



**ANTİPSİKOTİKLERİN TOKSİSİTESİ VE BİREYSEL DUYARLILIĞIN
TOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Melda KEÇİK

**DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2014

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Melda KEÇİK
26/12/2014

ANTİPSİKOTİKLERİN TOKSİSİTESİ VE BİREYSEL DUYARLILIĞIN TOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Melda KEÇİK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2014

ÖZET

Bireylerin ilaçlara verdikleri yanıtların birbirinden farklı olduğu ve bu durumun birçok sebebe bağlı olduğu (genetik farklılıklar, çevresel faktörler, polifarmasi gibi) günümüzde bilinmektedir. Özellikle ilaçlara bağlı görülen advers etkilerde genetik faktörler önemli yer teşkil etmektedir. Genetik faktörlere bağlı ilaç yanıtı ve advers etkilerin değiştiği 1950'lerden itibaren gösterilmeye başlanmıştır. Psikiyatri ilaçları advers etki sıralamasında ilk 4'de yer almaktadır. En sık gözlenen yan etkisi hepatotoksisitedir. Çalışma kapsamında antipsikotik tedavisi alması ilgili hekim tarafından uygun bulunmuş bireylerden, antipsikotik tedavisi başlanmadan önce, antipsikotik tedavisi başlandıktan 10±5 gün sonra ve antipsikotik tedaviden 3±1 ay sonra kan örnekleri toplanmıştır. Sunulan çalışmada antipsikotik ilaç tedavisi alan 132 bireyden alınan kan örneklerinde alfa-GST miktarları ELISA immonosorbent yöntemi ile tayin edilmiş ve *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* gen polimorfizmleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir. Çalışma sonucunda antipsikotik tedavisi başlandıktan 10±5 gün sonra bireylerin alfa Glutasyon-S-Transferaz ve Alanin Amino Transferaz değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu artışın *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* gen polimorfizmleri ile ilişkisi irdelenmiştir.

Bilim Kodu : 1021

Anahtar Kelimeler : Antipsikotik, hepatotoksisite, alfa GST, *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* gen polimorfizmleri

Sayfa Adedi : 161

Danışman : Prof. Dr. Benu KARAHALİL

THE TOXICITY OF ANTIPSYCHOTICS AND THE EFFECT OF INDIVIDUAL SUSCEPTIBILITY

(Ph.D. Thesis)

Melda KEÇİK

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

December 2014

ABSTRACT

Nowadays, it is well-known that the individual susceptibility in response to drugs and the variation of this response depends on different factors (genetic variations, environmental factors, polypharmacy etc.). Especially, in drug related adverse reactions, individual susceptibility caused by genetic factors is important. Variations in drug response and adverse reactions caused by genetic factors have been known since 1950. Antipsychotic drugs appear to be in the first 4 in adverse drug reactions. The frequent adverse reaction of these groups of drugs is hepatotoxicity. In this study a blood sample has taken from the patients ,who has prescribed antipsychotic drugs, before the treatment, 10±5 days after the treatment, 3±1 months after the treatment. In the present study alfa-GST amount in blood samples from 132 individuals were determined by ELISA and *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* polymorphisms was determined using the polymerase chain reaction. After initiation of these study, 10±5 days after as a result of antipsychotics treatment, alanin amino transferase and glutathione-S- transferase values were statisticly significant increase from baseline. The relationship between *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* polymorphisms and these results was examined.

Science Code : 1021
Key Words : Antipsychotics, hepatotoxicity, alfa GST, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* polymorphisms
Page Number : 161
Supervisor : Prof. Dr. Bensu KARAHALİL

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana gösterdiği sabır, hoşgörü, yardımları ve her şey için danışmanım Prof.Dr.Bensu KARAHALİL'e,

Çalışmalarımın tamamında benden bilgi ve desteğini esirgemeyen Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ali Esat Karakaya'ya,

Doç.Dr. Ayşe Başak ENGİN'e ve Dr. Ecz. Erdem ÇOŞKUN'a,

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Örneklerimin toplanmasında Prof.Dr. Fuat ÖZGEN'e ve Doç.Dr.Mehmet AK'a hiçbir konuda yardımlarını benden esirgemedikleri için,

Birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma,

Bana destek olan tüm dostlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan ve destek olan AİLEME,

Şu anda yanımda olmasada her zaman varlığını hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan ANNEANNEME,

VE,

Tanıştığımız günden beri hayatımı kolaylaştıran EŞİME ve AİLESİNE,

Sonsuz TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xiii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1 Psikotik Bozukluklar	5
2.1.1 Psikotik bozuklukların patofizyolojisi ve etiyolojisi	6
2.1.2 Epidemiyoloji	6
2.2 Antipsikotik İlaçlar	7
2.2.1 Farmakodinamik özellikler.....	8
2.2.2 Farmakokinetik özellikler.....	9
2.2.3 Advers etkiler	10
2.2.4 Olanzapin.....	11
2.2.5 Risperidon.....	16
2.2.6 Haloperidol.....	21
2.2.7 Aripiprazol	25
2.2.8 Amisulprid	27
2.2.9 Zuklopentiksol	28
2.2.10 Ketiapin	28
2.2.11 Trifluoperazin	29
2.2.12 Ziprasidon	29
2.3 Biyotransformasyon Reaksiyonları	29
2.4 İlaçların İndüklediği Hepatotoksisite	31
2.4.1 İlaç kaynaklı hepatotoksisitenin tanısı	35

	Sayfa
2.5 Hepatotoksisitenin Tanısı	36
2.5.2 Gama glutamil transferaz (GGT)	37
2.5.3 Alkalen fosfataz (ALP).....	37
2.5.4 Bilirubin	37
2.5.5 Alfa GST	37
2.6 Hepatotoksisite Tipleri	38
2.6.1 Nekroz.....	38
2.6.2 Steatoz.....	39
2.6.3 Kolestaz	39
2.6.4 Siroz.....	39
2.7 Hepatotoksisiteyi Etkileyen Genetik Faktörler	39
2.8 Hepatotoksisitenin Önlenmesi ve Tedavisi	40
2.9 Farmakogenetik ve Polimorfizm	41
2.10 Glutatyon.....	41
2.10.1 Glutatyon-S-Transferazlar (GST)	42
2.10.2 <i>GSTM1</i> enzimi ve polimorfizmleri	44
2.10.3 <i>GSTT1</i> enzimi ve polimorfizmleri	44
2.10.4 <i>GSTP1</i> enzimi ve polimorfizmleri	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1 Çalışmaya Gönüllülerin Alınması	47
3.2 DNA İzolasyonu	49
3.2.1 DNA izolasyonunda kullanılan kimyasal malzemeler	50
3.2.2 DNA izolasyonunda kullanılan çözeltiler	50
3.2.3. DNA izolasyonunda kullanılan alet ve cihazlar.....	51
3.3 İzole Edilen DNA'lardan Genotiplleme Yapılması	52
3.3.1 Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	52
3.3.2 Genotiplleme işleminde kullanılan çözeltiler	52
3.3.3 Genotiplleme işleminde kullanılan alet ve cihazlar.....	53
3.3.4 <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> ve <i>GSTP1</i> gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi	54
3.4 Serum α -GST Konsantrasyon Tayini.....	60
3.5 İstatistiksel Analiz.....	63

Sayfa

4. ARAŞTIRMA BULGULARI	65
4.1 Analiz Sonuçları	66
4.1.1 Alfa – Glutasyon S-transferaz (GST) ile ilgili yapılan analizler	69
4.1.2 Alanin Aminotransferaz (ALT) ile ilgili yapılan analizler.....	72
4.1.3 Aspartat Aminotransferaz (AST) ile ilgili yapılan analizler	75
4.1.4 Laktat Dehidrogenaz (LDH) ile ilgili yapılan analizler	77
4.1.5 Total Bilirubin ile ilgili yapılan analizler	80
4.1.6 Direk Bilirubin ile ilgili yapılan analizler	83
4.1.7 Alkalın Fosfataz (ALP) ile ilgili yapılan analizler	85
4.1.8 Albumin ile ilgili yapılan analizler.....	87
4.1.9 Gama Glutamil Transferaz (GGT) ile ilgili yapılan analizler.....	89
4.2 Olanzapin Alt Grup Analiz Sonuçları	92
4.3 Risperidon Alt Grup Analiz Sonuçları	109
5. TARTIŞMA	127
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	139
KAYNAKLAR.....	141
EKLER.....	151
EK-1 Gönüllülere uygulanan anket.....	152
EK-2 Etik Kurul Onayı.....	154
EK-3 Bakanlık Onayı.....	158
ÖZGEÇMİŞ.....	160

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Antipsikotik ilaçlar ve kullanıma giriş tarihleri.....	7
Çizelge 2.2. İlaç gruplarının bağlanma afinitesi olan reseptörler ve olası yan etkileri.....	9
Çizelge 2.3. Klozapin, olanzapin ve risperidon kullanımında hepatik hasar gözlenen süreler.....	32
Çizelge 2.4. Klozapin, Olanzapin, Klorpromazin, Haloperidol ve Risperidon kullanımında bildirilen karaciğer hasar tipleri.....	33
Çizelge 2.5. Aminotransferazlar ile Glutasyon-S-transferazlar arasındaki temel farklılıklar.....	38
Çizelge 3.1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri.....	48
Çizelge 3.2. DSÖ verilerine göre Beden Kitle İndeksi (BMI) (kg/m ²) oranına göre obezite sınıflandırması.....	48
Çizelge 3.3. Kullanılan ilaç gruplarına göre hasta sayıları.....	49
Çizelge 3.4. <i>GSTM1</i> ve <i>GSTT1</i> enzim polimorfizmlerinin tespit edilmesi için hazırlanan pcr karışımı ve miktarları.....	55
Çizelge 3.5. <i>GSTP1</i> enzim polimorfizminin tespit edilmesiiçin hazırlanan pcr karışımı ve miktarları.....	56
Çizelge 3.6. PCR protokollerinde kullanılan primerlerin dizilimi ve baz çifti olarak büyüklükleri.....	56
Çizelge 3.7. <i>GSTM1</i> ve <i>GSTT1</i> polimorfizm çalışması için PCR amplifikasyon şartları.....	57
Çizelge 3.8. <i>GSTP1</i> polimorfizm çalışması için PCR amplifikasyon şartları.	57
Çizelge 3.9. <i>GSTM1</i> pozitif genotip, <i>GSTT1</i> pozitif genotip, <i>GSTP1</i> PCR ürünü şematik gösterimi.....	58
Çizelge 3.10. <i>GSTP1</i> genotip için enzim ile kesim protokolü.....	58
Çizelge 3.11. <i>GSTP1</i> genotip şematik gösterimi.....	58
Çizelge 4.1. Çalışmaya alınan hastaların ilaç kullanımlarına göre dağılımları.....	65

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.2. Toplam 132 hastada A,B ve C zaman dilimlerinde alfa-GST ve diğer karaciğer fonksiyon enzimlerinin seviyeleri.....	67
Çizelge 4.3. Olanzapin, risperidon, aripiprazol, haloperidol, zuklopentiksol, amisülprid alan hastalarda % ALT, AST, alfa-GST artışı.....	68
Çizelge 4.4. Toplam hasta grubunda <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> ve <i>GSTP1</i> gen polimorfizmleri sıklığı.....	69
Çizelge 4.5. Alfa GST değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	70
Çizelge 4.6. ALT değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	73
Çizelge 4.7. AST değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	75
Çizelge 4.8. LDH değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	78
Çizelge 4.9. Total Bilirubin değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	81
Çizelge 4.10. Direkt Bilirubin değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	83
Çizelge 4.11. ALP değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	85
Çizelge 4.12. Albumin değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	87
Çizelge 4.13. GGT değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	89
Çizelge 4.14. Olanzapin tedavisi alan hastaların alfa GST değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	93
Çizelge 4.15. Olanzapin tedavisi alan hastaların ALT değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	95
Çizelge 4.16. Olanzapin tedavisi alan hastaların AST değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	97
Çizelge 4.17. Olanzapin tedavisi alan hastaların LDH değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	99

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.18. Olanzapin tedavisi alan hastaların Total Bilirubin değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	101
Çizelge 4.19. Olanzapin tedavisi alan hastaların Direkt Bilirubin değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	102
Çizelge 4.20. Olanzapin tedavisi alan hastaların ALP değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	104
Çizelge 4.21. Olanzapin tedavisi alan hastaların Albumin değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve genotipleri ile ilişkisi.....	106
Çizelge 4.22. Olanzapin tedavisi alan hastaların GGT değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	108
Çizelge 4.23. Risperidon tedavisi alan hastaların alfa GST değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	110
Çizelge 4.24. Risperidon tedavisi alan hastaların ALT değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	112
Çizelge 4.25. Risperidon tedavisi alan hastaların AST değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	114
Çizelge 4.26. Risperidon tedavisi alan hastaların LDH değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	116
Çizelge 4.27. Risperidon tedavisi alan hastaların Total Bilirubin değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	118
Çizelge 4.28. Risperidon tedavisi alan hastaların Direkt Bilirubin değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	119
Çizelge 4.29. Risperidon tedavisi alan hastaların ALP değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	121
Çizelge 4.30. Risperidon tedavisi alan hastaların Albumin değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve genotipleri ile ilişkisi.....	123
Çizelge 4.31. Risperidon tedavisi alan hastaların GGT değerlerinin <i>GSTM1</i> , <i>T1</i> ve <i>P1</i> genotipleri ile ilişkisi.....	124
Çizelge 5.1. Türk popülasyonunda tespit edilen <i>GSTM1</i> ve <i>GSTT1</i> polimorfizm sıklıkları.....	134
Çizelge 5.2. Türk popülasyonunda tespit edilen <i>GSTP1</i> polimorfizm sıklıkları.....	136

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1: Olanzapinin metabolizması.....	14
Şekil 2.2: Risperidonun metabolizma yolakları.....	19
Şekil 2.3: Haloperidolun metabolizması.....	23
Şekil 2.4: Aripirazolun metabolizma yolağı.....	26
Şekil 2.5: Glutasyon metabolizması.....	42
Şekil 2.6: <i>GSTM1</i> 1. Kromozomdaki yeri.....	44
Şekil 2.7 : <i>GSTT1</i> 1. Kromozomdaki yeri.....	45
Şekil 2.8 : <i>GSTP1</i> 1. Kromozomdaki yeri.....	45

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. <i>GSTP1</i> PCR ürünlerinin görüntüsü.....	59
Resim 3.2. <i>GSTP1</i> genotip PCR görüntüsü.....	59
Resim 3.3. <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> genotip PCR görüntüsü.....	60
Resim 3.4. ELISA deneyinin şematik gösterimi.....	63
Resim 3.5. ELISA deney sonucunun gösterimi.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
GGT	Gama-Glutamil Transpeptidaz
ALP	Alkalen Fosfataz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
alfa-GST	Alfa-Glutatyon-S-Transferaz
GST	Glutatyon-S-transferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
EEG	Elektroensefalografi
DSM	The Diagnostic and Statistic Mental Disorders
EPS	Ekstra piramidal semptomlar
TD	Tardif Disknezi
NMS	Nöromuskuler Semptom
KFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
CYP450	Sitokrom P450
UGT	Uridin Difosfat Transferaz
9-OHR	9-hidroksi risperidon
GLDH	Glutamat Dehidrogenaz
FMO	Flavin monooksijenazlar
ATDH	Antitüberküloz tedavisine bağlı hepatotoksisite
NAT2	N-asetil transferaz
GSH	Gama-Glutamilsisteinilglisin
GSSG	Glutatyon Disülfid

Kısaltmalar**BMI****SDS****BÇ****ELISA****TMB****EDTA****NAC****Açıklama**

Beden Kitle İndeksi

Sodyum Dodesil Sülfat

Baz Çifti

Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Tetra Metil Benzidin

EtilendiaminTetra Asetik Asit

N-Asetil Sistein

1.GİRİŞ

Psikotik bozukluklar bireysel ve ekonomik yükü çok ağır olan, hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyen ve dünya çapında önde gelen halk sağlığı problemlerinden biridir (Jeffrey ve Lieberman, 2000). Bu hastalar için hastane bakımının zor olmasından dolayı, iyileştirme ve destek sistemlerine ihtiyaç vardır. Hastalığın tedavisinin finansal bedelinin tüm kanserlerin toplamından daha fazla olduğu düşünülmektedir (Gelder, Mayou ve Cowen, 1999).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre şizofreninin yıllık insidansının her 1000 kişide 0,1-0,2 arasında olduğu bildirilmiştir. Antipsikotik ilaçlar psikotik bozuklukların farmakolojik tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Antipsikotik ilaç bipolar duygu-durum bozukluğu, antidepresan tedaviye cevapsız depresyon, Tourette sendromu, otistik rahatsızlıklarla ilişkili irritabilitenin tedavisi gibi geniş endikasyon yelpazesinde kullanılmaktadır. Son dönemlerde antipsikotik ilaçların çocuk ve adolesan çağda kullanımı da özellikle artmıştır. Olanzapin, risperidon ve ketiapin ise dünya çapında en çok satılan 10 ilacın içinde bulunan, antipsikotik ilaçlardır. (Bascı, 2013).

Psikiyatri ilaçlarının advers etki sıralamasında ilk 4’de yer aldığı bilinmektedir. Bu grup ilaçların en önemli yan etkilerinden biri hepatotoksisitedir. Hepatik hasarlar genellikle tedavinin ilk haftasında meydana gelmektedir fakat literatürde bu süre klozapin için 1-8 hafta, olanzapin için 12 gün-5 ay ve risperidon için 1 gün-17 ay gibi ilaçlara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Ozcanli ve diğerleri 2006). Hepatik fonksiyon dolaşıma salınan karaciğer enzimlerinin ölçümüyle izlenmektedir. Hepatosellüler hasar meydana geldiğinde karaciğer enzim düzeylerindeki normal sınırlardan sapmalar (normalin üst sınırından 1,5-2 kat fazla gibi) hepatik fonksiyonlarda aksamalara neden olacağı sinyallerini vermektedir. (Higuchi, Adachi, Wada, Kanno ve Satoh, 2001).

Antipsikotik ilaç tedavisi alan hastaların karaciğer fonksiyon göstergelerinin (ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, GGT; gama-glutamil transpeptidaz, ALP; alkalen fosfataz, bilirubin (direk ve total), LDH; Laktat dehidrogenaz) izlenmesi gerekmektedir (Ozcanli ve diğerleri, 2006).

Hepatositlerde yaygın olarak bulunan ancak klinikte rutin uygulaması olmayan alfa-glutatyon-S-transferaz (alfa-GST) enzimi ise, geniş hepatik dağılım göstermesi, yüksek sitozolik konsantrasyona sahip olması ve plazma yarılanma ömrünün kısa olmasıyla alışlagelmiş karaciğer enzimlerine göre karaciğer hasarının daha erken ve duyarlı biyogöstergesidir. Kas hasarı, ekstrahepatik inflamasyon ve hemoliz gibi faktörlerden etkilenmediği için de karaciğer hasarına daha spesifiktir. Reaktif metabolitler hepatositleri yıkarak, karaciğer hücrelerinde membran geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. Oluşan hepatoksisite, alfa-GST enzim düzeylerinde artışa neden olurken, diğer rutinde takip edilen karaciğer enzimlerinde herhangi bir değişime neden olmayabilir. (Trull, Facey ve Rees, 1994).

Bireylerin ilaçlara verdikleri yanıtların birbirinden farklı olduğu ve bu durumun birçok sebebe bağlı olduğu (genetik farklılıklar, çevresel faktörler, polifarması gibi) günümüzde bilinmektedir. Özellikle ilaçlara bağlı görülen advers etkilerde genetik faktörler önemli yer teşkil etmektedir. Genetik faktörlere bağlı ilaç yanıtı ve advers etkilerin değiştiği 1950'lerden itibaren gösterilmeye başlanmıştır. Bu oluşan yeni alan, farmakogenetik ile hedef, genetik bilgiyi kullanarak ilaç etkinliğini arttırmak ve advers etkileri azaltmaktır. (Scott, 2012)

Glutatyon-S-transferaz'lar (GST) ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu ve biyotransformasyonunu katalizleyen en önemli Faz II konjugasyon enzimleridir. Elektrofilik molekülleri nötralize ederek hücreleri oksidatif stresten korumaktadırlar. GST'lerde gözlenen polimorfizmler enzim aktivitesinde değişikliklere neden olmaktadır. GST'lerin alt grupları olan *GSTM1* ve *GSTT1*, null (homozigot delesyon) genotiplerinde GST aktivitesinin düşük ya da olmadığı durumlarda glutatyonla konjugasyon fonksiyonundaki azalma nedeniyle toksik maddeler nötralize edilememektedir. (Kidd, 1997).

Antipsikotik ilaç tedavisi alan hastalarda ilaçların indüklediği hepatotoksisitenin karaciğer fonksiyon göstergelerinin (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin (direk ve total), LDH) takip edilerek araştırıldığı literatür taramalarında görülmüştür. İlaçların indüklediği hepatoksisite ile *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* polimorfizmleri arasındaki

ilişki kısıtlı bir ilaç grubunda araştırılmış olup, antipsikotik ilaçlarda benzer bir araştırmanın yapılmadığı görülmüştür.

Sunulan tez çalışmasında antipsikotik ilaç tedavisi alan hastalarda erken evre ve duyarlı hepatotoksisite göstergesi olan alfa-GST enzim düzeyleri ölçülmüş ve *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* genotipleriyle bireysel duyarlılığın hepatotoksisiteye etkisi araştırılmıştır. Ayrıca, alfa-GST enzim düzeyleri ile klinikte rutin ölçülen karaciğer enzim düzeyleri karşılaştırılarak bu enzimlerle alfa-GST enzimi duyarlılık açısından karşılaştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Psikotik Bozukluklar

Psikotik bozukluklar aniden ortaya çıkması, bir aydan uzun ya da kısa süreli olması ve fonksiyonların tamamen düzelip düzelmemesi gibi özellikleri ile birbirlerinden ayrılmaktadırlar. (Chaudron ve Pies, 2003). Psikotik bozukluklar şizofreni, şizoafektif bozukluk, paranoid bozukluk ve bipolar bozukluk olarak sınıflanabilmektedir (Kara, 2009).

Psikotik bozuklukların tanısı için spesifik laboratuvar testleri mevcut olmayıp, hastalık öyküsü, fiziksel muayene, ve altta yatan fizyolojik bir patoloji (deliryum, diğer fizyolojik bozukluklar) olup olmadığının ayırt edilmesi için laboratuvar testlerinin yapılmasının tanı koyulmasında önemli olduğu vurgulanmaktadır. Psikoz teşhisi için spesifik bir görüntüleme sistemi olmamakla birlikte altta yatan fizyolojik bir bozukluk olup olmadığını araştırmak için bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) ve Elektroensefalografi (EEG) beyin dalgaları aktivitesinin elektriksel yöntemle izlenmesini ölçen yöntem) uygulanabileceği belirtilmektedir. (Correll ve diğeleri, 2008)

Amerikan Psikiyatri Birliğinin Mental Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı'nın 5. Versiyonundaki (DSM-V) psikotik bozuklukların sınıflandırılmasına ilişkin kriterler hastada delüzyon (sanrı), deorganize konuşma, katatonik davranış bulgularından bir ya da daha fazlasının bulunması, ilk 1-3 ayda ortaya çıkması, rahatsızlık epizotlarının süresi en az bir gün en fazla bir ay olması, semptomların majör depresyon gibi diğer psikotik bozukluklarla veya fizyolojik bozukluklarla açıklanmaması olarak belirtilmiştir (American Psychiatric Association, 2013).

Hastalar tedaviye mümkün olduğu kadar çabuk alınmalı ve mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmelidir. En önemli nokta olarak hastanın kendine ya da etrafına zarar vermemesinin sağlanması gerektiği belirtilmekle beraber, saldırgan hastaların kısa bir süre hastanede yatırılabilceği bildirilmektedir. Hastanın fonksiyonlarının bozulmasında spesifik bir stres faktörü tespit edilebilirse, stres

faktörünün uzaklaştırılmasının tedavi için yeterli olabileceği belirtilmiştir. Ancak semptomların kötüleşmeye başladığı durumlarda antipsikotik tedavi başlanması gerektiği ifade edilmektedir. Antipsikotik tedavi olarak tipik (Örnek; haloperidol) ve atipik antipsikotikler (örnek; olanzapin, ketiapin, ziprasidon, risperidon, paliperidon, aripiprazol, zyklopentiksol, amisüpirid) kullanılmaktadır (Brook, Lucey ve un, 2000; Karagianis, Dawe ve Thakur, 2001).

2.1.1. Psikotik bozuklukların patofizyolojisi ve etiyolojisi

Psikotik bozuklukların sebepleri bilinmemekle beraber, kişilerde mevcut olan kişilik bozukluklarının biyolojik veya psikolojik olarak hassasiyete neden olup, psikotik semptom gelişebileceği ifade edilmiştir. Psikotik bozukluklara bir veya daha fazla stres faktörlerinin (travmatik olaylar, ailesel çatışmalar, işsizlik, kazalar, ciddi hastalıklar, sevilen birinin kaybı) neden olabildiği bildirilmiştir. Şu ana kadar yürütülen çalışmaların bazılarında psikotik bozukluklara genetik yatkınlığın neden olduğu tespit edilmiş olup, ailesel psikotik bozuklukların insidansında artış olduğu gösterilmiştir. Şu anda mevcut olan psikolojik ve fizyolojik teorilerin kontrollü klinik çalışmalarla valide edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Susser, Fennig, Jandorf, Amador ve Bromet, 1995).

2.1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası epidemiyolojik çalışmalara göre ülke bazında psikotik bozuklukların şizofreniden 10 kat daha fazla görüldüğü ifade edilmektedir. Bu durumun düşük sosyoekonomik koşullardan, göçlerden ve kişide olan kişilik bozukluklarından kaynaklandığı belirtilmiştir (Susser ve diğerleri, 1995).

Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında yayımlanmış olan Türkiye Sağlık Raporuna göre Türk toplumun %17,2 sinde ruh sağlığı problemi gözlenmektedir. (Sağlık Bakanlığı Hıfzısıha Mektebi, 2004)

2005 yılında Türkiye’de antipsikotik kullanımı 7.20 milyon iken 2012 yılında 12.32 milyon olarak bildirilmiştir. 2013 yılının 10 aylık antipsikotik kullanımı 13.03 milyon

olduğu ve bu oranın 2012 ile yılı ile karşılaştırıldığında %5.8 artış gösterdiği belirtilmektedir (Aydın ve diğerleri, 2013).

2.2. Antipsikotik İlaçlar

Antipsikotik ilaçlar şizofreninin tedavisinde temel taşlardan olup, 1950'lerde klorpromazinin geliştirilmesi ile kullanıma sunulmuştur. Klorpromazin ilk antipsikotik tedavi olarak hastaların hayat standartlarını yükseltmiştir.

Çizelge 2.1. Antipsikotik ilaçlar ve kullanıma giriş tarihleri

İlk Jenerasyon Antipsikotikler (Tipik)	
1950 ler	Klorpromazin
1960 lar	Haloperidol, Flufenazin, Perfenazin, Trifluoperazin, Loksapin
1970 ler	Molindon, Pimozid
İkinci Jenerasyon Antipsikotikler (Atipik)	
1990 lar	Klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin
2000 ler	Ziprasidon, aripiprazol, paliperidon, iloperidon, asenapin, lurasidon

(Söderberg, 2012)

Konvansiyonel/geleneksel antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlamalarından itibaren şizofreninin pozitif (hezeyan, dezorganize ve halüsinasyonlar) semptomlarını kontrol etmede etkili oldukları ancak negatif semptomlar (asosyallik, istemsizlik) üzerinde etkisiz oldukları ve bu nedenle de kullanımlarının sınırlı olduğu belirtilmiştir.

Ekstra piramidal semptomlar (EPS) ve tardif disknezi (değişik kas gruplarında oluşan istemsiz kasılmalar, TD) etkilerinin yüksek olmasının hastaların tedaviye uyumunu azalttığı, tedavi başarısızlığını ve relaps (hastalığın tekrarlaması) oranını arttırdığı belirtilmiştir. Tedavide yaşanan söz konusu sıkıntıların giderilmesi için daha etkili ve yan etkisi daha az ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

1990'lerde 4 tane atipik antipsikotik ilaç klinik kullanıma girmiştir. Atipik ilaçların maliyetlerinin çok daha yüksek olmasına rağmen, farmakoekonomik çalışmalar, hastaneye yatışların azalması ve hasta iyileşme oranlarının artması nedeni ile daha ekonomik olduklarını göstermiştir (Burns, 2001).

Antipsikotik ilaçlar prelinik ve klinik özelliklerine göre tipik ve atipik olarak sınıflandırılmaktadır. Antipsikotik ilaçlar klinik olarak etkili dozlarda minimal EPS gösteriyorsa, uzun dönemli kullanımda TD'ye neden olma eğilimi az ise ve şizofreninin hem pozitif hem de negatif etkileri üzerinde tedavi edici özelliği mevcut ise atipik olarak sınıflandırılmaktadırlar (Lieberman ve diğerleri, 2005).

Atipik antipsikotiklerin ilaçların farmakolojik özellikleri; yüksek dozlarda düşük D_2 -Dopamin reseptör afinitesi, terapötik dozlarda hem mezolimbik hem de nigostriatall alanlarda düşük D_2 reseptör eğilimi (%70'den az), M_1 -muskarinik, D_1 ve D_4 -dopamin ve $5-HT_{1A}$ ve $5-HT_{2A}$ serotonin reseptörlerine yüksek afinite göstermeleri, selektif mezolimbik D_2 reseptör antagonizması; geniş çoklu reseptör antagonizması, minimum serum prolaktin seviyelerini arttırma eğilimi olarak sıralanmıştır.

Farmakolojik profillerine göre atipik antipsikotik ilaçlar 3 fonksiyonel gruba ayrılabilir.

- 1) D_1 ve D_3 reseptör antagonistleri (amisülprid, remoksiprid, rakloprid, sulprid)
- 2) D_2 α_1 ve $5-HT_{2A}$ reseptör antagonistleri, serotonin-dopamin antagonistleri olarak da bilinirler. (risperidon, sertindol, ziprasidon)
- 3) Geniş spektrumlu çoklu reseptör antagonistleri (klozapin, olanzapine, ketiapin) (Blin, 1999)

2.2.1. Farmakodinamik özellikler

Geleneksel olarak antipsikotik ilaçların etkinlikleri şizofreninin pozitif semptomlarının iyileştirmesi ile ölçülmekte olup, atipik veya tipik antipsikotik ilaçların hepsinin terapötik etkilerini D_2 -dopamin reseptör antagonizması ve sonrasında sinaps depolarizasyon inaktivasyonu ile gösterdikleri bildirilmektedir.

Eş zamanlı diğer D₂ reseptör antagonizmasının diğer istenmeyen klinik etkilere neden olduğu belirtilmektedir.

Her ilacın farmakodinamik etkisi ile klinik profilinin, ilgili reseptörlere bağlanma gücü ile de günlük terapötik dozunun belirlendiği ve D₂ reseptör potansiyeli ile psikoz tedavisindeki dozunun korelasyon göstermekte olduğu belirtilmektedir. Bunlarla beraber diğer reseptör afiniteleri ile diğer klinik etkilerinin belirlendiği ifade edilmektedir. İlaçların reseptörlere bağlanma afinitelerinden terapötik ve yüksek dozlarda oluşabilecek advers etkilerin öngörülebileceği bildirilmiştir. Anterior hipofizdeki D₂ reseptör antagonizmasının prolaktin salınımını stimule ettiği ve galaktore (memelerden emzirme ve gebelik dışında süt gelmesi), cinsel fonksiyon bozukluğu, menstrual bozukluklar, jinekomasti gibi advers etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Burns, 2001).

Çizelge 2.2. İlaç gruplarının bağlanma afinitesi olan reseptörler ve olası yan etkileri

Bağlanma Afinitesi Olan Reseptör	İlaç gurubu	Olası Yan etki
α_1 adrenerjik antagonizma	Klozapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon, Sertindol	Sersemlik, ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi, miyozis, nazal konjesyon
α_2 adrenerjik antagonizma	Klozapin, Risperidon	Sempatomimetik etkiler (taşikardi)
H ₁ Histamin Blokajı	Klozapin, Olanzapin, Ketiapin	Depresyon, İştah artışı, hipotansiyon
M ₁ – Muskarinik reseptör bağlanması	Klozapin, Olanzapin	Ajitasyon, Deliryum, Deri kuruması, halüsinasyon, hipertansiyon, konstipasyon, taşikardi, midriyazis

2.2.2. Farmakokinetik özellikler

Atipik ve tipik antipsikotiklerin farmakokinetik özelliklerinin birbirlerine benzer olduğu gösterilmiştir. Oral alımdan sonra hızlıca ve tamamen emildikleri, genellikle karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğradıkları, pik plazma konsantrasyonlarına 1-10 saat arasında ulaştıkları bildirilmiştir. Atipik antipsikotik ilaçlar çok lipofilik, yüksek derecede proteinlere bağlanan, beyin ve diğer dokularda biriken ilaçlar olarak tanımlanmaktadırlar. Dağılım hacimlerinin çok yüksek, plazma konsantrasyonlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu farmakokinetik profilin, ilaçların vücuttan hemoperfüzyon ve hemodiyalizle uzaklaştırılabilmelerine imkan verdiği bildirilmiştir. Karaciğerde büyük oranda *sitokrom P 450* (CYP 450) enzimleri ile metabolize olup, metabolitlerinin genellikle aktif olduğu, yarılanma ömürlerinin uzun olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca metabolitleri de aktif olduğu için günde bir veya iki kez almanın yeterli olacağı bildirilmiştir (Markowitz, Brown ve Moore, 1999).

Atipik antipsikotiklerin metabolizasyonlarında bireyler arasındaki farklılıklara bağlı olarak ve ölçülemeyen aktif metabolitlerinin varlığı nedeni ile doz serum konsantrasyonu ve klinik etki arasında az bir korelasyon olduğu ifade edilmiştir. (Markowitz ve diğerleri, 1999).

2.2.3. Advers etkiler

Atipik antipsikotikler terapötik dozlarda kullanıldığında beklenmeyen yan etkiler gözleendiği ve bu etkilerin idiyosenkratik (dozdan bağımsız öngörülemeyen), doz bağımlı ve erken ya da geç evrelerde oluşabildiği bildirilmiştir. EPS atipik antipsikotiklerle çok daha az gözlenmektedir. Olanzapin, klozapin, ketiapin ve sertindolun plasebo ile karşılaştırıldığında benzer insidans gösterdikleri bildirilmiştir. Uzun dönemli çalışmalar TD insidansının atipik ilaçlarda geleneksel psikotiklerden daha düşük olduğunu göstermiştir. Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) riskinin göreceli olarak atipik ilaçlarda daha düşük olması muhtemel olması ile birlikte şu ana kadar olan verilerin yetersiz olduğu bildirilmiştir (Burns, 2001).

Aseptomatik, hafif, geçici, geri dönüşümlü hepatik aminotransferaz yükselmesi bütün atipik antipsikotiklerde bildirilmiştir. Bu anomalilerin idiyosenkratik olduğu ve genellikle tedavinin ilk 3 ayında gözleendiği ifade edilmektedir. Nadiren

semptomatik hepatotoksisitenin (kolestatik veya hepatik) bu ilaçlara bağlı oluşabildiği belirtilmektedir (Burns, 2001).

Marwick ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışma sonucunda bütün antipsikotiklerin transaminaz değerlerinde anormalliğe sebep olduğu, tipik ve atipik antipsikotikler arasında kanıtlanabilir bir farklılık bulunmadığı bildirilmiş olup, klopapinin karaciğer fonksiyon testlerinde (KFT) anormalliğe sebep olma oranının diğer antipsikotiklerden farklı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yürütülen çalışmalarda sağlıklı kontrol grupları olmadığı için KFT yüksekliklerinin psikiyatrik hasta popülasyonu ile mi ilişkili olduğu yoksa ilaçlarla mı ilişkili olduğu tam olarak kanıtlanamadığı bildirilmiştir. KFT gözlenen yükselmelerin genellikle tedavinin ilk 6 haftasında oluştuğu belirtilmiştir (Marwick, Taylor ve Walker, 2012).

Himmerich ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olan bir çalışmada hepatik enzim seviyelerindeki artış ile kilo alımı arasındaki ilişki araştırılmış olup, psikofarmakolojik tedavi alan hastalarda yemek yeme uyarısının arttığı, bununda yağlı ve şekerli yiyeceklerin yenmesi ile sonuçlandığı belirtilmiştir. Yağlı diyetin sonucunda yağlı karaciğer oluşmasının enzim yükselmelerini açıklayabilecek parametrelerden biri olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca serbest yağ asitlerinin artması ile karaciğerdeki mitokondri hücrelerinde beta oksidasyonunun artmasına sebep olduğu, beta oksidasyon sonucunda oluşan serbest radikallerinde hepatik hasara neden olabileceği bildirilmiştir (Himmerich, Kaufmann, Schuld ve Pollmacher, 2005).

Çalışma kapsamındaki antipsikotik ilaçlar: Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol, Haloperidol, Ketiapin, Zuklopentiksol, Ziprasidon, Amisülprid, Trifluoperazin

2.2.4. Olanzapin

Olanzapin ülkemizde 13-17 yaş arasında ve yetişkinlerde kullanılmakta olup, şizofreni grubu psikotik bozuklukların tedavisinde endike olduğu belirtilmektedir. Ayrıca bipolar bozuklukta orta derece ile ağır manik dönemlerin tedavisinde ve bipolar bozuklukta reküransların önlenmesinde de kullanılmaktadır.

Olanzapin 1996 yılında Amerika’da kullanıma sunulmuş olan tiyobenzodiazepin türevi bir ajan olup, serotonin dopamin reseptör antagonistidir. Olanzapinin en etkili dozunun 16 mg civarında olduğu belirtilmektedir. Olanzapin ve risperidonun karşılaştırıldığı bir çalışmada olanzapinin negatif semptomlarda risperidondan daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Olanzapin Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014; Söderberg, 2012; Carjaval ve Arias, 2012).

Farmakodinamik özellikleri ve etki mekanizması

Olanzapinin ana metaboliti 10-N-glukuronid olup, bu metabolitin kan beyin bariyerini aşmadığı bildirilmiştir. Aktivitenin çoğu olanzapinden kaynaklı olup, metabolizmasında *CYP1A2* ve *CYP2D6* enzimleri yer almaktadır. Ortalama yarılanma ömrü 32-37 saattir. Olanzapinin, bir seri reseptör sistemi üzerinde geniş farmakolojik profil sergileyen, bir antipsikotik olduğu ifade edilmektedir. Olanzapinin serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆ ; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerjik muskarinik reseptörler M₁–M₅; Alfa 1 adrenerjik ve histamin H₁ reseptörlerine afinitesi olduğu tespit edilmiş olup, *in vitro* olarak dopamin D₂ reseptörlerinden çok serotonin 5HT₂’ye afinite ve *in vivo* olarak D₂ aktivitesinden çok daha fazla 5HT₂ aktivitesi olduğu gözlenmiştir. (Olanzapin Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014)

Etkili olduğu reseptörlerde olabilecek bireysel farklılıkların tedaviye verilen yanıtı değiştirdiğine ilişkin çalışmalar yürütülmüştür (Olajossy-Hilkesberger ve diğerleri, 2011; Söderberg, 2012).

Olanzapinin antipsikotik etkisi ve duygu-durum stabilize edici özelliğinin dopamin ve serotonin reseptör antagonizmasından geldiği düşünülmektedir. Olanzapin’in metabolik yan etkilerinin histamin reseptörlerine bağlanması sonucunda olduğu düşünülmektedir. Olanzapine bağlı kilo alımının 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve beta 3 adrenerjik reseptörlerindeki ve leptin, beta 3 reseptörlerinin alt ünitesi olan G-proteinindeki genetik varyasyonlara bağlı olduğu ifade edilmektedir (Maloney ve Sikich, 2010).

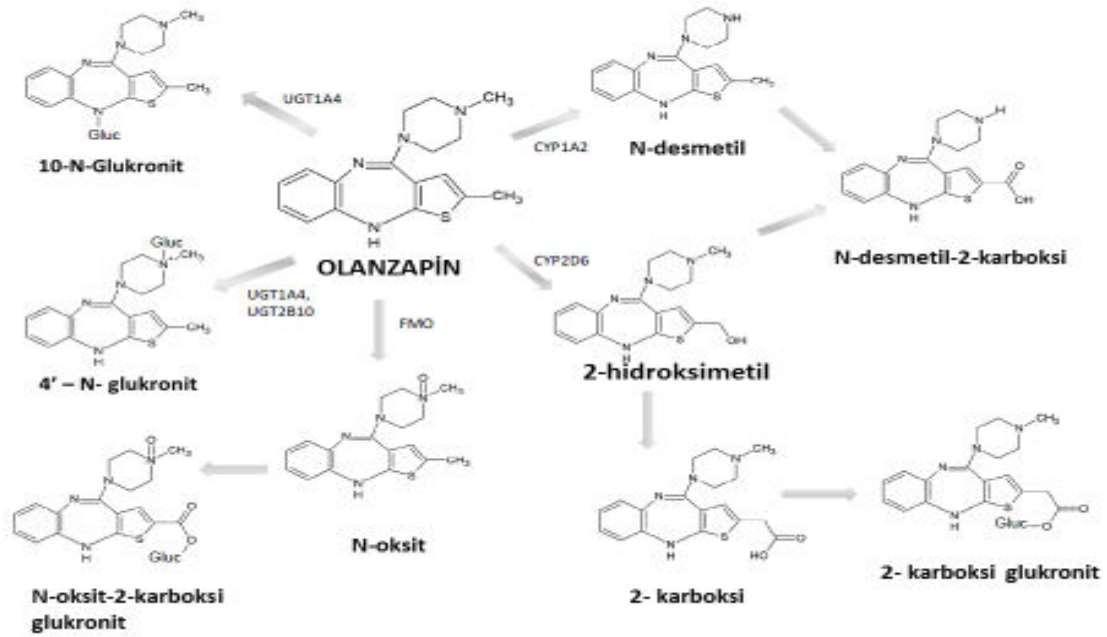
Farmakokinetik özellikleri ve metabolizasyonu

Olanzapinin oral alımdan sonra emildiği ve doruk plazma konsantrasyonuna 5-8 saat arasında ulaştığı tespit edilmiştir. Yarılanma ömrünün 33 saat olduğu belirtilmiştir. Yemekle birlikte alımının oral absorpsiyonunu etkilemediği tespit edilmiştir.

Kan proteinlerinden özellikle albümin ve α 1-asit-glikoproteine bağlandığı görülmüştür (Olanzapin Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

Olanzapinin hepatik metabolizması sonucunda 10 tane metaboliti olduğu ve metabolizmasındaki en önemli enzimin *Uridin difosfat transferaz (UGT)* enzimi olduğu bildirilmiştir. Pirimer metabolizasyon yollarının N-glukronidasyon, allik hidroksilasyon, N-oksidasyon, N-demetilasyon ve N-dealkilasyon olduğu tespit edilmiştir. İn vitro çalışmalar sonucunda *CYP1A2* ve *CYP2D6* 'nın da olanzapin metabolizmasında rolü olduğu gözlenmiştir. Ayrıca renal ve hepatik yetmezlikte olanzapinin doz ayarlanmasına gerek olmadığı ifade edilmektedir (Sheehan, Sliwa, Amatriek, Grisnpan ve Canuso, 2010).

Olanzapinin ana metabolizma yolağının glukronidasyon olduğu tespit edilmiş olup, insanlarda benzersiz bir metabolizma yolağı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hepatik oksidatif metabolizma yollarından N-demetilasyon, N-oksidasyon ve alkil hidroksilasyon yolları ile metabolize olmaktadır. Oral alımdan sonra ilacın idrar ve feçes yolu ile atıldığı belirtilmektedir. Metabolizmasının sigara içme alışkanlığı, yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerden etkilendiği ifade edilmektedir. Olanzapinin metabolizmasında önemli olan *CYP1A2* enzimine ilişkin birçok polimorfizm bildirilmiş olmasına rağmen, çok daha az bir kısmı üzerinde çalışmalar yürütülmüştür. Olanzapin'in metabolizması şekil 2.1'de gösterilmiştir (Söderberg, 2012).



Şekil 2.1. Olanzapinin metabolizması

Yan etki profili

Olanzapinin kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkilerinden birinin aşırı derecede kilo alımı olduğu bildirilmektedir. Yetişkinlerde aşırı kilo alımının yanında karaciğer fonksiyon testlerinde anomaliler, sedasyon, prolaktin yükselmesinin de en önemli yan etkiler olduğu ifade edilmektedir.

Ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığında olanzapinin total kolesterol ve trigliserit artışına da neden olduğu rapor edilmiştir. Diğer antipsikotik ajanlarda da gözlemlendiği gibi EPS'nin bütün türlerinin hastalarda gözlemlendiği raporlanmış olup, diğer antipsikotik ajanlardan daha az olduğu tespit edilmiştir. NMS birinci kuşak antipsikotik ajanlara göre daha az ve hafif olduğu ifade edilmektedir. Bunlara ek olarak olanzapinin kullanımında nötropeni ve lökopeni oluştuğuna dair Gıda ve İlaç Teşkilatı (Food and Drug Administration; FDA) tarafından 2009 yılında ürün bilgisine uyarı eklenmiş olup, kan değerlerinde anomali olan hastalarda olanzapin kullanımının riskli olduğu bildirilmiştir. Yetişkinlerde anlamlı ölçüde prolaktin artışına neden olmamakla beraber, çocuk ve adolesan grubunun antipsikotiklere

bağlı prolaktin artışına çok daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (Maloney ve Sikich, 2010).

Haloperidol ile kıyaslandığında olanzapinin anlamlı derecede daha fazla olarak kilo alımına sebep olduğu tespit edilmiştir (Carjaval ve Arias, 2012).

Tollfeson ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada haloperidol ile tedavi edilen hastalarda EPS'lerin, uyku bozukluklarının, antikolinerjik etkilerin ve hipersalivasyonun olanzapin ile tedavi edilen hastalara göre daha fazla raporlandığını bildirmiştir. Ayrıca EPS'nin de olanzapin grubunda haloperidol grubundan daha az olduğu ifade edilmiştir (Tollefson, Beasley, Tran ve Street, 1997).

Hepatotoksitesi

Olanzapinin doza bağımlı olarak hepatik transaminazlarda artışa sebep olduğu ancak vakaların %9'unun doz bağımlı olmadığı, normalin 10 katına kadar yükselen ciddi vakalar da olduğu belirtilmektedir. (Carjaval ve Arias, 2012; Sedky, Nazir, Joshi, Kaur ve Lipmann, 2012)

Üretici firma olanzapin kullanımına bağlı olarak karaciğer enzimlerinde değişiklikler gözlemlendiğini bildirmiştir. (Olanzapin Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

454 katılımcı ile yürütülmüş olan bir klinik çalışmada 8 hastanın (%1.8) hepatotoksisite nedeni ile çalışmadan ayrıldığı bildirilmiştir. (Maloney ve Sikich, 2010).

Hepatotoksitenin tam mekanizması anlaşılamamış olmakla birlikte antipsikotiklerin serotonerjik sisteme, histamin H₁ reseptörlerine ve nöropeptit Y'ye olan etkisinin yemek yeme istediğini uyardığını, fazla kilo alımına bağlı hiperleptineminin (leptin hormonun artması) hepatotoksisite ile sonuçlandığı düşünülmektedir (Ozcanlı ve diğerleri, 2006).

Lui ve arkadaşları tarafından 17 yaşında adölesanda 6 hafta risperidon kullanımından sonra 10 gün olanzapin kullanımı sonucunda sarılık geliştiği bildirilmiştir (Lui, Tso, Lam ve Cheung, 2009).

2.2.5. Risperidon

Risperidon 1993 yılında klinik kullanıma girmiş bir atipik antipsikotik ilaçtır. Advers etkilerin şiddeti ve görülme sıklığının azlığı sebebi ile yaygın olarak kullanılmaktadır. (Krebs ve diğerleri, 2001)

Risperidon ülkemizde pozitif (halüsinasyon, delüzyon, düşünce bozuklukları, saldırganlık, şüphecilik) ve/veya negatif (küntafekt - değişmeyen yüz ifadesi, spontan hareketlerde azalma, jest dışavurumunun yokluğu, zayıf göz ilişkisi, duygulanımda yanıtsızlık, sesteki esnekliğin yokluğu vb - emosyonel ve sosyal çekingenlik ve konuşma yetersizliği) semptomların belirgin olduğu, erken dönem psikozlar, akut şizofrenik alevlenmeler, kronik şizofreni ve diğer psikotik durumlar dahil şizofreni hastalarının tedavisinde, çocuklarda ve yetişkinlerde otistik bozukluğa bağlı huzursuzluk (agresif belirtiler, kendine zarar verme, öfke nöbetleri, ani duygu durum değişiklikleri) tedavisinde, bipolar bozukluğun manik epizotunun (duygu durumu yükselmesi veya aşırı hassaslaşması, kendini aşırı beğenme, uykuya duyulan ihtiyacın azalması, konuşmada zorlanma, düşüncelerin yarışması, şaşkınlık, agresif ve yıkıcı davranışlar da dahil olmak üzere muhakeme güçlüğü gibi semptomlar) tedavisinde endikedir.

Ayrıca risperidonun, şizofreni ile ilgili afektif semptomları (depresyon, suçluluk duygusu, anksiyete) da hafiflettiği belirtilmiş olup, ilk tedaviye cevap verdiği gözlenen yetişkin hastalarda, idame tedavisi sırasında klinik iyileşmenin devamı açısından da etkili olduğu ifade edilmiştir. Şizofrenide, yetişkinler için önerilen doz 4-6 mg/gün olup, 16 mg/gün ve üzeri dozların güvenilirliğinin bilinmediği, ise önerilen dozun 1-6 mg/gün olduğu belirtilmiştir (Risperidon Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

Bipolar bozukluklarda, yetişkinler için etkin dozun 1-6 mg/gün arasında esnek dozlarda olduğu gösterilmiş, çocuk ve yetişkinlerde ise etkin dozun 0.5-6 mg/gün olduğu gösterilmiştir.

Endikasyona göre tedavi dozu değişmekle beraber yapılan farmakokinetik çalışmalar sonucunda oral olarak aynı doz ilaç alan bireylerin kan serum konsantrasyonlarının farklı olduğu tespit edilmiş, bu durumun bireyler arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir. Yaş, yetersiz renal ve hepatik fonksiyon, *CYP2D6* genotipi ve alınan diğer ilaçların plazma seviyelerindeki farklılıklarda etkili olduğu bilinmektedir (Avenoso, Facciola, Salemi ve Spina, 2000).

CYP2D6 aktivitesi *CYP2D6* allelleri ile belirlenmekle beraber, Asya ırkının %7'sinin yavaş metabolize edici olduğu ve bu enzim ile metabolize olan ilaçlarda kan serum konsantrasyonlarının normal metabolizasyon yapan kişilerden yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca %1'in de hızlı metabolize edici olduğu ve kan serum konsantrasyonlarının normal metabolize edicilere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi dozu belirlenirken bireysel ihtiyaçlara göre kan serum konsantrasyonlarının izlenmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir (Riedel ve diğerleri, 2005).

Farmakodinamik özellikleri ve etki mekanizması

Risperidon, dopamin D_2 ve serotonin $5-HT_2$ reseptör afinitesi yüksek olan bir benzisoksazol türevi bir ilaç olup, α_1 -adrenerjik reseptörlere ve daha düşük afiniteyle H_1 -histaminerjik ve α_2 -adrenerjik reseptörlere de bağlanmaktadır. (Halici ve diğerleri, 2008).

Risperidonun kolinerjik reseptörlere afinitesi olmadan, güçlü bir dopamin D_2 reseptörü antagonisti olarak, şizofrenideki pozitif semptomları düzelttiği kabul edilirken, klasik nöroleptiklere kıyasla motor aktivitede depresyona ve katalepsi oluşumuna daha az neden olduğu ifade edilmektedir. Dengeli bir santral serotonin ve dopamin antagonizmasının, EPS yan etkileri azaltabileceği ve tedavinin

etkinliğini şizofreninin negatif ve afektif semptomlarına yayabileceği düşünülmektedir. (Risperidon Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

Farmakokinetik özellikleri ve metabolizasyonu

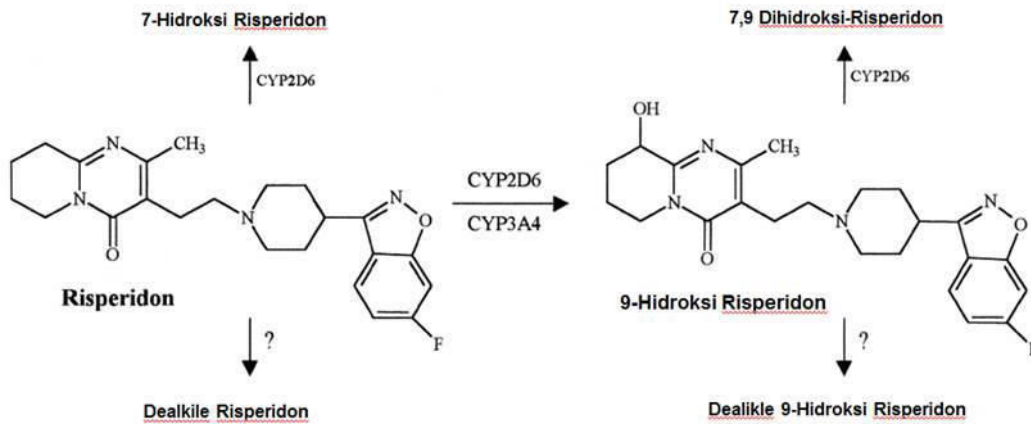
Risperidonun oral olarak absorpsiyonunun iyi olduğu ve kararlı plazma konsantrasyonuna 24 saat sonra ulaştığı bildirilmiştir. Risperidon absorpsiyonunun besinlerden etkilenmediği ifade edilmiş olup, dağılım hacminin yaklaşık 1-2 l/kg olduğu, plazmada albümin ve alfa₁-asit glikoproteine bağlandığı bildirilmiştir (Riedel ve diğerleri, 2005).

Risperidon karaciğer *CYP450* sistemi, özellikle *CYP2D6* ve az miktarda *CYP3A4*, ile hidroksilasyon ve N-dealkilasyon yoluyla metabolize olmaktadır. (Sheehan ve diğerleri, 2010)

CYP2D6 aracılığı ile farmakolojik aktivitesi risperidona benzeyen 9-hidroksi risperidona (9-OHR) metabolize olup, birlikte aktif antipsikotik fraksiyonu oluşturmaktadırlar. (Risperidon Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014). Risperidonun yarı ömrünün 6-7 saat olduğu, 9-OHR 24 saat olduğu bildirilmiştir (Riedel ve diğerleri, 2005).

Psikotik hastalarda oral yoldan kullanılan risperidonun eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6-7 saat olup, 9-OHR ve aktif antipsikotik fraksiyonun eliminasyon yarılanma ömrü 24 saattir. Uygulamadan bir hafta sonra, dozun %70'i idrar ve %14'ü feçes ile elimine edilmekle birlikte idrarla elimine edilen dozun %35-45'ini risperidon ve 9-OHR oluşturmaktadır (Avenoso ve diğerleri, 2000).

Risperidonun metabolizma yolları şekil 2.2'de yer almaktadır.



Şekil 2.2. Risperidonun metabolizma yolları (Avenoso, Facciola, Salemi ve Spina, 2000).

Yan etki profili

Risperidona karşı alerjisi olan kişilerde kullanımının kontrendike olduğu üretici firma tarafından bildirilmiştir. Ayrıca demansı olan yaşlı hastaların psikoz tedavisinde kullanıldığında serebrovasküler olaylar, enfeksiyon, kalp yetmezliği gibi nedenlerle ölüm riskinde artışa neden olma olasılığı olduğu konusunda da ciddi uyarıları mevcuttur (Risperidon Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

Antipsikotik ilaçların en önemli yan etkilerinden olan ve hastaların tedaviye uyumunu etkileyen TD semptomlarına, klasik antipsikotiklere göre risperidonun daha az sebep olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. (Carjaval ve Arias, 2012). TD, risperidon kullanımı ile bildirilmiş olmasına rağmen, nedensellik değerlendirmesinde kesin bir karara varılamamıştır. 1100 hasta üzerinde 1 yıl süre ile yürütülen bir çalışmada TD sıklığının risperidon alan hastalarda konvansiyonel antipsikotik tedavisi gören hastalardan daha az olduğu görülmüştür. (Carjaval ve Arias, 2012). Ayrıca risperidon kullanımı esnasında hiperprolaktinemi, hiperglisemi ve diyabet (veya alevlenmesi), QT (Q dalga başlangıcından T dalga sonuna kadar geçen süre, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon için geçen süre) aralığının uzaması, priapizm (erkeklerde cinsel istek ya da uyarı olmaksızın meydana gelen uzamış penil ereksiyon), vücut sıcaklığının regülasyonunda bozuklukların görülebileceği ifade edilmiştir (Risperidon Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

Antipsikotik tedavi gören hastalarda kalp, hipertansiyon, obezite gibi diğer hastalıkların mevcut olma oranının yüksek olduğu, bununla beraber alkol madde kullanımının mevcut olduğu, bu durumlarında renal ve hepatik yetmezlik için risk faktörü olabileceği ifade edilmiştir (Preskorn, 2012).

Risperidon ve antihipertansif tedavinin birlikte kullanımı ile pazarlama sonrası klinik açıdan önemli hipotansiyon gözlemlendiği bildirilmiştir (Risperidon Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

Renal yetmezlikte risperidonun ve aktif metabolitinin kleransının sağlıklı bireylere göre %60 oranında azaldığı bildirilmiş olup, bu hasta grubunda yakından izleme ve doz ayarlaması yapılarak kullanılması önerilmektedir. Hepatik yetmezlik durumunda azalmış alfa-1-asit glikoprotein seviyeleri nedeni ile serumda serbest ilaç miktarı artacağı için, doz ayarlaması yapılması gerektiği vurgulanmıştır (Preskorn, 2012).

Hepatotoksitesi

Yapılan çalışmalar sonucunda risperidonun *CYP2D6* ile metabolize edildiğinde hepatotoksitenin indüklendiği bildirilmiştir. Hepatit (ALT, AST, Glutamat Dehidrogenaz–GLDH- Artışı) veya kolestatik (ALP ve bilirubin artışı) tip karaciğer hasarı bildirilmiştir. GLDH karaciğer hücrelerinin mitokondrisinde vardır ve kanda miktarının artışı karaciğer hasarına spesifiktir. Uzun süreli risperidon tedavisinin karaciğer enzimlerinin artmasına neden olduğu ve bu artışın ilaçların karaciğer hücreleri üzerinde doğrudan toksik etkisi olmasının neden olduğu ifade edilmektedir. Ancak hepatotoksitenin mekanizmasının tam anlamı ile anlaşılamadığı bildirilmiştir (Dumortier, Cabaret ve Stamatiadis, 2002).

Ayrıca hipersensitivite reaksiyonu veya eozinofillerin karaciğerde artışı ile immunoalerjik mekanizmalarında hepatotoksite de rol alabileceği bildirilmiştir. Hepatotoksitenin patofizyolojisinde oksidatif stresin ve mitokondriyel patolojinin rolü olduğuna ilişkin verilerin de arttığı bildirilmektedir (Halici ve diğerleri, 2008).

Halıcı ve arkadaşları tarafından yürütölen bir pre-klinik çalışmada haloperidole, risperidona, ve olanzapine maruz bırakılan sıçanların plazmasında anahtar antioksidan savunma sistemleri ve lipid peroksidasyon ürünleri ölçölmüş olup, 3 ilacın da sıçanlarda malondialdehit seviyelerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Halıcı ve diğerleri, 2008).

Esposito ve arkadaşları tarafından hepatotoksisite riskini risperidonun metabolitlerinin arttırabileceği ifade edilmiştir (Esposito ve diğerleri, 2005).

Atipik antipsikotiklerle genellikle asemptomatik olarak karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiş olsa da nadir olarak ciddi hepatotoksisite raporlamaları yapılmıştır. Kontrollü klinik çalışma sonuçlarına, spontan advers etki bildirimlerine ve yayımlanan literatürlere göre KFT anormallikler oldukça nadir gözlenmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda risperidon ve diğer antipsikotik ilaçlarla birçok hepatotoksisite vakası bildirilmiştir. Holtmann ve arkadaşları ve Landau ve Martin tarafından risperidon tedavisi sonrası 2 çocukta steatohepatit (karaciğer yağlanması ileri evresi) ve ciddi kilo alımı bildirilmiş, risperidon tedavisinin kesilmesinden sonra karaciğer hasarının düzeldiği belirtilmiştir. şu ana kadar yapılmış olan birçok etkililik ve güvenliilik çalışmasında klinik olarak anlamlı karaciğer anormallikleri ve risperidon tedavisi arasında bir ilişki olmadığını göstermekle beraber, bu çalışmalarda klinik olarak anlamlı olmayan KFT belirtilmemiştir. Erdoğan ve arkadaşlarına göre literatürde ocuk ve yetişkinlerde, yüksek örneklem büyüklüğüne sahip olan, karaciğer enzim anormallikleri ile risperidon tedavisini karşılaştıran prospektif çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle risperidon tedavisinin ocuk ve yetişkinlerde karaciğer üzerine etkileri henüz tam olarak belirlenmemiştir. Ayrıca bu zamana kadar, söz konusu tedaviyi alan ocuk ve yetişkinlerden ne zaman KFT ölçümü yapılacağı hususunda da bir fikir birliğine varılmamıştır.

2.2.6. Haloperidol

Haloperidol butirefenon türevi bir antipsikotik olup, kullanıma 1960 yılında sunulmuştur (Peprah ve diğerleri, 2012).

Haloperidolun depo türevi Ülkemizde antipsikotiklerle uzun dönemli idame tedavisinin gerektiği şizofreni grubu psikotik bozukluklar gibi durumlarda endikedir. Damla formu ise yetişkinlerde; şizofreni semptomlarının tedavisinde ve tekrarının önlenmesinde, özellikle paranoid olmak üzere diğer psikozlarda, mani ve hipomanide, organik beyin hasarı ve mental retardasyonu olan hastalarda saldırganlık ve hiperaktivite gibi ruhsal ve davranış bozukluklarında, orta ve şiddetli derecede psikomotor ajitasyon, eksitasyon, şiddet ve tehlike içeren dürtüsel davranışların kısa süreli tedavisinde ek tedavi olarak, inatçı hıçkırıktaki, yaşlılarda ajitasyonda, Gilles de la Tourette sendromu ve şiddetli tiklerde kullanılmakla birlikte çocuklarda; hiperaktivite ve ajitasyonla ilişkili davranış bozukluklarında, Gilles de la Tourette sendromunda ve çocukluk şizofrenisinde endikedir. Haloperidolün insanda terapötik plazma konsantrasyonun 5-17 ng/mL arasında olduğu belirtilmekte ve de hedef olarak 10 ng/mL önerilmektedir ancak damla formunun dozunun her endikasyon için, bireyin verdiği cevaba göre bireysel olarak belirlenmesi tavsiye edilmekte olup, depo formunun yetişkinlerde önerilen dozu 50 mg-300 mg arasında bireylerin ihtiyacına göre değişmektedir (Haloperidol Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014; Bascı, 2013).

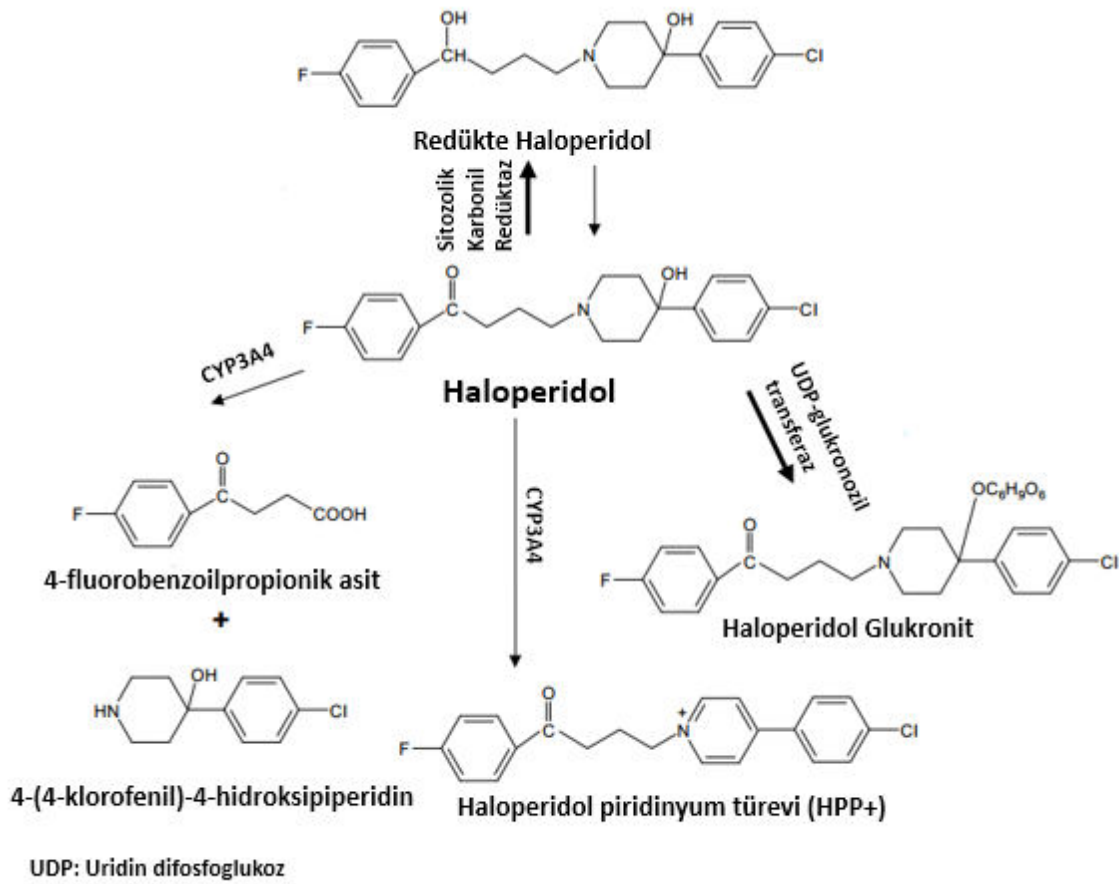
Farmakodinamik özellikleri ve etki mekanizması

Haloperidol etkisini dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir. Ayrıca daha düşük afinite de diğer reseptörlere (dopaminerjik, serotonerjik, histaminerjik, alfa-adrenerjik, muskarinerjik) de bağlanmaktadır. Ekstrapiramidal yan etkilerin nigrostriatal dopamin sisteminde dopamin reseptör blokajından kaynaklandığı yaygın olarak kabul görmüştür (Peprah ve diğerleri, 2012).

Farmakokinetik özellikleri ve metabolizasyonu

Oral biyoyararlanımı %60-70 civarındadır. Haloperidol %92 oranında proteinlere bağlanır. Yarılanma ömrünün oral alımdan itibaren 13-37 saat, intramuskuler uygulama sonrasında 17-25 saat olduğu belirtilmektedir. Çok lipofilik bir birleşik olup, karaciğerde metabolize edilir. Renal yol ve safra yolu ile elimine edilmektedir. Haloperidolun 3 tane ana metabolizma yolağı olduğu bilinmektedir. N-dealkilasyon, keton redüksiyonu ve piridin bileşiklerinin oluşma yolağı. İlk iki yolak

uzun yıllardan beri bilinmekte olup, haloperidolun piridin bileşiklerine dönüşmesi son yıllarda ortaya konulmuştur. Haloperidol *CYP3A4* 'ün substratı ve inhibitörü, *CYP2D6*'nın stimulatörüdür. *CYP2D6* enzim sisteminde olan polimorfizmlerin haloperidolun metabolizmasında etkisi vardır. Haloperidol metabolizması şekil 2.3'de gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Haloperidolun metabolizması (Kudo ve Ishizaki, 1999).

Yan etki profili

Haloperidolun kardiyak yan etkileri sebebi ile ilaç kullanan hastaların kardiyak izlemlerinin yapılması önerilmektedir. Tüm antipsikotik ajanlarda olduğu gibi TD ve NMS neden olma olasılığı mevcuttur. EPS, hiperprolaktinemi, cinsel disfonksiyon yan etkilerinin gelişmesi olasılığı yüksek olarak bildirilmiştir. Yaygın olarak lökopeni, hipersensitivite reaksiyonları, taşikardi, ajitasyon ve insomniya'ya neden olduğu ruhsat sahibi tarafından belirtilmiştir.

270 mg intravenöz (IV) haloperidol alan 54 yaşında bir erkek hastada toksik ensefalopati rapor edilmiştir. Özellikle IV haloperidol kullanımında EPS'nin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Karaciğer tarafından metabolize edildiği için karaciğer hastalığı olan bireylerde dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Hepatotoksitesi

Haloperidol kullanımı ile karaciğer fonksiyon anormallikleri veya çoğu kez kolestatik olmak üzere hepatit bildirilmiştir. Karaciğer testlerinde anormalliklere, hepatite, sarılığa, akut karaciğer yetmezliğine, kolestaza neden olduğu bildirilmiştir (Haloperidol Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014; Bascı, 2013).

Haloperidolun tedaviye başladıktan 4-5 hafta sonra hipersensitivite mekanizması ile kolestatik hepatite neden olduğu ve %0.002 sıklığı ile gözlemlendiği belirtilmektedir (Khaled ve Kaplowitz, 1999).

Dinçsoy ve arkadaşları tarafından 15 yaşında erkek hastada 6 mg/gün dozda haloperidol ve 8 mg/gün benzotropin mesilat kullanımından 4 hafta sonra sarılık geliştiği bildirilmiştir. Hastanın KFT'de ciddi artışlar olduğu, karaciğer biyopsisinin kolestatik ve hepatoselüler olduğu hastanın 20 haftadan sonra iyileştiği belirtilmiştir (Dincsoy ve Saelinger, 1982).

Fuller ve arkadaşları tarafından 33 yaşında kadın hastada haloperidol tedavisine başladıktan 5 hafta sonra kolestatik ve hepatoselüler toksisite geliştiği bildirilmiştir. Haloperidol tedavisi kesildikten sonra hastanın düzeldiği belirtilmiştir (Fuller, Yassinger ve Donlon, 1977).

Fuller ve arkadaşları tarafından 27 yaşında kadın hastada 4 hafta haloperidol kullanımından sonra kolestatik hepatit geliştiğini bildirmişlerdir. (Fuller ve diğerleri, 1977)

2.2.7. Aripiprazol

Aripiprazol 2002 yılından beri piyasaya sunulmuş olan D_2 reseptörlerine parsiyel agonist (ortamda bulunan doğal agonist miktarına göre net agonist ya da net antagonist) etkili bir antipsikotik ilaçtır. Aripiprazol'un şu anda kullanılmakta olan tipik ve atipik antipsikotiklerden çok farklı bir farmakolojik profile sahip olduğu, dopamin sistemi dengeleyici ajanların prototipi olan ilk yeni nesil antipsikotik ajan olduğu ifade edilmektedir. (Aripiprazol Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

Aripiprazol Ülkemizde yetişkin ve ergenlerde (13-17 yaş) şizofreni tedavisinde (akut şizofreni epizodlarının tedavisinde ve idame tedavisi sırasında klinik düzelmelerin devamlılığında), yetişkinlerde Bipolar I bozuklukla ilişkili akut manik epizotların tedavisinde ve son epizotu manik ya da karma olan bipolar hastalarda stabilitenin sağlanması ve reküransın önlenmesinde endikedir. Ayrıca pediatrik hastalarda (6 -17 yaş) başkalarına karşı agresyon, kendini kasıtlı olarak yaralama, öfke nöbetleri ve ruh halinin hızla değişmesi semptomları da dahil olmak üzere, otistik bozukluk ile ilişkili irritabilitenin tedavisinde endikedir. (Aripiprazol Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

Farmakodinamik özellikleri ve etki mekanizması

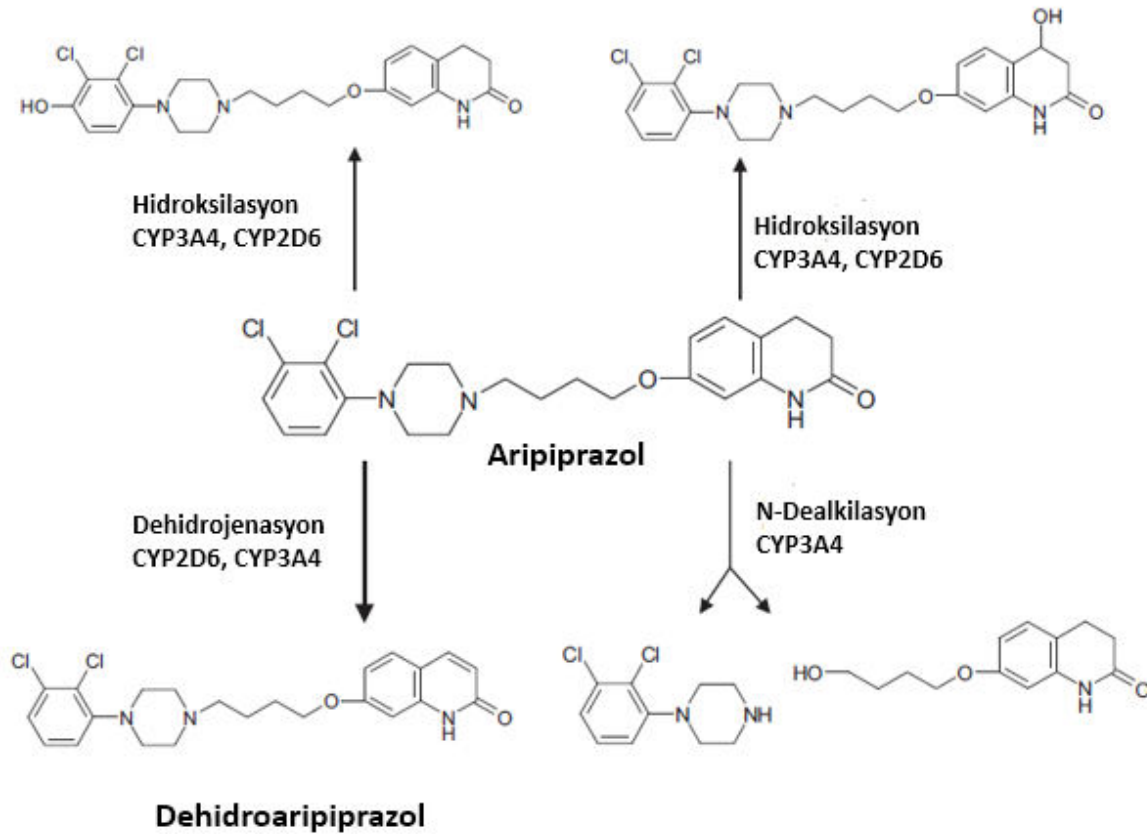
Aripiprazolün şizofrenideki etkililiğinin, dopamin D_2 ve serotonin $5HT_{1a}$ reseptörlerindeki parsiyel agonist etki ile serotonin $5HT_2$ reseptöründeki antagonist etkinin bir bileşimi ile başlatıldığı düşünülmektedir. Ekstra piramidal yan etkilerin şiddetinin Dopamin reseptör antagonizması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bir parsiyel agonist olan aripiprazol ortamda fazla dopamin bulunması durumunda antagonist, az dopamin bulunması halinde ise agonist olarak işlev görmesi sebebi ile ekstrapiramidal yan etki konusunda diğer antipsikotik ilaçlardan daha güvenli olduğu bildirilmiştir (Monkul ve Akdede, 2005).

Farmakokinetik özellikleri ve metabolizasyonu

Aripiprazolün oral biyoyararlanımının %87 olduğu ve plazma pik konsantrasyonuna 3 saatte ulaştığı ifade edilmektedir. %99 oranında başta

albümin olmak üzere proteinlere bağlandığı ve eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık olarak 75 saat olduğu bilinmektedir. Uzun yarılanma ömrü ile ilişkili olarak vücutta biriktiği bildirilmiştir (Soygür, 2008).

Aripiprazol yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir ve başlıca üç adet biyotransformasyon yolağı olduğu bilinmektedir. Dehidrojenasyon, hidroksilasyon ve N-dealkilasyon. In vitro çalışmalara göre, *CYP3A4* ve *CYP2D6* enzimleri aripiprazolün dehidrojenasyonundan ve hidroksilasyonundan sorumlu olup, N-dealkilasyon *CYP3A4* tarafından katalize edilir. Major metaboliti dehidroaripiprazol olup, bu bileşiğin de D₂ reseptör afinitesi olduğu bilinmektedir. Aripiprazol'un metabolizması şekil 2.4'de gösterilmiştir (Soygür, 2008).



Şekil 2.4. Aripiprazolun metabolizma yolağı

Yan etki profili

Aripiprazol'un iyi tolere edilen bir ilaç olduğu belirtilmiş olup, plaseboya göre %5 ve üzeri insidansla gözlenen en sık insomnia, tremor, akatizi, bulantı ve kusma bildirilmiştir. Birçok çalışmada ekstapiramidal sistem yan etkileri açısından plasebodan farklı olmadığı, metabolik parametreleri fazla etkilemediği, kilo alımını minimal ölçüde tetiklediği bildirilmiştir. Aripiprazol diğer antipsikotiklere göre daha az yan etkiye sahiptir. Prolaktin salınımına etkisinin olmadığı, antikolinerjik etkilerinin olmadığı ve EPS gelişme olasılığının diğer antipsikotiklerden daha az olduğu bildirilmiştir. (Muench ve Hamer, 2010)

Hepatotoksitesi

Aripiprazolun karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmasına ilişkin kısa ürün bilgisinde uyarı olmasına rağmen, karaciğer hastalarında herhangi bir doz ayarlama uyarısı mevcut değildir (Aripiprazol Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

Ruhsat sahibi tarafından hepatit, sarılık, ALT seviyelerinde yükselme, AST seviyelerinde yükselme, GGT seviyelerinde yükselme, ALP seviyelerinde yükselme yaptığı belirtilmiştir (Aripiprazol Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

21 yaşında aripiprazol ve lamotrigin alan erkek hastada karaciğer enzimlerinin yükseldiği tespit edilmiş, lamotrigin tedavisi kesildikten sonra düzeldiği bildirilmiştir (Aripiprazol Kısa Ürün Bilgisi Web, Temmuz 2014).

2.2.8. Amisulprid

Ülkemizde psikotik bozuklukların tedavisinde endikedir. Dopaminerjik D_2/D_3 reseptör alt tiplerine seçici olarak yüksek afinitesi mevcut olup, diğer antipsikotiklerden farklı olarak serotonerjik, adrenerjik, histaminerjik (H_1) ve kolinerjik reseptörlere afinitesi bulunmamaktadır. Mutlak biyoyararlanımı %48 olup, yarılanma ömrü yaklaşık olarak 12 saattir. Karaciğerde düşük oranda metabolize edilmesi sebebi ile karaciğer yetmezliği hastalarında kullanımı tercih edilmektedir.

İki tane inaktif metaboliti olduğu tespit edilmiştir. EPS ve NMS'a neden olduğu belirtilmiştir (Amisuplrid Kısa Ürün Bilgisi Web, Ağustos 2014).

2.2.9. Zuklopentiksol

Ülkemizde psikozların tedavisinde endikedir. Dopaminerjik D_1/D_2 reseptörlerine, α_1 -adrenoseptörlerine ve $5-HT_2$ reseptörlerine yüksek afinitesi mevcut olup, kolinerjik muskarin reseptörlerine afinitesi mevcut olmayıp, Histamin (H_1) reseptör afinitesi düşüktür. Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 saat olup, sülfoksidasyon, yan zincir N-dealkilasyonu, glukronik asit konjugasyonu ile metabolize olmaktadır. Metabolitleri inaktiftir. EPS ve NMS'a neden olduğu belirtilmiştir (Zuklopentiksol Kısa Ürün Bilgisi Web, Ağustos 2014).

2.2.10. Ketiapin

Ülkemizde şizofreninin, bipolar hastalığın manik ve depresif epizotlarının tedavisinde endikedir. $5-HT_{2A}$, α_2 ve zayıf olarak D_2 reseptör antagonisti ve $5-HT_{1A}$ 'nın parsiyel agonistidir. Ketiapinin yarılanma ömrü 7 saat olup, aktif metaboliti olan norketiapinin yarılanma ömrü 12 saattir (Ketiapin Kısa Ürün Bilgisi Web, Ağustos 2014; Bascı, 2013).

Ketiapin sülfoksidasyon, hidroksilasyon, N- ve O- dealkilasyon ve de karboksilik aside oksidasyon yolları ile metabolize edilir. *CYP 3A* enzimi, ketiapinin sülfoksidasyonundan, N- ve O- dealkilasyonundan ve kısmi şekilde de 7- hidroksilasyonundan sorumludur. 7- hidroksi yolağındaki başka bir enzim de *CYP 2D6* olup, ketiapin klerensinde çok az bir öneme sahiptir. Norketiapin *CYP 3A4* enzimi ile oluşur. Antidepresan etkilerinden bu metabolitin sorumlu olduğu belirtilmektedir (Ketiapin Kısa Ürün Bilgisi Web, Ağustos 2014; Bascı, 2013).

Naharcı ve arkadaşları tarafından 77 yaşında kadın hastada düşük doz ketiapin kullanımı sonrasında (25 mg/gün) fatal karaciğer hasarı bildirmiştir (Naharcı ve diğeleri, 2011).

2.2.11. Trifluoperazin

Ülkemizde psikotik bozuklukların tedavisinde endikedir. Eliminasyon yarı ömrü 24 saattir. Trifluoperazin oksidasyon yolu ile karaciğerde metabolize olmakta ve çeşitli aktif metabolitleri oluşmaktadır. Aktif metabolitler idrar yolu ile atılmaktadır (Trifluoperazin Kısa Ürün Bilgisi Web, Ağustos 2014).

2.2.12. Ziprasidon

Ülkemizde şizofreni ve ilişkili psikozların tedavisinde endikedir. Dopamin D_2 reseptörlerine karşı yüksek ve serotonin $5-HT_{2A}$ reseptörlerine karşı ise daha yüksek bir antagonisttir. Mutlak biyoyararlanımı %60 olup, yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Aldehit oksidaz, metil transferaz ve *CYP3A4* enzimleri ile metabolize olduğu belirtilmiştir. EPS ve NMS'a neden olduğu belirtilmiştir (Ziprasidon Kısa Ürün Bilgisi Web, Ağustos 2014).

2.3. Biyotransformasyon Reaksiyonları

Biyotransformasyon ve eliminasyon reaksiyonlarının ana amacı ilaç ve metabolitin vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Biyotransformasyon reaksiyonlarında ana amaç daha az aktif ve suda çözünürlüğü ana molekülden daha yüksek metabolitler elde etmektir. İlaç metabolizma reaksiyonları Faz I ve Faz II reaksiyonları olarak iki kategoride gruplandırılmaktadır (Tracy, 1999:34-37).

Faz I reaksiyonlarında genellikle oksidasyon daha az olarak da redüksiyon ve hidroliz işlemleri yapılmaktadır. Faz I reaksiyonları hidroksilasyon, N-demetilasyon, epoksidasyon, N-oksidasyon, S-oksidasyon ve deaminasyon işlemlerini içermektedir (Tracy, 1999:34-37).

CYP enzimleri ilaçların ve diğer kimyasalların oksidasyon reaksiyonlarında yer alan en önemli gruptur. Bu enzimler metabolizmanın bütün bölümlerinde yer almanın yanında endojen birleşiklerin (prostaglandin, steroid hormonlar vb...) sentezlenmesinde de önemli rol oynamaktadırlar. Şu ana kadar insan metabolizmasında görev alan 12 farklı izoformu tespit edilmiştir. (örnek *CYP3A4*,

CYP2D6 vb...) Bir ilacın metabolizmasında birden fazla CYP enzimi görev alabilmektedir. CYP enzimlerinin inhibisyonu veya indüksiyonu ilaç etkileşmelerinin en önemli sebeplerindendir. Ayrıca CYP enzimlerindeki genetik polimorfizmler alınan ilaçların metabolizmalarının daha hızlı veya daha yavaş olmasına neden olmaktadır (Tracy, 1999:34-37).

CYP3A4 ilaç metabolizmasında en çok yer alan enzim türü olup, CYP-bağımlı oksidasyon reaksiyonlarının %50'sinde görev almaktadır. *CYP2D6* da *CYP3A4*'ten sonra metabolizmada en çok yer alan enzim olup, CYP-bağımlı oksidasyon reaksiyonlarının %30'unda görev almaktadır. Ayrıca antipsikotik metabolizmasında *CYP2D6* yer almaktadır (Tracy, 1999:34-37).

CYP2D6 enziminde görülen polimorfizmin birçok ilaç metabolizmasının değiştirdiği ve birçok hastalıkla da ilişkisi olduğu tespit edilmiş olup, Aydın ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Türk popülasyonunda *CYP2D6**3 alell sıklığının %0,02, *CYP2D6**4 alel sıklığının %0,15 olduğu bildirilmiştir (Aydın, Hatirnaz, Erensoy ve Ozbek, 2005).

Flavin monooksijenazlar (FMO) da *CYP450* enzim sisteminin analogları olup, ilaçların oksidasyonunda yer almaktadırlar ancak FMO'lar substrat spesifik oldukları için çok az ilacın metabolizmasında rol almaktadırlar (Tracy, 1999:34-37).

Faz II reaksiyonları konjugasyon reaksiyonlarıdır. Genellikle faz I reaksiyonlarını takip ederler ancak xenobiotikler Faz I reaksiyonlarına girmeden de Faz II reaksiyonlarına girebilirler. Faz II reaksiyonlarında amaç moleküle fonksiyonel gruplar katılarak genellikle daha polar, suda çözünür bileşikler meydana getirmektir. Bu reaksiyonlar genellikle detoksifikasyona yöneliktir. Faz II reaksiyonları; glukronidasyon (*UDP-glukroniltransferaz*), glukozidasyon (*UDP-glukroniltransferaz*), sülfasyon (*sülfotransferaz*), asetilasyon (*asetiltransferaz*), metilasyon (*metiltransferaz*), glutatyonla konjugasyon (*Glutatyon-S-transferaz*) dur. İlgili enzimler karaciğer, bağırsak ve böbreklerde bulunurlar (Park ve diğerleri, 2005:177-202).

Metabolizasyondan sonra genellikle inaktif moleküller oluşmakla beraber bazen ana molekülden daha aktif moleküller de oluşabilir. İlaç kaynaklı idiyosenkratik toksisite reaksiyonlarından bu metabolitlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Oluşan aktif moleküller arasında elektrofiller, oksidanlar ve serbest radikaller yer almaktadır. Bütün ilaçlar biyoaktivasyona uğramadıkları için, ilaç biyoaktivasyonu ile toksisite arasında bir ilişki kurulmasının zor olduğu belirtilmektedir. İlacın biyoaktivasyonu, yapısal moleküllere kovalent bağlanma ve kritik hücre fonksiyonlarının inhibisyonu ilaca bağlı risk faktörleri olup, eşlik eden hastalıklar, yaş, cinsiyet, kullanılan diğer ilaçlar, beslenme şekli, immun sistem aktivasyonu, fiziksel aktivite ve genetik yatkınlık kişiye bağlı risk faktörleri olarak belirtilmiştir. İdiyosenkratik reaksiyonların doz bağımlı olmadığı, yüksek dozlarda maruz kalan bazı hastalarda toksisite gözlenmediği ancak düşük dozlarda maruz kalan hastalarda toksisite gözleendiği tespit edilmiştir. Örnek olarak valproik asitin 4-en ve 2,4 dien vaploat metabolitlerinin mitokondrial fonksiyonları inhibe etmesi ile nadir olarak fatal karaciğer toksisitesine neden olması verilmektedir (Park ve diğerleri, 2005:177-202).

2.4. İlaçların İndüklediği Hepatotoksisite

Karaciğerin vücut dengesinin sağlanmasında çok önemli rolü olduğu bilinmekte olup, bunlar depolama, biyosentez ve metabolizma olarak sınıflandırılmaktadır. Yağ asitleri karaciğerde metabolize olarak, lipidlere dönüştürülür ve karaciğerde sentezlenen proteinlere bağlanarak lipoprotein şeklinde kan dolaşımına salınır. Enzimler, koagülasyon faktörleri gibi birçok fonksiyonel proteinler karaciğer tarafından sentezlenmektedir. Kimyasal bileşikler gastrointestinal sistemden emildikten hemen sonra hepatik portal ven aracılığıyla karaciğere ulaştıkları için karaciğer vücutta kimyasal bileşiklerle karşılaşan ilk organdır. *CYP 450* bağımlı monooksijenaz sisteminin varlığı sebebi ile biyotransformasyon reaksiyonlarının birçoğu karaciğerde gerçekleşmektedir. Biyotransformasyon reaksiyonları sonucunda reaktif metabolitler oluşmakta ve bu metabolitler genellikle karaciğer tarafından detoksifiye edilmektedirler. Tüm bu özellikler karaciğeri hasar oluşmasına daha duyarlı hale getirmektedir. (Kahl, 1999: 273-279).

Hepatotoksisite genellikle kimyasal ajanlara bağılı olarak gelişmekte olup, ilaçların bazen doz aşımalarında veya terapötik sınırlarda alımında da hepatotoksisitenin gelişebildiği belirtilmektedir. Karaciğer hasarına neden olan kimyasallara hepatotoksinler denilmektedir (Pandit, Sachdeva ve Bafna, 2012).

900'den fazla ilaç hepatotoksisiteye neden olmakla birlikte, bazı ilaçlar ciddi hepatotoksisiteye neden oldukları gerekçesi ile piyasadan çekilmiştir. İlaçların indüklediği hepatotoksisitenin hastane başvurularının %5'ini, akut karaciğer hasarlarının %50'sini oluşturduğu bildirilmektedir (Lazarou, Pomeranz ve Corey, 1998).

Ayrıca 1975 - 1999 yılları arasında FDA tarafından onaylanan 548 yeni ilaç molekülünün 10 tanesine kara kutu uyarısı olarak potansiyel hepatotoksisite riski eklenmiş olduğu, 4 tanesinin ise hepatotoksisite riski nedeni ile piyasadan çekildiği bildirilmiştir. Antibiyotiklerden sonra en sık hepatotoksisite bildirimi yapılan ilaç grubu santral sinir sistemi ilaçları olarak belirtilmektedir (Verma ve Kaplowitz, 2009).

Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda idiyosenkratik hepatotoksisitenin tedavinin ilk 3 ayında gözleendiği bildirilmiştir (Pandit ve diğerleri, 2012).

Çizelge 2.3'de klozapin, olanzapin ve risperidon kullanımında hepatik hasar gözlenen süreler yer almaktadır.

Çizelge 2.3. Klozapin, olanzapin ve risperidon kullanımında hepatik hasar gözlenen süreler

Antipsikotik İlaç	Hepatik Hasar Gözlenen Süre
Klozapin	1-8 hafta
Olanzapin	12 gün-5 ay
Risperidon	1 gün-17 ay

(Ozcanli ve diğerleri 2006).

Çizelge 2.4'de Klozapin, olanzapin, klorpromazin, haloperidol ve risperidon kullanımında bildirilen karaciğer hasar tipleri yer almaktadır.

Çizelge 2.4. Klozapin, olanzapin, klorpromazin, haloperidol ve risperidon kullanımında bildirilen karaciğer hasar tipleri

Antipsikotik İlaç	Enzim Artışı	Karaciğer Hasar Tipi
Haloperidol	17 hasta – 2 kat 2.4 hasta – 3 kat	Alerjik Hepatotoksisite
Klozapin	30-50 hasta	Hepatit
Risperidon	53 hasta – orta 0.8 hasta – ciddi	Akut Kolestatik Hepatit
Olanzapin	9 hasta	Karaciğerde Fonksiyon Bozukluğu

(Sedky, 2012)

Karaciğer transplantasyonuna veya ölüme neden olan reaksiyonların %75'inin idiyosenkratik olduğu belirtilmektedir. Pre-klinik toksikoloji çalışmalarında yaşanan gelişmelere rağmen, hepatotoksisitenin öngörülebilmesi konusunda yetersiz kalmaktadırlar ve ilacın neden olduğu hepatotoksisite vakalarında son 10 yılda artış gözlemlendiği bildirilmektedir (Pandit ve diğerleri, 2012; Livertox Web, Haziran 2014).

Oluşan karaciğer hasarının türünün ilacın etki mekanizmasına, ana ilaç veya metabolitinin etkisine, ilaç maruziyet yoluna, dozuna ve bireyin duyarlılığına göre değiştiği bildirilmiştir (Fontana ve diğerleri, 2010).

İlaçların neden olduğu hepatotoksisitenin tespit edilmesinde ilaçla net ilişki kurulamaması kısıtlayıcı bir faktör olarak belirtilmektedir. İlaçların hepatotoksisite oluşturma riski farklılık göstermektedir. İzoniazid, klorpromazin gibi ilaçların hepatotoksisite riski %1'iken, piyasada bulunan birçok ilacın 1/10000 ile 1/100000 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. İlaçların neden olduğu hepatotoksisite ile ilgili çok az sayıda retrospektif epidemiyolojik çalışmanın olduğu tespit edilmiştir (Fontana ve diğerleri, 2010).

Geçtiğimiz 20 yılda yaşanan gelişmelere rağmen birçok ilaca ait hepatotoksisite mekanizmasının tam olarak anlaşılamadığı bildirilmiştir. Hepatotoksisitenin

immünolojik veya doğrudan toksik etki ile oluşabileceği ifade edilmektedir. Doğrudan toksik etkinin öngörülebilir olabileceği (parasetamol doz aşımı gibi), immünolojik etkinin ise idiyosenktratik olduğu belirtilmektedir (Farmer ve Brind, 2011).

Organizmada birçok koruma mekanizması olmasına rağmen ilaç ya da metaboliti proteinlere kovalent bağlandıktan sonra oluşan serbest radikaller aracılığı ile lipid peroksidasyonunu stimule ederek glutatyon oksidasyonunun tükenmesine neden olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca oluşan bu serbest radikallerin karaciğere karşı immun cevap oluşmasına neden olabilecekleri, bunun doza bağımlı olmadan oluşabileceği bildirilmiştir (Dominique ve Pageaux, 2009: 354-365; Farmer ve Brind, 2011).

Alerjik hepatotoksisitenin mekanizması 3 basamakta açıklanmaktadır;

1. İlaç metabolize olduktan sonra aktif metaboliti meydana gelir ve kendisini oluşturan enzime bağlanır.
2. Oluşan bu kompleks neoantijen (bir defa immun sistemde oluşuktan sonra doğal ya da modifiye proteine vücudun immun cevap oluşturmalarını sağlar) üretir.
3. Tekrar maruziyet ile neoantijen oluşumu artar ve antikorların varlığı ile hücre ölümü gerçekleşir.

Ayrıca son yapılan çalışmalarda hepatotoksisite oluşmasında mitokondrial disfonksiyonun ve apoptozis'in (programlı hücre ölümü) rolü olduğu da bildirilmiştir (Dominique ve Pageaux, 2009: 354-365; Farmer ve Brind, 2011).

Hepatotoksisiteyi etkilediği bildirilen faktörler aşağıda yer almaktadır.

- Yaş: Polifarması ve eşlik eden hastalıkların varlığı ile ileri yaşlarda hepatotoksisite riskinin arttığı bildirilmiştir.
- Etnik köken: Irklarda farklı ilaçlara karşı duyarlılık olduğu tespit edilmiştir. Örnek olarak; Afrikan-Amerikan ırkın antikonvülzan nedenli hepatotoksisiteye duyarlı olduğu, Asya ırkının abakavir nedenli hepatotoksisiteye duyarlı olduğu gözlenmiştir.

- Cinsiyet: Kadınlarla erkeklerin farklı ilaçlara duyarlı oldukları bildirilmiştir. Örnek olarak; kadınların fluoksasilin nedenli hepatotoksisiteye, erkeklerin ise ko-amoksilav nedenli kolestatik hepatotoksisiteye duyarlı olduğu belirtilmiştir.
- Beslenme durumu: Alkol alımı ile glutatyon kaynaklarının tükenmesinin hepatotoksisite riskini arttıracakı bildirilmektedir.
- Detoksifikasyon mekanizmaları: Parasetamol de olduğu gibi ilaçlar glutatyon ile glukronidasyon, sülfasyon ve konjugasyon ile detoksifiye edilmektedir. Söz konusu reaksiyonlarda yer alan enzimlerdeki fonksiyon değişiklikleri veya polimorfizmler detoksifikasyon mekanizmalarının az çalışmasının, hepatotoksisite riskinde artışa neden olabileceği bildirilmektedir.
- Oksidasyon: İlaçların genellikle hepsi sitokrom P450 (*CYP450*) sistemi ile metabolize oldukları için *CYP450* inhibitörü veya indükleyici ajanlarla birlikte alınmalarının risk faktörü olabileceği ifade edilmektedir.
- İmmun Cevap: İmmun reaksiyonların insan lökosit antijen polimorfizmleri ile değişebileceği tespit edilmiştir (Dominique ve Pageaux, 2009: 354-365; Farmer ve Brind, 2011).

2.4.1. İlaç kaynaklı hepatotoksisitenin tanısı

İlacın neden olduğu hepatotoksisitenin tanısının spesifik testlerin olmaması ve özellikle bir ilaç ile nedensellik ilişkisinin kolaylıkla kurulamaması nedeni ile oldukça zor olduğu belirtilmektedir. Tanı, Akut hepatit A,B,C, otoimmün bozukluklar, metabolik bozukluklar gibi diğer sebeplerin elenmesinin ardından doğru bir nedensellik değerlendirmesinin yapılabilmesi ile mümkün olmaktadır. Nedensellik değerlendirmesinin de standart olabilmesi çok önemli olup, standardize olmuş yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Değerlendirme yapılırken ilaç alındıktan ne kadar süre sonra advers etkinin gözleendiği, ilaç alımı kesildikten sonra düzelme olup olmadığı, düzelme oldu ise ne kadar süre sonra düzelme olduğu en önemli belirteçlerdir. İlaç advers etkilerinin nedensellik değerlendirmesinde en çok kullanılan yöntem Naranjo skalası olup, Roussel Uclaf nedensellik değerlendirme sisteminin modifiye edilmiş hali olan Maria Victorino sistemi ilaç nedenli hepatotoksisite içindir (Livertox Clinical and Research

Information on Drug Induced Liver Injury Web, Haziran 2014; Verma ve Kaplowitz, 2009).

2.5. Hepatotoksisitenin Tanısı

Klinik pratikte karaciğer testlerinin dört başlıkta toplanabileceği belirtilmektedir (Kahl, 1999: 273-279; Verma ve Kaplowitz, 2009).

- 1- Hepatoselüler hasarı değerlendiren testler [ALT, AST, Laktat Dehidrogenaz (LDH), isositrat dehidrogenaz, glutamat dehidrogenaz, sorbitol dehidrogenaz]
- 2- Kolestatik hasarı değerlendiren testler [AP, Gama Glutamil Transferaz (GGT), lösin aminopeptidaz, 5' nükleotidaz, safra asitleri, bilirubinler]
- 3- Karaciğerin atılım fonksiyonlarını değerlendiren testler
- 4- Karaciğerin sentez fonksiyonlarını değerlendiren testler

2.5.1. Aminotransferazlar (ALT ve AST)

Karbonhidrat ve nitrojen metabolizmasında amino gruplarının bir karbon iskeletinden diğerine aktarımını katalize ederler. ALT sitozolde bulunan bir enzimdir ve karaciğere AST'den daha spesifik bir enzimdir. AST hem sitozolde hem de mitokondride bulunmakla beraber karaciğerin yanında çizgili kaslarda, beyinde ve pankreasta da bulunmaktadır. Aminotransferazların hepatik hasar göstergesi olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı kişilerde normal değerleri yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterdiği belirtilmekle beraber 30-40 U/L'nin altında olması gerektiği vurgulanmaktadır. Serum aminotransferazların miktarının artması karaciğer hücrelerindeki nekroz sonucu enzimlerin seruma geçmesinin göstergesi olabileceği gibi, hücre hasarında (nekroz olmadan) membran geçirgenliğinin artması sonucunda da serum konsantrasyonlarının artabileceği belirtilmektedir. ALT'nin yarılanma ömrü 47 saat civarı iken AST'ninki 17 saat civarıdır. Normal değerlerin 5 katından fazla yükseklik hafif, normal değerlerin 5-15 katı yükseklik orta, normalin 15 katından fazla yükseklik ciddi olarak tanımlanmaktadır (Verma ve Kaplowitz, 2009).

2.5.2. Gama glutamil transferaz (GGT)

Hepatositler ve safra epitel hücrelerinde bulunur. Pankreas hastalıklarında, alkol kullanımında GGT artışı olabilir. Diğer karaciğer enzimleriyle birlikte GGT yüksekliğinin olması hepatotoksositeye işaret eder. Karaciğere spesifik bir enzim değildir.

2.5.3. Alkalen fosfataz (ALP)

Hepatositlerin kanaliküler yüzü, safra epitelinde, ince bağırsak kenarında, böbrek proksimal tübüllerinde, kemik ve plasentada bulunur. Renal ya da intesitnal hasar durumlarında da artabilir. Hepatik hasar için diğer enzimlerle birlikte değerlendirilmelidir (Fontana ve diğerleri, 2010).

2.5.4. Bilirubin

Hemoglobinin bir ürünü olup, direk bilirubin'in karaciğerde metabolizma altındaki bir kısım olduğu bilinmektedir. Konjuge bilirubinin suda çözünürlüğü yüksek olduğu için safrayla atılması kolay olup, karaciğer hasar gördüğünde total bilirubin arttığı belirtilmiştir (Ersoy, 2012).

2.5.5. Alfa GST

Kompleks bir gen familyasından oluşan bir enzim olup 1961 yılında GST enzimi tanımlanmış, 1981 yılında polimorfizm ekspresyonu ve 1985 yılında da alt tipleri olan alfa, mu ve pi sınıfları tanımlanmış olup, günümüzde omega, teta, zeta alt tipleri de tespit edilmiştir. GST'nin temel görevinin ksenobiyotiklere karşı koruyuculuk (detoksifikasyon) olduğu bildirilmektedir. İzoenzimlerin organlara spesifik hasarları gösterdiği tespit edilmiştir (Beckett ve Hayes, 1993).

GST enziminin aktivitesinde azalma olması durumunda organizmanın ksenobiyotiklere karşı savunmasız kalabileceği raporlanmıştır (Kocabaş, Karahalil, Karakaya ve Şardaş, 2000).

Alfa GST izoenziminin en yaygın olarak karaciğerde bulunduğu ve plazma seviyesindeki artışların hepatotoksitenin spesifik bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Alfa GST karaciğer hücrelerinin sitozollerinde genel olarak dağılım gösterdiği için aminotransferazlardan daha spesifik olarak hepatotoksiteni gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca yarılanma ömrünün aminotransferazlardan çok daha kısa olması nedeni ile akut hasarda aminotransferazlardan çok daha erken yükseldiği belirtilmiştir. Bu nedenlerle GST'lerin hepatotoksitenin tayininde aminotransferazlardan daha duyarlı olduğu ifade edilmektedir (Higuchi ve diğerleri 2001; Nishiyama, Yokoyama ve Hanaoka, 1998).

Çizelge 2.5. Aminotransferazlar ile Glutatyon-S-transferazlar arasındaki temel farklılıklar

Aminotransferazlar	Glutatyon-S-transferazlar
Portal ven çevresindeki hepatositlerde yaygın olarak bulunur	Hepatositlerin sitoplazmasında mevcut olup, karaciğerde yaygın dağılım gösterir.
Kronik karaciğer hasarında veya kronik alkol kullanan bireylerde enzim aktivitelerinin normal olduğu bildirilmiştir	Karaciğerin herhangi bir yerindeki hasara duyarlıdır.
Yarılanma ömürleri 48-72 saattir. Akut hasarda hemen artış göstermez	Yarılanma ömrü 60 dakikadır. Akut hasarda düzenli ve hızlı olarak dolaşımdaki miktarı artar.

(Higuchi ve diğerleri 2001; Nishiyama, Yokoyama ve Hanaoka, 1998).

2.6. Hepatotoksitenin Tipleri

2.6.1. Nekroz

Hücre ölümü ile sonuçlanan dejeneratif bir süreçtir. Genellikle akut hasarda meydana geldiği bildirilmektedir. Az sayıda hepatosit hücresi etkilenirse fokal nekroz olup, karaciğerin kendini yenileme yeteneği olduğu için ciddi bir hasara neden olmayacağı, karaciğerin loblarından birinin tamamının etkilenmesi sonucunda massiv nekroz oluşup, ciddi karaciğer hasarına ve/veya yetmezliğine neden olabileceği ifade edilmektedir (Vural, 2005: 176-182).

2.6.2. Steatoz

Hepatositlerde fazla yağ birikmesidir. Aynı zamanda plazma lipitlerinde ve lipoproteinlerde de artış mevcuttur. Birçok kimyasalın buna neden olabileceği ve ilaçlara maruziyet sonucunda hepatositlerde yağ damlacıkları birikebileceği bildirilmiştir. Sodyum valproat mikroveziküler steatoza neden olabileceği ifade edilmektedir. Steatozun mitokondride ve onun oksidatif prosesindeki doğrudan toksisite sonucunda veya lipit metabolizmasındaki bozukluklar sonucunda meydana gelebileceği belirtilmektedir (Vural, 2005: 176-182).

2.6.3. Kolestaz

Safra akışının supresyonu olarak tanımlanmaktadır. Safra kanallarında inflamasyon veya blokaj oluşması sonucunda safra tuzlarının ve bilirubinin birikmesi ile sarılık meydana geldiği bildirilmektedir. Hepatositlerde veya safra kanalında membran geçirgenliğindeki değişikliklerin de kolestaza neden olabileceği ifade edilmektedir. Genellikle ilaçların kolestaza neden olduğu belirtilmektedir (Hodgson ve Levi, 2004: 263-272).

2.6.4. Siroz

Kollajenin karaciğerde birikmesi ile karakterize bir hasardır. Birçok vakada sirozun kimyasal hasarın sonucunda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kollajen birikimi sonucunda kan akışı ve karaciğerin metabolizasyon ve detoksifikasyon işlemleri ciddi olarak bozulur ve bu durum ciddi karaciğer yetmezliğine sebep olabilir. Kronik alkol kullanımının en yaygın sebep olduğu bildirilmiştir (Kahl, 1999: 273-279).

2.7. Hepatotoksisiteyi Etkileyen Genetik Faktörler

Mevcut veriler ilaç kaynaklı hepatotoksisitede genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir. İlaçların indüklediği hepatotoksisiteye *CYP* metabolizması ile oluşan reaktif metabolitlerin neden olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle de ilaçların indüklediği hepatotoksisitede ilaç metabolizmasında rolü olan *CYP* enzimlerindeki polimorfizmlerin risk faktörü olabileceğine dair çalışmalar

vardır. Ayrıca *GST*lerin serbest radikallerin uzaklaştırılması ve detoksifikasyonunda önemli role sahip oldukları bilinmektedir. *GST* enzim aktivitesinde azalma olduğu takdirde serbest radikallerin detoksifikasyonu da azalacak ve hepatotoksisite gözlenme oranının da artacağına ilişkin çalışmalar yapılmıştır. Ancak şu ana kadar ilaç kaynaklı hepatotoksisiteye ilişkin yapılan çalışmalar sınırlı ilaç gruplarında ve örneklem büyüklüğü dar olarak yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar da birbiri ile tutarsız olup, ciddi geçerliliği olan meta-analizlerin sayısı çok azdır (Lucena ve diğerleri, 2008).

Horinouchi ve arkadaşları tarafından metotreksat kullanan akut lenfoblastik lösemi/lenfoma hastalarında (Japon ırkında) yapılan bir çalışmada *GST* genotipi ile hepatotoksisite arasında bir ilişki bulunamamıştır (Horinouchi, 2010).

Antitüberküloz tedavisine bağlı hepatotoksisite (ATDH) en önemli ve ciddi advers reaksiyonlardan biri olup, hastanın tedaviye uyumunun azalması nedeni ile tedavinin etkisini anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir. Metabolizasyon enzimleri olan *N-asetil transferaz (NAT2)*, *CYP2E1* ve *GSTM1* ve *GSTT1* aktivitesinin bireyler arası farklılık gösterdiği bilinmektedir. Asya ırkında *NAT2* genotipi ile yavaş asetilleyiçi olan bireylerin ATDH açısından risk altında oldukları tespit edilmiş olmasına rağmen, *CYP2E1*, *GST* polimorfizmlerinin riskleri ile ilgili tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Tang ve arkadaşları ATDH gözlenen hastalarda *CYP2E1* polimorfizmleri ve *GSTT1* - ve *GSTM1* – genotipleri arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Tang ve diğerleri, 2012).

2.8. Hepatotoksisitenin Önlenmesi ve Tedavisi

Hepatotoksisiteye spesifik belirteçlerin bulunmasının tanı açısından çok önemli olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber fizyolojik ve genetik faktörlerin etkisi değerlendirilerek risk altındaki hasta grubunun belirlenmesi gerektiği bildirilmektedir. Genotiplleme metotlarının gelişmesi ile ilaç metabolizmasında rol alan enzim polimorfizmleri belirlenebilmekte olup, genetik faktörlerin etkisinin tespit edilmesi ve yan etkilerin önlenmesinde yardımcı olabileceği ifade edilmektedir. Tedavide hepatotoksisiteye neden olma potansiyeli olan ilacın kullanımının kesilmesi öncelik arz etmektedir. Bazı durumlarda ilacın kesilmesi yeterli olmayıp,

hasar daha ileri evrelere geçebilmektedir. İlacın kesilmesi ile düzelme sağlanamayan hastalarda destekleyici tedavi verilmesi gerektiği bildirilmektedir (Dominique ve Pageaux, 2009: 354-365).

2.9. Farmakogenetik ve Polimorfizm

Farmakogenetik terimi ilk defa 1959 yılında Friedrich Vogel tarafından “İlaca verilen cevapta genetiğin rolünün araştırılması” olarak tanımlanmıştır. Bireylerdeki genetik farklılıklar sebebi ile ilaçların bireylerde gösterdikleri farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri aynı değildir (Ma, Woo ve Mcleod, 2002).

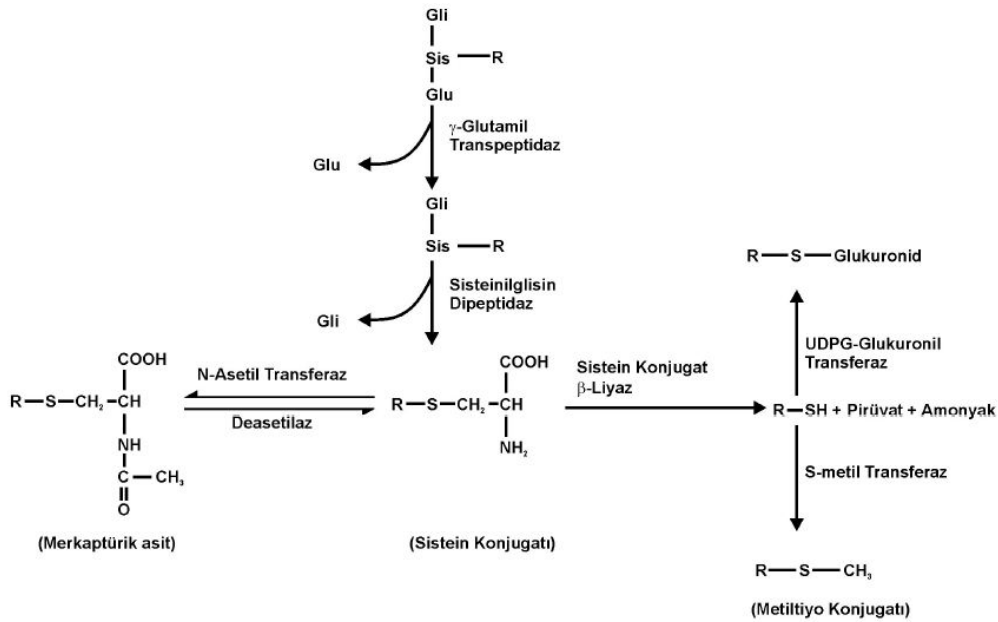
Polimorfizmler DNA’da meydana gelen küçük değişiklikler olarak tanımlanır. Toplumun %1’inde polimorfizm gözlenmektedir. Polimorfik olan genlerin kodladıkları enzimlerin aktivitesi artar ya da azalır. Genellikle en çok gözlenen değişiklikler tek nükleotid polimorfizmleridir. Tek nükleotid polimorfizmlerinde DNA üzerinde bir baz değişikliği olmasıdır. Bu baz değişikliği sonucunda fenotip hiç etkilenmeyebilir yada sentezlenen proteinin genetiğinin değişmesi sonucunda bazı hastalıklar ortaya çıkabilir. Advers etkilerin önlenmesinde farmakogenetiğin önemi çok fazladır. Protein ve enzimlerin işlevleri ve polimorfik türleri ortaya konuldukça, ilgili genlerdeki polimorfizmlerin hastalıklarla ilişkisi tespit edilebilecek ve hastalıklara duyarlı bireyler tespit edilebilecektir (Graaff, Schaik ve Van Gelder, 2013).

2.10. Glutasyon

Glutasyon (gama-glutamilsisteinilglisin, GSH) sülfidril grubu olan bir antioksidan, antitoksin ve kofaktördür. Glutasyonun 2 formu mevcuttur. Antioksidan özelliği olan indirgenmiş glutasyon (GSH), okside olmuş formu ise glutasyon disülfiddir (GSSG). İndirgenmiş glutasyonun yapısının glutamik asit, sistein ve glisinden oluştuğu tespit edilmiş olup, elektron verme kapasitesini sistein aminoasidinde yer alan sülfidril grubu sağlamaktadır. γ -glutamilsistein sentetaz ve glutasyon sentetaz enzim reaksiyonları sonucunda sentezlendiği belirtilmiştir. Glutasyonun hücrede genelde redükte formda bulunduğu belirtilmektedir. GSSG/GSH oranı oksidatif stres için duyarlı bir indikatör olabilir. Glutasyonun indirgeme gücü onun serbest radikal

temizleyiciliğinin, elektron vericiliğinin ve sülfidril vericiliğinin bir ölçümüdür. Glutasyon serbest radikalleri hem direk hem de indirek enzimatik reaksiyonlarla temizler. Bu reaksiyonlar sonucunda indirgenen glutasyon NADPH bağımlı glutasyon redüktaz enzimi ile tekrar yükseltgenir (Gönül, 2010; Kidd, 1997; Wu, Fang, Yang, Lupton ve Turner, 2004).

GSH dan peptid bağlarının hidroliz yolu ile ayrılması sonucunda glutamat ve glisin ayrılır. Bu ayrılma sonucunda GSH birçok ksenobiyotiğin atılım yolu olan sistein konjugatına dönüşür (şekil 2.5). Oluşan glutasyon konjugatı γ -glutamiltanspeptidaz ile glutamik asidin ayrılması sonucunda sisteinil glisin konjugatı oluşur. Ardından sisteinil glisin dipeptidaz enzimi tarafından glisinin ayrılmasıyla sistein konjugatı oluşur. Sistein konjugat, beta liyaz (C-S lyase) aracılığıyla reaktif türevlere dönüşür ya da N-asetil transferaz deasetilaz aracılığı ile merkaptürik asit şeklinde atılır (Gonul, 2010).



Şekil 2.5. Glutasyon metabolizması

2.10.1. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)

GST'ler birçok organizmada en önemli Faz II konjugasyon enzimleri olup, insanlarda en yüksek konsantrasyonlarda karaciğerde bulunurlar. Elektrofilik substratları inaktive ederek bu substratların biyomakromoleküllere bağlanmalarını

engelledikleri belirtilmektedir. Ayrıca hidroperoksitleri de alkol ve glutatyon disülfide indirgeyerek oksidatif strese karşı hücreleri korudukları bilinmektedir.

Birçok alt familyasında polimorfizm olduğu bildirilmiş olup, insanlarda alfa, mü, teta ve pi ekspresyonunda bireyler arası farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. GST'lerdeki polimorfizmler kanser, ilaç kaynaklı hepatit, alkolik karaciğer gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Birçok klinik çalışma sonucunda *GSTM1* ve *GSTT1* null genotipinin birlikte olmasının idiyosenkratik ilaç kaynaklı hepatoksisitede duyarlılığı arttırdığı gözlenmiştir (Dragovic, 2013).

Reaktif metabolitlerin oluşmasının, elektrofilik ara ürünlerin, ilaçların indüklediği hepatotoksisiteye neden olduğu bilinmektedir. Karaciğerde bu bileşikler GST enzimi ile detoksifiye edilmektedir. GST enzimindeki polimorfizmler bireyleri ilaçların indüklediği karaciğer hasarına karşı duyarlı hale getirmektedir.

Glutatyon eksikliğinin karaciğer hasarında etkili olduğu bilinmekte olup, yapılan çalışmalarda sirozlu hastalarda glutatyonun plazma konsantrasyonlarının 4-8 kat daha düşük olduğu bulunmuştur.

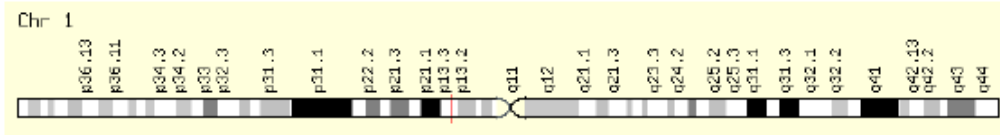
Altomore ve arkadaşları tarafından alkolik ve non alkolik karaciğer hastalarının karaciğer GSH ve GSSG değerleri ölçülmüş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda GSH değerinin anlamlı ölçüde düşük, GSSG değerinin de sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Yapılan çalışmalar sonucunda düşük GSH ve yüksek GSSG değerleri olan bireylerin karaciğer hasarına yatkın olduğu düşünülmektedir (Kidd, 1997).

Alfa sınıfı GST genlerinin 6p12. kromozomda yer aldığı 5 fonksiyonel gen olan *GSTA1*, *GSTA2*, *GSTA3*, *GSTA4*, *GSTA5* 'i kodladığı bilinmektedir. *GSTA1*, *GATSA2* ve *GSTA4*'un yüksek oranda karaciğerde bulunduğu tespit edilmiştir. (Dragovic, 2013).

2.10.2. *GSTM1* enzimi ve polimorfizmleri

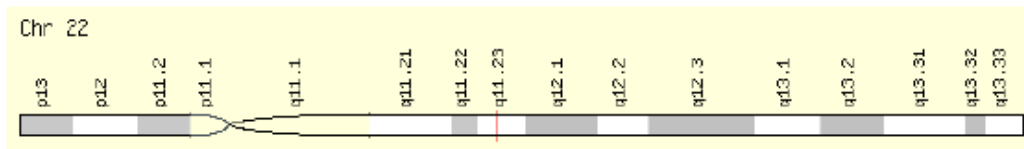
GSTM1 geni 1p13.3 kromozomunda yer almaktadır. 5 mu sınıfı gen (*GSTM1*, *GSTM2*, *GSTM2*, *GSMT3*, *GSTM4*, *GSTM5*) mevcuttur. *GSTM1* sınıfında klinik sonuçları olan polimorfizmler saptanmış olup, söz konusu polimorfizmlerin *GSTM1**A, *GSTM1**B, *GSTM1**0 (null genotip), *GSTM1**1X2 olduğu tespit edilmiştir. Beyaz ırkın %50'sinde *GSTM1* null genotipi mevcut olup, bu kişilerde gen ekspresyonu bulunmamaktadır. *GSTM1* null genotipinin bazı akciğer kanseri, mesane, mide, kolon kanseri ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. *GSTM1* geninin 1. kromozomdaki yeri şekil 2.6'da yer almaktadır (Dragovic, 2013; Gönül, 2010; Pınarbaşı, Silig ve Gurelik, 2005; Strange, Spiteri, Ramachandran ve Fryer, 2001).



Şekil 2.6. *GSTM1* 1. Kromozomdaki yeri

2.10.3. *GSTT1* enzimi ve polimorfizmleri

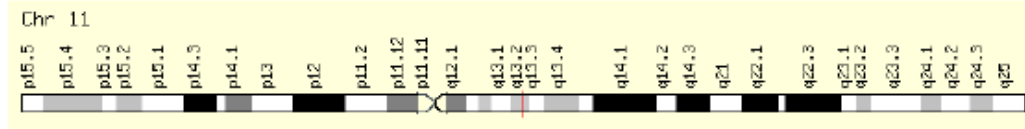
Kromozom 22'de 2 tane teta *GST* geni, *GSTT1* ve *GSTT2*, bulunmaktadır. *GSTT1* geninin 3 tane alelli olduğu, *GSTT1**A, *GSTT1**B, *GSTT**0 (null genotip), belirtilmektedir. *GSTT1* null genotipinde ilgili protein aktivitesinin olmadığı, *GSTT**1*B genotipinde azalmış protein aktivitesi olduğu tespit edilmiştir. Beyaz ırkın %20'sinde *GSTT1* null genotipinin mevcut olduğu tespit edilmiştir. *GSTT1* aktivitesinin olmamasının baş, boyun, mesane kanseri riskini arttırdığı bildirilmektedir. *GSTT2* geninin 2 tane alelli olduğu bildirilmiştir. *GSTT1* geninin 22. Kromozomdaki yeri şekil 2.7'de gösterilmektedir (Dragovic, 2013; Gönül, 2010; Strange, Spiteri, Ramachandran ve Fryer, 2001).



Şekil 2.7. *GSTT1* 22. Kromozomdaki yeri

2.10.4. *GSTP1* enzimi ve polimorfizmleri

GSTP1 enzimi birçok karsinogenik bileşiğin detoksifikasyonunda önemli bir role sahiptir. *GSTP1* çeşitleri kromozom 11'deki gen tarafından kodlanmaktadır. 3 çeşit polimorfizmi bulunmuştur. Ekzon 5 ve ekzon 6 da iki çeşit tek nükleotid polimorfizmi tespit edilmiştir. Bu polimorfizmler 4 çeşit fonksiyonel allelik varyant oluşmasına sebep olmuştur. Bunlar *GSTP1**A (105Ile, 114 Val), *GSTP1**B (105 Val,114 Ala), *GSTP1**C (105Val 114 Val), *GSTP1**D (105Ile, 114 Val)'dir. *GSTP1* genindeki polimorfizmler genin aktivitesinde azalmaya sebep olmakla birlikte, *GSTP1* gen ekspresyonundaki farklılıkların over, meme, kolon, pankreas gibi birçok kansere duyarlılıkta rolü olduğu tespit edilmiştir. Ada ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olan bir çalışmada *GSTP1* gen polimorfizmlerinin sağlıklı Türk popülasyonunda %58,7 wild (yabanıl), %35,3 heterozigot, %6 mutant olduğunu tespit etmişlerdir. *GSTP1* geninin 11. kromozomdaki yeri şekil 2.8'de gösterilmiştir (Ada, Suzen ve Iscan, 2007; Dragovic, 2013; Gönül, 2010).



Şekil 2.8. *GSTP1* 11. Kromozomdaki yeri

Son yapılan epidemiyolojik çalışmalar *GSTM1* ve *GSTT1* null genotipinin oksidatif stres ile ilişkili hastalıklara yakanlanma riskini arttırdığını göstermiştir (Uzunoğlu ve diğerleri, 2006).

Sağlıklı Türk popülasyonunda *GSTM1* null genotip sıklığının %51,6 ve *GSTT1* null genotipi sıklığının %17,3 olduğu bildirilmiştir (Ada ve diğerleri, 2004).

Berber ve arkadaşları tarafından Türk ırkında *CYP1A1*, *CYP1B1*, *GSTM1* ve *GSTT1* polimorfizmleri ve mesane kanseri arasındaki ilişki araştırılmış olup, *CYP1B1*, *GSTM1* ve *GSTT1* enzim polimorfizmleri ile mesane kanseri arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Berber ve diğerleri, 2013).

Tip II diyabet hastası olan bireylerde diyabet nedenli oluşan metabolik anomalilerin sonucunda hücre dışı reaktif oksijen türlerinin artarak, vücutta oksidatif stresin artmasına neden olduğu belirtilmektedir. Gönül ve arkadaşları tarafından oksidatif strese karşı organizmadaki en önemli savunma mekanizmaları olan *GST*'lerden *GSTM*, *GSTT1* ve *GSTP1* polimorfizmleri ve diyabet arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda *GSTM1* null genotipi ile diyabet hastalığı arasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş, *GSTT1* null genotipi ve *GSTP1* genotipi ile herhangi bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir ancak *GSTM1* null, *GSTT1* null ve *GSTP1* (H+M) genotipli bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, ilgili genotipe sahip olan, enzim aktivitesi ciddi oranda azalmış olan bireylerin diyabet açısından önemli derecede risk altında olabileceği belirtilmiştir (Gönül ve diğerleri, 2012).

Yalın ve arkadaşları tarafından *GSTM1* null genotipi ile diabetes mellitus arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup, *GSTT1* null ve *GSTP1* (H+M) genotipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ancak *GSTT1* null, *GSTM1* null ve *GSTP1* Ile/Ile genotipine sahip bireylerin diabetes mellitusa duyarlılığının sağlıklı kontrollere göre çok daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Yalın ve diğerleri, 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Gönüllülerin Alınması

Çalışmaya Gülhane Askeri Tıp Akademisine başvuru yapan ve sorumlu doktor tarafından psikotik bozukluğu DSM IV (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterlerine göre teşhis edilmiş ve antipsikotik ilaç tedavisi alması uygun görülmüş, hasta dâhil etme kriterlerine (18 yaş üzerinde, doktoru tarafından antipsikotik tedavisi başlanmış, kendisi veya yasal temsilcisi tarafından Bilgilendirilmiş Gönüllü Oluru veren gönüllüler) uygun olan hastalar alınmıştır.

Çalışma kapsamında gönüllülerden hastaneye yatış yaptıkları sırada, antipsikotik tedavi başlanmadan önce (0. gün), antipsikotik tedaviden 10 ± 5 gün sonra ve antipsikotik tedaviden 3 ± 1 ay sonra kan örnekleri toplanmıştır. Gönüllü grubunda 132 erkek hasta yer almaktadır.

Çizelge 3.1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

Değişkenler	(n=132)
Yaş	21,09±7,40
Cinsiyet	
Erkek	132 (%100)
Kadın	0
BKİ Düzeyleri	
Zayıf	3 (%2,23)
Normal	89 (%66,41)
Hafif Obez	27(%20,14)
Obez	4(2,98)
Sigara Öyküsü	
Yok	35,6%
Var	64,4%

Çizelge 3.2. DSÖ verilerine göre Beden Kitle İndeksi (BMI) (kg/m²) oranına göre obezite sınıflandırması

Beden Kitle İndeksi (BKİ) (kg/m ²)	Sınıflama
<18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Hafif obez
30-34.9	I. derece obez
35-35.9	II. derece obez
>40	III. derece obez

Aşağıda yer alan çizelgede kullanılan ilaç gruplarına göre hasta sayıları yer almaktadır.

Çizelge 3.3. Kullanılan ilaç gruplarına göre hasta sayıları

İlaç Adı	Hasta Sayısı (n=132)
Olanzapin	42
Risperidon	40
Haloperidol	14
Arirpiprazol	13
Zuklopentiksol	7
Amisülprid	7
Ketiapin	5
Trifluoperazin	3
Ziprasidon	1

Gönüllülere risk faktörlerini sorgulayacak bir anket formu uygulanmış olup, ilgili anketin bir örneği Ek-1’de yer almaktadır.

Çalışmanın yürütülmesi için alınan Etik Kurul Onay Belgesi ve Sağlık Bakanlığı onayı Ek-2 ve Ek- 3’te yer almaktadır.

3.2. DNA İzolasyonu

Çalışmamızda gönüllerden periferik kan örnekleri steril EtilendiaminTetra Asetik Asit (EDTA)’li tüplere alınarak, sodyum perklorat/kloroform ekstraksiyon yöntemi ile DNA’ları izole edilmiştir. (Koçabaş, Karahalil, Karakaya ve Şardaş, 2000). Yöntemde lizis işlemi ile hücre duvarları/zarları parçalandıktan sonra sodyumperklorat ile deproteinizasyon işlemi yapılmıştır. Deproteinizasyonu takiben kloroform ile ekstraksiyon yapıp, etanol ile DNA görünür hale getirilmiştir.

5-10 ml kan örnekleri EDTA’lı tüplere alınarak izolasyon süresine kadar -20°C’de saklanır. 50 ml’lik kromozom tüplerinin her birine Lysis buffer (Reajan A)

çözeltisinden 35 ml eklenir. Kan örnekleri falkonlara boşaltılarak alt üst edilerek karıştırılır. 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edilir. Bu aşama sonucunda lizis işlemi yani hücre zarı ve duvarı parçalanmış olur. 5M Sodyum perklorat çözeltisinden 15 ml lik kromozom tüplerine 0. 5ml koyularak deproteinizasyon işlemi tamamlanmış olur. Santrifüj edilen falkonların süpernatantları çamaşır suyu içeren behere boşaltılır. Pelletlerin üzerine Reajan B'den pastör pipet yardımıyla 2ml ilave edilir. Falkondaki Reajan B'li pellet sodyum perklorat içeren kromozom tüplerinin üzerine aktarılır. 15 dakika alt üst edilerek 65°C'de 30 dakika etüvde inkübe edilerek bakteri ve virüsler uzaklaştırılmış olur. Etüvden alınan tüplere soğuk kloroformdan 2 ml ilave edilerek 10 dakika alt üst edilir. 1400 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir.Üst fazın hepsi pastör pipeti ile yeni kromozom tüplerine aktarılarak ekstraksiyon işlemi tamamlanmış olur. Elde edilen süpernatantların üzerine 5ml soğuk etanol ilave edilerek DNA sarmalı görünür hale getirilir. Bioloop ile oluşan DNA sarmalı alınır. Kuruması için 5 -10 dk bekletilir. Kuruyan DNA'lar ependorfların içine aktarılarak DNA'nın büyüklüğüne göre 200/300µL steril distile su ilave edilir. 60°C'de 1 gece etüvde inkübe edilir. Çözünen DNA'lar -20°C'de saklanır.

3.2.1. DNA izolasyonunda kullanılan kimyasal malzemeler

- Trizma Baz (Sigma Kat. No: T-1503)
- Sukroz(Sigma Kat. No: S-1513)
- Triton (Sigma Kat. No: X-100)
- Magnezyum Klorür (Sigma Kat. No: M-9272)
- EtilendiaminTetra Asetik Asit (EDTA) (Sigma Kat. No:ED2SS)
- Sodyum Klorür (Merck)
- Sodyum perklorat(Sigma Kat. No: S-1513)
- Sodyum dodesil sülfat Sülfat (SDS) (Sigma Kat. No: L-4509)
- Kloroform (Merck)
- Hidroklorik asit (Merck)
- Mutlak Etanol (Merck)
- Sodyum hipoklorit (çamaşır suyu)

3.2.2 DNA izolasyonunda kullanılan çözeltiler

1M TrisHCl çözeltisi: 12.1 g Trizma Baz tartılır, 80 ml'ye distile su ile tamamlanır. Derişik HCl ile çözeltinin pH'sı 8'e ayarlandıktan sonra, son hacim 100 ml'ye getirilir.

Lizis Tamponu (Reajan A): 109.5 sükroz ve 1.0 g magnezyum klorür tartılır ve 800 ml distile suda çözülür. Üzerine 10 ml 1M Tris HCL çözeltisi ilave edilir ve 1000 ml'ye distile su ile tamamlanır. Otoklavda sterilize edilir ve sıcakken 10 ml Triton X-100 çözeltisi eklenerek çözelti berraklaşıp soğuyunca +4 C°'de saklanır.

Reajan B: 48.5 G Trizma Baz, 22.3 g EDTA ve 8.8 g NaCl tartılır, distile suda çözülerek 800 ml'ye tamamlanır. Derişik HCl ile çözeltinin pH'sı 8'e ayarlanır ve distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır. Çözelti otoklavda sterilize edilir ve sıcakken 10 g SDS (sodyumdodesilsülfat) eklenerek çözülür. Çözelti soğuyunca +4 C°'de saklanır.

5M Sodyum Perklorat: 70.2 g sodyum perklorat tartılır, distile suda çözülerek 100 ml'ye tamamlanır.

3.2 3. DNA izolasyonunda kullanılan alet ve cihazlar

- EDTA'lı steril kan tüpü (Vacurette-Greiner)
- 50ml'lik kromozom tüpü (Falkon) (Corning)
- 15ml'lik kromozom tüpü (Corning)
- Steril plastik pastör pipeti
- Ağzı vidalı ependorf tüpü (Axygen)
- Steril bioloop
- DNA saklama kutusu
- Pipet ucu
- Mikropipetler (100-1000l, 1000-5000l)
- Otoklav bantı
- Soğutmalı Santrifüj (Nüve NF 800R)
- Etüv (Nüve EN 400 TS 5151)
- Su distilasyon cihazı (Nüve NS 108)
- Karıştırıcı (MK 418)

- pH ölçer (Sartorius)
- Hassas terazi (Schimadzu AW 320)
- Otoklav (Nüve)
- Alt-üst karıştırıcı (Falc 205)
- Buzdolabı

3.3. İzole Edilen DNA'lardan Genotipleme Yapılması

Çalışmamızda gönüllü grubunda *GST* enziminin alt familyasında yer alan *GSTM1* enziminin mü alt familyasında yer alan *GSTM1* enzimini kodlayan gendeki polimorfizm, *GST* enziminin theta alt familyasında yer alan *GSTT1* enzimini kodlayan gendeki polimorfizm ve *GST* pi alt familyasında yer alan *GSTP1* enzimidaki polimorfizm araştırılmıştır. Bu amaçla DNA'nın ilgili bölgesi Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılmıştır.

3.3.1. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu; Herhangi bir organizmaya ait olan DNA'daki spesifik bölgelerin çoğaltılmasını sağlayan in vitro DNA sentez yöntemidir. Hedeflenen DNA sekansının olduğu bölge bu yöntem ile çoğaltılarak, incelenebilmektedir. Bu işlem 3 ana basamaktan oluşur. Bunlar Denaturasyon (Heating), Bağlanma (annealing), Uzama (extension)'dir.

Denaturasyon aşamasında ısı 95 °C'ye ulaşır ve iki DNA zinciri birbirlerinden ayrılır. Bağlanma aşamasında ısı 60 °C'ye düşer ve çeşitli oligo nükleotid primerler bağlanma bölgelerine bağlanır ve uzama aşamasında ısıya dayanıklı DNA taqpolimeraz enzimi ile uzatılarak DNA'nın 3' ucundan uzama gerçekleşir. Bu işlemler sonucunda orijinal DNA'nın hedeflenen bölgesinden bir milyondan fazla kopya elde edilmiş olur (Mullis ve Fallona, 1987).

3.3.2. Genotipleme işleminde kullanılan çözeltiler

Primerlerin Hazırlanması: Toz halindeki primer çözeltileri steril distile su ile 100 Mm konsantrasyona getirilerek ana stok çözelti olarak -20°C'de saklanır. Bu

çözeltiden PCR karışımında kullanmak için ara stok çözelti olarak steril distile su ile 10 µM'lık çözelti hazırlanır ve -20°C'de saklanır. Primer listesi Çizelge 3.6'da verilmiştir.

10mM dNTP çözeltisi: 100 mM'lık dATP (Fermentas, dNTP Set), dGTP (Fermentas, dNTP Set), dTTP (Fermentas, dNTP Set) ve dCTP (Fermentas, dNTP Set) nükleotid stok çözeltilerinden 20'şer µl alınarak, üzerlerine 120 µl steril su ilave edilir. Karıştırılıp -20 °C'de saklanır (10mM dNTP) (Fermentas)

10 x Tris-Borat-EDTA Tamponu (TBE): 108 g Tris, 55 g borik asit, 9,3 g EDTA 800 ml distile suda çözüldü. Çözeltinin pH'sı 8,3'e hidroklorik asit ile ayarlandıktan sonra 1 l'ye tamamlandı. Otoklavda sterilize edildi.

TBE Tamponu (1X): 100ml (10X) TBE tampon çözeltisi üzerine 900 ml steril distile su eklenerek oda sıcaklığında saklanır.

%2'lik agaroz çözeltisi: 2 g agaroz tartılarak üzerine 100 ml (1X) TBE tamponu ilave edilir.

DNA ladder (belirteç) çözeltisi: 0,5 µg/ml DNA ladder, 10 µl (6X) yükleme boya çözeltisi (loading dye solution) ve 40 µl sterildistile su karıştırılarak buzdolabında saklanır.

Etidyum bromid: 100 mg etidyum bromid tartılır, distile suda çözülerek 10 ml'ye tamamlanır.

3.3.3. Genotipleme işleminde kullanılan alet ve cihazlar

- PCR aleti (ThermalCycler - Techne)
- Mikrosantrifüj (Spectrafuge 24D – Labnet)
- Ependorf tüpü (0,5 ml'lik)
- Ependorf tüpü (1,5ml'lik)
- Mikropipetler (Acura 825)
- Mavi, sarı ve beyaz mikropipet uçları

- Elektroforez güç kaynağı (Therma EC 250)
- Elektroforez tankı (MaxicellPrimo)
- Jel kalıbı
- Jel tarakları
- Mikrotiter kabı
- Hassas Terazı (Schimadzu AW 320)
- UV Görüntüleme Cihazı (Ingenius Syngene Bio İmaging)
- Mikropipetler
- Mikropipet uçları
- Mikrodalga fırın

3.3.4. *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi

GSTM1 ve *GSTT1* için; çalışmada izole edilen DNA'lar Suzen ve arkadaşları tarafından uygulanan protokole göre PCR işlemine tabi tutularak hedeflenen bölgeler çoğaltılmıştır. Hazırlanan PCR karışımı ve miktarları Çizelge 3.4'de, kullanılan primerlerin dizilimleri Çizelge 3.6'da yer almaktadır (Suzen ve diğerleri, 2007).

GSTP1 için; Kaymak ve arkadaşları tarafından uygulanan protokole göre DNA'lar PCR işlemine tabi tutularak hedeflenen bölgeler çoğaltılmış ve protokole uygun şekilde 16 saat 37 °C'de enzim ile inkübasyona bırakılmıştır. Hazırlanan PCR karışımı ve miktarları Çizelge 3.5'de, kullanılan primerlerin dizilimleri Çizelge 3.6'da yer almaktadır. (Kaymak, Karahalil, Ozcan ve Oztuna, 2008)

Çizelge 3.4. *GSTM1* ve *GSTT1* enzim polimorfizmlerinin tespit edilmesi için hazırlanan pcr karışımı ve miktarları

PCR Karışımı	Miktar
GSTM1	15 pmol
GSTM1X1	15 pmol
GSTT1	8 pmol
GSST1X1	8 pmol
CYP1A1	8 pmol
CYP1A1X1	8 pmol
dNTP (10 mM)	0.2 mM
MgCl ₂ (25 mM)	1.5 mM
TaqBuffer (+KCl)(x10)	X 1
TaqPol (5U/ml)	0.5 U
Su	İstenen hacime tamamlandı
DNA	250 ng
Toplam Reaksiyon Karışımı	20 µl

Çizelge 3.5. *GSTP1* enzim polimorfizminin tespit edilmesi için hazırlanan pcr karışımı ve miktarları

PCR Karışımı	Miktar
GSTP1	10 pmol
GSTP1 X1	10 pmol
dNTP (10 mM)	0,2 mM
MgCl ₂ (25 mM)	1,0 mM
TaqBuffer (+KCl)(x10)	X 1
TaqPol (5U/ml)	2U
Su	İstenen hacime tamamlandı
DNA	250 ng
Toplam Reaksiyon Karışımı	20 µl

Çizelge 3.6. PCR protokollerinde kullanılan primerlerin dizilimi ve baz çifti olarak büyüklükleri

Gen	Kullanılan Primerlerin Dizilimi	Büyüklük (Baz Çifti)
GSTM1	5'-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C-3' (sense) 5'-GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G-3' (antisense)	215
GSTT1	5'-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC-3' (sense) 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-3' (antisense)	480
CYP1A1	5'-GAA CTG CCA CTT CAG CTG TCT-3' (sense) 5'-CAG CTG CAT TTG GAA GTG CTC-3' (antisense)	312
GSTP1	5'-ACC CCA GGG CTC TAG GGA A -3' (sense) 5'-TGA GGG CAC AACAAAC CCC T-3' (antisense)	176

Hazırlanan PCR karışımı PCR cihazına konarak DNA sekansının in vitro ortamda geometrik olarak çoğaltılması sağlanır.

Çizelge 3.7. *GSTM1* ve *GSTT1* polimorfizm çalışması için PCR amplifikasyon şartları

Amplifikasyon Şartları		Siklus Sayısı
Denatürasyon	94 °C 2 dakika	1 siklus
Bağlanma (Annealing)	94 °C 20 saniye	5 siklus
	59 °C 50 saniye	
	72 °C 1,5 dakika	
Uzama (Extension)	94 °C 20 saniye	30 siklus
	59 °C 35 saniye	
	72 °C 80 saniye	
Son Uzama	72 °C 10 dakika	1 siklus

Çizelge 3.8. *GSTP1* polimorfizm çalışması için PCR amplifikasyon şartları

Amplifikasyon Şartları		Siklus Sayısı
Başlangıç Denatürasyon	94 °C 5 dakika	1 siklus
Denatürasyon	94 °C 30 saniye	30 siklus
Bağlanma (Annealing)	60.4 °C 30 saniye	30 siklus
Uzama (Extension)	72 °C 30 saniye	30 siklus
Son Uzama	72 °C 7 dakika	1 Siklus

Amplifikasyon şartları tamamlanan PCR ürünleri kontrol için elektroforez tankına alınır. Ürünler %2'lik agaroz jele yüklenerek UV transilluminatörde ilgili baz çiftlerinde kontrol edilir (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. *GSTM1* pozitif genotip, *GSTT1* pozitif genotip, *GSTP1* PCR ürünü şematik gösterimi

DNA Marker Baz Çifti	<i>GSTM1</i> (+)	<i>GSTT1</i> (+)	<i>CYP1A1</i>	<i>GSTP1</i> Kesim öncesi
480				
312				
215				
176				

GSTP1 PCR ürünlerinde restriksiyon endonükleaz enzimi BsmA1 ile cDNA diziliminde 313. baz olan adenin bazından kesilir ve 55 °C'de 16 saat inkübasyona bırakılır.

Çizelge 3.10. *GSTP1* genotip için enzim ile kesim protokolü

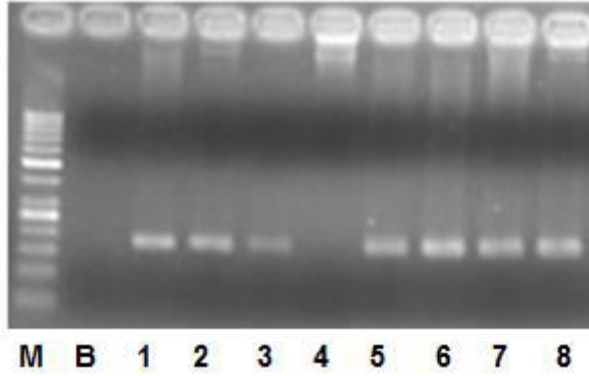
<i>GSTP1</i> PCR Ürününün Enzim İle İnkübasyonu	Miktarlar
PCR Kesim Enzimi (Bsm A1)	1 µl
Buffer Tango	1.2 µl
Su	4.8 µl

İnkübasyon sonrası elde edilen karışım %2'lik agaroz jele yüklenir. Bantlar UV-transilluminatörde kontrol edilir (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. *GSTP1* genotip şematik gösterimi

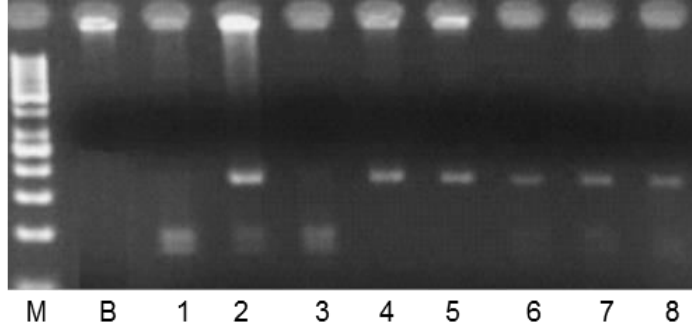
DNA Marker Baz Çifti	Heterozigot	Wild	Mutant
176			
91			
85			

Resim 3.1'de *GSTP1* PCR ürünü, Resim 3.2'de *GSTP1* BsmA1 enzim ile kesim sonrası görüntüsü ve Resim 3.3'te *GSTM1* ve *GSTT1* PCR görüntüsü verilmiştir.



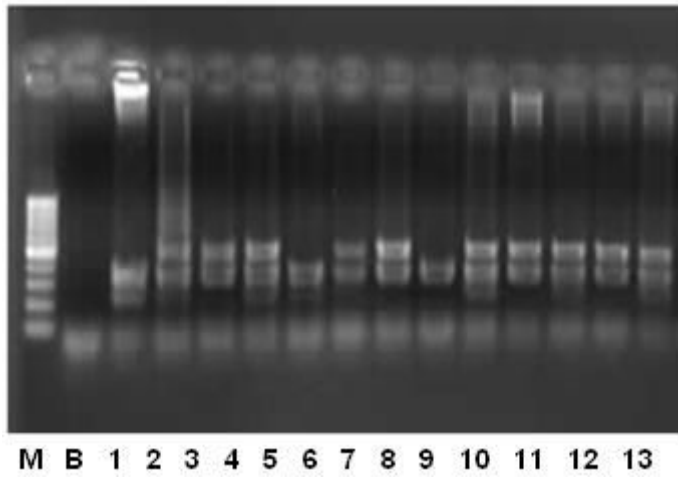
M; 100 bp marker, B; Blank, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8; PCR ürünü (176 bç).

Resim 3.1. *GSTP1* PCR ürünlerinin görüntüsü



M; 100 bp marker, B; Blank, 1 ve 3; Mutant (91 ve 85 bç), 2, 6, 7 ve 8; Heterozigot (176, 91 ve 85 bç), 4 ve 5; Yabanil (176 bç).

Resim 3.2. *GSTP1* genotip PCR görüntüsü



M; 100 bp marker, B; Blank, 1; *GSTM1* pozitif (215, 312 bç) kontrol, 2; *GSTT1* pozitif (312, 480 bç) kontrol, 3, 6, 7, 10, 12; *GSTM1* negatif *GSTT1* pozitif (480, 312 bç), 4, 11, 9, 13;

GSTM1 pozitif *GSTT1* pozitif (215, 312, 480 bç), 5; *GSTM1* pozitif *GSTT1* negatif (215,312 bç), 8; *GSTM1* negatif *GSTT1* negatif (312 bç).

Resim 3.3. *GSTM1*, *GSTT1* genotip PCR görüntüsü

3.4. Serum α -GST Konsantrasyon Tayini

Bu çalışmada antipsikotik ilaçların hepatotoksitesitesi, hepatotoksitesitenin erken evre belirteci olan α -GST enzim konsantrasyonu enzim-bağımlı immunosorban deneyi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay;ELISA) ile ölçülerek tespit edilmiştir. ELISA deneyinin şematik gösterimi resim 3.4’de yer almaktadır.

Deney kantitatif olarak örnekte bulunan enzimin miktar tayini olup, antikor antijen birleşmesine dayanan immunoserolojik bir yöntemdir.

Kitin içerisinde anti α -GST antijeni ile kaplı kuyucukları olan bir plaka, kalibratörler, örnek dilüsyon solüsyonu, yıkama tamponu, pozitif kontrol, enzim konjugatı, substrat, durdurma solüsyonu, İdrar için stabilizayon tamponu ve kullanım talimatı yer almaktadır. Kullanım talimatında yer alan basamaklar sırası ile izlenmiştir.

Yıkama tamponunun hazırlanması: Yıkama solüsyonu 1/25 oranında deiyonize su eklenerek seyreltilmiştir. 8 kuyucuk için 25 mL yıkama tamponu gerekmektedir. 45 μ L yıkama solüsyonuna 1080 mL deiyonize su eklenerek 45/1125 oranında yıkama solüsyonu elde edilmiştir.

Kalibratörlerin hazırlanması: Kit içerisinde çıkan stok solüsyonundan 40 μ L örnek dilüsyon solüsyonundan 960 μ L eklenerek seyreltilmiştir. Artan konsantrasyonlarda 7 tane kalibratör hazırlanmıştır.

A: Örnek dilüsyon solüsyonundan eklenemeden sadece stok solüsyonundan 300 μ L eklenmiştir. Son konsantrasyon 80 μ g/L olmuştur.

B: Örnek dilüsyon solüsyonundan 300 μ L eklenmiş, A solüsyondan da 300 μ L eklenmiştir. Son konsantrasyon 40 μ g/L olmuştur.

C: Örnek dilüsyon solüsyonundan 300 µl eklenmiş, B solüsyonundan 300 µl eklenmiştir. Son konsantrasyon 20 µg/L olmuştur.

D: Örnek dilüsyon solüsyonundan 300 µl eklenmiş, C solüsyonundan 300 µl eklenmiştir. Son konsantrasyon 10 µg/L olmuştur.

E: Örnek dilüsyon solüsyonundan 300 µl eklenmiş, D solüsyonundan 300 µl eklenmiştir. Son konsantrasyon 5 µg/L olmuştur.

F: Örnek dilüsyon solüsyonundan 300 µl eklenmiş, E solüsyonundan 300 µl eklenmiştir. Son konsantrasyon 2.5 µg/L olmuştur.

G: Örnek dilüsyon solüsyonundan 300 µl eklenmiştir. Son konsantrasyon 0 µg/L olmuştur.

Örneklerin Hazırlanması: Örnekler 1/5 oranından örnek dilüsyon çözeltisi ile seyreltilmiştir. Bu işlemin nedeni örneklerde yer alan enzim miktarlarının üreticinin beyan ettiği aralığa getirilerek ölçüm yapılabilmesidir.

Deney Prosedürü

1- Örneklerin ve Kalibratörün İnkübasyonu

1.1 Kalibratörler ve yıkama tamponu örnek hazırlama talimatlarına göre hazırlanmıştır.

1.2 Örnekler örnek hazırlama talimatına göre hazırlanmıştır.

1.3 Plaka 96 kuyucuklu olup, içerisine 14 tane kalibratör, 1 tane pozitif kontrol ve 81 tane serum eklenmiştir.

1.4 Plaka'nın üzeri kapatılarak 350 rpm, 20-25 °C'de 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Bu aşamada anti α-GST antijeni ile kaplı kuyucuklarda serum içerisinde var olan α-GST enzimi ile bağlanması beklenmiştir.

1.5 İnkübasyondan sonra plaka 4 defa yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Otomatik (ay da elle) yıkama yapılmıştır. Yıkama esnasında ortamdan bağlanmayan diğer moleküllerin uzaklaştırılması sağlanmıştır.

2- Konjugat İnkübasyonu

2.1 Plaka'ya 100 µl konjugat eklenmiştir.

2.2 Plakanın üzeri kapatılarak 30 dakika 350 rpm'de inkübasyona bırakılmıştır. Bu aşamada birinci basamakta birleşmiş olan kompleksi tanıyan enzim işaretli Immunglobulin eklenmiş olup ve komplekse bağlanmıştır.

2.3 1.5'de anlatıldığı gibi tekrar yıkama işlemi yapılmıştır.

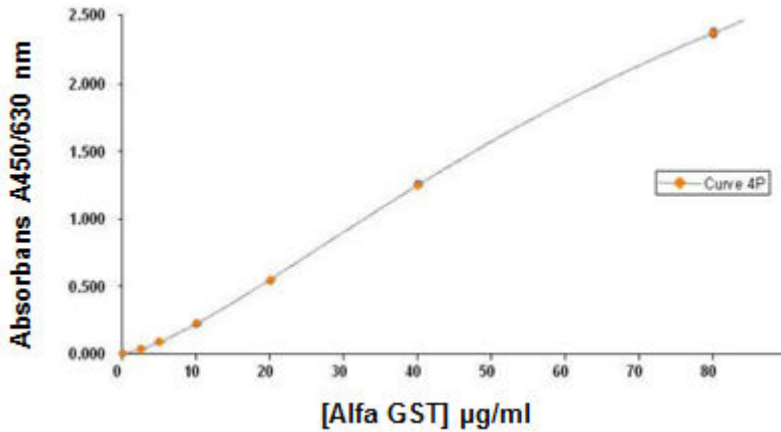
3- Renk Oluşumu

3.1 100 µl tetra metil benzidin (TMB) kuyucuklara eklenmiştir ve 15 dakika karanlıkta renk oluşması beklenmiştir. Bu aşamada TMB daha önceki basamaklarda oluşan kompleks ile reaksiyona girerek sudaki hidrojen peroksitin redüksüyonu için Hidrojen dönörü olmuştur. Bu reaksiyon sonucunda açığa çıkan Hidrojen ile mavi renk oluşumu gözlenmiştir.

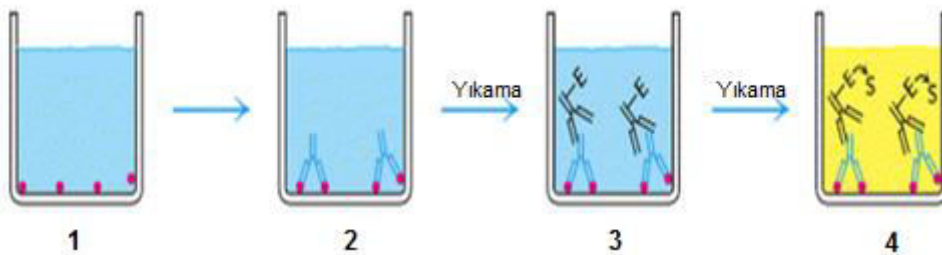
4- Durdurma

4.1 Her bir kuyucuğa 100 µl durdurma solüsyonu (0.5 M Sülfirik asit) eklenmiştir. Sarı renk oluşmuş ve spektrofotometrede absorbansı ölçülerek enzim konsantrasyonu tespit edilmiştir.

Absorbans-konsantrasyon eğrisi Şekil 3.1 yer almaktadır.



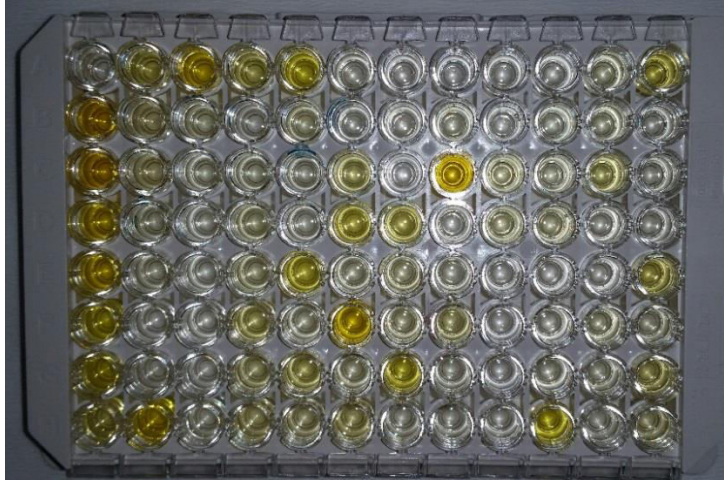
Şekil 3.1. 450/630 absorbansda alfa-GST konsantrasyonuna ilişkin grafik



- 1: Antikora spesifik antijen kaplı kuyucuklar
- 2: Eklenen çözeltide var olan antikor ile kuyucuklarda var olan antijenin birleşmesi
- 3: 2. Basamakta birleşen komplekse spesifik enzim işaretli immunoglobulinin eklenerek, kompleksle birleşmesi
- 4: TMB ile daha önce oluşan kompleksin birleşerek mavi rengin oluşması sonrasında eklenen durdurma solüsyonu ile sarı rengin gözlenmesi

Resim 3.4. ELISA deneyinin şematik gösterimi

Deney sonucunda elde edilen ELISA görüntüsü Resim 3.5'te yer almaktadır.



Resim 3.5. ELISA deney sonucunun gösterimi

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama±standart sapma ve Medyan (Maksimum-Minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin tekrarlanan ölçümler varyans analizine uygunluğu Mauchly's Küresellik Testi ve Box-M Varyansların Homojenliği Testi ile değerlendirilmiştir. Herhangi bir önşartı sağlamayan parametre için Box-Cox veri transformasyonu uygulanarak tekrar kontrol edildiğinde değerlerin önşartları sağladığı belirlenmiştir. Ortalamaların karşılaştırmaları için faktöriyel düzende faktörlerden biri tekrarlanan ölçümler varyans analizi kullanılmıştır. eğer parametrik testlerin(faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümler varyans analizi) önşartlarını sağlamıyorsa serbestlik derecesi düzeltmeli Greenhouse-Geisser (1959), yada Huynh-Feldt (1976) testlerinden biri kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar ise Düzeltilmiş Bonferroni Testi ile

gerçekleştirilmiştir. Kategorik veriler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ değeri kabul edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışmamızda antipsikotik ilaç tedavisi alan hastaların ilaç tedavisine başlamadan önce (A), ilaç tedavisine başladıktan 10 ± 5 gün sonra (B) ve 3 ± 1 ay sonra (C) ALT, AST, GGT, LDH, Direk Bilirubin, Total Bilirubin, ALP, Albumin ve alfa GST değerleri ölçülmüş ve bireylerin *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* genotipleri ile ilişkisi incelenmiştir. Yapılan tüm analizlerde A, B ve C zaman dilimleri arasındaki farklılıklar karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya toplam 132 hasta dahil edilmiş olup, 132 hasta 9 farklı ilaç tedavisi görmüştür. Kullanılan ilaçlara göre hasta sayılarının dağılımları Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Çalışmaya alınan hastaların ilaç kullanımlarına göre dağılımları

İlaç Adı	Hasta Sayısı (n=132)
Olanzapin	42
Risperidon	40
Aripiprazol	13
Haloperidol	14
Zuklopentiksol	7
Amisülprid	7
Ketiapin	5
Trifluoperazin	3
Ziprasidon	1

İncelenen parametrelerde *GSTM1* null, *GSTT1* null ve *GSTP1* (M+H) genotiplerinde, *GSTM1* pozitif, *GSTT1* pozitif ve *GSTP1* yabanıl (wild) genotiplerine göre daha anlamlı artışlar olması beklenmiştir.

Çalışmamıza gönüllü olarak katılan hasta ve kontrol grubundaki bireyler anket formundaki sorulara verdikleri yanıtlara göre yaş, cinsiyet, Beden Kitle İndeksi (BKİ) gibi demografik özellikleri ve hepatotoksisite için risk faktörü olarak kabul edilen alışkanlıkları (polifarmasi, alkol kullanımı, madde kullanımı vb...) açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil olan hastaların %40,2 'sinde polifarmasi mevcut olup, %59,8'inde antipsikotik ilaç dışında ilaç kullanımı yoktur. Polifarmasi kapsamında yer alan ilaçlar antipsikotik sınıfından ilaçlar değildir.

Çalışmaya dahil olan hastaların %64,4'ünün sigara alışkanlığı vardır , %35,6'sı sigara kullanmamaktadır. %35,6'sı alkol kullanmakta %63,6'sı alkol kullanmamaktadır.

4.1. Analiz Sonuçları

Çalışma kapsamında antipsikotik ilaç kullanan hastaların tamamı (n=132) analiz edilmiş ve sadece risperidon ve olanzapin tedavisi alan hasta gruplarının alt analizleri yapılmıştır ancak birey sayısı alt analizlerde azaldığı için genotiplere göre ayrıldığında anlamlı istatistiki sonuçlar elde edilememiştir. Yapılan analizlerde standart sapmaların çok yüksek olması nedeniyle herhangi bir önşartı sağlamayan parametre için box-cox veri transformasyonu uygulanarak tekrar kontrol edildiğinde değerlerin ön şartları sağladığı belirlenmiştir. Ancak bu sonuçlar üzerinden yorum yapılamamıştır. Risperidon ve olanzapin dışında diğer ilaç gruplarında alt grup analizi yeterli birey sayısı olmaması nedeni ile yapılamamıştır. Toplam hasta değerlendirilmesinde kullanılması açısından değerlendirilmişlerdir.

Çizelge 4.2. Toplam 132 hastada A,B ve C zaman dilimlerinde alfa-GST ve diğer karaciğer fonksiyon enzimlerinin seviyeleri

	A (n) ort±ss	B (n) ort±ss	C (n) ort±ss	p
alfa-GST (µg/l)	2,19±4,74 ^a (125)	11,33±25,47 (112)	1,70±5,12 (57)	0,001**
ALT (U/l)	27,58 ^a ±28,68 (132)	42,64±55,78 (115)	24,07±11,77(56)	0,001**
AST (U/l)	30,79±20,31(131)	32,32±21,57 (114)	23,05±5,70 (54)	0,345
GGT (U/l)	24,57±15,23 (107)	28,38±16,48 (101)	27,65±19,30 (46)	0,432
Total Bilirubin (mg/dl)	0,78±0,62 (112)	0,58±0,40 (100)	0,70±0,41 (17)	0,672
Direk Bilirubin (mg/dl)	0,15±0,09 (105)	0,12±0,09 (98)	0,18±0,22 (17)	0,123
LDH (U/l)	410,05 ^{ab} ±191,56 (87)	373,34±141,48 (79)	356,27±81,00(37)	0,03*
ALP (U/l)	121,41±35,34 (102)	112,33±26,37 (92)	119,01±36,22 (53)	0,095

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

a: 2. Ölçümden farklı, b: 3. Ölçümden farklı

Antipsikotik tedavisi alan hastaların hepsinin KFT'lerinde A,B,C zaman dilimleri arasında farklılık olup, olmadığı analiz edildiğinde (çizelge 4.2), alfa-GST ve ALT değerlerinde, tedavinin 10±5. gününde elde edilen sonuçların (B zaman dilimi), tedaviye başlanmadan önce (A zaman dilimi) elde edilen sonuçlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu (2,19±4,74 (A), 11,33±25,47 (B), 1,70±5,12 (C), p=0,001; 27,58 ±28,68 (A), 42,64±55,78 (B), 24,07±11,77(C), p=0,001) tespit edilmiştir.

Çizelge 4.3'te Olanzapin, risperidon, aripiprazol, haloperidol, zuklopentiksol, amisülprid alan hastalarda tespit edilen % ALT, AST, alfa-GST artışı gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Olanzapin, risperidon, aripiprazol, haloperidol, zuklopentiksol, amisülprid alan hastalarda % ALT, AST, alfa-GST artışı

İlaç Adı	Test Adı	A/B (Kişi Bazında % artış)	A/C (Kişi Bazında % artış)	B/C (Kişi Bazında % artış)
Olanzapin	Alfa GST	40,81	12,24	4,76
	ALT	26,53	6,12	4,76
	AST	8,16	0	0
Risperidon	Alfa GST	37,5	0	0
	ALT	28,20	0	0
	AST	15,38	0	0
Aripiprazol	Alfa GST	15,38	0	0
	ALT	7,69	0	0
	AST	15,38	0	0
Haloperidol	Alfa GST	35,71	0	0
	ALT	35,71	7,14	0
	AST	35,71	0	0
Zuklopentiksol	Alfa GST	0	0	0
	ALT	0	0	0
	AST	0	0	0
Amisülprid	Alfa GST	28,57	0	0
	ALT	28,57	0	0
	AST	28,57	0	0

Çizelge 4.4'te çalışmaya katılan hastaların *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* polimorfizm sıklıkları gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Toplam hasta grubunda *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* gen polimorfizmleri sıklığı

	GSTM1 ve GSTT1 Gen Polimorfizmleri (%)		GSTP1 İLE 105 VAL Gen Polimorfizmi (%)		
	Null Sıklığı	Pozitif Sıklığı	W	H	M
<i>GSTM1</i>	60,4	37,3			
<i>GSTT1</i>	26,9	70,9			
<i>GSTP1</i>			21,6	59,0	16,4

4.1.1. Alfa – Glutasyon S-transferaz (GST) ile ilgili yapılan analizler

Çalışmaya dahil olan antipsikotik ilaç tedavisi alan tüm hastaların alfa GST değerleri ve genotipleri ile ilişkisi Çizelge 4.5'te yer almaktadır.

Çizelge 4.5. Alfa GST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Alfa Glutasyon-S-Transferaz (µg/l)						p
	A		B		C		
	N	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	79	2,30±4,54 ^a	71	12,36±28,11 ^b	38	1,96±5,76 ^a	0,01*
GSTM 1 pozitif	43	2,08±5,28 ^a	38	9,73±21,02 ^b	18	0,41±1 ^a	0,04*
GSTT1 null (-)	31	3,19±6,26 ^a	29	16,54±25,56 ^b	13	2,68±6,51 ^a	0,001**
GSTT 1 pozitif	91	1,89±4,17 ^a	80	9,60±25,78 ^b	43	1,09±4,20 ^a	0,001**
GSTP1 H	77	2,19±4,74 ^a	68	11,42±20,03 ^a	29	0,30±1,36 ^a	0,001**
GSTP1 W	24	2,61±5,87	23	6,65±16,23	16	1,67±5,17	0,578
GSTP1 M	20	2,29±378	17	18,43±48,59	10	3,19±8,23	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	38	1,64±3,52 ^a	33	9,42±13,9 ^b	18	0,42±1,72 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	13	2,94±4,42 ^a	10	24,04±63,38 ^b	7	4,70±9,69 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	17	0,72±1,64 ^a	16	6,04±12,55 ^b	6	0,04±0,1 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	3	2,5±2,29	2	4,4±2,4	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	8	4,44±3,58	8	19,92±26,52	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	13	4,48±8,92 ^a	10	20,41±35,45 ^b	4	0,25±0,5 ^a	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	0	***	3	12,58±15,64	3	6,88±11,92	***

Çizelge 4.5. (devam) Alfa GST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 mutant	0	***	2	6,85±9,69	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	13	3,13±7,74	13	8,10±20,20	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 yabanil	2	2,60±3,68	2	5±7,07	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	0	***	3	16,82±16,40	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	6	1±2,21	0	***	5	1,22±1,70	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	65	2,25±4,76 ^a	57	11,62±2,64 ^b	32	1,26±4,82 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	26	0,99±1,86	23	4,58±10,67	11	0,58±1,24	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	14	2,54±3,48	14	15,38±21,41	6	5,65±9,06	0,999
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	17	3,74±7,93 ^a	15	17,63±29,63 ^b	7	0,14±0,38 ^a	0,001**
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	45	1,51±3,01 ^a	43	11,73±17,10 ^b	24	1,73±5,0 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	15	3,50±4,72 ^a	12	21,61±57,81 ^b	7	4,70±9,69 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	28	2,59±6,38 ^a	26	13,65±24,53 ^b	13	0,1±0,28 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	4	1,88±2,25	2	4,4±2,4	1	2,6	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	17	3,32±7,15	14	7,07±19,20	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	11	0,85±1,78	10	0,62±1,32	4	0,88±1,75	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	53	2,56±5,02 ^a	44	13,64±35,5 ^b	25	1,65±5,42 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	14	1,2±1,94	12	1,25±2,03	5	1,22±1,70	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	22	1,61±3,1	22	11,31±18,32	11	3,10±7,04	0,999
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	20	2,83±7,30 ^a	19	11,41±16,5 ^b	9	0,03±0,08 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	0	***	6	11,36±17,03	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 mutant	6	3,52±5,14	5	18,65±24,69	0	***	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

GSTM1 null, *GSTT1* null ve *GSTP1* heterozigot genotiplerinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup, (2,30±4,54 (A), 12,36±28,11 (B), 1,96±5,76 (C) p=0,01, 3,19±6,26 (A), 16,54±25,56 (B), 2,68±6,51 (C) p=0,001, 2,19±4,74 (A), 11,42±20,03 (B), 0,30±1,36 (C), p=0,001) A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Aynı zamanda *GSTM1* pozitif ve *GSTT1* pozitif genotiplerinde de A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup, (2,08±5,28 (A), 9,73±21,02 (B), 0,41±1 (C) p=0,04, 1,89±4,17 (A), 9,60±25,78 (B), 1,09±4,20 (C), p=0,001) A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca *GSTP1* mutant ve *GSTP1* yabanil (wild) genotiplerinde A,B,C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

4.1.2. Alanin Aminotransferaz (ALT) ile ilgili yapılan analizler

Çalışmaya dahil olan antipsikotik ilaç tedavisi alan tüm hastaların ALT değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi Çizelge 4.6'da yer almaktadır.

Çizelge 4.6. ALT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Alanin Aminotransferaz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	N	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	81	29,05±34,04 ^a	74	47,81±65,15 ^b	37	25,19±10,94 ^a	0,02*
GSTM 1 pozitif	48	25,75±17,46 ^a	39	32,95±31,70 ^b	18	19,89±10,30 ^a	0,04*
GSTT1 null (-)	35	40,20±47,27 ^a	29	40,38±32,06 ^b	14	24,14±13,48 ^a	0,04*
GSTT 1 pozitif	94	23,21±16,08 ^a	84	43,48±62,55 ^b	41	10,10±22 ^a	0,001**
GSTP1 H	78	28,47±33,44 ^a	72	41,90±50,64 ^b	29	21,28±10,33 ^a	0,001**
GSTP1 W	28	27,21±21,94	22	37,32±33,81	16	26,63±10,94	0,578
GSTP1 M	22	25,64±19,76	18	51,94±92,54	9	21,56±7,65	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	38	22±13,61 ^a	34	50,09±64,91 ^b	17	22,47±10,62 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	13	22,15±15,32 ^a	13	57,62±108,27 ^b	7	22,14±8,13 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	16	20,94±6,37 ^a	16	28,31±29,01 ^b	5	19,6±10,74 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	3	14,67±5,51	2	19,50±6,36	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	8	71,13±59,15	8	29,88±18,04	1	25	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	15	31,47±19,69 ^a	13	46,46±41,74 ^b	6	18,67±11,20 ^a	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	4	25±9,9	3	47±19	3	30,67±14,84	0,856
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1mutant	2	40,50±33,23	2	52,5±47,38	1	25	
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	14	30,57±25,86	12	44,42±4272	7	28,57±9,41	0,843
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 yabanil	1	20	1	18	1	17	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	4	37,75±29,85	1	42	1	14	***

Çizelge 4.6. (devam) ALT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	9	23,78±21,43	6	21,5±9,4	5	23,40±12,26	0,999
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	66	24,08±17,25 ^a	60	50,52±71,42 ^b	31	23,77±9,9 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	28	21,18±12,96	24	25,88±24,13	10	21,5±11,05	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	15	50,93±67,91	14	36,21±22,61	6	32,5±14,02 ^a	0,999
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	20	32,15±21 ^a	15	44,27±39,34 ^b	8	17,88±9,61 ^a	0,001**
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	46	30,87±41,8 ^a	43	46,70±58,51 ^b	23	25,09±12,12 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	15	24,40±16,40 ^a	15	53,67±101,32 ^b	7	22,14±8,13 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	31	28,13±18,05 ^a	26	39,65±36,77 ^b	13	18,54±9,65 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	7	15,71±6,07	3	17,67±5,51	1	16	
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	18	28,83±23,2	14	46,5±40,57	7	28,57±9,41	0,999
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	10	25,4±19,57	10	20,1±9,36	4	25,25±13,33	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	55	26,89±17,87 ^a	48	44,27±62,74 ^b	27	23,96±10,7 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	17	21,41±15,92	13	19,54±8,48	5	23,4±12,26	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	23	38,7±56,98	22	47,68±71,58	10	28,5±13,76	0,999
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	21	28,52±20,11	18	41,33±40,11 ^b	7	18,43±9,03 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	6	13,5±6,44	6	64,67±61,03 ^b	3	17,33±3,06 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 mutant	6	24,17±17,53	5	46,8±29,13 ^b	3	20±6,08 ^a	0,001**

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

GSTM1 null, *GSTT1* null ve *GSTP1* heterozigot genotiplerinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup (29,05±34,04 (A), 47,81±65,15 (B), 25,19±10,94 (C), p=0,02; 40,20±47,27 (A), 40,38±32(B), 24,14±13,48 (C), p=0,04; 28,47±33,44 (A), 41,90±50,64 (B), 1,28±10,33 (C), p=0,001), A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak aynı zamanda *GSTM1* pozitif, *GSTT1* pozitif genotiplerinde de A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup (25,75±17,46 (A), 32,95±31,70 (B)

19,89±10,30(C), $p=0,04$; 23,21±16,08 (A), 43,48±62,55 (B), 10,10±22 (C), $p=0,001$) , A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca *GSTP1* mutant ve *GSTP1* yabanil genotiplerinde A,B,C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

4.1.3. Aspartat Aminotransferaz (AST) ile ilgili yapılan analizler

Çalışmaya dahil olan antipsikotik ilaç tedavisi alan tüm hastaların AST değerleri ve genotiplerle ilişkisi Çizelge 4.7’de yer almaktadır.

Çizelge 4.7. AST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Aspartat Aminotransferaz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	80	30,79±22,24	73	34,34±23,26	37	23,51±4,93	0,252
GSTM 1 pozitif	48	31,29±17,46 ^b	39	28,54±18,20 ^b	16	21,38±6,82 ^a	0,04*
GSTT1 null (-)	35	38,20±25,56	29	31,45±16,16	13	24,08±7,69	0,402
GSTT 1 pozitif	93	28,26±17,65	83	32,63±23,44	40	22,48±4,77	0,523
GSTP1 H	78	29,95±19,56	71	33,08±22,02	28	22,54±6,36	0,522
GSTP1 W	27	30,41±17,12	22	28,36±14,56	15	22±3,95	0,578
GSTP1 M	22	35,64±27,29	18	34,28±28,21	9	24,22±4,74	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	38	24,34±10,17 ^a	33	37,91±24,95 ^b	17	23,35±5,43 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	13	33,23±25,87 ^b	13	34,±32,30 ^b	7	24,14±4,81 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	16	31,5±23,38 ^b	16	27,13±20,97 ^b	5	18,4±3,36 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	3	21±3,61	2	23,5±4,95	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	8	46±37,53	8	26,13±9,48	1	20	***

Çizelge 4.7. (devam) AST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	15	34,47±16,72 ^b	13	33,31±20,32 ^b	5	24,4±10,64	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 yabanıl	4	27±9,7	3	34,67±9,29	3	23,67±6,35	0,741
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 mutant	2	69,5±62,93	2	42,5±23,33	1	29	
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	13	34,23±22,72	12	30,33±18,35	7	21,57±1,81	0,778
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 yabanıl	1	38	1	16	1	18	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	4	37,5±14,11	1	43	1	20	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	9	25,56±8,9	6	23,33±4,59	4	22,5±5,51	0,999
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	65	28,17±17,42 ^a	59	35,37±25,16 ^b	31	23,13±4,67 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	28	28,46±18,51	24	25,88±17,19	9	20,22±4,66	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	15	42,13±35,12	14	30±12,11	6	25,5±6,16	0,999
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	20	35,25±15,47 ^b	15	32,8±19,54 ^b	7	22,86±9,10 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 heterozigot	46	30,13±23,07 ^b	42	35,52±22,69 ^b	23	23,91±5,57 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	15	33,87±24,24 ^b	15	32,73±30,48 ^b	7	24,14±4,81 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	31	32,84±14,47 ^b	26	32,12±21,31 ^b	12	21±7,39 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	7	22,43±5,74	3	24±3,61	1	19	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	17	30,88±20,1	14	33,64±18,74	7	21,57±1,81	0,999
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	10	32,70±28,31	10	20,6±4,55	3	23,67±6,11	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	54	31,31±19,06 ^b	48	32,19±21,92 ^b	26	23,73±5,65 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	17	28,47±22,14	13	21,38±4,46	4	22,5±5,51	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	23	34±30,32	22	34,05±25,39	10	24,8±5,55	0,999
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	21	33,67±14,24 ^b	18	33,56±23,98 ^b	7	18,57±2,82 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	6	22,33±9,4 ^a	5	47,4±22,15 ^b	3	22,67±2,08 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 mutant	6	23,5±7,56 ^a	5	36,6±18,37 ^b	3	19,67±9,50 ^a	0,001**

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

GSTM1 null, *GSTT1* null, *GSTP1* mutant, *GSTP1* heterozigot, *GSTP1* yabanil, *GSTT1* pozitif genotiplerinde A, B ve C zaman dilimlerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak *GSTM1* pozitif genotipinde A ve B, B ve C zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiş olup ($31,29 \pm 17,46$ (A), $28,54 \pm 18,20$ (B), $21,38 \pm 6,82$ (C), $p=0,04$) , A ve C zaman dilimlerinden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

4.1.4. Laktat Dehidrogenaz (LDH) ile ilgili yapılan analizler

Çalışmaya dahil olan antipsikotik ilaç tedavisi alan tüm hastaların LDH değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi Çizelge 4.8'de yer almaktadır.

Çizelge 4.8. LDH değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Laktat Dehidrogenaz (U/l)						P
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	54	414,41±200,32 ^a	52	393,50±139,20 ^b	26	373,62±84,35 ^b	0,03*
GSTM 1 pozitif	30	419,17±18,7 ^a	26	341,77±137,77 ^b	10	311,4±58,1 ^b	0,04*
GSTT1 null (-)	23	467,17±240,25 ^a	20	358,05±145,71 ^b	9	365,11±87,63 ^b	0,04*
GSTT 1 pozitif	61	396,85±168,37 ^a	58	382,53±138,72 ^b	27	353,41±81,77 ^b	0,001**
GSTP1 H	50	394,74±208,34	48	355,15±124,33	20	352,05±76,82	0,741
GSTP1 W	19	409,16±117,39	16	439,44±137,76	9	320,22±48,37	0,578
GSTP1 M	14	490,21±220,65	13	381,85±184,26	6	402,33±111,76	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	23	360,65±175,14 ^a	23	387,57±133,17 ^b	13	367,92±79,18 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	10	416,3±158,8 ^a	9	332,89±132,98 ^b	4	407,25±114,71 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	13	442,54±212,7 ^a	11	352,82±133,47 ^b	4	294,75±60,82	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	0	***	2	277,50±105,36	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	4	550,25±393,54	6	340,33±102,09	1	344	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	9	368,33±171,73 ^a	8	276,25±66,27 ^b	2	367,5±94,05 ^a	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanıl	4	444,75±124,6	3	402,33±74,01	2	332,5±12,02	0,622

Çizelge 4.8. (devam) LDH değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 mutant	2	828±248,9	2	706,5±26,16	1	499	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	9	392,44±140,39	8	448±127,89	4	325,75±71,11	0,609
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 yabanil	1	394	1	289	1	266	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	2	522±243,24	0	***	1	286	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	5	413,80±94,68	4	487,75±202,1	2	324±2,83	0,999
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	43	381,07±41 ^a	41	385,37±133,1 ^a	21	367,38±84,61 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	18	434,56±184,98	17	375,71±155,53	6	304,5±49,49	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	11	544,73±284,49 ^a	11	423,82±163,33 ^b	5	399,8±87,29 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	12	396,08±175,18 ^a	9	277,67±62,13 ^b	4	321,75±76,19 ^a	0,001**
GSTM1 1 null+GSTP1 heterozigot	27	466,78±232,24 ^a	29	421,21±18 ^a	18	376,78±80,21 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	11	419,91±135,2 ^a	9	366,78±105,36 ^b	4	407,25±114,71 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	21	444,05±198,04 ^b	16	335,75±111,43 ^a	8	308,25±65,43 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	3	355±70,19	3	448,33±305,13	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	14	329±151,15	12	377,42±157,7	4	325,75±71,11	0,999
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	6	364,17±132,96	7	309,86±100,2	2	324±2,83	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	36	375,19±154,51 ^a	33	372,94±140,27 ^b	15	373,8±85,21 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	9	361,11±110,91	10	351,4±178,48	2	324,±2,83	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	15	489,87±259,43	15	419,73±141,65	7	401,43±71,53	0,999
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	17	444,41±205,54 ^a	13	343,46±118,61 ^b	6	288,5±48,51 ^b	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	3	543,33±358,5 ^a	5	393,8±82,49 ^b	3	285,67±56,52 ^b	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 mutant	4	415,75±65,56 ^b	2	398,5±253,85 ^a	3	391,67±96,1 ^a	0,001**

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma, * n sayısı yeterli değildir.

Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

GSTM1 null, *GSTT1* null genotiplerinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup (414,41±200,32 (A), 393,50±139,20 (B), 373,62±84,35 (C), p=0,03), A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Benzer sonuçlar *GSTM1* pozitif, *GSTT1* pozitif genotiplerinde de A ve B, B ve C zaman dilimleri ve A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında elde edilmiştir (419,17±18,7 (A), 341,77±137,77 (B), 311,4±58,1 (C), p=0,04; 396,85±168,37 (A), 382,53±138,72 (B), 353,41±81,77 (C) p=0,001) . *GSTP1* heterozigot, *GSTP1* yabanil ve *GSTP1* mutant genotiplerinde zaman dilimleri arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

4.1.5. Total Bilirubin ile ilgili yapılan analizler

Çalışmaya dahil olan antipsikotik ilaç tedavisi alan tüm hastaların Total Bilirubin değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi Çizelge 4.9'da yer almaktadır.

Çizelge 4.9. Total Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Total Bilirubin (mg/dl)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	71	0,73±0,42	66	0,57±0,38	15	0,74±0,43	0,547
GSTM 1 pozitif	38	0,85±0,89	32	0,62±0,45	2	0,47±0,01	0,69
GSTT1 null (-)	27	0,62±0,37	23	0,56±0,37	2	0,55±0,22	0,321
GSTT 1 pozitif	82	0,82±0,68 ^a	75	0,59±0,42 ^b	15	0,73±0,43 ^a	0,001**
GSTP1 H	67	0,77±0,66 ^a	61	0,61±0,41 ^b	12	0,71±0,46 ^a	0,001*
GSTP1 W	24	0,63±0,33	20	0,48±0,32	3	0,61±0,1	0,448
GSTP1 M	17	0,96±0,79	16	0,57±0,48	2	0,8±0,57	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	33	0,78±0,45 ^a	30	0,67±0,45 ^b	10	0,76±0,49 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	12	0,86±0,5	12	0,49±0,27	1	1,2	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	15	0,96±1,15 ^a	14	0,57±0,39 ^b	2	0,47±0,01 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	2	1,97±1,99	2	1,29±1,24	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	6	0,45±0,255	6	0,60±0,45	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	12	0,73±0,42	10	0,56±0,26	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	4	0,46±0,11	3	0,38±0,1	1	0,7	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1mutant	2	0,3±0,01	2	0,37±0,08	1	0,39	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	12	0,77±0,34 ^a	11	0,41±0,22	2	0,56±0,07	0,843
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 yabanil	1	0,97	1	1,61	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	1,4	0	***	0	***	***

Çizelge 4.9. (devam) Total Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	7	0,44±0,3	5	0,46±0,13	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	58	0,79±0,43 ^a	54	0,58±0,39 ^b	13	0,77±0,45 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	24	0,89±1,08	21	0,61±0,48	2	0,47±0,01	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	13	0,44±0,18	12	0,48±0,33	2	0,55±0,22	0,999
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	14	0,79±0,43	11	0,65±0,4	0	***	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	40	0,67±0,44 ^a	37	0,6±0,4 ^a	12	0,73±0,46 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	13	0,86±0,48	14	0,46±0,28	1	1,2	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	25	0,91±0,93 ^b	21	0,62±0,4 ^a	2	0,47±0,01 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	4	1,13±1,51	2	1,29±1,24	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	17	0,77±0,33	13	0,52±0,41	2	0,56±0,07	0,999
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	9	0,56±0,28	9	0,48±0,25	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	49	0,77±0,4 ^a	45	0,56±0,35 ^b	7	0,67±0,3 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	13	0,74±0,83	11	0,62±0,56	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	20	0,54±0,35	20	0,49±0,31	4	0,85±0,66	0,999
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	17	0,98±1,08 ^b	14	0,68±0,46 ^a	2	0,47±0,01 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	6	0,94±0,63 ^b	3	0,89±0,92 ^a	2	0,89±0,75 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 mutant	4	0,98±0,59 ^a	4	0,76±0,38 ^a	2	0,57±0,03 ^b	0,001**

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir.

Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

GSTM1 null, *GSTT1* null, *GSTP1* mutant, *GSTP1* yabanil, *GSTM1* pozitif genotiplerinde A, B ve C zaman dilimlerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. *GSTP1* heterozigot genotipinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup (0,77±0,66 (A), 0,61±0,41 (B), 0,71±0,46 (C), p=0,001), A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ancak *GSTT1* pozitif genotipinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş (0,82±0,68 (A), 0,59±0,42 (B), 0,73±0,43 (C), p=0,001), ve A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

4.1.6. Direk Bilirubin ile ilgili yapılan analizler

Çalışmaya dahil olan antipsikotik ilaç tedavisi alan tüm hastaların Direk Bilirubin değerleri ve genotipleri ile ilişkisi Çizelge 4.10'da yer almaktadır.

Çizelge 4.10. Direk Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Direk Bilirubin (mg/dl)						P
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	67	0,15±0,07	65	0,12±0,1	14	0,2±0,25	0,547
GSTM 1 pozitif	35	0,17±0,12	31	0,12±0,08	3	0,11±0,03	0,678
GSTT1 null (-)	25	0,15±0,08	23	0,11±0,08	3	0,12±0,03	0,321
GSTT 1 pozitif	77	0,16±0,09 ^a	73	0,13±0,1 ^b	14	0,2±0,25 ^a	0,001**
GSTP1 H	61	0,16±0,09 ^a	59	0,12±0,07 ^b	12	0,14±0,07 ^a	0,001*
GSTP1 W	24	0,14±0,08	20	0,13±0,14	3	0,12±0,01	0,448
GSTP1 M	16	0,18±0,12	16	0,13±0,11	2	0,56±0,67	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	30	0,15±0,06 ^a	29	0,13±0,08 ^b	9	0,15±0,08 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	11	0,16±0,08	12	0,12±0,08	1	1,03	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	14	0,18±0,12 ^a	13	0,1±0,06 ^a	2	0,09±0,01 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	2	0,31±0,29	2	0,26±0,24	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	6	0,17±0,11	6	0,12±0,1	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	10	0,15±0,09	10	0,12±0,07	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	4	0,11±0,03	3	0,06±0,01	1	0,13	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1mutant	2	0,10±0,01	2	0,08±0,02	1	0,08	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	12	0,17±0,09 ^a	11	0,15±0,18 ^a	2	0,12±0,01 ^b	0,999
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 yabanil	1	0,18	1	0,28	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	0,18	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	7	0,1±0,06	5	0,1±0,01	0	***	***

Çizelge 4.10. (devam) Direk Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null + GSTT1 pozitif	54	0,16±0,07 ^a	53	0,13±0,1 ^b	12	0,22±0,26 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	23	0,16±0,13	20	0,12±0,09	2	0,09±0,01	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	13	0,14±0,08	12	0,09±0,07	2	0,11±0,04	0,999
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	12	0,17±0,09	11	0,14±0,08	1	0,14	***
GSTM1 null+GSTP1 heterozigot	37	0,15±0,07 ^a	36	0,12±0,07 ^b	11	0,14±0,07 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	13	0,19±0,09	14	0,16±0,17	1	1,03	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	22	0,18±0,12 ^b	21	0,12±0,07 ^a	3	0,11±0,03 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	4	0,18±0,22	2	0,26±0,24	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	16	0,15±0,05	13	0,11±0,08	2	0,12±0,01	0,999
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	9	0,12±0,05	8	0,09±0,02	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	44	0,16±0,07 ^a	45	0,13±0,11 ^a	7	0,26±0,34 ^b	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	13	0,14±0,12	10	0,12±0,11	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	21	0,14±0,08	20	0,1±0,07	4	0,16±0,1	0,999
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	16	0,18±0,12 ^a	14	0,13±0,07 ^a	2	0,09±0,01 ^b	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	5	0,16±0,09 ^a	4	0,12±0,1 ^b	2	0,15±0,11 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 mutant	3	0,19±0,1 ^a	3	0,18±0,07 ^a	2	0,12±0,01 ^b	0,001**

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

GSTM1 null, *GSTT1* null, *GSTP1* mutant, *GSTP1* yabanil, *GSTM1* pozitif genotiplerinde A, B ve C zaman dilimlerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. *GSTP1* heterozigot genotipinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup (0,16±0,09 (A), 0,12±0,07 (B), 0,14±0,07 (C), p=0,001), A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ancak *GSTT1* pozitif genotipinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş (0,16±0,09 (A), 0,13±0,1 (B), 0,2±0,25 (C), p=0,001), ve A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

4.1.7. Alkalın Fosfataz (ALP) ile ilgili yapılan analizler

Çalışmaya dahil olan antipsikotik ilaç tedavisi alan tüm hastaların ALP değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi Çizelge 4.11’de yer almaktadır.

Çizelge 4.11. ALP değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Alkalın Fosfataz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	64	116,66±31,37	62	110,16±24,41	36	116,56±34,34	0,999
GSTM 1 pozitif	37	129,24±30	30	116,83±29,99	16	125,81±41,31	0,999
GSTT1 null (-)	26	129,73±41,17	22	106,27±22,96	12	117,83±27,91	0,457
GSTT 1 pozitif	75	118,33±33,10	70	114,24±27,24	40	119,88±38,97	0,175
GSTP1 H	57	122,72±38,73 ^a	52	110,02±29,59 ^b	26	128±35,79 ^a	0,001**
GSTP1 W	24	124,79±32,51	20	116,8±21,87	16	116,06±27,79	0,578
GSTP1 M	18	112,44±30,49	18	113,78±22,73	9	101,78±48,98	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	28	116,18±31,27 ^a	27	106,41±26,45 ^b	16	128,56±30,23 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	12	111,33±31,5 ^a	12	115,92±24,08 ^a	7	90,71±48 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	13	126,92±45,28 ^a	12	123,17±38,64 ^a	5	137,4±59,02 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	2	109±39,6	2	121,5±17,68	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	5	106,4±24,93	6	97,33±11,96	1	127	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	11	141,82±48,72 ^b	7	112,29±31,33 ^a	4	114,25±32,54 ^a	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanıl	4	147,75±44,12	3	115±31,1	3	114,33±33,08	0,452

Çizelge 4.11. (devam) ALP değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 mutant	2	93,5±6,36	2	111,5±30,41	1	113	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabancı	11	121,18±32,07	10	118,4±24,85	7	116,14±26,99	0, 43
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 yabancı	1	102	1	100	0	***	****
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	2	141,5±28,99	2	95,5±17,68	1	168	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabancı	8	121,13±27,53	6	117,83±15,94	5	120,6±33,86	0,999
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	52	116,12±30,73 ^a	50	111,38±25,41 ^b	30	116,83±36,62 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	23	123,35±38,2	20	121,4±30,88	10	129±46,22	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	12	119±35,38	12	105,08±19,83	6	115,17±21,85	0,999
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	14	138,93±44,76 ^a	10	107,7±27,3 ^b	6	120,5±34,92 ^a	0,001**
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	37	118,03±32,51 ^a	37	108,19±23 ^b	22	124,91±28,35 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	12	114,58±28,61 ^a	13	114,31±23,77 ^a	7	90,71±48 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	24	137,71±44,9 ^a	20	118,85±34,39 ^b	11	128,18±45,62 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	5	115,2±37,47	3	118±13,89	1	91	***
GSTM1 null+GSTP1 yabancı	13	118,38±32,31	11	110,91±31,65	7	116,14±26,99	0,999
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabancı	8	112,63±21,91	7	110,57±21,82	4	128±34,12	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	43	119,93±37,83 ^a	39	111,87±27,31 ^a	24	109,33±36,9 ^b	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	13	113,62±27,38	10	112,80±19,31	5	120,6±33,86	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	19	119,21±29,96	19	109,58±19,83	10	118,5±18,66	0,999
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabancı	15	131,27±40,67 ^a	15	118,4±35,54 ^b	7	136,14±52,60 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 yabancı	5	124±33,84 ^a	5	115±30,27 ^b	3	157,67±28,31 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 mutant	6	126,67±45,47 ^a	3	107,33±30,27 ^b	3	123,67±31,01 ^a	0,001**

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

GSTM1 null, *GSTT1* null, *GSTP1* mutant, *GSTP1* yabanil, *GSTM1* pozitif, *GSTT1* pozitif genotiplerinde A, B ve C zaman dilimlerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. *GSTP1* heterozigot genotipinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup ($122,72 \pm 38,73$ (A), $110,02 \pm 29,59$ (B), $128 \pm 35,79$ (C), $p=0,001$, A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

4.1.8. Albumin ile ilgili yapılan analizler

Çalışmaya dahil olan antipsikotik ilaç tedavisi alan tüm hastaların Albumin değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi Çizelge 4.12'de yer almaktadır.

Çizelge 4.12. Albumin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Albumin (g/dl)						P
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	36	4,54±0,28	24	4,45±0,24	7	5,04±0,39	0,214
GSTM 1 pozitif	20	4,57±0,27	6	4,54±0,47	1	4,89	***
GSTT1 null (-)	14	4,42±0,16	8	4,32±0,2	2	4,88±0,01	0,174
GSTT 1 pozitif	42	4,6±0,29 ^a	22	4,52±0,3 ^a	6	5,07±0,42 ^b	0,001**
GSTP1 H	28	4,59±0,27 ^a	15	4,47±0,2 ^a	5	5,17±0,31 ^b	0,001*
GSTP1 W	14	4,52±0,29	7	4,38±0,28	2	4,72±0,51	0,578
GSTP1 M	13	4,52±0,28	6	4,58±0,44	1	4,87	***
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	13	4,64±0,27 ^a	9	4,47±0,24 ^a	4	5,24±0,31 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	8	4,5±0,22	3	4,58±0,3	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	7	4,67±0,36	2	4,49±0,28	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	1	5,08	1	5,25	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	4,39±0,06	3	4,48±0,05	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	6	4,46±0,08	1	4,37	1	4,89	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	1	4,27	1	4,23	0	***	***

Çizelge 4.12. (devam) Albumin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1mutant	2	4,23±0,34	2	4,23±0,3	1	4,87	
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	9	4,59±0,33	4	4,44±0,11	2	4,72±0,51	0,552
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	2	4,59±0,08	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	4	4,43±0,15	2	4,32±0,64	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	30	4,59±0,27 ^a	17	4,51±0,23 ^a	6	5,07±0,42 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	12	4,62±0,34	5	4,57±0,52	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 null	6	4,32±0,17	7	4,31±0,21	1	4,87	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	8	4,49±0,09	1	4,37	1	4,89	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	19	4,54±0,28 ^a	16	4,4±0,24 ^a	5	5,16±0,31 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	9	4,52±0,21	4	4,59±0,25	0	***	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	14	4,58±0,27	3	4,45±0,21	1	4,89	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	3	4,73±0,31	1	5,25	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	8	4,58±0,36	3	4,39±0,02	2	4,72±0,51	0,999
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	3	4,39±0,15	2	4,32±0,64	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	24	4,55±0,26 ^a	13	4,55±0,19 ^a	3	4,78±0,37 ^b	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	6	4,56±0,29	3	4,63±0,7	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	10	4,43±0,3	11	4,34±0,24	2	4,84±0,04	0,999
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	9	4,65±0,32	2	4,49±0,28	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	3	4,67±0,21	0	***	2	5,46±0,09	***
GSTT1 null+GSTP1 mutant	4	4,54±0,23	1	4,31	1	5,23	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

GSTM1 null, *GSTT1* null, *GSTP1* mutant, *GSTP1* yabanil ve *GSTM1* pozitif genotiplerinde A, B ve C zaman dilimlerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. *GSTP1* heterozigot genotipinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup (4,59±0,27 (A), 4,47±0,2 (B), 5,17±0,31 (C), p=0,001), A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir

ancak *GSTT1* pozitif genotipinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup ($4,6\pm0,29$ (A), $4,52\pm0,3$ (B), $5,07\pm0,42$ (C), $p=0,001$), A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

4.1.9. Gama Glutamil Transferaz (GGT) ile ilgili yapılan analizler

Çalışmaya dahil olan antipsikotik ilaç tedavisi alan tüm hastaların GGT değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi Çizelge 4.13'te yer almaktadır.

Çizelge 4.13. GGT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Gama Glutamil Transferaz (U/l)						P
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	63	23,59±15,61 ^a	62	29,15±16,6 ^b	30	24,97±12,31 ^a	0,02*
GSTM1 pozitif	41	25,51±14,22 ^a	38	27,29±16,63 ^a	15	29,07±24,79 ^b	0,04*
GSTT1 null (-)	26	25,50±11,57 ^a	27	28,52±14,31 ^b	10	27,60±8,80 ^a	0,04*
GSTT1 pozitif	78	23,96±16,07 ^a	73	28,41±17,40 ^b	35	25,97±19,13 ^a	0,001**
GSTP1 H	63	23,94±12,90 ^b	61	28,61±16,49 ^a	24	27,17±21,72 ^a	0,001*
GSTP1 W	24	23,33±13,16	19	29,63±18,28	13	24,77±8,13	0,578
GSTP1 M	16	26,31±24,25	18	25,89±16,26	7	24,71±14,82	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	29	20,14±9,38 ^a	27	27,89±16,01 ^b	14	23,29±13,60 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	11	30,18±28,62 ^b	12	26,92±17,74 ^a	6	24,33±16,19 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	16	27,06±16,57 ^a	16	29,44±18,85 ^a	5	38,60±42,34 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	2	18±5,66	2	15,50±3,54	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	5	34,60±14,96	7	27±7,55	1	21	***

Çizelge 4.13. (devam) GGT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	12	25±12,23 ^a	11	30,18±19,78 ^b	4	28±11,17 ^a	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 yabanıl	4	21,25±4,35	3	29±9,85	2	26±12,73	0,745
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 mutant	2	14,50±3,54	2	35±24,04	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	10	22,20±13,85 ^a	9	35±24,81 ^b	6	27,67±7 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 yabanıl	1	25	1	21	1	26	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	24	2	21±0,00	1	27	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	9	25,33±16,33	6	23,33±8,04	4	19,5±8,54	0,999
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	51	22,98±16 ^a	49	29,22±18,03 ^b	26	24,54±12,71 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	27	25,81±15,73	24	26,75±16,29	9	30,11±32,01	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	12	26,17±12,39	13	28,85±10,06	4	27,75±10,31	0,999
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	14	24,93±11,25 ^b	14	28,21±17,78 ^a	6	27,50±8,69 ^a	0,001**
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	34	21,85±10,05 ^b	37	28,89±14,51 ^a	18	24,28±12,80 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	12	28,92±27,64 ^b	13	25,92±17,36 ^a	6	24,33±16,19 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	25	24,68±9,54 ^a	25	27,56±14,22 ^a	11	32,55±28,08 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	6	20,5±8,24	3	16,33±2,89	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	16	22,63±13,65	11	32,73±22,81	6	27,67±7	0,999
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	10	30,6±23,88	10	29,90±23,42	4	19,50±8,54	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	44	24,32±16,84 ^b	40	28,85±18,61 ^a	22	26,18±13,82 ^a	0,001**

Çizelge 4.13. (devam) GGT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	16	26,81±19,76	13	26,77±21,17	4	19,5±8,54	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	16	23,94±11,56	19	29,37±12,99	7	24,43±9,13	0,999
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	18	24,78±11,21 ^a	19	27,74±15,46 ^a	7	35,14±35,07 ^b	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	4	18,25±2,63 ^a	5	28±11,68 ^b	3	17,67±3,51 ^a	0,001**
GSTT1 null+GSTP1 mutant	5	17,20±5,22 ^b	3	29,33±11,93 ^a	2	30,5±3,54 ^a	0,001**

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

GSTM1 null, *GSTT1* null ve *GSTP1* heterozigot genotiplerinde A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup (23,59±15,61 (A), 29,15±16,6 (B), 24,97±12,31(C), p=0,02; 25,50±11,57 (A), 28,52±14,31(B), 27,60±8,80 (C), p=0,04; 23,94±12,90 (A), 28,61±16,49 (B), 27,17±21,72 (C), p=0,001), A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak aynı zamanda *GSTM1* pozitif, *GSTT1* pozitif genotiplerinde de A ve B, B ve C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup (25,51±14,22 (A), 27,29±16,63 (B), 29,07±24,79 (C), p=0,04; 23,96±16,07 (A), 28,41±17,40 (B), 25,97±19,13 (C), p=0,001), A ve C zaman dilimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca *GSTP1* mutant ve *GSTP1* yabanil genotiplerinde A,B,C zaman dilimleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Yukarıda tüm parametreler ve genotiplerle yapılan analizlere göre **ALT, alfa-GST ve GGT'nin** birbirlerine benzer duyarlılıkta olduğu, buna karşın **total bilirubin** ile **direk bilirubinin** benzer duyarlılıkta olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda tek tek polimorfik genotiplere (*GSTM1* null, *GSTT1* null ve *GSTP1* H, *GSTP1* M) göre parametrelerin değerlendirilmesinde anlamlı farklılık bulunması, buna karşılık normal (*GSTM1* pozitif, *GSTT1* pozitif ve *GSTP1* yabanil) genotiplerde farklılık bulunmaması beklenirken sonuçların bu şekilde olmamasının nedenleri tartışma bölümünde belirtilmiştir.

Tek tek yapılan genotip analizlerinde birey sayısı düşük olmasına rağmen gen – gen etkileşimleri de (Çizelge) ayrıca incelenmiştir ancak bu etkileşimlerde birey sayıları çok daha azaldığı için gen – gen etkileşimleri için yorum yapılamamıştır.

Yukarıda yer alan tüm sonuçlar 9 farklı ilaç kullanan çalışmaya dahil olan bütün hastalarda yapılan analizleri içermektedir. Sadece olanzapin ve risperidon için alt grup analizleri yapılmıştır ve sonuçları aşağıda yer alan çizelgelerde gösterilmiştir.

4.2. Olanzapin Alt Grup Analiz Sonuçları

Çalışmamızda olanzapin kullanan toplam 42 hasta mevcuttur. Yapılan analizlerde standart sapmaların çok yüksek olması nedeniyle herhangi bir önşartı sağlamayan parametre için box-cox veri transformasyonu uygulanarak tekrar kontrol edildiğinde değerlerin ön şartları sağladığı belirlenmiştir . Ön şartı sağladıkları için istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

Olanzapin tedavisi alan hastaların alfa GST değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi Çizelge 4.14’de yer almaktadır.

Çizelge 4.14. Olanzapin tedavisi alan hastaların alfa GST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Alfa Glutatyon-S-Transferaz (µg/l)						P
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	26	1,97±3,27 ^a	23	13,2±20,95 ^b	14	1,73±3,93 ^a	0,001**
GSTM 1 pozitif	12	0,33±0,98 ^a	9	8,67±16,5 ^b	6	0,43±1,06 ^a	0,001**
GSTT1 null (-)	9	2,13±3,44 ^a	8	15,66±24,58 ^b	4	3,31±6,63 ^a	0,04*
GSTT 1 pozitif	29	1,24±2,67 ^a	24	10,68±18,16 ^b	16	0,85±2,04 ^a	0,001**
GSTP1 H	20	1,7±2,71 ^a	18	14,54±20,05 ^b	9	0,81±2,43 ^a	0,001**
GSTP1 W	11	1,14±3,61	11	9,77±21,77 ^b	7	0,37±0,98 ^a	0,001**
GSTP1 M	6	1,45±2,26 ^a	2	4,±5,66	3	1,23±2,14	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	10	1,14±2,04 ^a	8	10,49±11,44 ^b	6	1,22±2,98 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	4	2,18±2,53 ^a	2	4±5,66 ^b	2	1,85±2,62 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	0,85±1,7	4	16,16±23,69	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	0	***	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	4	4,8±3,8	4	24,94±34,16	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	0	***	2	6,7±2,5	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanıl	0	***	1	7,65	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanıl	6	2±4,9	7	14,26±26,8	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	0	***	0	***	0	***	***

Çizelge 4.14. (devam) Olanzapin tedavisi alan hastaların alfa GST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	4	0,13±0,25	0	***	3	0,87±1,5	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	20	1,61±3,09 ^a	17	11,28±18,42 ^b	11	1±2,37 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	9	0,43±1,12	7	9,24±18,85	5	0,52±1,16	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	6	3,2±3,85 ^a	6	18,65±28,21 ^b	3	4,42±7,65 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	0	***	2	6,7±5,94	0	***	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	13	1,69±2,97 ^a	12	15,74±20,98 ^b	9	2,28±4,77 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	5	4,14±4,91 ^a	3	10,17±11,41 ^b	2	1,85±2,62 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	6	0,57±1,39	5	15,61±20,22	0	***	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	0	***	0	***	1	2,6	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	8	1,08±2,19	8	10,53±25,03	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	4	0,13±0,25	0	***	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	19	1,69±3,15	16	11,44±18,62	8	1,38±2,72	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	6	0,08±0,2	0	***	3	0,87±1,5	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	7	2,74±3,71 ^a	7	18,91±25,77 ^b	4	3,31±6,63 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	4	0,85±1,7	3	21,55±25,84	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	0	***	2	0,75±1,06	0	***	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Olanzapin tedavisi alan hastaların ALT değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.15'de yer almaktadır.

Çizelge 4.15. Olanzapin tedavisi alan hastaların ALT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Alanin Aminotransferaz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	27	30,7±43,91 ^a	25	58,92±74,88 ^b	15	28,67±12,88 ^a	0,03*
GSTM 1 pozitif	14	18±7,4 ^a	10	34,4±34,25 ^b	7	16,29±12,26 ^a	0,04*
GSTT1 null (-)	9	46,56±73,87 ^b	8	32±19,31 ^a	5	23,8±19,54 ^a	0,04*
GSTT 1 pozitif	32	20,69±11,31 ^a	27	57,81±74,08 ^b	17	25±12,3 ^a	0,001**
GSTP1 H	20	31,9±50,35	19	61,63±83,19	10	23,2±14,87	0,741
GSTP1 W	14	22,5±13,75	11	46,64±43,42	8	26,75±10,44	0,578
GSTP1 M	6	19±9,01	4	27,75±14,84	3	15±,5,57	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	10	20,1±11,47 ^a	9	87±111,37 ^b	6	29,67±14,04 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	4	16,25±6,7 ^a	4	27,75±14,84 ^b	2	15,5±7,78 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	20,5±4,2 ^a	4	51,5±50,26 ^b	2	14,5±7,78 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	1	15	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	4	79,25±108,73	4	32,25±21,33	1	25	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	19±15,56	2	26,5±26,16	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	1	16	1	52	1	27	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	7	30,86±15,57 ^a	6	62,67±53,65 ^b	4	29±10,23 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	34	0	***	1	14	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	6	13,83±2,04	4	21,25±10,21	3	23,67±14,15	0,609

Çizelge 4.15. (devam) Olanzapin tedavisi alan hastaların ALT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null + GSTT1 pozitif	21	22,95±13,18 ^a	19	66,84±84,25 ^b	12	27,08±12,37 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	11	16,36±4,27	8	36,38±37,26	5	20±11,85	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	6	57,83±90,53 ^b	6	33,83±19,21 ^a	3	35±15,62 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	3	24±14	2	26,5±26,16	2	7±9,9	0,999
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	13	37±62,05 ^a	12	73,42±99,68 ^b	9	31,44±13,83 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	5	23,6±17,43 ^a	5	34±18,99 ^b	2	15,5±7,78 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	6	23±9,21 ^a	5	50,2±43,62 ^b	4	10,75±8,46 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	4	13,5±1,91	1	14	1	16	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	9	25,56±14,61 ^a	8	52,75±50,57 ^b	4	29±10,23 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	4	15±1,83	4	19,75±11,93	2	27,5±17,68	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	20	24,1±13,22	18	45,56±41,62	10	25,3±14,77	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	8	14,25±1,91	5	18,6±10,64	3	23,67±14,15	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	7	52,43±83,87 ^a	7	79,71±122,65 ^b	4	36,25±13 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	4	25±6,68	3	66±50,27	3	14,33±5,51	0,999
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	2	9±1,41	2	74±104,65	2	16±2,83	0,999

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Olanzapin tedavisi alan hastaların AST değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.16'de yer almaktadır.

Çizelge 4.16. Olanzapin tedavisi alan hastaların AST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Aspartat Aminotransferaz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	27	33,11±23,38 ^a	24	37,63±27,26 ^a	15	24,4±4,94 ^b	0,03*
GSTM 1 pozitif	14	26,64±13,1 ^a	10	31,8±25,02 ^a	6	19,5±4,93 ^b	0,04*
GSTT1 null (-)	9	35,78±29,49 ^b	8	25,5±8,9 ^a	4	23,25±6,5 ^a	0,04*
GSTT 1 pozitif	32	29,53±17,59 ^a	26	39,12±29,18 ^b	17	22,94±5,24 ^a	0,001**
GSTP1 H	20	33,25±22,69	18	40,11±33,29	9	24±6,32	0,554
GSTP1 W	14	31,07±21,36	11	32,73±18,06	8	21,75±3,58	0,869
GSTP1 M	6	25±10,99	4	29,25±4,79	3	20±2	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	10	26,2±15,75 ^a	8	48,5±41,72 ^b	6	27,33±4,68 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	4	28±12,75 ^a	4	29,25±4,79 ^a	2	20±2,83 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	34±15,41	4	46±36,91	2	16	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	1	17	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	4	49±39,37	4	26,25±11	1	20	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	35,5±26,16	2	22,5±10,61	0	***	***

Çizelge 4.16. (devam) Olanzapin tedavisi alan hastaların AST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null +GSTP1 yabanil	1	17	1	32	1	20	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	7	41,43±26,59 ^a	6	39,83±22,03 ^a	4	22,25±0,96 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	21	0	***	1	20	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	6	21,33±5,79	4	22,25±5,50	3	21,67±6,43	0,446
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	21	31,62±19,98 ^a	18	41,33±30,38 ^b	12	24,42±4,56 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	11	25,55±11,6	8	34,13±27,53	5	19,4±5,5	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	6	38,33±34,69 ^b	6	26,5±9,14 ^a	3	24,33±7,51 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	3	30,67±20,31	2	22,5±10,61	1	20	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	13	33,31±26,26 ^a	11	43,27±36,38 ^b	9	26,33±5,48 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	5	32±14,21 ^a	5	31,2±6,02 ^a	2	20±2,83 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	6	34,67±16,56 ^a	5	42,6±32,96 ^a	3	17,33±2,31 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	4	19,5±4,04	1	25	1	19	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	9	33,44±25,3 ^a	8	33,88±20,89 ^a	4	22,25±0,96 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	4	21,75±6,45	4	20±5,83	2	23±8,49	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	20	34,05±20,54	18	32,28±17,79	9	24,33±4,58	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	8	20,63±5,13	5	21±5,52	3	21,67±6,43	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	7	35,71±32,41 ^a	7	41,86±41,48 ^a	4	26±6,98 ^b	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	4	34,25±15,11	3	56±37,99	3	17,33±2,31	0,999
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	2	17±1,41	1	74	2	21,5±0,71	

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Olanzapin tedavisi alan hastaların LDH değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.17'de yer almaktadır.

Çizelge 4.17. Olanzapin tedavisi alan hastaların LDH değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Laktat Dehidrogenaz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	17	432±235,19 ^b	19	380,16±12,11 ^a	12	364,17±88,16 ^a	0,001**
GSTM 1 pozitif	10	457±241,25 ^a	7	417,57±207,78 ^a	4	280,25±46 ^b	0,001**
GSTT1 null (-)	6	549,33±316,94 ^b	5	344,8±108,41 ^a	4	365,5±87,81 ^a	0,001**
GSTT 1 pozitif	21	410,38±202,54 ^a	21	401,05±156,95 ^a	12	335,75±89,03 ^b	0,001**
GSTP1 H	13	439,38±316,14	14	343±135,13	7	322,14±97,88	0,741
GSTP1 W	9	431,67±127,17	9	482,89±156,58	5	325,6±61,78	0,578
GSTP1 M	4	490,25±148,67	3	332,67±15,82	3	372,33±74,77	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	7	325,14±182,91 ^b	7	343±144,79 ^a	4	349,5±118,24 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	3	422,33±74,01 ^a	3	332,67±15,82 ^b	2	415,5±0,71 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	3	512,67±445,25 ^b	3	384,67±196,61 ^a	2	256,5±58,69 ^a	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	1	1133	3	340±88,27	1	344	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	382,5±84,15	1	227	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	1	348	1	477	1	341	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	4	691±158,1 ^b	5	465,4±139,11 ^a	3	321,67±86,51 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	694	0	***	1	286	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	4	393,25±95,59	3	514±239,03	1	322	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	14	393,36±166,39 ^a	15	381,73±135,34 ^a	9	354,89±91,98 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	7	444,43±273,36	6	449,33±208,17	3	278,33±56,15	0,999

Çizelge 4.17. (devam) Olanzapin tedavisi alan hastaların LDH değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null + GSTT1 null	3	612,33±450,93 ^b	4	374,25±99,43 ^a	3	392±85,75 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	3	486,33±189,43	1	228	1	286	***
GSTM1 null+GSTP1 heterozigot	7	499,43±315,02 ^a	8	403,25±100,64 ^a	7	637,71±99,79 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	3	422,33±74,01 ^a	3	332,67±15,82 ^b	2	415,5±0,71 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	5	564,6±292,47 ^a	3	407,67±15,85 ^a	3	266,33±44,86 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	3	355±70,19	1	790	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	7	368,71±190,83 ^a	8	374,88±170,54 ^a	3	321,67±86,51 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	2	341±236,17	3	303,33±125,87	1	322	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	14	399,86±164,57	14	367,93±145,55	7	383,86±82,74	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	5	349,4±128,32	4	425±264,15	1	322	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	4	559,5±383,04 ^b	5	385,2±89,52 ^a	3	392±85,75 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	3	686±335,07	2	498±15,56	3	266,33±44,86	0,999
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	1	273	1	373	2	253,5±13,44	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Olanzapin tedavisi alan hastaların Total Bilirubin değerleri ve genotipleri ile ilişkisi çizelge 4.18'de yer almaktadır.

Çizelge 4.18. Olanzapin tedavisi alan hastaların Total Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Total Bilirubin (mg/dl)						P
	A		B		C		
	n	Ort±SS	N	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	25	0,73±0,45	20	0,5±0,29	4	0,73±0,47	0,251
GSTM 1 pozitif	12	1,1±1,3	9	0,56±0,43	1	0,46	***
GSTT1 null (-)	9	0,64±0,4	7	0,46±0,41	0	***	***
GSTT 1 pozitif	28	0,92±0,92 ^b	22	0,54±0,31 ^a	5	0,67±0,43 ^a	0,001**
GSTP1 H	19	0,96±16	6	0,42±0,48	4	0,69±0,49	0,741
GSTP1 W	11	0,57±0,37	9	0,44±0,18	1	0,61	***
GSTP1 M	6	1,07±0,63	3	0,4±0,1	0	***	***
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	9	0,76±0,39 ^a	7	0,53±0,26 ^b	3	0,77±0,57 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	4	1,11±0,73	3	0,4±0,1	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	1,97±2,06	4	0,81±0,58	1	0,46	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	1	0,56	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	4	0,43±0,32	3	0,63±0,66	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	0,85±0,14	2	0,34	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	1	0,35	1	0,31	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	6	0,72±0,33	5	0,51±0,23	1	0,61	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	1,4	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	4	0,41±0,42	3	0,38±0,03	0	***	0,609
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	19	0,82±0,46 ^a	15	0,5±0,22 ^b	4	0,73±0,47 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	9	1,12±1,52	7	0,62±0,47	1	0,46	***
GSTM1 null + GSTT1 null	6	0,44±0,26	5	0,51±0,49	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	3	1,03±0,33	2	0,34	0	***	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	13	0,61±0,38 ^a	9	0,54±0,38 ^b	3	0,77±0,57 ^a	0,001**

Çizelge 4.18. (devam) Olanzapin tedavisi alan hastaların Total Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null+GSTP1 Mutant	4	1,11±0,73	4	0,5±0,22	0	***	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	6	1,68±1,66	5	0,68±0,57	1	0,46	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	2	0,38	0	***	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	8	0,74±0,32	7	0,45±0,22	1	0,61	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	4	0,58±0,44	4	0,41±0,06	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	18	0,8±0,42	16	0,45±0,18	3	0,5±0,12	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	6	0,51±0,37	4	0,41±0,06	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	7	0,47±0,24	6	0,58±0,47	0	***	***
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	4	2,1±1,98	3	0,91±0,67	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	2	1,15±0,69	0	***	1	1,42	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Olanzapin tedavisi alan hastaların Direk Bilirubin değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.19'da yer almaktadır.

Çizelge 4.19. Olanzapin tedavisi alan hastaların Direk Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Direk Bilirubin (mg/dl)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	25	0,18±0,09 ^a	21	0,11±0,08 ^b	3	0,14±0,08 ^a	0,03*
GSTM 1 pozitif	12	0,2±0,15	8	0,11±0,07	1	0,1	***
GSTT1 null (-)	9	0,2±0,09	7	0,09±0,1	0	***	***
GSTT 1 pozitif	28	0,19±0,12 ^b	22	0,12±0,07 ^a	4	0,13±0,06 ^a	0,001**
GSTP1 H	18	0,21±0,12	15	0,11±0,08	3	0,13±0,08	0,741
GSTP1 W	12	0,15±0,1	9	0,1±0,04	1	0,13	***
GSTP1 M	6	0,21±0,11	4	0,15±0,12	0	***	***

Çizelge 4.19. (devam) Olanzapin tedavisi alan hastaların Direk Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	8	0,17±0,06 ^a	7	0,1±0,05 ^b	2	0,15±0,11 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	4	0,21±0,11	4	0,15±0,12	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	0,3±0,2	3	0,16±0,1	1	0,1	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	4	0,21±0,11	3	0,14±0,15	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	0,2±0,02	2	0,06±0,001	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 yabanıl	1	0,1	1	0,07	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	7	0,19±0,11	5	0,11±0,05	1	0,13	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	0,31	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	4	0,1±0,08	3	0,09±0,01		***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	19	0,18±0,09 ^b	16	0,11±0,07 ^a	3	0,14±0,08 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	9	0,19±0,17	6	0,13±0,07	1	0,1	***
GSTM1 null + GSTT1 null	6	0,18±0,1	5	0,11±0,11	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	3	0,23±0,07	2	0,06±0,001	0	***	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	12	0,18±0,08 ^a	9	0,11±0,09 ^b	2	0,15±0,11 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	5	0,24±0,12	5	0,16±0,11	0	***	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	6	0,29±0,16	4	0,13±0,1	1	0,1	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	2	0,08±0,04	0	***	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	8	0,16±0,06	7	0,08±0,04	1	0,13	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	4	0,13±0,08	4	0,1±0,01	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	18	0,19±0,08	17	0,1±0,07	2	0,1±0,04	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	6	0,11±0,07	4	0,1±0,01	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	7	0,17±0,09	6	0,12±0,1	0	***	***
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	4	0,33±0,18	2	0,19±11	1	0,1	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	2	0,23±0,09	0	***	1	0,22	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma, * n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Olanzapin tedavisi alan hastaların ALP değerleri ve genotipleri ile ilişkisi çizelge 4.20'de yer almaktadır.

Çizelge 4.20. Olanzapin tedavisi alan hastaların ALP değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Alkalın Fosfataz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	19	116,37±26,68 ^a	20	113,1±22,74 ^a	15	128,6±27,58 ^b	0,02*
GSTM 1 pozitif	12	124,33±45,2 ^a	8	128±33,88 ^a	6	135,5±55,35 ^b	0,01*
GSTT1 null (-)	7	117±25,09 ^a	6	118±20,21 ^a	4	135,75±25,2 ^b	0,01*
GSTT 1 pozitif	24	120,17±37,25 ^a	22	117,18±28,52 ^a	17	129,35±38,84 ^b	0,001**
GSTP1 H	12	117±42,57	13	118,92±31,32	9	144,89±41,96	0,702
GSTP1 W	12	124,08±30,89	10	117,8±22,51	8	113±24,08	0,341
GSTP1 M	6	115,33±31,23	4	113,25±29,56	3	142±37,51	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	6	106,33±17,60 ^a	6	112,17±23,56 ^a	6	140,5±27,17 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	4	122,5±33,96 ^a	4	113,25±29,56 ^b	2	129±42,43 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	2	173±97,58 ^a	3	138,67±55,41 ^b	2	167±94,75 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	1	81	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	97,5±2,12	3	105±12,29	1	127	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	112,5±33,23	1	142	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanıl	1	160	1	142	1	140	***

Çizelge 4.20. (devam) Olanzapin tedavisi alan hastaların ALP değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	5	122±32,65 ^b	5	114±27,69 ^a	4	113,25±30,61 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	121	0	***	1	168	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	6	119,83±31,03	4	116,5±16,62	3	103,67±1137	0,609
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	15	115,87±26,97 ^a	15	113,07±24,6 ^a	12	129,5±30,28 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	9	127,33±51,22	7	126±36,08	5	129±59,27	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	4	118,25±29,49 ^a	5	113,2±18,38 ^a	3	125±16,09 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	3	115,33±24,01	1	142	1	168	
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	8	116,13±20,39 ^a	10	117±15,03 ^a	9	135,33±24,21 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	4	122,5±33,96 ^a	4	113,25±29,56 ^b	2	129±42,43 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	5	138,4±60,55 ^a	4	138,5±45,27 ^a	3	167,33±67 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	4	109,75±40,92	1	111	1	91	
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	7	113,14±32,18 ^a	6	106,5±30,83 ^b	4	113,25±30,61 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	3	120,33±21,13	3	118,33±19,86	2	110,±4,24	
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	15	115,6±28,41	14	112,93±26,06	9	12±31,6	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	7	114,29±31,9	4	116,5±16,62	3	103,67±11,37	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	5	117,4±25,61 ^a	6	115,67±17,51 ^a	4	126,5±13,48 ^b	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	3	155,67±75,25	3	138,67±55,41	3	167,33±67	0,999
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	1	115	1	129	2	149±33,94	

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Olanzapin tedavisi alan hastaların Albumin değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.21’de yer almaktadır.

Çizelge 4.21. Olanzapin tedavisi alan hastaların Albumin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Albumin (g/dl)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	13	4,52±0,34 ^a	10	4,39±0,17 ^a	3	4,94±0,53 ^b	0,03*
GSTM 1 pozitif	7	4,57±0,25	2	4,08±0,3	0	***	***
GSTT1 null (-)	6	4,41±0,1	4	4,3±0,2	0	***	***
GSTT 1 pozitif	14	4,59±0,35 ^a	8	4,36±0,23 ^b	3	4,94±0,53 ^a	0,001**
GSTP1 H	7	4,63±0,33	5	4,46±0,13	1	5,39	***
GSTP1 W	9	4,51±0,33	4	4,22±0,25	2	4,72±0,51	0,578
GSTP1 M	3	4,46±0,28	2	4,41±0,1	0	***	***
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	3	4,67±0,38	2	4,56±0,15	1	5,39	***
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	2	4,43±0,38	2	4,41±0,1	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	1	5,1	1	4,29	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	1	4,35	2	4,46±0,04	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	4,47±0,06	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 yabanil	1	4,27	1	4,23	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	5	4,58±0,43 ^a	2	4,39±0,03 ^b	2	4,72±0,51 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	4,53	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	3	4,47±0,14	1	3,87	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	10	4,57±0,37 ^a	6	4,45±0,11 ^a	3	4,94±0,53 ^b	0,001**

Çizelge 4.21. (devam) Olanzapin tedavisi alan hastaların Albumin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	4	4,63±0,33	2	4,08±0,3	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 null	3	4,34±0,06	4	4,3±0,2	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	3	4,49±0,06	0	***	0	***	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	6	4,5±0,3	6	4,38±0,22	1	5,39	***
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	2	4,43±0,38	2	4,41±0,1	0	***	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	4	4,64±0,31	1	4,29	0	***	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	2	4,55±0,06	0	***	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	5	4,58±0,43 ^a	2	4,39±0,03 ^b	2	4,72±0,51 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	1	4,32	1	3,87	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	10	4,55±0,34	5	4,45±0,13	2	4,72±0,51	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	3	4,47±0,14	1	3,87	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	4	4,31±0,07	5	4,33±0,19	0	***	***
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	2	4,82±0,4	1	4,29	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	1	4,91	0	***	1	5,39	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Olanzapin tedavisi alan hastaların GGT değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.22'de yer almaktadır.

Çizelge 4.22. Olanzapin tedavisi alan hastaların GGT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Gama Glutamil Transferaz (U/l)						P
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	20	21,25±9,48 ^a	21	32,67±21,54 ^b	13	26,92±14,14 ^a	0,03*
GSTM 1 pozitif	14	20,14±4,61 ^b	9	22,33±5,24 ^a	5	23,4±6,84 ^a	0,04*
GSTT1 null (-)	7	27,86±13,13 ^b	6	24,67±47 ^a	4	25,75±9,14 ^a	0,04*
GSTT 1 pozitif	27	18,96±4,46 ^b	24	30,79±20,8 ^a	14	26±13,54 ^a	0,001**
GSTP1 H	15	23,8±10,13	15	32,07±18,9	8	25,38±16,57	0,453
GSTP1 W	12	16,75±2,9	10	29,9±22,63	7	25,57±9,36	0,578
GSTP1 M	6	20,33±4,27	4	19,5±4,43	2	23,5±4,95	0,999
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	7	19,57±5,32 ^a	7	40,57±25,59 ^b	5	27,2±21,6 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	4	19±4,76	4	19,5±4,43	1	20	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	22,75±4,99 ^b	4	24,75±6,13 ^a	2	23±2,83 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	1	22	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	42±19,8	3	25±2	1	21	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	22,5±2,12	1	23	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	1	15	1	21	1	17	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	5	17,2±2,28 ^a	5	39,8±29,88 ^b	4	29,5±8,23 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	24	0	***	1	27	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	6	16,67±3,67	4	19,75±4,35	2	22±12,73	0,609
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	16	18,69±4,29 ^a	16	35,06±24,29 ^b	10	27,40±15,43 ^a	0,001**

Çizelge 4.22. (devam) Olanzapin tedavisi alan hastaların GGT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	11	19,36±4,88	8	22,25±5,6	4	22,5±7,55	0,999
GSTM1 null + GSTT1 null	4	31,5±17,37 ^b	5	25±3,16 ^a	3	25,33±11,15 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	3	3±23	1	23	1	27	
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	8	26,63±13,19 ^a	10	37,6±20,88 ^b	8	26,5±17,41 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	5	18,2±4,49	4	19,5±4,43	1	20	
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	6	24±2,28 ^a	4	26,25±3,95 ^b	3	24,33±3,06 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	4	18,25±3,5	1	18	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	7	17,29±1,8 ^b	7	33,14±26,95 ^a	4	29,5±8,23 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	4	16,25±4,03	4	19,5±4,51	2	22±12,73	
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	17	19,24±4,34	15	31,6±23,58	7	31±17,21	0,999
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	8	17,25±3,65	5	19,2±3,96	2	22±12,73	0,999
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	4	31,5±17,37 ^a	6	31,83±16,98 ^a	4	25,25±9,11 ^b	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	4	24,75±2,22	3	27,33±4,04	3	24,33±3,06	0,999
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	1	17	1	44	2	16±2,83	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

4.3. Risperidon Alt Grup Analiz Sonuçları

Çalışmamızda Risperidon kullanan toplam 40 hasta mevcuttur. Yapılan analizlerde standart sapmaların çok yüksek olması nedeniyle herhangi bir önşartı sağlamayan parametre için box-cox veri transformasyonu uygulanarak tekrar kontrol edildiğinde değerlerin ön şartları sağladığı belirlenmiştir . Ön şartı sağladıkları için istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

Risperidon tedavisi alan hastaların alfa GST değerleri ve genotipleri ile ilişkisi çizelge 4.23'de yer almaktadır.

Çizelge 4.23. Risperidon tedavisi alan hastaların alfa GST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Alfa Glutasyon-S-Transferaz (µg/l)						P
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	22	1,98±5,72	21	20,44±45,37	10	0,03±0,08	0,999
GSTM 1 pozitif	14	1,91±2,46 ^a	12	13,74±30,83 ^b	4	0,88±1,75 ^a	0,001**
GSTT1 null (-)	8	2,51±2,78	7	27,78±39,33	0	***	***
GSTT 1 pozitif	28	1,79±5,12	26	15,37±40,91	12	0,31±1,01	0,999
GSTP1 H	28	1,33±2,23 ^a	25	14,38±25,61 ^b	10	0,03±0,08 ^a	0,001**
GSTP1 W	4	6,6±13,2 ^b	3	1±1,73 ^a	2	1,75±2,47 ^a	0,001**
GSTP1 M	4	1,69±1,97	5	46,32±88,05	0	***	***
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	14	0,6±1,6 ^a	14	11,68±18,45 ^b	7	0,04±0,09 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	3	1,25±2,17	3	70,9±115,01	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	6	1,43±2,37	5	2,84±1,94	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	1	3	1	6,1	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	2,45±3,46	2	24,95±28,5	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	6	2,53±2,9	4	32,94±52,03	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanıl	3	8,80±15,24	2	1,5±2,12	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	0	***	1	12,8	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	20	1,93±5,96 ^a	19	19,96±47,32 ^b	10	0,03±0,08 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	8	1,45±2,16	7	2,9±2,37	2	1,75±2,47	0,547
GSTM1 null + GSTT1 null	2	2,45±3,46	2	24,95±28,5	0	***	***

Çizelge 4.23. (devam) Risperidon tedavisi alan hastaların alfa GST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif + GSTT1 null	6	2,53±2,9	5	28,91±45,95	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 heterozigot	15	0,89±1,9 ^a	15	13,24±19,89 ^b	7	0,04±0,09 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	3	1,25±2,17	3	68,87±166,69	0	***	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	9	2,31±2,82	8	19,07±37,32	0	***	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	1	3	1	6,10	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	3	8,8±15,24	2	7,4±10,47	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	4	0,75±1,5	3	2,07±1,83	1	3,5	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	14	2,74±7,03	12	30,86±62,53	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	4	1,5±1,73	4	3,08±2,51	1	3,5	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	7	0,7±1,85 ^a	7	9±16,64 ^b	3	0,08±0,14 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	6	2,6±2,97	5	6,04±5,14	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	0	***	3	17,7±23,44	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 mutant	0	***	1	59,75	0	***	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Risperidon tedavisi alan hastaların ALT değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.24'de yer almaktadır.

Çizelge 4.24. Risperidon tedavisi alan hastaların ALT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Alanin Aminotransferaz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	23	32,91±39,41	21	55,14±86,14	9	22,22±9,78	0,999
GSTM 1 pozitif	16	28,13±15,17 ^a	12	37,33±33,94 ^a	4	15,25±4,35 ^b	0,001* *
GSTT1 null (-)	11	46,3±48,75	7	51,57±39,07	2	18,5±3,54	0,999
GSTT 1 pozitif	28	24,89±19,65	26	47,88±78,55	11	20,36±9,69	0,999
GSTP1 H	28	28,18±31,78 ^a	26	39,69±31,76 ^a	9	17,56±5,50 ^b	0,001* *
GSTP1 W	6	39,67±34,02 ^b	3	30,67±24,66 ^a	2	26,50±19,09 ^a	0,001* *
GSTP1 M	5	36±31,51 ^a	4	120,5±194,38 ^b	2	25±12,73 ^a	0,001* *
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	14	20,50±10,86 ^a	14	41,36±31,11 ^b	6	18,33±6,02 ^a	0,001* *
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	3	26,33±26,56 ^a	3	152,67±224,64 ^b	2	25±12,73 ^a	0,001* *
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	5	21,60±5,77	5	18,4±6,88	1	11	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	1	20	1	24	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	102,5±115,26	2	21,5±10,61	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	7	27±6,14 ^a	5	63,60±40,36 ^b	2	18,50±3,54 ^a	0,001* *
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanıl	1	35	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanıl	3	50,33±50,24	2	39±28,28	1	40	***

Çizelge 4.24.(devam) Risperidon tedavisi alan hastaların ALT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	81	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	2	26±1,41	1	14	1	13	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	20	25,85±23,61 ^a	19	58,68±90 ^b	9	22,22±9,78 ^a	0,001* *
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	8	22,50±4,93	7	18,57±6,32	2	12±1,41	0,547
GSTM1 null + GSTT1 null	3	80±90,34	2	21,50±10,61	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	8	33,75±19,92 ^a	5	63,60±40,36 ^b	2	18,50±3,54 ^a	0,04*
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	16	30,38±42,03 ^a	15	36,47±29,27 ^a	6	18,33±6,02 ^b	0,001* *
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	3	31,67±23,35 ^a	3	149,67±227,19 ^b	3	25±12,73 ^a	0,001* *
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	11	29,91±18,10 ^a	8	45,75±39,25	3	16±5 ^a	0,001* *
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	2	23,50±4,95	1	24	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	3	55±47,57	2	67±11,31	1	40	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	3	24,67±4,51	3	19,33±9,24	1	13	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	14	32,79±24,67 ^a	11	77±114,2 ^b	7	25,29±8,99 ^a	0,001* *
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	5	24,20±4,09	4	20,5±7,90	1	13	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	8	40±59,01 ^a	7	28,71±15,48 ^a	2	13,5±3,54 ^b	0,001* *
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	7	32,43±22,85	6	35,67±38,17	1	11	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	3	12,33±1,53	3	63,67±60,21	1	20	***
GSTT1 null+GSTP1 mutant	1	12	1	42	1	13	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Risperidon tedavisi alan hastaların AST değerleri ve genotipleri ile ilişkisi çizelge 4.25'te yer almaktadır.

Çizelge 4.25. Risperidon tedavisi alan hastaların AST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Aspartat Aminotransferaz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	22	27,32±19,96	21	36,57±27,22	9	21,22±4,55	0,999
GSTM 1 pozitif	16	36,38±24,01 ^a	12	28,08±15,22 ^a	3	17,33±0,58 ^b	0,001**
GSTT1 null (-)	11	41,18±26,26	7	33,43±17,69	2	17,50±0,71	0,999
GSTT 1 pozitif	27	27,04±18,93	26	33,50±25,33	10	20,80±4,49	0,999
GSTP1 H	28	31,36±24,68 ^a	26	32,12±16,29 ^a	9	19,33±4,53 ^b	0,001**
GSTP1 W	5	35,60±11,97	3	24±6,56	1	21	***
GSTP1 M	5	25,40±11,06	4	49,5±57,30	2	24	***
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	14	20,93±6,23 ^a	14	36,21±16,43 ^b	6	20,33±5,39 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	3	21±10,39	3	57±67,73	2	24	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	5	42±38,77	5	18,8±5,4	1	17	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	1	24	1	27	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	63±59,4	2	21,5±0,71	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	7	35,57±19,08 ^a	5	38,2±19,23 ^a	2	17,5±0,71 ^b	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	1	38	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	2	40,5±20,51	2	23,50±9,19	1	21	***

Çizelge 4.25. (devam) Risperidon tedavisi alan hastaların AST değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	40	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	2	29,50±4,95	1	25	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	19	23±10,07 ^a	19	38,16±28,20 ^b	9	21,22±4,55 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	8	36,63±30,34	7	20,86±5,67	1	17	***
GSTM1 null + GSTT1 null	3	54,67±44,41	2	21,50±0,71	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	8	36,13±17,73 ^a	5	38,20±19,23 ^a	2	17,50±0,71 ^b	0,04*
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	16	26,31±21,87 ^a	15	33,53±16,3 ^b	6	20,33±5,39 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	3	24,67±9,07	3	55±69,31	2	24	
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	11	33,55±16,11 ^a	8	31,38±17,72 ^a	3	17,33±0,58 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	2	28,50±6,36	1	27	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	2	45,50±13,44	2	38,5±12,02	1	21	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	3	52±50,32	3	19,67±5,03	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	13	28,62±14,02 ^a	11	43,09±34,7 ^b	7	21±2,71 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	5	42,6±37,97	4	21,5±5,51	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	8	32,38±30,26 ^a	7	28,14±13,63 ^a	2	22±2,83 ^b	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	7	34,43±16,29	6	27±15,86	1	17	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	3	20±5,2	3	41,33±23,18	1	25	***
GSTT1 null+GSTP1 mutant	1	12	1	38	1	10	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Risperidon tedavisi alan hastaların LDH değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.26'da yer almaktadır.

Çizelge 4.26. Risperidon tedavisi alan hastaların LDH değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Laktat Dehidrogenaz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	13	335,85±83,8	14	381,86±128,51	6	341±60,65	0,547
GSTM 1 pozitif	7	446,14±142,26	8	328,75±117,45	2	302±1,41	0,69
GSTT1 null (-)	5	372,4±145	6	283,17±59,69	1	301	0,321
GSTT 1 pozitif	15	375,13±112,41 ^a	16	392,31±130,59 ^a	7	335,57±57,20 ^b	0,001**
GSTP1 H	14	392,29±118,81 ^a	17	373,94±109,88 ^a	7	341,57±49,52 ^b	0,001**
GSTP1 W	3	399,67±85,13	1	549	0	***	***
GSTP1 M	3	266±103,46	4	267,5±140,65	1	259	***
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	6	345,83±61,9 ^a	8	422,5±92,88	5	357,4±50,81 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	3	266±103,46	3	289±164,01	1	259	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	509,25±78,81	3	426±138,79	1	303	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	1	294	2	275±103,24	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	3	262±181,13	4	287,25±48,16	1	301	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanıl	1	482	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanıl	2	358,5±65,76	1	549		***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	11	326,36±77,56 ^a	12	399,67±126,99 ^b	6	341±60,65 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	4	509,25±78,81	4	370,25±158,98	1	303	***
GSTM1 null + GSTT1 null	2	388±132,94	2	275±103,24	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	3	362±181,13	4	287,25±48,16	1	301	***

Çizelge 4.26. (devam) Risperidon tedavisi alan hastaların LDH değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	7	346,43±75,23 ^a	9	384,56±111,49 ^b	5	357,4±50,81 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	3	318,67±36,46	2	378±79,2	1	259	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	6	450,17±155,4 ^b	6	353,83±123,58 ^a	2	302±1,41 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	0	***	1	203	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	2	415,50±14,85	2	509±56,57	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	1	422	1	304	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	8	318±84 ^a	8	387,88±149,05 ^b	4	330±65,33 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	1	422	2	253,5±71,42	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	4	353,75±93,05	4	322±93,08	1	396	***
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	6	450,17±155,4	5	366,4±133,81	1	303	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	1	407	3	415,33±108,34	1	350	***
GSTT1 null+GSTP1 mutant	0	***	0	***	1	281	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Risperidon tedavisi alan hastaların Total Bilirubin değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.27'de yer almaktadır.

Çizelge 4.27. Risperidon tedavisi alan hastaların Total Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Total Bilirubin (mg/dl)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	20	0,64±0,32	20	0,5±0,26	4	0,99±0,66	0,999
GSTM 1 pozitif	11	0,56±0,14	9	0,58±0,25	0	***	***
GSTT1 null (-)	7	0,59±0,14	5	0,7±0,2	0	***	***
GSTT 1 pozitif	24	0,62±0,3	24	0,49±0,25	4	0,99±0,66	0,999
GSTP1 H	23	0,63±0,3 ^a	22	0,55±0,27 ^a	3	0,92±0,79 ^b	0,001**
GSTP1 W	6	0,57±0,17	3	0,33±0,15	0		
GSTP1 M	2	0,53±0,05	4	0,55±0,12	1	1,2	
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	13	0,67±0,39 ^a	13	0,49±0,29 ^a	3	0,92±0,79 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	2	0,53±0,05	3	0,60±0,08	1	1,2	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	0,55±0,13	4	0,56±0,31	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	1	0,52	2	0,7±0,13	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	5	0,61±0,16	3	0,7±0,27	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanıl	3	0,65±0,21	2	0,25±0,07	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	2	0,45±0,08	1	0,49	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	18	0,65±0,34 ^a	18	0,48±0,26 ^a	4	0,99±0,66 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	6	0,52±12	6	0,52±0,25	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 null	2	0,55±0,04	2	0,7±0,13	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	5	0,61±0,16	3	0,7±0,27	0	***	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	14	0,66±0,38 ^a	14	0,53±0,28 ^a	3	0,92±0,79 ^b	0,001**

Çizelge 4.27.(devam) Risperidon tedavisi alan hastaların Total Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null+GSTP1 Mutant	3	0,63±0,19	3	0,5±0,19	1	1,2	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	8	0,58±0,15	6	0,55±0,24	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	3	0,58±0,14	2	0,28±0,11	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	2	0,58±0,1	2	0,75±0,37	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	12	0,60±0,18	10	0,5±0,27	1	1,2	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	3	0,52±0,13	3	0,64±0,33	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	7	0,73±0,49	7	0,53±0,29	1	1,82	***
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	5	0,59±0,12	5	0,57±0,26	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	3	0,51±0,26	2	0,36±0,14	1	0,36	***
GSTT1 null+GSTP1 mutant	1	0,75	1	0,63	1	0,59	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Risperidon tedavisi alan hastaların Direk Bilirubin değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.28'de yer almaktadır.

Çizelge 4.28. Risperidon tedavisi alan hastaların Direk Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Direk Bilirubin (mg/dl)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	19	0,13±0,06	19	0,09±0,04	4	0,38±0,45	0,999
GSTM 1 pozitif	10	0,12±0,03	8	0,11±0,04	1	0,14	
GSTT1 null (-)	6	0,13±0,04	5	0,13±0,05	1	0,14	
GSTT 1 pozitif	23	0,13±0,05	22	0,09±0,04	4	0,38±0,45	0,999
GSTP1 H	21	0,13±0,05 ^a	20	0,1±0,05 ^b	4	0,16±0,1 ^a	0,001**
GSTP1 W	6	0,13±0,05	3	0,08±0,03			0,001**

Çizelge 4.28.(devam) Risperidon tedavisi alan hastaların Direk Bilirubin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTP1 M	2	0,12±0,01	4	0,11±0,01	1	1,03	
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	12	0,14±0,06 ^a	12	0,09±0,05 ^b	3	0,16±0,12 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	2	0,12±0,01	3	0,11±0,01	1	1,03	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	0,13±0,02	3	0,09±0,02	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 mutant	0	***	1	0,09	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	1	0,11	2	0,12±0,01	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	4	0,13±0,04	3	0,13±0,06	1	0,14	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	3	0,15±0,06	2	0,07±0,02	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	2	0,08±0,01	1	0,1	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	17	0,14±0,06 ^a	17	0,09±0,04 ^a	4	0,38±0,45	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	6	0,11±0,03	5	0,09±0,02	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 null	2	0,13±0,02	2	0,12±0,01	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	4	0,13±0,04	3	0,13±0,06	1	0,14	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	13	0,13±0,06 ^a	13	0,1±0,05 ^b	3	0,16±0,12 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	3	0,15±0,06	3	0,1±0,02	1	1,03	***
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	7	0,13±0,03	6	0,11±0,05	1	0,14	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	3	0,12±0,02	2	0,06±0,01	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	2	0,11±0,02	1	0,1	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	11	0,13±0,04 ^a	10	0,1±0,04 ^a	2	0,59±0,63 ^b	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	3	0,09±0,03	2	0,1±0,01	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	7	0,16±0,07	7	0,1±0,05	1	0,3	***
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	5	0,13±0,03	5	0,11±0,05	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	3	0,11±0,05	3	0,07±0,02	1	0,07	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma, * n sayısı yeterli değildir.

Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Risperidon tedavisi alan hastaların ALP değerleri ve genotipleri ile ilişkisi çizelge 4.29'da yer almaktadır.

Çizelge 4.29. Risperidon tedavisi alan hastaların ALP değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Alkalın Fosfataz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	18	119±38,24	16	110,5±27,42	8	113,5±35,03	0,999
GSTM 1 pozitif	12	144±47,02 ^a	10	110,9±35,68 ^b	4	124,5±44,99 ^a	0,001**
GSTT1 null (-)	8	152,63±58,52	6	89,5±11,43	2	90±22,63	0,999
GSTT 1 pozitif	22	120,41±33,83	20	117±31,28	10	122,6±37,57	0,999
GSTP1 H	22	130,32±41,85 ^b	21	108,05±30,58 ^a	8	115,5±33,18 ^a	0,001**
GSTP1 W	4	144±54,01 ^a	2	144,5±13,44 ^a	2	159,5±27,58 ^b	0,001**
GSTP1 M	4	106,75±42,87 ^a	3	106,33±26,1 ^a	2	81,5±19,09 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	11	121,55±30,59 ^a	11	111,36±26,50 ^b	5	121±36,03 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	3	88,33±26,86 ^a	2	105±36,77 ^b	2	81,5±19,09 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	5	135±35,15	4	126,75±49,81	1	139	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	1	104	2	89,5±7,78	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	5	150,2±68,65 ^b	4	89,5±14,06 ^a	2	90±22,63 ^a	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanıl	1	204	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanıl	2	116±60,81	1	154	1	140	***

Çizelge 4.29. (devam) Risperidon tedavisi alan hastaların ALP değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 mutant	1	162	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanıl	1	140	1	135	1	179	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	16	114,63±33,77 ^b	14	113,5±28,03 ^a	8	113,5±35,03 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	6	135,83±31,51	6	125,17±39,52	2	159±28,28	0,854
GSTM1 null + GSTT1 null	2	154±70,71	2	89,5±70,78			
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	6	152,17±61,59 ^b	4	89,5±14,06 ^a	2	90±22,63 ^a	0,04*
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	12	126,08±38,27 ^a	13	108±25,65	5	121±36,03 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	2	98±29,7 ^a	2	105±36,77 ^a	2	81,5±19,09 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	9	152,67±51,45 ^b	6	114,5±43,58 ^a	3	106,33±32,5 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 yabanıl	3	121,33±43,98	1	154	1	140	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanıl	3	118±20,66	3	104,33±29,57	1	179	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	11	127±55,73 ^b	8	106,88±31,18 ^a	6	95,33±25,89 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	3	118±20,66	4	105,5±24,26	1	179	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	6	132,67±41,34 ^b	6	107±22,29 ^a	2	124±21,21 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanıl	6	141,17±31,06	4	128,5±46,91	1	139	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanıl	3	137,33±38,76	3	118,33±37,82	1	175	***
GSTT1 null+GSTP1 mutant	1	64	0	***	1	93	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Risperidon tedavisi alan hastaların Albumin değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.30'da yer almaktadır.

Çizelge 4.30. Risperidon tedavisi alan hastaların Albumin değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Albumin (g/dl)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	6	4,55±0,28	4	4,6±0,11	2	5,17±0,5	0,999
GSTM 1 pozitif	4	4,45±0,19	0	***	1	4,89	***
GSTT1 null (-)	2	4,52±0,1	1	4,53	1	4,89	***
GSTT 1 pozitif	8	4,51±0,27	3	4,62±0,12	2	5,17±0,5	0,999
GSTP1 H	8	4,55±0,25 ^a	4	4,6±0,11 ^a	3	5,07±0,39 ^b	0,001**
GSTP1 W	1	4,43	0	***	0	***	***
GSTP1 M	1	4,27	0	***	0	***	***
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	4	4,65±0,29 ^a	3	4,62±0,12 ^a	2	5,17±0,5 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	1	4,27	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	2	4,37±0,27	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	0	***	1	4,53	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	2	4,52±0,1	0	***	1	4,89	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	1	4,43	0	***	0	***	***
GSTM1 null + GSTT1 pozitif	6	4,55±0,28 ^a	3	4,62±0,12 ^a	2	5,17±0,5 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	2	4,37±0,27	0	***	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	2	4,52±0,1	0	***	1	4,89	***
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	4	4,65±0,29 ^a	4	4,6±0,11 ^a	2	5,17±0,5 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	3	4,41±0,21	0	***	1	4,89	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	1	4,56	0	***	0	***	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	4	4,51±0,26	1	4,72	1	4,89	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	1	4,56	0	***	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	2	4,62±0,43	3	4,56±0,09	1	4,81	***
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	2	4,39±0,29	0	***	0	***	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	1	4,5	0	***	1	5,52	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma, * n sayısı yeterli değildir.

Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

Risperidon tedavisi alan hastaların GGT değerleri ve genotiplerle ile ilişkisi çizelge 4.31'de yer almaktadır.

Çizelge 4.31. Risperidon tedavisi alan hastaların GGT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

	Gama Glutamil Transferaz (U/l)						p
	A		B		C		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	
GSTM1 null (-)	16	32±26,34	17	28,24±16,46	6	20,17±4,07	0,547
GSTM 1 pozitif	12	24,42±7,89	12	24,17±10,03	4	19,5±8,74	0,69
GSTT1 null (-)	7	22,86±6,09	7	27±10,12	2	25,5±9,19	0,321
GSTT 1 pozitif	21	30,71±23,39 ^a	22	26,41±15,34 ^a	8	18,5±4,63 ^b	0,001**
GSTP1 H	21	23,52±11,21	24	24,38±8,45	8	21±6	0,269
GSTP1 W	5	32,4±17,21	2	40±24,04	1	13	***
GSTP1 M	2	74,5±54,45	3	35±36,39	1	18	***
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	10	23,3±14,61 ^a	12	23,58±7,56 ^a	5	20,6±4,39 ^b	0,001**
GSTM1 null+GSTT1 pozitif +GSTP1 Mutant	2	74,5±54,45	2	46±43,84	1	18	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 heterozigot	5	24,8±9,44	5	22,6±9,07	1	14	***
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	1	32	2	24±5,66	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 null +GSTP1 heterozigot	5	21±5,52 ^b	5	28,2±11,8 ^a	2	25,5±9,19 ^a	0,001**
GSTM1 null +GSTT1 null +GSTP1yabanil	1	23	0	***	0	***	***
GSTM1 null +GSTT1 pozitif +GSTP1yabanil	2	37,5±31,82	1	57	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTT1 pozitif +GSTP1 yabanil	2	32±5,66	1	23	1	13	***

Çizelge 4.31. (devam) Risperidon tedavisi alan hastaların GGT değerlerinin *GSTM1*, *T1* ve *P1* genotipleri ile ilişkisi

GSTM1 null + GSTT1 pozitif	14	32,64±28,18 ^a	15	28,8±17,45 ^a	6	20,17±4,07 ^b	0,001**
GSTM1 pozitif + GSTT1 pozitif	7	26,86±8,78	7	21,29±8,26	2	13,5±0,71	0,547
GSTM1 null + GSTT1 null	2	27,5±6,36	2	24±5,66	0	***	***
GSTM1 pozitif + GSTT1 null	5	21±5,52 ^b	5	28,2±11,8 ^a	2	25,5±9,19 ^a	0,04*
GSTM 1 null+GSTP1 heterozigot	11	21,36±10,36 ^a	14	23,64±7,13	5	20,60±4,39 ^a	0,001**
GSTM1 null+GSTP1 Mutant	2	74,5±54,45	2	46±43,84	1	18	
GSTM1 pozitif+ GSTP1 heterozigot	8	23,63±8,12 ^a	8	26,25±11,36 ^b	3	21,67±9,29 ^a	0,001**
GSTM1 pozitif+ GSTP1 Mutant	1	36	1	13	0	***	***
GSTM1 null+GSTP1 yabanil	3	42,67±24,21	1	57	0	***	***
GSTM1 pozitif +GSTP1 yabanil	3	22,67±6,11	3	22,33±4,04	1	13	***
GSTT1 pozitif+GSTP1 heterozigot	9	41,67±30,70 ^a	8	35,63±22,42 ^a	5	23,2±5,54 ^b	0,001**
GSTT1 pozitif+GSTP1 mutant	4	26±8,33	4	20±5,72	1	13	***
GSTT1 null+GSTP1 heterozigot	5	20±7,78 ^a	6	24,17±7,99 ^b	2	17,5±6,36 ^a	0,001**
GSTT1 pozitif + GSTP1 yabanil	6	23±9,51	6	23,17±8,52	1	14	***
GSTT1 null+GSTP1 yabanil	2	17±1,41	3	25,33±10,12	1	21	***
GSTT1 null+GSTP1 mutant	1	9	1	16	0	***	***

p<0,01, *p<0,05, SS; Standart Sapma,* n sayısı yeterli değildir. A: Tedaviden önce B: Tedaviden 10±5 gün sonra C: Tedaviden 3±1 ay sonra . Aynı harf içeren (a, b) gruplar arasında fark yoktur. Farklı harf içeren (a, b) gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır.

5. TARTIŞMA

Antipsikotik ilaçlar psikotik hastalıkların tedavisinde kullanılan ve etkinliği oldukça yüksek olan ilaç grubudur. Birinci ve ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar olarak sınıflandırılmakta olup, ikinci kuşak antipsikotik ilaçların yan etkileri birinci kuşak antipsikotik ilaçlara göre daha azdır (Lieberman ve diğerleri, 2005). Hepatotoksisite insidansının diğer yan etkilere göre (EPS, NMS, kilo alımı vb...) daha az olmasına rağmen hastalarda tedavi etkinliğinin azalmasına neden olabilmektedir (Burns, 2001). Bazı hastalarda fatal hepatotoksisite geliştiği bildirilmiştir (Naharcı ve diğerleri, 2011).

Çalışmamızda antipsikotik ilaç tedavisi alan hastaların ilaç tedavisine başlamadan önce (A), ilaç tedavisine başladıktan 10 ±5 gün sonra (B) ve 3±1 ay sonra (C) ALT, AST, GGT, LDH, Direk Bilirubin, Total Bilirubin, ALP, Albumin ve alfa GST değerleri ölçülmüş ve hastaların *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* genotipleri ile ilişkisi incelenmiştir.

1999-2014 yılları arasını içeren literatür taramasında bizim çalışmamız ile aynı nitelikte olan, benzer parametreleri karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma niteliğindedir. Bu nedenle tartışma bölümünde antipsikotik ilaçların hepatotoksisitesi ve *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* polimorfizmlerin ilaçların indüklediği hepatotoksisite ile ilişkisi ayrı ayrı tartışılmıştır.

Atasoy ve arkadaşları tarafından 110 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların 33 tanesi olanzapin, 29 tanesi risperidon, 48 tanesi ketiapin kullanmışlardır. 6 aylık tedavi sonucunda olanzapin kullanan hastaların %18,2'sinde, risperidon kullanan hastaların %27,6'sında, ketiapin kullanan hastaların %27,1'inde karaciğer enzimi artışı tespit edilmiştir. Bu artışların %1,8'inde ciddi hepatotoksisite gözlenmiştir (Atasoy ve diğerleri, 2007).

Stamatiadis ve arkadaşları tarafından antipsikotik kullanan 23 hastanın tedavi almadan önceki ve tedavi almaya başladıktan 14 gün sonraki KFT'leri incelenmiştir. Risperidon tedavisi alan 6 hastadan bir tanesinin ALT seviyelerinin

normal limitin 3 kat üzerine çıktığı bu nedenle tedavinin durdurulduğu, klorzapin tedavisi alan 3 hastanın hiç birinde KFT değışiklik tespit edilmediğı, amisulprid tedavisi alan bir hastada ALT'nin 1,5 katına AST'nin 2 katına çıktığı, olanzapin tedavisi alan 7 hastadan iki tanesinde KFT yükselmeleri tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların antipsikotik ilaçlar dışında farklı ilaçları da kullandığı ayrıca bazı hastaların da madde bağımlısı olduğu belirtilmiştir (Mouradian-Stamatiadis ve diğeri, 2002).

FDA tarafından toplanan spontan advers reaksiyonların incelenmesinin sonucunda KFT'de yükselmeye çocukların adölesan ve yetişkin bireylerden daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Gonzalez ve arkadaşları tarafından yürütölmüş olan retrospektif bir çalışmada divalproeks ve/veya olanzapin kullanan 52 tane çocuk hastada KFT sonuçları araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 17 tanesi olanzapin, 23 tanesi divalproeks ve 12 tanesi her iki ilacı birlikte almışlardır. Kombinasyon tedavisi alan hastaların % 83'ünde, sadece olanzapin kullanan hastaların % 47'sinde, sadece divalproeks alan hastaların %17'sinde enzim artışı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kombinasyon tedavisi alan grupta steatohepatit ve pankreatit geliştiğı de belirtilmiştir (Gonzalez-Heydrich, Raches, Wilens, Leichtner ve Mezzacappa, 2003).

Özcanlı ve arkadaşları tarafından 3 yıldır olanzapin kullanan 40 yaşında bayan hastada ciddi karaciğer enzimlerinin 10 kata kadar yükseldiğı rapor edilmiştir. Olanzapin tedavisi kesildikten 3 hafta sonra enzim seviyelerinin normale döndüğü bildirilmiştir (Ozcanli ve diğeri 2006).

Lui ve arkadaşları tarafından 17 yaşında adölesanda 6 hafta risperidon kullanımından sonra 10 gün olanzapin kullanımı sonucunda sarılık geliştiğı bildirilmiştir. Hastanın ALT değeri normalin 2 katına, AST değeri 3 katına ve total bilirubin değeri 6 katına çıktığı gözlemlenmiştir. Olanzapin tedavisi kesildikten 2 ay sonra enzim değeri tamamen düzeldiğı bildirilmiştir. Enzim artışlarının sebebinin risperidonun artı kalan etkisi ile olanzapinin kullanımının mı yoksa sadece olanzapin kaynaklı mı olduğu tespit edilememiştir. (Lui ve diğeri, 2009).

Risperidon kullanan hastalarda hepatotoksisite bildirilmiş olup, son zamanlarda yapılan çalışmalar bu konu üzerinde yoğunlaşmıştır. 13 çocuğun medikal kayıtlarının incelenmesi ile yapılan bir çalışmada 2 kişide obezite ile birlikte karaciğer enzim yüksekliği ve karaciğer yağlanması olduğu tespit edilmiş olup, ilacın kesilmesinden sonra semptomların yok olduğu bildirilmiştir. Uzun dönemli tedavi ile hepatotoksisite arasında bir ilişki olduğu düşünülmese rağmen üretici firma Amerika'da yapılmış olan bir çalışmada risperidon ile tedavi edilen 100000 çocuklardan ikisinde karaciğer enzim yüksekliği gözlemlendiğini bildirmiştir (Carjaval ve Arias, 2012).

Erdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada risperidon tedavisi alan 120 çocuk ve yetişkin hastanın tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonraki ve (tedaviye devam edenlerde) 6 ay -12 ay sonrasındaki KFT (ALT, AST, GGT, ALP) ve serum bilirubin değerleri incelenmiş ve yalnızca iki vakada ciddi enzim anomalileri gözlemlendiği bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada çocuk ve yetişkinlerde risperidon tedavisi esnasında karaciğer enzimleri ve serum bilirubin seviyelerinde artışın nadir olarak gözlemlendiği bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada da gözlenen karaciğer enzim seviyelerinin artışı ilk 4 haftada oluşmuş olup, literatürde de atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen kişilerde ciddi enzim artışlarının ilk 6 haftada gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca söz konusu çalışmada kombine ilaç kullanımı olan vakalar dahil edildiğinde enzim anomalilerinin daha yüksek olabileceği ifade edilmiştir. Bunlara ek olarak literatür bildirimleri doğrultusunda yetişkin popülasyonda gözlenen KFT anomalilerinin çocuklardan daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Erdoğan ve diğerleri, 2008).

Esposito ve arkadaşları risperidona bağlı immunoalerjik hepatit vakası bildirmişlerdir. Risperidon ile tedaviden 7 hafta sonra yükselmeye başlayan ALT, AST değerleri 8. hafta sonunda normal değerlerin 7-8 katı değerlerine ulaşmıştır. Risperidon tedavisi kesilip loksapin tedavisinden 3 hafta sonra KFT değerlerinin normal sınırlara indiği bildirilmiştir. Risperidon maruziyeti ile kısa sürede gelişen enzim seviyelerinin artışının risperidon maruziyetinin kesilmesi ile ani olarak düzelmesi ve enzim artışına neden olabilecek diğer sebeplerin elenmesi ile bu durumun risperidon kaynaklı hepatotoksisite olmasının muhtemel olabileceği bildirilmiştir (Esposito ve diğerleri, 2005).

Krebs ve arkadaşları risperidon kaynaklı kolestatik hepatit vakası bildirmişlerdir. Hastanın enzim seviyeleri risperidon tedavisinden 3 gün sonra artmaya başlamış, tedavinin 10. gününde dramatik bir şekilde artmış ve tedavi kesilerek haloperidol tedavisine başlanmıştır. Enzim seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Risperidon tedavisine başlanır başlanmaz enzim seviyelerinde artış olması, tedavi kesilir kesilmez enzim seviyelerinde düzelme gözlenmesi ve enzim artışına sebep olabilecek diğer sebeplerin elenmesi ile hepatik hasarın sebebinin risperidon olabileceği bildirilmiştir (Krebs ve diğerleri, 2001).

Paulzen ve arkadaşları tarafından bildirilen bir vakada; ilacın neden olduğu hepatit teşhisi ile kliniğe başvuru yapan hastanın bir süredir risperidon ve klozapin ile tedavi edildiği, hastaneye başvuru yapıldıktan sonra risperidon tedavisi kesilerek paliperidon tedavisine başlanarak klozapin tedavi dozunun azaltıldığı, enzim seviyelerinin daha sonra da düzeldiği gözlenmiştir. Paliperidonun, hepatik metabolizmaya girmediği için, hepatotoksisite riskinin risperidona göre daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca söz konusu vakada klozapin dozu düşürülmüş ancak serum plazma seviyeleri sabit kalmıştır. Bu durumda da hepatotoksisite esnasında bilinen metabolizma yollarından daha farklı mekanizmaların devreye girmiş olabileceğini düşündürdüğü bildirilmiştir (Paulzen, Orfanos ve Gründer, 2010).

Shpaner ve arkadaşları tarafından 21 yaşında beyaz ırklı ketiapin kullanan bir hastada akut karaciğer hasarı geliştiği bildirilmiştir (Shpaner, Li, Ankoma-Sey ve Botero 2008).

Sunulan tez çalışmasında 42 hasta olanzapin, 40 hasta risperidon kullanmıştır. Tedavinin 10±5. gününde olanzapin kullanan hastaların %26,53'ünde, risperidon kullanan hastaların %28,20'sinde ALT artışı, olanzapin kullanan hastaların %8,16'sında, risperidon kullanan hastaların % 15,38'inde AST artışı tespit edilmiştir.

Gaertner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1980 ve 1992 yılları arasında antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen 7,263 hastanın kayıtları analiz edilmiştir. Hastaların 1,280 tanesinin klozapin, 2,667 tanesinin haloperidol, 917

tanisinin perfenazin, 2,399 tanesinin de perazin kullanmış olduğu tespit edilmiştir. Haloperidol kullanan hastaların %60'inde, diğer ilaçları kullanan hastaların %85'inde 2-3 kat karaciğer enzimlerinde artış saptanmıştır. Sunulan çalışmada hastaların 14 tanesi haloperidol kullanmış olup, tedavinin 10±5. gününde %35,71'inde ALT, AST artışı tespit edilmiştir (Gaertner, Altendor, Batra ve Gaertner, 2001).

Himmerich ve arkadaşları tarafından antipsikotik ilaç tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve tedaviden 5 hafta sonraki KFT ile kilo alımı arasındaki ilişki incelenmiş olup, KFT'de gözlenen yükselmelerin kilo alımı ile orantılı olduğu bildirilmiştir (Himmerich ve diğerleri, 2005).

Beckett ve arkadaşları tarafından raporlanan parasetamol zehirlenmesi olan 19 hastanın 7'sinde parasetamol kan seviyesinin tedavi sınırının altında olduğu, bu hastalardan dört tanesinin GST seviyelerinin yüksek olduğu, bir hastada ciddi GST artışı olup ALT artışı olmadığı belirtilmiştir. Hastalara N-Asetil Sistein (NAC) tedavisi başlandıktan sonra tedavinin 6. saatinde GST seviyelerinde artış gözlemlendiği, 13. saatte GST seviyelerinin en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaştığı, 24 saat sonunda (2 hasta hariç) normal seviyelere indiği ifade edilmiş olup, bu sürelerde hastaların hiç birinde ALT artışı gözlenmediği bildirilmiştir (Beckett ve Hayes, 1993).

Loguercio ve arkadaşları tarafından kronik alkol alan bireylerde plazma GSH ve alfa GST seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmaya 18 sağlıklı, 51 alkol alan birey dahil edilmiştir. Kontrol grubunda alfa GST seviyelerinde herhangi bir artış olmadığı, kronik alkol alan ve siroz olmayan bireylerin %30'unda, kronik alkol alan ve siroz olan bireylerin %14'ünün alfa GST seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (Loguercio ve diğerleri, 1998).

Higuchi ve arkadaşları tarafından Japon ırkında ortopedi ameliyatına girerek sevofloran veya izofluran anestezisine maruz kalan 26 erkek bireyin ALT ve alfa GST değerleri incelenmiştir. ALT değerlerinde herhangi bir artış olmadığı ancak anesteziden sonraki 3. ve 7. günlerde alfa GST seviyelerinde artış gözlemlendiği

ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı belirtilmiştir (Higuchi ve diğerleri 2001) .

Kaymak ve arkadaşları tarafından sevofluran anestezisine maruz kalan 54 hastanın alfa GST konsantrasyonları ve *GSTP1* gen polimorfizmi ile ilişkisi araştırılmıştır. Anestezi verilmeden önce bütün hastalarda alfa GST konsantrasyonlarının normal sınırlar arasında olduğu, anestezi sonunda alfa GST seviyelerinin başlangıca göre anlamlı derecede yüksek olduğu, anestezi alındıktan 24 saat sonrasında alfa GST seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir. 24 saat sonrasında *GSTP1* heterozigot genotipli hastaların alfa GST seviyelerinin yabani genotipli hastalara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kaymak ve diğerleri, 2008).

Ueda ve arkadaşları tarafından Japon ırkında karbamazepin kaynaklı hepatotoksisitenin *GSTM1* ve *GSTT1* genotipi ile ilişkisi araştırılmış olup, *GSTM1* null genotipinin hepatotoksisite için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. *GSTM1* null genotipine sahip kişilerin aminotransferaz seviyelerinin *GSTM1* pozitif olan kişilerden daha yüksek olduğu, *GSTM1* null ve *GSTT1* null olan kişilerden enzim seviyelerinin *GSTM1* pozitif, *GSTT1* pozitif olan kişilerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. *GSTT1* null genotipinin enzim seviyelerini etkilemediği gözlenmiştir (Ueda ve diğerleri, 2007).

Sunulan çalışmada antipsikotik tedavisi alan hastaların alfa-GST ve ALT değerlerinde, tedavinin 10±5. gününde elde edilen sonuçların (B zaman dilimi), tedaviye başlanmadan önce (A zaman dilimi) elde edilen sonuçlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu (2,19±4,74 (A), 11,33±25,47 (B), 1,70±5,12 (C), p=0,001; 27,58 ±28,68 (A), 42,64±55,78 (B), 24,07±11,77(C), p=0,001) tespit edilmiştir.

Sunulan çalışmada antipsikotik alan hastaların alfa-GST ve ALT değerlerinde, tedavinin 10±5. gününde gözlenen artışın *GSTM1* null, *GTT1* null ve *GSTP1* heterozigot genotipleri ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir ancak gözlenen artışların *GSTM1* pozitif ve *GSTT1* pozitif genotipi ile de ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu

durumun sebebinin vücuttaki diğer adaptif mekanizmaların devreye girmesi olduğu düşünülmektedir.

Sunulan tez çalışmasında tedavinin 10 ± 5 . gününde risperidon kullanan hastaların 15 (%37,5) tanesinde alfa-GST artışı tespit edilmiş olup, alfa-GST artışı tespit edilen hastaların sekiz tanesinde ALT, AST artışı olduğu, olanzapin kullanan hastaların 17 (%40,81) tanesinde alfa-GST artışı tespit edilmiş olup, alfa-GST artışı tespit edilen hastaların 11 tanesinde ALT, AST artışı olduğu tespit edilmiştir.

Teixeira ve arkadaşları tarafından Brezilyalı tüberküloz hastalarında yürütülmüş olan bir çalışmada antitüberküloz tedavisine bağlı hepatotoksisite (ATDH) ile *CYP2E1*, *NAT2* ve *GSTM1*, *GSTT1* polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılmış olup, sadece yavaş asetilleyicilerin ATDH için normal asetilleyicilere göre daha yüksek riskli olduğu tespit edilmiş olup, *CYP2E1* ve *GSTM1*, *GSTT1* polimorfizmleri ile ATDH arasında bir ilişki bulunamamıştır (Teixeira ve diğerleri, 2011).

Long ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde *GSTM1* ve *GSTT1* polimorfizmleri ile ATDH arasındaki ilişki araştırılmış, *GSTM1* polimorfizmi olan kişilerin hepatotoksisite açısından daha duyarlı olduğu tespit edilmiş, duyarlılık açısından *GSTT1* polimorfizmi olan hastalarla olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Long, Hu, ve Zhou, 2013)

Roy ve arkadaşları *GSTM1* – genotipinin ATDH için risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (Roy ve diğerleri, 2001).

Leiro ve arkadaşları tarafından asya ırkında yürütülen bir çalışmada *GSTM1* – genotipi ile ATDH arasındaki bir ilişki tespit edilmemiş olup, *GSTT1* – genotipi ile ATDH arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Leiro ve diğerleri, 2008).

İlaçların indüklediği hepatotoksisitenin yanında *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* polimorfizmleri ile bir çok hastalık arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

Tursen ve arkadaşları tarafından *GSTM1* null genotipi ve Behçet Hastalığı arasında ilişki tespit edilmiş olmasına rağmen Uzunoğlu ve arkadaşları tarafından

GSTM1 null ve *GSTT1* null genotipi ve Behçet Hastalığı arasında herhangi bir ilişki tespit edilemediği bildirilmiştir (Uzunoğlu ve diğerleri, 2006; Tursen ve diğerleri, 2004).

Pınarbaşı ve arkadaşları tarafından beyin tümörleri olan bireylerde *GSTM1* null genotipi ile ilişki tespit edilmiş olup, *GSTT1* null ve *GSTP1* (H+M) genotipleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (Pınarbaşı ve diğerleri, 2005).

Suzen ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olan bir çalışmada *GSTM1* ve *GSTT1* polimorfizmleri ile baş ve boyun kanseri arasındaki ilişki araştırılmıştır. *GSTM1* null ve *GSTT1* null genotipine sahip ve *GSTM1* null, *GSTT1* pozitif genotipine sahip bireyler ile baş ve boyun kanseri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (Suzen ve diğerleri, 2007).

Çizelge 5.1'de Türk popülasyonunda çeşitli hasta gruplarında yürütülmüş olan çalışmalarda tespit edilen *GSTM1* ve *GSTT1* polimorfizm sıklıkları gösterilmektedir.

Çizelge 5.1. Türk popülasyonunda tespit edilen *GSTM1* ve *GSTT1* polimorfizm sıklıkları

Populasyon	n	<i>GSTM1</i> null (%)	<i>GSTT1</i> Null (%)	Kaynak
Sağlıklı Bireyler	133	51.9	17.3	Ada ve diğerleri, 2004
Primer Beyin Tümörü olan Bireyler	75	43	32	Pınarbaşı ve diğerleri, 2005
Sağlıklı Kontroller	153	24	20	Pınarbaşı ve diğerleri, 2005
Behçet Hastalığı olan bireyler	94	56	28	Uzunoğlu ve diğerleri, 2006

Çizelge 5.1.(devam) Türk popülasyonunda tespit edilen *GSTM1* ve *GSTT1* polimorfizm sıklıkları

Sağlıklı kontroller	140	45	20	Uzunoğlu ve diğerleri, 2006
Diabetes Mellitus Hastaları	127	69.3	29.9	Gönül ve diğerleri, 2012
Sağlıklı kontroller	127	37	23.6	Gönül ve diğerleri, 2012
Diabetes Mellitus Hastaları	98	64.3	21.4	Yalın ve diğerleri, 2007
Sağlıklı kontroller	98	32.7	22.4	Yalın ve diğerleri, 2007
Mesane Kanseri Olan Bireyler	114	47.4	27.2	Berber ve diğerleri, 2013
Sağlıklı Kontroller	114	44.7	14	Berber ve diğerleri, 2013
Servikal Kanseri Olan Hastalar	46	54.3	32.6	Kiran ve diğerleri, 2001
Sağlıklı Kontroller	52	57.7	30.8	Kiran ve diğerleri, 2001
Mesane Kanseri Olan Bireyler	121	61.98	45.45	Toruner ve diğerleri, 2001
Sağlıklı Kontroller	121	19.83	17.36	Toruner ve diğerleri, 2001

Ada ve arkadaşları tarafından sağlıklı Türk popülasyonunda yürütülmüş olan bir çalışmada *GSTM1* null genotipinin %51,9, *GSTT1* null genotipinin %17,3 olduğu bildirilmiştir (Ada, Suzen ve Iscan, 2004).

Çizelge 5.2. Türk popülasyonunda tespit edilen *GSTP1* polimorfizm sıklıkları

Populasyon	n	Ile/Ile (W)	Ile/Val (H)	Val/Val (M)	Kaynak
Primer Beyin Tümörü olan Bireyler	75	89	11	11	Pınarbaşı ve diğerleri, 2005
Sağlıklı Kontrol	153	86	-	-	Pınarbaşı ve diğerleri, 2005
Diabetes Mellitus Hastaları	127	52.8	39.4	7.9	Gönül ve diğerleri, 2012
Sağlıklı kontroller	127	44.1	48.8	7.1	Gönül ve diğerleri, 2012
Diabetes Mellitus Hastaları	98	50	40.8	9.2	Yalin ve diğerleri, 2007
Sağlıklı kontroller	98	44.9	44.2	10.2	Yalin ve diğerleri, 2007
Servikal Kanseri Olan Hastalar	46	58.7	32.6	8.7	Kiran ve diğerleri, 2001
Sağlıklı Kontroller	52	44	52	4	Kiran ve diğerleri, 2001

Ada ve arkadaşları tarafından sağlıklı Türk erkek popülasyonunda yürütülmüş olan bir çalışmada *GSTP1* yabanil genotip sıklığı %58,7, *GSTP1* heterozot genotip sıklığı % 35,3, *GSTP1* mutant genotip sıklığı % 6 olduğu bildirilmiştir (Ada ve diğerleri, 2007).

Gravina ve arkadaşları tarafından İtalyan popülasyonunda yürütülmüş olan bir çalışmada şizofreni tanısı almış hastalarda *GSTM1*, *GSTT1* polimorfizmleri araştırılmış olup, hastaların % 59,4'ünde *GSTM1* null, % 40,6'sında *GSTM1* pozitif genotipi olduğu, hastaların %81,9'unda *GSTT1* pozitif, % 18,1'inde *GSTT1* null genotipi olduğu tespit edilmiştir. Söz konusu çalışma *GSTM1* polimorfizm sıklığı açısından bulduğumuz sonuçlarla benzerlik göstermekte olup, *GSTT1* polimorfizm sıklığı açısından farklılık göstermektedir. Yürütmüş olduğumuz çalışmada yayımlanan çalışmalardan farklı olarak şizofreni tanısından daha farklı psikotik bozukluk tanısı alan hastalar da mevcuttur (Gravina ve diğerleri, 2011).

Saadat ve arkadaşları tarafından İranlı şizofren tanısı almış hastalarda *GSTT1* polimorfizm sıklığı araştırılmış olup, bireylerin % 82'sinde *GSTT1* pozitif, %17,81'i *GSTT1* null genotipi olduğu bulunmuştur. Söz konusu çalışmada bizim çalışmamızdan daha yüksek oranda *GSTT1* pozitif genotip tespit edilmiştir (Saadat, Mobayen ve Farrashbandi, 2007).

Raffa ve arkadaşları tarafından Tunus'ta yürütülmüş olan bir çalışmada şizofreni tanısı almış hastaların %57,4'ünde *GSTM1* null genotipi olduğu, %42,7'sinde *GSTM1* pozitif genotipi olduğu, % 42,7'sinde, *GSTT1* null genotipi olduğu, %57,2'sinde *GSTT1* pozitif genotipi olduğu bildirilmiştir (Raffa ve diğerleri, 2013).

Pae ve arkadaşları tarafından Kore'de yürütülmüş olan bir çalışmada şizofreni tanısı almış hastalarda *GSTM1* polimorfizmleri araştırılmış olup, bireylerin %61,2'sinde *GSTM1* null genotipi olduğu, bireylerin %38,8'inde *GSTM1* pozitif genotipi olduğu tespit edilmiştir (Pae ve diğerleri, 2004).

Sunulan çalışmaya katılan bireylerin %60,4'ünde *GSTM1* null, %37,3'ünde *GSTM1* pozitif genotipi, %26,9'unda *GSTT1* null genotipi olduğu, %70,9'unda *GSTT1* pozitif genotipi olduğu, %21,6'sında *GSTP1* yabanil, %59'unda *GSTP1* heterozigot, %16,4'ünde mutant genotipi olduğu tespit edilmiştir.

Sunulan çalışmada elde edilen *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* polimorfizm sıklıkları ile Ada ve arkadaşları tarafından bildirilen *GSTM1*, *GSTT1* ve *GSTP1* sıklıkları arasında farklılık olduğu tespit edilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi şizofreni hastalığında *GSTM1*, *GSTT1* polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sunulan çalışmada elde edilen *GSTM1* null genotip sıklıkları ile Gravina ve arkadaşları tarafından elde edilen *GSTM1* null genotip sıklıklarının, Raffa ve arkadaşları tarafından elde edilen *GSTM1* null genotip sıklıklarının ve Pae ve arkadaşları tarafından elde edilen *GSTM1* null genotip sıklıklarının benzerlik gösterdiği gözlenmiştir.

Özcanlı ve arkadaşları tarafından da belirtildiği gibi hepatik enzim artışları, genellikle tedavinin ilk aylarında gözlenmektedir. Sunulan çalışmada, antipsikotik tedavisine başlandıktan 10±5 gün sonrasında istatistiksel olarak anlamlı alfa-GST

ve ALT artışı tespit edilmiş olup, tedavinin 3 ± 1 . ayında değerlerde tekrar azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu durum 3 ± 1 . ayda takip edilebilen hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabileceği gibi, hastaların hastaneden taburcu edildikten sonra (10 ± 5 .) günden sonra tedavilerini bırakmalarına veya düzenli devam etmemelerine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak, tedavinin 10 ± 5 . gününden sonra vücuttaki diğer savunma sistemlerinin de devreye girerek karaciğer enzim seviyelerinde ve alfa-GST seviyelerinde düşüşe neden olmuş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 10 ± 5 . günde alfa-GST seviyesinde artışlar gözlenmesi Higuchi ve arkadaşları tarafından tespit edilen 3. ve 7. gündeki artış ile uyumluluk göstermektedir.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre ALT, AST artışı gözlenmemesine rağmen alfa-GST artışı gözlendiği tespit edilmiştir. Bu doğrultuda alfa-GST parametresinin ALT, AST değerlerinden daha duyarlı bir gösterge olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamız antipsikotik tedavisi alan 132 hasta üzerinde yürütülmüştür ancak etken maddeye göre alt grup analizlerinde hasta sayıları düşük olduğu için risperidon ve olanzapin alt grupları dışında istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Antipsikotiklerin hepatotoksitesinin erken evrelerde tespiti ve antipsikotiklere bağlı hepatotoksiteye duyarlı bireylerin tespit edilmesi için daha geniş hasta gruplarında prospektif çalışmalar yürütülmesi gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antipsikotik ilaçların özellikle atipik antipsikotik ilaçların uzun dönemli hepatotoksisitelerine yönelik şu ana kadar literatürde mevcut olan veriler kısıtlıdır. Söz konusu bilgilere ulaşabilmek için uzun dönemli geniş katılımlı epidemiyolojik çalışmalar gereklidir. Bu nedenle klinikte antipsikotik ilaç tedavisi başlanmadan önce ve sonrasında bireylerin karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Sunulan çalışmada antipsikotik ilaç kullanan hastaların tedaviye başladıktan sonra 10 ± 5 . gününde bakılan tüm karaciğer enzimleri arasında ALT enzimi ve klinikte rutin uygulanabilirliği olmayan ve diğer karaciğer enzimlerine göre daha spesifik ve duyarlı bir enzim olan alfa GST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiş olup, tedaviye başladıktan 3 ± 1 ay sonra ölçülen ALT ve alfa GST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir. Bu durumun sebepleri daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarla araştırılmalı, hastaların tedavilerine düzenli olarak devam edip etmediğinin ilgili parametrelerle (ilaçların kan düzeyleri, idrarda metabolit tayini vb..) teyit edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Ada, A. O., Suzen, H. S., Iscan, M. (2007). Polymorphisms of Microsomal Epoxide Hydrolase and Glutathione S-transferase P1 in a male turkish population **International Journal of Toxicology**, 26, 41–46.
- Ada, A. O., Suzen, S. H., Iscan, M. (2004). Polymorphisms of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferases M1 and T1 in a Turkish population. **Toxicology Letters**, 151,311–315.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition)*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Amisülprid Kısa Ürün Bilgisi Web: <http://pdf.ilacprospektusu.com/5924-solian-100mg-tablet-kub.pdf> adresinden Ağustos 2014’de alınmıştır.
- Aripiprazol Kısa Ürün Bilgisi Web: <http://pdf.ilacprospektusu.com/6950-abilify-30-mg-tablet-kub.pdf> adresinden Temmuz 2014’te alınmıştır.
- Atasoy, N., Erdogan, A., Yalug, I., Ozturk, U., Konuk, N., Atik, L., Ustundag, Y. (2007). A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 15, 31(6), 1255-1260.
- Avenoso, A., Facciola, G., Salemi, M., Spina, E. (2000). Determination of risperidone and its major metabolite 9-hydroxyrisperidone in human plasma by reversed-phase liquid chromatography with ultraviolet detection. **Journal of Chromatography**, 746 (2),173–181.
- Aydın N., Cetin, M., Kurt, E., Savas, S., Acikel, C., Kilic, S.,Basoglu, C., and Turkcapar, H. (2013). A report by turkish association for psychopharmacology on the psychotropic drug usage in turkey and medical, ethical and economical consequences of current applications. **Bulletin of Psychopharmacology**, 23(4), 390-402.
- Aydın, M., Hatirnaz, O., Erensoy, N., Ozbek, U. (2005). CYP2D6 and CYP1A1 mutations in the Turkish population. **Cell Biochemistry and Function**, 23 (2), 133–135.
- Basci, A., B. (2013). *İntakt ve iskemi/reperfüzyon hasarına uğramış izole sıçan kalplerinde antipsikotik ilaçların fonksiyonel parametrelere etkileri*. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Üniversitesi, İstanbul
- Beckett, G. J., Hayes, J. D. (1993). Glutathione S-transferases: biomedical applications. **Advanced Clinical Chemistry**,30,281-380.
- Berber, U., Yılmaz, İ., Yılmaz, Ö., Haholu, A., Küçükodacı, Z., Ates, F., Demirel, D. (2013). CYP1A1 (Ile⁴⁶²Val), CYP1B1(Ala¹¹⁹Ser and Val⁴³²Leu), GSTM1 (null) ve GSTT1 (null) polymorphisms and bladder cancer risk in a Turkish

- population. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, 14, 3925-3929.
- Blin, O. A. (1999). Comparative review of new antipsychotic medications. **Canadian Journal of Psychiatry**, 44, 235-244.
- Brook, S., Lucey, J. V., Gunn, K.P. (2000). Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone I.M. Study Group. **Journal of Clinical Psychiatry**, 61(12), 933-941.
- Burns, M. J. (2001). The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. **Clinical Toxicology**, 39 (1),1-14.
- Carjaval, A., Arias, L. H. (2012) Antipsychotic Drugs In: Anonson JK (Eds.), *Side effect of drugs*. Birinci Baskı. United Kingdom. Elsevier, s. 67-71.
- Chaudron, L.H., and Pies, R.W. (2003). The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. **Journal of Clinical Psychiatry**, 64(11), 1284-1292.
- Correll C.U., Smith, C.W., Auther, A.M., McLaughlin, .D, Shah, M., and Foley, C. (2008). Predictors of remission, schizophrenia, and bipolar disorder in adolescents with brief psychotic disorder or psychotic disorder not otherwise specified considered at very high risk for schizophrenia. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, 18(5), 475-490.
- Dincsoy, H., P., Saelinger, D. A. (1982). Haloperidol-induced chronic cholestatic liver disease. **Gastroenterology**, 83,694-700.
- Dominique, L. and Pageaux G. P. Hepatotoxicity, Drug Induced. In L. R. Johnson, (Eds), *Encyclopedia of Gastroenterology*. 2 nd ed. USA. Elsevier, pp. 354-365.
- Dragovic S. *Role Of Genetic Polymorphisms of Drug Metabolising Enzymes In Idiosyncratic Drug Reactions -In Vitro to In Vivo Translation*. Doktora. Amsterdam: Vrije Üniversitesi; 2013.
- Dumortier, G., Cabaret, W., Stamatidis, L. (2002). Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs. **Encephale**, 28 (6), 542–551.
- Erdoğan, A., Atasoy, N., Akkurt, H., Öztürk, D., Karaahmet, E., Yalug, I., Yalug, K., Ankarali, H., Balcioğlu, I. (2008). Risperidone and liver function tests in children and adolescents: A short-term prospective study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 32, 849-857.
- Ersoy, O. (2012). Karaciğer enzim yüksekliğinin değerlendirilmesi. **Ankara Medical Journal**, 12(3), 129-135.

- Esposito D., Brocvielle, H., Becquemont, L., Hardy, P., Chouinard, G., Corruble, E. (2005). Risperidone-induced immunoallergic hepatitis. ***American Journal of Psychiatry***, 162 (10),1984.
- Farmer, A. D., Brind, A. (2011). Drug-induced liver injury. ***Medicine***, 39(9), 536-540.
- Fontana R. J., Seeff, L. B., Andrade, R. J., Björnsson, E., Day, C. P., Serrano, J., Hoofnagle, J. H. (2010). Standardization of nomenclature and causality assessment in drug- induced liver injury: summary of clinical research workshop. ***Hepatology***, 52(2), 730-742.
- Fuller, C. M., Yassinger, S., Donlon, P. (1977). Haloperidol induced liver disease. ***Western Journal of Medicine***, 127, 515-518.
- Gaertner,I., Altendor, K., Batra, A., Gaertner, H. (2001, Apr). Relevance of Liver Enzyme Elevations With Four Different Neuroleptics: A Retrospective Review of 7,263 Treatment Courses. ***Journal of Clinical Psychopharmacology***, 21(2), 215-222.
- Gelder, M, Mayou, R, Cowen P. (1999) Schizophrenia and schizophrenia like disorders. In M, Mayou R, Cowen P (Eds), ***Oxford Textbook of Psychiatry***. 4th ed. New York. Oxford University Press, pp. 347-352.
- Gonzalez-Heydrich, J., Raches, D., Wilens, T. E., Leichtner, A., Mezzacappa, E. (2003, Oct). Retrospective study of hepatic enzyme elevations in children treated with olanzapine, divalproex, and their combination. ***Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry***, 42(10), 1227-1233.
- Gönül N. *Diabetes Mellitus Hastalığının Etiyolojisinde GST Gen ve OGG1 Gen Polimorfizmlerinin Rolü*. Doktora. Türkiye: Gazi Üniversitesi; 2010.
- Gönül N., Kadioglu, E., Kocabaş, N. A., Ozkaya, M., Karakaya, A. E., Karahalil, B. (2012). The role of *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, and *OGG1* polymorphisms in type 2 diabetes mellitus risk: a case-control study in a Turkish population. ***Gene***, 505(1),121-127.
- Graaff, L. C. G., van Schaik, R. H. N., van Gelder T. (2013). A clinical approach to pharmacogenetics. ***The Journal of Medicine***, 71 (3), 145-152.
- Gravina, P., Spoletini, I., Masini, S., Valentini, A., Vanni, D., Paladini, E., Carlo, P., B., Federici, C. G. G., Bernardini, S. (2011). Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* and *GSTA1* as risk factors for schizophrenia. ***Psychiatry Research***, 187 (3), 454-456.
- Halici Z., Keles, O. N., Unal, D., Albayrak, M., Suleyman, H., Cadirci, E., Unal, B., Kaplan, S. (2008). Chronically administered risperidone did not change the number of hepatocytes in rats: a stereological and histopathological study. ***Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology***, 102 (5), 426-432.

Haloperidol Kısa Ürün Bilgisi Web: <http://pdf.ilacprospektusu.com/3377-norodol-damla-kub.pdf> adresinden Temmuz 2014'te alınmıştır.

Higuchi, H., Adachi, Y., Wada, H., Kanno, M, Satoh, T. (2001). Comparison of plasma alpha glutathione S-transferase concentrations during and after low-flow sevoflurane or isoflurane anaesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, 45 (10), 1226-1229.

Himmerich, H., Kaufmann, C., Schuld, A., Pollmacher, T. (2005). Elevation of liver enzyme levels during psychopharmacological treatment is associated with weight gain. **Journal Of Psychiatric Research**, 39 (1), 35-42.

Hodgson, E. A., Levi, P. E. (2004) Hepatotoxicity. In E. A. Hodgson (Eds) *Textbook Of Modern Toxicology*. 3 th ed. New Jersey: Wiley interscience, pp. 263-272.

Horinouch,i M., Imanishi, H., Mori, T., Yanai, T., Hayakawa, A., Takeshima, Y., Hijioka, M., Sakaeda, T., Matsuo, M., Okumura, K., Nakamura, T. (2010). Association of genetic polymorphisms with hepatotoxicity in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia or lymphoma. **Pediatric Hematology Oncology**, 27 (5), 344-354.

Jeffrey, A. Lieberman, M.D. (2000). Delayed Detection of Psychosis: Causes, Consequences, and Effect on Public Health. **American Journal of Psychiatry** 157, 1727-1730.

Kahl, R. (1999) The Liver. In H. Marquardt, S. G. Schafer, R. McClellan, F. Welsch (Eds), *Toxicology*. 1 th ed. California. Academic pres,pp.273-279.

Kahl, R. (1999) The Liver. In H. Marquardt, S. Schäfer, R. O. McClellan and F. Welsch (Eds) *Toxicology*. San Diego, London, New York, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, pp. 273-296.

Kara, B. (2009). *Atipik antipsikotik kullanan şizofreni, diğer psikotik bozukluklar ve bipolar bozukluğu olan hastalarda metabolik sendrom sıklığı*. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ, 1-25.

Karagianis, J. L., Dawe, I. C., Thakur, A. (2001). Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. **Journal of Clinical Psychiatry**, 62 (2), 12-16.

Kaymak, C., Karahalil, B., Ozcan, N. N., Oztuna, D. (2008). Association between *GSTP1* gene polymorphism and serum a-GST concentrations undergoing sevoflurane anaesthesia. **European Journal of Anaesthesiology** 2008; 25: 193-199

Ketiapin Kısa Ürün Bilgisi Web: <http://pdf.ilacprospektusu.com/8416-seroquel-xr-300mg-uzatilmis-salimli-tablet-kub.pdf> adresinden Ağustos 2014 tarihinde alınmıştır.

- Khaled, S., Kaplowitz, N., (1999). Hepatotoxicity of psychotropic drugs. **Hepatology**, 29 (5), 1347-1351.
- Kidd, P. M. (1997). Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage. **Alternative Medicine Review**, 2(3), 155-176.
- Kiran, B., Karkucak, M., Ozan, H., Yakut, T., Ozerkan, K., Sag, S., Ture, M. (2010). GST (*GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1*) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cervical cancer. **Journal of Gynecologic Oncology**, 21(3), 169-173
- Kocabaş, N. A., Karahalil, B., Karakaya, A. E., Şardaş, S. (2000). Influence of *GSTM1* genotype on comet assay and chromosome aberrations after induction by bleomycin in cultured human lymphocytes. **Mutation Research**, 469 (2), 199-205.
- Krebs S, Dormann, H., Muth-selbacg, U., Hahn, E. G., Brune, K., Schneider, H. T. (2001). Risperidone-induced cholestatic hepatitis. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 13 (1), 67-69.
- Kudo, S., Ishizaki, T. (1999). Pharmacokinetics of Haloperidol. **Clinical Pharmacokinetics**, 37 (6), 435-450.
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H., Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **Medicine**, 279 (15), 1200-1205.
- Leiro V., Fernandez-Villlar, A., Valverde, D., Constenla, L., Vazquez, R., Pineiro, L., and Gonzalez-Quintela, A. (2008). Influence of Glutathione-S-transferase M1 nad T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in a caucasian population. **Liver International**, 28(6), 835-839.
- Li, C., Long, J., Hu, X., and Zhou, Y. (2013). *GSTM1* and *GSTT1* genetic polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: an updated meta-analysis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, 32, 859-868.
- Lieberman J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. **New England Journal of Medicine**, 353 (12), 1209-1223.
- Livertox Clinical and Research Information on Drug Induced Liver Injury Web <http://livertox.nih.gov/index.html> adresinden Haziran 2014'te alınmıştır.
- Livertox Web: <http://livertox.nih.gov/intro.html> adresinden Haziran 2014'te alınmıştır.

- Loguercio, C., Girolamo, V., Cuomo, A., Argenzio, F., Lannotta, C., Disalvo, D., Grella, A., del Vecchio, Blanco, C. (1998) Determination of plasma alpha-glutathione-S-transferases in chronic alcohol abusers: relationship with alcohol intake and liver involvement. ***Alcohol***, 33 (4), 366-372.
- Lucena M. I., Andrade, R. J., Martinez, C., Ulzurrun, E., Garcia-Martin, E., Borraz, Y., Fernandez, M. C., Romero-Gomez, M., Castiella, A., Planas, R., Costa, J., Anzola, S., Agundez, J. A. (2008) Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. ***Hepatology***, 48 (2), 588-596.
- Lui, S. Y., Tso, S., Lam, M., Cheung, E. F. (2009). Possible olanzapine induced hepatotoxicity in a young Chinese patient. ***Hong Kong Medical Journal***, 15(5), 394-396.
- Ma, M. K., Woo, M. H., Mcleod, H. L. (2002) Genetic basis of drug metabolism. ***American Journal of Health-System Pharmacy***, 59 (21), 2061-2069.
- Maloney, A. E., Sikich, L. (2010). Olanzapine approved for the acute treatment of schizophrenia or manic/mixed episodes associated with bipolar I disorder in adolescent patients. ***Neuropsychiatric Disease Treatment***, 10 (6), 749-766.
- Markowitz, J. S., Brown, C. S., Moore, T. R. (1999). Atypical antipsychotics Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. ***Annals of Pharmacotherapy***, 18, 1183-1194.
- Marwick, K., Taylor, M., Walker, W. (2012). Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. ***Clinical neuropharmacology***, 35 (5), 244-253.
- Monkul, E. S., Akdede B. B. (2005). Yeni kuşak antipsikotiklerden aripiprazol: bir gözden geçirme. ***Klinik Psikofarmakoloji Bülteni***, 15,198-203.
- Mouradian-Stamatiadis, L., Dumortier, G., Januel, D., Delmas, B., Cabaret W. (2002) Liver function tests during treatment with antipsychotic drugs a case series of 23 patients. ***Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry***, 26(7-8), 1409-1411.
- Muench, J., Hamer, A.N. (2010). Adverse effects of antipsychotic medications. ***American Family Physician***, 81 (5), 617-622.
- Mullis K, Fallona F. (1987). Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. ***Methods in Enzimology***. 155, 335-350.
- Naharcı, M., I., Karadurmuş, N., Demir, O., Bozoğlu, E., Ak, M., Doruk, H. (2011). Fatal hepatotoxicity in an elderly patient receiving low-dose ketiapin. ***American Journal of Psychiatry***, 168 (2), 212-213.

- Nishiyama, T., Yokoyama, T., Hanaoka, K. (1998). Liver and renal function after repeated Sevoflurane or isoflurane anaesthesia. **Canadian Journal Of Anesthesia**, 45 (8), 789-793.
- Olajosy-Hilkesberger L., Godlewska, B., Schosser-Haupt, A., Olajosy, M., Wojcierowski, J., Marmurowska-Michalowska, H., Kasper, S. (2011) Polymorphisms of the 5 - *HT2A* receptor gene and clinical response to olanzapine in paranoid schizophrenia. **Neuropsychobiology**, 64, 202-210.
- Olanzapin Kısa Ürün Bilgisi Web: <http://pdf.ilacprospektusu.com/8416-seroquel-xr-300mg-uzatilmis-salimli-tablet-kub.pdf> adresinden Temmuz 2014'te tarihinde alınmıştır.
- Ozcanli T., Erdogan, A., Ozdemir, S., Onen, B., Ozmen, M., Doksat, K., Sonsuz, A. (2006). Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: a case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 30(6), 1163-1166.
- Pae, C. Yu, H., Kim, J., Kim, W., Lee, C., Lee, S., Jun, S., Lee, C., Paik I., Serretti, A. (2004). Glutathione S-transferase M1 polymorphism may contribute to schizophrenia in the Korean population Psychiatric **Genetics**, 14, 147–150.
- Pandit, A., Sachdeva, T., Bafna, P. (2012). Drug-induced hepatotoxicity: A review. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, 2(5), 233-243.
- Park, B. K., Kitteringham, N. R., Maggs, J. L., Pirmohamed, M., Williams, D. P. (2005). The role of metabolic activation in drug induced hepatotoxicity. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, 45, 177-202.
- Paulzen, M., Orfanos, S., Gründer, G. (2010). Remission of drug-induced hepatitis after switching from risperidone to paliperidone. **American Journal of Psychiatry**, 167 (3), 51-52.
- Peprah, K., Zhu, X. Y., Eyunni, S. V. K., Setola, V., Roth, B. L., Ablordeppey, S. Y. (2012). Multi-receptor drug design: Haloperidol as a scaffold for the design and synthesis of atypical antipsychotic agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 20, 1291-1297.
- Pınarbaşı, H., Silig, Y., Gurelik M. (2005). Genetic polymorphisms of GSTs and their associations with primary brain tumor incidence. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, 156 (2), 144-149.
- Preskorn, S. H. (2012) Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer “atypical” antipsychotics. Effects of renal and hepatic impairment. **Journal of Psychiatric Practice**, 18 (6), 430-437.
- Raffa, M., Lakhdar, R., Ghachem, M., Barhoumi, S., Safar, M. T., Jrad, B. B. H., Kheilil, A. H., Kerkeni, A., Mechri, A. (2013). Relationship between *GSTM1*

and *GSTT1* polymorphisms and schizophrenia: A case-control study in a Tunisian population. **Gene**, 512, 282-285.

Riedel ,M., Schwarz, M. J., Strassnig, M., Spellmann, L., Müller-Arennds, A., Weber, K., Zach, J., Müller, N., Möller, H. J. (2005) Risperidone plasma levels, clinical response and side effects. **European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience** , 255 (4), 261-268.

Risperidon Kısa Ürün Bilgisi Web:
<http://www.janssen.com.tr/sites/default/files/Risperdal%203%20mg%20Film%20Tablet%20KUB.pdf> adresinden Temmuz 2014’de alınmıştır.

Roy, B., Chowdhury, A., Kundu, S., Santra, A., Dey, B., Chakraborty M., Majumder P., P. (2001 Jun). Increased Risk Of Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione-s-transferase M1 “null” mutation. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 16,1033-1037.

Saadat, M., Mobayen, F., Farrashbandi, H. (2007). Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1: A candidate genetic modifier of individual susceptibility to schizophrenia. **Psychiatry Research**, 153, 87-91.

Sağlık Bakanlığı Hıfzısıha Mektebi.(2004). *Türkiye Sağlık Raporu*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Hıfzısıha Mektebi.

Scott, S. A. (2012). Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. **Genetics in Medicine**, 13(12), 987-995.

Sedky, K., Nazir, R., Joshi, A., Kaur, G., Lipmann, S., (2012). Which psychotropic medications induce hepatotoxicity?. **General Hospital Psychiatry**, 34 (1), 53-61.

Sheehan, J. J., Sliwa, J. K., Amatniek, J. C., Grisnpan, A., Canuso, C. M. (2010). Atypical antipsychotic metabolism and excretion. **Current Drug Metabolism**, 11(6), 516-525.

Shpaner, A., Li, W., Ankoma-Sey, V., Botero R., C. (2008). Drug-induced liver injury: hepatotoxicity of quetiapine revisited. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 20, 1106-1109.

Sliwa, J. K., Amatniek, J. C., Grisnpan, A., Canuso, C. M. (2010). Atypical antipsychotic metabolism and excretion. **Current Drug Metabolism**, 11(6), 516-525.

Soygür, H. (2008). Aripiprazol’ün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri. **Klinik Psikofarmakoloji Bülteni**, 18 (1), 1-6.

Söderberg, M. (2012). *Clinical Pharmacogenetics of Olanzapine*. Doktora Tezi, Uppsala Üniversitesi, Uppsala, 15-20.

- Strange, R. C., Spiteri M. A., Ramachandran, S., Fryer A. A. (2001). Glutathione-S-transferase family of enzymes. ***Mutation Research***, 482, 21-26.
- Susser, E., Fennig, S., Jandorf, L., Amador, X., Bromet, E. (1995). Epidemiology, diagnosis, and course of brief psychoses. ***American Journal of Psychiatry***, 152(12), 1743-1748.
- Susser, E., Wanderling, J. (1994). Epidemiology of nonaffective acute remitting psychosis vs schizophrenia. Sex and sociocultural setting. ***Archives of General Psychiatry***, 51(4), 294-301.
- Suzen H. S., Guvenc, G., Turanlı, M., Comert, E., Duydu, Y., Elhan, A. (2007). The role of *GSTM1* ve *GSTT1* polymorphisms in head and neck cancer risk. ***Oncology Research***. 16,423-429.
- Tang, S.W., Lv, X.Z., Zhang, Y., Wu, S.S., Yang Z.R., Xia, Y.Y., Tu D.H., Dengs, P.Y., Ma, Y., Chen, D.F., and Zhan, S.Y. (2012). *CYP2E1*, *GSTM1* and *GSTT1* genetic polymorphisms and susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a nested case-control study. ***Clinical Pharmacy and Therapeutics***, 37, 588-593.
- Teixeira,R.,L.,F., R., G., Morato, Cabello, P., H., Muniz , L.,M., K., Moreira, A., S.,R., Kritski, A., F., Mello, F., C., Q., Suffys, P., N., Mlradana, A.,B., and Santos A.,R. (2011). Genetic polymorphisms of *NAT2*, *CYP2E1* and *GST* enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. ***Mem Inst Oswaldo Cruz***, 106(6), 716-724.
- Tollefson, G. D., Beasley, C. M., Tran, P. V., Street J. S. (1997). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. ***The American Journal of Psychiatry***, 154 (4), 457-465.
- Törüner, G. A, Akyerli, C., Uçar, A., Aki, T., Atsu, N., Ozen, H., Tez, M., Cetinkaya, M., Özçelik, T. (2001) Polymorphisms of glutathione S-transferase genes (*GSTM1*, *GSTP1* and *GSTT1*) and bladder cancer susceptibility in the Turkish population. ***Archives of Toxicology***, 75(8), 459-464.
- Tracy, T. S. (1999). Metabolism and Excretion of drugs. In C. R. Craig and R. E. Stitzel (Eds). *Modern Pharmacology with Clinical Applications*. 5 th ed. Boston. Little, Brown & Company, p. 34-47.
- Trifluoperazin Kısa Ürün Bilgisi Web: <http://www.recordati.com.tr/Urunler/108-stilizan%C2%AE-1-mg-ampul-ila%C3%A7-prospekt%C3%BCs/63/> adresinden Ağustos 2014 tarihinde alınmıştır.
- Trull, A., K., Facey, S., P., Rees, G., W. (1994). Serum glutathione-S-transferase - a sensitive marker of hepatocellular damage associated with acute liver allograft rejection. ***Transplantation***, 58, 1343-1351.

Tursen U., Tamer, L., Eskandari, G., Kaya, T., I., Ates, N. A., Ikizoglu, G., Atik, U. (2004). Glutathione S-transferase polymorphisms in patients with Behçet's disease. **Archives of Dermatological Research**, 296, 185–187.

Ueda, K., Ishitsu, T., Seo, T., Ueda, N., Murata, T., Hori, M., and Nakagawa K. (2007). Glutathione S-Transferase M1 Null Genotype as A Risk Factor for Carbamazepine –induced mild hepatotoxicity. **Pharmacogenomics**, 8(5), 435-442.

Uzunoglu S., Acar, H., Okudan, N., Gökbel, H., Mevlitoğlu, İ., Sarı F. (2006). Evaluation of the association between null genotypes of glutathione-S-transferases and Behcet's disease. **Archives of Dermatological Research**, 297, 289-293.

Verma, S., Kaplowitz, N. (2009). Diagnosis management and prevention of drug-induced liver injury. **Gut**, 58 (11), 1555-1564.

Vural, N. (2005). *Toksikoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 176-182.

Wu, G., Fang, Y., Yang, S., Lupton J., R., Turner N. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. **Recent Advances in Nutritional Sciences**, 134, 489-492.

Yalin S., Hatungil, R., Tamer, L., Ates, N. A., Dogruer, N., Yildirim, H., Karakas, S., Atik, U. (2007). Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Turkish patients with diabetes mellitus. **Cell Biochemistry and Function**, 25 (5), 509-513.

Ziprasidon	Kısa	Ürün	Bilgisi	Web:
http://212.174.130.226/Folders/KubKT/Ruhsatl%C4%B1%20%C3%9Cr%C3%BCnler-2%20%C5%9Eube%20M%C3%BCd%C3%BCrl%C3%BC%C4%9F%C3%BC/ZELDOX_80_mg_K%C3%9CB_9794565.pdf adresinden Ağustos 2014 tarihinde alınmıştır.				

Zuklopentiksol	Kısa	Ürün	Bilgisi	Web:
https://www.lundbeck.com/upload/tr/files/pdf/KUB-KT/Clopixol_Depot_200mgml%2026-Kasim-2010_KUB.pdf adresinden Ağustos 2014'te alınmıştır.				

EKLER

Ek-1. Çalışmaya alındıkları zaman gönüllülere uygulanan anket

ANKET FORMU

HASTA NO:

TARİH:

İletişim Bilgileri: Cep tel:

İş tel:

1-Adı Soyadı:

2-Yaş:

3- Cinsiyeti:

4- Boy:

Kilo:

5-Bilinen genetik veya kronik bir hastalığınız var mı?

Grip () Şeker Hastalığı () Tansiyon () Kanser () Karaciğer Hastalığı, sarılık () Tiroid ()

Diğer

6- Kullandığınız,

Antipsikotik İlacın Adı:

Dozu (mg/gün):

Kullanım süreniz (ay):

7- Antipsikotik yanında reçete edilen diğer ilaçlar, dozu (mg/gün), kullanım süresi (ay):

8-Sürekli alınan diğer ilaçlar (Aspirin, ağrı kesici, vitamin dahil) (ad, doz ve süre):

9- Düzenli meyve suyu içme alışkanlığınız var mı?

Cevabınız evet ise; hangi tür meyve suyu (greyfurt, nar, portakal.. vb) ne kadar miktarda ve ne sıklıkta içersiniz?

10- Sigara içme alışkanlığı:

Hiç içmedim ()

Eskiden içerdim () Sigaraya başlama ve bırakma yaşı= ve

Halen içiyorum () Kaç Adet: () Yıl: ()

11- Sigara içilen ortamlarda sıkça bulunuyor musunuz? Evet () Hayır ()

12- Madde Kullanma alışkanlığı:

Hiç içmedim ()

Eskiden içerdim () Başlama ve bırakma yaşı= ve

Ek-1.(devam) Çalışmaya alındıkları zaman gönüllülere uygulanan anket

Halen içiyorum ()

13- Alkol alıyor musunuz? Hayır () Evet ()

Nadiren () Haftada bir() Haftada 2-3() Haftada 4-5() Her gün ()

Kaç yıldır kullanıyorsunuz?

14-Kahve içme alışkanlığınız var mı? Var () Yok ()

Günde 1 bardak () Günde 2 bardak () 3 ve daha fazla ()

15- Çay içme alışkanlığınız var mı? Var () Yok ()

Günde 1 bardak () Günde 2 bardak () 3 ve daha fazla ()

16- ALT: , AST: ,AP: , Total Bilurubin

**** Rutin Biyokimya parametreleri form ekine eklenmeli

Ek-2. Çalışmanın yürütülmesi için alınan Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği

Sayı : B.10.4.İSM.4.06.68.49/

22.02.2012

Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

“Antipsikotiklerin toksisitesi ve bireysel duyarlılığın toksisite üzerine etkisi “klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından sağlık bakanlığına arzına gerek olduğuna toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Doç.Dr. K.Okhan AKIN
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

AŞLI GİBİDİR.
Doç. Dr. Kadir Okhan AKIN
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzm.
İnt. No: 50861-79212 Dip. No: 1150
T.C. S. & K. ÖREN Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Başhekim Yardımcısı

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25 Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

Ek-2 (devam). Çalışmanın yürütülmesi için alınan Etik Kurul Onay Belgesi

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antipsikotiklerin toksisitesi ve bireysel duyarlılığın toksisite üzerine etkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Mehmet AK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gülhane Askeri Tıp Akademisi Psikiyatri Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
Yüksek Doz Araştırması		☐			
Diğer ise belirtiniz Gözlemsel İlaç (uzmanlık tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

ASLI BİRDİR.

Doç. Dr. Kadri Okhan AKIN
 Psikiyatri ve Klinik Biyokimya Uzm.
 T.C. S.B. K. ÖREN Eğitim ve Arst. Hastanesi
 Başhekim Yardımcısı

Ek-2 (devam). Çalışmanın yürütülmesi için alınan Etik Kurul Onay Belgesi

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:10	Tarih: 22 / 02 / 2012			
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. K. Okhan AKIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi	Katılım *	İmza
Doç. Dr. K. Okhan AKIN Bşk.	Biyokimya ve Klinik Biyokimya	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Op.Dr.Ömer Faruk Taner Bşk. Yrd.	Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr Deniz Erbaş	Fizyoloji	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mustafa N. İlhan	Halk Sağlığı, İş Ve Meslek Hastalıkları	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr Nermin Çapan	Göğüs Hastalıkları	Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer. Eğ. Ve Arş. Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr Ülkit Yazıcı	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer. Eğ. Ve Arş. Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr Emel Türkbey	Farmakoloji (PhD)	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr Baran Acar	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Sayfa 2

ASLI GİBİDİR. Dr. Kadir Okhan AKIN
 Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanı
 İht. No: 50861-79212 Dip. No: 11760
 T.C. S.B. K.ÖREN Eğitim ve Araştırma Hastanesi
 Başhekim Yardımcısı

Ek-2 (devam). Çalışmanın yürütülmesi için alınan Etik Kurul Onay Belgesi

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç.Dr.Derun Taner Ertuğrul	Endokrinoloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Cem Hasan Razi	Çocuk Alerjisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Berkan Reşorlu	Üroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av. Reyhan Sönmez Özcan	Avukat	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmettin Tekin	Din Görevlisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

SLİĞİDİR.
Doç. Dr. Kadir Okhan AKIN
 Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzm.
 İht. No: 50661-79212 (Tıp. No: 1160)
 T.C. S.B. KEÇİÖREN Eğitim ve Araştırma Hastanesi
 Başhekim Yardımcısı

Ek-3. Çalışmanın yürütülmesi için alınan Sağlık Bakanlığı onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

T.C. Sağlık Bakanlığı
İlaç ve Eczacılık Genel Müd.
Evrak ve Yazı İşleri Şb. Mül. Gözetim Servisi
Tarih: 06.03.2012 Evrak No: 0021103
00:00:57:054
E-takip No: 577054 Evrak: 14

Sayı : B.10.0.İEG.0.15.01.00
Konu: Gözlemsel Çalışma [2012-PM137-36-62]

GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI
ANKARA

İlgi: Bakanlık evrak kayıt 06.03.2012 tarih, 01636 sayılı ve 577054 e-takip no'lu yazınız

Anabilim dalınız öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet AK' ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve aşağıda bilgileri verilen çalışma başvuru dosyası ve ilgili belgeler çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak "İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu" esaslarına göre incelenmiş olup, çalışmaya ait belgeler uygun bulunmuş ve çalışmanın Bakanlık evrak girişi 06.03.2012 tarih ve 01636 sayılı yazı ekindeki başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde başlaması uygun bulunmuştur.

Çalışmanın adı:	"Antipsikotiklerin Toksisitesi ve Bireysel Duyarlılığın Toksisite Üzerine Etkisi"
Çalışma koordinatörü:	Yrd. Doç. Dr. Mehmet AK
Koordinatör merkez:	Gülhane Askeri Tıp Akademisi Psikiyatri A. D.
Protokol tarihi / versiyon no:	01.02.2012 Versiyon No: 1

Çalışmada hakkında bilgi toplanan etkin maddeyi içeren tüm müstahzarların dahil edilmesi,

Standart tıbbi bakımın dışında gerekli olabilecek tüm işlemlerin destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) tarafından karşılanması;

Hastayı çalışmaya dahil etmeye karar vermeden önce hastanın tedavisine başlanılmış olunması,

Çalışma kamuya açık bir veritabanına kaydedilecekse, kaydedilen bilgiler ile Türkiye'de onay almış çalışma bilgilerinin birbiri ile uyumlu olması,

Çalışmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Çalışmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, "İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu"na uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin, ilgili mevzuata göre bildirilmesi,

Çalışmadan elde edilen bulgu ve sonuçları ile yıllık bildirim formunun Bakanlığımıza gönderilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin çalışma koordinatörüne, katılımcı hekimlere ve ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Ek-3 (devam). Çalışmanın yürütülmesi için alınan Sağlık Bakanlığı onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B.10.0.İEG.0.15.01.00
Konu: Gözlemsel Çalışma [2012-PM137-36-62]

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Genel Müdür a.
Genel Müdür Yardımcısı

ÖZGEÇMİŞ**Kişisel Bilgiler**

Soyadı, adı : Melda KEÇİK
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri :01.01.1985/Düzce
Medeni hali :Evli
Telefon :05385620814
Faks :0312 2183000
e-posta :meldaciba@gmail.com

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Yüksek lisans	Farmasötik Kimya ABD	2009
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2006
Lise	Bursa Anadolu Lisesi	2002

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2006- devam	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	Eczacı

Yabancı Dili

İngilizce

Yayınlar

CİBA M., KAYNAK F., OZGEN S., SAHİN MF, ONKOL T. *Microwave Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Mannich Bases of 6-Benzoyl-2(3H) benzothiazolone*, Asian Journal of Chemistry Vol. 22, No. 7 (2010), 5685-5693

CİBA KEÇİK M., HİÇDURMAZ E., İLBARS H., “*Klinik İlaç Araştırmalarında Eczacının Rolü*” Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2013;2(1):42-6



GAZİ GELECEKTİR..