlarda klorpromazin hidroklorür tayini için iki spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Birinci yöntem olarak klorpromazin hidroklorür içeren tabletin asit ortamda ve reaksiyona girmemiş permanganat miktarını 525 nm'de ölçmüşlerdir. İkinci yöntem olarak ise ilacın 610 nm'de ölçülebilen mavimsi-yeşil renkli bir manganit üretmek için sodyum hidroksit varlığında potasyum permanganat ile reaksiyonunu tespit etmişlerdir. Manganit iyonlarının gelişimini etkileyen tüm deneysel değişkenleri araştırmışlar ve yöntem koşullarını optimize etmişlerdir. Çalışma doğrusallığı aralıklarını her iki yöntem için sırasıyla $5-45 \mu\text{m.mL}^{-1}$ ve $1-20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ bulmuşlardır. Görünen molar absorbtivite sırasıyla $4,015 \times 10^3$ ve $18,717 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ve karşılık gelen Sandell duyarlılık değerleri sırasıyla 0,0885 ve $0,01798 \mu\text{g.cm}^{-2}$ tespit etmişlerdir. Her iki yöntemin dozaj formlarında ilacın belirlenmesine başarıyla uygulanabileceğini belirlemişlerdir (Dikran *et al.* 2015).

Al-Rufaie ve ark. da sulu çözelti içindeki klorpromazin hidroklorür ilacının mikrogram düzeyinde miktarının belirlenmesi için spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir.

Yöntemi 546 nm’de maksimum absorbans veren yoğun bir kırmızı-mor renkli ürün oluşturmak için sodyum periodat ve sülfürik asit varlığında klorpromazin hidroklorür ve para metoksi anilin arasındaki oksidatif birleştirme reaksiyonuna dayandırmışlardır. Beer yasasına göre 0,5-11,2 ppm derişim aralığında $6,398 \times 10^4$ L.mol⁻¹.cm⁻¹ molar absorbtiviteye ve Sandell’in 0.005 µg.cm⁻² hassasiyetine uymuşlardır. Renkli kompleks oluşumu için optimum koşulları sağlamışlar ve farmasötik preparatlarda (Largactil ilacı) klorpromazin hidroklorürün belirlenmesi için geliştirilen yöntemi uygulamışlardır (Al-Rufaie *et al.* 2013).

Sharma ve ark. klorpromazin etkin maddesinin de içinde bulunduğu (Trifluoperazin, Sinnarizin, Setrizin, Klorpromazin, Alprazolam ve Buspirone) bir dizi ilaç için Türev- UV Spektrofotometri yöntemini geliştirildiğini bildirmişlerdir (Sharma *et al.* 2005).

Al-Rashidy ve ark. da 2018 yılında klorpromazin hidroklorürün saf halde ve farmasötik preparatlarda miktar tayini için spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Önerdikleri yöntemi dalga boyu 526 nm’de maksimum absorpsiyon ile mor renkli bir ürün üretmek için asidik çözelti içinde KIO₃ kullanılarak 4-nitroanilin ile oksidatif birleştirme reaksiyonuna dayandırmışlardır. Çalışmada 25 mL reaksiyon ortamı başına 1 mL 1 M HCl (pH = 2,2), 1 mL 4-nitroanilin (1×10^{-2} M) ve 1,5 mL (1×10^{-2} M) KIO₃ kullanmışlardır. Çözücü tipine ilave olarak sırasıyla birleştirme reaksiyon süresi ve sıcaklığı da incelemişlerdir. Beer yasasına göre 5-40 µg mL⁻¹ derişim aralığında uymuşlar, LOD ve LOQ değerlerini sırasıyla 0,34 ve 1,03 µg mL⁻¹ olarak tespit etmişlerdir. Kalibrasyon grafiği için korelasyon katsayısını (r) 0,9980, molar absorbtiviteyi $10,25 \times 10^3$ L.mol⁻¹.cm⁻¹ ve Sandell’in duyarlılık indeksini 0,03467 µg.cm⁻² olarak bulmuşlardır. Yöntemin kesinliği ve doğruluğunu, bağıl standart sapma yüzdesi (% BSS) %1,831’den küçük ve ortalama geri kazanım yüzdesi %99,22, ortalama hata yüzdesi %0,558 olarak tespit etmişlerdir (Al-Rashidy *et al.* 2018).

Venkatesh ve ark. antipsikotik bir ilaç olan klorpromazinin tablet ve formülasyonlardaki bozunma ürünlerinin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için yeni bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Geliştirdikleri HPLC yönteminin avantajını herhangi bir karmaşık mobil faz kullanılmadan basit izokratik yöntem olmasına dayandırmışlardır. HPLC yöntem parametrelerini 256 nm dalga boyu, C18 kolon, izokratik ortamda 0,02 M KH₂PO₄ (pH~ 3,1): Asetonitril (65:35 h/h)’den oluşan hareketli faz, 1 mL/dk akış hızı şeklinde optimize etmişlerdir. Mevcut çalışmada farmasötik dozaj formlarında klorpromazin hidroklorürün miktar tayini için ICH kılavuzuna göre validasyonunu gerçekleştirmişler, yöntemin klorpromazin türevleri ve metabolitleri için uygulanabilir olduğunu belirlemişlerdir (Venkatesh *et al.* 2010).

Fadhel ve Khalil 2018 yılında farmasötik tabletlerde klorpromazin hidroklorür ve karvedilol'ün miktar tayini için HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Yöntem 1,5 mL.dk⁻¹ akış hızında, asetonitril:deiyonize su (50: 50 v/v, asetik asit ile pH = 3,6 ± 0,03'e ayarlanmış) bir mobil faz ile C18 kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dalga boyu 237 nm'de ayarlanmış, alıkonma süresi klorpromazin hidroklorür ve karvedilol için sırasıyla 1,56 ve 3,84 dakika olarak gözlenmiştir. Klorpromazin hidroklorür ve karvedilolün doğrusallık aralığı sırasıyla 2-150 µg/mL ve 1-150 µg/mL arasında belirlenmiş, korelasyon katsayıları sırasıyla 0,9995 ve 0,9999, LOD değerleri sırasıyla 0,6259 µg/mL ve 0,9365 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Geliştirilen HPLC yönteminin formülasyonlarda yer alan iki ilacın miktar tayini için başarıyla kullanılabilir olduğu bildirilmektedir (Fadhel and Khalil 2018).

Dhabab 2011 yılında klorpromazin ve trifluoperazinin farmasötik preparatlarda miktar tayini için ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemini kullanmıştır. Yöntem 254 nm dalga boyu, 1,5 mL.dk⁻¹ akış hızı ile hareketli faz olarak sikloheksan: metanol: dimetilamin (5: 1: 1, h/h/h) geliştirmiştir. Optimize edilen HPLC şartlarında alıkonma zamanı 7,18 ve 9,62 dakika olarak belirlenmiş, klorpromazin için 0,02-20 µg.mL⁻¹ ve trifluoperazin için 0,05-20 µg.mL⁻¹ konsantrasyon aralığında doğrusallık elde edilmiştir. Yöntemin geri kazanım değeri %98,6–98,8, bağıl standart sapma (BSS) değeri ise %1,19–1,95 olarak tespit edilmiştir. Geliştirilen yöntemin her iki ilaç için gözlemlenebilirlik sınırı (LOD) 0,008–0,02 µg.mL⁻¹ ve miktar tayin sınırı (LOQ) klorpromazin ve trifluoperazin için sırasıyla 0,02 ve 0,05 µg.mL⁻¹ olarak belirlenmiştir (Dhabab 2011).

Bir diğer çalışmada ise tabletlerde klorpromazin ve triheksifenidil hidroklorürün miktar tayini edilmesi için RP-HPLC yöntemini geliştirilip valide edilmiştir. HPLC çalışma parametreleri 31 °C'de ters faz C18 kolon, amonyum asetat tamponu ve metanol karışımından oluşan bir hareketli faz (15:85, h/h) ve akış hızı 1,2 mL.dk⁻¹ olarak belirlenmiştir. Optimize edilen HPLC şartlarında klorpromazin ve triheksifenidil hidroklorürün alıkonma zamanları sırasıyla 3,237 dk ve 5,260 dk olarak belirtilmiştir. Geliştirilen yöntem ICH kılavuzlarına göre valide edilmiştir. Her iki ilacın tabletlerinden geri kazanım yüzdesini sırasıyla %100,34 ve %99,80 olarak tespit edilmiştir (Rani *et al.* 2014).

Trefi (2016), tabletlerde dört psikotropik ilaç olan klorpromazin, klomipramin, amitriptilin ve nortriptilini HPLC yöntemi ile miktar tayinini gerçekleştirmiştir. Bu yöntemi C8 tipi sabit fazdan oluşan kromatografik koşullar, 400 mL deiyonize su ve 600 mL asetonitrilden oluşan bir karışım içinde 3 g sodyum lauril sülfat içeren, daha sonra 0,5 g amonyum nitrat ilave edilip glasiyel asetik asit ile pH'ı 3,0'e ayarlayıp bir hareketli faz ile gerçekleştirmiştir. Çalışmada akış hızını 1 mL/dk, 22 °C sıcaklıkta dalga boyunu 254 nm

olarak belirlemiştir. Geliştirilen yöntemin tabletlerdeki dört ilacın miktar tayininde basit ve pratik bir şekilde uygulanabilir olduğunu göstermektedir (Trefi 2016).

Ahmed ve ark. 2017 yılında farmasötik preparatlarda klorpromazin hidroklorürün oksidatif bağlanma yöntemi ile miktar tayini için spektrofotometrik yöntem geliştirip valide etmişlerdir. Çalışmada asidik ortamda oksitleyici ajan olarak potasyum persülfat (pH = 1,8) kullanılarak oksidatif birleştirme yoluyla klorpromazin hidroklorürün miktar tayini yapılmıştır. Ölçümler maksimum absorbans gözlemlendiği 550 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Yöntemde, Beer Yasasına göre 2-20 µg/mL konsantrasyon aralığında, $1,2791 \times 10^4$ L/mol.cm molar absorbtivite ile 0,0278 µg/cm² olan Sandel Endeks değerine uyulmuştur. Geliştirilen yöntemde LOD değeri 0,1727 µg/mL, korelasyon katsayısı 0,9983 ve bağıl standart sapmanın ise %0,8933'ü geçmediği bildirilmiştir. Geliştirilen yöntemin farmasötik preparatlarda klorpromazin hidroklorür miktarının belirlenmesi için başarıyla uygulanabileceğini rapor etmişlerdir (Ahmed *et al.* 2017).

Raju ve ark. farmasötik preparatlarda klorpromazin hidroklorürün miktar tayini için spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Yöntemi 3-Metilbenztiazolinon-2-hidrozonun (MBTH) asidik koşullar altında FeCl₃ varlığında ilaç ile oksidatif bağlanma yeteneğine dayandırmışlardır. Çalışmada suda çözünür renkli kromojenin 720 nm'de maksimum absorbans verdiği, 2-10 µg/mL derişim aralığında Beer yasasına uyduğunu belirlemişlerdir (Raju *et al.* 2011).

Bir diğer çalışmada Aman ve ark. (1997) farmasötik preparatlarda ve standart çözeltilerde klorpromazin hidroklorür miktar tayini için spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Klorpromazin hidroklorürün 530 nm'de maksimum absorbansa sahip pembe bir renk vermek üzere seryum amonyum nitrat ile reaksiyona girdiğini belirlemişlerdir. Reaksiyonun klorpromazin için seçici olduğu, LOQ değerinin 0,001 mg/mL olduğu, 0,001 mg/mL ila 0,5 mg/mL derişim aralığında Beer yasasına uyduğu ve standart sapmanın 0,050'yi geçmediğini tespit etmişlerdir (Aman *et al.* 1997).

Karpińska 2000 yılında farmasötik preparatlarda ve standart çözeltilerde klorpromazin hidroklorürün türev spektrofotometrik tayini için internal standart (IS) ekleme yöntemini geliştirmişlerdir. Çalışmanın başında bazı bileşiklerin internal standartlar olarak yararlılığını incelemişlerdir. Bu amaçla 1 µg/mL derişimde seçilen bileşiklerin spektrumlarının 190-300 nm dalga boyu aralığında olduğunu belirlemişlerdir. Çeşitli kimyasal maddeler arasından bunların polariteleri, çözünürlükleri, klorpromazin ile kimyasal etkileşimlerinin varlığı veya yokluğu ve absorbsiyon spektrumlarının seçimi göz önüne alınıp 1,10-fenantrolin, 2,2'-bipiridil ve metil oranj için deneyleri gerçekleştirip kontrol etmişlerdir. Deneyler sonucunda

elde etikleri spektrumları değerlendirmişler ve internal standart olarak 1,10-fenantrolini seçmişlerdir. Çalışmada analit ve internal standart olarak kullanılan bileşğin sinyallerini ayırmak için kullanılmış bileşiklerin türev spektrumlarını Savitzky-Golay algoritması ile elde etmişlerdir. İkinci türev spektrumlarını oluşturmak için çalışma parametrelerini optimize etmişler ve farmasötik preparatlardaki klorpromazinin miktarının belirlenmesi için sıfır geçiş tekniğini kullanmışlardır. İkinci türev piklerin değerleri klorpromazin için 256 nm, IS için 236 nm olarak tespit etmişlerdir. Önerdikleri yöntem için korelasyon katsayısını 0,9990, LOD değerini 3,97 ng/mL olarak belirlemişlerdir (Karpínska 2000).

Daniel ve Gutz, saf formda veya farmasötik preparatlarda klorpromazinin miktar tayini için akış enjeksiyonlu spektroeletroanalitik yöntem geliştirmişlerdir. Yöntemi 0,1 mol.L⁻¹ sülfürik asit ortamında elektro-oksidasyonla, 524 nm dalga boyunda yerinde izlenen kararlı bir katyonik radikalın oluşumuna dayandırmışlardır. Saf formda veya farmasötik formülasyonlarda klorpromazin hidroklorürün belirlenmesi için amperometrik ve absorpsiyometrik sinyali dikkate alarak ölçümleri gerçekleştirmişlerdir. Yöntemin amperometrik olarak 3,3x10⁻⁴ ila 2,0 x10⁻⁴ derişim aralığında, 0,999 korelasyon katsayısına, 7,6 x10⁻⁵ mol.L⁻¹ LOD değerine ve 0,79 BSS olduğu; spektrofotometrik olarak ise 1,6x10⁻⁴ ila 2,0 x10⁻³ derişim aralığında, 0,998 korelasyon katsayısına, 4,1 x10⁻⁵ mol.L⁻¹ LOD değerine ve 0,77 BSS olduğunu tespit etmişlerdir (Daniel and Gutz 2005).

Karpinska ve Suszynska ise 2001 yılında amitriptilin ve klorpromazin hidroklorürün ikili karışımlarında eşzamanlı olarak miktar tayini için Vierordt yöntemini ve türev spektrofotometri yöntemini uygulamışlardır. Yöntemde 2-15 µg/mL derişim aralığında amitriptilin hidroklorürü ve 2-53 µg/mL derişim aralığında klorpromazin hidroklorürü türev spektrofotometrisi ile belirlemişlerdir. Çalışmada Vierordt yöntemini klorpromazin varlığında hızlı amitriptilin tespiti için önermişler, türev spektrofotometrisinin klorpromazinin belirlenmesi için çok daha uygun göründüğü sonucuna varmışlardır (Karpinska and Suszynska 2001).

Bir başka çalışmada nörazin tablet formülasyonunda klorpromazin hidroklorürün farmasötik preparatlarda ve standart çözeltilerde miktar tayini için spektrofotometrik yöntem geliştirip valide etmiştir. Optimize edilen şartlar altında maksimum dalga boyu 413 nm olarak belirlenmiştir. Geliştirilen yöntemin 0 ila 10,659 ppm derişim aralığında doğrusal olduğu, korelasyon katsayısının 0,998 olduğu tespit edilmiş. Yöntemin % BSS değerlerinin olarak kesin olduğu bulunmuş, tekrarlanabilirlik değerinin 0,360'dan küçük olduğu ve ara kesinlik değerinin de 0,488'den küçük olduğu belirlenmiştir. Geliştirilen yöntemi ICH kılavuzuna göre valide etmiştir (Al Shatti 2014).

Okeri ve ark. klorpromazin hidroklorürün miktar tayini için susuz titrimetrik ve spektrofotometrik yöntemleri kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Sulu olmayan çözücü olarak buzlu asetik asit ve aseton kullanmışlar ve denklik noktaları görsel göstergeler ve potansiyometre kullanarak belirlemişlerdir (Okeri *et al.* 2008).

AL-Ayash ve ark. 2009 yılında moleküler absorpsiyon kullanan bazı farmasötik preparatlarda ve standart çözeltilerde klorpromazin hidroklorürün miktar tayini için spektrofotometrik yöntem geliştirmişler, ayrıca elde edilen kompleksleri çalışmaya eklemişlerdir. Yöntemde elde edilen analitik çalışma parametreleri, şelat oluşumu için en uygun deney şartları, pH = 1.8, 20 mg.mL⁻¹ derişiminde Pd(II), 8 dakika reaksiyon süresi, 5:3 oranında sulu-organik fazlar, 1,5 dakika ekstraksiyon süresi ve benzil alkolün, kompleks klorpromazin hidroklorür-Pd(II)'nin engelsiz ekstraksiyonu için en iyi çözücü olduğunu belirlemişlerdir. Çalışma 459 nm dalga boyunda 1:1 oranında metal-ligand, klorpromazin hidroklorür-Pd(II) kompleksinin kararlılık sabitini 6,93x10⁸ M⁻¹ olarak bulmuşlardır. Geliştirilen yöntemin 459 nm dalga boyu, 3-70 µg.mL⁻¹ derişim aralığında doğrusal olduğunu, korelasyon katsayısının 0,9993, Sandell duyarlılığının 0,0452 µg.cm⁻², % BSS değerinin %3,74 ve % Geri Kazanım değerinin %(100,2 ±0,42) olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada hem farmasötik preparatlara hem de numunelere doğrudan ve standart ekleme yöntemi uygulamışlardır. Ayrıca kompleksin stabilitesini de araştırmışlar. Çalışma koşullarının optimizasyonu için yanıt yüzeyi yöntemi (RSM) uygulamışlar ve elde edilen verileri benzer bulmuşlardır. Geliştirdikleri yöntemi iyi bilinen farmasötik Epichlor'da klorpromazin hidroklorürün belirlenmesi için uygulamışlardır (AL-Ayash *et al.* 2009).

Al-Hashimi 2012 yılında sürekli akış enjeksiyon spektrofotometrik yöntemi ile saf ve ilaç formülasyonlarında klorpromazin hidroklorür tayini için yöntem geliştirmişlerdir. Yöntemi ev yapımı Ayah3Sx3-3D-güneş akış enjeksiyon fotometresi kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Kaynak olarak yüksek yoğunluklu yeşil ışık Yayılan Diod kullanılarak optimum koşulları belirlemişlerdir. Saf ve farmasötik formülasyonda ilacın tayini için numune hacmini 180 µL almışlardır. Optimiz edilen şartlar altında dalga boyunu 525 nm olduğunu belirlemişler. Yöntemin 0,05-0,6 mmol.L⁻¹ derişim aralığında doğrusal olduğunu, 0,9959 korelasyon katsayısına, 0,15 ve 0,18 mmol'lük konsantrasyonlarla klorpromazin hidroklorür tayini için (n=5) % BSS değerinin %1,5'den küçük olduğu bulunmuştur (Al-Hashimi and Al-Kaffije 2012).

Bir diğer çalışmada Mahadik ve ark. farmasötik formülasyonlarda triheksifenidil hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür miktar tayini için RP-HPLC yöntemini geliştirip valide etmişlerdir. HPLC çalışma parametreleri, 5-mikron C18 kolon, pH'sı ortofosforik asit

ile 3,5'e ayarlanmış metanol: asetonitril: su: trietilamin (35:30:35:0.1 h/h) karışımından oluşan hareketli faz, 220 nm dalga boyu ve ortalama 180 kg/cm² çalışma basıncıyla 1,3 mL/dk akış hızıdır. Optimize edilen HPLC şartları altında alıkonma zamanı triheksifenidil hidroklorür için 3,6 dk ve klorpromazin hidroklorür için 4,7 dk olarak belirlenmiştir. Çalışmada triheksifenidil hidroklorür için 9-500 µg/mL derişim aralığında ve klorpromazin hidroklorür için ise 10-300 µg/mL derişim aralığında doğrusallık elde edilmiş olup, LOD değerlerini sırasıyla 3,09 µg/mL ve 9,39 µg/mL, LOQ değerlerini sırasıyla 3,14 µg/mL ve 9,51 µg/mL olarak tespit etmişlerdir (Mahadik *et al.* 2002).

Yamini ve ark. biyolojik sıvılarda (su, idrar ve plazma örnekleri) klorpromazin miktar tayini için Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Ultraviyole Dedektörü (HPLC-UV) ile birlikte manyetik katı faz ekstraksiyonu (MSPE) olarak adlandırılan bir yöntem geliştirmişlerdir. Kromatografik ayırım C18 kolonda gerçekleştirmişlerdir. Klorpromazinin ekstraksiyon etkinliğini etkileyen, pH, yüzey aktif madde ve adsorban miktarları, iyonik güç, ekstraksiyon süresi, numune hacmi ve desorpsiyon koşulları gibi çeşitli faktörleri incelemişler ve optimize etmişlerdir. Optimal MSPE koşulları altında su, idrar ve plazma örneklerinde klorpromazin ekstraksiyon yüzdesi sırasıyla %74, %27 ve %16 bulmuşlardır. Yöntemin LOD değeri ise su, idrar ve plazma örneklerinde sırasıyla 0,1, 5,0 ve 10 ng/mL olduğunu bildirmişlerdir. Beş tekrara dayalı olarak 10 ng/mL klorpromazin düzeyinde tespitler ile bağıl standart sapma (BSS) değerini %1,2 bulmuşlardır. Yöntemin 0,25-300 ng/mL derişim aralığında korelasyon katsayısının 0,9998'den büyük olduğunu tespit etmişlerdir. Önerilen yöntemin su, idrar ve plazma örneklerine uygulanırken %9,0'dan daha düşük bağıl hatalara sahip geri kazanımları olduğunu bildirmişlerdir (Yamini and Faraji 2014).

Madej ve ark. insan plazmasında altı temel ilaın (parasetamol, promazin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin ve klorpromazin) miktar tayini için RP-HPLC/DAD ile bulut noktası ekstraksiyonu (CPE) kullanmışlardır. Çalışmada gradient kromatografi yöntemi uygulanmış, C8 kolon kullanılmış, akış hızı 1 mL.dk⁻¹ olarak belirlenmiştir. Hareketli faz olarak değışen oranlarda sulu ortofosforik asit (A) ve asetonitril (B) karışımı kullanmışlardır. Gradyan profili: 0 dk: %100 A, 0-30 dk: %30 A ve %70 B ve 30-33 dk: %100 A olarak 25°C'de gerçekleştirmişlerdir. İlaınların UV absorbansını 254 nm'de tespit edilmiştir. Ekstraksiyon geri kazanımının (parasetamol hariç) %80'in üzerinde ve % BSS gün içi 2,88 ila 10,26 ve günler arası 3,12 ila 12,33 arasında değışmekte olduğunu tespit etmişlerdir. Yöntemin LOD değerleri 0,125 µg.mL⁻¹ (promazin ve klorpromazin), 0,25 µg.mL⁻¹ (amitriptilin ve nortriptilin) ve 0,5 µg.mL⁻¹ (parasetamol ve klomipramin) olmakla birlikte 0,125-1,0 µg.mL⁻¹ (promazin ve klorpromazin), 0,25-1,0 µg.mL⁻¹ (amitriptilin ve nortriptilin),

0,5-1,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (klomipramin) ve 0,5-10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (parasetamol) derişim aralıklarında doğrusal olduğunu belirlemişlerdir (Madej and Persona 2013).

Bazhdanzadeh ve ark. insan serumunda klorpromazin ve trifluoperazinin terapötik ilaç takibi için duyarlı ve tekrarlanabilir bir karıştırma çubuğu emici ekstraksiyonu ve HPLC-UV yöntemini geliştirip valide etmişlerdir. Çalışmada C18 kolonu ve %0,5 trietilamin içeren metanol/sodyum asetat tamponundan (pH=4,1; 0,1 M) (95:5, h/h) oluşan hareketli faz kullanılmıştır. Bu yöntemin hassasiyeti korunurken veya hatta iyileştirirken daha hızlı analiz, daha düşük solvent tüketimi ve örnek başına daha az iş yükü ile sonuçlanabildiğini gözlemlemişlerdir. İkinci bölümde ise karıştırma çubuğu emici ekstraksiyon/HPLC-UV yöntemini bir kemometri yaklaşımı ile optimize etmişlerdir. Bu nedenle literatürde açıklananlar arasında istatistiksel olarak etkili ve/veya etkileşen faktörleri değerlendirmek ve en iyi ekstraksiyon ve desorpsiyon koşullarını bulmak için deneysel bir tasarım kullanmışlardır. Optimize ettikleri yöntemin tekrarlanabilir (CV< %10, doğrusal (LOQ-500 ng/mL)) olduğunu gözlemlemişler ve klorpromazin ve trifluoperazin için LOQ değerlerini sırasıyla 0,7 ve 1,5 ng/mL olarak bulmuşlardır (Bazhdanzadeh *et al.* 2011).

Flanagan ve ark. biyolojik sıvılarda serbest ve bağlı klorpromazin ile serbest ve bağlı klorpromazin sülfoksidin belirlenmesi için spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişlerdir. Yöntemi safra, idrar, plazma, bağırsak sıvısı, mide suyu, omurilik sıvısı ve süt örneklerinde bu bileşenlerin belirlenmesi için başarıyla uygulamışlardır. Biyolojik sıvılardan bilinen miktarlarda klorpromazin ve klorpromazin sülfoksitin geri kazanımları %91 ila %101 arasında olduğunu tespit etmişlerdir (Flanagan *et al.* 1959).

Klinik çalışmalar ve olgu sunumları

Ochiai ve ark. orta dozda klorpromazin alan 31 yaşındaki bir kadında T dalgası alternanslı Torsade de Pointes (TDP) olgusu sunmuşlardır. Birkaç yıl boyunca günde 100 mg klorpromazin ile şizofreni tedavisi gören kadın çok sayıda senkop (bayılma) ile Fujisawa şehir hastanesine başvurmuştur. Kabul edilmesinden hemen sonra elektrokardiyogramda QTc'nin 0,81 saniyede belirgin bir uzaması, QRS kompleksinin morfolojisinde belirgin bir değişiklik olmadan T dalgası değişimi ve TDP adı verilen tekrarlayan ventriküler taşikardi saptanmıştır. T dalgası alternans ve TDP, 50 mg lidokain infüzyonu bolusunun uygulanmasıyla kolayca ortadan kaldırılmıştır. Kardiyak muayene dahil fizik muayene normal ve serum potasyum düzeyi 3,6/mEq olarak belirlenmiştir. Başvurudan hemen sonra klorpromazin tedavisi kesilmiş ve ilk günden sonra başka TDP atakları görülmemiştir. Çalışmada QT aralığı normale döndükten sonra klorpromazin (günde 50 mg) tekrar başlanmış ama iki gün sonra elektrokardiyogramda belirgin T dalgaları ile belirgin QT aralığı uzaması tespit edilmiştir.

Klorpromazin gibi psikotrop ilaçların QT aralığını uzattığı ve TDP'ye neden olduğu bilgisiyle klorpromazinin TDP ve T dalgası alternatörlerinden bu durumda sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (Ochiai *et al.* 1990).

Choy ve ark. (2016) 13 yıl boyunca günde 100 mg klorpromazin kullanımı olan katatonik şizofreni tanılı 66 yaşındaki bir kadinhastada oküler toksisite olgusunu sunmuşlardır. Çalışmada hasta klorpromazin kullanırken oküler toksisite belirtisi olmadığını fakat olanzapine geçtiğinde hem kornealarda hem de ön mercek yüzeyinde pigment birikimleri ve görme azalması ile klorpromazine bağlı oküler toksisite için tarif edildiği gibi oküler yan etki geliştiğini tespit etmişlerdir. Psikiyatrik rahatsızlığı olan hastaların görsel semptomlardan gönüllü olarak şikayetlemeyebileceğinden, kronik antipsikotik tedavi gören bu hastalarda oküler taramanın düşünülmesi gerektiğini ve bu sayede herhangi bir oküler toksisitenin zamanında teşhis edilelerak önüne geçilebileceğini bildirmişlerdir (Choy *et al.* 2016).

Liu ve De Haan 2009 yılında şizofreni hastaları için optimum klorpromazin dozunu bulmaya ve doz ile ters etki arasındaki ilişkiyi belirlemek için toplam 1012 kişiden oluşan dört çalışmayı incelemişlerdir. Hastalara verilen klorpromazinin dozu 0-400 mg/gün arasında olanlar düşük, 401-800 mg/gün arası orta, 800 mg/gün'den daha fazla olanlar ise yüksek olarak kabul edilmiştir. Üç çalışmada düşük dozlarda (150 mg/gün, 200 mg/gün veya 300 mg/gün) klorpromazin alan hastalarla orta dozda (600 mg/gün) klorpromazin alan hastalar karşılaştırılmış, bir çalışmada ise günde 300 mg gibi düşük dozda ilaç alan hastalarla yüksek dozda (2 g/gün) ilaç kullanan hastalar karşılaştırmıştır. Kısa sürede akatizi hariç ölçülen tüm ekstrapiramidal yan etkiler düşük doz grubunda yer alan insanlarda orta doz grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak bunlardan sadece distoni istatistiksel olarak anlamlı bir seviyeye ulaşmıştır. Orta süreli benzer bir çalışmada ise ekstrapiramidal yan etkiler açısından gruplar arasında bir farklılık tespit edilmemiştir. Santral sinir sisteminde bozukluklar, endokrin ve metabolik sistem ve göz ile ilgili advers etkilerin düşük doz grubunda daha az olduğu diğer taraftan dermatolojik sistem ve genitoüriner sistemle ilgili ters etkilerin ise daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Ancak bu değişikliklerin hiç biri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Düşük doz ile yüksek doz ilaç alanların kıyaslandığı çalışmada iyileşme görülmeyen hasta sayılarının birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir. Düşük doz grubunda distoni ve tanımlanmamış ekstrapiramidal advers etkiler önemli ölçüde daha az rapor edilmiştir. Her iki gruptaki insanlarda akatizi gözlenmiştir. Genitoüriner sistem rahatsızlığı her grupta eşit oranlarda olmakla birlikte incelenen diğer olumsuz etkilerin hepsi (genel sağlık durumu, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem,

deri ve göz) düşük doz grubunda önemli ölçüde daha düşük bir oranda gerçekleştiği bildirilmiştir (Liu and De Haan 2009).

Türkiye’de Ankara ve İzmir olmak üzere iki merkezde yürütülen bir çalışmada şizofrenik hastalarda olanzapin ve klorpromazinin etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya yaşları 18-55 arasında DSM IV şizofreni tanı ölçütlerini karşılayan 30 hasta (18 hasta Ankara, 12 hasta İzmir) katılmıştır. İki dönemden oluşan çalışmanın birinci döneminde hastalara en az 2, en fazla 9 günden oluşan tarama ve ilaçtan arındırma işlemi uygulanmıştır. 6 hafta süren ikinci çalışma döneminde ise 20 hastaya olanzapin, 10 hastaya ise klorpromazin tedavisine başlanmıştır. Olanzapin ve klorpromazinin etkinlikleri karşılaştırıldığında her iki ilacın da hastalığın semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Advers etkileri incelendiğinde ise klorpromazin kullanan hastalarda ortostatik hipotansiyona eğilim ve şiddetli halsizlik belirtileri gözlenmiştir. Olanzapin tedavisi alanlarda ise karaciğer fonksiyon testlerinde hafif bir artış ve önemli düzeyde duygusal kayıtsızlık ve poliüri bildirilmiştir. Her iki tedavi grubunda dakilo artışı saptanmış olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Ekstrapiramidal belirtiler her iki ilaç grubunda da belirgin bir olumsuzluk gözlenmemiştir. Sonuçta olarak klorpromazinin antipsikotik tedavide yerini koruması gereken bir ajan olduğu, olanzapinin de eski nesil ilaçlar kadar etkili olduğu vurgulanmıştır (Anıl Kostakoğlu vd 2001).

Başka bir vaka raporunda şizofreni için klorpromazin ile tedavi edilen 50 yaşındaki bir erkek hastada agranülositoz geliştiği bildirilmiştir. Birinci ve ikinci kuşak antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastada bu dönemde herhangi bir hematolojik bozukluk yaşanmamıştır. Şizofreninin pozitif semptomlarındaki artıştan dolayı klorpromazin tedavisine başlandıktan iki ay sonra hastada akut agranülositoz ve anemi geliştiğini gözlemlemişlerdir. Klorpromazinin kesilmesinden sonra ise kan tablosunun normale döndüğünü tespit etmişlerdir. Çalışmada klorpromazinin toksik agranülositozu indüklemedeki rolünü (i) klorpromazin verilmeden önce normal kan sayımına; (ii) klorpromazin tedavisinin ilk haftalarında agranülositoz oluşumuna; (iii) klorpromazinin kesilmesinden sonra normal kemik iliği ve kan sayımına; (iv) klorpromazinin, agranülositoz meydana geldiğinde bu hastaya reçete edilen tek yeni ilaç olmasına dayandırmışlardır. Bu nedenle, agranülositoz için risk faktörleri olan hastalarda fenotiazin verilmeden önce kan sayımının yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (Stephan *et al.* 2009).

2017 yılında Hindistan’da şizofreniyi tedavi etmek için kullanılan düşük etkili “tipik” antipsikotik bir ajan olan klorpromazin kullanımı ile ilgili oküler yan etkilerin meydana geldiği üç vaka rapor edilmiştir. Vakaların hepsinde de uzun süreli klorpromazin kullanımına

bağlı olarak görme bozukluğuna yol açan kornea ve lentiküler opasiteler geliştiği gözlenmiştir. Vakalardan birinde oküler birikintilerin erken tespit edilmesi ve klorpromazin yerine risperidon kullanılması sayesinde klorpromazin kaynaklı oküler yan etkilerin geri çevrilmesine yardımcı olduğu belirtilmiştir. Doktorların klorpromazinden kaynaklanan oküler ters etkilerin farkında olması gerektiği ve klorpromazin kullanımının neden olduğu kataraktı önlemek için fenotiyazin dışındaki antipsikotiklerin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Gowda *et al.* 2017).

Başka bir çalışmada birçok komplikasyonu olan bir psikiyatri hastası rapor edilmiştir. Eşi tarafından aldatılan hastanın diyabet ve hipertansiyonu olan obez bir kadın olduğu belirtilmiştir. Hastanın kronik şizofreni tanısı doğrulanmış ve günde dört kez 150 mg klorpromazin ile tedaviye başlanmıştır. Bir hafta sonra hastanın giderek anemik hale geldiği fark edilmiştir. Hastaneye başvurduğunda hastanın hemoglobini 12,1 gram ve hücre hacmi 36,1 olarak belirlenmiş ve 50 mm/saat sedimentasyon hızına sahip bazı hipokrom ve mikrositoz belirtileri gösterdiği tespit edilmiştir. Klorpromazin kullanmaya başladıktan sonra hemoglobininin 11 grama ve hücre hacmi 34,9'a düştüğünü, ayrıca sedimentasyon hızının da 80 mm/saate yükseldiğini tespit etmişlerdir. Gözlem altında tutulan hastada 14 gün sonra kan değerlerinin daha da kötüleşmesi üzerine (hemoglobin 9,5 g, hücre hacmi 27,7 ve sedimentasyon hızı 130 mm/saat) başka bir hastaneye sevk edildiği belirtilmiştir. Yazarlar aneminin klorpromazin kullanımı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Stein and Inwood 1980).

Şizofreni ve şiddetli uykusuzluk geçiren, risperidon ile oral ilaç tedavisi sırasında iki kez intihar girişiminde bulunan 38 yaşında bir erkek hastanın rapor edildiği bir vakada hastanın ağrı kesici olarak klorpromazin kullandığı bildirilmiştir. Davranışsal tedaviden sonra uyku problemi düzelen hastanın herhangi bir olumsuz etki gözlenmeden klorpromazin ve benzodiazepin almayı bıraktığı belirtilmiştir (Izuhara *et al.* 2018).

Kornea ve lens opasiteleri ile klorpromazine bağlı cilt pigmentasyonu ile ilgili bir çalışmada tıbbi olarak şizoaffektif bozukluk ve hipotiroidizm açısından rahatsızlıkları olan 23 yaşında beyaz bir kadında ciltte mavi-gri renk değişikliği gözlemlendiği bildirilmiştir (Huff *et al.* 2014). Hasta daha önce uzun süreli akıl hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılmış, çeşitli antipsikotiklerle tedavi edilmiş ve son 7 yıldır oral klorpromazin ile tedavi edildiğini belirtmişlerdir. Çalışmada hastanın güneşe maruz kalmış cildinin mavi-gri pigmentasyonunun muhtemelen uzun süreli klorpromazin kullanımından kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Kornea çökeltilerinin lens birikintilerinden daha kolay azaldığını gösteren literatürün aksine,

hastanın lens birikintilerinde hafif iyileşme gösterdiğini, ancak kornea birikintilerinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Klozapinin nöroleptiklere dirençli şizofreni hastalarının tedavisinde etkinliğini değerlendirmek için çok merkezli bir klinik çalışma yapılmıştır (Kane *et al.* 1988). Çalışmada en az üç farklı nöroleptiğe yanıt vermeyen DSM-III şizofrenik hastalar, altı hafta boyunca haloperidol tedavisine (ortalama doz, 61 ± 14 mg/gün) tabi tutulmuşlardır. Durumu iyileşmeyen 268 hastaya daha sonra altı hafta boyunca günde 900 mg'a kadar klozapin veya günde 1800 mg'a kadar klorpromazin verilmiştir. Sonuçta klozapin ile tedavi edilen hastaların %30'unun, klorpromazin ile tedavi edilen hastaların ise %4'ünün tedaviye yanıt verdiğini tespit etmişlerdir. Klozapin kullanan hastalarda şizofrenin hem pozitif hem de negatif semptomlarında belirgin bir iyileşme gözlediklerini bildirmişlerdir.

Saha ve ark. şizofreni hastalarının tedavisinde klorpromazinin etkisini ve advers etkisini atipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırmışlardır. Şizofreni, şizoaffektif ve sanrısız bozukluklar dahil olmak üzere şizofreni tanısı alan yetişkinler bu incelemeye dahil etmişlerdir. Bu derlemede klorpromazini olanzapin, risperidon veya ketiapin ile karşılaştıran 71 çalışma bulunmaktadır. Klorpromazin ile olanzapinin ekstrapiramidal advers etkileri benzer bulunmuş olup sıklığının klorpromazin alanlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca klorpromazinin önemli ölçüde daha fazla uyuşukluk ve kabızlığa neden olduğunu gösteren güçlü veriler bildirilmiştir. Klorpromazinle ilgili bildirilen diğer önemli bulgular çarpıntı, taşikardi ve kan basıncının düşmesi gibi kardiyovasküler bozuklukları içermektedir. Klorpromazin ile risperidonun ekstrapiramidal advers etkileri kıyaslandığında akatizya ve tremor haricinde benzer olduğu rapor edilmiştir. Klorpromazin konstipasyon, iştah kaybı, taşikardi, hipersalivasyon, bulanık görme, kan basıncında düşme, ortostatik hipotansiyon, uyuşukluk ve baş dönmesi ile ilişkili bulunmuştur. Risperidon alan kişilerde ise insomniada istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Ketapinle mukayese edildiğinde ise diğerlerinde olduğu gibi akatizya, miyotoni gibi ekstrapiramidal semptomların klorpromazin alan hastalarda daha fazla olduğu ketapin alan hastalarda ise ajitasyon eğiliminin daha fazla olduğu belirtilmiştir (Saha *et al.* 2016).

Mitchell ve Brown kronik şizofrenik hastalığı olan ve klorpromazin kullanan 33 yaşında bir erkek hastada körlüğüne yol açan kalıcı retina değişiklikleri gözlenen bir vaka sunmuşlardır (Mitchell and Brown 1995). Bu olguda 19 yaşından beri şizofreni tanısı konulan hasta klorpromazin kullanırken, son 9 yıldır çok düşük dozlarda klorpromazin (günde maksimum 200 mg) ile flufenazin dekanat (haftada 25 mg) kullanmaya başlamıştır. Görme

yetersizliği şikayetinden ötürü yapılan kapsamlı araştırmalar sonucunda klorpromazine bağlı retinopati tespit etmişlerdir.

2016 yılında Molina-Ruiz ve ark. 15 yıldır klorpromazin kullanımını suistimal eden şizofreni hastası 50 yaşındaki bir kadın vakada korneal ve lentiküler değişikliklerle birlikte ışığa maruz kalan alanlarda ciltte çarpıcı bir mavilik geliştiğini bildirmişlerdir. Hasta 10 yıl önce 100 mg/gün dozunda klorpromazin kullanmaya başlamış ancak ilaca karşı şiddetli bir bağımlılık geliştiği için günlük alımını, psikiyatristinin bilgisi dışında önerilen dozun 10-15 katına çıkarmıştır. Doz artırmadan önce ise ciltte herhangi bir pigmentasyon veya başka bir dermatolojik problem olmadığı ifade edilmiştir. Fiziki muayenede yüz derisinin özellikle burun ucu, yanaklar, çene ucu ve alnın üzerinde yoğun morumsu-gri metalik bir renk olduğu gözlenmiştir. Boynun açıkta kalan bölgelerinde, göğsün üst kısmında ve ellerin üstünde de bronz görünümlü cilt pigmentasyonu gözlenmekle birlikte diğer cilt kısımlarının etkilenmediği belirtilmiştir. Ciltteki renk değişikliğinin muhtemelen klorpromazin ya da metabolitinin melanin ile kompleks yapmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Oftalmolojik değerlendirmede her iki gözde korneal ve lentiküler birikintiler gözlenmiştir. Korneadaki birikintilerin esas olarak korneanın arka yarısında sarımsı beyaz granüllerden oluştuğu ve arka segmentte herhangi bir ilaç birikimi belirtisi olmadığı saptanmıştır. Klorpromazinin gözde ışığa maruziyet durumunda proteinleri denatüre ettiği ve denatüre proteinlerin opaklaştığı ve dokuda biriktiği öne sürülmüştür. İlacın kesilmesi ve güneşten korunması önerilen hasta uyumsuz davranışlarından dolayı beş yıl sonra daha kötüleşmiş bir halde yeniden hastaneye yatırıldığı ifade edilmiştir (Molina-Ruiz *et al.* 2016).

Adams ve ark. şizofreninin tedavisinde plaseboya kıyasla klorpromazinin etkilerini gözden geçirmişlerdir. Çalışmada 1100'den fazla elektronik kaydı incelemişlerdir. Derleme 315 hariç tutulan çalışmayı ve 55 dahil çalışmayı içermektedir. Klorpromazinin, altı aydan iki yıla kadar takipte (n=512, 3 RCT, RR 0,65 CI 0,47 ila 0,90) plaseboya kıyasla nüks yaşayan katılımcı sayısını azalttığını bulmuşlardır. Verilerin heterojen olmasına rağmen iki yıl boyunca kısa, orta veya uzun vadede relaps oranlarında herhangi bir fark bulamamışlardır. Klorpromazinin kişinin semptomlarında ve işleyişinde genel bir iyileşme sağladığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte sedasyon, akut hareket bozuklukları, parkinsonizm, kan basıncında düşme gibi pek çok yan etki gözlemlendiği bildirilmiştir (Adams *et al.* 2014).

Başka bir çalışmada dirençli şizofreni hastalarında olanzapinin etkinliğini klorpromazin ile karşılaştırılmasını yapmışlardır. Çalışmada DSM-III-R kriterlerine göre şizofreni tanısı konmuş tedaviye dirençli 300 hastaya günde 10-40 mg haloperidol verilerek 6 haftalık bir tedavi uygulamışlardır. Bu hastalardan 84'ünün çalışmaya cevap veremediği

görülmüş, bunun üzerine tek başına günde 25 mg olanzapinin veya günde 1200 mg klorpromazin ve günde 4 mg benztropinmesilatın 8 haftalık sabit dozlu çalışılmasına karar vermişlerdir. Gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda 84 denekten 53'ünün (%70) deneyi tamamladığını belirlemişlerdir. Çalışmayı tamamlayan deneklerde istatistiksel olarak iki ilaç arasında etkinlik açısından hiçbir fark göstermediği, olanzapin ve klorpromazin benzer etkinlik gösterdiği ve olanzapin ile tedavi edilen hastalarda klorpromazin ile tedavi edilen hastalardan daha az yan etki görüldüğünü tespit etmişlerdir (Conley *et al.* 1998).

Hong ve ark. (1997) tarafından Çin'de yapılan çift körlü 12 haftalık bir çalışmada, 40 şizofreni hastasında klozapinin klorpromazine karşı etkinliği ve güvenliği incelenmiştir (Hong *et al.* 1997). Rastgele olarak seçilen 21 hastaya klozapin (ortalama 543 ± 157 mg/gün), 19 hastaya ise klorpromazin (ortalama 1163 ± 228 mg/gün) verilmiştir. Klozapinle tedavi edilen hastaların 6 tanesi psikiyatrik değerlendirme skalasında %20'den daha fazla iyileşme göstermiş ve bunlar yanıt verenler olarak adlandırılmıştır. Klorpromazin alan hastaların hiçbirinde iyileşme oranında bu başarı gözlenememiştir. Klozapin ile tedavi edilen hastalardan, biri lökopeni ve mide bulantısı, diğeri ise kusma ve hipotansiyon nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Birinde sarılık ve aşırı sedasyon, diğeri şiddetli kilo kaybı (9 kg) nedeniyle iki hastada klorpromazin tedavisi yarım kalmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar klozapin tedavisinin tipik nöroleptik tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klorpromazine göre avantajları olabileceğini bildirmişlerdir.

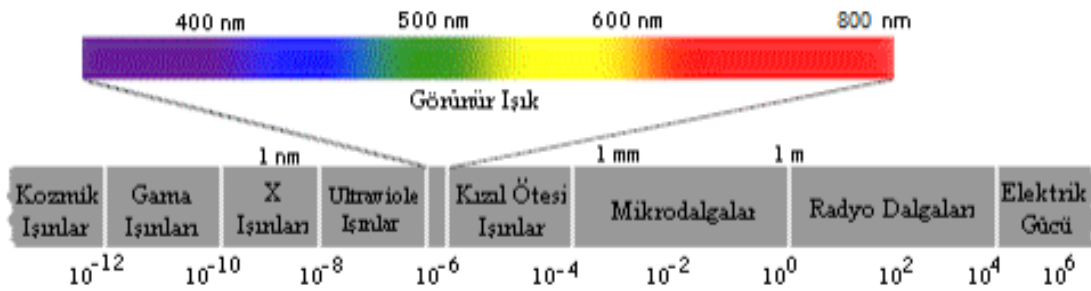
Randomize, çift körlü, 52 haftalık bir çalışmada şizofreninin ilk episodunu yaşayan hastalarda klorpromazin ve klozapini karşılaştırılarak etkinliği ve güvenliği incenmiştir. Toplamda ilk atak şizofreni veya şizofreniform bozukluğu olan 164 yatan hasta klorpromazin veya klozapine randomize edilmiş ve 52 hafta boyunca veya bırakana kadar takipleri yapılmıştır. Çalışma için taranan 2708 hastanın 171'inin ilk atak hastaları için kriterleri karşıladığı belirlenmiştir. Bunlardan 164 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmiş, 81'i klozapine ve 83'ü klorpromazine randomize edilmiştir. Klozapin tedavisi alan grupta 1. remisyon belirtileri 8. haftada, klorpromazin alanlarda ise 12. haftada görülmeye başlamıştır. 12 haftada klozapin semptomların şiddeti ile ilgili yapılan derecelendirme ölçeğinde hemen hemen hepsinde klorpromazine göre üstün bulunmuştur. Genel olarak klozapin, özellikle ekstrapiramidal yan etkiler olmak üzere klorpromazinden daha az advers etkiye neden olduğu ve kilo değişimi veya glikoz metabolizması açısından gruplar arasında önemli bir değişiklik görülmediği bildirilmiştir (Lieberman *et al.* 2003).

Adli tıpta yapılan bir çalışmada uzun süreli psikotrop ilaç kullanımından dolayı ölen 24 psikiyatrik hastanın (erkek/kız oranı 1,7:1 ve yaş ortalaması $59,0 \pm 8,8$) adli özellikleri

incelenmiştir. Çalışmada 2011-2016 yılları arasındaki psikiyatrik hastaların ani ölüm vakaları derlenmiştir. Bu ani ölümlerin adli özellikleri sistematik olarak incelemeyip otopsi ve toksik ilaçların sonuçlarıyla geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalardan 15'inin belirgin hastalık süreleri $14,4 \pm 8,2$ yıl, diğer 9 hastanın ise 3 yıldan fazla hastalık süreleri olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hastaların %62,5'inin ölüm zamanının iş günlerinde gündüz olduğu ve %91,7'nin ise evde öldüğü tespit edilmiştir. Bu hastalardan çoğunun ölümlerinden önce farklı derecelerde fiziksel rahatsızlıklarından şikâyetçi olduğu belirtilmiştir. Bu rahatsızlıklardan şizofreni (20 vaka) olan hastalar en yaygın olanıdır, aynı zamanda bunu depresyon (4 vaka) takip etmektedir. Çalışmadaki tüm hastalar psikotrop ilaç alımına sahip olup, klorpromazin ve klorpromazin bunlardan en fazla tespit edilenlerdir. Ölüm nedenlerinin dolaşım hastalıkları (15 vaka), miyokardit (11 vaka) ve ardından pnömoni (4 vaka) olduğu belirlenmiştir. Özellikle şizofreni hastaları olmak üzere psikiyatrik hastalar için antipsikotiklerin neden olduğu ani beklenmedik ölüm risklerine kritik önem verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (Ye *et al.* 2018).

Spektroskopi

Spektroskopi, ışık ile madde arasındaki etkileşmeyi inceleyen bir bilim dalı olup, görünür ışınların yanı sıra X- ışınları, ultraviyole (morötesi) ve infrared (kızılötesi) bölgeleri, mikro dalgaları ve radyo frekanslarını da içine alır. Spektrokimyasal metotlar, organik ve inorganik bileşiklerin kalitatif ve kantitatif tayinlerinde yaygın kullanımlarının yanı sıra, molekül yapılarının aydınlatılmasında da sıklıkla kullanılmaktadır (Skoog *et al.* 1999).



Şekil 2. Işığın elektromanyetik spektrumu

Spektroskopi, bir numunedeki atom, molekül veya iyonların bir enerji düzeyinden diğerine geçişleri sırasında soğurulan (absorpsiyon) veya yayılan (emisyon) elektromanyetik ışımının ölçülmesi ve yorumlanmasında başvurulan araçlardır. Her atom, molekül veya iyonun elektromanyetik ışıma ile kendine özgü ilişkisi vardır. Bu elektromanyetik ışımlar ile

oluşturulabilen dönme, titreşim ve elektronik enerjilerindeki değişiklikler ise spektroskopinin temelini oluşturur.

Işık enerjisinin absorpsiyonuna dayalı bir yöntem olan spektrofotometri yönteminde, ışık ise elektromanyetik bir radyasyon olup frekans (ν) veya dalga boyu (λ) ile karakterize edilir. Frekans ve dalga boyu arasında $\lambda \cdot \nu = c$ bağıntısı bulunmaktadır. Burada c , ışığın yayılma hızıdır. Işığın vakumdaki yayılma hızı, frekanstan bağımsız ve en yüksek değerindedir. Enerji ise:

$$E = h \cdot \nu \quad \text{veya} \quad E = \frac{hc}{\lambda} \quad (1)$$

formülleriyle ifade edilir ($h = \text{planck sabiti} = 6,62 \times 10^{-27} \text{ erg.s}^{-1}$ ve $c = 3 \times 10^{10} \text{ cm.s}^{-1}$). Bu eşitliğe göre dalga boyu küçüldükçe elektromanyetik ışığın enerjisi artar.

Elektromanyetik ışınlar uzayda çok büyük bir hızla hareket eden bir enerji türüdür. Elektromanyetik ışığın en çok karşılaşılan türleri, gözle algıladığımız görünür ışık ve ısı şeklinde algıladığımız infrared (kırmızı ötesi) ışınlarıdır; x-ışınları, ultraviyole (mor ötesi), mikrodalga ve radyo ışınları ise elektromanyetik ışığın diğer türleridir. Elektromanyetik ışığın girişim (interferans) ve kırınım (difraksiyon) gibi davranışlarını tanımlamak için dalga özelliğinden yararlanılır. Bir metal yüzeyinden ışın ile elektronların koparılması (fotoelektrik olay) ve ışın enerjisinin bir madde tarafından soğurulması (absorpsiyonu) ve yayılması (emisyonu) olaylarını açıklamak için ise dalga modeli yetersiz kalır. Bu olayları açıklamak için ışığın tanecik özelliklerini göz önüne almak, yani elektromanyetik ışığı enerji taşıyan ve foton adı verilen enerji paketlerini oluşturan tanecikler olarak düşünmek gerekir. Işığın madde ile etkileşmelerini açıklayabilmek için bu iki model bir arada düşünülmelidir (Skoog *et al.* 1998).

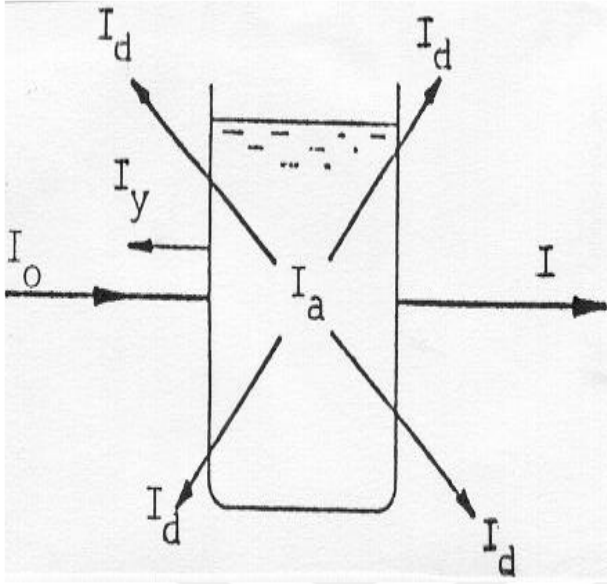
Işık; atom ve moleküller tarafından absorbe edilebilir. Absorbe edilen enerji kuantlıdır ve elektronların düşük enerjili orbitallerden (temel hal) daha yüksek enerjili orbitallere (uyarılmış hal) geçmesine neden olur. Ama her enerji absorbe edilemez; ancak iki enerji seviyesi arasındaki farka eşit bir enerji absorbe edilebilir.

Vakumdan şeffaf bir madde ortamına giren ışın, maddenin atom veya molekülleriyle etkileşir. Etkileşme ışının elektriksel alanı ile maddenin bağ elektronları arasında olur ve maddenin yapısına bağlı olarak değişir.

Bu etkileşme sonucu başlıca şu olaylar meydana gelir:

- Işının geçmesi veya kırılması
- Işının yansması

- Işının dağılması
- Işınınsaçılması
- Işının absorpsiyonu ve emisyonu



I_0 : Giren ışın şiddeti,
 I : Çıkan ışın şiddeti,
 I_a : Absorplanan ışın şiddeti,
 I_d : Dağılan ışın şiddeti,
 I_y : Yansıyan ışın şiddeti.

$$I_0 = I_a + I_y + I_d + I \quad (2)$$

Şekil 3. Çözelti üzerine düşürülen bir ışın demetinde oluşabilecek olaylar

Işık absorpsiyonu spektrofotometre ile ölçülür. Bu ölçüm atom, iyon veya molekül üzerine gönderilen ışığın şiddeti (I_0) ile geçen ışığın şiddeti (I) arasındaki farkın ölçümü şeklindedir (Şekil 3).

Işığın absorpsiyonu üzerine düştüğü atom, iyon veya molekülün derişim ile orantılı olarak ilk kez Lambert ve Beer tarafından ortaya konulmuştur. Beer'a göre bir çözeltilerden geçen monokromatik ışın demetinin şiddeti, çözeltinin derişimi ile logaritmik, üstel veya geometrik olarak azalır.

$$I = I_0 \cdot 10^{-aC} \quad (3)$$

I_0 gelen ışının şiddeti, I çözeltiyi terk eden ışının şiddeti, a çözeltinin türüne ve monokromatik ışının dalga boyuna bağlı bir sabit, C ise çözeltinin derişimidir. Beer yasası, oldukça düşük derişimlerde analit içeren ortamların absorpsiyon davranışları başarılı bir şekilde ifade eder. Yüksek derişimlerde (genellikle $> 0,01$ M) absorpsiyon yapan moleküller arasındaki uzaklık çok azalır ve moleküller komşularının yük dağılımlarını etkiler. Bu etkileşim sonucu moleküllerin absorplama özellikleri değişir. Etkileşim derişime bağlı olduğu için derişim arttıkça doğrusallıktan sapmalar olur. Analit ayrıştığında (dissosiyasyon), çeşitli türlerle birleştiğinde (assosiyasyon) veya çözücü ile farklı absorpsiyon spektrumu olan bir ürün vermek üzere tepkime verdiğinde Beer yasasından belirgin sapmalar görülür.

Lambert'e göre, bir çözeltiden geçen monokromatik bir ışın demetinin şiddeti, çözelti içinde aldığı yolla logaritmik, üstel veya geometrik olarak azalır.

$$I = I_0 \cdot 10^{-ab} \quad (4)$$

b: ışın demetinin çözelti içinde aldığı yol

Yukarıda açıklanan iki kanun birleştirilerek,

$$I = I_0 \cdot 10^{-abC} \quad \text{elde edilir.}$$

I = Çıkan ışın şiddeti,

I_0 = Giren ışın şiddeti,

A = Absorptivite katsayısı,

C = Absorpsiyon yapan numunenin derişimi (mol/L),

b = Işığın numune içerisinde aldığı yol (cm)'dur.

Eşitliğin eksi logaritması alınır,

$$\log I_0 / I = abC$$

$$\log I_0 / I = A = abC$$

Bu eşitlik kısaca,

$$A = abC \quad (5)$$

şeklinde verilir ve bu eşitlikten derişim (C) hesaplanabilir. Bu bağıntıda A değeri C'ye karşı grafiğe geçirilirse eğimi a.b olan bir doğru elde edilir.

Derişim mol/L alınması halinde A'yı C'ye bağlayan eşitlikte katsayı ϵ ile gösterilir ve *molar absorpsiyon katsayısı* ya da *molar absorbtivite* adını alır.

$$A = \epsilon bC \quad (6)$$

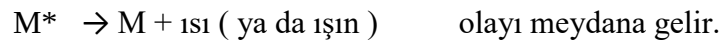
A değeri C'ye karşı grafiğe geçirilirse bir doğru elde edilir, ancak her zaman düzgün bir doğru elde edilemez. Absorbans ışın yolu ile doğrusal değişir, bunun çok az istisnası vardır. Diğer taraftan, b sabit tutulurken, derişim ile ölçülen absorbans arasındaki doğrusal ilişkiden sapmalarla sık sık karşılaşılır. Böyle saptamaların (hataların) çeşitli nedenleri olabilir. Bu sapmaların bazıları olayın doğasından ileri gelir ve Beer yasasına gerçek sınırlamalarını gösterir. Diğerleri absorpsiyon ölçümlerinin yapılış tarzı veya derişim değiştiğinde oluşan kimyasal değişim sonucu oluşmaktadır (Gündüz 1988).

UV–Görünür bölge spektroskopisi

UV/GB ışınları ile uyarılma, düşük enerjili atomik veya moleküler orbitallerdeki elektronların daha yüksek enerjili orbitalere çıkarılması sonucu oluşur. Uyarılmada ışının absorplanabilmesi için enerjisinin iki orbitalin enerjileri arasındaki farka eşit olması gerekmektedir. Bir maddenin ışın veya elektromanyetik enerjiyi absorblaması olayı iki basamaklıdır. Birinci basamakta;



M^* , ışın absorplayarak uyarılmış bir atom, iyon veya moleküldür. Uyarılmış olan böyle bir taneciğin ömrü 10^{-8} s kadardır. İkinci basamakta;



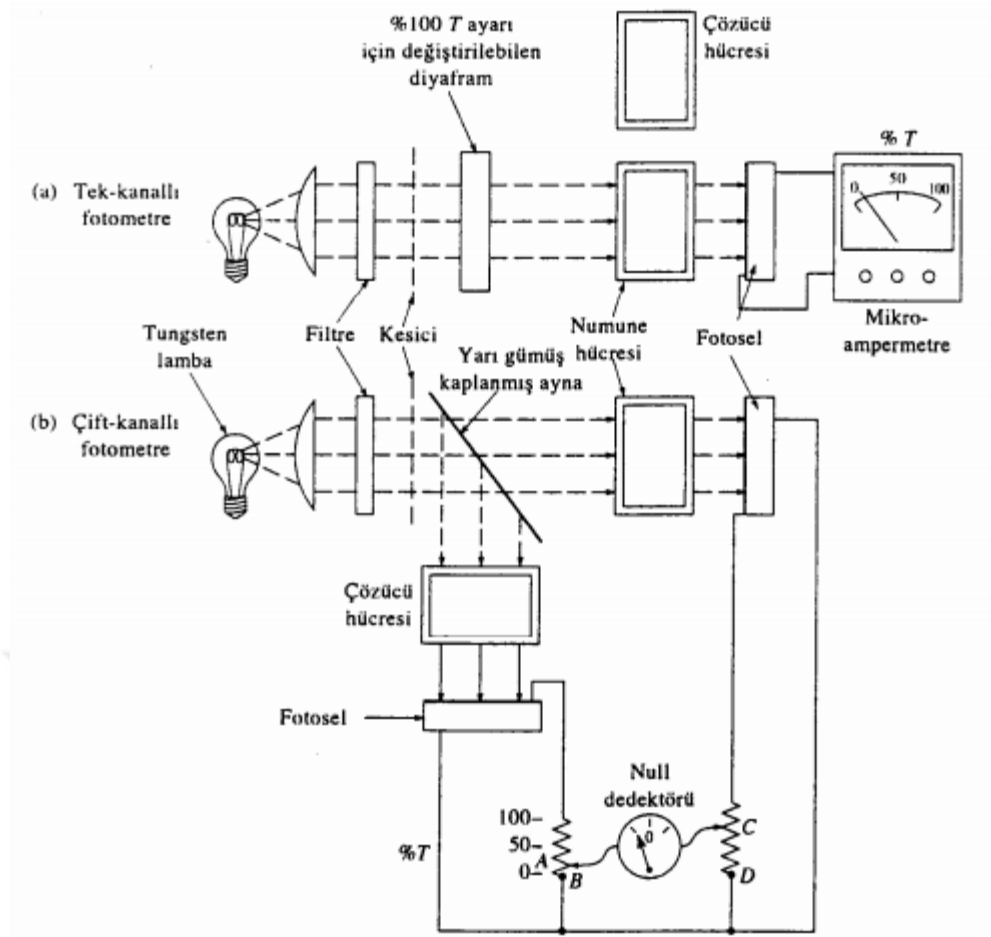
UV/GB ışınlarının absorpsiyonu genellikle bağ elektronlarının uyarılmasından kaynaklanır ve sonuçta absorpsiyon piklerinin dalga boyları bağ tipi ile ilişkilidir. Moleküllerin maksimum absorpsiyon yaptıkları dalga boyu ve o dalga boyundaki absorptivite katsayıları o moleküldeki fonksiyonel grupların yapısı ve saf olup olmadığı ile ilgili bilgi verir (Doğan 2009).

UV–Görünür bölge absorpsiyon spektrofotometreleri

Spektrofotometre, elektromanyetik ışının dalga boyunun bir fonksiyonu olarak numunenin absorbans ya da geçirgenliğini ölçmek için kullanılan bir cihazdır. UV-Görünür Bölge Absorpsiyon Spektrofotometreleri, 110 nm'den 1000 nm arasında değişen dalga boylarında çalışırlar. Ancak 110 nm ile 200 nm dalga boyu aralığında çalışan cihazlar vakum tertibatlı ve oldukça pahalı cihazlardır. Bundan dolayı laboratuvarlarda kullanılan spektrofotometri cihazları 200 nm ile 800 nm dalga boyu aralığında çalışmaktadırlar. Spektrofotometrelerde elektromanyetik ışın kaynağı olarak döteryum ve tungsten olmak üzere iki lamba kullanılmaktadır. 160-400 nm aralığında ışın üretmek için döteryum lambası, 350-2500 nm arasında ışın üretmek için tungsten lambası kullanılmaktadır (Gündüz 2002; Holler *et al.* 1998; Hollas 2004).

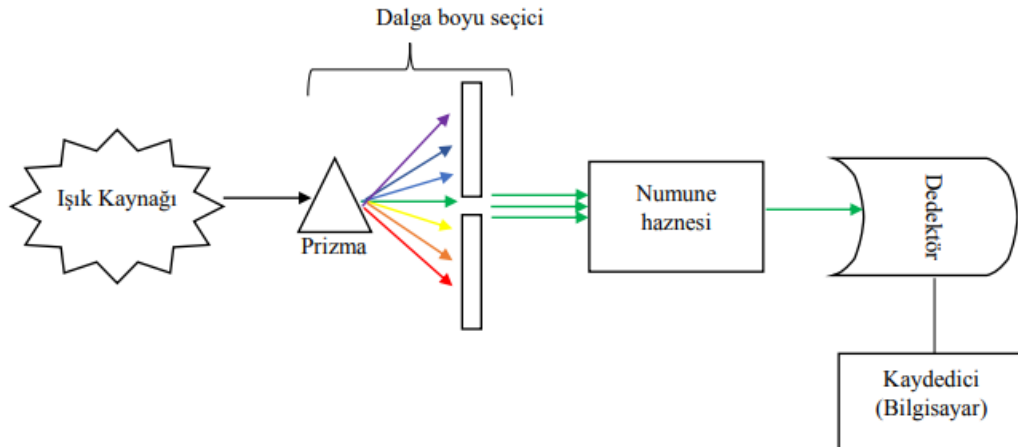
UV-Görünür Bölge Absorpsiyon Spektrofotometreleri yapılarına göre iki kısma ayrılır (Şekil 4);

- Tek ışınlı spektrofotometreler
- Çift ışınlı spektrofotometreler



Şekil 4. Tek- ve çift- ışınlı spektrofotometre cihazının şematik gösterimi

UV-Görünür bölge spektrofotometre cihazları; ışın kaynağı, dalga boyu seçici (monokromatörler), numune kabı, dedektörler ve kaydedici kısımlarından oluşur (Şekil 5).

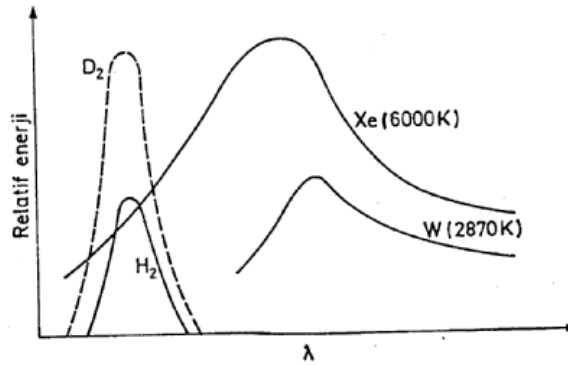


Şekil 5. Spektrofotometre cihazının temel bileşenleri

Bu ana bileşenlere ek olarak spektrofotometrelerde ışığı toplamak, odaklamak, yansıtmak, iki demete bölmek ve örnek üzerine belli bir şiddette göndermek amacıyla mercekler, aynalar, ışık bölücüleri ve giriş ve çıkış aralıkları vardır. Örnek ise kullanılan dalga boyu bölgesinde ışığı geçiren maddeden yapılmış örnek kaplarına konularak ışık yoluna yerleştirilir.

Işın kaynakları

UV ve Görünür Bölgede D₂, W, H₂ ve Xe gibi sürekli ışık kaynakları kullanılır. Şekil 6'da en yaygın olarak kullanılan bu dört lambanın yaydığı spektrumları görülmektedir.



Şekil 6. D₂, W, H₂ ve Xe lambalarının yaydıkları ışımaların spektrumları

Tungsten flaman lambası görünür ve yakın IR bölgede ışık yayar. Elektrik akımı ile ısıtılan tungstenden yayılan bu ışık, siyah cisim ışıması olup, 320 nm ile 3000 nm arasındaki bölgeyi kapsar. 3000 K'de çalışan bir tungsten lambasının yaydığı enerjinin ancak %15'i görünür bölgededir. Tungsten lambasının içinde bir miktar iyot veya brom buharı bulunursa lambanın ömrü artar ve bu lamba tungsten-halojen lambası olarak adlandırılır. Ultraviyole bölgede en çok kullanılan lambalar, hidrojen veya döteryum elektriksel boşalım lambalarıdır. Düşük basınçta (5 mmHg) H₂ veya D₂ gazı içeren bu lambalarda 40 voltluk doğru akım uygulanarak elektriksel boşalım elde edilir. Bu lambalar, 180 nm ile 380 nm arasında ışık yayar. Daha pahalı ve daha uzun ömürlü olan D₂ lambasının yaydığı ışığın şiddeti H₂ lambasına göre çok daha fazladır. UV ve görünür bölgenin tümünde (150 nm–700 nm) kullanılabilecek bir başka şiddetli ve sürekli ışık kaynağı, Xe ark lambasıdır. Bundan başka civa buhar lambası da her iki bölgede ışımaya yapabilen bir ışık kaynağıdır. Civa buhar lambası, sürekli spektruma ek olarak kesikli hatlar da içerir. Ksenon ve civa lambaları, daha çok luminesans spektroskopisi yönteminde ışık kaynağı olarak kullanılırlar.

Kuartz 200–320 nm arasındaki ultraviyole ışığı geçirdiğinden, bu bölgedeki ışıkla çalışabilmek için, lambaların pencereleri, mercekler, örnek kaplarının duvarları ve detektörün giriş penceresi kuartzdan yapılır. 320–700 nm arasındaki bölgede ise, bu kısımların camdan yapılmış olması yeterlidir.

Dalga boyu seçiciler

UV–Görünür Bölge Spektrofotometrik çalışmalarda belli bir dalga boyunda oluşturulan ışınlar madde üzerine gönderilerek analizler gerçekleştirilir. Seçilen dalga boyu maksimum absorbansın olduğu aralıkta ise duyarlılık artmış olur ve diğer dalga boylarında

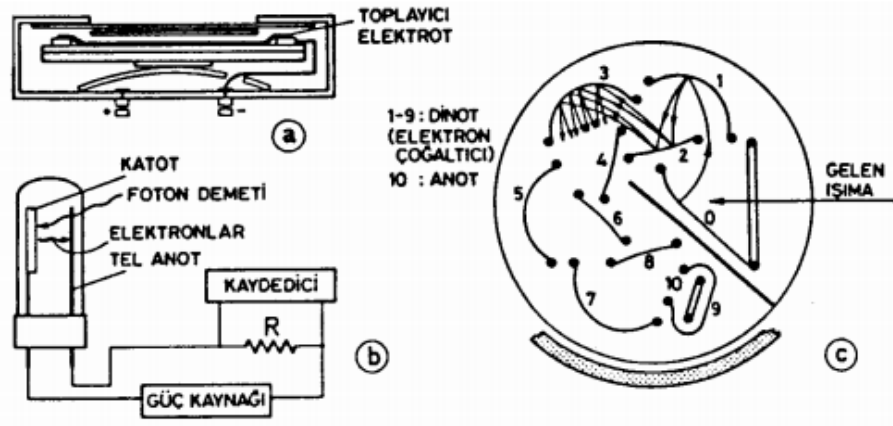
soğurma yapan maddelerin girişimi engellenmiş ve seçicilik artırılmış olur. Bu nedenle istenilen dalga boylu ışınları elde etmek için filtreler ve monokromatörlerden yararlanılır. Filtreler; renkli çözeltiler, renkli camlar, cutoff (dalga boyu sınırlayıcı filtreler), interferans (girişim) filtreleri olup, monokromatörler; optik ağılar ve prizmalar şeklinde sınıflandırılabilir (Skoog *et al.* 1998; Viggiano 2006).

Örnek kapları

Spektrofotometrelerde çalışılan bölgede ışınları absorplamayan ve geçirgen özelliğe sahip maddelerden yapılmış numune kapları kullanılır. Bunlara *sel* veya *küvet* denir. UV bölgesinde kuartzdan yapılmış küvetler kullanılır. Bunlar 20 nm–300 nm dalga boyu aralığında kullanılırlar. Silikatten yapılmış cam küvetler ise 350 nm–2000 nm bölgesinde kullanılabilirler. Öğrenci laboratuvarlarında görünür bölge çalışmalarında plastikten yapılmış küvetler kullanılabilir. Küvetler dikdörtgenler prizması şeklinde olup en çok kullanılanların genişliği 1 cm’dir. Küvetlerin ışın doğrultusundaki yüzeyleri temiz olmalıdır. Parmak izi gibi diğer kirlilikler sonuçlarda hataların oluşumuna sebebiyet verir ve tekrarlanabilir ölçümler alınamaz (Skoog *et al.* 1998; Viggiano 2006; Gündüz 2007).

Dedektörler

Maddenin ışığı absorplayıp absorplamadığını anlamak için, ışık kaynağından gelen ışığın şiddetinin ölçülmesi amacıyla spektrofotometrelerde kullanılan bileşene *dedektör* adı verilir. Bir dedektörün ışığa karşı duyarlı olması, ışık şiddeti ile doğru orantılı bir sinyal üretmesi, üzerine düşen ışığa cevap verme, yani sinyal üretme süresinin kısa olması, kararlı olması ve üretilen elektriksel sinyalin yardımcı devrelerle çoğaltılabilmesi istenir. Ultraviyole ve görünür bölgede kullanılabilen üç tür dedektör vardır (Şekil 7).



Şekil 7. UV ve Görünür Bölgede kullanılan dedektör türleri (a) fotovoltaik veya fotoiletken dedektör, (b) fototüp, (c) fotoçoğaltıcı tüp

İdeal bir dedektör aşağıda verilen özelliklere sahip olması gerekir:

- Duyarlılığı yüksek olmalı,
- Sinyal/gürültü oranı yüksek olmalı,
- Geniş bir dalga boyu aralığında spektral yanıtı sabit olmalı,
- Aydınlatma yokken çıkış sinyali en az olmalı, yani dark akım küçük olmalı,
- Yanıtlama süresi kısa olmalı,
- Alınan sinyal, ışın gücü ile doğru orantılı olmalıdır.

UV–Görünür bölge spektroskopisi yönteminin uygulama alanları

Kalitatif (nitel) analiz

Bilinmeyen bir madde saflaştırıldıktan sonra UV spektrumu alınır. Bu spektrum, her yönüyle aynı şekilde daha önce alınmış olan spektrumlarla karşılaştırılır. Bilinmeyen maddenin spektrumu daha önceki madde spektrumlarından hangisine uyuyorsa, bilinmeyen madde o maddedir. Bundan başka maddelerin saflık kontrolünde de kullanılmaktadır. Numunenin alınan spektrumunda beklenmedik pikler görünüyorsa bu o maddenin saf olmadığını gösterir. Ayrıca, kromofor grupların kalitatif tayininde ve organik moleküllerin yapılarının aydınlatılmasında da UV spektroskopisi yöntemi kullanılmaktadır. Yapı aydınlatılmasında, 200–400 nm aralığında bir veya daha çok pik gözleniyorsa bu, molekülde doymamış grupların veya kükürt, halojen gibi hetero atomların varlığını gösterir. Çoğu zaman, analitin spektrumu, çok sayıda kromofor grup içeren ve yapısı bilinen başka bir molekülün spektrumu ile karşılaştırılarak, analitteki fonksiyonel grup hakkında bir fikir edinilebilir. Fakat genel bir kural olarak, analitin kesin yapısını anlamak için yeterli ayrıntılı bilgileri, UV spektrumlarında bulamayız. Bu yüzden, UV spektrumlarından elde edilen kalitatif veriler, NMR, MS gibi başka fiziksel ve kimyasal verilerle desteklenmeli mümkünse çözünürlük, erime noktası ve kaynama noktası gibi bilgilerle birleştirilmelidir (Gündüz 2002; Holler *et al.* 1998; Hollas 2004).

Kalitatif analiz amaçlı UV spektrumları genelde analitin seyreltik çözeltileri kullanılarak elde edilir. Fakat uçucu bileşiklerin gaz halindeki spektrumları alınabilirse, daha ayrıntılı ve dolayısıyla daha yararlı spektrumlar ele geçer. UV–Görünür Bölge Spektroskopisinde kullanılacak çözücünün bu bölgedeki ışınlar için geçirgen olması ve numuneyi, belirgin pikler verebilecek derişimlerde çözmesi gerekir. Ayrıca çözücü ile absorpsiyon yapan tür arasındaki mümkün etkileşimleri de hesaba katmak gerekir. Örneğin, su, alkol, ester ve keton gibi polar çözücüler, spektrumdaki titreşim ayrıntılarını örtme etkisi gösterirler. Polar çözücüler, hem spektrumun titreşimlerinden ileri gelen küçük piklerin

kaybolmasına, hem de absorpsiyon bantlarının ve dolayısıyla piklerin esas yerlerinden kaymasına neden olurlar (Gündüz 2002; Holler *et al.* 1998; Hollas 2004).

Kalitatif analizde, kullanılacak bir çözücünde aranan başlıca özellikler şöyle olmalıdır:

- Saydam olmalı,
- Spektrumu alınacak maddeyi çözmeli,
- Spektrumu alınacak maddenin absorplama yaptığı alanda absorplama yapmamalı (boş olmalı)
- Polar olmamalı
- Çözdüğü maddenin kromofor grubuyla reaksiyona girmemeli.

Kantitatif (nicel) analiz

Ultraviyole ve Görünür Bölge Absorpsiyon Spektroskopisi, kimyacıların kantitatif analizlerde en çok faydalandıkları tekniklerden biridir. Kantitatif analizde, ilk önce analizi yapılacak maddenin en iyi absorbans yaptığı dalga boyu bulunur ve dalga boyunda spektrumu alınır. Belirlenen dalga boyu sabit tutularak, artan derişimlerde hazırlanan çözeltilerin absorbansları okunur. Derişime karşı absorbans grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi elde edilir. Sonra bilinmeyen maddenin derişimi kalibrasyon eğrisi yardımıyla bulunur ve ayrıca seçilen dalga boyu sabit tutularak absorbtivite katsayısı da belirlenmeye çalışılır.

Türev Spektrofotometri Yöntemi

Türev tekniğinin kuramsal temelleri ilk kez 1953 yılında Hammond ve Price tarafından ortaya konulmuş ancak yaygın olarak kullanımı 1970'lerde başlamıştır. İkinci ve daha yüksek türev dereceleri Martin tarafından (1959) tartışılmıştır. Daha ileri çalışmalar O'Haver ve Green tarafından (1975-76) yapılmış ve tekniğin etkinliğinin yanı sıra yararları da açıklanmıştır (Cotrell 1982).

Türev tekniği analitik spektrofotometri de artan bir kullanıma sahiptir. Bu yöntem, sadece Ultraviyole/Görünür Bölge (UV/GB) değil, Infrared (IR), Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS), Alev Emisyon Spektroskopisi ve Florimetride de uygulama alanları bulmuş olmasına rağmen diğer tekniklere oranla UV/GB çalışmalarında çok daha yaygın uygulamaktadır. Bunu nedeni UV/GB spektrumlarında üst üste binen, çakışan bantlar daha sık görülür ve ayırım gücü zayıftır. Bunun yanı sıra sinyal/gürültü oranı da düşüktür. Türev uygulamaları bu sorunlara belli oranlarda çözüm getirmiş ve karakteristik pikleri az olan ve çözülmemiş bantları içeren spektrumların da ayırım gücünü arttırmıştır.

Yöntemin dezavantajı ise, yüksek türev derecelerinde sinyal/gürültü oranının bozulması, pik şekillerinde bozulma ve dönüm noktası kaymasıdır. Bu nedenle uygulanacak türevin derecesi iyi seçilmelidir (Anonim 2005).

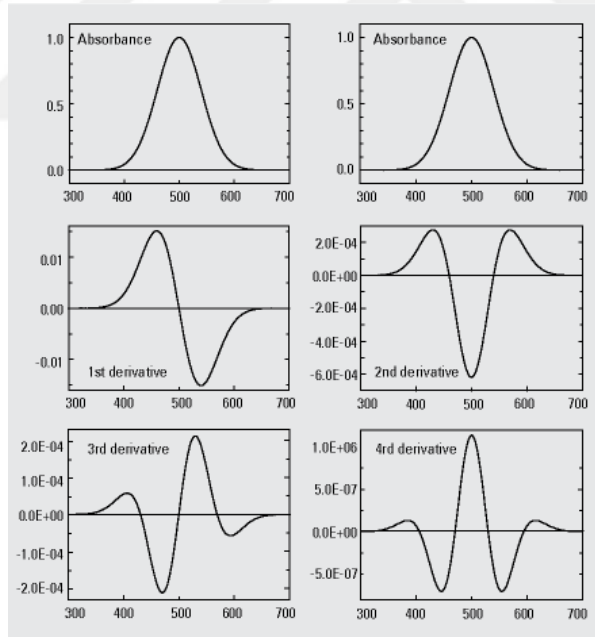
Teorik temelleri

Bir UV/GB spektrumu veya 0. derece spektrum $A = f(\lambda)$ fonksiyonudur. Bir fonksiyonu gösteren eğrinin herhangi bir noktasındaki teğetin eğimi, fonksiyonun bu noktadaki türevidir. Bu fonksiyonun her noktasındaki türevi $\left(\frac{dA}{d\lambda}\right)$ hesaplanabilir.

Eğer bu türev değerleri grafiğe geçirilecek olursa “türev spektrumu” elde edilir ve 1’den n’e kadar derece de olabilir.

$$\frac{dA}{d\lambda}, \frac{d^2A}{d\lambda^2}, \dots, \frac{d^nA}{d\lambda^n}$$

1. Derece türev spektrumunda pik dönümlerinde dalga boyunun bir birim değişimine karşılık A sıfır değişim göstereceğinden bu noktadaki teğetin eğimi sıfır olur yani apsise paralel olur. Sonuçta türev eğrisi sıfırdan geçer ve apsisi keser.



Şekil 8. Gauss diyagramının absorbans ve türev spektrumları

Bir çan eğrisinin 1. derece türev eğrisi asıl spektrumdaki eğrinin teğetlerinin eğimini göstermektedir ve iki dönüm noktası (n+1) tane pik gösterir (Şekil 8). Böylece türevlendirme ile spektrum daha ayrıntılı ve net bir görünüm kazanır.

$A = \epsilon bC$ eşitliğinin dalga boyuna göre 1. derece türevi şöyledir;

$$\frac{dA}{d\lambda} = -Cb\left(\frac{d\varepsilon}{d\lambda}\right) \quad (7)$$

1. Derece türev, her dalga boyunda C ile doğrusal ilişkilidir. 1.Derece türev eğrisinde orijinal spektrumun maksimum noktası kaybolmuş buna karşılık orijinal spektrumda absorbandsın yükseldiği kısımlar için pozitif, azaldığı kısımlar için negatif değerler almıştır. 1.Derece türev eğrisi asıl spektrumdaki eğri üzerinde eğimin en büyük olduğu noktalara yani eğrinin yarı yüksekliğine karşılık bir maksimum ve bir minimum göstermekte, eğimin en düşük olduğu tepe noktasında ise sıfır olmaktadır. Bükülmenin olduğu noktada ölçüm daha duyarlıdır. Çünkü burada $\frac{d\varepsilon}{d\lambda}$ 'nın daha yüksek değerleri elde edilir.

ε 'nun 1. derece türevi $\frac{d\varepsilon}{d\lambda}$ sıfıra eşitse, C ile doğrusal orantı gözlenir.

2. Derece türev eğrisinde ise aynı işlemler sonucunda asıl eğrinin maksimum noktasına karşılık gelen bir minimum görülmektedir. Ayrıca tek bir pik içinde kaybolmuş olan ve belli belirsiz omuzlar yapan iki veya üç pik daha net şekilde açığa çıkar. Bu nedenle ikinci türev uygulamada en çok kullanılan tekniktir.

2.Derece türev için eşitlik aşağıdaki şekli alır;

$$\frac{d^2A}{d\lambda^2} = C^2b^2\left(\frac{d\varepsilon}{d\lambda}\right)^2 - Cb\frac{d^2\varepsilon}{d\lambda^2} \quad (8)$$

ε 'nun 2.derece türevi $\frac{d^2\varepsilon}{d\lambda^2}$ yüksek bir değere sahipse duyarlık daha da artar.

3. Derece türev eğrisinde orijinal eğrinin maksimum noktasına aynen birinci derece türev eğrisinde olduğu gibi bir kesim noktası karşılık gelmektedir. Özellikle yüksek ölçüm duyarlılığı eğrinin küçük aralıklarında ve bükülme noktasına çizilen yatay tanjantlarla omuzlarda elde edilir.

3. Derece türevi;

$$\frac{d^3A}{d\lambda^3} = -Cb\left(\frac{d^3\varepsilon}{d\lambda^3}\right) + 3C^2b^2\left(\frac{d\varepsilon}{d\lambda}\right)\left(\frac{d^2\varepsilon}{d\lambda^2}\right) - C^3b^3\left(\frac{d\varepsilon}{d\lambda}\right)^3 \quad (9)$$

şeklindedir. $\frac{d\varepsilon}{d\lambda}$ 'nın C ile doğrusal olması için sıfır olması gerekir.

4. Derece türev eğrisinde orijinal eğrideki maksimum noktaya yine bir maksimum nokta karşılık gelmektedir. Bu nedenle nicel tayinlerde ikinci ve dördüncü türev eğrileri kullanılmaktadır.

4. Derece türev için eşitlik;

$$\frac{d^4 A}{d\lambda^4} = -Cb \left(\frac{d^4 \varepsilon}{d\lambda^4} \right) + 4C^2 b^2 \left(\frac{d\varepsilon}{d\lambda} \right) \left(\frac{d^3 \varepsilon}{d\lambda^3} \right) + 3C^2 b^2 \left(\frac{d^2 \varepsilon}{d\lambda^2} \right)^2 - C^4 b^4 \left(\frac{d\varepsilon}{d\lambda} \right)^4 \quad (10)$$

şeklindedir. Doğrusal orantı için $\left(\frac{d\varepsilon}{d\lambda} \right)$ ve $\left(\frac{d^2 \varepsilon}{d\lambda} \right)$ 'nın değerlerinin sıfıra eşitilmesi gerekir.

Absorpsiyon bandı aynı zamanda analitik bant olarak da adlandırılarak Gauss veya Lorentz fonksiyonları ile açıklanabilir.

Türev Spektrofotometrisi iki veya daha çok Gauss veya Lorentz eğrisinin üst üste binmesiyle oluşan eğrilerin incelenmesinde de kullanılmaktadır. Gauss'agöre belli bir λ 'da bandın absorpsiyonu şöyledir.

$$A_\lambda = E_{\text{maks.}} \cdot e^{-C\lambda^2} \quad (11)$$

E_{maks} = Maksimum absorpsiyon absorptivitesi

C = Derişim

Türev almanın sağladığı bir üstünlüğünde türev derecesi arttıkça geniş bantların dar bantlara göre daha fazla baskılanmasıdır. n. derece türevdeki sinyalin büyüklüğü (D_n), asıl bandın genişliğinin (w) n. üssü ile ters orantılıdır.

$$D_n \propto \left(\frac{1}{w_n} \right)$$

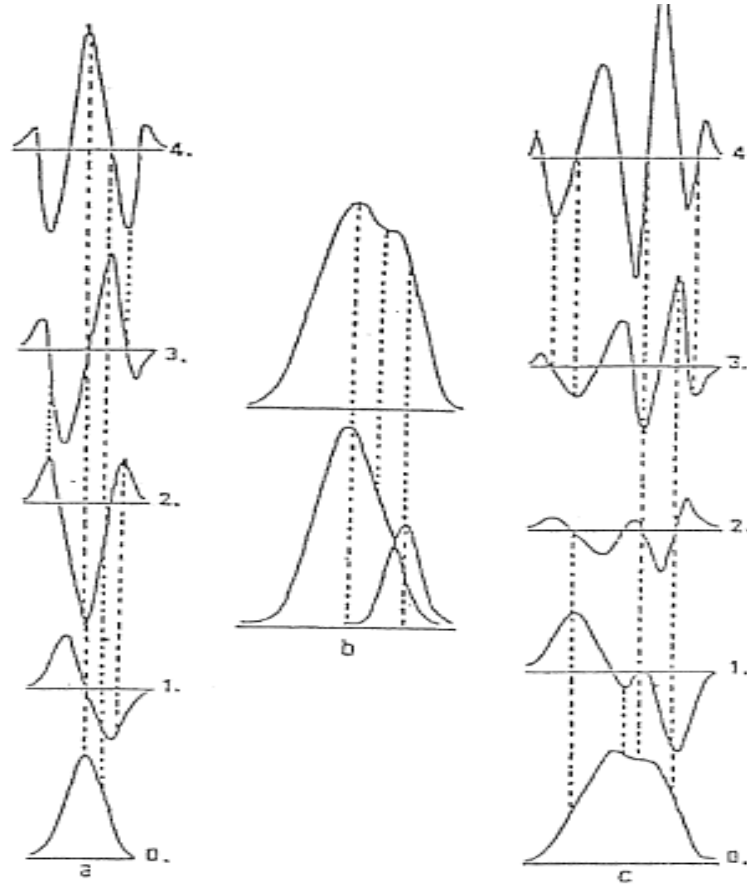
Bu nedenle bir arada bulunan ve sinyalleri aynı olan (maksimum dalga boyu aynı merkezleri aynı), bant genişlikleri farklı olan iki banttan dar olanın (w_{dar}), n. türevdeki sinyali (D_n , dar) geniş olan bandın ($w_{\text{geniş}}$) sinyalinden (D_n , geniş) daha büyüktür ve türev derecesi artmasıyla bu yükseklik farkı da artacaktır.

$$\frac{D_{n,dar}}{D_{n,geniş}} = \left[\frac{w_{geniş}}{w_{dar}} \right]^2 \quad (12)$$

Bu özellikten yararlanılarak numune matriksinden ileri gelen ve bozucu etki gösteren geniş bantlar elimine edilebilir. Bu da ikinci ve dördüncü türevlerde teşhis ve tayine imkân sağlar.

Maksimum dalga boyları farklı iki eşit olmayan Gauss eğrisinin tek tek ve karışım halindeki spektrumları Şekil 9.a'da görülmektedir. Maksimum dalga boyları farklı yani merkezleri aynı olmadığından karışım halinde alınan spektrumları bir omuz verir. Bu bantların türevleri alınarak omuzlar düz noktalar haline dönüştürülür (Şekil 9) (Gündüz 2007; Anonim 2005).

Türev eğrilerinin aynı dalga boyu aralığı içinde alınmasıyla türev derecesi ilerledikçe piklerin (merkez bandının) genişliğinin azalır. Bu azalma yaklaşık normal spektrumun birinci türevde yarısına, ikinci türevde %53'üne, dördüncü türevde %41'ine, altıncı türevde ise %34'üne inmektedir. Bu olgu iki farklı bileşiğin üst üste binen bantlarının birbirinden ayrılmasını sağlayarak bileşiklerin analizine imkân verir. Fakat verilen yüzdelerden de anlaşıldığı gibi türev derecesi arttıkça bant daralması yavaşlamakta ayrıca temel pikin yanlarında oluşan uydu piklerin sayısı artacağından iki bandı birbirinden ayırmak zorlaşmaktadır (Gündüz 2007; Anonim 2005).



Şekil 9. Çeşitli şekillerdeki Gauss Diyagramlarının türev spektrumları

Türev spektrumundan yararlanarak bir karışım içerisinde bulunan belirli bir maddenin teşhis edilmesi mümkün olduğu gibi diğer bileşiklerin absorpsiyon yapmadığı bir dalga boyu bulunursa bileşiğin nicel analizi de yapılabilir (Gündüz 2007; Anonim 2005).

Teorik olarak türev absorbansı ile bileşiğin derişimi arasında aşağıdaki bağıntı vardır.

$$0.\text{derece türev} \quad A = \epsilon b C$$

$$1.\text{derece türev} \quad \frac{dA}{d\lambda} = \frac{d\epsilon}{d\lambda} \cdot b C$$

n.derece türev $\frac{d^n A}{d\lambda^n} = \frac{d^n \epsilon}{d\lambda^n} \cdot bC$

Türev spektroskopisi yönteminin uygulamaları

Türev spektroskopisi belirli konu ve alanlara özgü bir yöntem değildir. Analitik kimya ağırlıklı kalite kontrolü ile ilgili alanlar başta olmak üzere; toksikoloji, biyoloji, biyokimya ve klinik biyokimya ile endüstriyel alanlarda önemli uygulamalara sahiptir.

Türev spektroskopisinin kullanım alanları

Türev spektroskopisinin kullanım alanları aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- Geniş absorpsiyon bantlarının bulunduğu absorpsiyon spektrumlarında,
- Absorpsiyonun maksimum olduğu dalga boyunun keskin bir şekilde saptanmasında,
- Tanıma, saflık testleri ve eser analizde çok yararlı olan orijinal spektrumda zor görülebilen ince yapının ortaya çıkması yani ayırıcılığın artırılmasında,
- Absorpsiyon spektrumları birbirine çok benzeyen benzer kimyasal yapıdaki bileşiklerin teşhisinde,
- Eser miktardaki safsızlıklara ait küçük absorpsiyon pikleri türev spektrumlarında daha kolay saptanabilen pikler haline dönüşmesiyle saf maddenin aynı koşullarda kaydedilen türev spektrumlarıyla karşılaştırılmasıyla ham madde, ara ürün ve nihai ürünlerde saflık kontrolünde,
- İlaç maddeleri, besinler vb. maddelerde bulunabilen eser miktardaki safsızlıkların saptanması ve miktarlarının tayin edilmesinde,
- Absorpsiyon bantları çakışan ve bu sebeple direkt bir ön ayırma yapmaksızın tayin edilemeyen karışımların aynı anda analizinde,
- Analitin spektrumu kuvvetli ya da zayıf bir zemin absorpsiyonu ile çakıştığı bulanık çözeltilerin analizinde,
- Analit piki ile çakışan değişken zemin absorpsiyonunun düzeltilmesine ve bu şekilde matriks etkisinin giderilmesinde kullanılır.

Analitik Yöntem Validasyonu (Geçerlilik Testleri)

Geçerli kılma yani validasyon, geliştirilen yöntemin ilgili performans kriterlerine uygunluğunun saptanması için yöntem parametrelerinin belirlenip incelendiği bir geçerlilik çalışmasıdır (Riley and Rosanske 1996).

Yöntem validasyon basamakları şu şekilde sıralanabilir:

- Uygulama tanımlanır, yöntemin amacına ve konusuna açıklık getirilir.
- Performans değerleri ve uygun kriterler tanımlanır.
- Cihazın performans kriterleri ve yöntemin diğer basamaklarının doğruluğu ispatlanır.
- Materyalin yeterliliği gösterilir (ör., standartlar ve reaktifler).
- Yöntem geliştirilir ve optimize edilir (ayırma).
- Yöntem belgelenir (kritik parametreler belirtilir).
- Validasyon işlemi için bir protokol veya validasyon için işlem prosedürü oluşturulur.
- Validasyon için yapılması düşünülen deneyler tanımlanır.
- Ön-validasyon deneyleri yerine getirilir.
- Validasyon deneyleri için gerekli tüm deneyler uygulanır.
- Metodun rutin kullanılışında uyulması gereken işlemler belirtilir.
- Re-validasyon için gerekli kriterler tanımlanır.
- Rutin kullanımlarda analitik kalite controller ve uygunluk için gerekli işlemlerin neler olduğu belirtilir.
- Validasyon deneyleri ve sonuçları ile ilgili tüm bilgiler rapor haline getirilir.

Tanımlar

Yöntem geliştirme ve validasyon çalışmaları için uluslararası yayınlanan kılavuzlara göre aşağıda verilen tanımlar yapılmaktadır (Riley and Rosanske 1996; Shawartz and Krull 1997; Sonawane *et al.* 2014).

Analit: Bir numune ortamında yani bir biyolojik matrikste analizi yapılan maddedir.

Analiz Serisi: Çalışma esnasında yöntem geliştirme, validasyon işlemleri ve gerçek numunelerin analizi sıralamasına göre yapılan işlemlerin tümüne denir. İşlem serileri birkaç günde tamamlanır.

Biyolojik Matriks: Kan, idrar, serum, plazma ve dokular gibi insan veya hayvanlardan elde edilen numuneler biyolojik materyaller olarak adlandırılır.

İnternal Standart: Analiz işlemlerinde analitin tespitini kolaylaştırmak ve analiz esnasında meydana gelen hataları daha aza indirmek için numune ortamında olmayan analitin yapısına benzeyen dışardan numune ortamına eklenen test bileşikleridir (yapısı benzer analoglar, işaretli stabil bileşikler).

Kalibrasyon Eğrisi: Derişimi kesin belli olarak hazırlanmış standart çalışma çözeltilerinin derişimine karşılık deneysel cevap değerlerinden elde edilen grafiklere kalibrasyon eğrisi denilmektedir.

Kalibrasyon Standardı: Analitik çalışmalarda bilinmeyen numune ortamındaki analitin miktar tayini için saflık derecesi tam olarak bilinen ve uluslararası kabullere göre üretilmiş standart maddelerden elde edilen çalışma çözeltileridir.

Kalite Kontrol Numunesi: Biyoanalitik yöntemin performansını değerlendirmek ve yöntem validasyon çalışmalarını yapmak için kullanılan standart çözeltilere denir.

Kör: Biyolojik matriksin analitler eklenmemiş numunesidir, biyoanalitik yöntemin özgünlüğünü belirlemek için kullanılır.

Numune: Analiz esnasında kullanılan madde ortamına denilir.

Sistem Uygunluğu: Analize başlamadan önce referans standardın analiziyle enstrümental performansın tespiti için yapılan işlemler (alıkonma zamanı, kuyruklanma faktörü) sistem uygunluk testleri olarak adlandırılır.

Yöntem: Numune analizinde kullanılan tüm işlemlerin detaylı anlatımıdır.

Yöntem geçerlilik (validasyon) parametreleri

Analitik bir yöntemin geçerliliğini belirleyebilmek için aşağıdaki parametreler kullanılır:

- Doğruluk
- Kesinlik
- Seçicilik
- Doğrusallık
- Çalışma aralığı
- LOD (gözlenebilme sınırı)
- LOQ (miktar tayin sınırı)
- Tutarlılık
- Stabilité
- Sağlamlık
- Geri kazanım

Doğruluk

Analitik yöntemin doğruluğu, yöntem ile elde edilen deneme sonuçlarının gerçek değere veya gerçek olarak kabul edilen değere yakınlığı olarak ifade edilir. Doğruluk için gerçek değer birçok farklı yoldan elde edilebilir olup bu yollardan biri; yöntemin sonuçlarını, yerleşik yöntemlerden birinin sonuçları ile karşılaştırmaktır. İkinci yol ise; doğruluğun derişimleri bilinen bir seri örneğin analiziyle kontrol edilmesidir. Doğruluk, analitin matriksten ayrılıp analitik cihaza verilmesinden sonra elde edilecek cevap ile saf bir çözücü içinde çözünmeyen referans materyalin cevabının karşılaştırılmasına bağlıdır. Çünkü bu doğruluk örneğin hazırlanışının etkisini ölçer. Sonuç olarak elde edilen değer olabildiğince doğruya yakın bir değer olması gerekir. Doğruluk derişim başına kör hariç en az beş tayin ile belirlenir. Kabul edilebilir kriter, doğruluk için nominal değerden $\pm \%15$ 'den fazla sapmanın olmamasıdır (Söğüt Ertaş ve Kayalı 2005).

Kesinlik ve tekrarlanabilirlik

Yöntemin kesinliği, belirli şartlar altında hazırlanmış homojen bir örnekten yapılan bir seri ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığının derecesidir. Kesinlik, standartların onayladığı bir seri ölçüm sonuçlarının test sonuçlarına etkisidir. Kesinlik için kabul edilen kriter analizin tipine dayanır. Eczacılıkta, kalite kontrol analizi için bağıl standart sapma $\%1$ 'den daha iyi olan kesinlik kolaylıkla başarılabilirken, biyolojik örnek için $\%15$ 'den fazla ve diğer konsantrasyon seviyelerinde $\%10$ bağıl standart sapma ile kesinlik sağlanabilir. Çevresel ve besin örneklerinde kesinlik, daha çok örnek matriksine dayanır. Ayrıca kesinlik, analit konsantrasyonuna, analiz tekniğine bağlı olup bağıl standart sapma $\%2$ ve $\%20$ 'den fazlaya kadar çeşitlilik gösterebilir (Söğüt Ertaş ve Kayalı 2005).

Tekrarlanabilirlik ise aynı kişi tarafından aynı şartlarda kısa zaman aralığında sabit bir örneğin belirli bir yöntem kullanılarak yapılan bir dizi işlemin kesinliği olarak tanımlanır (Ertas Söğüt 1997). Tekrarlanabilirlik, kesinliğin bir göstergesidir (Gardner *et al.* 1993). Tekrarlanabilirlik bir laboratuvarda bir analica ve bir cihaz kullanılarak kısa bir zaman diliminde sağlanabilir olup üç farklı matriksten azından 5 veya 6 tayin, 2 veya 3 farklı konsantrasyonda yapılmalı ve yakın standart farklılığı hesaplanmalıdır.

Seçimlilik ve duyarlılık

Yöntemin seçimliliği; analiti örnekte varlığı tespit edilmiş analit ile girişim yapabilen diğer bileşenlerden farklı olarak ölçme yeteneğidir (Green 1996). Örnek matriksinde bulunması gereken bileşenlerin yanında analiz edilecek maddelerin doğru ve özgün belirlenebilmesi, analitik yöntemlerin seçimliliğini belirler (Lang and Bolton 1991).

Özgüllük ve seçimlilik aynı göstergeymiş gibi kabul edilip incelense de, tanımları Vessmann farklı şekilde yapmış ve bu terimlerin özellikle IUPAC/WELAC ile ICH tarafından yapılan tanımları arasındaki farka değinmiştir (Söğüt Ertaş ve Kayalı 2005). Özgüllük terimi genellikle tek analite cevap üreten bir yöntem için; seçimlilik terimi ise birbirinden ayrılabilen veya ayrılmayan kimyasal varlıklar için cevaplar üreten bir yöntem için kullanılır. Eğer bu cevap diğer tüm cevaplardan farklı ise yöntem seçici denir. Analite cevap veren oldukça az yöntem olduğu için seçimlilik terimini kullanmak daha uygundur. USP kriterlerine göre bir analitik yöntemin seçiciliği, ölçüm anında bir analitin varlığını doğru tayin etmektir (Pharmacopeia 1995).

Duyarlılık; test işleminin konsantrasyonundaki küçük değişimleri kaydetme kapasitesidir. Kalibrasyon eğrisinin eğimidir.

Doğrusallık ve sınırlar

Bir analitik yöntemin doğrusallığı test sonuçlarından doğrudan elde edilerek ya da çok iyi tanımlanmış matematiksel derişimleri belli, belirli bir sırada verilen örnekler içinde analitin değişik konsantrasyondaki örneklerinden elde edilir. Doğrusallık %80-%120 oranındaki konsantrasyon uzunluğuna sahip beş ya da beşten fazla standarttan üçten altıya kadar uygulama serisiyle sağlanır. Cevap doğrudan veya çok iyi tanımlanan matematiksel hesaplara dayanmalıdır. Eğer sıfır olmayan bir değer elde edilirsebu yöntemin doğrusallığı üzerinde bir etki olmadığını kanıtlar.

Bir analitik yöntemin sınırları; bir yöntemin doğruluğu, doğrusallığı ve kesinliği kullanılarak kararlaştırılmış en düşük en yüksek değerler arasındaki süreçtir. Sınırlar, normalde bir analitik yöntemden elde edilen test sonuçları olarak aynı üniteler içinde açıklanır (Söğüt Ertaş ve Kayalı 2005).

Çalışma aralığı

Çalışma aralığının en düşük değeri tayin limiti ve/veya ölçüm limitidir. Çalışma aralığının en büyük değeri ise cihazın cevap aralığına veya metoda göre değişir. Metodunun çalışma aralığının doğrusal bir ilişki ile mutlaka tanımlanabilir olması gereklidir. Aynı zamanda bu aralıkta doğruluk ve kesinlik değerleri birbirine yakın olmalıdır.

LOD (gözlenebilme sınırı)

Gözlenebilme sınırı; analitin analitik bir işlemle tayin edilebilecek en düşük konsantrasyonudur (Shah *et al.* 1992; Pharmacopeia 1995). Yönteme göre aletli ve aletsiz olmak üzere tayin sınırının belirlenmesi değişebilir. Aletli işlemlerde, bilinen en düşük

konsantrasyonda analit içeren örnek sonuçlarının kör sonuçlarıyla karşılaştırılmasıyla yani sinyal/gürültü oranı ile belirlenir. Genellikle sinyal/gürültü oranı 2:1 veya 3:1 olarak kabul edilir (Ertas Söğüt 1997). Tayin sınırının hesaplanmasındaki bir diğer yöntem ise, kör örneklerinin analiz edilerek analitik geri zemin cevabının ölçülmesi ve sonrasında da bu değerin standart sapmasının 2 veya 3 gibi faktörle çarpılması ile tespit edilir (Pharmacopeia 1995).

LOQ (miktar tayin sınırı)

Miktar tayin sınırı; analitik bir yöntemle analitin, uygun doğruluk ve kesinlik ile tayin edilebildiği en düşük konsantrasyonudur (Shah *et al.* 1992; FDA 2000). Analitin bilinen miktarlarla azaltılması sonucu hazırlanan örnekler ölçülüp, kabul edilebilir doğruluk ve kesinliğe sahip en düşük miktar belirlenir. Niceleme sınırı genellikle varyasyon katsayısı ve varyasyon katsayısının %15-20'yi aşan konsantrasyonlarıyla ifade edilir. Niceleme sınırı çoğu durumda tayin sınırının iki, üç katıdır (Ludden 1994). Deneysel işlemlerde niceleme sınırının tayini için genel yaklaşım, belirli sayıda kör örneğin analiz edilerek analitik geri zemini ölçülüp, bu değerlerin standart sapması için de 10 veya 20 gibi bir faktör ile çarpılması sonucu belirlenir (ICH 1995; Sarrio 1996). Ayrıca niceleme sınırı, sınıra yakın ya da sınırda hazırlanmış belirli sayıdaki örnek analizi ile kontrol edilmelidir.

Tutarlılık

Analitik bir yönteminin tutarlılığı, aynı analiz örneğinin uzun zaman aralıklarında farklı koşullar altında analizi yapıldığında bu değişikliklerin tümünden etkilenip etkilenmemesinin bir ölçüsü olarak tanımlanmıştır. Yani normal koşullarda yöntemin farklı deney koşullarında, farklı laboratuvar, farklı alet, farklı kişiler, farklı koşullarda hazırlanan reaktiflerle ve farklı günlerde aynı yöntem ile analizi sonucunda elde edilen sonuçların ölçülüp, birbirleriyle uygunluk derecesinin belirlenmesidir (Crouch 2004; Skoog *et al.* 2007). Analiz sonuçları birbiriyle uyumlu olması analitik yöntemin uygulanabilirliğinin ve tekrarlanabilirliğinin bir göstergesidir.

Stabilite

Stabilite; etken madde ile maddenin parçalandıktan sonra meydana gelen parçalanma ürünlerinin ve miktarlarının birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı tespit edebilme özelliğidir (Crouch 2004).

Sağlamlık

Sağlamlık testleri operasyonel göstergelerin analiz sonuçları üzerindeki etkilerini ölçer. Ayrıca çeşitli şartlar altında yöntemin analitik sonuçlarının kabul edilebilir doğruluk ve kesinliğini saptama kabiliyeti olarak da tanımlanabilir. Sağlamlık, yöntemin bir veya birden daha fazla göstergesi değiştirildiğinde tekrar validasyona ihtiyacı olup olmadığına karar verilmesini sağlar. ICH dökümanları; gelişme fazı sırasında, bir yöntemin sağlamlık gelişimini dikkate almayı tavsiye eder (ICH 1995). Farklı oda sıcaklığı ve farklı laboratuvarlardaki nem, farklı tecrübeye sahip analizciler, farklı firmaların aletleri, farklı kaynaklardan belirteçler sağlamlığa etki eden faktörler arasındadır (Ertas Söğüt 1997; Ludden 1994; Mulholland 1988).

Geri kazanım

Biyolojik ortamlarda yapılan çalışmalarda, biyolojik ortamdan ekstrakte edilen analitin analiz sonucunda elde edilen değerin gerçek değere oranı olarak ifade edilir. Farmasötik preparatlar gibi ortamlarda yapılan çalışmalarda standart ekleme yöntemi kullanılarak analitik geri kazanım değerleri belirlenir. Bu yöntemde ilk önce numune ortamında analit analizleri yapılır. Sonra bu ortama kalibrasyon eğrisinin içerisine düşen düşük, orta ve yüksek derişimlerde hazırlanan kalite kontrol çözeltileri numune çözeltilisine ilave edilir ve analizleri gerçekleştirilir. Daha sonra { % Geri Kazanım: [(Toplam Çözeltiden Bulunan Değer – Numune Çözeltilisinden Bulunan Değer)/ Kalite Kontrol Çözeltilisinden Bulunan Değer] x 100} formülü kullanılarak % analitik geri kazanım değeri elde edilir (Riley and Rosanske 1996; Shah and Midha 2000; Sonawane *et al.* 2014).

MATERYAL VE METOT

Kullanılan Cam ve Sarf Malzemeler

Çalışmamızda kullanılan cam ve sarf malzemeler liste halinde aşağıda verilmiştir;

Balon joje	İldam
Beher	İldam
Erlen	İldam
Mezür	İldam
Cam deney tüpü	İldam
Spatül	Metal
Cam huni	İldam
Süzgeç kağıdı	Whatman (kalitatif, 110 mm Dia, catno 1001 110)
Otomotik pipet ucu	10-100 µL, 100-1000 µL, 1000-5000 µL

Kimyasal Maddeler ve Farmasötik Preparatlar

Çalışmada aşağıda özellikleri verilmiş olan kimyasal maddeler kullanıldı.

Klorpromazin hidroklorür	Fluka/BioChemika
Hidroklorik asit	MERCK
Metanol	ISOLAB
Etanol	ISOLAB
Largactil® 100 mg Kaplı Tablet	Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Largactil® 25 mg Ampul	Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Deiyonize su	

Kullanılan Cihazlar

Çalışmamızda kullanılan cihazlar liste halinde aşağıda verilmiştir;

UV-Görünür Bölge Spektrofotometre	THERMO-SPECTRONİC
Kuvartz Küvet	HELLMA 100-QS 10 mm
Otomotik Mikropipet	EPPENDORF
Manyetik Karıştırıcı	VELP SCİENTİFİCA
Saf Su Sistemi	THERMO
Hassas Terazı	SHIMADZU AUW220D

Etüv

BINDER

Derin Dondurucu Buzdolabı

ARÇELİK

Yukarıda verilen malzemelerin tümü Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi ve deneyler bu laboratuvarında yapıldı.

Yöntemler

Spektrofotometri yöntemler şartları

UV–Görünür bölge spektrofotometrisi

Klorpromazin analizi için uygulanan UV–Görünür Bölge Spektrofotometri yöntem şartları Tablo 4’de verildi.

Tablo 4. UV–Görünür Bölge Spektrofotometri yöntem şartları

Yöntem Şartları	Klorpromazin
Veri modu	Absorbans
Start Lamba (nm)	220,0
Stop Lamba (nm)	280,0
Lamba Değişimi (nm)	325,0
Maksimum Absorbans Verdiği Dalga Boyu (nm)	254
Bant Genişliği (nm)	2,0
Scan Hızı (nm/dk)	İntelliscan
Veri Aralığı	Normal

Türev spektrofotometri yöntem şartları

1.Türev (1D-) Spektrofotometri yöntem şartları Tablo 5’de verildi.

Tablo 5. Türev Spektrofotometri yöntem şartları

Yöntem Şartları	Klorpromazin
Veri Modu	1. Türev (1D-)
Start Lamba (nm)	220,0
Stop Lamba (nm)	280,0
Lamba Değişimi (nm)	325,0
Scan Hızı (nm/dk)	İntelliscan
Bant Genişliği (nm)	2,0
Türetim aralığı ($\Delta\lambda$)	1.0

Stok ve standart çözeltilerin hazırlanması

Klorpromazin hidroklorür 5 mg hassas olarak tartılarak 100 mL'lik balon jojede metanol ile çözülüp 50 µg/mL'lik stok çözeltisi hazırlandı. Elde ettiğimiz stok çözeltisi de metanol ile seyreltilerek istenilen derişimlerde çalışma çözeltileri hazırlandı.

Tablet çözeltilerinin hazırlanması

Klorpromazin etkin maddesini içeren farmasötik preperat eczaneden temin edildi. Herbir ilaçtan on tablet alınıp tartılarak ortalama tek bir tablet kütlesi belirlendi. On tablet havanda öğütülerek iyice toz haline getirildi, iyice karıştırılarak homojenize edildi. Bu homojen karışımdan örnekleme yöntemine göre ortalama bir tabletin kütlesinde tartılıp alınarak balon jojeye konuldu, metanol eklendi ve iyice çözülmesi sağlandı. Hacmi 100 mL'ye tamamlanarak tablet stok çözeltisi hazırlandı. Elde edilen çözelti süzöldü ve metanol ile seyreltildikten sonra 50 ppm'lik ara stok çözeltisi hazırlandı ve bundanda istenilen derişimdeki (10 ppm, 20 ppm) tablet çözeltileri elde edildi.

Ampul çözeltilerinin hazırlanması

Klorpromazin etkin maddesini içeren farmasötik preperat eczaneden temin edildi. 25 mg olan enjeksiyonluk çözelti içeren ampul'dan 50 µg/mL stok çözeltisi hazırlandı. Elde edilen çözeltilerden de istenilen derişimlerde (10 ppm, 20 ppm) ampul çözeltileri hazırlandı.

ARAŞTIRMA BULGULARI

UV–Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri Yöntemi

Standart çözeltilerin hazırlanması

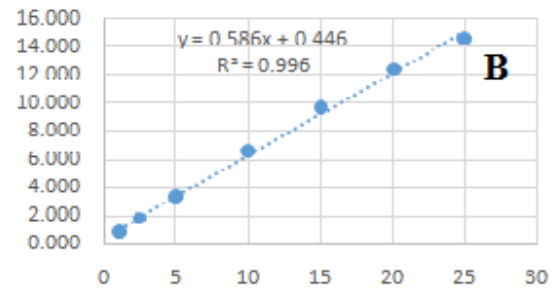
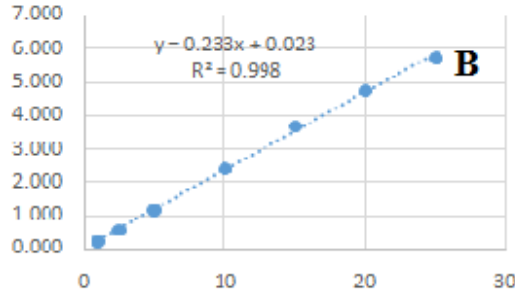
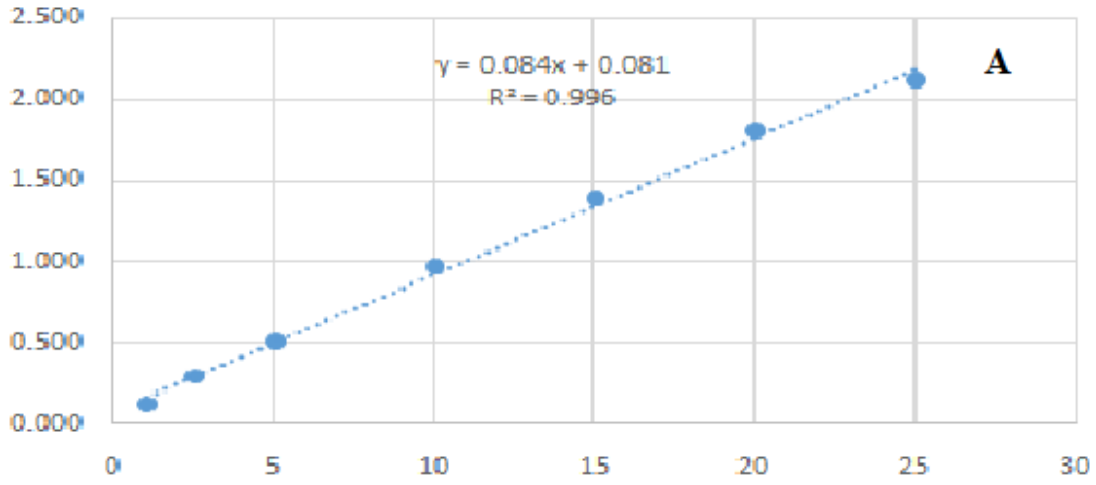
Çözücü ortamı belirlendikten sonra 5 mg klorpromazin 100 mL metanol ortamında çözülerek 50 µg/mL derişiminde stok çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltiden ise seyreltme yapılarak 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 µg/mL derişimlerinde standart çalışma çözeltileri ve 7.5, 17.5, 22.5 µg/mL derişimlerde kalite kontrol çözeltileri elde edildikten sonra UV–Görünür Bölge Spektrofotometrede 220-280 nm dalga boyu aralığında spektrumları alındı ve absorbans değerleri okundu. Daha sonra bu çözeltilerin 1. Türev Spektrumları alındı. Standart çalışma çözeltilerinin UV–Görünür Bölge ve 1.Türev spektrumları sırasıyla Şekil 11’de verildi.

Yöntem geçerlilik testleri (Validasyon)

UV–Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemleri geliştirildikten sonra ICH (International Conference on Harmonisation) kılavuzlarına göre valide edildi.

Doğrusal aralık ve kalibrasyon eğrisi

Stok çözeltisinin seyreltilmesi ile 1, 2.5, 5, 10, 15, 20 ve 25 µg/mL derişim aralığında hazırlanan klorpromazin standart çalışma çözeltilerinin UV–Görünür Bölge ve 1. Türev spektrumları alındı. UV–Görünür Bölge Spektrofotometri yöntemi için 254 nm dalga boyunda ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemi için maksimum 247 nm minimum 261 nm dalga boyunda absorbansları okundu. Klorpromazin standart çalışma çözeltilerinin derişimlerine karşı okunan absorbans değerleri grafiğe geçirilerek her üç yöntem için kalibrasyon eğrileri belirlendi (Şekil 10).



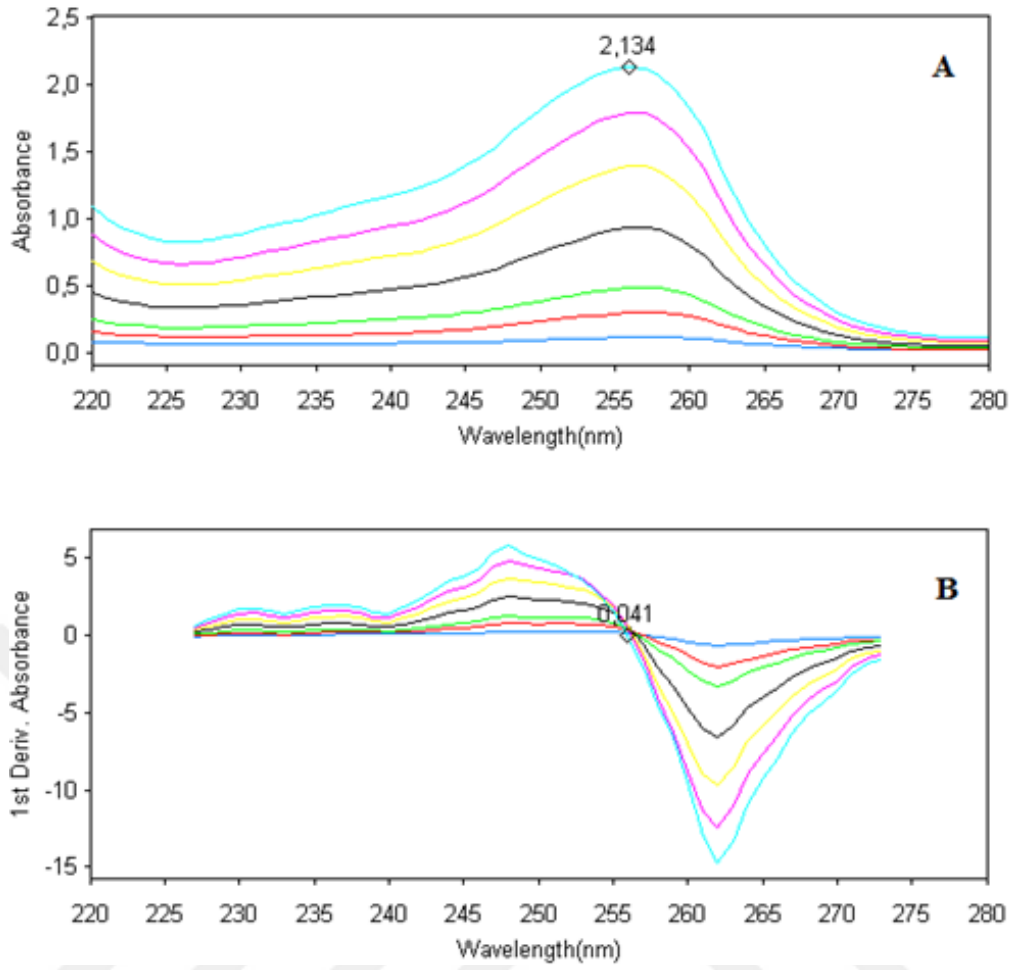
Şekil 10. A- UV-Görünür Bölge Spektrofotometri ($\lambda=254$ nm) ve B- 1. Türev Spektrofotometri ($\lambda=247$ nm ve $\lambda=261$ nm) yöntemlerinin kalibrasyon eğrileri

UV-Görünür Bölge ve 1. Türev Spektrofotometrik yöntemlerinde belirlenen dalga boylarında okunan değerlerin grafiğe geçirilmesi ile elde edilen kalibrasyon eğrilerinin regrasyon eşitliklerinin istatistiksel analiz sonuçları Tablo 6'da ve kalibrasyon eğrilerine ait spektrumlar Şekil 11'de verildi.

Tablo 6. Klorpromazin standart çalışma çözeltilerinin UV-Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemlerine ait kalibrasyon eğrilerinin istatistiksel analiz değerleri

Yöntem	Dalga boyu (nm)	ÇA (µg/mL)	LR ^a	R
UV-Görünür Bölge	254	1-25	A = 0,0845x+0,0815	0,9967
1. Türev	247	1-25	¹ D = 0,2339x+ 0,0233	0,9982
1. Türev	261	1-25	¹ D = 0,5867x+ 0,4468	0,9962

ÇA: çalışma aralığı, a: kalibrasyon eğrisi, LR: lineer regresyon, R: korelasyon katsayısı



Şekil 11. Klorpromazin standart çalışma çözeltilerinin (1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 µg/mL) UV–Görünür Bölge Spektrumu ve B- 1. Türev Spektrumu

LOD (gözlenebilme sınırı) ve LOQ (miktar tayin sınırı)

Her iki yöntem için kalibrasyon eğrisinin en düşük derişiminden daha düşük derişimlerde klorpromazin çözeltileri hazırlandı ve spektrumları alınarak altı kez ölçümleri gerçekleştirildi. Okunan değerlerin bağıl standart sapmaları (% BSS) belirlendi. Gözlenebilme sınırı (LOD) değeri, regresyon eğrisindeki kaymanın standart sapmasının 3,3 ile çarpımının kalibrasyon eğrisinin eğimine oranı ile elde edildi. Miktar tayin sınırı (LOQ) değeri de gözlenebilme sınırı (LOD) değerinin 3 ile çarpılması ile elde edildi. LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0,29 µg/mL ve 0,89 µg/mL olarak tespit edildi.

Doğruluk ve kesinlik

Yöntemin günüçi ve günler arası değışkenlerle doğruluğu ve kesinliği belirlendi. Kalibrasyon eğrisinde yer alan üç farklı derişimde kalite kontrol (7,5, 17,5 ve 22,5 µg/mL) çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin aynı yöntem ve aynı laboratuvar şartları altında 1 günde 6 kez olmak üzere günüçi ve aynı yöntemle 3 farklı günde 6 kez olmak üzere günler arası absorbands değerleri okundu. Elde edilen deney sonuçlarının analizleri yapılarak ortalama,

standart sapma, bağıl standart sapma ve bağıl hata değerleri belirlendi. Kesinlik bağıl standart sapmayla [%BSS = (SS/Ortalama Değer) x 100] ve doğrulukta bağıl hatayla [%BH= (bulunan–eklenen/eklenen) x100] verildi (Tablo 7 ve Tablo 8).

Tablo 7. UV–Görünür Bölge Spektrofotometri yönteminin günüçi ve günler arası doğruluk ve kesinlik değerleri (n=6)

Yöntem	Eklenen (µg/mL)	Günüçi			Günler Arası		
		Bulunan ¹ (µg/mL)	Doğruluk %BH	Kesinlik %BSS	Bulunan ¹ (µg/mL)	Doğruluk %BH	Kesinlik %BSS
UV– Görünür Bölge	7,5	7,56	0,9	0,54	7,89	4,94	6,33
	17,5	18,09	3,27	0,06	17,85	1,97	2,08
	22,5	22,36	-0,62	0,086	22,09	-1,87	1,91

%BH= bağıl hata, % BSS: bağıl standart sapma,¹ altı kez analiz sonucunun ortalaması (n=6)

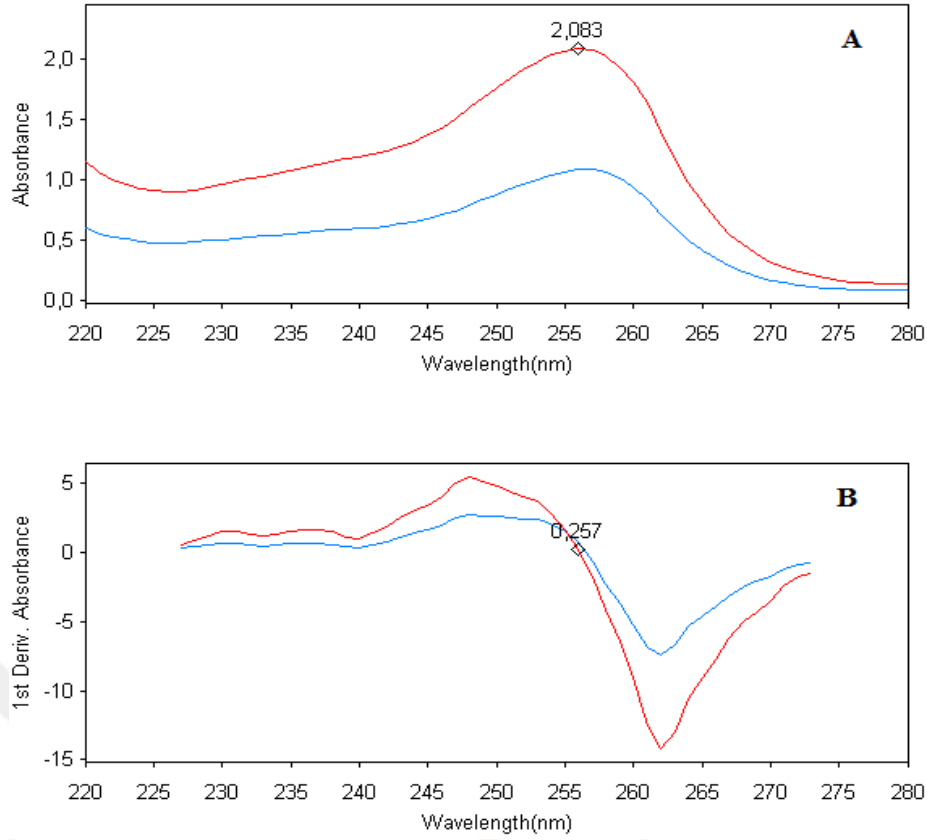
Tablo 8. 1. Türev Spektrofotometri yöntemlerinin günüçi ve günler arası doğruluk ve kesinlik değerleri (n=6)

Yöntem	Eklenen (µg/mL)	Günüçi			Günler Arası		
		Bulunan ¹ (µg/mL)	Doğruluk %BH	Kesinlik %BSS	Bulunan ¹ (µg/mL)	Doğruluk %BH	Kesinlik %BSS
1. Türev λ=247	7,5	8,03	6,64	1,19	7,61	1,46	8,64
	17,5	18,39	4,86	0,33	17,98	2,67	3,59
	22,5	22,52	0,09	0,27	22,10	-1,81	2,95
1. Türev λ=261	7,5	7,69	2,50	0,84	7,93	5,42	4,69
	17,5	18,33	4,55	0,04	18,21	3,88	1,09
	22,5	22,59	0,42	0,06	22,43	-0,32	1,15

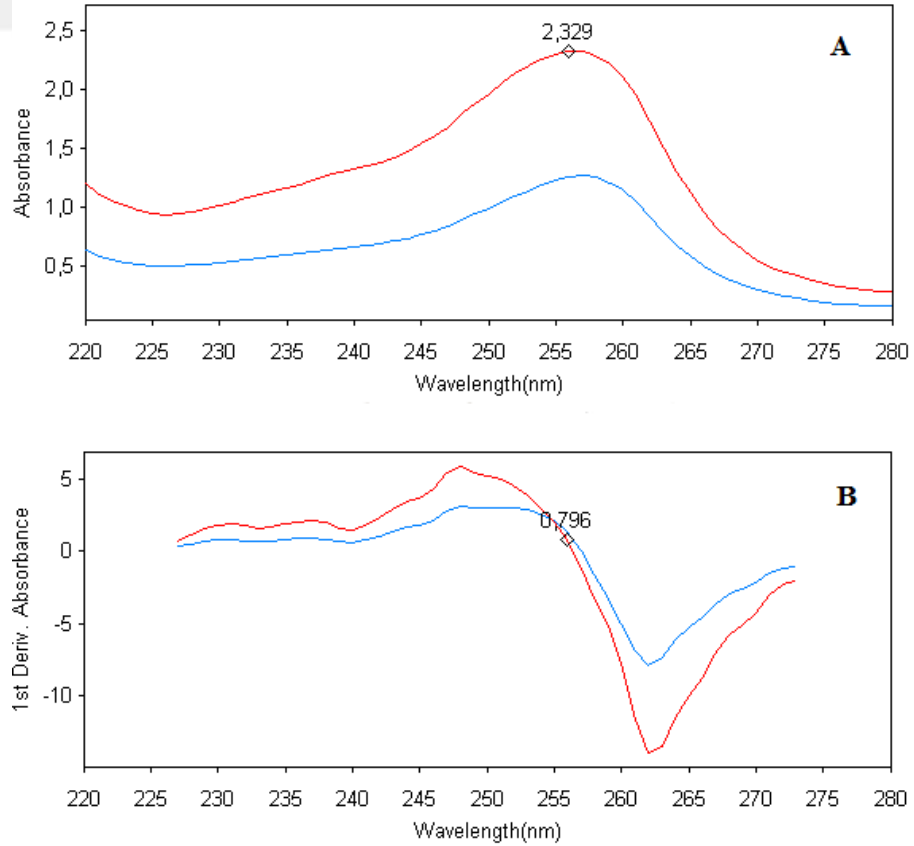
%BH= bağıl hata, % BSS: bağıl standart sapma,¹ altı kez analiz sonucunun ortalaması (n=6)

Yöntemin farmasötik preparatlara uygulanması

Geliştirilip validasyonları yapılan UV–Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemlerinin uygulanabilir olduğunu görmek amacıyla klorpromazin etkin maddesine sahip ticari olarak piyasada mevcut olan Largactil kaplı tablet ve Largactil enjeksiyonluk çözelti içeren ampul isimli iki ilaç serbest eczanelerden temin edildi. Bu ilaçlardan Bölüm 3.4.3 ve 3.4.4’te belirtildiği gibi 10 µg/mL ve 20 µg/mL derişimlerde tablet ve ampul çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin UV–Görünür Bölge ve 1. Türev spektrumları alındı (Şekil 12 ve Şekil 13).



Şekil 12. Largactil (100 mg) tabletinin 10 ve 20 µg/mL derişimlerdeki çözeltilerinin A- UV- Görünür Bölge ve B- 1. Türev Spektrumları



Şekil 13. Largactil (25 mg) ampulünün 10 ve 20 µg/mL derişimlerdeki çözeltilerinin A- UV- Görünür Bölge ve B- 1. Türev Spektrumları

TARTIŞMA ve SONUÇ

Klorpromazin şizofreni başta olmak üzere mani ve depresyon, duygu durum bozuklukları gibi psikotik hastalıkların tedavisinde 50 yıldan daha uzun süredir kullanılmakta olan fenotiyazin türevi bir antipsikotik ilaçtır. Psikiyatrik hastalıkların dışında geçmeyen hıçkırıkların tedavisinde, antiemetik, sedatif, hipnotik, antipruritik, antihistaminik, lokalanestezik olarak da kullanılmaktadır. Gastrointestinal kanaldan hızla emilmesine rağmen sistemik dolaşıma geçen ilaç yüzdesi düşüktür ve doza bağımlıdır. Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığı için birey içi ve bireyler arası değişkenlik oldukça fazladır (Midha *et al.* 1990). Klorpromazinin çok sayıda yararlı etkisi olmakla birlikte ekstrapiramidal bozukluklar ve prolaktin salınımında artış gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır (Tablo 2). Hiperprolaktinemiye neden olmasından dolayı kadınlarda adet bozukluğu, galaktore bazen de infertiliteye neden olabilir. Erkeklerde ise impotens ve jinekomastiye sebep olmaktadır. Parkinson benzeri hareketler şeklinde görülen ekstrapiramidal semptomlar ve istemsiz hareketlerle karakterize tardifdiskinezi gibi nörolojik bozukluklar klorpromazinin de içinde yer aldığı birinci kuşak antipsikotiklerin kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerdir. Birinci kuşakta yer alan antipsikotik ilaçlar hastaların yaşam kalitelesini olumsuz etkilemesinden dolayı 2. kuşak (atipik) antipsikotikler eski (tipik) antipsikotiklerin yerine geçmiştir (Nasrallah and Smeltzer 2005). Ancak atipik antipsikotiklerin güvenli olduğu düşünülse de, geç diskinezi, nöroleptikmalign sendrom ve artmış inme riski, ani kardiyak ölüm, pıhtılaşma problemleri, kilo artışı ve diyabet gibi ciddi yan etkileri olduğu unutulmamalıdır.

Günümüzde klorpromazinin psikotik hastalıkların tedavisinde birinci ajan olarak kullanılmadığı için klorpromazine bağlı zehirlenme vakaları da azalmıştır. Literatürde yer alan vaka raporları incelendiğinde kardiyovasküler toksisite (QT aralığı uzaması ve TDP, taşikardi), hematopoetik toksisite (agranülositoz, anemi) oküler toksisite (korneada birikintiler, bulanık görme, retinopati) ve dermatolojik sisteme ait toksisite (pigmentasyon) semptomları öne çıkmaktadır (Ochiai *et al.* 1990; Stephan *et al.* 2009; Gowda *et al.* 2017; Molina-Ruiz *et al.* 2016).

Klorpromazin antipsikotik ilaçların karşılaştırılmamsında referans ilaç olarak kabul edildiği için yeni nesil (atipik) antipsikotik ilaçlarla klorpromazinin etkinliğinin ve güvenliğinin mukayese edildiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan klorpromazinin özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımında advers etkilerinin sıklığı

ve şiddetinin arttığı ancak yine de antipsikotik tedavide yerini koruması gerektiği sonucuna ulaşılmaktadır. Ayrıca atipik antipsikotik ilaçlara göre fiyatının ucuz olması tedaviye ayrılan bütçenin akıllıca kullanılması açısından göz ardı edilmemesi gereken bir özelliğidir.

İlaç analizlerinde, analizin yapılacağı ortama (farmasötik preparat veya biyolojik sıvılar) göre literatür bilgilerine de dayanarak analitik yöntem seçiminin yapılması gerekmektedir. Bu nedenle yöntem seçimini gerçekleştirmeden önce iyi bir literatür taraması yapılmalıdır. Literatür taramasında klorpromazinin miktar tayinine yönelik spektrofotometrik, kromatografik, elektrokimyasal analizler gibi çok çeşitli yöntemler yer almaktadır. Bunlar arasında spektrofotometrik analizler kolay, maliyetinin düşük olması ve yaygın olarak bulunan bir enstrüman olması nedeniyle en sık tercih edilenidir. Literatür araştırması sonucunda klorpromazinin doğrudan UV-analizi ve türev spektroskopik analizleri ile ilgili az sayıda çalışma yapıldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle sunulan bu çalışmada tipik antipsikotik bir ilaç olan klorpromazinin farmasötik preparatlarda miktar tayinine yönelik UV–Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemlerini geliştirildi ve validasyonlarını yapıldı. Valide edilen yöntemlerin klorpromazin etkin maddesini içeren farmasötik preparatlara uygulanabilirliği araştırıldı. Geliştirilen yöntemlere ait bulgular aşağıda özetlenmiştir.

UV–Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemleri için maksimum absorbans değerlerini elde edebilmek amacıyla farklı çözücü ortamları araştırıldı ve en iyi çözücü ortamının metanol olduğu belirlendi. Bu ortamda çözülerek elde edilen klorpromazin standart çalışma çözeltileri ile kalite kontrol çözeltilerinin UV–Görünür Bölge Spektrumları alındıktan sonra 254 nm dalga boyunda da maksimum absorbans değerleri okundu. 1. Türev spektrofotometri yönteminde, türev spektrumlarında 247 nm dalga boyunda maksimum ve 261 nm dalga boyunda minimum pik verdiği gözlemlendi (Şekil 11).

Yöntemlerin doğrusal olduğu derişim aralığında (1–25 µg/mL) 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 µg/mL derişimlerde hazırlanan klorpromazin çözeltilisinin derişimine karşı okunan absorbans değerleri grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrileri elde edildi. Kalibrasyon eğrisinin regresyon analizinden, UV–Görünür Bölge Spektrofotometri yöntemi için regresyon doğrusunun denklemi $A = 0,358x - 0,434$ (A: absorbans, x: klorpromazin derişimi) ve korelasyon katsayısı (r) 0,979, günüçi ve günler arası bağıl standart sapma (% BSS) ve bağıl hata (% BH) değerleri sırasıyla %4,94 ve %6,33'den küçük olduğu saptandı.

1. Türev Spektrumunda 247 nm'de bir maksimum ve 261 nm'de bir minimum pik gözlemlendi için her iki dalga boyuna göre ölçümler ayrı ayrı hesaplandı. Kalibrasyon eğrisinin regresyon analizinden 247 ve 261 nm'de elde edilen regresyon doğrusunun denklemi ve

korelasyon katsayısı (r) sırasıyla $^1D = 0,2339x + 0,0233$ ve $^1D = 0,5867x + 0,4468$ (^1D : 1. Türev absorbans değeri; x: klorpromazin derişimi) 0,998 ve 0,996, günüçi ve günler arası bağıl standart sapma (% BSS) ve bağıl hata (% BH) değerleri sırasıyla %8,64 ve %6,64'den küçük olarak tespit edildi. Gözlenebilme sınırı (LOD) ve miktar tayin sınırı (LOQ) değerleri sırasıyla 0,29 µg/mL ve 0,89 µg/mL olarak belirlendi. UV-Görünür Bölge Spektrofotometri ve 1. Türev Spektrofotometri yöntemlerinin ticari olarak satılan tablet ve ampul formülasyonuna uygulanabileceğı olduğı gösterildi (Şekil 12 ve Şekil 13).

Geliştirilen bu yöntemlerin hassas, doğru, duyarlı, seçici ve kesin olduğı validasyon çalışmalarıyla gösterildi. Bundan dolayı *in vivo* veya *in vitro* ortamlarda klorpromazin miktarının tayin edilmesi amaçlı çalışmalarda uygulanabileceğı düşünülmektedir.



KAYNAKÇA

- Adams, C., Awad, G., Rathbone, J., Thornley, B., Soares-Weiser, K., 2014. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , (1).
- Ahmed, A., Baker, M., Hussein, N., 2017. Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine HCl by Oxidative Coupling Method in Pharmaceutical formulations. *Tikrit Journal of Pure Science* , 22 (6).
- Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Dalkara, S., Erdoğan, H., Demir Erol, D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., 2000. Nöroleptik İlaçlar. *Farmasötik Kimya, Cilt I, Irmak Matbaası*, 277-300, Ankara.
- Al Shatti, L., 2014. Method Development and Validation of Assay of Chlorpromazine Hydrochloride Tablet Formulation Using Ultra Violet Visible Spectrophotometry. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 5:2.
- AL-Ayash, A., Jasim, F., Alwan, W., 2009. Spectrophotometric determination of Chlorpromazine Hydrochloride in Pharmaceutical preparations. *National Journal of Chemistry*, Volume 33, 42-53.
- Al-Hashimi, I., Al-Kaffije, M., 2012. New approach development for determination of chlorpromazine HCl in pure and pharmaceutical forms using homemade wave length selector flow injection photometer. *Kerbala Journal of Pharmaceutical Sciences*, Number 3.
- Al-Rashidy, A., Al-Taiee, A., Shareef, M., 2018. Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine Hydrochloride using 4-nitroaniline by Oxidative Coupling Reaction. *Baghdad Science Journal* .
- Al-Rufaie, M., Al-Sharefy, A., Kadim, K., 2013. Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations by Using Oxidative Coupling Reaction. *Iraqi National Journal of Chemistry*, Volume 51, 338-347.
- Aman, T., Rashid, A., Khokhar, I., Iqbal, J., 1997. Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine. *Analytical Letters*, 30(1), 109-119.
- Anıl Kostakoğlu, E., Alptekin, K., Kıvırcık, B., Kabakçı, E., Tunca, Z., Göğüş, A., 2001. Şizofrenik Hastalarda Olanzapin ve Klorpromazin Etki ve Güvenliğinin Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* , 12(1):3-16.
- Anonim, 2005. Analitik Kimya II Laboratuvar Aletli Analiz Deneyleri. Hacettepe Üniv., Ecz.Fak. Analitik Kimya A.B.D., Ankara.
- Anonim, 2020. Klorpromazin. Wikipedia, <https://tr.wikipedia.org/wiki/Klorpromazin> (31.03.2020).
- Anonymous, 1979. The Pharmaceutical Codex, 11th Ed., Pharmaceutical Press, 183-186, London.
- Anonymous, 2020. Chlorpromazine: Drug Information. Uptodate, <https://www.uptodate.com/contents/chlorpromazine-drug-information> (12.08.2020).
- Anonymous, 2020. Typical and Atypical Antipsychotic Agents. Goodtherapy, <https://www.goodtherapy.org/drugs/anti-psychotics.html> (12.08.2020).
- Bazhdanzadeh, S., Talebpour, Z., Adib, N., Abdoul-Enein, H., 2011. A simple and reliable stir bar sorptive extraction-liquid chromatography procedure for the determination of chlorpromazine and trifluoperazine in human serum using experimental design methodology. *J. Sep. Sci.*, 34, 90-97.
- Brodie, M.S., Bunney, E.B., 1996. Serotonin potentiates dopamine inhibition of ventral tegmental area neurons in vitro. *J Neurophysiol*, 76: 2077-2082.

- Brunton, L., Lazo, J., Parker, K., 2009. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. Nobel Tıp Kitapevleri, 484-485, Ankara.
- Ceylan, M.E., Erdiş, F., 1996. Nöroleptikler. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni/ Bulletin of Clinical Psychopharmacology, Cilt :VI/ Vol.VI, Sayı (1 -4).
- Choy, B.N.K., Ng, A.L.K., Shum, J.W.H., Fan, M.C.Y., Lai, J.S.M., 2016. A case report: anti-psychotic agents related ocular toxicity. Medicine, 95(15).
- Conley, R.R., Kelly, D.L., 2003. Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. 13-20-21,107-127,209-217.
- Conley, R.R., Tamminga, C.A., Bartko, J.J, Richardson, C., Peszke, M., Lingle, J., Hegerty, J., Love, R., Gounaris, C., Zaremba, S., 1998. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. American Journal of Psychiatry, 155(7), 914-920.
- Cotrell, C.T., 1982. Extending the applications of derivative spectrophotometry. Analytical Proceedings, 43-45.
- Crouch DaS-DMW-FJH-SR., 2004. Analitik Kimya Temel İlkeler. Sekizinci Baskı, Bilim Yayıncılık, 875- 996.
- Çakır, S., 2020. Antipsikotik İlaçlar. Psikiyatri & Psikoterapi, <https://www.sibelcakir.com.tr/antipsikotik-ilaclar> (05.08.2020)
- Dahl S.S., Strandjord R.E., 1977. Pharmacokinetics of chlorpromazine after single and chronic dosage. Clin. Pharmacol. Ther., 21:437-448.
- Daniel, D., Gutz, I., 2005. Spectroelectrochemical determination of chlorpromazine hydrochloride by flow-injection analysis. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 37, 281-286.
- Dhabab, J.M., 2011. Simultaneous Determination of Chlorpromazine and Trifluoperazine in Pharmaceutical Preparations Using High Performance Liquid Chromatography. Al-Mustansiriya J. Sci., 22(2), 123-128.
- Dikran, S., Mohammed, A., Hammodi, A., 2015. Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine-HCl Using Potassium Permanganate. Ibn Al-Haitham J. for Pure & Appl. Sci., Vol. 28 (1).
- Doğan, A., 2009. Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin Hidroklorür Karışımının Farmasötik Preparattan Analizi için Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografik ve Spektrofotometrik Yöntemlerin Geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniv., Sağlık Bilimleri Ens., Analitik Kimya Programı, Ankara.
- Duran, A., 2008. Psikiyatride İlaçla Tedavi. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Süreli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 275-302, İstanbul.
- Ertas Söğüt, Ö., 1997. Evaluation of the analytical validation parameters of Atomic Absorption Spectrometry, Ph.D. Thesis, Ege University, Graduate School of Health Sciences, Analytical Chemistry, Advisor: Prof. Dr. Aycıl Kayalı.
- Fadhel, S., Khalil, S., 2018. Simultaneous Estimation of Chlorpromazine hydrochloride and Carvedilol in Bulk and Pharmaceutical Dosage Forms Using HPLC. J Biochem Tech , 9(3) : 5-9.
- FDA, 2000. Method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August, Available from <http://www.fda.gov/cder/guidan>
- Flanagan, T., Lin, T., Novice, W., Rondish, J., Bocher, C., Van Loon, J., 1959. Spectrophotometric Method for the Determination of Chlorpromazine and Chlorpromazine Sulphoxide in Biological Fluids. Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Vol. 1, No. 3.
- Gardner, J.A., Coleman, S., Farrow, S.G., 1993. Why worry about your analytical methods?. Analytical Proceedings, 30, 183-185.

- Gowda, G.S., Hegde, A., Shanbhag, V., Narayanaswamy, J.C., Jaisoorya, T.S., 2017. Kerato-lenticular ocular deposits and visual impairment with prolonged chlorpromazine use: A case series. *Asian journal of psychiatry*, 25, 188-190.
- Göktalay, G., Uzbay, T., 2012. Antipsikotik İlaçlar. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, İstanbul medikal yayıncılık, 3: 327-451, İstanbul.
- Green, J.M., 1996. A practical guide to analytical method validation. *Anal. Chem. News & Features*, May 1, 305A/309A .
- Gündüz, T., 1988. *İnstrümental Analiz*. Ankara Üniv. Fen Fakültesi Yayınları, Ankara.
- Gündüz, T., 2002. *İnstrümental Analiz*. Gazi Kitabevi, 101, Ankara.
- Gündüz, Y., 2007. *İnstrümental Analiz*. Dokuzuncu baskı, Gazi Kitabevi, ISBN:9757313434, Ankara.
- Hassouna, M., Adawi, A., Ali, E., 2012. Extractive spectrophotometric determination of chlorpromazine and trifluoperazine hydrochloride in pharmaceutical preparations. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 2, 62-68.
- Herz MI, J., Lamberti, J.S., Mintz, J., Scott, R., O'Dell, S.P., McCartan, L., Nix, G., 2000. A Program for Relaps Prevention in Schizophrenia: A Controlled Study. *Archives Of General Psychiatry*, 57(3), 277-283.
- Hollas, J.M., 2004. *Modern Spectroscopy*. Dördüncü Baskı, Chichester, Hoboken, NJ, J. Wiley.
- Holler, F., Nieman, T., Skoog, D., 1998. *Principles of Instrumental Analysis*. Saunders College Publishing, Philadelphia.
- Hong, C.J., Chen, J.Y., Sim, C.B., 1997. A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 12(3): 123-130.
- Huff, L.S., Prado, R., Pederson, J.F., Dunnick, C.A., Lucas, L.M., 2014. Chlorpromazine-Induced Skin Pigmentation With Corneal and Lens Opacities. *Cutis*, 93(5), 247-250.
- ICH, 1995. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures, ICH-Q2A, Geneva.
- Izuhara, M., Matsuda, H., Saito, A., Hayashida, M., Miura, S., Oh-Nishi, A., Abdul Azis, I., Abdullah, R.A., Tsuchie, K., Araki, T., Ryousuke, A., Kanayama, M., Hashioka, S., Wake, R., Miyaoka, T. and Horiguchi, J., 2018. Cognitive Behavioral Therapy for insomnia as adjunctive therapy to antipsychotics in schizophrenia: A Case Report. *Frontiers in psychiatry*, 9, 260.
- Kane, J.M., 1996. Schizophrenia. *New Eng. J. Med*, 334(1), 34- 38.
- Kane, J.M., Thomas, H.M., 1995. Treatment of schizophrenia. *Lancet*, 346(8978) , 820-826.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H., 1988. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-Blind Comparison With Chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*, 45(9), 789-796.
- Karpińska, J., 2000. The Use of Internal Standard Method for Derivative-Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine Hydrochloride. *Analytical Letters*, 33 (8), 1555-1566.
- Karpinska, J., Suszynska, J., 2001. The Spectrophotometric Simultaneous Determination of Amitriptyline and Chlorpromazine Hydrochlorides in Their Binary Mixtures. *Journal of Trace and Microprobe Techniques*, 19(3), 355-364.
- Kayaalp, O., 1999. *Türkiye İlaç Kılavuzu*. Turgut Yayıncılık, İstanbul.
- Kayaalp, O., 1997. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Feryal Matbaacılık, Ankara.
- Lang, J.R., Bolton, S., 1991. A comprehensive method validation strategy for bioanalytical applications in the pharmaceutical industry- 1. Experimental considerations. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 9(5), 357- 361 .

- Lieberman, J.A., Phillips, M., Gu, H., Stroup, S., Zhang, P., Kong, L., Ji, Z., Koch, G., Hamer, R.M., 2003. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*, 28(5), 995-1003.
- Liu, X., De Haan, S., 2009. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Ludden, T.M., 1994. Estimation of limit of quantitation. *Bio-Internal*, Munich, Germany.
- Madej, K., Persona, K., 2013. Drug screening in human plasma by cloud-point extraction and HPLC. *Central European Journal of Chemistry*, 11(1), 94-100.
- Mahadik, K.R., Aggarwal, H. and Kaun, N., 2002. Development and validation of HPLC method for simultaneous estimation of trihexyphenidyl hydrochloride and chlorpromazine hydrochloride from tablet dosage form. *Indian Drugs*, 39(8), 441-445.
- Martindale, 1996. *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. 31st Ed., The Royal Pharmaceutical Society, 687-695, London.
- Mete, L., Ünsal, P.Ç., 2004. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 168-177.
- Midha, K.K., Mekay, G., Chakraborty, B.S., Young, M., Hawes, E.M., Hubbard, J.W., Cooper, J.K., Korehinski, E.D., 1990. Bioequivalence of two thiorazine tablet formulations using radioimmunoassay and gas chromatographic mass spectrometric methods. *J Pharm. Sci.*, 79, 196- 201.
- Mitchell, A.C., Brown, K.W., 1995. Chlorpromazine-induced retinopathy. *The British Journal of Psychiatry*, 166(6), 822-823.
- Moffat, A.C., Jackson, J.V., Moss, M.S., Widdop, B., 1986. *Clarke's Isolation and Identification of Drug Substances*. Pharm. Press, 460, London.
- Molina-Ruiz, A.M., Pulpillo, Á., Molina-Ruiz, R.M., Sagrario, T., Requena, L., 2016. Chlorpromazine-induced severe skin pigmentation and corneal opacities in a patient with schizophrenia. *International journal of dermatology*, 55(8), 909-912.
- Mulholland, M., 1988. Ruggedness testing in analytical chemistry. *Trac Trends Anal. Chem.*, 7(10), 383-389 .
- Nasrallah, H.A., Smeltzer, D.J., 2005. *Şizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı*. AND Yayıncılık, 1: 168, Ankara.
- Nasrallah, H.A., Smeltzer, D.J., 2005. *Şizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı*. AND Yayıncılık, 1: 138, Ankara.
- NIMH, 2016. Antipsychotics. National Institute of Mental Health, <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/mental-health-medications/index.shtml> (12.08.2020).
- Ochiai, H., Kashiwagi, M., Usui, T., Oyama, Y., Tokita, Y., Ishikawa, T., 1990. Torsade de Pointes with T wave alternans in a patient receiving moderate dose of chlorpromazine: report of a case. *Kokyu To Junkan*, 38(8):819-22.
- Okeri, H., Alonge, P., Etareri, E., 2008. Comparative Determination of Chlorpromazine Hydrochloride Content in Multi-Sourced Chlorpromazine Tablets in Nigeria. *International Journal of Health Research*, 1(1), 21-26.
- Oktay, Ş., 1998. *Farmakoloji (Lippincott's Illustrated Review Serisinden)*. Nobel Kitabevleri, İstanbul.
- Petty, R.G., 1999. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res*, 67-73.
- Pharmacopoeia, 2000. *The British Pharmacopoeia*. Vol 1., The Stationery Office, 375-376, London.
- Pharmacopoeia, 1995. *Validation of compendial methods*. United States Pharmacopoeia XXIII, National Formulary, XVIII, Rockville, MD, The United States Pharmacopoeial Convention, 1710-1612.

- Raju, V., Jaffar, S.K., Priya, M.P., Ibrahim, S.M., Rajakumar, P., Muralinath, E., Prasad, M.G., 2011. Application of MBTH/FeCl₃: a reliable and cost effective analytical methodology for routine pharmaceutical determination of chlorpromazine hydrochloride. *International Journal of Research and Reviews in Pharmacy and Applied Sciences (IJRRPAS)*, Vol. 1, Issue-4, 202-206.
- Rani, N., Divya, K., Sahithi, G., 2014. New Validated RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Chlorpromazine and Trihexyphenidyl HCl in Tablets. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Analysis, IJAPA*, Vol. 4 Issue 4, 134-137.
- Reynolds, G.P., Kirk, S.L., 2010. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. *Kirk Pharmacology & Therapeutics*, 125: 169-179.
- Riley, C.M. and Rosanske, T.W., 1996. Development and validation of analytical methods. 1st Edition, Elsevier Science.
- Rivera-Calimlim, L., Griesbach, P.H., Perlmutter, R., 1979. Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioral disorders and mental illness. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 26, 114-121.
- Rivera-Calimlim, L., Nasrallah, H., Strauss, J., Lasagna, L., 1976. Clinical response and plasma levels: Effect of dose, dosage schedules, and drug interactions on chlorpromazine levels. *Am. J Psychiatry*, 133, 646-652.
- Ross, J.B., 1990. Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders, in AG Gillman, TW Rall, AS Nies, P Taylor (eds.). *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eighth ed. Pergamon Press Inc., 383-405.
- Sadock, B.J., Sadock, V.A. (2003). *Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, Ninth edition. Lippincott Williams&Wilkins, s:375-402, New York.
- Saha, K.B., Bo, L., Zhao, S., Xia, J., Sampson, S., Zaman, R.U., 2016. Chlorpromazine versus atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- Sarrio, R.V., Silvestri, L.J., 1996. Validation of analytical assays and test models for pharmaceutical laboratory. *The Regulatory Forum*, Biosearch Inc. Available from <http://www.regulatory.com/forum/article>
- Sato, S., Nakagawa, I., Katayama, K., Kakemi, M., Koizumi, T., 1986. A kinetic study on chlorpromazine disposition and hypothermic response in rats. *J. Pharmacobio-Dyn.*, 9, 490-499.
- Shah, V.P., Midha, K.K., 2000. Bioanalytical Method Validation-A review with Decade of Progress. *Journal of Pharmaceutical Research*, 17 (12): 1551-1557.
- Shah, V.P., Midha, K., Dighe, S., 1992. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *J. Pharm Sci.*, 81(3), 309-312.
- Sharma, R., Singh, M., Saroa, J., 2005. Derivative UV Spectrophotometric Analysis of Some Commonly Abused over the Counter Drugs. *JPAFMAT*, 5. ISSN 0972-5687.
- Shawartz, M.E. and Krull, I.S., 1997. *Analytical Method Development and Validation*. Markel Dekker Inc., New York.
- Skoog, D., Holler, F., Neiman, T., 1998. *Enstrümantal Analiz İlkeleri*. Birinci Baskı, Bilim Yayıncılık, 299-347, 674-766, Ankara.
- Skoog, D., Holler, F., Neiman, T., 1998. *Enstrümantal Analiz İlkeleri*. Bilim Yayıncılık, 849, Ankara.
- Skoog, D., West, D., Holler, F.J., 1999. *Analitik Kimya Temelleri 2*. Bilim Yayıncılık, (7 bs., c. 2), Ankara.
- Skoog, D., West, D., Holler, F.J., Crouch, S.R., 2007. *Analitik Kimya Temel İlkeler*. Cilt 1, 8. Baskı, Çeviri Ed. Kılıç, E., Yılmaz, H., Bilim Yayıncılık.
- Sonawane, L.V., Poul, B.N., Usnale, S.V., Waghmare, P.V. and Surwase, L.H., 2014. Bioanalytical method validation and its pharmaceutical application—A review. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 5 (3): 1-7.

- Söğüt Ertaş, Ö., Kayalı, A., 2005. An Overview on Analytical Method Validation. Ankara Ecz. Fak. Derg., 34(1), 41-57.
- Stahl, S., 2000. Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge University Press, 2: 401-459, Cambridge.
- Stein, P.B. and Inwood, M.J., 1980. Hemolytic anemia associated with chlorpromazine therapy. The Canadian Journal of Psychiatry, 25(8), 659-661.
- Stephan, F., Podlipski, M.A., Kerleau, J.M., Petit, M., Guillin, O., 2009. Toxicité médullaire des phénothiazines: à propos d'un cas d'agranulocytose sous chlorpromazine. L'Encéphale, 35(2), 173-175.
- Swazey, J., 1974. Chlorpromazine in Psychiatry: A Study of Therapeutic Innovation. The MIT Press.
- The Merck Index, 1996. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 12th Ed., Merck&Co. Inc., 365.
- Trefi, S., 2016. Assay of Four Psychotropic Drugs Chlorpromazine, Clomipramine, Amitriptyline and Nortriptyline in Tablets by a Single HPLC Method. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 8, Issue 8.
- USP DI, 1999. Drug Information for the Health Care Professionals. Vol. 1, 19th Ed., United States Pharmacopeial Convention Inc., 2289-2299.
- Venkatesh, S., Kumar, M., Ramachandran, S., Navalgund Sameer, G., 2010. HPLC Method Development, Validation and Its Application to Stability Studies of Chlorpromazine Hydrochloride Tablets. International Research Journal of Pharmacy (IRJP), 1(1), 225-232.
- Viggiano, J.A., 2006. Spectrophotometric Analysis of Beer and Wort. Chester F Carlson Center for Imaging Science Rochester, Institute of Technology, August.
- Yağcıoğlu, E., 2007. Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmaları: Şizofreni Tedavisinde "Atipiklik" Bir Üstünlük mü?. Türk Psikiyatri Dergisi, 18(4), 364-374.
- Yamini, Y., Faraji, M., 2014. Extraction and determination of trace amounts of chlorpromazine in biological fluids using magnetic solid phase extraction followed by HPLC. Journal of Pharmaceutical Analysis, 4(4), 279-285.
- Ye, X., Shi, C., Shen, Y., Zhao, Z., Jiang, Y., Li, L., 2018. Forensic Analysis of 24 Cases of Long-term Antipsychotics Use-Induced Sudden Unexpected Deaths. Fa yi xue za zhi, 34(6), 644-647.
- Yeung, P.K.F., Hubbard, J.W., Korchinski, E.D., Midha, K.K., 1993. Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites. Eur. J Pharmacol., 45, 563-569.
- Yüksel, N., 2003. Antipsikotik ilaçlar. Psikofarmakoloji, Çizgi Tıp, Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Elif Nilay KAYA
Doğum tarihi:	20 Kasım 1991
Doğum Yeri:	Avcılar/İSTANBUL
Uyruğu:	T.C.
E-mail:	kaya.elifnilay@gmail.com
Eğitim	
Lisans:	Erzincan Üniversitesi, Fen-Edb. Fakültesi, Kimya Bölümü (2009-2013) Erzincan Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Pedagojik Formasyon Eğitimi (2013-2014)
Yüksek lisans:	Erzincan Üniversitesi, Fen Bilm. Ens., Kimya Anabilim Dalı/ Analitik Kimya (2014-2016)
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilm. Ens., Kriminalistik Anabilim Dalı (2017-2020)