

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RATLARDA KLOZAPİN KULLANIMI SONRASI GELİŞEN SİYALORE VE
MİYOKARDİT ÜZERİNE N-ASETİLSİSTEİN ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

Dr. Zakire Kübra AKSOY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Adem AYDIN

Konya-2023

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince her daim desteğini hissettiğim ve tecrübeleri doğrultusunda emin adımlarla ilerleyebildiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Adem Aydın'a,

Eğitimimin her aşamasında bilgilerinden yararlandığım ve rahatlıkla hastalarımı danışabildiğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. Nazmiye Kaya, Prof. Dr. Faruk Uğuz, Prof. Dr. Mehmet AK, Prof. Dr. Mine Şahingöz, Doç. Dr. Şakir Gıca ve Ar. Gör. Dr. Hasan Bakay'a,

Rotasyon eğitimlerim sırasındaki katkılarından dolayı Nöroloji Ana Bilim Dalı ve Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Ana Bilim Dalı'ndaki hocalara, hassaten nöropsikiyatri perspektifi kazandıran pek kıymetli hocam Prof. Dr. Hasan Hüseyin Kozak'a,

Tezimle ilgili hususlarda büyük bir titizlik ve özveri ile çalışan, usul ve yöntem konusunda çok şey öğrendiğim hocam Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kılınç'a,

Anlayışlı ve yapıcı yönüyle tez sürecimi kolaylaştıran ve desteğini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Pembe Oltulu'ya,

Tezimin istatistiği için emek veren Öğr. Gör. Sinan İyisoy'a,

Çalışma boyunca ratlarla ilgi her hususta yardımcı olan, başta Veteriner Hekim Alpaslan Özkürkçüler olmak üzere, tüm KONÜDAM çalışanlarına,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma, psikiyatri kliniği çalışanlarına,

Dertlerini, hayat hikayelerini anlatmaları suretiyle yaşamlarının bir kısmına ortak olduğum, bana çok şey katan tüm hastalarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Mesafelerin yakınlığı etkilemediği, hayatımdaki varlıkları pek kıymetli olan dostlarım Vildan Sönmez Şen, Berku Günal, Gonca Tekin ve Hülya Karagöz'e,

Ne desem, nasıl tarif etsem eksik kalacağını bildiğim, her daim hüznüme ve neşeme ortak ettiğim, her konuda desteklerini gördüğüm, mevcudiyetleri benim için büyük bir hamd sebebi olan annem ve ablam başta olmak üzere, dedem ve anneannemden dayılarıma, tüm aileme en içten sevgilerimle...

Şubat, 2023

Dr. Zakire Kübra AKSOY

ÖZET

RATLARDA KLOZAPİN KULLANIMI SONRASI GELİŞEN SİYALORE VE MİYOKARDİT ÜZERİNE N-ASETİLSİSTEİN ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ, ZAKİRE KÜBRA AKSOY, KONYA 2023

Amaç: Klozapinin ratlarda miyokard, parotis ve serum üzerindeki olumsuz etkilerinin hangi mekanizmalar aracılığı ile olduğunun araştırılması, klozapin ile birlikte profilaktik N-asetil sistein (NAS) kullanımı ile adı geçen yerlerde klozapine bağlı patolojik etkilerin ne düzeyde olduğunun değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: N.E.Ü. KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 350-400 gr ağırlığındaki 36 adet Wistar Albino ırkı ratlardan kontrol grubu, klozapin grubu ve klozapin+NAS grubu olmak üzere üç grup oluşturuldu. 23 gün sonunda ratlar dekapite edildi. Biyokimyasal olarak serumda Troponin I ve C Reaktif Protein (CRP); serum, kalp ve parotiste Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-alfa) ve İnterlökin 10 (IL-10) düzeyleri ile ve histopatolojik olarak parotis ve miyokard incelendi, istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Ratlarda oluşturulan kontrol, klozapin ve klozapin+NAS grupları karşılaştırıldığında kalp, parotis ve serumda CRP, Troponin, TNF-alfa, TOS, OSI düzeylerinin en yüksek klozapin grubunda ve en düşük kontrol grubunda; IL-10 ve TAS düzeylerinin en yüksek kontrol grubunda ve en düşük klozapin grubunda olduğu saptanmış olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Klozapine NAS eklenen grupta ise tüm dokuların klozapin grubuna göre inflamasyon ve oksidasyon açısından olumlu yönde etkilendiği görüldü. Kalp histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde yalnızca klozapin verilen grupta subendokardiyal ve miyokardiyal alanda lenfosit infiltrasyonu, nükleer dejenerasyon, dejeneratif iskemik değişiklikler başta olmak üzere inflamasyon bulguları daha yaygın gözlenirken klozapin+NAS grubunda daha az inflamasyon gözlemlendi. Parotis histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde yalnızca klozapin verilen grupta periduktal, lobüler ve periglandüler alanda inflamasyon bulguları daha yaygın gözlenirken klozapin+NAS grubunda daha az inflamasyon gözlemlendi. Klozapin verilen gruplarda parotiste seröz komponentte müsinöz metaplazi tespit edildi.

Sonuç: Klozapinin ratlarda serum, parotis ve kalpte hem inflamatuvar dengeyi hem de antioksidan dengeyi olumsuz yönde etkilediği, NAS'ın bu olumsuz etkileri hem biyokimyasal hem de histopatolojik yönden istatistiksel yönden anlamlı olarak azalttığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Klozapin, N asetil sistein, miyokardit, siyalore, oksidasyon, inflamasyon, CRP, Troponin I, TNF-a, IL-10, TAS, TOS, OSI

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri

Proje Numarası: 211518017

ABSTRACT

HISTOPATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL METHODS OF THE EFFECT OF N-ACETYL CYSTEINE ON SIALORRHEA AND MYOCARDITIS DEVELOPED AFTER CLOZAPINE USE IN RATS, ZAKİRE KÜBRA AKSOY, KONYA 2023

Objective: To investigate the mechanisms of the adverse effects of clozapine on myocardium, parotid gland and serum in rats and to evaluate the level of clozapine-induced pathologic effects of clozapine with prophylactic use of N-acetyl cysteine (NAS).

Materials and Methods: Three groups including control group, clozapine group and clozapine+NAS group were formed from 36 Wistar Albino rats weighing 350-400 g obtained from N.E.Ü. KONÜDAM Experimental Medicine Application and Research Center. After 23 days, the rats were decapitated. Troponin I and C Reactive Protein (CRP) levels in serum; Total Antioxidant Level (TAS), Total Oxidant Level (TOS), Oxidative Stress Index (OSI), Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-alpha) and Interleukin 10 (IL-10) levels in serum, heart and parotid, and histopathologically parotid and heart were examined and statistical analysis was performed.

Results: When the control, clozapine and clozapine+NAS groups were compared, it was found that CRP, Troponin, TNF-alpha, TOS, OSI levels in the heart, parotid and serum were highest in the clozapine group and lowest in the control group; IL-10 and TAS levels were highest in the control group and lowest in the clozapine group and the difference between the groups was statistically significant ($p<0.05$). In the group in which NAS was added to clozapine, all tissues were positively affected in terms of inflammation and oxidation compared to the clozapine group. When the heart was evaluated histopathologically, inflammation findings including lymphocyte infiltration, nuclear degeneration and degenerative ischemic changes in subendocardial and myocardial areas were observed more commonly in the clozapine-only group, while less inflammation was observed in the clozapine+NAS group. When parotid histopathologically evaluated, inflammation findings were observed more commonly in the periductal, lobular and periglandular areas in the clozapine only group, while less inflammation was observed in the clozapine+NAS group. Mucinous metaplasia was detected in the serous component of the parotid parotid in the clozapine groups.

Conclusion: It was concluded that clozapine negatively affected both inflammatory balance and antioxidant balance in serum, parotid and heart of rats and NAS significantly reduced these negative effects both biochemically and histopathologically.

Keywords: Clozapine, N acetyl cysteine, myocarditis, sialorrhea, oxidation, inflammation, CRP, Troponin I, TNF-a, IL-10, TAS, TOS, OSI

Necmettin Erbakan University, Scientific Research Projects

Project Number: 211518017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO DİZİNİ	ix
GRAFİK DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. NAS'ın Miyokard Ve Parotiste Etkili Olabileceğine Dair Hipotezler	2
1.1.1. Antioksidan Mekanizma Aracılığıyla Hücre Hasarını Önleme	2
1.1.2. Antiinflatuar Mekanizma Aracılığıyla Hücre Hasarını Önleme	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KLOZAPİN	3
2.1.1. Klozapinin Tarihçesi	3
2.1.2. Klozapinin Farmakodinamik ve Farmakokinetiği	4
2.1.3. Klozapin Tedavisine Başlama	5
2.1.4. Klozapin Dozları	5
2.1.5. Klozapin Endikasyonları	6
2.1.5.1. Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klozapin	6
2.1.5.2. Tardif Diskineziye Klozapin.....	7
2.1.5.3. İntihar Davranışını Önlemede Klozapin.....	7
2.1.6. Klozapinin Endikasyon Dışı (Off-Label Use) Kullanım Alanları	7
2.1.7. Klozapinin Yan Etkileri.....	8
2.1.7.1. Agranülositoz	8
2.1.7.2. Siyalore	8
2.1.7.3. Miyokardit ve Kardiyomiyopati.....	9
2.1.7.4. Pnömoni	11
2.1.7.5. Nöbet	12
2.1.7.6. Ateş.....	12
2.1.7.7. Miyoklonus	12
2.1.7.8. Konstipasyon.....	12

2.1.7.9 Sedasyon ve Yorgunluk.....	13
2.1.7.10 Metabolik Sendrom ve Kilo artışı	13
2.1.7.11 Üriner İnkontinans.....	13
2.1.7.12 Taşikardi ve Ortostatik Hipotansiyon.....	14
2.1.7.13 Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	14
2.1.7.14 Diğer Yan Etkiler	14
2.1.8. Klozapin ve İmmünite	15
2.2. N-ASETİL SİSTEİN.....	17
2.2.1. N-Asetil Sistein'in Tarihçesi	17
2.2.2. N-Asetil Sistein'in Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği	17
2.2.3. N-Asetil Sistein'in Kullanım Alanları.....	18
2.2.4. N-Asetil Sistein'in Yan Etkileri.....	19
2.2.5. N-Asetil Sistein ve İmmünite	19
2.3. İMMÜN SİSTEM VE ANTİOKSİDAN SİSTEMLER GENEL BAKIŞ	19
2.4. DEĞERLENDİRİLEN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	21
2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP).....	21
2.4.2. Troponin I.....	21
2.4.3. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- a).....	22
2.4.4. İnterlökin 10 (IL-10)	22
2.4.5. Total Oksidan Seviye (TOS)	22
2.4.6. Total Antioksidan Seviye (TAS)	22
2.4.7. Oksidan Stres İndeksi (OSI)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Denek Seçimi	23
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	23
3.3. Verilerin Toplanma Biçimi	24
3.4. Histopatolojik İnceleme.....	24
3.4.1. Kalp ve Parotis Doku Örneklerinin Saklanması	24
3.4.2. Laboratuvar analizleri.....	24
3.5. Biyokimyasal İnceleme	25
3.5.1. Kan Örneklerinin Saklanması	25
3.5.2. Kalp ve Parotis Doku Örneklerinin Saklanması	25
3.5.3. Laboratuvar analizleri.....	25

3.5.4.	Doku Örneklerinin Homojenizasyonu.....	25
3.5.5.	Serum Parametrelerinin Ölçümü.....	25
3.5.5.1.	Serum Total Oksidan Seviye Düzeyinin Ölçümü	25
3.5.5.2.	Serum Total Antioksidan Seviye Düzeyinin Ölçümü	26
3.5.5.3.	Serum Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması	26
3.5.5.4.	Serum IL-10 Düzeyinin Ölçümü.....	26
3.5.5.5.	Serum TNF alfa Düzeyinin Ölçümü	26
3.5.5.6.	Serum CRP Düzeyinin Ölçümü	27
3.5.5.7.	Serum Troponin-I Düzeyinin Ölçümü	27
3.5.6.	Doku Parametrelerinin Ölçümü	27
3.5.6.1.	Doku Total Oksidan Seviye Düzeyinin Ölçümü	27
3.5.6.2.	Doku Total Antioksidan Seviye Düzeyinin Ölçümü	27
3.5.6.3.	Doku Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması	28
3.5.6.4.	Doku IL-10 Düzeyinin Ölçümü	28
3.5.6.5.	Doku TNF alfa Düzeyinin Ölçümü	28
3.5.6.6.	Doku Protein Düzeyinin Ölçümü.....	28
3.6.	İstatistiksel Değerlendirme	28
3.7.	Deney Hayvanları Etik Kurulu	29
4.	BULGULAR	29
4.1.	Sosyodemografik Veriler	29
4.2.	Biyokimyasal Yönden Elde Edilen Bulgular	29
4.2.1.	Grupların Serum Crp Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	29
4.2.2.	Grupların Serum Troponin I Düzeylerinin Karşılaştırılması	30
4.2.3.	Grupların Tnf Alfa Düzeylerinin Karşılaştırılması	32
4.2.3.1.	Gruplar Arası TNF alfa Düzeylerinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması ..	32
4.2.3.2.	Gruplar Arası TNF alfa Düzeylerinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması	32
4.2.3.3.	Gruplar Arası TNF alfa Düzeylerinin Serumda Karşılaştırılması	33
4.2.3.4.	Bir Başka Açıdan	33
4.2.4.	Grupların IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	34
4.2.4.1.	Gruplar Arası IL-10 Düzeylerinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması	34
4.2.4.2.	Gruplar Arası IL-10 Düzeylerinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması ...	35
4.2.4.3.	Gruplar Arası IL-10 Düzeylerinin Serumda Karşılaştırılması.....	35
4.2.4.4.	Bir Başka Açıdan	36

4.2.5.	Grupların TAS Düzeylerinin Karşılaştırılması	37
4.2.5.1.	Gruplar Arası TAS Düzeylerinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması	37
4.2.5.2.	Gruplar Arası TAS Düzeylerinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması	38
4.2.5.3.	Gruplar Arası TAS Düzeylerinin Serumda Karşılaştırılması	38
4.2.5.4.	Bir Başka Açıdan	38
4.2.6.	Grupların TOS Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
4.2.6.1.	Gruplar Arası TOS Düzeylerinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması	39
4.2.6.2.	Gruplar Arası TOS Düzeylerinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması	40
4.2.6.3.	Gruplar Arası TOS Düzeylerinin Serumda Karşılaştırılması	40
4.2.6.4.	Bir Başka Açıdan	41
4.2.7.	Grupların OSI Düzeylerinin Karşılaştırılması	42
4.2.7.1.	Gruplar Arası OSI İndeksinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması	42
4.2.7.2.	Gruplar Arası OSI İndeksinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması	43
4.2.7.3.	Gruplar Arası OSI İndeksinin Serumda Karşılaştırılması	43
4.2.7.4.	Bir Başka Açıdan	44
4.3.	Histopatolojik Yönden Elde Edilen Bulgular	46
4.3.1.	Kalpte Histopatolojik Değerlendirme	46
4.3.2.	Parotiste Histopatolojik Değerlendirme	49
5.	TARTIŞMA	58
5.1.	Biyokimyasal yönden değerlendirme	58
5.1.2.	C Reaktif Protein	58
5.1.3.	Troponin I	59
5.1.4.	TNF Alfa	59
5.1.5.	IL-10	60
5.1.6.	Total Antioksidan Seviye	60
5.1.7.	Total Oksidan Seviye	61
5.1.8.	Oksidatif Stres İndeksi	61
5.2.	Histopatolojik Yönden Değerlendirme	62
5.2.2.	Kalp Dokusunda Değerlendirme	62
5.2.3.	Parotiste Değerlendirme	63
6.	ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI VE KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR	65
7.	SONUÇLAR	65
8.	ÖNERİLER	67

EK 1: DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU	69
9. KAYNAKLAR.....	70

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Serum CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 2: Gruba Göre Serum CRP Parametreleri

Tablo 3: Serum Troponin I Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4: Gruba Göre Serum Troponin I Parametreleri

Tablo 5: Kalpte Bakılan TNF-a Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 6: Parotiste Bakılan TNF-a Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 7: Serumda Bakılan TNF-a Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 8: TNF Alfa Mixed Model Sonucu

Tablo 9: Kalpte Bakılan IL-10 Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 10: Parotiste Bakılan IL-10 Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 11: Serumda Bakılan IL-10 Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 12: IL-10 Mixed Model Sonucu

Tablo 13: Kalpte Bakılan TAS Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 14: Parotiste Bakılan TAS Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Serumda Bakılan TAS Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 16: TAS Düzeyi Mixed Model Sonucu

Tablo 17: Kalpte Bakılan TOS Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 18: Parotiste Bakılan TOS Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 19: Serumda Bakılan TOS Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 20: TOS Düzeyi Mixed Model Sonucu

Tablo 21: Kalpte Bakılan OSI Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 22: Parotiste Bakılan OSI Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 23: Serumda Bakılan OSI Parametresinin Karşılaştırılması

Tablo 24: OSI Mixed Model Sonucu

Tablo 25: Biyokimyasal Değerlerin Grup ve Bulunulan Yerlere Göre Ortalama, Standart Sapma Ve Median Değerleri

Tablo 26 : Kalpte Histopatolojik Parametreler

Tablo 27 : Parotiste Dejeneratif Değişiklikler

Tablo 28: Parotiste İnflamatuvar Değişiklikler

Tablo 29: Parotis Periglandüler Yağ Dokuda Değişiklik

Tablo 30: Parotiste Metaplazi-1

Tablo 31:Parotiste Metaplazi-2

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Serum CRP Düzeyleri

Grafik 2: Serum Troponin I Düzeyleri

Grafik 3: TNF Alfa Düzeyleri

Grafik 4: IL-10 Düzeyleri

Grafik 5: TAS Düzeyleri

Grafik 6: TOS Düzeyleri

Grafik 7: OSI Düzeyleri

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: A),B);X200, H&E, A) Normal subendokardial alan, B) Ödem (yeşil ok), lenfositler (kırmızı ok)

Şekil 2: A),B)C); X200, H&E, A) Normal miyokard, B) Miyokardda mast hücresi (siyah ok) C) Miyokardda lenfositler (turuncu ok)

Şekil 3: A),B); X400, H&E, A) Normal miyokard, miyosit nukleusları ve sitoplazma normal görünümde (siyah ok) B) Miyokardda dejeneratif değişiklikler, nukleuslar hiperkromatik ve piknotik, sitoplazmalar dens eozinofilik (kırmızı ok)

Şekil 4: A) X10, H&E, A) Örneklerde normal parotis, bezin %80-85'i seröz komponent (turuncu yuvarlak), %10-15'i müsinöz komponent (kırmızı ok) B) X10, Alcian blue, A) normal parotis, bezin %80-85'i seröz komponent (turuncu yuvarlak), %10-15'i müsinöz komponent, mavi renk (kırmızı ok) C) Alcian blue, X200; parotis yakın büyütmede, alcian blue histokimyasal boyamada seröz komponent (turuncu yuvarlak), müsinöz komponent, mavi renk (kırmızı ok)

Şekil 5: A)B)C) X400, H&E, A) Örneklerde normal parotis bez epitel nukleusları B) Parotis bez epitel nukleuslarında hafif dejeneratif atipi, hiperkromazi ve nukleer genişleme (kırmızı ok) C) Parotis bez epitel nukleuslarında belirgin dejeneratif atipi, hiperkromazi ve nukleer genişleme (sarı ok)

Şekil 6: A)B)C) X200, H&E, A)Örneklerde normal parotis duktusları (siyah ok) B) duktuslarda hafif (+) genişleme (sarı ok) C) duktuslarda +++ genişleme (mavi ok)

Şekil 7: X200, H&E; Duktusta genişleme ve lümeninde dens koyu, eozinofilik renkte müsinöz materyal görülüyor (sarı ok)

Şekil 8: A) X100, H&E, B) C); X200, H&E, D) X400, H&E Parotiste periduktal inflamasyon, lenfositler ağırlıklı (siyah ok), D'de çok sayıda eozinofil ve nadir plazmosit(siyah ok)

Şekil 9: X400, H&E, Lobüler inflamasyon yani bezler arasında inflamatuvar hücreler, lenfositler görülüyor (kırmızı ok)

Şekil 10: X400, H&E, Lobüler inflamasyon yani bezler arasında inflamatuvar hücrelerden sitoplazmaları granüllü mast hücreleri görülüyor (turuncu ok)

Şekil 11: A) X200, H&E, B) C); X400, H&E, Periglandüler yağ dokuda granüllü sitoplazmalı mast hücreleri görülüyor (kırmızı oklar), parotis (turuncu daire)

Şekil 12: A),B); X200, H&E, A) Normal parotis, B) Parotiste bazı bölgelerde müsinöz metaplazi, şeffaf sitoplazmalı bezler dikkati çekiyor (turuncu ok) C) Alcian blue, X200; parotiste alcian blue histokimyasal boyamada müsinöz metaplazi gösteren bezler mavi renkte reaksiyon göstermektedir (kırmızı ok)

KISALTMALAR

AP-1: Aktivatör Protein 1

BSA: Body Surface Area

CATIE: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

CXCR-5: Chemokine Receptor Type 5

CD4-T: Yardımcı T Hücreleri

CutLass: The Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study

CK: Kreatin Kinaz

CK-MB: Kreatin Kinaz Üç İzoenziminden Biri

CRP: C Reaktif Protein

EPS: Ekstra Piramidal Semptom

FDA: Federal ve İlaç Dairesi

G-CSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

GSH: Glutasyon

HLA: Human Leukocyte Antigen

IFN- γ : İnterferon Gama

IL-1 β : İnterlökin 1 Beta

IL-6: İnterlökin 6

IL-10: İnterlökin 10

IL-18: İnterlökin 18

MAPK : Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

NAS: N-asetil Sistein

NF-KB: Nükleer Faktör Kappa B

NK: Naturel Killing

NLRP3: NOD-, LRR- and Pyrin Domain-Containing Protein 3

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

TAS: Total Antioksidan Seviye

TD: Tardif Diskinezi

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

TH: T Helper

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TOS: Total Oksidan Seviye

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klozapin, minimal ekstra piramidal semptom riski (EPS) ve geleneksel antipsikotiklere kıyasla daha yüksek klinik etkinlik gibi spesifik özelliklerle ilişkili serotonin-dopamin antagonistik özelliklere sahip bir antipsikotik ajandır (Tuunainen et al., 2002). Şizofrenide daha çok pozitif belirtiler üzerine etkili olan birinci kuşak antipsikotiklerden farklı olarak klozapin, şizofreni hastalarında hem pozitif hem de negatif belirtilere etkilidir. İntihar düşüncesi ve girişimini azalttığı kanıtlanmıştır (Sondhi et al., 2006). Mevcut verilere dayanarak klozapin -genel klinik uygulamada yeterince kullanılmamasına rağmen- tedaviye dirençli şizofreni hastaları için halen “altın standart” kabul edilmektedir (Van der Poorten & De Hert, 2019).

Klozapinin sedasyon, nötrojeni, agranülositoz, miyokardit, siyalore, pnömoni, epileptik nöbet, metabolik değişiklikler, ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans gibi yan etkileri mevcuttur. Bu olumsuz etkilerin altında yatan mekanizmalar karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Klozapinin tetiklediği immünite ilişkili mekanizmalar, klozapinin doğrudan toksik etkileri veya oksidatif stresi artırması sonucu meydana gelen etkiler, hipotezler arasındadır (Chrétien et al., 2020).

Klozapin ilişkili siyalore oldukça sık görülür. Klozapin verilen hastalarda %30-80 oranında görülmektedir. Klozapin ilişkili siyalore endikasyonu ile onaylanmış bir ilaç tedavisi halihazırda yoktur. Sistemik tedaviler mevcuttur ancak sınırlı etkinlik ve yan etki profili nedeniyle tercih edilmemektedir.

Skopolamin (300–900 µg/gün), pirenzepin (25–100 mg/gün) gibi antimuskarinik ajanlar %1’lik atropin çözeltileri (günde üç defaya kadar bir damla), klonidin (50–200 µg/gün oral) gibi alfa-2 agonistler, amitriptilin (50–100 mg/gün), difenhidramin (50 mg/gün), amisülprid (100–400 mg/gün) klozapine bağlı siyalore nedeniyle verilen tedaviler arasındadır (Chen et al., 2019; Yeşilyurt et al., 2010). Ancak bu tedavilerin sonuçları tüm hastalarda tatmin edici olmamaktadır. Antimuskarinik ilaçlar klozapinin ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık ve idrar retansiyonu gibi yan etkilerini artırabilir. Ayrıca alfa-2 agonistleri hipotansiyon ve psikozun kötüleşmesi gibi olumsuzluklara yol açabilir.

Klozapin ilişkili siyalore parotiste şişlik ve inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Klozapin ilişkili parotit vakaları bildirilmiştir (Gouzien et al., 2014). Klozapin ilişkili siyalorenin altta yatan mekanizması da belirsizliğini korumaktadır.

Miyokardit ve kardiyomiyopati, klozapin kullanımına bağlı nadir görülen yan etkilerdir. Ölümcül miyokardit ve kardiyomiyopati riski % 0,1 olarak tahmin edilmektedir. Klozapine bağlı miyokarditin klinik görünümü, subklinik veya hafif atipik semptomlardan akut kalp yetmezliğine veya ani kardiyak ölüme kadar geniş yelpazedir.

Miyokardit, klozapin tedavisinde erken dönemde ortaya çıkması nedeniyle bir tip 1 ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu olabileceği öne sürülmüştür. Bu durum doğrudan klozapine veya klozapinin kardiyotoksik metabolitinin oluşumuna bağlı olabilir (Bellissima et al., 2018). Miyokardit komplikasyonu dozdan bağımsızdır (Swart et al., 2016). Miyokardit riski,

klozapin tedavisine başlandıktan sonraki ilk 3 hafta içinde en yüksek olmakla birlikte herhangi bir dönemde de görülebilmektedir.

Yapılan bir çalışmada klozapine bağlı miyokarditten kaynaklanan ölümlerin neredeyse tamamında, kardiyak histoloji ağırlıklı olarak eozinofilik infiltrasyon gözlenmiştir (Bellissima ve ark, 2018). Klozapine bağlı miyokardit vakalarında troponin I, troponin T, kreatin kinaz (CK) ve CK-MB dahil olmak üzere kardiyak biyobelirteçler ve C reaktif proteinde (CRP) yükseklik literatürde sıklıkla bildirilmiştir (Fitzgerald et al., 2011).

N-asetil sistein (NAS), antioksidan olarak bilinen bir moleküldür. Yapılan bir çalışmada, klozapine bağlı siyaloresi olan beş hastadan oluşan bir grupta, NAS'ın eklenmesi ile siyalorenin şiddetinde önemli bir azalma sağlanmıştır (Uzun et al., 2020). NAS'ın parotis bezlerini oksidatif hasara karşı koruduğu tespit edildiğinden, siyaloredeki iyileşmenin NAS tedavisinin antioksidan etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Şizofreni tanılı hastalarda antipsikotik ilaç tedavisi sırasında NAS eklenmesinde beyin oksidatif stresi, lipid peroksidasyonu ve nörodejenerasyonu hafifletme açısından da potansiyel terapötik fayda olduğu öne sürülmüştür (Miljevic et al., 2010).

Çalışmanın amacı klozapinin ratlarda miyokard, parotis ve serum üzerindeki toksik etkilerinin hangi mekanizmalar aracılığı ile olduğunun araştırılması, klozapin ile birlikte NAS kullanımı ile klozapine bağlı olumsuz etkilerin ne düzeyde gerileyip gerilemeyeceğinin belirlenmesi ve NAS'ın klinik kullanımına kapı aralamasıdır.

1.1.NAS'ın Miyokard Ve Parotiste Etkili Olabileceğine Dair Hipotezler

Klozapin ilişkili miyokardit ve klozapin ilişkili siyalorenin patogenezi aydınlatılabilmiş değildir. Deney hayvanları ile yaptığımız çalışmada NAS'ın miyokarditi ve siyaloreyi önleyip önleyemeyeceğini araştırmayı amaçladık. Etkili olması halinde hangi yol ya da yollarla etkili olabileceğine dair iki hipotezimiz mevcuttur:

1.1.1. Antioksidan Mekanizma Aracılığıyla Hücre Hasarını Önleme

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyesi, hücresel hasarın meydana gelebileceği bir seviyeye yükseldiğinde meydana gelen patolojik bir durumu ifade eder. Oksidatif stres, bir çok psikiyatrik ve nörolojik bozukluğun patogenezinde yer almaktadır (Deepmala et al., 2015b). NAS'ın doğrudan ve dolaylı antioksidan etkileri gösterilmiştir.

Çalışmamızda total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) seviyeleri serum, kalp ve parotiste bakılarak üç grup mukayese edilecek, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olup olmadığı değerlendirilecektir.

1.1.2. Antiinflamatuvar Mekanizma Aracılığıyla Hücre Hasarını Önleme

NAS, bir GSH öncüsüdür. Bu nedenle Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu ve diğer proinflamatuvar sitokinlere yol açan yukarı akış olaylarını inhibe eder (Baeuerle & Henkel, 2003) NF- κ B'nin bu inhibisyonu, birkaç proinflamatuvar genin ekspresyonunu düzenler (Yang et al., 2002).

NAS, makrofaj hücre dizilerinde protein ve mRNA seviyelerinde inflamatuvar sitokinler olan Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF a), İnterlökin-1 Beta (IL-1 β) ve İnterlökin-6 (IL-6)'yı doğrudan inhibe eder (Palacio ve diğerleri, 2011). Artan GSH üretimi, antioksidan özellikler ve sistein/glutamat değişimi yoluyla beyin makrofajları üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Dolayısıyla nöronal hasarı ve redoks reaksiyonlarını düzenler (Kigerl et al., 2012).

NAS'ın NF-KB'nin aktivasyonunu baskılayarak, akciğerde inflamasyonu azalttığı, diyaliz uygulanan hastalarda IL-6 düzeylerini azalttığı, aort anevrizması onarımından sonra kardiyak yaralanmada TNF a ve IL-1 β 'yi ve diğer birçok inflamatuvar sitokini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca hayvan deneylerinde NAS'ın travmatik beyin hasarı ve iskeminin neden olduğu pulmoner ödemin tedavisinde bir anti-inflamatuvar ajan kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Deepmala et al., 2015b).

Çalışmamızda TNF ve IL-10 seviyelerine serum, kalp ve parotiste, CRP ve Troponin I seviyelerine serumda bakılarak üç grup mukayese edilecek, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olup olmadığı değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KLOZAPİN

2.1.1. Klozapinin Tarihçesi

Geliştirilen ilk atipik antipsikotik olan klozapin, tipik antipsikotiklerin aksine ekstra piramidal yan etkiler açısından daha güvenli olduğu, prolaktin düzeyini yükseltmediği ve geç diskineziye neden olmadığı için atipik olarak adlandırılmıştır (Crilly, 2007; Oates et al., 1991). 1958 yılında İsviçre'de imipramin yapısına benzer olarak sentezlenmiş tetrasiklik yapıda dibenzodiazepin türevi bir bileşiktir. Klozapinin etkin antipsikotik tedavi olduğu şeklindeki yayınlar ilk kez 1960'ların ortasında Avusturya ve Alman klinisyenler tarafından yayımlanmıştır (Evren, 1996). Fakat 1975 yılında klozapin kullanılan on üç Finli hastada agranülositoz gelişmesi ve sekizinin kemik iliğinin baskılanması sonucu ölmesi, klozapinin klinik tedavi protokolünden büyük ölçüde geri çekilmesine neden olmuştur. Klozapinin kullanımı bazı yerlerde devam ederken 1980'li yıllarda özel grup hastalarda (tedaviye dirençli ya da tedaviyi tolere edemeyen) kullanımı tekrar gündeme gelmiştir (Hippius, 1989). Klozapinin Amerika'da FDA tarafından 1990 yılında tedaviye dirençli şizofreni hastalarında kullanılmak üzere klinik kullanımı yasallaştırılmıştır (Sadock B, Sadock V, 2004).

Klozapinle ilgili yapılan en önemli çalışma, "Study 30" olarak bilinen çalışmadır. Kane ve arkadaşları tarafından 1988 yılında tedaviye dirençli 268 şizofreni hastasıyla klozapin ve klorpromazinin etkililiği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tedaviye direnç kriterleri daha önce üç antipsikotiğe yanıtızlık, kullanılan ilaçların en az 1000 mg/gün klorpromazine eş değer dozda olması, son beş yıl içinde hastanın işlevselliğinin iyi olduğu bir dönemin bulunmaması ve çalışmaya başlanmadan önce altı haftalık haloperidol tedavisine de yanıtızlık olarak belirlenmiştir (Kane et al., 1988). Altı haftalık sürecin sonunda klozapin veya klorpromazinin kullanıldığı çift kör tedavinin sonuçları karşılaştırılmıştır. İlk 7 günden sonra klozapin grubunda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda klozapin

tedavisi verilen grupta yanıt oranı %30 iken klorpromazin grubunda yanıt oranı %4 olarak bulunmuştur. “Tedaviye Yanıt” ise Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale) toplam puanında %20 lik bir azalma ile beraber ya Klinik Genel İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression Scale)’nin 3 veya altında olması ya da Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale) hafif düzeyde psikotik belirtilerin varlığını gösteren toplam puanının 35 veya altında olması şeklinde belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre klorzapinin tedaviye yanıtın yeterli olmadığı hastalara veya tedaviye dirençli şizofreni hastalarına verilebileceği öne sürülmüştür. Ayrıca klorzapin kullanan hastaların uzun süreli izleminde ilk altı haftada yeterli yanıt vermeyen hastaların %20-45’inin tedaviye başladıktan sonra ilk altı ay içinde remisyona girdiği ve tedavi süresi uzadıkça hastaların remisyona girme ihtimalinin arttığı saptanmıştır (Kane et al., 1988).

Klorzapin kullanımının artmasıyla tedaviye dirençli hastalarda tipik antipsikotik kullanımı ve klorzapin kullanımının karşılaştırıldığı randomize çift kör çalışmaların dahil edildiği ilk meta-analiz sonuçları 2001 yılında yayınlanmıştır (Chakos et al., 2001; Nazıroğlu et al., 2014). Meta-analize göre tedaviye yanıt, ekstrapiramidal sistem yan etkileri, tardif diskinezi ve katılımcıların tedaviye devam edebilme hususlarında klorzapinin tipik antipsikotiklere belirgin olarak üstün olduğu bulunmuş, klorzapinle tedavi edilen şizofreni hastalarının tedaviye yanıt verme olasılığının 2.5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Chakos et al., 2001).

2.1.2. Klorzapinin Farmakodinamik ve Farmakokinetiği

Klorzapin iyi emilen bir ilaçtır. Ancak ilk geçiş metabolizması, biyoyararlanımını uygulanan dozun yüzde 60 ila 70’ine düşürür. Yiyeceklerin klorzapinin biyoyararlanımı üzerinde çok az etkisi vardır. Hem idrar hem dışkı ile atılır. Klorzapinin eliminasyon yarı ömrü, kararlı durum koşullarında ortalama olarak ortalama 14 saat olmakla birlikte, bireyler arasında önemli farklılıklar vardır (Jann et al., 2012). Klorzapinin dar bir terapötik indeksi ve oldukça değişken bir metabolizması vardır. Daha spesifik olarak, klorzapin farmakokinetiği soy, cinsiyet, birlikte tedavi, sigara içme durumu ve yaştan etkilenir (De Leon et al., 2022).

Klorzapin insanlarda iki ana kararlı metabolit oluşturur: Klorzapin N-oksit ve N-desmetilklorzapin. Ayrıca, klorzapinin sitokrom P450 ve peroksidaz metabolizması, tiyol içeren proteinlere kovalent olarak bağlanan reaktif bir nitrenyum iyonu üretir. Klorzapin-protein eklentilerinin oluşumu, agranülositoz patogeneğinde rol oynayan spontan nötrofil apoptoz oranında doza bağımlı bir artışa neden olur (Ogese et al., 2020).

Klorzapin karaciğerde mitokondriyal Sitokrom P450 enzim sistemi tarafından, esas olarak CYP450 1A2 yoluyla ve daha az derecede CYP 3A4, 2D6, 2C9 ve 2C19 tarafından N-desmetilklorzapine (norklorzapin) dönüştürülür (Li et al., 2015). Tütün, sigara dumanı gibi sitokrom CYP1A2’yi indükleyen ajanlar, klorzapinin metabolizmasını artırır. Sigara kullananlarda kullanmayanlara göre iki kat doz gerekebilmektedir. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. fenobarbital, karbamazepin) klorzapinin serum konsantrasyonlarını da azaltır. Ayrıca karbamazepin ve klorzapinin aditif kemik iliği toksisitesi tanımlanmıştır (Facciola et al., 1998; Muller et al., 1988). CYP1A2’yi inhibe eden ajanlar (örn., fluvoksamin, siprofloksasin) klorzapinin metabolizmasını azaltarak olağan dozlarda klinik toksisiteye neden olabilir (Trevor I Prior, 2003).

Serotonin 5HT_{2A} –dopamin D₂ antagonisti olan klozapinin farmakolojik etkileri atipik antipsikotikler arasında en karmaşık etkinliğe sahiptir. Diğer antipsikotiklerde D₂ reseptörlerinin %60'ı hedeflenerek doz seviyesi belirlenirken klozapinin D₂ reseptör afinitesi daha düşüktür. Bu nedenle klozapinin prolaktini yükseltmediği, tardif diskinezi ve diğer ekstra piramidal yan etkiler açısından daha güvenli olduğu bilinmektedir. Ayrıca D₄, 5HT_{2C}, α₁ ve α₂ adrenerjik, H₁, M₁ reseptörlerine de afinitesi mevcuttur. Son yıllarda glutamaterjik etkisinin de olduğu anlaşılmış olup klinik etki gücünde hangi reseptör aktivitesinin önemli rolü olduğu henüz belirlenebilmiş değildir (Öztürk & Uluşahin, 2016; Stahl, 2015).

2.1.3. Klozapin Tedavisine Başlama

Klozapin tedavisine başlanmadan önce hastanın genel sağlık durumu ve kardiyovasküler değerlendirmeleri yapılmalıdır.

Tam kan sayımı; tedavi öncesinde genel popülasyonda nötrofil sayısı $\geq 1500 \text{ mm}^3$ ve Benign Etnik Nötropenisi olan hastalarda nötrofil sayısı $\geq 1000 \text{ mm}^3$ olmalıdır. Takip ve agranülositoz ile ilişkili durumlar yan etkiler bölümünde ayrıntılı değerlendirilmiştir.

Kilo ve boy (vücut kitle indeksi), bel çevresi, açlık kan şekeri (veya HbA1c) ve açlık lipitleri,

Elektrokardiyogram ve gerekli görülmesi halinde kardiyoloji konsültasyonu,

Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi tedavi öncesi değerlendirilmelidir (Oliver Freudenreich & Joseph McEvoy, 2022).

Yan etki riskini en aza indirmek için günde iki veya üç doz halinde verilmesi önerilir. Doz stabilizasyonu sağlandıktan sonra tolere edebilen hastalarda ve sedasyonun olumsuz etkilediği durumlarda yatmadan önce tek doz verilebilir (Takeuchi et al., 2016).

2.1.4. Klozapin Dozları

Klozapin tedavisinde küçük dozla başlama ve yavaş doz artırımı önerilmektedir. Örnek olarak, üç-dört gün boyunca yatmadan önce günde bir kez 25 mg, ardından üç -dört gün yatmadan önce günde bir kez 50 mg önerilmektedir. 25 mg'lık ilave artışlar haftada iki kez verilmelidir. Hiç klozapin almamış hastalarda tolerabiliteyi değerlendirmek için 12.5 mg'lık bir başlangıç test dozu da öneriler arasındadır (Oliver Freudenreich & Joseph McEvoy, 2022).

Acil durumlarda (aktif saldırganlık/şiddet veya kendine zarar verme/intihar) yukarıdaki titrasyon oranı iki katına çıkarılabilmektedir. Örneğin, üç veya dört gün boyunca günde bir kez 50 mg, ardından üç -dört gün boyunca günde bir kez 100 mg ve ardından haftada iki kez 50 mg'lık artışlar önerilmektedir. Sedasyon en sık klinik yan etkidir, bu nedenle klozapin dozu arttıkça diğer sedatif ajanları aynı anda azaltmak gerekmektedir. Hastanın nöbet ve postural hipotansiyon açısından yakın takibi önemlidir (Oliver Freudenreich & Joseph McEvoy, 2022).

Başlangıç hedef dozu 300 mg/gün olmakla birlikte ek hastalıklar, yanıt durumu, yan etkiler hedef dozu etkilemektedir.

Etkinlik için genellikle 300 ila 600 mg/gün idame dozu gerekir. Tedaviye dirençli psikoza olan hastalarda ortalama hedef doz günde ortalama 400 mg'dır. 900 mg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir. Akut toksik semptomların 2000µg/L'nin üzerinde bir plazma konsantrasyonu elde edildikten sonra ortaya çıktığı kanıtlanmıştır (Nair et al., 2019).

Klozapin tedavisine 48 saat ara verilmesi halinde ortostatik hipotansiyon, senkop ve kardiyak arrest de dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler etki riskini azaltmak için günde bir veya iki kez 12.5 mg ile başlanır. Tolere edildiğine kanaat getirilirse daha hızlı titrasyon yapılabilir (Mueller, 2022).

Uluslararası klozapin titrasyon kılavuzunda klozapin başlanırken kişiselleştirilmiş titrasyon, CRP ölçümleri ve kan seviyelerine dayalı doz tahminleri önerilmektedir (De Leon et al., 2022).

2.1.5. Klozapin Endikasyonları

2.1.5.1. Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klozapin

İlaç etkinliği değerlendirildiğinde klozapinin gerek birinci kuşak gerekse ikinci kuşak antipsikotiklere karşı belirgin üstünlüğünü gösteren birçok meta analiz ve randomize kontrollü çalışma mevcuttur (Chakos et al., 2001; D. M. Taylor & Duncan-McConnell, 2016; Wahlbeck et al., 1999, 2000). Geddes ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu meta-analize göre ikinci kuşak antipsikotiklerden klozapin dışındaki ilaçların birinci kuşak antipsikotiklere belirgin üstünlüğünün olduğu gösterilememiştir (Geddes et al., 2000).

Amerika Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından yapılan CATIE çalışmasının ikinci basamağında klozapinin üstün olduğu gösterilmiştir. Atipik antipsikotiklere cevap vermeyen 99 hasta klozapin, olanzapin, ketiapin veya risperidon tedavileri ile izlendiğinde PANSS toplam puanında en büyük düşüşün klozapin verilen grupta olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda klozapin grubundaki hastaların tedaviye uyumu da en yüksek düzeydedir (S. N. Lewis & Lieberman, 2008).

İngiliz CutLass (Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Severe Schizophrenia) çalışmasında iki veya daha fazla antipsikotik ilaca iyi yanıt vermeyen 136 hastada klozapin ile diğer ikinci nesil ilaçlar karşılaştırılmıştır. Sonuçta, 1 yıl boyunca semptomların iyileşmesinde klozapinin üstün olduğunu ve PANSS puanlarını düşürmede daha etkili olduğu saptanmıştır (S. W. Lewis et al., n.d.).

Klozapinin pozitif ve negatif semptomların yanı sıra depresif semptomları da iyileştirme açısından en yüksek etkiye sahip antipsikotik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Huhn et al., 2019).

Şuanda geline nokta bakıldığında tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin en önemli ilaçtır, altın standart tedavidir (Geethal Malalagama, 2011; Moore et al., 2007; Patel et al., 2019a).

2.1.5.2. Tardif Diskinezi Klopabin

Tardif diskinezinin birinci basamak tedavisi, klinik olarak mümkünse antipsikotik ilaçların kesilmesidir. Ancak ciddi ruhsal hastalığı olan birçok hastada hastalığın relaps ve rekürrensi nedeniyle antipsikotiklerin kesilmesi mümkün olamamaktadır. Birinci kuşak antipsikotikten klopabin veya ketiapin gibi daha düşük D2 afinitesi olan ikinci kuşak antipsikotiklere geçiş geç diskinezi semptomlarını azaltmada etkili olabilmektedir. Bu durum dopaminin daha zayıf bloke edilmesi ile ilişkilendirilmektedir. Doğrudan bir antidiskinetik etki olasılığı daha düşüktür. Yüksek doz antipsikotik ilaçlarla TD, parkinsonizm tarafından maskelenebilir, ancak bu uygulama önerilmemektedir (Ricciardi et al., 2019). Dolayısıyla tardif diskinezi gelişen psikotik hastalarda klopabin önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

2.1.5.3. İntihar Davranışını Önlemede Klopabin

Şizofreni hastalarının intihar riski oldukça yüksektir. Hastaların yaklaşık %50'si intihar girişiminde bulunurken TÜİK verilerine göre bu oran genel popülasyonda yalnızca binde 3-4'tür. Şizofreni hastalarının %10'u intihar nedeniyle kaybedilmektedir (Khokhar et al., 2018). Şizofreni hastalarında suisidalite başlı başına bir sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Diğer antipsikotiklere yanıt vermeyen hastalarda ve intihar davranışının önlenmesinde klopabinin diğer antipsikotik ajanlardan daha etkili olduğu gösterilmiştir (American Psychiatric Association, 2021; Huhn et al., 2019; Mizuno et al., n.d.). Finlandiya'da şizofreni hastalarına ilişkin 20 yıllık takip verileri analiz edilen bir çalışmada klopabin kullanan hastalarda intihar nedeni mortalitenin diğer antipsikotik ilaçlar alan hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Taipale et al., 2020). Yatarak tedavi gören şizofreni hastalarını inceleyen retrospektif bir çalışmada bu bulgular doğrulanmıştır; klopabin tedavisi öncesinde bu hastalarda intihar davranışı oranı %28 iken, klopabin tedavisi sırasında bu oran %3'e düşmüştür (Modestin et al., 2005).

Şizofreni ve şizoafektif bozuklukta intihar davranışı riskini önlemek için endikedir.

2.1.6. Klopabinin Endikasyon Dışı (Off-Label Use) Kullanım Alanları

Demans ile ilişkili psikoz, ajitasyon/agresyonun ciddi, dirençli olduğu durumlarda klopabin tercih edilebilmektedir (Reus et al., 2016). Küçük doz başlanması önerilir, ortalama 60 mg/gün dozu incelenmiştir. 4 haftada klinik olarak anlamlı yanıt alınmadığında kesilmesi tavsiye edilmektedir (Lee et al., 2007).

Tedaviye dirençli bipolar bozukluğun akut mani döneminde monoterapi veya ek tedavi olarak verilebilmektedir (Yatham et al., 2018). Olağan dozu 100-300 mg/gün olarak önerilmektedir (Green et al., 2000). İdame döneminde de aynı dozdan verilebilmektedir (Grunze et al., 2009).

Parkinson hastalığında psikoz tedavisinde çok sayıda hastada parkinsonizmi kötüleştirmeden psikoz semptomlarını ortadan kaldırdığı, günlük ortalama 50 mg dozunda verilmesinin yeterli olduğu gözlenmiştir (Fried- & man and M. Lannon, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, and Brown University School of Medicine, Providence; C. Comella, Rush–

Presbyterian–St. Luke’s Medical Center and Rush School of Medicine, Chicago; S. Factor, Albany College of Medicine, Alb, 1999)

2.1.7. Klopapinin Yan Etkileri

2.1.7.1. Agranülositoz

Klopapine bağlı nötropeni/agranülositozun mekanizması bilinmemektedir. Hipotezler arasında immün aracılı mekanizmalar ve doğrudan sitotoksik etkiler yer almaktadır. Bireyler arasında hafif kemik iliği baskılanmasından şiddetli kemik iliği baskılanmasına kadar farklılıklar gösterebilir (Whiskey & Taylor, 2007). Agranülositoz doz bağımlı değildir. Klopapin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %2.7’sinde nötropeni gelişir (D. Taylor, 2018). Agranülositoz klopapin tedavisinde %0.1 oranında görölmekte olup en çok korkulan yan etkidir. Agranülositoz vakalarının %80’den fazlası tedavinin ilk 18 haftasında gelişir (Munro et al., 1999). Bu yüzden ilk 18 hafta, haftada bir kez, sonrasında ayda bir kez hemogram takibi yapılır. Lökosit sayısı giderek azalıyorsa daha yakın takibi gerekmektedir (Öztürk & Uluşahin, 2016). Nötropeni hafif ($1-1.5 \times 10^9/L$) orta ($0.5-1 \times 10^9/L$) ve şiddetli ($<0.5 \times 10^9/L$) olarak sınıflandırılabilir. Birleşik Krallıktaki ruhsatlandırmaya göre nötrofil sayısı $1.5 \times 10^9/L$ veya altına düşerse ilacın kesilmesi gerekir. ABD’de daha düşük nötrofil sayılarında tedavinin devamına izin verilmektedir ($<1 \times 10^9/L$). Klopapine bağlı agranülositozda klopapin kesilmelidir, agranülositozun ortadan kalkması için granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılması düşünülebilir. Nüks riski yüksek olduğundan klopapine bağlı agranülositozu takiben G-CSF veya lityum kullanmadan yeniden klopapine denenmesi önerilmez (D. Taylor et al., 2022).

2.1.7.2. Siyalore

%30-80 prevalansı olduğu bildirilen hipersalivasyon (Kumar et al., 2006; Syed et al., 2012b) genellikle erken evrelerde ortaya çıkar ve klopapin tedavisi boyunca devam eder. Zamanla azabilir ancak özellikle geceleri şiddetli ve kalıcı olabilir (Syed et al., 2012a). Gece olan siyalore, genellikle yastığın ıslanmasıyla fark edilir. Siyalore, klopapin tedavisinin kesilmesini gerektirebilecek sosyal izolasyon, cilt tahrişleri ve enfeksiyon, parotis bezi inflamasyonu ve uyku bozuklukları ile sonuçlanabilir (Sackalingam et al., 2007).

İki geniş siyalore kategorisi vardır: anterior siyalore ve posterior siyalore. Anterior siyalore, dudaktan damlayan tükürüğü ifade eder. Anterior siyalore, perioral cilt tahrişine ve enfeksiyonuna, giysilerin kirlenmesine, konuşma kapasitesinde bozulmaya yol açabilir. Ayrıca bu durumlar öz saygının azalmasına, sosyal izolasyona ve yaşam kalitesinde düşmeye yol açabilmektedir. Posterior siyalore, tükürük dilin üst kısmında arkaya ve hipofarinkste biriktiğinde meydana gelir. Bu durum sebebiyle aspirasyon ve pnömoni riskini artırabilir. Sayılan yan etkiler ilaç uyumsuzluğu açısından risk teşkil etmektedir (Van der Poorten & De Hert, 2019; Varley et al., 2019). Siyalorenin sosyal bir boyutu da vardır. Görünümü olumsuz etkiler, başkaları tarafından zihinsel kapasitenin olumsuz algılanmasına yol açabilir. Konuşmayı olumsuz etkileyebilir. Bu durum genel olarak güven ve öz saygıyı etkiler. Aynı zamanda kişinin sosyal yönden içe kapanmasına da zemin hazırlayabilir (Varley et al., 2019).

Klozapine bağılı hipersalivasyonun farmakolojik temeli belirsizliğini koruyor (Kumar et al., 2006). Hipotezler arasında muskarinik M4 agonizmi, adrenerjik $\alpha 2$ antagonizmi ve yutma refleksinin inhibisyonu yer alır (Davydov & Botts, 2000; Rogers & Shramko, 2000). Klozapin kullanımıyla tükürük üretiminin artmadığını öne süren çalışmalar mevcuttur.

Klozapine bağılı hipersalivasyonla ilgili iki çalışma, kontrollere kıyasla klozapin alan kişilerde tükürüğün bileşimi veya akış hızında önemli bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur (Ben-Aryeh et al., 1996) Klozapin sonrası parotis bezinde şişme vaka bildirimleri mevcuttur (Gouzien et al., 2014; Todorova-Nenova, 2018; Vohra, 2013). Hipersalivasyon, başka bir çalışmada da parotiste şişlik ve inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (Brodkin et al., 1996). Klozapin sonrası bilateral parotis hipertrofisi de raporlar arasındadır. Parotiste şişlik hipersalivasyona göre daha az sıklıkla bildirilen bir sorundur. Bunun için çok faktörlü bir açıklama olabilir: parotiste şişliğin farkında olunmaması, diğer tıp/cerrahi branşlarda görülen parotis bezi şişlikleri; gözden kaçması kolay olduğu için bu durum hakkında düşük raporlama, durumun kendisinin düşük insidansı (Immadisetty & Agrawal, 2012).

Siyaloreye ek olarak, klozapinin %53 prevalansla ağız kuruluğuna neden olduğu bildirilmiştir (Chen et al., 2019). Klozapinin bu karşıt etkilere yol açtığı mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır.

Ayrıca hipersalivasyonun tükürük üretimindeki artıştan ziyade bozulmuş laringeal peristaltizm nedeniyle de meydana gelebileceği hipotezler arasındadır (Rabinowitz et al., 1996).

Skopolamin (300–900 µg/gün), pirenzepin (25–100 mg/gün) gibi antimuskarinik ajanlar %1'lik atropin çözeltileri (günde üç defaya kadar bir damla), klonidin (50–200 µg/gün oral) gibi alfa-2 agonistler, amitriptilin (50–100 mg/gün), difenhidramin (50 mg/gün), amisülprid (100–400 mg/gün), sakız çiğnemek, yastığı kaldırmak klozapina bağılı siyalore için öneriler arasındadır (Chen et al., 2019; Schneider et al., 2014; Yeşilyurt et al., 2010). Botulinum toksini enjeksiyonu, tedavi seçenekleri arasındadır. Bununla birlikte, etki genellikle yalnızca 3 ila 6 ay sürer ve tekrarlanan enjeksiyon, antikor oluşumuna ve etkinliğin ortadan kalkmasına neden olabilir. Toksin etkisi geçtikçe siyalore de yavaş yavaş geri döner. Bu nedenle Botulinum toksini enjeksiyonu da siyalore yönetiminin uzun vadeli bir çözümü değildir (Varley et al., 2019).

Klozapin kaynaklı hipersalivasyon gerek tıbbi gerekse sosyal açıdan ciddi rahatsız edici bir yan etki olmasına rağmen, literatür tarandığında deneysel ilaçlardan herhangi birinin yeterince güvenli olduğuna veya bu etkiyi anlamlı ölçüde azalttığına dair kanıta rastlanmamıştır (Syed et al., 2012b).

2.1.7.3. Miyokardit ve Kardiyomiyopati

Miyokardit ve kardiyomiyopati, klozapin kullanımına bağılı nadir görülen yan etkilere aittir. Ölümcül miyokardit ve kardiyomiyopati riski %0,1 olarak tahmin edilmektedir. Miyokardit, en sık klozapin tedavisine başladıktan sonraki ilk 6-8 hafta içinde (ortalama 3 hafta) ortaya çıkmakla birlikte herhangi bir zamanda da görülebilir (L La Grenade, D Graham, 2001).

Kardiyomiyopati de miyokarditi takiben ortaya çıkabildiği gibi daha sık olarak aylar ya da yıllar içerisinde ortaya çıkmaktadır.

Klozapine bağlı miyokarditin klinik görünümü, subklinik veya hafif atipik semptomlardan akut kalp yetmezliğine veya ani kardiyak ölüme kadar geniş yelpazededir. Literatürde klozapin kullanımıyla ilgili olarak 'asemptomatik' veya 'atipik' miyokardit de raporlanmıştır (Patel et al., 2019b). Miyokardit tanısı genel olarak zor olabilir, çünkü klinik prezentasyonu oldukça değişkendir (Caforio et al., 2013). En yaygın semptomlar ateş, göğüs ağrısı, yeni nefes darlığı ve/ veya çarpıntıdır (Patel et al., 2019a). Klozapinin kardiyotoksititeyi hangi mekanizmayla indüklediği net değildir (Patel et al., 2019a). Miyokardit, klozapin tedavisinde erken ortaya çıkması nedeniyle bir tip 1 ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu olabileceği öne sürülmüştür (Kilian et al., 1999). Bu durum, klozapinin veya kardiyotoksik metabolitinin oluşumuna bağlı olabilir (Bellissima et al., 2018). Ig E aracılı yollar, sitokin güdümlü tepkiler ve hiperkatekolaminerjik duruma bağlı oksidatif stres dahil olmak üzere çok sayıda hipotez önerilmiştir (Abdel-Wahab et al., 2014; Kilian et al., 1999; Kluge et al., 2009). Mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, klozapinin neden olduğu miyokarditin immün aracılı bir reaksiyon olduğu hipotezi öne çıkmaktadır (Lacaze et al., 2020).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada klozapinin neden olduğu miyokardite karşı kaptopril, oksidatif stres parametrelerini ve özellikle miyokardiyal malondialdehit, nitrit ve hücre içi azaltılmış glutatyon seviyelerini ve glutatyon peroksidaz aktivitesini önemli ölçüde olumlu etkileyerek hücreleri koruyucu bir etki göstermiştir. Bu çalışmada kaptoprilin miyokardit üzerindeki koruyucu etkisinin bağışıklık yanıtının ve ilişkili inflamasyonun modülasyonu anlamına gelebileceği sonucuna varılmıştır (Abdel-Wahab et al., 2014).

Klozapine bağlı kardiyomiyopati en yaygın olarak artan nefes darlığı ile birlikte ortopne, paroksizmal gece dispnesi ve artan periferik ödem ile kendini gösterir (Alawami et al., 2014). Malign aritmi (ventriküler taşikardi/fibrilasyon) ve pompalama fonksiyonundaki yetersizlik, kardiyomiyopatiye bağlı ölüm nedenleridir (Patel et al., 2019b). Klozapine bağlı miyokarditte ölüm oranının genel popülasyondaki miyokardite göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ani ölüm vakaları da mevcuttur. %21 ile %64 arasında ölüm oranları bildirilmiştir (Bellissima et al., 2018).

Klozapinin neden olduğu miyokardit için klinik risk faktörlerini belirlemek üzere tasarlanmış vaka kontrol analizinde, hızlı doz titrasyonu, eş zamanlı sodyum valproat kullanımı ve artan yaş ile miyokarditin daha yaygın olduğu bulunmuştur. Diğer araştırmalarda eşzamanlı kullanılan ilaçlar, sigara içme durumu, alkol ve yasadışı uyuşturucu kullanımı, vücut kitle indeksi ve psikiyatrik hastalık süresi dahil olmak üzere çok çeşitli faktörlerin araştırılmasına rağmen, klozapine bağlı miyokardit riskinin %50'sinden daha azı açıklanmıştır (Lacaze et al., 2020). Bununla birlikte, bazı yazarlara göre miyokardit ilacın başlanmasıyla erken dönemde ortaya çıktığı için belirlenmiş spesifik riskler yoktur.

Klozapine bağlı kardiyomiyopatinin patogenezi hakkında çeşitli hipotezler olmakla birlikte veri eksikliği nedeniyle fikir birliği yoktur. Klozapinin neden olduğu kardiyomiyopatinin miyokardit gibi doza bağlı olmadığı düşünülmektedir (Alawami et al., 2014). Alfa-adrenerjik blokaj, antrasikline benzer doğrudan toksisite- indüklenmiş kardiyomiyopati, alkol-madde

kullanım bozukluğuna sekonder ortaya çıkan durumlar, kolinerjik reseptör disfonksiyonunu etkileyen çevresel faktörler, sitokrom P450 (CYP) enzimleri aracılığıyla klozapin metabolizmasının düzenlenmesindeki varyasyonlarla ilişkili genetik risk hipotezler arasındadır (Vickers et al., 2022) .

Klozapine bağlı kardiyomiyopatide ölüm oranı, Fontana ve arkadaşlarının çalışmasında %18 (178 vakanın 32'si), Alawami ve arkadaşlarının çalışmasında %14.8 (27 vakanın 4'ü) ve Grenade ve arkadaşlarının çalışmasında %24 olarak bildirilmiştir (Alawami et al., 2014). Klozapin kullanan hastalarda ani ölümlerin varlığı da dikkate alındığında bu oranların gerçek değerlerin altında olması muhtemeldir.

Doku ve plazma GSH düzeylerindeki azalma kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Klozapin kullanımında artan oksidatif stres, hidrojen peroksit salınımına yol açarak endojen antioksidan enzimi de inaktive eder. Nair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, klozapinin terapötik dozda bile endotel yıkımını başlatabileceği ve ayrıca toksik dozda vasküler endotelyumda düzensizliğe yol açtığı bildirilmiştir. Serbest oksijen radikallerindeki değişiklikler, uzun süreli maruziyette, vasküler anormalliğe daha fazla katkıda bulunan inflamatuvar yanıtın aktivasyonu ile doğrudan ilişkilidir (Nair et al., 2019). Vasküler anormalliğin periferik direnci artıran ve kardiyak komplikasyonlara yol açabilen yönü dikkate alındığında, klozapin kullanımı sonrası kardiyomiyopati gelişiminde muhtemel bir mekanizmadır.

Klozapin ile kardiyotoksisite arasında doza bağlı bir ilişkinin olup olmadığına dair mevcut kanıtlar yetersizdir: Miyokardit üzerine yapılan bir incelemede başvuru sırasındaki ortalama klozapin dozunun 250 mg/gün olduğu bulunmuşken (Bellissima et al., 2018) bir başka çalışmada 12.5 mg/gün kadar düşük dozlar alırken miyokardit ile başvuran hastalar tanımlanmıştır (Geraldine R Hill 1, 2008). Miyokardit komplikasyonunun dozdan bağımsız olduğu hipotezi öne çıkmaktadır (Swart et al., 2016).

Hem miyokardit hem de kardiyomiyopati, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüşle ilişkili sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna neden olabilir, her ikisi de önemli ölçüde artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Knoph et al., 2018).

C-reaktif proteinde önemli bir artışın (100 mg/L'nin üzerinde) ve troponin yükselmesinin (normalin üst sınırının iki katından fazla), semptomatik hastalarda klozapine bağlı miyokarditin saptanmasında %100 duyarlı olduğu bildirilmiştir (C VanderZwaag 1, M McGee, J P McEvoy, O Freudenreich, W H Wilson, 1996).

2.1.7.4. Pnömoni

Klozapin ve pnömoni arasındaki ilişki karmaşık ve uzun sürelidir. Diğer antipsikotiklerle kıyaslandığında klozapin, pnömoni ve pnömoni nedeniyle mortalite açısından daha yüksek risk taşımaktadır. (Cicala G, Barbieri MA, Spina E, 2019). Psikotik hastalarda sorun olarak daha sık karşımıza çıkan sigara, ilaç kullanımı, obezite pnömoniyi kolaylaştırıcı faktörler arasındadır (Schoretsanitis, Ruan, et al., 2021). Siyalorenin yol açtığı aspirasyon ve sedasyon pnömoniye yol açan faktörler arasındadır (Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, 1998).

Ayrıca pnömonide diğer sistemik enfeksiyonlarda olduğu gibi CYP1A2'yi ve diğer CYP enzimlerini inhibe eden sitokinlerin ortaya çıkışı klorzapin düzeyinde artış için risk teşkil etmektedir. Artan klorzapin konsantrasyonları aspirasyon riskini artıran yutma bozukluğu, sedasyon, hipersalivasyona yol açarak pnömoni ile pozitif feedback mekanizmasını tetikler (Schoretsanitis, Kuzin, et al., 2021; Schoretsanitis, Ruan, et al., 2021).

Cicala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klorzapinin immünoglobülin düzeylerini düşürerek ve interlökin-1 reseptör antagonistini artırarak toplum kökenli pnömoniye katkıda bulunabileceği saptanmıştır (Cicala G, Barbieri MA, Spina E, 2019).

Leon ve ekibinin uluslararası çok merkezli yaptıkları geniş katılımlı çalışmaya göre, klorzapin kullanan hastalarda başlıca sekiz ölüm nedeni arasında ,ilk sırada pnömoni (2077 ölüm), ikinci sırada kardiyak arrest (1449 ölüm), üçüncü sırada agranülositoz (550 ölüm) ve dördüncü sırada miyokardit (539 ölüm) gelmektedir. Kabızlık, aritmi, nöbet ve senkop diğer nedenleri oluşturmaktadır (De Leon et al., 2022).

2.1.7.5. Nöbet

Klorzapin, epileptik nöbetin ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu yan etki doz bağımlıdır. Klorzapinin hızlı titre edilmesi de nöbete yol açabilir (Varma et al., 2011). Yüksek doz (≥ 600 mg/gün) veya yüksek plazma düzeyi (≥ 1000 $\mu\text{g/L}$) epileptik nöbet açısından risk teşkil etmektedir (Öztürk & Uluşahin, 2016). Epileptik nöbet ortaya çıktığında antikonvülzan eklemek gündeme gelir. Şizoaftektif bozukluk ise valproat, klorzapine zayıf yanıt veya devam eden negatif semptomlar varsa lamotrijin, kilo kaybı gerekiyorsa topiramat, antikonvülzanlara yeterli yanıt yoksa gabapentin düşünülebilir (D. Taylor, 2018). Bazı yazarlar yüksek doz klorzapin kullanımında (≥ 500 mg/gün) veya klorzapin plazma düzeyinin yüksek konsantrasyonunda (≥ 500 $\mu\text{g/L}$) profilaktik antikonvülzan eklemeyi önermektedir (Caetano, 2014).

2.1.7.6 Ateş

Klorzapin CRP ve IL-6 üzerinden inflamatuvar yanıtı indükler (Hung et al., 2017; Kohen et al., 2009). Ateş olması halinde doz azaltılması önerilir. Genellikle kan diskrazileri ile ilişkili değildir (F Trémeau, S C Clark, D Printz, L S Kegeles, 1997; Tham & Dickson, 2002). Nöromusküler malign sendrom ve miyokardit açısından dikkatli olunması gerekmektedir.

2.1.7.7 Miyoklonus

Klorzapin dozu artırılırken miyoklonus meydana gelebilir. Tonik-klonik nöbet öncesi de oluşabilir. Ortaya çıkması halinde valproat ilk tercihtir (Osborne & McIvor, 2015; Praharaç et al., 2010; Sajatovic & Meltzer, 1996).

2.1.7.8 Konstipasyon

Yoğun muskarinik blokaj özellikle yüksek dozlarda konstipasyona yol açabilir. Konstipasyon, %14-60 prevalansında bildirilmiştir (Palmer et al., 2008). Şiddetli konstipasyon sonucu paralitik ileus ve bağırsak obstrüksiyonu, toksik megakolon, nekrotizan kolit, kolon

perforasyonu, bağırsak enfarktüsü ve aspirasyona neden olabilecek kusma ve sonrasında ölüm bildirilmiştir. Klinisyenler bu açıdan dikkatli olmak durumundadır (De Hert et al., 2011). Klorapin tedavisine bağıli konstipasyon herhangi bir aşamada ortaya çıkıyorsa da konstipasyona bağıli komplikasyonlar tedavinin ilk 4 ayında daha sık görölür (Palmer et al., 2008).

2.1.7.9 Sedasyon ve Yorgunluk

Sedasyon, M_1 muskarinik, H_1 histaminik ve α_1 adrenerjik reseptörlerine olan güçlü antagonizmasıyla bağılantılıdır. Sedasyon, antipsikotik ajanların sık görölün bir yan etkisi olup klorapin bu yan etkiye en sık neden olduğu bildirilen ikinci kuşak antipsikotik ajandır (C et al., 2010; Leucht et al., 2013). Klorapin tedavisi alan hastaların %45'inde uyku süresinde artış ve sedasyon gözlenmiştir (McEvoy, 2006). Sedasyon daha çok tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar. Genellikle 2-3 ay süresinde tolerans gelişir (Miller, 2000). Sedasyon klorapin dozu ile ilişkilendirilmiştir (Lameh et al., 2007).

Yorgunluk, hastaların kas-iskelet sistemi semptomları, dikkat ve konsantrasyon sorunları, baş ağrıları ve uyku bozuklukları ile ilgili raporlarını içeren kalıcı bir tükenmişlik ve güçsüzlük olarak tanımlanmıştır (K Fukuda, S E Straus, I Hickie, M C Sharpe, J G Dobbins, 1994). Klorapin alan hastalar sıklıkla yorgunluktan yakınıır (D. Taylor, 2018).

2.1.7.10 Metabolik Sendrom ve Kilo artışı

Sürekli olarak klorapin kullanan hastalar, diğler herhangi bir antipsikotik ilaca göre daha şiddetli metabolik yan etkilere sahiptir (Henderson, 2007). Henüz bilinmeyen ancak varlığı öne sürölün bir X reseptörü vasıtasıyla açlık trigliserit düzeylerinde ve insülin direncinde artışları kapsayan kardiyometabolik riskler açısından en bilinen antipsikotikler arasındadır. Klorapinle tedavi edilen ayaktan hastalar üzerinde yakın zamanda yapılan bir gözlemsel çalışma, %80'inin aşırı kilolu olduğunu ve %58'inin metabolik sendrom kriterlerini karşıladığını ve eşzamanlı yüksek hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperlipidemi oranlarının olduğunu göstermiştir (Lappin et al., 2018). Benzer şekilde, toplum ruh sağlığı kliniklerinde klorapin kullananlarda yapılan geriye dönük bir incelemede, klorapin kullananların %45'inin metabolik sendrom kriterlerini karşıladığı, ancak bu fiziksel semptomların genellikle yetersiz tedavi edildiğini, sadece %31'inin hiperglisemi ve %16'sının hipertansiyon tedavisi aldığı bildirilmiştir (Tso et al., 2017).

Kilo artışı sık görölün yan etkiler arasında olup hem H_1 histamin hem de $5-HT_{2C}$ reseptörlerine bağlanmasıyla ilişkili olabilir. Genellikle antipsikotik tedavi sırasında kilo alımı, kullanımın ilk 3-4 ayında en hızlıdır ve uzun süreli kullanımdan sonra bir platoya ulaşır (C et al., 2010; Wetterling, 2011). Kilo alımı uzun vadede hipertansiyona yol açabilmektedir.

2.1.7.11 Üriner İnkontinans

Klorapin kullanımına bağıli üriner inkontinans, sıklıkla gece yaşanan yaygın bir yan etkidir (Gürçan et al., 2021). Kolinerjik sistem üzerindeki klorapin etkisinin, mesanenin detrusor kasını inhibe ederek üriner retansiyon ve taşmaya neden olduğu düşünülmektedir (Harrison-Woolrych et al., 2011).

2.1.7.12 Taşikardi ve Ortostatik Hipotansiyon

Taşikardi, genellikle ilk 4 haftada olabilir ve genellikle benign karakterdedir. Doz ilişkili olabilir. Taşikardi istirahatte devam ediyorsa ve ateş, hipotansiyon veya göğüs ağrısı ile ilişkiliyse miyokarditi işaret edebilir (Hägg et al., 2001).

Ortostatik hipotansiyon, klozapinin α 1-adrenerjik reseptör blokajının neden olduğu sık gözlenen bir yan etkidir (De Berardis et al., 2018; Gugger & Ehret, 2016). Genellikle ilk 4 haftada daha belirgindir. Doz azaltmak ve dozu yavaş artırmak, sıvı alımını artırmak tabloyu kontrol altına almakta etkilidir (D. Taylor, 2018) CATIE çalışmasında klozapin kullanan 270 hastada ortostatik hipotansiyona bağlı bayılma prevalansının %24 olduğu bildirilmiştir (Stroup et al., 2009). Hafif ortostatik hipotansiyonu olan hastalar baş dönmesinden şikayet edebilir. Şiddetli ortostatik hipotansiyon ise senkop, kognitif bozulma hatta stupora yol açabilir.

2.1.7.13 Obsesif Kompulsif Bozukluk

Klozapin ile indüklenen obsesif kompulsif bozukluk birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda obsesif kompulsif bozukluk şiddeti ile klozapin tedavisinin süresi arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (Lin et al., 2006; Schirmbeck et al., 2011). Klozapin dozunun azaltılmasından sonra obsesif kompulsif bozukluk açısından bir iyileşme bildirilmiştir (Zink, 2014).

2.1.7.14 Diğer Yan Etkiler

Tedavi süreci boyunca gastroözefageal reflü ve genellikle ilk ayda bulantı şikayetleri de yapılabilmektedir (D. Taylor, 2018).

4 vaka bildiriminde klozapinin neden olduğu poliserozit ile ilişkilendirilen dermatolojik bozukluklar tanımlanmıştır. Schonfeldt-Lecuona ve Connemann, klozapinin neden olduğu olası bir lenfoma vakasında ortaya çıkan bir akut nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu) bildirmiştir (Schonfeldt-Lecuona & Connemann, 2002). Bhatti ve arkadaşları biyopside lökoklastik dermatomiyozit ile uyumlu diffüz eritematöz bir döküntü tanımlamıştır (Bhatti et al., 2005). Stanislav ve Gonzalez-Blanco, gövdenin üst kısmından hem üst hem de alt ekstremitelere hızla yayılan, iyi sınırlı papüler, eritematöz ve kaşıntılı bir döküntü bildirdi (Stanislav & Gonzalez-Blanco, 1999). Chatterjee ve Safferman, plevral efüzyon ve eozinofili ile ilişkili bir selülit bildirmiştir (Chatterjee & Safferman, 1997). Bu lezyonların biyopsisinde ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu düşünülmüştür. Vaka örneklerinde klozapin kesilmesinin ardından dermatolojik yakınmaların ortadan kalkışı dikkat çekicidir.

Klozapinle ilişkili izole perikardit ve izole plevrit vakaları da bildirilmiştir (Mouaffak et al., 2009).

Serozal komplikasyonlar ciddi yan etkiler olarak kabul edilir. Bu durum efüzyonun boyutuna, seyrine, inflamatuvar belirtilerine ve iç organ tahribatına bağlı olarak ölümcül olabilir (Mouaffak et al., 2009).

Nadir de olsa klozapinle ilişkili nöroleptik malign sendrom (Erol et al., 2013) immün aracılı mekanizmayla olduğu düşünülen interstisyel nefrit (Chan et al., 2015) ve pankreatit (N Bergemann, C Ehrig, K Diebold, C Mundt, 1999) vaka bildirimleri mevcuttur.

2.1.8. Klozapin ve İmmünite

Klozapinin immünolojik mekanizmaları bozabildiği bilinmektedir. Klozapin özellikle hızlı titrasyonda inflamasyona yol açabilir. Ayrıca klozapin enfeksiyon riskini artırabilir (De Leon et al., 2020).

Ogeşe ve arkadaşlarının, klozapin ve immünite ile ilgili yaptıkları çalışmada klozapinin terapötik konsantrasyonlarda HLA-DR molekülleri ile etkileşime girdiğini ve insan CD4+ T hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir (Ogeşe et al., 2020). Ayrıca şizofreni tedavisi için klozapin alan 18 hastanın analizinde, NK hücreleri, B hücreleri, CXCR5+, klasik monositler, dendritik hücre, HLA-DR+ düzenleyici T hücreleri ve CD4+ bellek T hücrelerinin sayılarında bir artış olduğu ortaya koyulmuştur (Fernandez-Egea et al., 2016).

Abdelrahman ve arkadaşlarının farelerle yaptığı çalışmada klozapinin subterapötik, terapötik ve yüksek dozlarda doğuştan gelen, adaptif, hücre aracılı ve humoral immün yanıt üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Abdelrahman et al., 2013)

Senoskie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlarda klozapine maruz kaldıktan sonraki saatler içinde kan, dalak ve kemik iliğindeki nötrofillerde ve proinflamatuvar mediatörlerde (örn., TNF- α , IL-1 β) artış gözlemlendi, bu durum klozapinin hızlı, oldukça koordineli çoklu organ immün tepkisine yol açtığına göstergesi olarak değerlendirilmiştir (Sernoskie et al., 2022)

Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise klozapinin immünsupresif etkilerinin olduğu, farklı konsantrasyonlarda immün sistem üzerine farklı etkilerinin olabileceği vurgulanmıştır (Song et al., 2000).

İlk klozapin maruziyetinden sonra gecikmiş nötropeni (1-2 hafta) ve agranülositoz (3-4 hafta), klozapinin tekrar verilmesi üzerine hızlı başlangıç ve çoklu HLA birlikteliklerinin tümü, klozapine bağlı immün aracılı bir patogenezi destekler (Ogeşe et al., 2020).

Sistemik enfeksiyon sırasında sitokinlerin salınması, CYP1A2'nin aktivitesini ve/veya ekspresyonunu azaltır (De Leon et al., 2020). CYP1A2 enzim aktivitesinin azalması klozapinin yan etkilerinin ağırlaşmasına ve toksisitesine yol açabilir. Bu nedenle sistemik enfeksiyonlar esnasında doz azaltımı önerilmektedir (Pollmächer et al., 2000b).

Klozapin, hastalarda %50'ye varan oranda geçici ateşi indükler. Ayrıca klozapin TNF-a'yı artırır (Pollmächer et al., 2000a). Bir invitro çalışmada, klozapinin interlökin-1 reseptör antagonistinin üretimini arttırdığı saptanmıştır (Cicala G, Barbieri MA, Spina E, 2019).

Başka bir invitro çalışmada, klozapin reaktif metaboliti, polimorfonükleer lökositlere ve mononükleer lökositlere karşı sitotoksikite sergilerken, eksojen glutatyon, NAS ve askorbik asid hücreyi korumuştur (Williams et al., 1997).

Klozapinin metabolitlerinin invitro güçlü antiretroviral etkileri vardır (Pollmächer et al., 2000a).

Klozapin, lökositler ve öncüllerinde sitokrom P450 ve miyeloperoksidaz sistemi tarafından bir nitrenyum iyonunda biyoaktif edilir. Bu nitrenyum iyonu, DNA eklentilerinin oluşumu ve hücre apoptozu ile ilişkilendirilen ve hematolojik yan etkilerin potansiyel nedeni olan reaktif bir türdür (Chrétien et al., 2020). Klozapinin nötrofillerde oksidatif mitokondriyal stresi arttırdığı ve buna bağlı olarak apoptosis indüksiyonuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Nair et al., 2019).

Nair ve arkadaşları bir invitro çalışmada klozapinin antioksidan sistemde doza bağlı bir bozulmaya neden olduğunu, endotel glutatyon yükselmesinde % 41 ve % 76 ($p < 0.05$) ve katalaz aktivitesinin % 38 ve % 83 ($p < 0.05$) oranında azalmasına neden olduğunu saptamışlardır (Nair et al., 2019). Klozapinin reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumunu arttırdığı ve plazmada oksidatif strese yol açtığı farklı çalışmalarda da gösterilmiştir. Örneğin ratlarda ketaminle oluşturulan şizofreni modelinde, klozapinin beyindeki antioksidan dengeyi sonucuna varılmıştır. Klozapin alan şizofreni hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında plazmada daha düşük GSH düzeylerinin olduğu bildirilmiştir (Sandra et al., 2018).

Waller ve arkadaşlarının bildiriminde klozapin ilişkili poliserözit vakasında klozapinin kesilmesiyle poliserözitin ortadan kalkışı, klozapinin bazı kişilerde otoimmün tipte bir reaksiyon oluşturabildiğini düşündürmüştür (Waller et al., 2007). Serozal komplikasyonların başlangıcına kadar geçen süre ve yeniden uygulama sırasında hızlı nüks, immün aracılı bir mekanizma için güçlü kanıtlardır.

Klozapinin neden olduğu serozit ve yine klozapinin neden olduğu agranülositozun prelinik bulguları ve patofizyolojik mekanizmalarının örtüşmesi, bu karmaşık ilaç reaksiyonlarının metabolize edici nötrofil enzimleri veya majör histokompatibilite kompleksi antijenleri ile ilgili çoklu ve etkileşimli genetik varyasyonlar tarafından belirlendiği hipotezini destekler (Mouaffak et al., 2009).

Klozapin kullanan 5 vakada immün aracılı bir ilaç reaksiyonunun klasik özellikleri olan hipereozinofili ve döküntüler bildirilmiştir (Mouaffak et al., 2009).

Literatür tarandığında, diğer antipsikotiklerden farklı olarak, uzun süreli klozapin kullanımı, artmış hematolojik malignite olasılığı ile ilişkilidir. Uzun süreli klozapin kullanımının lenfoma ve lösemiye bağlı mortalite üzerinde agranülositoza göre daha yüksek etkisi vardır (Tiihonen et al., 2022).

Klozapin farmakolojisi hakkında bildiklerimize dayanarak, klozapinin, immünolojik mekanizmaları bozarak, enfekte hastalarda pnömoni riskini artıracak varsayılabilir (De Leon et al., 2020).

İmmünotoksisitenin önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu dikkate alındığında ilaca bağlı immünotoksik etkilerin gözden geçirilmesi önem arz etmektedir (Descotes, 2005). İmmünitenin baskılanması tek endişe değildir, immün regülasyonun bozulması alerjik reaksiyon veya otoimmün yanıt riskinin artmasına da yol açabilmektedir (Galbiati et al.,

2010). Klorazepin imm n te ile ilişkisi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2. N-ASETİL SİSTEİN

2.2.1. N-Asetil Sistein'in Tarihçesi

NAS, L-sistein aminoasidinin asetillenmiş türevidir. İlk olarak 1960'lı yıllarda mukolitik olarak kullanılmaya başlanmıştır. NAS'ın, sonraki yıllarda antioksidatif, antifibrotik özellikleri gösterilmiştir. Dünya Sağlık  rg t 'nün (WHO) antioksidan madde listesinde yer almaktadır (şalamon et al., 2019). NAS, son yıllarda tüm dünyada çeşitli tıbbi koşullarda kullanılan iyi tolere edilen ve güvenli bir ilaç olarak kabul edilir (Larowe et al., 2006)

2.2.2. N-Asetil Sistein'in Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği

NAS'ın iki temel etkisi mevcuttur: Mukolitik etki ve direkt antioksidan etki. Tiyo  grubu mukusun yapısındaki glikoproteinlerin arasındaki disülfid bağlarını parçalanmasıyla mukolitik etki meydana gelir (Press, 2014). Böylece mukusun visko-elastikiyetini azaltır. Antioksidan olarak geniş kullanım alanı olan NAS'ın antioksidan mekanizması tam net olarak anlaşılamamıştır. L-sistein aminoasidinin üzerindeki tiyo  grubunun (-SH) antioksidan etkiyi oluşturduğu düşünülmektedir (Ezeriņa et al., 2019) .

NAS, indirgenmiş glutatyon ve L-sisteinin  nc  molekülüdür. Hücrelerde sülfidril grubunun kaynağıdır. OH gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizler. Sistein vücutta redüklenmiş glutatyon öncüsü olarak bulunmaktadır (Aktaş et al., 2010).

Preklinik çalışmalara dayanan kanıtlar, NAS'ın oksidatif stres, n rojeniz ve apoptoz, mitokondriyal işlev bozukluğu, nöroinflamasyon, glutamat ve dopamin nörotransmitter sistemlerinin düzensizliği dahil olmak üzere çoklu psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda yer alan patofizyolojik süreçleri modüle edebileceğini göstermektedir (Dean et al., 2011).

NAS, kendi başına toksik metabolitlere bağlanır ve serbest radikalleri temizler. Ayrıca dokulara oksijen iletimini ve mitokondriyal ATP üretimini arttırır (Ershad et al., 2022).

NAS'ın biyolojik ve farmakolojik etkileri arasında aşırı müsin üretimini azalması, mukosiliyer klirensin restorasyonu ve sIgA üretimi, aşırı IgE ve IgG4 üretimini baskılanması, biyofilmlerin yok edilmesi ve oluşumlarının inhibisyonu, adhezyonun baskılanması, patojenik bakterilerin epitel hücrelerine geçişin engellenmesi, antioksidan aktivite, proinflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin üretimini düzenlenmesi yer alır (Kalyuzhin, 2018a).

NAS'ın organizmada çok sayıda yolağı indüklediği fakat ana etki mekanizmasının bu hücrelerdeki glutatyon (GSH) seviyesini yükseltmesi olduğu bildirilmiştir. Organizmada glutatyon endojen antioksidan, sistenin depolanması ve taşınması, reaktif oksijen radikalleri (ROS)'nin detoksifikasyonu, elektrofilik ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, hücre proliferasyonunun düzenlenmesi, immün sistemde lökotrien ve prostaglandin sentezinin regülasyonu gibi birçok alanda rol oynamaktadır (Coşkun, 2017).

2.2.3. N-Asetil Sistein'in Kullanım Alanları

NAS, potansiyel olarak asetaminofen hepatotoksitesisi tedavisi için Federal ve İlaç Dairesi (FDA) onayına sahiptir ve alımdan sonraki 8 saat içinde verilirse %100'e yakın etkilidir (Prescott et al., 1979).

Yüksek doz parasetamol alımına bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer yetmezliğinin önlenmesinde kullanılır. Klinik toksisite belirtilerinde (örn; karaciğer hassasiyeti), aminotransferaz yüksekliğinde (ALT veya AST ≥ 50 U/L), supratherapötik serum asetaminofen konsantrasyonlarında (20 mcg/mL ve 130 mikromol/L'den yüksek) aşırı asetaminofen alımlarında NAS ile tedavi önerilir (Alhelail et al., 2011; Daly et al., 2004; Yoon et al., 2016).

NAS, çoğu solunum yollarının akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarının klinik belirtilerinin gerilemesine katkıda bulunan immünomodülatör özelliklere sahiptir. Pnömoni, bronşit, trakeobronşit, kistik fibroz, trakeostomi hastalar, postoperatif pulmoner komplikasyonlar, travma sonrası pulmoner disfonksiyon gibi anormal, yapışkan veya inspire mukus salgılarının olduğu durumlarda ve mukus tıkanmasını engellemek için tanışal bronkoskopi öncesi kullanım için onaylanmıştır. KOAH, kistik fibroz ve diğer akciğer hastalıklarında nebulize NAS, mukolitik, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Ayrıca FDA onaylı olmaksızın akut karaciğer yetmezliği, kontrast kaynaklı nefropatinin önlenmesi ve keratokonjonktivit sicca'nın topikal tedavisinde kullanımı mevcuttur (Ershad et al., 2022).

Son yıllarda şizofreni, bipolar bozukluk, deri yolma, trikotillomani, obsesif-kompulsif bozukluk, otizm, kumar bağımlılığı dahil olmak üzere çok sayıda psikiyatrik bozukluk için NAS tedavisinin olumlu yönde etkileri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca NAS'ın epilepsi, amiotrofik lateral skleroz, nöropati ve travmatik beyin hasarı gibi hastalıklarda kullanımında da ümit verici gelişmeler mevcuttur (Deepmala et al., 2015a).

Bağımlılıkla ilgili bir meta-analizde ikisi kokain bağımlılığı, biri metamfetamin bağımlılığı, üçü nikotin bağımlılığı ve biri esrar bağımlılığı olmak üzere yedi çalışma incelenmiştir. Sonuçta, NAS tedavisinin aşırma semptomları için plaseboda üstün olduğu gösterilmiştir (Duailibi ve ark., 2017). NAS'ın bu etkiyi bozulan glutamat homeostazisini düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir (Nocito Echevarria et al., 2017).

NAS'ın deneysel aşamada olan potansiyel uygulama alanları arasında bir antineoplastik ajan olarak kullanılması, hepatorenal sendrom, helicobacter pylori enfeksiyonları, nekrotizan enterokolit gibi gastrointestinal durumlar, akciğer hasarı, kalp hasarı, çoklu organ disfonksiyonu, sepsis ve orak hücre hastalığı gibi hematolojik durumlar yer almaktadır (Ershad et al., 2022).

Karbon monoksit zehirlenmesi nedeniyle komadaki hastalarda NAS'ın nörolojik durumu iyileştirmeye yardımcı olduğuna dair vaka raporları vardır (Howard et al., 1987).

Klozapinle tedavi sırasında oksidatif stresi ve daha fazla nöronal hasarı önlemede NAS eklemenin yararlılığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Sandra et al., 2018).

Özellikle antioksidan etkileri ve merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileri nedeni ile birçok çalışma yapıldığı, çoklu kullanım alanlarının mevcut olabileceği ve bu alanda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade edilebilir.

2.2.4. N-Asetil Sistein'in Yan Etkileri

NAS, bulantı-kusma, mide ağrısı, döküntü, anjioödem yapabilir. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim seviyesinin normal düzeyde olduğu kişilerde kısa sürede yüksek dozda alınması halinde ise hemoliz, trombositopeni, akut böbrek yetmezliği ve ölüme yol açabilmektedir (Ezeriņa et al., 2018)

2.2.5. N-Asetil Sistein ve İmmünite

N-Asetil Sistein, solunum yollarının akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarının klinik belirtilerinin gerilemesine katkıda bulunan pleiotropik immünomodülatör özelliklere sahiptir (Kalyuzhin, 2018b; Naasri et al., 2021). Antioksidan aktivite, proinflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin üretiminin düzenlenmesi NAS'ın biyolojik ve farmakolojik özellikleri arasında yer alır. Antiinflamatuvar yönü de olan bir antioksidan olması, NAS'ın bir çok alanda kullanımını sağlamıştır (Deepmala et al., 2015b).

Son araştırmalar, NAS'ın T lenfosit alt kümeleri farklılaşmasında düzenleyici bir rol oynayabileceğini ve hastanın immün sistem fonksiyonlarını iyileştirebileceğini göstermiştir (Liu, Hu, et al., 2021). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAS'ın Th1/Th2 oran dengesini düzenleyerek KOAH hastalarının akciğer fonksiyonunu büyük ölçüde artırabileceği sonucuna varılmıştır (Zhang et al., 2015).

NAS, Naturel Killing (NK) hücrelerinde IFN- γ üretimini azaltmak için makrofajlarda NLRP3 ekspresyonunu baskılayarak IL-18 üretimini etkili bir şekilde inhibe edebilir (Liu, Lu, et al., 2021).

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, günde 1200 mg NAS sonrası serum interlökin-10 düzeyinin arttığı, buna karşılık proinflamasyon sitokini IL-9, TGF- β , TNF- α , IL-1 β , IL-17'sinin tümü dramatik bir şekilde azaldığı raporlanmıştır (Liu, Hu, et al., 2021). Bu durum NAS'ın antiinflamatuvar etkisini net bir şekilde ortaya koymuştur.

Wasyanto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proinflamatuvar transkripsiyon faktörleri aktivatörü protein-1 (AP-1) ve nükleer faktör- κ B'nin (NF- κ B) indüksiyonunun NAS tarafından inhibe edildiği gözlemlendi. Bu transkripsiyon faktörleri, oksidatif strese yanıt olarak indüklenir. NAS'ın antiinflamatuvar özelliklerinin bir antioksidan etki mekanizmasından kaynaklandığı farklı çalışmalarda da ortaya koyulmuştur (Wasyanto et al., 2019).

Antiinflamatuvar ve antioksidan özellik gösteren NAS, son yıllarda daha fazla üzerine düşülen ve bir çok alanda umut vadeden bir moleküldür.

2.3. İMMÜN SİSTEM VE ANTIOKSİDAN SİSTEMLER GENEL BAKIŞ

İmmün sistem, patolojik durumlarda aktive olan, canlıyı koruyan, patojenleri ve tümör hücrelerini tanıyıp onlarla mücadele eden savunma mekanizmalarının tamamıdır (Chinen et al., 2006). Sistem, etki alanındaki tüm yabancı maddeleri tarar ve onları sağlıklı hücrelerden

ayırt eder. (Paul & McHeyzer-williams, 2003). Ayrıca süreç içerisinde ortaya çıkan anormal hücre ve molekülleri tanıyıp yanıt oluşturmak suretiyle kanser gibi hastalıkların gelişmesine de engel olmaktadır.

Sistem temelde işleyiş yönünden iki ana sınıfa ayrılmaktadır: Non spesifik (kalıtsal/doğal) immünite ve spesifik (edinsel) immünite. Monosit ve makrofajlar, polimorfnükleer granülositler (nötrofil, eozinofil), NK hücreleri, mast hücreleri ile fagositoz, komplement ve sitokin oluşumu, sitotoksik etki non spesifik immün yanıtta yer alırken humoral immünite (B lenfosit), hücresel immünite (T lenfosit), antikorlar, antijen reseptörleri spesifik immün yanıtta rol oynar (Songu & Kat, 2012).

Makrofajlar ve lenfositler dahil olmak üzere immün sistem hücreleri, proinflamatuvar prostaglandinler, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit, IL-1 β , TNF-a gibi sitokinler ve çeşitli endojen mediatörlerin salınması yoluyla inflamatuvar yanıtlarda çok önemli bir rol oynar. Aktive edilmiş makrofajlar, istilacı mikroorganizmaları veya hasarlı dokuları yok etmek üzere kemotaksis ve fagositoz için özelleştirilebilir. Aktive edilmiş lenfositler de immün regülasyonda kritik rol oynar, IFN- γ üreten Th1 hücrelerine veya IL-4 sitokini salan Th2 hücrelerine dönüşebilir (Naasri et al., 2021).

Proinflamatuvar sitokinler TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-6 IFN- α , IFN- β , IFN- γ iken; antiinflamatuvar sitokinler TGF- β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13'tür (Akdoğan & Yöntem, 2018).

Antioksidan sistem, serbest radikallerin oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarı önlemekte görevlidir. Sağlıklı bireylerde normal metabolizma sonrası serbest oksijen radikalleri açığa çıkar. Ayrıca bu moleküller immün sistem hücreleri tarafından da üretilir. Oksidan ve antioksidan moleküller arasında bir denge söz konusudur (Karaca, Şemsettin & Güder, 2009).

Antioksidanlar endojen ve egzojen olmak üzere iki grupta toplanabilir (H. Karabulut & Gülay, 2016). Endojen antioksidanlar enzimatik ve non enzimatik olmak üzere iki alt grupta sınıflandırılmaktadır. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzimatik antioksidanlardır (Halliwell & Gutteridge, 2015; Pham-Huy et al., 2008).

Enzimatik olmayan antioksidanlar arasında glutatyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin sayılabilir (Sen & Chakraborty, 2011; Valko et al., 2007).

Egzojen antioksidanlar ise vitaminler olarak α -Tokoferol (Vitamin E), β -karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C) ve folik asit (Vitamin B9) ve ilaçlar olarak gruplandırılmaktadır (H. Karabulut & Gülay, 2016).

Serbest radikaller hücrelerin doğal fonksiyonu sırasında endojen ve eksojen nedenlere bağlı olarak meydana gelen, yüksek derecede reaktif, kararlı olmayan, oksidan özellik gösteren moleküllerdir. Metabolizmadaki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan reaktif oksijen türleridir. Reaktif oksijen türleri (ROT), oksijenin kullanıldığı reaksiyonlar sonrası açığa çıkar. Başlıca ROT'lar süperoksit radikali (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikali (OH⁻)(Tola, 2014).

Vücutta oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan sistem lehine bozulmasıyla ortaya çıkan durum oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır. Vücutta serbest radikaller; lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ile reaksiyona girerek bu moleküllerin fonksiyonlarının bozulmasına sebep olurlar.

Vücudun genel oksidasyon durumunun ölçümü olan toplam oksidan seviyesinin (TOS), serbest radikalleri temizleme yeteneğinin değerlendirilmesi olan toplam antioksidan seviyeye (TAS) oranı, oksidatif stres indeksini (OSI) verir. Bu parametreye bakılarak oksidan denge hakkında yorum yapılabilmektedir (U. Karabulut et al., 2021).

Homeostazis sağlanırken, oksidan ve antioksidan sistemin dengede olmasıyla birlikte immün sistem de oksidatif sistem ile uyum içerisinde. Bu dengenin bozulması halinde patolojik durumlar söz konusu olmaktadır. İmmün sistem serbest radikaller üretebilmekte, serbest radikaller de oksidatif strese yol açarak immün sistemi harekete geçirebilmektedir.

2.4. DEĞERLENDİRİLEN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz proteinleri, inflamatuvar durumlar sırasında serum konsantrasyonları en az % 25 oranında artan veya azalan proteinler olarak tanımlanır (Kushner, 1982). Akut faz yanıtı adına rağmen kronik ve akut inflamatuvar durumlara eşlik eder. Enfeksiyon, travma, enfarktüs, sistemik otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar ve neoplaziler dahil olmak üzere çok çeşitli bozukluklarla ilişkilidir (Kushner et al., 2006). Akut faz proteinleri seviyelerindeki değişiklikler makrofajlar, monositler ve diğer hücreler tarafından inflamatuvar süreç sırasında üretilen sitokinlerin etkilerinden kaynaklanan, hepatositler tarafından değiştirilmiş üretimi yansıtır (Gauldie et al., 1987).

C-reaktif protein , inflamasyona yanıt olarak hızla yükselen prototip, hassas bir akut faz serum proteinidir (Marnell et al., 2005). 1 mg/dL'den (10 mg/L) yüksek değerleri klinik olarak anlamlı olup inflamasyonu yansıtır (Gauldie et al., 1987).

2.4.2. Troponin I

Kardiyak troponin I ve T, miyokardiyal hasarın spesifik ve hassas biyobelirteçleridir. Troponin I'nın kalbe %100 spesifik olduğu gösterilmiştir (Apple, 1999). Troponinin orta veya belirgin şekilde yükselmesi, böbrek yetmezliği gibi diğer sistemik nedenler dışında akut miyokard infarktüsü, akut miyokardit, stres (Takotsubo) kardiyomiyopatisi, pulmoner emboli ve travma durumlarını işaret etmektedir.

Troponin yüksekliğinde, klinik prezentasyonun da benzer olduğu akut miyokard infarktüsü ve akut miyokardit birbirini en çok taklit eden iki tanıdır (Franz, W. M., Rempis, A., Kandolf, R., Kübler, W., & Katus, 1996). Kardiyak enzimlerdeki kalıcı yükselmeler devam eden nekroza işaret eder.

2.4.3. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- a)

Tümör Nekroz Faktör alfa, inflamatuvar hastalıklarda hücre içi sinyal nükleer faktör kappa B (NF-kB), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve kaspazları aktive ederek çeşitli hücre tipleri üzerinde pleiotropik etkiler uygulayan güçlü bir proinflamatuvar ve patolojik sitokindir (Tracey et al., 2008). Akut inflamasyonda önemli bir araçtır. Endotel hücrelerinin adezyon moleküllerini üretmek üzere uyararak ve sitokinler için kemotaktik olan kemokinleri üreterek enfeksiyon bölgelerine nötrofil ve makrofajların yapışmasına aracılık eder. TNF- α , aynı zamanda, ateş oluşumu için hipotalamusa etki eder ve akut faz protein üretimini kolaylaştırır (Mitoma et al., 2018).

2.4.4. İnterlökin 10 (IL-10)

İnterlökin 10, T helper 1 hücrelerini inhibe eden T helper 2 hücreleri ve aktive edilmiş makrofajlar tarafından üretilen antiinflamatuvar bir sitokindir. IL-10 etkili bağışıklık ve doku koruması arasındaki hassas dengeyi korumanın merkezinde yer almaktadır (Neumann et al., 2019)

Steril yara iyileşmesi, otoimmünite, neoplazi ve homeostaz gibi durumlarda da önemli görevleri mevcuttur. IL-10'un otokrin ve parakrin mekanizmalar yoluyla inflamasyonun kontrolünü ve çözülmesini etkileyen güçlü bir negatif geri besleme düzenleyicisidir. Bu immünoşüpresif etki geniştir ve hem hücressel hem de humoral seviyelerde ortaya çıkar (Steen et al., 2020). IL-10 seviyesindeki yükseklik immün yanıtta azalma ile ilişkilidir.

2.4.5. Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (Moriya & S Kimura, 2001). Vücudun genel oksidasyon durumunun ölçümü, toplam oksidan seviyesi (TOS) olarak bilinen bir parametre verir (Tascanov et al., 2021). Oksidan moleküller organizmalarda endojen olarak üretilir ve dış ortamdan alınır. Elektron taşıma zinciri, ksantin oksidaz, glikolat ve monoamin oksidazlar dahil olmak üzere bir dizi oksidaz enzimi, başlıca endojen serbest oksijen radikali kaynaklarını oluşturur (Erel, 2005).

2.4.6. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Vücudun serbest radikalleri temizleme yeteneğinin değerlendirilmesi, toplam antioksidan seviyeyi (TAS) verir. Metabolik ve fizyolojik durumlarda oksidanların artması ve antioksidanların azalması engellenemez (Young & Woodside, 2001). Antioksidatif denge oksidatif duruma doğru kayar. Antioksidan moleküller reaktif oksijen türleri de dahil olmak üzere bu zararlı reaksiyonları önler, nötralize eder veya inhibe eder (Halliwell & Gutteridge, 2015). Oksidanlar genellikle hücre çekirdeği, mitokondri ve zarlar üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir. Ek olarak, antioksidan eksikliği veya yüksek oksidatif stres, DNA hasarını artırır (Erel, 2004).

2.4.7. Oksidan Stres İndeksi (OSI)

Oksidatif yükün göstergesi olan oksidatif stres indeksi; total oksidan seviyesi değerlerinin total antioksidan seviyesi değerlerine bölünmesiyle elde edilir. OSI indeksinin artışı, oksidan - antioksidan sistemde dengenin oksidasyon yönüne kaydığını gösterir (U. Karabulut et al., 2021)

Bu çalışmada klozapinin ratlarda miyokard, parotis ve serum üzerindeki olumsuz etkilerinin immün mekanizma ve oksidatif mekanizma yönünden araştırılması, klozapin ile birlikte profilaktik NAS kullanımı ile miyokard, parotis ve serumda klozapine bağlı patolojik etkilerin gerileyebileceği hipotezinin değerlendirilmesi amaçlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Denek Seçimi

Çalışma, Meram Tıp Fakültesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütüldü. Çalışmada 350-400 gr ağırlığında 41 adet Wistar Albino ırkı rat yer aldı. Miyokardit risk faktörleri arasında kadın cinsiyet yer aldığından çalışmada erkek cinsiyetli ratlar tercih edildi (Butts et al., 2017).

Gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu:

- 1.Kontrol Grubu (n=12):23 gün boyunca ratlara herhangi bir kimyasal verilmedi.
- 2.Klozapin grubu (n=12): 23gün boyunca oral gavaj40 mg/kg dozunda klozapin verildi.
- 3.Klozapin + NAS grubu (n=12): 23 gün boyunca oral gavaj ile 40 mg/kg klozapin ve 240 mg/kg NAS verildi.

Projeye her gruptan 12'şer rat ile başlanmıştı. Sürecin doğal seyri içerisinde Grup 3'te oral gavaj ile ilaç verilirken 3 rat ilacı aspire ederek ex oldu. Bu nedenle aynı ağırlık grubunda ve aynı zaman aralığında doğan 5 erkek rat daha çalışmaya dahil edildi. Kontrollü deneyin şartlarının sağlanması açısından 23 gün sonunda ilk grup ratlar dekapite edildi, sonradan eklenen 5 rat da aynı süre sonrasında dekapite edildi. Her iki grupta da yöntem ve saklama şartları açısından herhangi bir farklılık söz konusu olmadı.

3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada klozapin ve N-asetil sistein üretici firmadan deney hayvanlarında kullanılmak üzere toz olarak temin edildi.

Ratlara verilecek ilaç dozları belirlenirken BSA (body surface area) formülü dikkate alındı(Reagan-Shaw et al., 2008). Klozapin dozu 60 kg bir insanda günlük 400 mg dozuna göre, NAS ise 60 kg bir insanda günlük 2400 mg dozuna göre rat eşdeğer dozu hesaplandı. Yapılan hesaplama neticesinde klozapin 40mg/kg ve NAS 240 mg/kg dozunda verildi. Klozapin için 15 mg/gün, NAS için 90 mg/gün'e tekabül eden miktarlar KERN marka ACS/ACJ model hassas terazi ile ölçüldü.

$$\left[\text{İnsan Eşdeğer Dozu (mg/kg)} = \text{Hayvana Verilen Doz (mg/kg)} \times \frac{\text{Hayvan Km Değeri}}{\text{İnsan Km Değeri}} \right]$$

Klozapin saf suda çözünmediğinden biyokimya laboratuvarında serum fizyolojik ve saf hidroklorik asit ile hazırlanan pH'ı 6 olan çözeltide klozapinin çözünmesi sağlandı. Çözeltiler günlük olarak hazırlandı. Her bir gruba insülin enjektörü ve oral gavaj iğneleri ile verildi. Klozapin grubu ile klozapin+NAS grubunda NAS ilavesi açısından farklılığın net olması amacıyla insülin iğneleri de birbirine karıştırılmadı.

3.3.Verilerin Toplanma Biçimi

23 günün sonunda ratlar dekapite edildi. Kan örnekleri toplandı. Santrifüjle serum elde edilerek analizler yapılncaya kadar -40°'de saklandı. Ratların parotis bezi ve kalbin atriyumları çıkarılarak %10 formaldehit çözeltisine alındı. Grup içinde ratlara ayrı numaralar verildi. Gerek serum gerekse doku örnekleri grup numaraları ve grup içindeki numaralar yer alacak şekilde etiketlenen kaplara koyuldu. Böylece bir ratın serum, kalp ve parotisteki numuneleri arasında biyokimyasal ve patofizyolojik açıdan değişiklik olup olmadığı, aynı tetkik için anlamlı düzeyde farklılık olup olmadığının değerlendirilmesine olanak sağlandı.

Histopatolojik olarak incelenmek üzere Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi. Diğer parotis bezi ve kalbin venrikülleri serum fizyolojik içine koyularak -40°'de saklandı. Plazma ve doku örnekleri total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), Troponin I, CRP, TNF alfa ve IL 10 testlerinin analizi yapılmak üzere Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarına teslim edildi. Sonradan eklenen 5 rat da aynı işlemlerden geçirilerek ilgili yerlere zamanında teslim edildi.

3.4. Histopatolojik İnceleme

3.4.1. Kalp ve Parotis Doku Örneklerinin Saklanması

%10'luk formaldehit çözeltisine koyulan doku örnekleri tespit edildikten sonra doku takip işlemlerinden geçirildi. Parafin blokla bloklandı. Her bir doku örneği grup numarası ve rat numarası belli olacak şekilde kasetlendi. Leica marka RM2245 model mikrotomla 3 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesit işlemi sonrasında deparafinizasyon yapıp boya öncesi hazır hale getirilen lam üzerine alınan dokular Dako marka Artisan Link pro model cihazda Hematoksilen Eozin ile ve histokimya cihazında Alcian blue (pH:2.5) boya protokolü ile boyanarak preparatlar incelemeye hazır hale getirilmiştir.

3.4.2. Laboratuvar analizleri

Çalışmadaki ratların kalp ve parotis doku örneklerindeki histopatolojik incelemeler Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

Preparatlar lamel ile kapatılıp bir uzman patolog tarafından Olympus BX46 ışık mikroskopunda x4, x10, x20 ve x40 objektiflerde değerlendirildi.

Histopatolojik olarak parotis bezinde inflamasyon varlığı, var ise derecesi, lokalizasyonu, hücrelerin natürü, dejeneratif değişiklikler, duktal dilatasyon, dens müsin ve periglandüler yağ doku incelendi. Kalpte subendokardiyal alanda inflamasyon varlığı, hücre tipleri, endokardda etkilenme olup olmadığı, miyokardda inflamasyon varlığı, var ise lokalizasyonu, hücre tipleri ve dejeneratif değişikliklerin varlığı incelendi.

Klozapin sonrası parotis ve miyokard dokuları patofizyolojik olarak incelendi, NAS'ın sözü edilen yan etkiler önlemek üzerine etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

3.5.Biyokimyasal İnceleme

3.5.1. Kan Örneklerinin Saklanması

Çalışmada rat kan örnekleri pıhtı aktivatör içeren jelli tüplere alındı. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4°C, 1.000 g hızda ve 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı.

Total oksidan seviye, total antioksidan seviye, IL-10, TNF alfa, CRP ve troponin-I analizleri çalışılncaya kadar serum örnekleri -80 °C' de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında saklandı.

3.5.2. Kalp ve Parotis Doku Örneklerinin Saklanması

Rat kalp ve parotis doku örnekleri soğuk %0,9 NaCl içerisine alındı. Doku örnekleri Total oksidan seviye, total antioksidan seviye, IL-10, TNF alfa ve doku protein analizleri çalışılncaya kadar New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında -80 °C' de saklandı.

3.5.3. Laboratuvar analizleri

Çalışmadaki ratların serum, kalp ve parotis doku örneklerindeki testlerin analizleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

3.5.4. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Çözdürülen kalp ve parotis doku örnekleri tartılarak 10 kat (w/v) soğuk fosfat tamponu (50 mM, pH: 7.4) içerisinde mekanik homojenizatör (Ika T10 basic ultra-turrax, Staufen, Almanya) ve ultrasonik homojenizatör (Bandelin Sonopuls, Berlin, Almanya) kullanılarak buz içerisinde homojenize edildi. Homojenatlar Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4°C ve 10.000 g hızda 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı. Doku analizleri süpernatantlarda yapıldı.

3.5.5. Serum Parametrelerinin Ölçümü

3.5.5.1. Serum Total Oksidan Seviye Düzeyinin Ölçümü

Serum total oksidan seviye düzeyinin ölçümü için Rel Assay TOS (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kiti kullanıldı. Ölçümün prensibi örneğin içindeki oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksinin ferrik iyonla dönüşümünün sağlanması ve bunun da asidik bir ortamda

kromojen ile reaksiyona girerek absorbans artışına sebep olmasına dayanmaktadır. Spektrofotometrik olarak izlenen absorbans artışı örnekteki oksidan moleküllerle doğru orantılıdır. Total oksidan seviye düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak 530 nm de Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre “ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L” olarak hesaplandı.

3.5.5.2. Serum Total Antioksidan Seviye Düzeyinin Ölçümü

Serum total antioksidan seviye düzeyinin ölçümü için Rel Assay TAS (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kiti kullanıldı. Ölçümün prensibi örneğin içindeki tüm antioksidanların mavi- yeşil 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) radikalini renksiz redükte ABTS haline getirmesi esasına dayanır. Örneğin absorbansındaki değişiklik, onun antioksidan düzeyi ile orantılıdır. Total antioksidan seviye düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak 660 nm de Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre “mmol Trolox Equivalent/L” olarak hesaplandı.

3.5.5.3. Serum Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

Oksidatif Stres İndeksi, oksidatif stres düzeyinin hesaplama elde edilen bir diğer göstergesidir. Bu indeks TAS ve TOS değerleri kullanılarak aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{OSİ} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eqv/L}) \times 100$$

3.5.5.4. Serum IL-10 Düzeyinin Ölçümü

Serum IL-10 düzeyinin ölçümü için rat IL-10 ELISA (Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. Rat IL-10 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-10 sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

Kitin hem dokular hem de serum için yetersiz olması nedeniyle serum IL-10 düzeyleri her gruptan ayrı ayrı ilk 10 rat için değerlendirildi.

3.5.5.5. Serum TNF alfa Düzeyinin Ölçümü

Serum TNF alfa düzeyinin ölçümü için rat TNF alfa ELISA (Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. Rat TNF alfa düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre TNF alfa sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

Kitin hem dokular hem de serum için yetersiz olması nedeniyle serum TNF-a düzeyleri her gruptan ayrı ayrı ilk 10 rat için değerlendirildi.

3.5.5.6. Serum CRP Düzeyinin Ölçümü

Serum CRP düzeyinin ölçümü için rat CRP ELISA (Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, China) kiti kullanıldı. Rat CRP düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre CRP sonuçları “ng/mL” olarak hesaplandı.

3.5.5.7. Serum Troponin-I Düzeyinin Ölçümü

Serum troponin-I düzeyinin ölçümü için rat troponin-I ELISA (Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. Rat troponin-I düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre troponin-I sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

3.5.6. Doku Parametrelerinin Ölçümü

3.5.6.1. Doku Total Oksidan Seviye Düzeyinin Ölçümü

Doku total oksidan seviye düzeyinin ölçümü için Rel Assay TOS (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kiti kullanıldı. Ölçümün prensibi örneğin içindeki oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksinin ferrik iyon dönüşümünün sağlanmasına ve bunun da asidik bir ortamda kromojen ile reaksiyona girerek absorbans artışına sebep olmasına dayanmaktadır. Spektrofotometrik olarak izlenen absorbans artışı örnekteki oksidan moleküllerle doğru orantılıdır. Total oksidan seviye düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak 530 nm de Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre “ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/mg protein” olarak hesaplandı.

3.5.6.2. Doku Total Antioksidan Seviye Düzeyinin Ölçümü

Doku total antioksidan seviye düzeyinin ölçümü için Rel Assay TAS (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kiti kullanıldı. Ölçümün prensibi örneğin içindeki tüm antioksidanların mavi- yeşil 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) radikalini renksiz redükte ABTS haline getirmesi esasına dayanır. Örneğin absorbansındaki değişiklik, onun antioksidan düzeyi ile orantılıdır. Total antioksidan seviye düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak 660 nm de Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre “mmol Trolox Equivalent/mg protein” olarak hesaplandı.

3.5.6.3. Doku Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

Oksidatif Stres İndeksi, oksidatif stres düzeyinin hesapla elde edilen bir diğer göstergesidir. Bu indeks total oksidan seviye ve total antioksidan seviye değerleri kullanılarak aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$OSİ = TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv/L}) / TAS (\mu\text{mol Trolox Eqv/L}) \times 100$$

3.5.6.4. Doku IL-10 Düzeyinin Ölçümü

Doku IL-10 düzeyinin ölçümü için rat IL-10 ELISA (Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. Rat IL-10 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-10 sonuçları “pg/mg protein” olarak hesaplandı.

Kitin hem dokular hem de serum için yetersiz olması nedeniyle doku IL-10 düzeyleri her gruptan ayrı ayrı ilk 10 rat için değerlendirildi.

3.5.6.5. Doku TNF alfa Düzeyinin Ölçümü

Doku TNF alfa düzeyinin ölçümü için rat TNF alfa ELISA (Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. Rat TNF alfa düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre TNF alfa sonuçları “pg/mg protein” olarak hesaplandı.

Kitin hem dokular hem de serum için yetersiz olması nedeniyle doku TNF-a düzeyleri her gruptan ayrı ayrı ilk 10 rat için değerlendirildi.

3.5.6.6. Doku Protein Düzeyinin Ölçümü

Kalp ve parotis doku protein düzeyleri Pierce bicinchoninic acid-BCA (Thermo Scientific, Illinois, ABD) kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Protein düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak 562 nm de Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre “mg/mL” olarak hesaplandı.

3.6. İstatiksel Değerlendirme

Sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma kategorik değişkenler için frekans ve yüzde istatistikleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki kare ve Fisher testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin analizinde T testi, Kruskal-Wallis testi ve karma etki modelleri (linear mixed effects models) kullanılmıştır. Posthoc analizlerde Tukey testi ve en

küçük kare ortalamaları karşılaştırması yapılmıştır. Analizler R 4.1.3 programı ile yapılmıştır. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.7.Deney Hayvanları Etik Kurulu

Çalışma için Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 02.07.2021 tarihinde 2021-032 numarasıyla çalışmaya onay verilmiştir (EK 1).

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmada 7 aylık, 350-400 gr aralığında toplamda 41 adet erkek Wistar Albino ırkı rat yer aldı. Kontrol, klozapin, klozapin+NAS olmak üzere üç grup oluşturuldu. Üçüncü grupta 3 adet rat aspirasyon nedeniyle ex oldu. Çalışma sonradan eklenen 5 rat ile, Grup 1: 12, Grup 2: 12 ve Grup 3: 14 sayılarıyla tamamlandı.

4.2. Biyokimyasal Yönden Elde Edilen Bulgular

4.2.1. Grupların Serum Crp Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplarda serum örneğinde bakılan CRP düzeyi üç grup arasında ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 1). Serum CRP değeri açısından Grup 1 (kontrol grubu) ile Grup 2 (yalnızca klozapin verilen grup) arasında ($p<0.001$), Grup 1 ile Grup 3 (klozapin+NAS verilen grup) arasında ($p<0.01$) ve Grup 2 ve Grup 3 arasında ($p<0.001$) istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 1: Serum CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

contrast	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	-0.222	0.021	<0.001
Grup1 - Grup3	-0.062	0.020	0.010
Grup2 - Grup3	0.161	0.020	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

Grupların CRP ortalamasına bakıldığında Grup 1'in CRP ortalaması 0.34 iken Grup 2'nin CRP ortalaması 0.55 ve Grup 3'ün CRP ortalaması 0.39 olup ortalamalar arasındaki farklılık Kruskal Wallis testiyle değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmaktadır ($p<0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Gruba Göre Serum CRP Parametreleri

Grup	Grup1, N = 12 ¹	Grup2, N = 12 ¹	Grup3, N = 14 ¹	p-value ²
Serum CRP	0.34 (0.32, 0.37)	0.55 (0.51, 0.63)	0.39 (0.37, 0.44)	<0.001

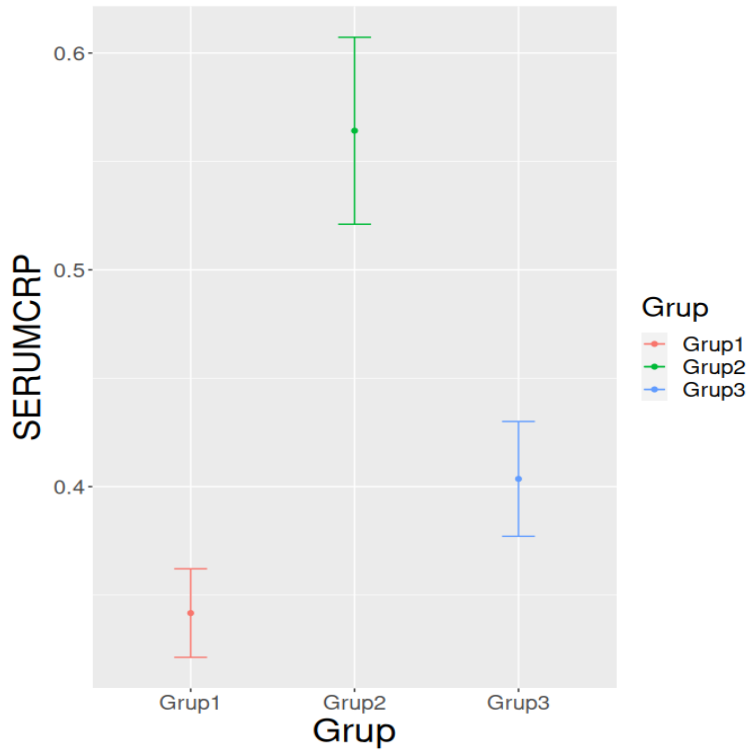
¹Median (IQR)²Kruskal-Wallis Rank Sum Test

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

CRP düzeylerinin gruplar arası dağılımı Grafik 1'deki gibidir. Gerek ortalama, gerekse alt ve üst sınırlar açısından en yüksek CRP düzeylerinin Grup 2'de olduğu, Grup 3'te ise Grup 1 kadar düşük olmamakla birlikte Grup 2'den daha düşük düzeylerde olduğu görülmektedir.

Grafik 1: Serum CRP düzeyleri

4.2.2. Grupların Serum Troponin I Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplarda serum örneklerinde bakılan Troponin I, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 3). Grup 1 ile Grup 2 ($p<0.001$), Grup 1 ile Grup 3 ($p:0.007$) ve Grup 2 ile Grup 3 ($p<0.001$) karşılaştırıldığında serum Troponin I değeri açısından anlamlı farklılık saptandı. Nicelik olarak bakıldığında kestirim değeri açısından Grup 1 ile Grup 2 arasında 117 birimlik, Grup 1 ile Grup 3 arasında 34 birimlik, Grup 3 ile Grup 2 arasında 83 birimlik fark olup bunların her birinin de istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi.

Tablo 3: Serum Troponin I Düzeylerinin Karşılaştırılması

contrast	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	-117.151	10.913	<0.001
Grup1 - Grup3	-34.019	10.516	0.007
Grup2 - Grup3	83.132	10.516	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klorzapin verilen grup

Grup 3: Klorzapin+NAS verilen grup

Grupların Troponin I ortalamalarına bakıldığında Grup 1’de 95.96, Grup 2’de 134.45 iken Grup 3’te 210.83 olup Kruskal Wallis testiyle değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmaktadır ($p<0.001$) (Tablo 4).

Tablo 4: Gruba Göre Serum Troponin I Parametreleri

Grup	Grup1, N = 12 ¹	Grup2, N = 12 ¹	Grup3, N = 14 ¹	p-value ²
Serum Troponin I	95.96 (88.05, 114.16)	210.83 (195.45, 239.60)	134.45 (108.06, 146.66)	<0.001

¹Median (IQR)

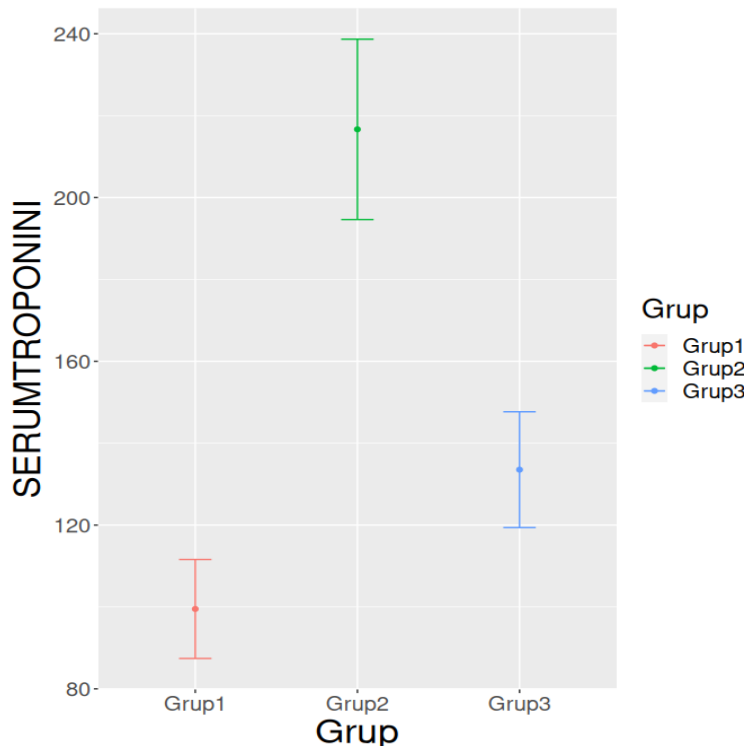
²Kruskal-Wallis Rank Sum Test

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klorzapin verilen grup

Grup 3: Klorzapin+NAS verilen grup

Serum Troponin I düzeylerinin gruplar arası dağılımı Grafik 2’deki gibidir. Gerek ortalama, gerekse alt ve üst sınırlar açısından en yüksek Troponin I düzeylerinin Grup 2’de olduğu, Grup 3’te ise Grup 1 kadar düşük olmamakla birlikte Grup 2’den daha düşük olduğu görülmektedir.



Grafik 2: Serum Troponin I düzeyleri

4.2.3. Grupların Tnf Alfa Düzeylerinin Karşılaştırılması

4.2.3.1. Gruplar Arası TNF alfa Düzeylerinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda kalpte bakılan TNF alfa düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 5). Grup 1 ile Grup 2 kıyaslandığında kalp dokusunda TNF-alfa değeri için istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (p:0.032). Grup 1 ile Grup 3 (p:0.876) ve Grup 2 ile Grup 3 (p:0.100) karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p>0.05). Grup 1 ve Grup 3 arasında kestirim değeri açısından 2.6 birimlik; Grup 3 ve Grup 2 arasında kestirim değeri açısından 11'lik fark oluşmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kalpte TNF alfa düzeylerinin ortalaması Grup 1'de 14.535 pg/ml, Grup 2'de 28.255 pg/ml ve Grup 3'te 17.154 pg/ml olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 5: Kalpte Bakılan TNF-a Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	kalp	-13.720	5.331	0.032
Grup1 - Grup3	kalp	-2.619	5.331	0.876
Grup2 - Grup3	kalp	11.101	5.331	0.100

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.3.2. Gruplar Arası TNF alfa Düzeylerinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda parotiste bakılan TNF alfa düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 6). Parotisteki TNF alfa düzeylerinin Grup 1 ve 2 (p:0.240), Grup 1 ve 3 (p:0.636) ile Grup 2 ve 3 (p:0.754) arasında anlamlı bir farklılığa yol açmadığı görüldü (p>0.05).

Parotiste TNF alfa düzeylerinin ortalaması Grup 1'de 16.157 pg/ml, Grup 2'de 24.829 pg/ml ve Grup 3'te 21.004 pg/ml olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 6: Parotiste Bakılan TNF-a Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	parotis	-8.672	5.331	0.240
Grup1 - Grup3	parotis	-4.847	5.331	0.636
Grup2 - Grup3	parotis	3.825	5.331	0.754

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.3.3. Gruplar Arası TNF alfa Düzeylerinin Serumda Karşılaştırılması

Gruplarda serumda bakılan TNF alfa düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 7). Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında TNF alfa değeri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırıldığında TNF alfa değeri açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p:0.059$). Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında TNF alfa değeri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Grup 1 ve 2 arasında kestirim değeri açısından 65.7 birimlik fark meydana gelirken, Grup 1 ve 3 arasında 12.4 birim ve Grup 3 ve 2 arasında 53.3 birimlik fark oluşmuştur.

Serumda TNF alfa düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 115.604 pg/ml, Grup 2’de 181.313pg/ml ve Grup 3’te 127.964 pg/ml olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 7: Serumda Bakılan TNF-a Parametresinin Karşılaştırılması

Contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	serum	-65.709	5.331	<0.001
Grup1 - Grup3	serum	-12.360	5.331	0.059
Grup2 - Grup3	serum	53.349	5.331	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

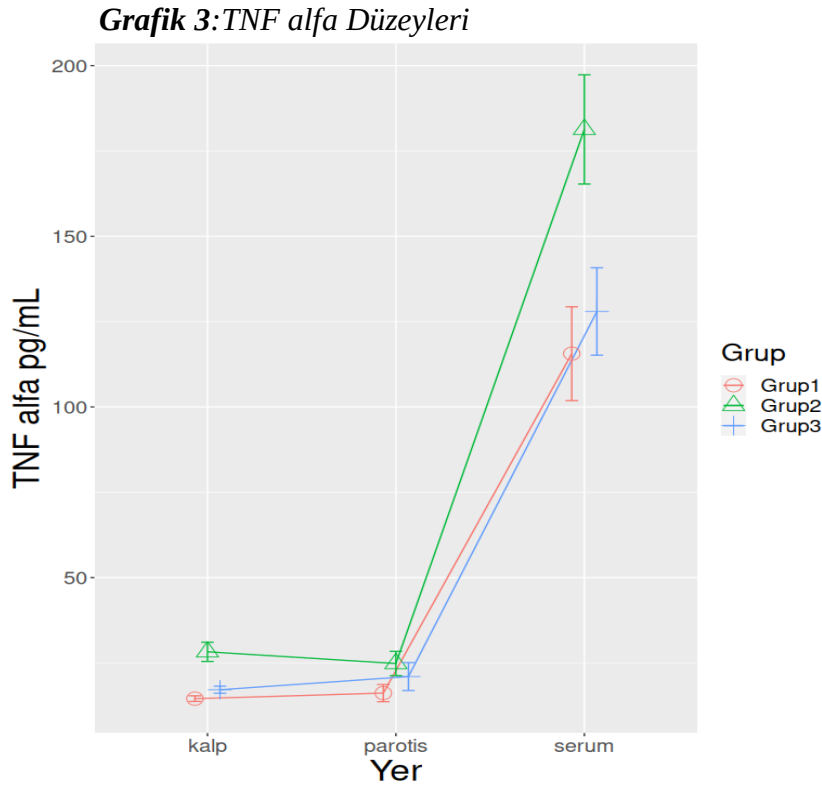
4.2.3.4. Bir Başka Açıdan:

Mixed model analiziyle TNF alfanın kalp, parotis ve serumdaki ortalama değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığına bakıldı. TNF alfa açısından her üç yerde de paralel bir seyir izlemediği, tutuculuk açısından seçici bir patern izlediği ve ortalamaların yerler arasında anlamlı bir farklılık gösterdiği sonucuna varıldı.

Tablo 8: TNF alfa Mixed Model Sonucu

Etki	NumDF	F value	Pr(>F)
grup	2	41.862	<0.001
yer	2	1,148.509	<0.001
grup:yer	4	22.609	<0.001

Grafik 3'te kalp ve parotis dokularında ve serum örneğinde bakılan TNF alfa düzeyleri gösterilmiştir. Gerek kalp dokusu, gerek parotis dokusu, gerekse serumda en yüksek TNF alfa değerlerinin Grup 2'ye yani klozapin grubuna, en düşük değerlerin ise Grup 1'e yani kontrol grubuna ait olduğu gözlenmiştir. Klozapine NAS'ın eklendiği Grup 3 ise TNF alfa değerleri açısından tüm örneklerde kontrol grubu ile klozapin grubunun arasında yer almaktadır.



4.2.4. Grupların IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması

4.2.4.1. Gruplar Arası IL-10 Düzeylerinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda kalpte bakılan IL-10 düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 9). Kalpteki IL-10 düzeylerinin Grup 1 ve 2 (p:0.750), Grup 1 ve 3 (p:0.939) ile Grup 2 ve 3 (p:0.921) arasında anlamlı bir farklılığa yol açmadığı görüldü (p>0.05).

Kalpte IL-10 düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 18.933 pg/ml, Grup 2’de 14.652 pg/ml ve Grup 3’te 16.935 pg/ml olarak hesaplanmıştır(Tablo 25).

Tablo 9: Kalpte Bakılan IL-10 Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	kalp	4.281	5.907	0.750
Grup1 - Grup3	kalp	1.998	5.907	0.939
Grup2 - Grup3	kalp	-2.283	5.907	0.921

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.4.2. Gruplar Arası IL-10 Düzeylerinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda parotiste bakılan IL-10 düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (tablo 10). Parotisteki IL-10 düzeylerinin Grup 1 ve 2 (p:0.640), Grup 1 ve 3 (p:0.996) ile Grup 2 ve 3 (p:0.696) arasında anlamlı bir farklılığa yol açmadığı görüldü (p>0.05).

Parotiste IL-10 düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 18.609 pg/ml, Grup 2’de 13.279 pg/ml ve Grup 3’te 18.080 pg/ml olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 10: Parotiste Bakılan IL-10 Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	parotis	5.330	5.907	0.640
Grup1 - Grup3	parotis	0.529	5.907	0.996
Grup2 - Grup3	parotis	-4.801	5.907	0.696

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.4.3. Gruplar Arası IL-10 Düzeylerinin Serumda Karşılaştırılması

Gruplarda serumda bakılan IL-10 düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 11). Serumdaki IL-10 düzeylerinde Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı (p<0.001). Serumda IL-10’un kestirim değerinin Grup 1’de Grup 2’den 55.9 birim yüksek olduğu, Grup 1’de Grup 3’ten 29.7 birim yüksek olduğu, Grup 3’te Grup 2’den 26.3 birim yüksek olduğu ve bunların her birinin de ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Serumda IL-10 düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 131.783 pg/ml, Grup 2’de 75.808 pg/ml ve Grup 3’te 102.040pg/ml olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 11: Serumda Bakılan IL-10 Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	serum	55.975	5.907	<0.001
Grup1 - Grup3	serum	29.743	5.907	<0.001
Grup2 - Grup3	serum	-26.232	5.907	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.4.4. Bir Başka Açıdan:

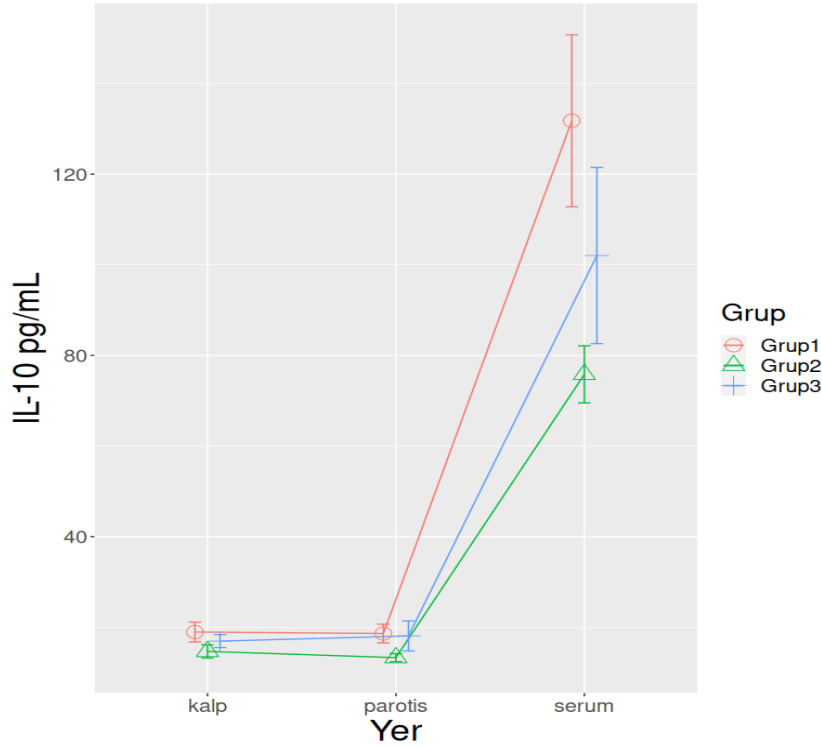
Mixed model analiziyle IL-10 kalp, parotis ve serumdaki ortalama değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığına bakıldı. IL-10’un her üç yerde de paralel bir seyir izlemediği, tutuculuk açısından seçici bir patern izlediği ve ortalamaların yerler arasında anlamlı bir farklılık gösterdiği sonucuna varıldı.

Tablo 12: IL-10 Mixed Model Sonucu

Etki	NumDF	DenDF	F value	Pr(>F)
grup	2	27.000	20.429	<0.001
yer	2	54.000	429.688	<0.001
grup:yer	4	54.000	12.618	<0.001

Grafik 4’te kalp ve parotis dokularında ve serum örneğinde bakılan IL-10 düzeyleri gösterilmiştir. Gerek kalp dokusu, gerek parotis dokusu, gerekse serumda en yüksek IL-10 değerlerinin Grup 1’e yani kontrol grubuna, en düşük değerlerin ise Grup 2’ye yani klozapin grubuna ait olduğu gözlenmiştir. Klozapine NAS’ın eklendiği Grup 3 ise IL-10 değerleri açısından tüm örneklerde kontrol grubu ile klozapin grubunun arasında yer almaktadır.

Grafik 4: IL-10 düzeyleri



4.2.5. Grupların TAS Düzeylerinin Karşılaştırılması

4.2.5.1. Gruplar Arası TAS Düzeylerinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda kalpte bakılan TAS düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 13). Kalpteki TAS düzeyleri arasında Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$).

Kalpte TAS düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 1.644 mmol Trolox Equivalent/L, Grup 2’de 1.072 mmol Trolox Equivalent/L ve Grup 3’te 1.454 mmol Trolox Equivalent/L olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 13: Kalpte bakılan TAS Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	kalp	0.573	0.037	<0.001
Grup1 - Grup3	kalp	0.190	0.036	<0.001
Grup2 - Grup3	kalp	-0.383	0.036	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.5.2. Gruplar Arası TAS Düzeylerinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda parotiste bakılan TAS düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 14). Parotisteki TAS düzeyleri arasında Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Parotiste TAS düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 1.422 mmol Trolox Equivalent/L, Grup 2’de 0.932 mmol Trolox Equivalent/L ve Grup 3’te 1.219 mmol Trolox Equivalent/L olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 14: Parotiste bakılan TAS Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	parotis	0.490	0.037	<0.001
Grup1 - Grup3	parotis	0.203	0.036	<0.001
Grup2 - Grup3	parotis	-0.287	0.036	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.5.3. Gruplar Arası TAS Düzeylerinin Serumda Karşılaştırılması

Gruplarda serumda bakılan TAS düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 15). Serumdaki TAS düzeyleri arasında Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Serumda TAS düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 1.670 mmol Trolox Equivalent/L, Grup 2’de 1.074 mmol Trolox Equivalent/L ve Grup 3’te 1.364 mmol Trolox Equivalent/L olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 15: Serumda Bakılan TAS Parametresinin Karşılaştırılması

Contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	serum	0.596	0.037	<0.001
Grup1 - Grup3	serum	0.306	0.036	<0.001
Grup2 - Grup3	serum	-0.290	0.036	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.5.4. Bir Başka Açıdan:

Mixed model analiziyle TAS kalp, parotis ve serumdaki ortalama değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığına bakıldı. TAS’ın her üç yerde de paralel bir seyir

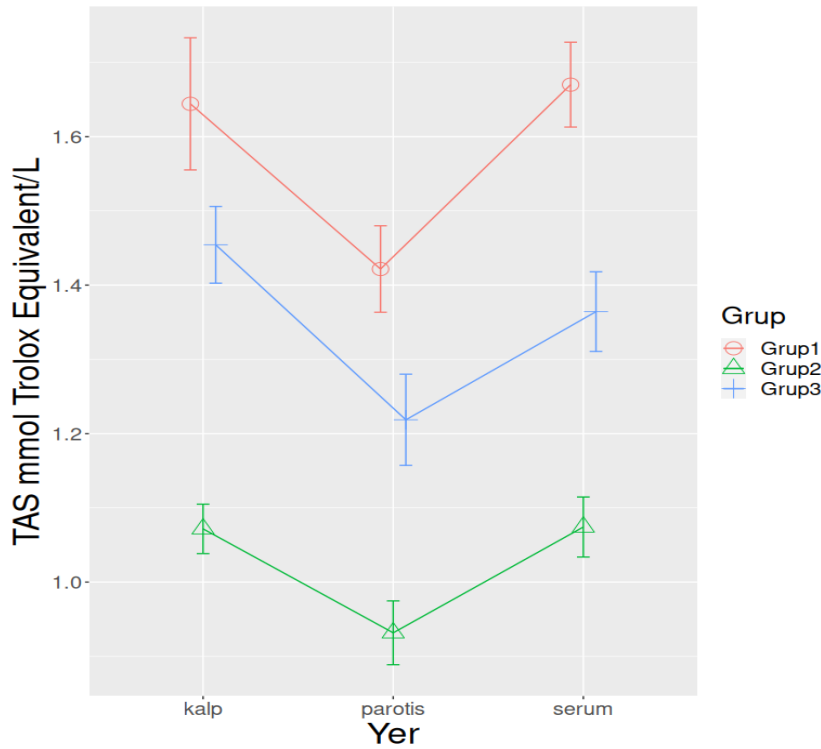
izlemediği, tutuculuk açısından seçici bir patern izlediği ve ortalamaların yerler arasında anlamlı bir farklılık gösterdiği sonucuna varıldı.

Tablo 16: TAS düzeyi Mixed Model Sonucu

etki	NumDF	DenDF	F value	Pr(>F)
grup	2	105.000	328.981	<0.001
yer	2	105.000	53.900	<0.001
grup:yer	4	105.000	2.522	0.045

Grafik 5'te kalp ve parotis dokularında ve serum örneğinde bakılan TAS düzeyleri gösterilmiştir. Gerek kalp dokusu, gerek parotis dokusu, gerekse serumda en yüksek TAS değerlerinin Grup 1'e yani kontrol grubuna, en düşük değerlerin ise Grup 2'ye yani klozapin grubuna ait olduğu gözlenmiştir. Klozapine NAS'ın eklendiği Grup 3 ise TAS değerleri açısından tüm örneklerde kontrol grubu ile klozapin grubunun arasında yer almaktadır.

Grafik 5: TAS Düzeyleri



4.2.6. Grupların TOS Düzeylerinin Karşılaştırılması

4.2.6.1. Gruplar Arası TOS Düzeylerinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda kalpte bakılan TOS düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 17). Kalpteki TOS düzeyleri arasında Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$).

Kalpde TOS düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 18.099 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L, Grup 2’de 25.946 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L ve Grup 3’te 19.779 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 17: Kalpde Bakılan TOS Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	kalp	-7.847	0.422	<0.001
Grup1 - Grup3	kalp	-1.680	0.407	<0.001
Grup2 - Grup3	kalp	6.167	0.407	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.6.2. Gruplar Arası TOS Düzeylerinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda parotiste bakılan TOS düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (tablo 18). Parotisteki TOS düzeyleri arasında Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Parotiste TOS düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 15.636 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L, Grup 2’de 22.568 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L ve Grup 3’te 18.211 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 18: Parotiste Bakılan TOS Parametresinin Karşılaştırılması

Contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	parotis	-6.933	0.422	<0.001
Grup1 - Grup3	parotis	-2.575	0.407	<0.001
Grup2 - Grup3	parotis	4.358	0.407	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.6.3. Gruplar Arası TOS Düzeylerinin Serumda Karşılaştırılması

Gruplarda serumda bakılan TOS düzeyleri, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (tablo 19). Serumdaki TOS düzeyleri arasında Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Serumda TOS düzeylerinin ortalaması Grup 1’de 7.586 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L, Grup 2’de 11.063 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L ve Grup 3’te 9.509 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 19: Serumda Bakılan TOS Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	serum	-3.477	0.422	<0.001
Grup1 - Grup3	serum	-1.923	0.407	<0.001
Grup2 - Grup3	serum	1.555	0.407	0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.6.4. Bir Başka Açıdan:

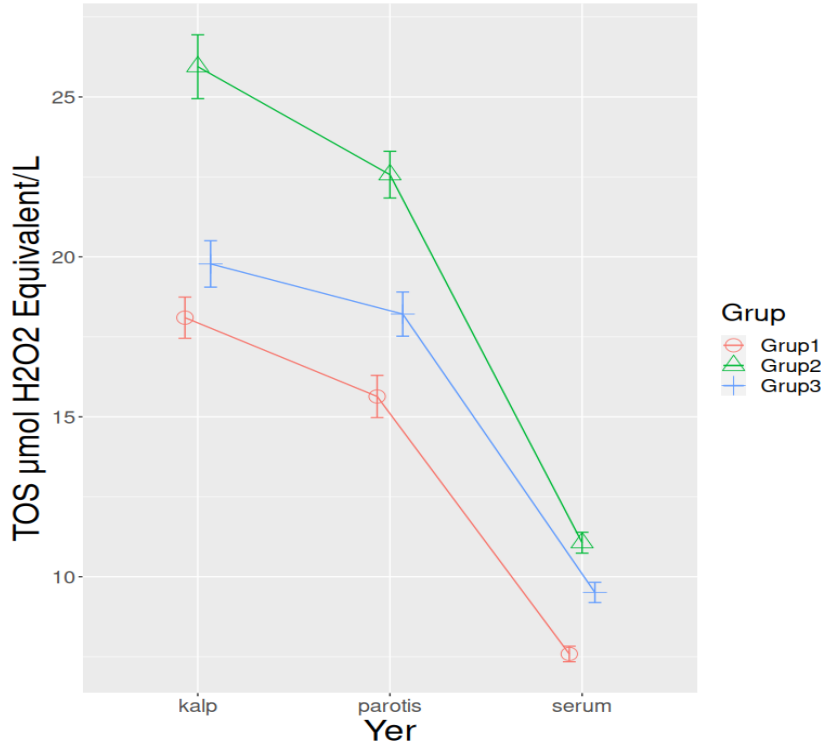
Mixed model analiziyle TOS kalp, parotis ve serumdaki ortalama değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığına bakıldı. TOS'un her üç yerde de paralel bir seyir izlemediği, tutuculuk açısından seçici bir patern izlediği ve ortalamaların yerler arasında anlamlı bir farklılık gösterdiği sonucuna varıldı.

Tablo 20: TOS Düzeyi Mixed Model Sonucu

Etki	NumDF	DenDF	F value	Pr(>F)
grup	2	105.000	323.846	<0.001
yer	2	105.000	1,392.015	<0.001
grup:yer	4	105.000	21.024	<0.001

Grafik 6'da kalp ve parotis dokularında ve serum örneğinde bakılan TOS düzeyleri gösterilmiştir. Gerek kalp dokusu, gerek parotis dokusu, gerekse serumda en yüksek TOS değerlerinin Grup 2'ye yani klozapin grubuna, en düşük değerlerin ise Grup 1'e yani kontrol grubuna ait olduğu gözlenmiştir. Klozapine NAS'ın eklendiği Grup 3 ise TOS değerleri açısından tüm örneklerde kontrol grubu ile klozapin grubunun arasında yer almaktadır.

Grafik 6: TOS Düzeyleri



4.2.7. Grupların OSI Düzeylerinin Karşılaştırılması

4.2.7.1. Gruplar Arası OSI İndeksinin Kalp Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda kalpte bakılan OSI indeksi, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (tablo 21). Kalpteki TOS düzeyleri arasında Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Kalp dokusunda OSI indeksinin klozapin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, klozapin+NAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, klozapin +NAS grubunda klozapin grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı.

Kalpte OSI indeksinin ortalaması Grup 1’de 1.104, Grup 2’de 2.428 ve Grup 3’te 1.364 olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 21: Kalpte Bakılan OSI Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	kalp	-1.323	0.056	<0.001
Grup1 - Grup3	kalp	-0.259	0.054	<0.001
Grup2 - Grup3	kalp	1.064	0.054	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.7.2. Gruplar Arası OSI İndeksinin Parotis Dokusunda Karşılaştırılması

Gruplarda parotiste bakılan OSI indeksi, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 22). Parotisteki TOS düzeyleri arasında Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Parotis dokusunda OSI indeksinin klozapin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, klozapin+NAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, klozapin +NAS grubunda klozapin grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı.

Parotiste OSI indeksinin ortalaması Grup 1’de 1.101, Grup 2’de 2.434 ve Grup 3’te 1.507 olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 22: Parotiste Bakılan OSI Parametresinin Karşılaştırılması

Contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	parotis	-1.333	0.056	<0.001
Grup1 - Grup3	parotis	-0.406	0.054	<0.001
Grup2 - Grup3	parotis	0.927	0.054	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.2.7.3. Gruplar Arası OSI İndeksinin Serumda Karşılaştırılması

Gruplarda serumda bakılan OSI indeksi, ikişerli kombinasyonlar halinde mukayese edildi (Tablo 23). Serumdaki TOS düzeyleri arasında Grup 1 ve Grup 2, Grup 1 ve Grup 3 ile Grup 2 ve Grup 3 arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Parotis dokusunda OSI indeksinin klozapin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, klozapin+NAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, klozapin +NAS grubunda klozapin grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır.

Serumda OSI indeksinin ortalaması Grup 1’de 0.458, Grup 2’de 1.032 ve Grup 3’te 0.701 olarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

Tablo 23: Serumda Bakılan OSI Parametresinin Karşılaştırılması

contrast	yer	estimate	SE	p.value
Grup1 - Grup2	serum	-0.574	0.056	<0.001
Grup1 - Grup3	serum	-0.243	0.054	<0.001
Grup2 - Grup3	serum	0.331	0.054	<0.001

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

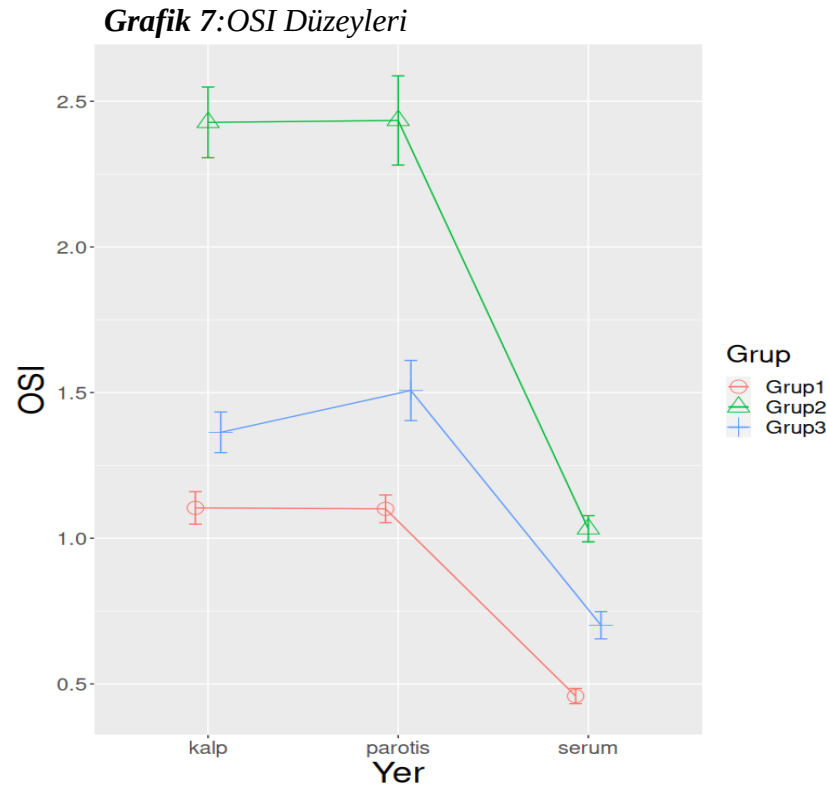
4.2.7.4. Bir Başka Açıdan:

Mixed model analiziyle OSI kalp, parotis ve serumdaki ortalama değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığına bakıldı. OSI'nin her üç yerde de paralel bir seyir izlemediği, tutuculuk açısından seçici bir patern izlediği ve ortalamaların yerler arasında anlamlı bir farklılık gösterdiği sonucuna varıldı.

Tablo 24: OSI Mixed Model Sonucu

Etki	NumDF	DenDF	F value	Pr(>F)
grup	2	105.000	600.920	<0.001
yer	2	105.000	581.590	<0.001
grup:yer	4	105.000	38.331	<0.001

Grafik 7'de kalp ve parotis dokularında ve serum örneğinde bakılan OSI indeksleri gösterilmiştir. Gerek kalp dokusu, gerek parotis dokusu, gerekse serumda en yüksek OSI indekslerinin Grup 2'ye yani klozapin grubuna, en düşük değerlerin ise Grup 1'e yani kontrol grubuna ait olduğu gözlenmiştir. Klozapine NAS'ın eklendiği Grup 3 ise OSI indeksi açısından tüm örneklerde kontrol grubu ile klozapin grubunun arasında yer almaktadır.



Tablo 25: *Biyokimyasal Değerlerin Grup ve Bulunan Yerlere Göre Ortalama, Standart Sapma ve Medyan Değerleri*

parametre	grup	yer	sayı	ortalama	SD	median
tnfalfa	Grup1	kalp	10	14.535	1.159	14.340
tnfalfa	Grup1	parotis	10	16.157	3.529	15.935
tnfalfa	Grup1	serum	10	115.604	19.220	111.255
tnfalfa	Grup2	kalp	10	28.255	3.933	28.545
tnfalfa	Grup2	parotis	10	24.829	4.957	25.010
tnfalfa	Grup2	serum	10	181.313	22.377	181.415
tnfalfa	Grup3	kalp	10	17.154	1.457	16.760
tnfalfa	Grup3	parotis	10	21.004	5.714	20.985
tnfalfa	Grup3	serum	10	127.964	17.895	129.160
il10	Grup1	kalp	10	18.933	3.064	18.375
il10	Grup1	parotis	10	18.609	2.880	18.455
il10	Grup1	serum	10	131.783	26.544	137.390
il10	Grup2	kalp	10	14.652	2.033	14.470
il10	Grup2	parotis	10	13.279	1.256	12.810
il10	Grup2	serum	10	75.808	8.810	76.295
il10	Grup3	kalp	10	16.935	2.009	16.930
il10	Grup3	parotis	10	18.080	4.645	16.715
il10	Grup3	serum	10	102.040	27.187	98.320
tas	Grup1	kalp	12	1.644	0.140	1.650
tas	Grup1	parotis	12	1.422	0.092	1.395
tas	Grup1	serum	12	1.670	0.090	1.655
tas	Grup2	kalp	12	1.072	0.052	1.070
tas	Grup2	parotis	12	0.932	0.068	0.910
tas	Grup2	serum	12	1.074	0.064	1.070
tas	Grup3	kalp	14	1.454	0.090	1.460
tas	Grup3	parotis	14	1.219	0.106	1.245
tas	Grup3	serum	14	1.364	0.093	1.360
tos	Grup1	kalp	12	18.099	1.013	17.990
tos	Grup1	parotis	12	15.636	1.037	15.715

Tablo 25: Biyokimyasal Değerlerin Grup ve Bulunan Yerlere Göre Ortalama, Standart Sapma ve Medyan Değerleri

parametre	grup	yer	sayı	ortalama	SD	median
tos	Grup1	serum	12	7.586	0.382	7.710
tos	Grup2	kalp	12	25.946	1.570	26.075
tos	Grup2	parotis	12	22.568	1.148	22.360
tos	Grup2	serum	12	11.063	0.513	11.120
tos	Grup3	kalp	14	19.779	1.256	19.670
tos	Grup3	parotis	14	18.211	1.196	18.260
tos	Grup3	serum	14	9.509	0.547	9.500
osi	Grup1	kalp	12	1.104	0.088	1.085
osi	Grup1	parotis	12	1.101	0.075	1.080
osi	Grup1	serum	12	0.458	0.041	0.460
osi	Grup2	kalp	12	2.428	0.191	2.420
osi	Grup2	parotis	12	2.434	0.241	2.415
osi	Grup2	serum	12	1.032	0.071	1.020
osi	Grup3	kalp	14	1.364	0.121	1.360
osi	Grup3	parotis	14	1.507	0.179	1.545
osi	Grup3	serum	14	0.701	0.081	0.710

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

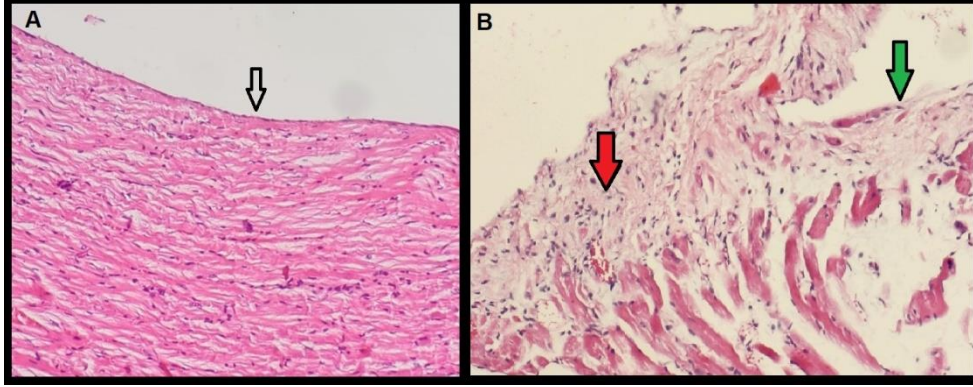
Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.3. Histopatolojik Yönden Elde Edilen Bulgular

4.3.1. Kalpte Histopatolojik Değerlendirme

Kalp dokusunda subendokardiyal alan, endokard, miyokard ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 26). Endokardda tüm gruplarda bir değişiklik olmadığı saptandı. Herhangi bir alanda fibrozis gelişimine rastlanmadı. Subendokardiyal alanda inflamasyon ve ödem lehine değişiklikler saptandı (Şekil 1). Grup 1’de tüm ratlarda subendokardiyal alanda değişiklik gözlenmezken Grup 2’de %58.33, Grup 3’te %35.71 oranında subendokardiyal alanda değişiklik gözlenmiştir. Fisher yöntemi ile subendokardiyal değişiklikler değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılığın anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$).

Şekil 1: A),B);X200, H&E, A) Normal subendokardial alan, B) Ödem (yeşil ok), lenfositler (kırmızı ok)

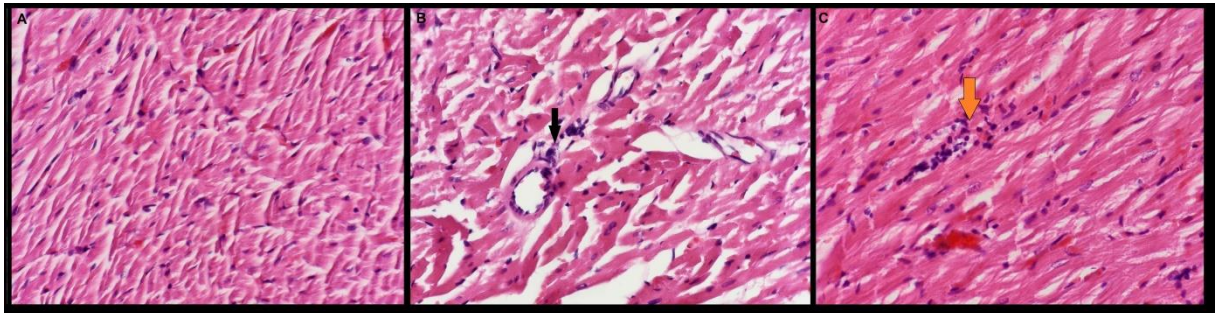


Guplar arasında ödemin varlığı istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0.05$).

Subendokardiyal inflamasyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p:0.030$). Grup 1’de subendokardiyel inflamasyon gözlenmezken Grup 2’de %41.67 oranında, Grup 3’te %14.29 oranında inflamasyon gözlemlendi.

Miyokardiyal inflamasyon açısından gruplar değerlendirildiğinde Grup 1’de inflamasyon olmadığı, Grup 2’de %58.33 oranında inflamasyon olduğu, Grup 3’te %21.43 oranında inflamasyon olduğu (Şekil 2) gözlenmiş olup bu durum istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmaktadır ($p:0.004$).

Şekil 2: A),B)C); X200, H&E, A) Normal miyokard, B) Miyokardda mast hücresi (siyah ok) C) miyokardda lenfositler (turuncu ok)



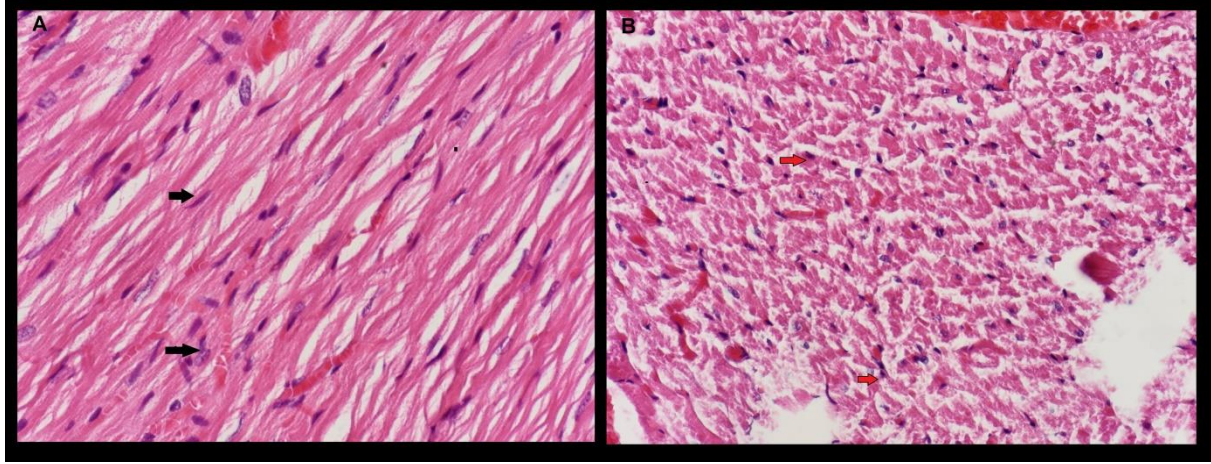
İnflamatuar hücre tipleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

İnflamasyon varlığında lenfosit hücresi varlığı Grup 1’de % 0 iken oranında Grup 2’de % 58.33 oranında Grup 3’te % 21.43 oranında saptanmış olup bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p:0.004$).

İnflamasyon varlığında mast hücresi varlığı Grup 1’de % 0 oranında, Grup 2’de % 41.67 oranında ve Grup 3’te % 0 oranında olup bu değerler de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.003$).

Kalpte miyokardiyal dejenerasyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p:0.018). Grup 1’de % 16.67 oranında, Grup 2’de % 41.67 oranında miyokardiyal dejenerasyon varken (Şekil 3) Grup 3’te miyokardiyal dejenerasyon gözlenmemiştir.

Şekil 3: A),B); X400, H&E, A) Normal miyokard, miyosit nukleusları ve sitoplazma normal görünümde (siyah ok) B) Miyokardda dejeneratif değişiklikler, nukleuslar hiperkromatik ve piknotik, sitoplazmalar dens eozinofilik (kırmızı ok)



Tablo 26 2: Kalpte Histopatolojik Parametreler

Variable	Grubu			p-value ²
	Grup1, N = 12 ¹	Grup2, N = 12 ¹	Grup3, N = 14 ¹	
kalpsuben				<0.001
0	12.00 (100.00%)	5.00 (41.67%)	9.00 (64.29%)	
1	0.00 (0.00%)	7.00 (58.33%)	5.00 (35.71%)	
kalpodem				0.074
0	12.00 (100.00%)	9.00 (75.00%)	9.00 (64.29%)	
1	0.00 (0.00%)	3.00 (25.00%)	5.00 (35.71%)	
kalpinf				0.030
0	12.00 (100.00%)	7.00 (58.33%)	12.00 (85.71%)	
1	0.00 (0.00%)	5.00 (41.67%)	2.00 (14.29%)	

Variable	Grubu			p-value ²
	Grup1, N = 12 ¹	Grup2, N = 12 ¹	Grup3, N = 14 ¹	
kalpminf				0.004
0	12.00 (100.00%)	5.00 (41.67%)	11.00 (78.57%)	
1	0.00 (0.00%)	7.00 (58.33%)	3.00 (21.43%)	
kalplenfosit				0.004
0	12.00 (100.00%)	5.00 (41.67%)	11.00 (78.57%)	
1	0.00 (0.00%)	7.00 (58.33%)	3.00 (21.43%)	
kalpmast				0.003
0	12.00 (100.00%)	7.00 (58.33%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	5.00 (41.67%)	0.00 (0.00%)	
kalpmdej				0.018
0	10.00 (83.33%)	7.00 (58.33%)	14.00 (100.00%)	
1	2.00 (16.67%)	5.00 (41.67%)	0.00 (0.00%)	

¹n (%)

²Fisher's Exact Test

Grup 1: Kontrol grubu

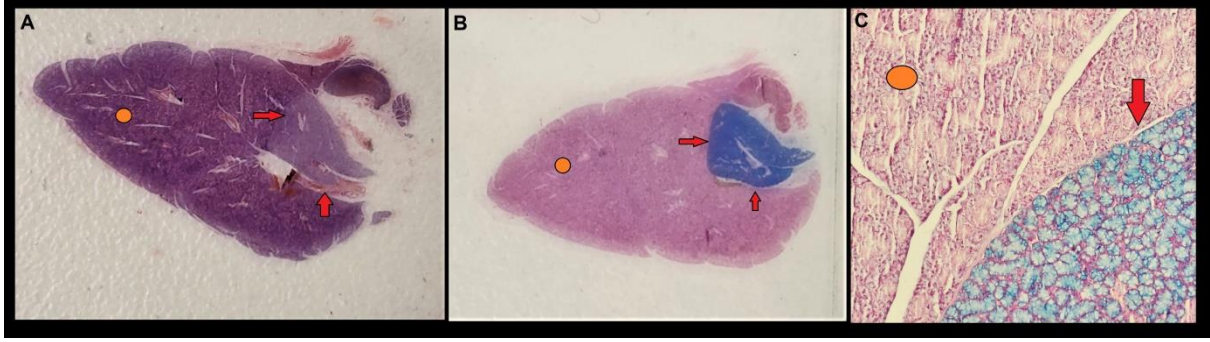
Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

4.3.2. Parotiste Histopatolojik Değerlendirme

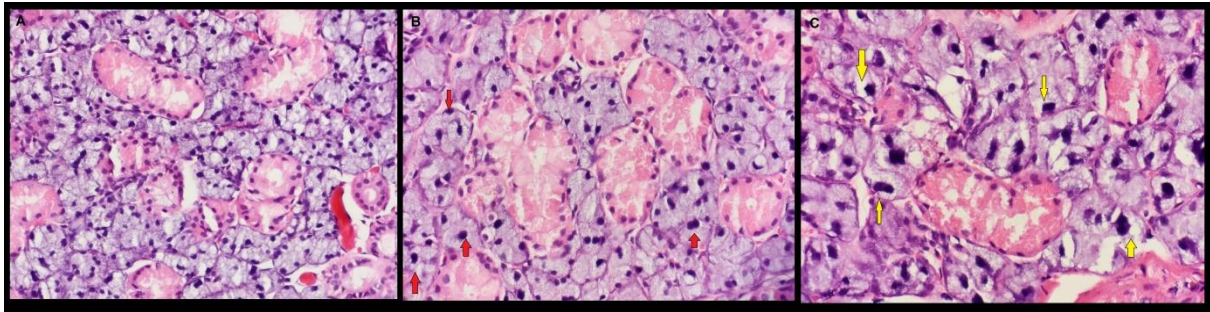
Ratlarda parotisin %80-85'inin seröz komponent, %10-15'inin müsinöz komponentten oluştuğu görüldü. Bu durumla ilgili literatür bilgisine erişilemedi(Şekil 4).

Şekil 4: A) X10, H&E, A) Örneklerde normal parotis, bezin %80-85'i seröz komponent (turuncu yuvarlak), %10-15'i müsinöz komponent (kırmızı ok) B) X10, Alcian blue, A) Normal parotis, bezin %80-85'i seröz komponent (turuncu yuvarlak), %10-15'i müsinöz komponent, mavi renk (kırmızı ok) C) Alcian blue, X200; parotis yakın büyütmede, alcian blue histokimyasal boyamada seröz komponent (turuncu yuvarlak), müsinöz komponent, mavi renk (kırmızı ok)



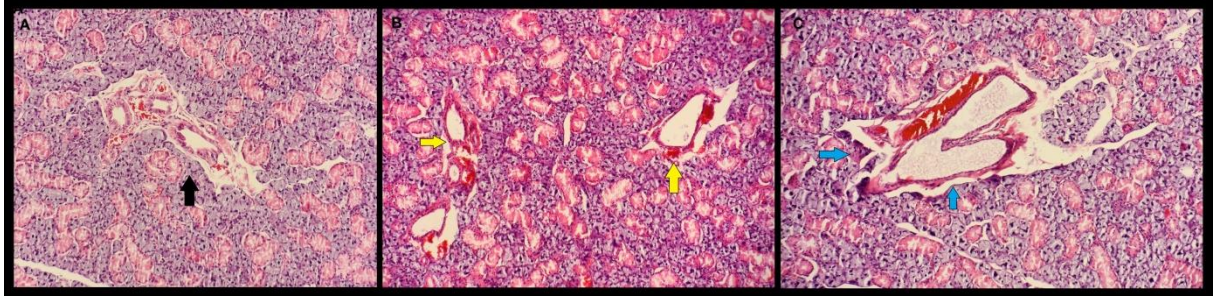
Parotiste nükleer dejenerasyon olup olmadığı değerlendirildi. Fokal zayıf dejenerasyon 1+, fokal kuvvetli ya da yaygın zayıf dejenerasyon 2+ ve yoğun kuvvetli dejenerasyon 3+ olarak derecelendirildi (Tablo 27). Grup 1’de %83.33 oranında nükleer dejenerasyon olmadığı, nükleer dejenerasyon gözlenenlerin yalnızca 1. derece nükleer dejenerasyon olduğu, Grup 2’de %90’dan fazla nükleer dejenerasyon olduğu ve bunların %58.33’ünün 1. derece, geri kalanının 2 ve 3. derece nükleer dejenerasyon olduğu, Grup 3’te ise tamamında nükleer dejenerasyon olmakla birlikte Grup 2’ye göre nükleer dejenerasyon derecesinin daha düşük seviyede olduğu, 3. dereceden nükleer dejenerasyona rastlanmadığı (Şekil 5), her üç grupta dağılımlar arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ($p<0.001$) gözlemlendi.

Şekil 5: A)B)C) X400, H&E, A) Örneklerde normal parotis bez epitel nükleusları B) Parotis bez epitel nükleuslarında hafif dejeneratif atipi, hiperkromazi ve nükleer genişleme (kırmızı ok) C) Parotis bez epitel nükleuslarında belirgin dejeneratif atipi, hiperkromazi ve nükleer genişleme (sarı ok)



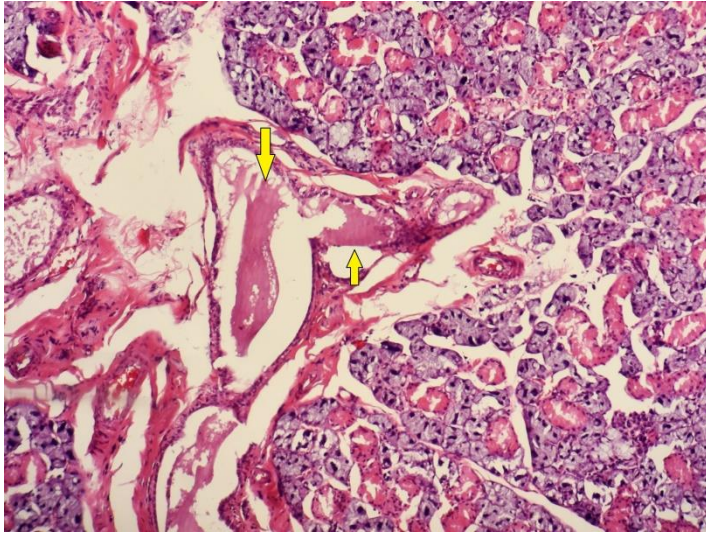
Parotiste duktal dilatasyon olup olmadığı değerlendirildi, var ise 1, 2 ve 3. derece şeklinde kategorize edildi (Şekil 6). Grup 1’de %66.67 oranında duktal dilatasyon olmadığı, %33.33 oranında 1. derece duktal dilatasyon olduğu, Grup 2’de %90’dan fazla duktal dilatasyon olduğu ve bunların %58.33’ünün 1. derece, geri kalan %33.33’ünün 2. derece olduğu ve 3. derece duktal dilatasyona rastlanmadığı, Grup 3’te tamamında duktal dilatasyon gözlemlendiği ve %64.29’unun 3. derece, %28.57’sinin 2. derece ve geri kalan %7.14’ünün 2. derece olduğu, her üç grupta dağılımlar arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ($p<0.001$) gözlemlendi.

Şekil 6: A)B)C) X200, H&E, A)Örneklerde normal parotis duktusları (siyah ok) B) duktuslarda hafif (+) genişleme (sarı ok) C) duktuslarda +++ genişleme (mavi ok)



Parotiste dens müsin varlığı değerlendirildiğinde, Grup 1’de görülmeyip Grup 2’de % 41.67 oranında ve Grup 3’te % 28.57 oranında gözlenmiş olup (şekil 7) bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.039).

şekil 7: X200, H&E, Duktusta genişleme ve lümeninde dens koyu, eozinofilik renkte müsinöz materyal görülüyor (sarı ok)



Tablo 27 3: Parotiste Dejeneratif Değişiklikler

Variable	Grubu			p-value ²
	Grup1, N = 12 ¹	Grup2, N = 12 ¹	Grup3, N = 14 ¹	
parnukdej				<0.001
0	10.00 (83.33%)	1.00 (8.33%)	0.00 (0.00%)	
1	2.00 (16.67%)	7.00 (58.33%)	10.00 (71.43%)	
2	0.00 (0.00%)	2.00 (16.67%)	4.00 (28.57%)	
3	0.00 (0.00%)	2.00 (16.67%)	0.00 (0.00%)	
parduktaldil				<0.001
0	8.00 (66.67%)	1.00 (8.33%)	0.00 (0.00%)	
1	4.00 (33.33%)	7.00 (58.33%)	4.00 (28.57%)	
2	0.00 (0.00%)	4.00 (33.33%)	1.00 (7.14%)	
3	0.00 (0.00%)	0.00 (0.00%)	9.00 (64.29%)	
pardensmusin				0.039
0	12.00 (100.00%)	7.00 (58.33%)	10.00 (71.43%)	
1	0.00 (0.00%)	5.00 (41.67%)	4.00 (28.57%)	

¹n (%)²Fisher's Exact Test

Grup 1: Kontrol grubu

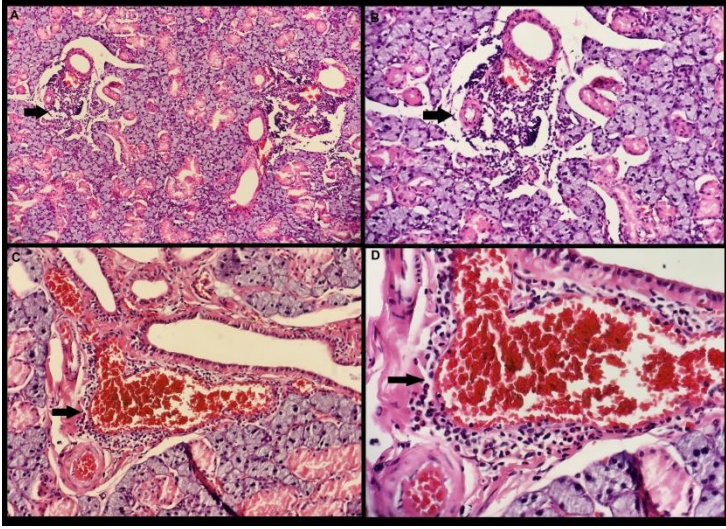
Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

Parotiste inflamasyon varlığı değerlendirildi (Tablo 28). İnflamasyon, periduktal ve lobüler olmak üzere iki kategoride değerlendirildi. Grup 1’de hiçbir örnekte inflamasyon olmadığı, Grup 2’de %50 oranında inflamasyon olduğu, Grup 3’te hiçbir örnekte inflamasyon olmadığı, gruplar arasındaki bu farklılığın Fisher testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ortaya koyduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Parotiste periduktal inflamasyon varlığı değerlendirildiğinde grup 1 ve Grup 3’te inflamasyon olmadığı, Grup 2’de ise %50 oranında inflamasyon olduğu (Şekil 8), bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p:0.013$).

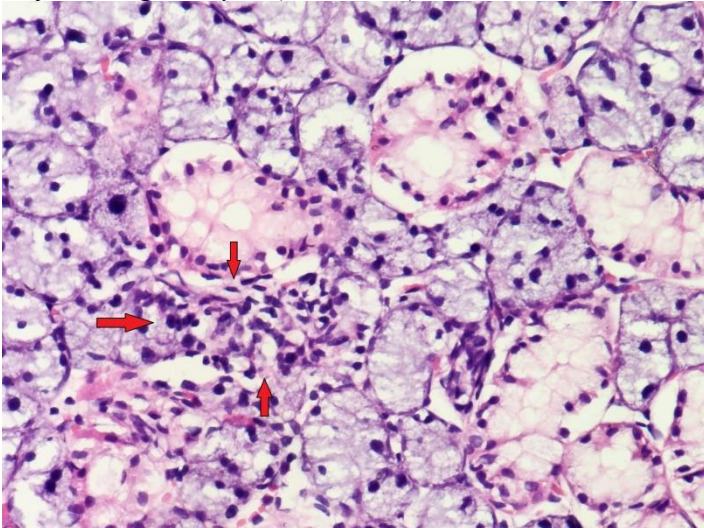
Şekil 8: A) X100, H&E, B) C); X200, H&E, D) X400, H&E Parotiste periduktal inflamasyon, lenfositler ağırlıklı (siyah ok), D’de çok sayıda eozinofil ve nadir plazmosit (siyah ok)



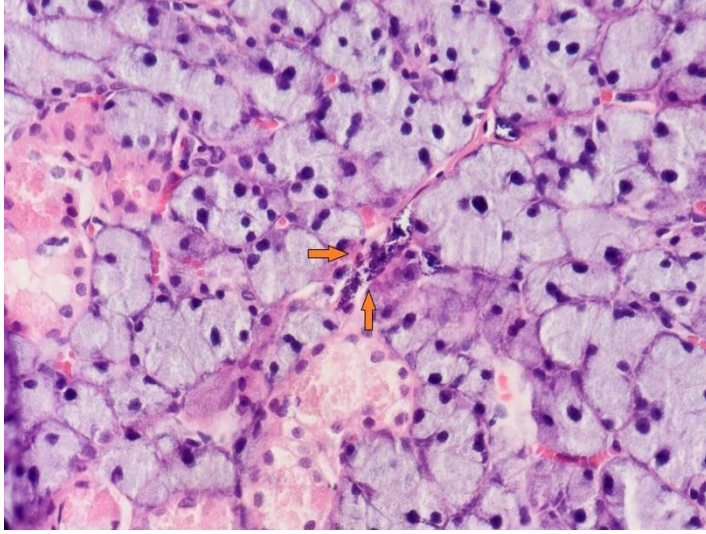
Parotiste periduktal inflamasyon varlığında hücre tipleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Grup 1 ve Grup 3’te inflamasyon olmadığından inflamatuvar hücre tipi de görülmemiştir. Grup 2’de inflamasyon varlığında lenfosit, plazmosit, mast ve eozinofil hücre tipleri gözlenmiştir (Şekil 8). İnflamasyon olan tüm dokularda lenfosit görülmüş olup bu durum istatistiksel açıdan da anlamlı saptanmıştır ($p:0.013$). Mast hücrelerinin varlığı yalnız Grup 2’de gözlenmiş olup inflamasyon görülen 6 örnekten 3’ünde gözlenmiş, p değeri 0.052 bulunmuştur. Lenfosit ve mast dışındaki hücre tiplerinde istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Parotiste lobüler inflamasyon varlığı Grup 1 ve Grup 3’te görülmedi. Grup 2’de %25 oranında saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılığı sınırdadır ($p:0.052$). İnflamasyon saptanan tüm örneklerde hücre tipi olarak lenfosit varlığı (Şekil 9) gözlenmiştir. Lenfosit dışında plazmosit ve mast hücre tipleri (Şekil 10) de örneklerde gözlenmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık oluşturmamıştır.

Şekil 9: X400, H&E, Lobüler inflamasyon yani bezler arasında inflamatuvar hücreler, lenfositler görülüyor (kırmızı ok).



Şekil 10: X400, H&E, Lobüler inflamasyon yani bezler arasında inflamatuvar hücrelerden sitoplazmaları granüllü mast hücreleri görülüyor (turuncu ok).



Tablo 28: Parotiste Inflamatuvar Değişiklikler

Variable	Grubu			p-value ²
	Grup1, N = 12 ¹	Grup2, N = 12 ¹	Grup3, N = 14 ¹	
parinf				<0.001
0	12.00 (100.00%)	6.00 (50.00%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	6.00 (50.00%)	0.00 (0.00%)	
parperiduktal				0.013
0	12.00 (100.00%)	8.00 (66.67%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	4.00 (33.33%)	0.00 (0.00%)	
parperlenfosit				0.013
0	12.00 (100.00%)	8.00 (66.67%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	4.00 (33.33%)	0.00 (0.00%)	
parperplazmosit				0.2
0	12.00 (100.00%)	10.00 (83.33%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	2.00 (16.67%)	0.00 (0.00%)	

Variable	Grubu			p-value ²
	Grup1, N = 12 ¹	Grup2, N = 12 ¹	Grup3, N = 14 ¹	
parpermast				0.052
0	12.00 (100.00%)	9.00 (75.00%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	3.00 (25.00%)	0.00 (0.00%)	
parpereozinofil				0.6
0	12.00 (100.00%)	11.00 (91.67%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	1.00 (8.33%)	0.00 (0.00%)	
parlobulerinf				0.052
0	12.00 (100.00%)	9.00 (75.00%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	3.00 (25.00%)	0.00 (0.00%)	
parloblenfosit				0.052
0	12.00 (100.00%)	9.00 (75.00%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	3.00 (25.00%)	0.00 (0.00%)	
parlobplazmosit				0.6
0	12.00 (100.00%)	11.00 (91.67%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	1.00 (8.33%)	0.00 (0.00%)	
parlobmast				0.6
0	12.00 (100.00%)	11.00 (91.67%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	1.00 (8.33%)	0.00 (0.00%)	

¹n (%)

²Fisher's Exact Test

Grup 1: Kontrol grubu

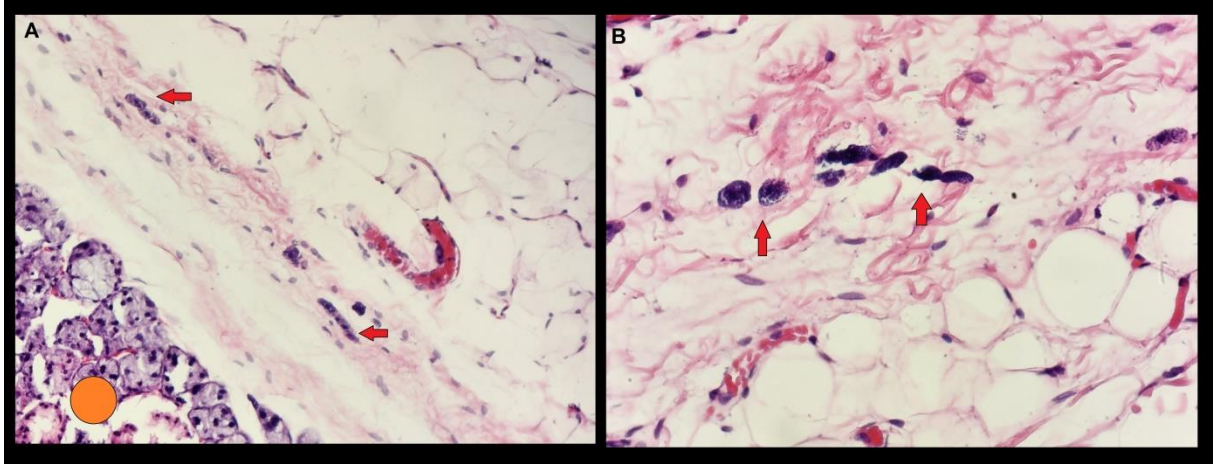
Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

Parotiste periglandüler yağ dokuda lenfosit varlığı değerlendirildiğinde, Grup 1 ve Grup 3'te lenfosit görülmeyp Grup 2'de % 58.33 oranında lenfosit görülmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0.001)(Tablo 29).

Parotiste periglandüler yağ dokuda mast hücresi varlığı değerlendirildiğinde, Grup 1’de mast hücresi görülmemesi, Grup 2’de % 83.33 oranında ve Grup 3’te % 14.29 oranında görülmesi (Şekil 11) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$)

Şekil 11: A) X200, H&E, B) C); X400, H&E, Periglandüler yağ dokuda granüllü sitoplazmalı mast hücreleri görülüyor (kırmızı oklar), parotis (turuncu daire)



Tablo 29: Parotis Periglandüler Yağ Dokuda Değişiklik

Variable	Grubu			p-value ²
	Grup1, N = 12 ¹	Grup2, N = 12 ¹	Grup3, N = 14 ¹	
parpgylenfosit				<0.001
0	12.00 (100.00%)	5.00 (41.67%)	14.00 (100.00%)	
1	0.00 (0.00%)	7.00 (58.33%)	0.00 (0.00%)	
parpgymast				<0.001
0	12.00 (100.00%)	2.00 (16.67%)	12.00 (85.71%)	
1	0.00 (0.00%)	10.00 (83.33%)	2.00 (14.29%)	

¹n (%)

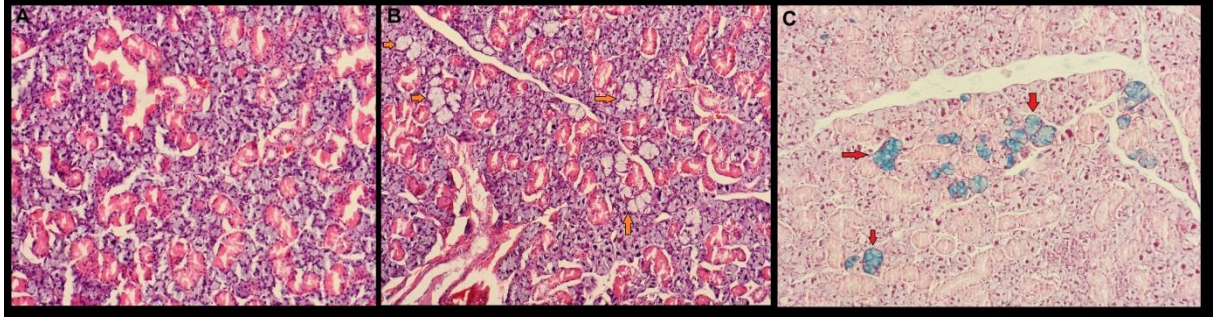
²Fisher's Exact Test

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir anlam teşkil etmese de (p:0.074) Grup 1’de metaplazinin gözlenmediği, Grup 2’de 3 ratta (%25) ve Grup 3’te 5 ratta (%35.71) metaplazinin ortaya çıkışı (Şekil 12) dikkate değer bir durumdur (Tablo 30).



Şekil 12: A),B); X200, H&E, A) Normal parotis, B) Parotiste bazı bölgelerde müsinöz metaplazi, şeffaf sitoplazmalı bezler dikkati çekiyor (turuncu ok), C) Alcian blue, X200; parotiste alcian blue histokimyasal boyamada müsinöz metaplazi gösteren bezler mavi renkte reaksiyon göstermektedir (kırmızı ok)

Tablo 30: Parotiste Metaplazi-1

Variable	Grubu			p-value ²
	Grup1, N = 12 ¹	Grup2, N = 12 ¹	Grup3, N = 14 ¹	
parmetaplazi				0.074
0	12.00 (100.00%)	9.00 (75.00%)	9.00 (64.29%)	
1	0.00 (0.00%)	3.00 (25.00%)	5.00 (35.71%)	

¹n (%)

²Fisher's Exact Test

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Yalnızca klozapin verilen grup

Grup 3: Klozapin+NAS verilen grup

NAS varlığından bağımsız olarak, klozapin varlığında parotiste metaplaziye bakıldığında, klozapinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p:0.031) metaplaziye yol açtığı görülmüştür (Tablo 31).

Tablo 31:Parotiste Metaplazi-2

Variable	Grubu		p-value ¹
	Grup1, N = 12	Grup2, N = 26	
parmetaplazi			0.031
0	12.00 (100.00%)	18.00 (69.2%)	
1	0.00 (0.00%)	8.00 (30.8%)	
Total	12.00 (100.00%)	26.00 (100%)	

1: Ki kare testi

Grup 1: kontrol grubu

Grup 2: Klozapin grubu ile Klozapin+Nas grubu

5. TARTIŞMA

Klozapin psikiyatride uzun yıllardır kullanılan ve tedaviye dirençli şizofrenide altın standart olma özelliğini koruyan atipik bir antipsikotiktir (Chakos et al., 2001; D. M. Taylor & Duncan-McConnell, 2016; Tuunainen et al., 2002). Yan etki mekanizması halen belirsizliğini korumaktadır (Kumar et al., 2006). Literatür taramasından vardığımız kanıya göre bu konuda yeterli çalışma mevcut değildir. Ayrıca ortaya çıkan yan etkiler, yan etkilerin engellenemeyişi ve ortaya çıkması halinde onaylanmış bir tedavinin olmayışı klozapin kullanımını sınırlandırmaktadır.

Klozapinin yan etkilerinin oksidatif mekanizma ve immün reaksiyonlarla ilgili olabileceği konusu son dönemlerde daha fazla ilgi odağı olmaktadır. Genel olarak bakıldığında immün aracılı reaksiyonlarda bakılabilen temel parametreler proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-6 IFN- α , IFN- β , IFN- γ ve antiinflamatuvar sitokinlerden TGF- β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13'tür (Akdoğan & Yöntem, 2018). Vücudun genel oksidasyon durumunun ölçümü olan toplam oksidan seviyesinin (TOS), serbest radikalleri temizleme yeteneğinin değerlendirilmesi olan toplam antioksidan seviyeye (TAS) oranı, oksidatif stres indeksini (OSI) verir (U. Karabulut et al., 2021).

Bu çalışmada biyokimyasal yönden serum ve/veya dokularda proinflamatuvar sitokin olan TNF-a ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10, oksidan sistemi yansıtan TAS, TOS, OSI değerleri ile kardiyak inflamasyonda önemli belirteçler olan CRP ve Troponin I analiz edilmiştir. Histopatolojik olarak kalpte inflamasyon varlığı, dejeneratif değişiklikler, lokalizasyonu, derecesi, hücre natürü ve parotiste nükleer dejenerasyon, duktal dilatasyon, dens müsin, inflamasyon varlığı, lokalizasyonu, derecesi, hücre natürü ve metaplazi değerlendirilmiştir. Klozapine NAS eklenmesiyle klozapinin yol açtığı patolojik etkilerin gerileyip gerilemeyeceği araştırılmıştır. Literatür tarandığında, çalışmamız bu alanda ilktir.

5.1. Biyokimyasal yönden değerlendirme

5.1.2. C Reaktif Protein

Serum CRP düzeylerine bakıldığında, kontrol grubunda CRP düzeyinin en düşük olduğu, yalnız klozapin verilen grupta ise en yüksek olduğu gözlemlendi. Klozapine NAS eklendiğinde CRP düzeylerinde anlamlı bir düşüş oldu. Akut faz yanıtta ve inflamasyonda önemli bir protein CRP'nin; klozapin verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekliği, *klozapinin inflamatuvar yanıtı tetiklediğini*, NAS eklendiğinde CRP düzeylerinin azalması ise *NAS ile inflamasyonun anlamlı derecede baskılandığını* ön planda düşündürdü. Ayrıca CRP düzeylerinin normalin biraz üzerinde olmasının bile aterosklerotik vasküler hastalıkla ilişkili inflamasyonun bir göstergesi olarak ileri sürüldüğü (Marnell et al., 2005), minör CRP yükselmesinin özellikle yaşa bağlı hastalıklar olmak üzere birçok durum için olumsuz prognoz göstergesi olduğu, minör CRP yükselmesinin sağlıklı bireylerde de mortalite açısından da prediktif nitelik taşıdığı (Kushner et al., 2006) ve klozapin kullanımında metabolik sendrom riskinin arttığı göz önüne alındığında (Henderson, 2007; Lappin et al., 2018) *klozapin tedavisine NAS eklemenin genel tıbbi durumu da olumlu yönde etkileyebileceği* düşünüldü.

Literatüre bakıldığında, CRP yüksekliğinin Troponin yükselmesinden 1-7 gün önce olduğu ve miyokarditin prediktörü olduğu dikkate alındığında (de Leon et al., 2022) *NAS eklenerek akut fazın önemli bir göstergesi olan CRP düzeylerini düşük seviyelerde tutmanın kardiyak açıdan da süreci olumlu etkileyeceği* düşünüldü.

5.1.3. Troponin I

Serum Troponin I düzeylerine bakıldığında, kontrol grubunda Troponin I düzeyinin en düşük olduğu, yalnız klozapin verilen grupta ise en yüksek olduğu gözlemlendi. Klozapine NAS eklendiğinde Troponin I düzeylerinde anlamlı bir düşüş oldu.

Troponin I yüksekliğinin miyokardiyal hasara spesifik olduğu göz önüne alındığında (Franz, W. M., Remppis, A., Kandolf, R., Kübler, W., & Katus, 1996) klozapin verilen grupta kontrol grubuna göre yüksek olması *klozapinin kardiyak toksisiteye yol açtığını*, NAS eklendiğinde Troponin I seviyesinde klozapin grubuna göre anlamlı düşüş olması bu *hasarın NAS ile engellenebileceğini* düşündürdü. Troponin I'nın kalbe %100 spesifik olduğu (Apple, 1999) ve yüksekliğinde akla gelen iki tanının akut miyokard infarktüsü ve akut miyokardit olduğu dikkate alındığında, klozapinin ölümcül olabilen yan etkilerinden *miyokarditin proflaktik olarak NAS eklenmesi ile engellenebileceği* deneysel ve istatistik anlamda muhtemeldir. Ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1.4. TNF Alfa

TNF-a düzeylerine bakıldığında öncelikle kalp, parotis ve serumdaki düzeylerinin farklı olduğu, en yüksek düzeylerin serumda olduğu, kalp ve parotiste ise benzer seviyelerde olduğu görülmektedir. Gruplar arasında hem kalp hem parotis hem de serumda en düşük TNF-a düzeyleri kontrol grubunda, en yüksek düzeyleri klozapin grubundadır. TNF-a'nın inflamatuvar yanıtta tetikleyici ve patolojik durumlarda artan bir sitokin olduğu (Tracey et al., 2008) göz önüne alındığında klozapinin hem kalp hem parotis hem de serumda TNF-a'yı yükselterek inflamatuvar yanıtı tetiklediği, NAS eklenmesinin ise TNF-a düzeyini düşürdüğü ve inflamasyonu baskıladığı düşünüldü.

Klozapinin TNF-a'yı artırması, literatürle de uyumlu bulunmuştur (Pollmächer et al., 2000a).

Kalp dokusunda bakıldığında kontrol grubu ile klozapin grubu arasında anlamlı fark oluşu, klozapinin TNF-a düzeyini belirgin yükselttiğini, kontrol grubu ile klozapin+NAS grubu arasında anlamlı farklılık olmayışı NAS'ın TNF-a'yı baskılayarak klozapin grubuyla kontrol grubu arasında bir seviyeye getirdiğini, klozapin ile klozapin+NAS grubunda anlamlı farklılık olmayışı ise NAS'ın TNF-a'yı düşürdüğünü ancak bu farkın anlamlı olmadığını düşündürdü.

Diğer yandan serumda Grup 2 ile diğer iki grup arasında anlamlı fark oluşu ve Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark olmayıp ortalamalarının da yakın oluşu, *klozapinin TNF-a'yı belirgin artırdığı ve NAS'ın TNF-a'yı belirgin düşürerek kontrol grubuna yaklaştırdığını* gösterdi. Klozapinin inflamatuvar etkisi her üç doku örneğinde de NAS ile azaltılabilmektedir. TNF-a'nın klozapinle en belirgin yükseldiği ve NAS eklendiğinde de en belirgin düşüş gösterdiği doku örneği, serumdur.

5.1.5. IL-10

IL-10 düzeylerine bakıldığında öncelikle kalp, parotis ve serumdaki düzeylerinin farklı olduğu, en yüksek düzeylerin serumda olduğu, kalp ve parotiste ise benzer seviyelerde olduğu görülmektedir. Gruplar arasında en düşük IL-10 düzeyleri klozapin grubunda, en yüksek düzeyleri kontrol grubundadır.

IL-10'un etkili bağışıklık ve doku koruması arasındaki hassas dengeyi korumanın merkezinde yer alan antiinflamatuvar bir sitokin oluşu (Neumann et al., 2019) göz önüne alındığında *klozapinin hem kalp hem parotis hem de serumda inflamatuvar yanıtı tetiklediği* sonucuna varıldı. Üç grup arasında farklılığın kalp dokusu ve parotiste istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte *klozapinin IL-10'u düşürdüğü, klozapine NAS eklenmesinin IL-10 düzeylerinde artışa yol açtığı* görüldü.

Serumda ise NAS eklenmesi gruplar arasında da anlamlı farklılığa yol açtı. Klozapin kontrol grubuna göre IL-10'u belirgin düşürürken, NAS eklenmesi halinde IL-10 düzeyi klozapin grubuna göre anlamlı olarak yükseldi. Kontrol grubu ile klozapin+NAS grubu arasındaki farklılığın da anlamlı oluşu bu yükselmenin istatistiksel olarak yeterli olmadığını düşündürdü.

IL-10'un klozapinle en belirgin düştüğü ve NAS eklendiğinde de en belirgin yükseldiği doku örneği, serumdur.

Kontrol grubuyla kıyaslandığında klozapin grubunda IL-10 düzeyinde düşme ve TNF alfa düzeylerinde yükselme, klozapinin inflamatuvar yönde etki ettiğini göstermiştir. Klozapine NAS eklenmesiyle serumda daha belirgin olmak üzere antiinflamatuvar yönde değişim gözlemlendi.

5.1.6. Total Antioksidan Seviye

TAS düzeylerine bakıldığında öncelikle kalp, parotis ve serumdaki düzeylerinin farklı olduğu, en düşük düzeylerin parotiste olduğu, kalp ve serumda ise görece yüksek ve benzer seviyelerde olduğu görülmektedir. Gruplar arasında en düşük TAS düzeyleri klozapin grubunda, en yüksek düzeyleri kontrol grubundadır.

Her üç doku örneğinde de klorapin, kontrol grubuna göre TAS düzeylerini anlamlı şekilde düşürdü. Yine her üç doku örneğinde de klorapin grubu ile klorapin+NAS grubu karşılaştırıldığında, klorapin+NAS grubunda TAS düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubu ile klorapin+NAS grubu arasında anlamlı farklılık oluşu ise NAS'ın TAS düzeyini yükselttiğini ancak bu yükselmenin yeterli istatistiksel olarak anlamlı olmadığını düşündürdü. Bu noktada daha fazla çalışmaya gereksinim duyulabilir, doz konusunda düzenlemeler yapılabilir. TAS düzeylerinin vücudun serbest radikalleri temizlemesinin ve antioksidan durumun göstergesi oluşu (Young & Woodside, 2001) göz önüne alındığında *klorapinin hem kalp hem parotis hem de serumda dengeyi antioksidan yönden oksidan yöne kaydıracağı, NAS'ın ise bu dengeyi antioksidan yönde etkilediği* görüldü.

5.1.7. Total Oksidan Seviye

TOS düzeylerine bakıldığında öncelikle kalp, parotis ve serumdaki düzeylerinin farklı olduğu, en düşük düzeylerin serumda, en yüksek düzeylerin ise kalp dokusunda olduğu görülmektedir. Gruplar arasında en düşük TOS düzeylerinin kontrol grubunda, en yüksek düzeylerin ise klorapin grubunda olduğu görüldü. TOS'un vücudun antioksidan savunması ile serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olduğu düşünüldüğünde (Moriya & S Kimura, 2001) *klorapinin hem kalp hem parotis hem de serumda serbest radikal üretimini artırdığı, NAS'ın ise antioksidan yönde olumlu özellik gösterdiği* görüldü.

Her üç doku örneğinde de klorapin, kontrol grubuna göre TOS düzeyini anlamlı şekilde yükseltti. NAS eklenmesi her üç örnekte de TOS düzeyini düşürdü, klorapin grubu ile klorapin+NAS grubu arasında anlamlı derecede bir farklılık oluşturdu. Her üç örnekte de kontrol grubu ile klorapin+NAS grubu arasında anlamlı farklılık oluşu, NAS'ın TOS düzeyini düşürdüğünü ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı/yeterli olmadığını düşündürdü. Klinik değişiklikler ileride açıklanacaktır.

Kontrol grubuyla kıyaslandığında klorapin grubunda TAS düzeylerinde düşme ve TOS düzeylerinde yükselme, klorapinin kalp, parotis ve serumda dengeyi oksidatif yönde değiştirdiğini, NAS'ın ise kalp, parotis ve serumda antioksidan yönde etkilediğini göstermektedir.

5.1.8. Oksidatif Stres İndeksi

Oksidatif stres indeksine bakıldığında öncelikle kalp, parotis ve serumdaki düzeylerinin farklı olduğu, en düşük düzeylerin serumda, kalp dokusu ve parotiste benzer düzeylerde olduğu görülmektedir. Gruplar arasında en düşük OSI düzeylerin kontrol grubunda, en yüksek düzeylerin ise klorapin grubunda olduğu görülmektedir.

OSI düzeyinin oksidan - antioksidan sistemde dengenin oksidasyon yönüne kaydığını gösterdiği (U. Karabulut et al., 2021) dikkate alındığında, *klorapinin hem kalp hem parotis hem de serumda oksidatif özellik gösterdiği, NAS eklenmesinin ise dengeyi antioksidan yöne kaydıracağı* düşünüldü.

Her üç doku örneğinde de klorapin, kontrol grubuna göre OSI indeksini anlamlı şekilde yükseltti. NAS eklenmesi her üç örnekte de OSI düzeyini düşürdü, klorapin grubu ile

klozapin+NAS grubu arasında anlamlı derecede bir farklılık oluşturdu. Her üç örnekte de kontrol grubu ile klozapin+NAS grubu arasında anlamlı farklılık oluşu, NAS'ın OSI düzeyini düşürdüğünü ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını düşündürdü. Öte yandan *TNF-a ve IL-10 değerleri için parotiste gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmayışı –nicelik olarak değerlerde değişiklik olmakla birlikte- ve TAS, TOS, OSI değerlerinin için parotiste gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı oluşu; klozapinin yan etkisi olarak ortaya çıkan siyalore ve parotit gelişiminde altta yatan mekanizmanın ön planda oksidatif denge yönündeki bozulma olduğunu ve NAS'ın eklenmesiyle bu olumsuz yan etkinin engellenebileceği veya azaltılabileceğini düşündürmüştür.*

Kardiyak açıdan bakıldığında, hem TAS, TOS, OSI hem de TNF a düzeyinde kontrol grubu ve klozapin grubu arasında anlamlı farklılık oluşu; miyokardit gelişiminde altta yatan mekanizmanın hem inflamatuvar mekanizmalar hem de oksidatif mekanizmalar olduğunu, NAS eklenmesiyle miyokardit riskinin azaltılabileceğini düşündürmüştür.

5.2. Histopatolojik Yönden Değerlendirme

5.2.2. Kalp Dokusunda Değerlendirme

Klozapinin endokardiyal hasar/değişiklik yapmadığı görüldü.

Subendokardiyal alanda kontrol grubunda ödem saptanmazken klozapin ve klozapin+NAS grubunda ödem varlığı dikkat çekti. Gruplar arası ortalamadaki farklılığın anlamsız oluşu, NAS'ın ödemi engelleyemediğini düşündürdü. *Klozapinin subendokardiyal ödeme yol açtığı sonucuna varıldı.*

Subendokardiyal inflamasyona bakıldığında kontrol grubunda tüm örneklerde inflamasyon olmadığı, klozapin grubunda 12 rattan 5'inde inflamasyon olduğu, klozapin+NAS grubunda 14 rattan 2'sinde inflamasyon oluşu *NAS'ın subendokardiyal alanda inflamasyonu önemli ölçüde azalttığını* gösterdi.

Miyokardiyadiyal inflamasyona bakıldığında kontrol grubunda tüm örneklerde inflamasyon olmadığı, klozapin grubunda 12 rattan 7'inde inflamasyon olduğu, klozapin+NAS grubunda 14 rattan 3'sinde inflamasyon oluşu *NAS'ın miyokardda inflamasyonu önemli ölçüde azalttığını* gösterdi. İnflamatuvar hücre tiplerine bakıldığında klozapin grubunda lenfosit (% 58.33) ve mast (% 41.67) iken klozapin+NAS grubunda yalnızca lenfosit (%21.43) olduğu görüldü. *NAS'ın mast hücre infiltrasyonunu engellediği, lenfosit hücre infiltrasyonunu önemli ölçüde baskıladığı* düşünüldü.

Miyokardiyal dejenerasyon kontrol grubunda hafif miksoid değişiklikler şeklinde 2 ratta görülürken, klozapin grubunda ağırlığı %1 ile %3 arasında değişen fokal iskemi benzeri ve dejeneratif değişiklikler 5 ratta gözlenmiştir. Klozapin+NAS grubunda ise dejeneratif değişiklik olmaması, *NAS'ın dejeneratif iskemik değişiklikler açısından kardiyoprotektif etki gösterdiğini* düşündürdü. Kronik antipsikotik kullanımına bağlı kardiyovasküler mortalite ve morbidite göz önüne alındığında, bu etki klinik önemi haizdir. *Kardiyomiyopatinin patogenezi dikkate alındığında kısa vadede miyokardit, iskemik dejeneratif değişiklikler ve*

inflamasyonun önlenmesiyle uzun vadede kardiyomiyopati açısından koruyucu olacaktır. Zira kardiyomiyopatinin de mekanizması henüz net değildir, akut miyokarditin kronik süreçte kardiyomiyopatiye yol açabildiği de bilinmektedir (Bellissima et al., 2018).

Aynı doku örneklerinde bakılan CRP, Troponin I, IL-10, TNF alfa, TAS, TOS, OSI değerleri de dikkate alınarak kontrol grubu, klozapin grubu ve klozapin+NAS grubu karşılaştırıldığında, *klozapinin kalpte toksik etkilerinin olduğu, sonuçların gerek biyokimyasal gerekse histopatolojik açıdan korelasyon gösterdiği ve birbirini destekler nitelikte olduğu, NAS'ın istisnasız tüm örneklerde bu parametreler açısından da kalp dokusunu olumlu yönde etkilediği, NAS eklemenin gerek nitelik gerekse nicelik olarak kayda değer boyutta kalp dokusunu koruduğu görülmüştür.*

5.2.3. Parotiste Değerlendirme

Parotis hücrelerinde nükleus değerlendirildi, nükleer dejeneratif değişiklikler gözlendi. Kontrol grubunda nükleuslarda 2+ ve 3+ değişiklik gözlenmezken klozapin grubunda 2+ ve 3+ değişiklik ve klozapin+NAS grubunda 2+ değişiklik gözlendi. Nükleer dejenerasyon, hasarın ve hücre zedelenmesinin göstergesi olup klozapin kullanımı sonrası nükleer dejenerasyonun değerlendirildiği literatür bilgisine ulaşamadı. *Klozapinin nükleer dejenerasyona yol açtığı, NAS eklenmesiyle 3+ derecedeki değişikliğin engellendiği ön planda düşünüldü.*

Parotiste duktal dilatasyon değerlendirildi. Kontrol grubunda 2 ve 3. derece dilatasyon gözlenmezken klozapin grubunda 2. derece dilatasyon ve klozapin+NAS grubunda 2. ve 3.derece dilatasyon gözlendi. Klozapin grubunda 3. derece dilatasyon yokken NAS eklendiğinde 3.derece dilatasyon oranının % 64.29 olduğu dikkate alındığında, *NAS'ın duktal dilatasyonun derecesinde artışa yol açtığı* sonucuna varıldı. Uzun ve arkadaşlarının vaka serisinde NAS eklemenin siyalorede azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Uzun et al., 2020). *NAS'ın duktal dilatasyon yaptığı da göz önüne alındığında, siyaloreyi duktal dilatasyon yoluyla azaltması ihtimal dahilindedir.*

Dens müsin, yoğun ve koyulaşmış müsin varlığını ifade etmekte olup parotiste dens müsin değerlendirildi. Dens müsin varlığı, gruplar arası anlamlı farklılık gösterdi. Kontrol grubunda dens müsin rastlanmazken klozapin grubunda % 41.67 oranında, klozapin+NAS grubunda % 28.57 oranında saptandı. *Klozapinin dens müsinine yol açtığı, siyalore oluşumuna bu durumun da yol açabileceği düşünüldü.*

Parotis etrafındaki yağ doku değerlendirildi. Periglandüler yağ dokuda lenfosit varlığı değerlendirildiğinde kontrol grubu ve klozapin+NAS grubunda lenfosit yokken klozapin grubunda %58.33(N:7 rat) oranında lenfosit gözlendi. *Klozapinin periglandüler yağ dokuda da lenfosit infiltrasyonuna yol açtığı, NAS eklemenin ise bu durumu engelleyebildiği sonucuna varıldı.*

Periglandüler yağ dokuda mast hücresi varlığı değerlendirildiğinde kontrol grubunda mast hücresi infiltrasyonu yokken klozapin grubunda % 83.33 (N:10 rat) oranında ve klozapin+NAS grubunda ise % 14.29 (N:2 rat) oranında mast hücresi olduğu görüldü.

Klozapinin periglandüler yağ dokuda mast hücresi infiltrasyonuna yol açtığı, NAS eklemenin ise bu durumu engelleyebildiği sonucuna varıldı.

Parotis değerlendirildiğinde yaklaşık %80-85'inin seröz, %10-15'inin müsinöz komponentten oluştuğu gözlemlendi. Kontrol grubunda değişiklik gözlenmezken, klozapin ve klozapin+NAS gruplarında nükleuslarda irileşme ve hiperkromaziyi içeren reaktif atipik dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. Bu değişiklikler bezin müsinöz komponentte yokken seröz komponentte müsinöz metaplaziyi ön planda düşündürdü. Kontrol grubunda metaplazi yokken klozapin grubunda %25 (N: 3 rat) oranında ve klozapin+NAS grubunda % 35.71 (N: 5 rat) oranında seröz bezde %1 ila %2 müsinöz metaplazi tespit edildi. Bu durum ilaca bağlı metaplaziyi düşündürdü. Literatür tarandığında klozapin ilişkili parotit vaka bildirimlerine rastlanırken parotiste klozapine bağlı metaplazi ile ilgili bir bilgiye rastlanmadı. Metaplazinin dokunun hasar gördüğü durumlarda daha dayanıklı hale gelmesi için ortaya çıkan değişiklikler olduğu düşünüldüğünde, hasarın hangi mekanizmayla ortaya çıktığı ve engellenip engellenemeyeceği araştırılması gereken konulardır. Uzun süreli klozapin kullanımının artmış hematolojik malignite ile ilişkili olduğu, lenfoma ve lösemiye bağlı mortalite üzerinde agranülositoza göre daha yüksek etkisi olduğu bilgisi mevcuttur (Tiihonen et al., 2022).

Parotiste inflamasyon varlığı periduktal ve lobüler olarak incelendi. İnflamasyon varlığı gruplar arasında farklılık gösterdi. Kontrol grubunda ve klozapin+NAS grubunda hem periduktal hem de lobüler inflamasyona rastlanmazken klozapin grubunda %33.33 oranında periduktal ve %25 oranında lobüler inflamasyon olduğu görüldü. İnflamasyon dokularında inflamatuvar hücre tipine bakıldığında tüm örneklerde lenfosit olduğu, periduktal inflamasyonda 2 ratta plazmosit, 3 ratta mast, 1 ratta *eozinofil* olduğu görüldü. Literatüre bakıldığında klozapin tedavisi esnasında doza bağımlı olmayan bir yan etki olarak görülen eozinofili, eozinofilik pnömoni, miyokardit, eozinofilik kolit, nefrit, pankreatit ve toksik hepatiti vaka bildirimleri mevcuttur. Klozapinin neden olduğu eozinofilinin patofizyolojisi hala bilinmemektedir, ancak devam eden klozapin tedavisine rağmen eozinofilinin düzelmesi, akut alerjik reaksiyon olasılığını düşündürmektedir (Kadiyala et al., 2015; Lally et al., 2019; Nakamura & Nagamine, 2020)

Lobüler inflamasyonda ise 1 ratta plazmosit, 1 ratta mast hücresi görüldü. *Klozapinin parotiste inflamasyona yol açtığı, klozapine NAS eklendiğinde ise inflamasyonun olmaması NAS'ın parotiste inflamasyon açısından protektif etki gösterdiğini düşündürdü.*

Aynı doku örneklerinde bakılan TAS, TOS, OSI değerleri de dikkate alınarak kontrol grubu, klozapin grubu ve klozapin+NAS grubu karşılaştırıldığında, *klozapinin parotiste toksik etkilerinin olduğu, sonuçların gerek biyokimyasal gerekse histopatolojik açıdan korelasyon gösterdiği ve birbirini destekler nitelikte olduğu*, NAS'ın tüm doku örneklerinde bu parametreler açısından da parotiste olumlu yönde etkiler oluşturduğu, NAS eklemenin gerek nitelik gerekse nicelik olarak kayda değer boyutta parotisi koruduğu görülmüştür. TAS, TOS, OSI değerleri dikkate alındığında gruplar arası anlamlı farklılık olup IL-10, TNF alfa değerleri açısından anlamlı farklılık olmayışı, klozapinin parotiste oksidan-antioksidan sistem üzerinden etki ettiğini ve klozapine bağlı siyalore patogenezinin bu yolla açıklanabileceğini

düşündürdü. NAS varlığında duktal dilatasyonun derecesinin artışı da dikkat çeken başka bir bulgudur. *Klozapine bağlı siyalorenin NAS eklenerek önlenmesi ya da azaltılmasının mümkün olup olamayacağı konusunda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.* Öte yandan, yan etkileri ortadan kaldırmak için eklenen NAS'ın, bir psikotrop olan klozapinin tedavi edici yönünü olumsuz etkileyip etkilemediği de ayrı bir araştırma konusu olabilir.

6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI VE KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR

Karşılaşılan zorluklardan ilki klozapinin serum fizyolojikte çözünmemesiydi. pH'ı 6 olan çözeltide ve DMSO (organik çözücü)'da çözüneceği bilgisi üzerine çalışma yapıldı. DMSO verilmesi halinde kontrol grubu için de verilmesinin gerekliliği ortaya çıkınca biyokimya laboratuvarında pHmetre ile pH'ı 6 olan çözelti hazırlandı. Karşılaşılan bir diğer zorluk ise her gün oral gavaj ile ilaçların verilmesiydi. Ratların oral gavaj esnasında gavaj iğnesini ve iğneyi tutan parmağı ısırmaya çalışması, o esnada da yaralanma ve ratlarda aspirasyon riski oluşturdu. 28 gün olarak planlanan çalışma 3 ratın ölmesi ve sürecin zorlu olması nedeniyle, literatür tarandığında miyokardit açısından yan etkinin en çok ilk 3 haftada ortaya çıktığı bilgisi de teyit edilince 23 günde tamamlandı. Tüm ratların aynı zaman dilimi içerisinde dekapite edilmesi, ardından kan örneklerinin alınması, kalbin ve parotisin diseke edilmesi efor ve iş birliği isteyen bir süreçti.

Diğer yandan NAS ve klozapinin çalışmada kullanımı için ilgili firmalardan talepte bulunuldu. NAS'ın menşei yurtdışı olması nedeniyle temini vakit aldı.

Klozapin dozunun pratikte olduğu gibi tedricen artırılarak verilmesi daha uzun süre gerektireceğinden, klozapin dozu doğrudan hedef doz olarak uygulandı.

Çalışma süresi daha uzun tutularak kardiyomiyopati gelişimi açısından takip edilebilirdi. Bütçenin kısıtlı oluşu, ratların ölüm riski, her gün oral gavaj uygulamasının zor ve zahmetli oluşu sürenin kısıtlı tutulmasına neden oldu.

Çalışmaya gruplarda 12'şer ratla başlandı. Deney sonrasında ratlar dekapite edileceğinden örneklem sayısı istatistiksel olarak anlamlı olabilecek nicelikte küçük tercih edildi.

Kadın cinsiyet, miyokardit açısından risk faktörü olduğundan tüm ratlar erkek cinsiyet tercih edildi. Yalnız erkek cinsiyette rat gereksinimi temin süresini uzattı.

Sonuçlar biyokimyasal olarak analiz edilirken IL-10 ve TNF-a için kitin hem dokular hem de serum için yetersiz olması nedeniyle bu iki parametre kalp, parotis ve serumda her gruptan ayrı ayrı 10'ar rat için değerlendirildi. Kitlerin piyasada çoklu olarak yer alması, kit eklemenin maliyeti belirgin artırması ve her gruptan 10'ar örneğin istatistiksel anlamda yeterli oluşu nedeniyle böyle bir yol izlendi.

7. SONUÇLAR

1-Klozapin kalp, parotis, periglandüler yağ doku ve serumda inflamatuvar ve oksidatif yönde etki gösterdi. Klozapine NAS eklendiğinde kalp, parotis, periglandüler yağ doku ve serumda

klozapinin inflamatuvar ve oksidatif etkilerini hem nitelik (histopatolojik değişiklikler) hem de nicelik (biyokimyasal parametreler) olarak baskılandı.

2-Klozapin serumda CRP, serum ve kalpte Troponin I, serum, kalp ve parotiste TNF-a, TOS, OSI düzeylerini artırmakta; serum, kalp ve parotiste Il-10 ve TAS düzeylerini azaltmaktadır. Klozapine NAS eklendiğinde serumda CRP, serum ve kalpte Troponin I, serum, kalp ve parotiste TNF-a, TOS, OSI düzeyleri azalmakta, serum, kalp ve parotiste Il-10 ve TAS düzeyleri artmaktadır.

3-Klozapin, subendokardiyal ödeme yol açmaktadır. Klozapin, endokardda herhangi bir değişikliğe yol açmazken, subendokardiyal ve miyokardiyal inflamasyona neden olmaktadır.

4-NAS, subendokardiyal ve miyokardiyal inflamasyonu anlamlı ölçüde azaltmaktadır.

5-Klozapinin yol açtığı miyokardiyal inflamasyonların tamamında lenfosit infiltrasyonu görülürken, bazı örneklerde mast hücresi de görülmektedir. NAS varlığında mast hücresi infiltrasyonu tamamen, lenfosit infiltrasyonu büyük oranda baskılanmaktadır.

6-Klozapin, miyokardda dejeneratif iskemik değişikliklere yol açmaktadır. NAS, miyokardda dejeneratif iskemik değişiklikler açısından koruyucudur.

7-Klozapin, nükleer dejenerasyona yol açmaktadır.

8-NAS klozapinin yol açtığı nükleer dejenerasyonun derecesini azaltabilmektedir.

9-Klozapin, parotiste duktal dilatasyona yol açmaktadır.

10-Klozapine NAS eklendiğinde, duktal dilatasyon görülme sıklığı ve derecesi artmaktadır.

11-Klozapin, dens müsine yol açmaktadır.

12-Klozapinin periglandüler yağ dokuda lenfosit ve mast hücre infiltrasyonuna yol açmaktadır.

13-Klozapine NAS eklendiğinde periglandüler yağ dokuda lenfosit ve mast hücre infiltrasyonu engellenebilmektedir.

14-Ratlarda parotisin %80-85'i seröz, %10-15'i müsinöz komponentten oluşmaktadır.

15-Klozapin bazı örneklerde parotiste seröz bezde müsinöz metaplaziye yol açmaktadır.

16-Klozapin, parotiste periduktal ve lobüler inflamasyona yol açmaktadır.

17-Klozapine NAS eklendiğinde periduktal ve lobüler inflamasyon görülmedi.

18-Klozapin, hem oksidatif hem de inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla miyokardite yol açabilmektedir.

19-Klozapine NAS eklendiğinde kardiyoprotektif etkiler saptandı.

20-Klozapin, ön planda oksidatif mekanizmalar aracılığıyla parotiste olumsuz etkilere yol açmaktadır.

21-Klozapine NAS eklendiğinde parotiste olumlu yönde etkiler saptandı.

22-Klozapin serumda hem oksidatif hem de inflamatuvar belirteçleri yükseltmektedir.

23-Klozapine NAS eklendiğinde serumda hem oksidatif hem de inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde düşme gözlenmektedir.

8. ÖNERİLER

Çalışmamızda ratlarda klozapinin oksidatif ve inflamatuvar yönde etki ettiği gözlemlendi. Preklinik çalışmanın gerek preklinik gerekse klinik çalışmalarla desteklenmesi bu alanda literatüre katkı sağlayabilecektir. Antioksidan ve antiinflamatuvar farklı kimyasallarla da çalışma yapılabilir. Klozapinin yan etki mekanizmasıyla ilgili yeterli malumatın olmayışı, yan etkilerle mücadele etme konusunda da zorluk oluşturmaktadır.

Klozapinin yol açtığı kardiyomiyopatinin patogenezi de henüz anlaşılamamıştır. Benzer çalışma dizaynıyla sürenin daha uzun tutularak analiz edilmesi kardiyomiyopatinin değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Hatta miyokardit ve toksik etkilerin klozapine bağlı kardiyomiyopati patogenezindeki hipotezlerden olduğu dikkate alındığında, NAS eklenerek bu durumun engellenip engellenemeyeceği hususunda da çalışılabilir.

NAS, klozapine eklendiğinde hem antioksidatif hem de antiinflamatuvar yönde etki etmiştir. Burada insandaki 2400 mg/gün eşdeğer dozunda NAS verilmiştir. Klozapin ile NAS'ın sözü edilen yan etkiler açısından protektif olarak kullanılması halinde ne kadar süreyle ve hangi dozlarda kullanılması gerektiği araştırmaya açık bir sahadır. Hangi klozapin dozunda hangi NAS dozunun verileceği de ayrı bir husustur. Ayrıca NAS'ın olumlu etkilerinin kalıcı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu alanda araştırmalar yapılabilir.

Klozapin ve malignite yeterince bilinmeyen bir konudur. Şizofreni hastalarında diğer tıbbi durumların kontrolünün hasta tarafından görece daha az gündemde oluşu, var olan durumların tespitine engel teşkil edebilmektedir. Ayrıca çalışmamızda parotiste ortaya çıkan metaplazi, klozapinin potansiyel yan etkileri açısından daha yakın değerlendirmeyi ve dikkatli olmayı telkin etmektedir. Ayrıca metaplazinin hangi mekanizma ile meydana geldiği ayrı bir araştırma konusu olabilir.

Miyokardda inflamasyon durumlarının CRP ve Troponin I yüksekliği ile korele ve CRP yüksekliğinin Troponin yükselmesinden 1-7 gün önce olduğu dikkate alındığında, miyokardit riskinin daha yüksek olduğu ilk 3 hafta (ortalama 6-8 hafta) hemogram takibiyle birlikte CRP düzeylerine bakılması, miyokardit açısından daha alert olmayı, gerekirse doz titrasyonunu daha uzun zamana yaymayı sağlayabilecektir.

9. KAYNAKLAR

- Abdel-Wahab, B. A., Metwally, M. E., El-Khawanki, M. M., & Hashim, A. M. (2014). Protective effect of captopril against clozapine-induced myocarditis in rats: Role of oxidative stress, proinflammatory cytokines and DNA damage. *Chemico-Biological Interactions*, 216(1), 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.03.012>
- Abdelrahman, Y., Fararjeh, M., Abdel-Razeq, W., Mohammad, M. K., & Bustanji, Y. (2013). *Assessment of possible immunotoxicity of the antipsychotic drug clozapine*. <https://doi.org/10.1111/jphp.12150>
- Akdoğan, M., & Yöntem, M. (2018). SİTOKİNLER. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 36–45. <https://doi.org/10.26453/otjhs.350321>
- Aktaş, B. K., Bulut, Ş., Bulut, S., Baykam, M. M., Özden, C., Şenes, M., Yücel, D., & Memiş, A. (2010). The effects of N-acetylcysteine on testicular damage in experimental testicular ischemia/reperfusion injury. *Pediatric Surgery International*, 26(3), 293–298. <https://doi.org/10.1007/s00383-009-2538-0>
- Alawami, M., Wasywich, C., Cicovic, A., & Kenedi, C. (2014). A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 176(2), 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.103>
- Alhelail, M. A., Hoppe, J. A., Rhyee, S. H., & Heard, K. J. (2011). Clinical course of repeated supratherapeutic ingestion of acetaminophen. *Http://Dx.Doi.Org/10.3109/15563650.2011.554839*, 49(2), 108–112. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.554839>
- American Psychiatric Association. (2021). *The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*.
- Apple, F. S. (1999). Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clinica Chimica Acta*, 284(2), 151–159. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(99\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(99)00077-7)
- Baeuerle, P. A., & Henkel, T. (2003). Function and Activation of NF-kappaB in the Immune System. *Https://Doi.Org/10.1146/Annurev.Iy.12.040194.001041*, 12, 141–179. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.IY.12.040194.001041>
- Bellissima, B. L., Tingle, M. D., Cicović, A., Alawami, M., & Kenedi, C. (2018). A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *International Journal of Cardiology*, 259, 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.102>
- Ben-Aryeh, H., Jungerman, T., Szargel, R., Klein, E., & Laufer, D. (1996). Salivary flow-rate and composition in schizophrenic patients on clozapine: subjective reports and laboratory data. *Biological Psychiatry*, 39(11), 946–949. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00296-0](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00296-0)
- Bhatti, M. A., Zander, J., & Reeve, E. (2005). Clozapine-induced pericarditis, pericardial tamponade, polyserositis, and rash. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(11), 1490–1491. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420089>

- Brodkin, E. S., Pelton, G. H., & Price, L. H. (1996). Treatment of clozapine-induced parotid gland swelling. *The American Journal of Psychiatry*, 153(3), 445. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.445a>
- Butts, R. J., Boyle, G. J., Deshpande, S. R., Gambetta, K., Knecht, K. R., Prada-Ruiz, C. A., Richmond, M. E., West, S. C., & Lal, A. K. (2017). Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort. *Pediatric Cardiology*, 38(6), 1175–1182. <https://doi.org/10.1007/S00246-017-1638-1>
- C, A. L., K, K., C, R.-K., H, H., F, S., S, S., & S, L. (2010). Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 83(11), 260–261. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006633.PUB2>
- C VanderZwaag 1, M McGee, J P McEvoy, O Freudenreich, W H Wilson, T. B. C. (1996). *Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges.*
- Caetano, D. (2014). Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australasian Psychiatry : Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 22(1), 78–82. <https://doi.org/10.1177/1039856213502829>
- Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B., Fu, M., Heliö, T., Heymans, S., Jahns, R., Klingel, K., Linhart, A., Maisch, B., McKenna, W., Mogensen, J., Pinto, Y. M., Ristic, A., Schultheiss, H. P., Seggewiss, H., ... Elliott, P. M. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 34(33), 2636–2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh210>
- Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bradford, D., & Sheitman, B. (2001). Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*, 158(4), 518–526. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.518>
- Chan, S. Y., Cheung, C. Y., Chan, P. T., & Chau, K. F. (2015). Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi*, 21(4), 372–374. <https://doi.org/10.12809/HKMJ144312>
- Chatterjee, A., & Safferman, A. Z. (1997). Cellulitis, eosinophilia, and unilateral pleural effusion associated with clozapine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17(3), 232–233. <https://doi.org/10.1097/00004714-199706000-00022>
- Chen, S. Y., Ravindran, G., Zhang, Q., Kisely, S., & Siskind, D. (2019). Treatment Strategies for Clozapine-Induced Sialorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*, 33(3), 225–238. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00612-8>
- Chinen, J., Finkelman, F., & Shearer, W. T. (2006). Advances in basic and clinical immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(2), 489–495. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.021>
- Chrétien, B., Fedrizzi, S., Lelong-Boulouard, V., Sassier, M., Alexandre, J., & Dolladille, C. (2020). Could N-acetylcysteine improve the safety of clozapine? *Human Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1002/hup.2769>

- Cicala G, Barbieri MA, Spina E, et al. (2019). *A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults. Expert Rev Clin Pharmacol.*
- Coşkun, D. (2017). N-asetil-L-Sisteinin Ekstramukolitik Etkileri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(2), 154–162.
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/duvetfd/issue/33477/386511>
- Crilly, J. (2007). The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *History of Psychiatry*, 18(1), 39–60.
<https://doi.org/10.1177/0957154X07070335>
- Daly, F. F. S., O'Malley, G. F., Heard, K., Bogdan, G. M., & Dart, R. C. (2004). Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Annals of Emergency Medicine*, 44(4), 393–398.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.05.005>
- Davydov, L., & Botts, S. R. (2000). Clozapine-induced hypersalivation. *The Annals of Pharmacotherapy*, 34(5), 662–665. <https://doi.org/10.1345/APH.19259>
- De Berardis, D., Rapini, G., Olivieri, L., Di Nicola, D., Tomasetti, C., Valchera, A., Fornaro, M., Di Fabio, F., Perna, G., Di Nicola, M., Serafini, G., Carano, A., Pompili, M., Vellante, F., Orsolini, L., Martinotti, G., & Di Giannantonio, M. (2018). Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 9(5), 237–256.
<https://doi.org/10.1177/2042098618756261>
- De Hert, M., Hudyana, H., Dockx, L., Bernagie, C., Sweers, K., Tack, J., Leucht, S., & Peuskens, J. (2011). Second-generation antipsychotics and constipation: A review of the literature. *European Psychiatry*, 26(1), 34–44.
<https://doi.org/10.1016/J.EURPSY.2010.03.003>
- De Leon, J., Ruan, C. J., Schoretsanitis, G., Rohde, C., Yağcıoğlu, E. A., Baptista, T., Kirilochev, O. O., De Las Cuevas, C., & Correll, C. U. (2022). An international guideline with six personalised titration schedules for preventing myocarditis and pneumonia associated with clozapine. In *General Psychiatry* (Vol. 35, Issue 3). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100773>
- De Leon, J., Ruan, C. J., Verdoux, H., & Wang, C. (2020). Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. In *General Psychiatry* (Vol. 33, Issue 2). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100183>
- de Leon, J., Schoretsanitis, G., Smith, R. L., Molden, E., Solismaa, A., Seppälä, N., Kopeček, M., Švancer, P., Olmos, I., Ricciardi, C., Iglesias-Garcia, C., Iglesias-Alonso, A., Spina, E., Ruan, C.-J., Wang, C.-Y., Wang, G., Tang, Y.-L., Lin, S.-K., Lane, H.-Y., ... Müller, D. J. (2022). An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry*, 55(2), 73–86. <https://doi.org/10.1055/a-1625-6388>
- Dean, O., Giorlando, F., Berk, M., & Psych, M. (2011). *N -acetylcysteine in psychiatry : current therapeutic evidence and potential mechanisms of action.* 36(2), 78–86.
<https://doi.org/10.1503/jpn.100057>

- Deepmala, Slattery, J., Kumar, N., Delhey, L., Berk, M., Dean, O., Spielholz, C., & Frye, R. (2015a). Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 294–321. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.015>
- Deepmala, Slattery, J., Kumar, N., Delhey, L., Berk, M., Dean, O., Spielholz, C., & Frye, R. (2015b). Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 294–321. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2015.04.015>
- Descotes, J. (2005). Immunotoxicology: role in the safety assessment of drugs. *Drug Safety*, 28(2), 127–136. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528020-00004>
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277–285. <https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2003.11.015>
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103–1111. <https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2005.08.008>
- Erol, A., Putgul, G., Sert, E., & Mete, L. (2013). Clozapine-Associated Neuroleptic Malignant Syndrome: Case Report. *Turkish Journal of Psychiatry*, 24(2), 140–144. <https://doi.org/10.5080/u6861>
- Ershad, M., Naji, A., & Vearrier, D. (2022). N Acetylcysteine. *History of Modern Clinical Toxicology*, 201–212. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822218-8.00002-8>
- Evren, U. (1996). KLOZAPİN: BİR GÖZDENGEÇİRME. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, VI(4).
- Ezeriņa, D., Takano, Y., Hanaoka, K., Urano, Y., & Dick, T. P. (2018). N-Acetyl Cysteine Functions as a Fast-Acting Antioxidant by Triggering Intracellular H₂S and Sulfane Sulfur Production. *Cell Chemical Biology*, 25(4), 447–459.e4. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMBIOL.2018.01.011>
- Ezeriņa, D., Takano, Y., Hanaoka, K., Urano, Y., & Dick, T. P. (2019). Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts N -acetyl cysteine functions as a fast-acting antioxidant by triggering intracellular H₂S and sulfane sulfur production. 25(4), 447–459. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.01.011.N>
- F Trémeau, S C Clark, D Printz, L S Kegeles, D. M. (1997). *Spiking fevers with clozapine treatment*.
- Facciola, G., Avenoso, A., Spina, E., & Perucca, E. (1998). Inducing effect of phenobarbital on clozapine metabolism in patients with chronic schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring*, 20(6), 628–630. <https://doi.org/10.1097/00007691-199812000-00008>
- Fernandez-Egea, E., Vértes, P. E., Flint, S. M., Turner, L., Mustafa, S., Hatton, A., Smith, K. G. C., Lyons, P. A., & Bullmore, E. T. (2016). Peripheral immune cell populations associated with cognitive deficits and negative symptoms of treatment-resistant schizophrenia. *PLoS ONE*, 11(5), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155631>
- Fitzgerald, P. B., of Psychiatry, P., Ronaldson, K. J., Taylor, A. J., Topliss, D. J., McNeil, J.

- J., & Cardiologist, C. (2011). A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45, 458–465.
<https://doi.org/10.3109/00048674.2011.572852>
- Franz, W. M., Remppis, A., Kandolf, R., Kübler, W., & Katus, H. A. (1996). Serum troponin T: diagnostic marker for acute myocarditis. *Clinical Chemistry*, 42(2), 340–341.
- Fried-, J., & man and M. Lannon, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, and Brown University School of Medicine, Providence; C. Comella, Rush– Presbyterian–St. Luke’s Medical Center and Rush School of Medicine, Chicago; S. Factor, Albany College of Medicine, Alb, A. (1999). Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson’s disease. *The New England Journal of Medicine*, 340(10), 757–763. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903113401003>
- Galbiati, V., Mitjans, M., & Corsini, E. (2010). Present and future of in vitro immunotoxicology in drug development.
<Http://Dx.Doi.Org/10.3109/1547691X.2010.509848>, 7(4), 255–267.
<https://doi.org/10.3109/1547691X.2010.509848>
- Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P., & Baumann, H. (1987). Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(20), 7251–7255. <https://doi.org/10.1073/PNAS.84.20.7251>
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., & Bebbington, P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 321(7273), 1371–1376.
<https://doi.org/10.1136/BMJ.321.7273.1371>
- Geethal Malalagama, T. B. & Rohan D. (2011). *Clozapine prescription patterns in Australia over the last 10 years*.
- Geraldine R Hill 1, M. H.-W. (2008). *Clozapine and myocarditis: a case series from the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme*.
- Gouzien, C., Valiamé, A., & Misdrahi, D. (2014). Parotidite induite par la clozapine: à propos d’un cas. *Encephale*, 40(1), 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.04.006>
- Green, A. I., Tohen, M., Patel, J. K., Banov, M., DuRand, C., Berman, I., Chang, H., Zarate, C., Posener, J., Lee, H., Dawson, R., Richards, C., Cole, J. O., & Schatzberg, A. F. (2000). Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *The American Journal of Psychiatry*, 157(6), 982–986. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.157.6.982>
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G., Bowden, C., Licht, R. W., Mller, H. J., Kasper, S., Grunze, H., Moller, H. J., Akiskal, H., Ayuso-Gutierrez, J. L., Bauer, M., Bech, P., Berk, M., Bitter, I., Burrows, G., Calabrese, J., Cassano, G., Cetkovich-Bakmas, M., ... Yamada, K. (2009). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10(2), 85–116.
<https://doi.org/10.1080/15622970902823202>

- Gugger, J. J., & Ehret, M. J. (2016). Orthostatic hypotension. In *Life-threatening effects of antipsychotic drugs*. (pp. 81–101). Elsevier Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803376-0.00004-6>
- Gürçan, G., Şenol, Ş. H., Yağcıoğlu, A. E. A., Karahan, S., & Ertuğrul, A. (2021). Common Side Effects and Metabolic Syndrome due to Clozapine: Relationship with the Clinical Variables and Disability. *Türk Psikiyatri Dergisi = Turkish Journal of Psychiatry*, 32(2), 87–99. <https://doi.org/10.5080/U25737>
- Hägg, S., Spigset, O., Bahons, A. B., & Söderström, T. G. (2001). Myocarditis related to clozapine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(4), 382–388.
<https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00005>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. (2015). *Free radicals in biology and medicine*.
https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=3DlKCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=bpoA8ZznoZ&sig=OWcMd5T3sNKnrVJQybytm85Q_xY
- Harrison-Woolrych, M., Skegg, K., Ashton, J., Herbison, P., & Skegg, D. C. G. (2011). Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine: comparative cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 199(2), 140–144.
<https://doi.org/10.1192/BJP.BP.110.087478>
- Henderson, D. C. (2007). Weight Gain With Atypical Antipsychotics: Evidence and Insights. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(suppl 12), 22378.
<https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/psychotic-disorders/weight-gain-atypical-antipsychotics-evidence-insights>
- Hippius, H. (1989). The history of clozapine. *Psychopharmacology*, 99, 3–5.
<https://doi.org/10.1007/BF00442551>
- Howard, R. J. M. W., Blake, D. R., Pall, H., Williams, A., & Green, I. D. (1987). Allopurinol/N-acetylcysteine for carbon monoxide poisoning. *Lancet (London, England)*, 2(8559), 628–629. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)93018-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)93018-2)
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 394(10202), 939–951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Hung, Y. P., Wang, C. S. M., Yen, C. N., Chang, H. C., Chen, P. S., Lee, I. H., Chen, K. C., Yang, Y. K., Lu, R. B., & Wang, T. Y. (2017). Role of cytokine changes in clozapine-induced fever: A cohort prospective study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(6), 395–402. <https://doi.org/10.1111/PCN.12508>
- ImmadiSETTY, V., & Agrawal, P. (2012). A successful treatment strategy for clozapine-induced parotid swelling: A clinical case and systematic review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(6), 235–239. <https://doi.org/10.1177/2045125312455187>
- Jann, M. W., Griley, S. R., Gray, E. C., & Chang, W. H. (2012). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clozapine. *Clinical Pharmacokinetics* 1993 24:2, 24(2), 161–176.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199324020-00005>
- K Fukuda, S E Straus, I Hickie, M C Sharpe, J G Dobbins, A. K. (1994). *The chronic fatigue*

syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group.

- Kadiyala, P. K., Ahmed, M. A., Pinto, D. A., & Mathai, J. P. (2015). Clozapine induced eosinophilia: An often neglected important adverse effect. *Indian Journal of Psychiatry*, 57(4), 429–430. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.171849>
- Kalyuzhin, O. V. (2018a). Влияние N-Ацетилцистеина На Мукозальный Иммунитет Дыхательных Путей. *Терапевтический Архив*, 90(3), 89–95.
- Kalyuzhin, O. V. (2018b). Effect of N-acetylcysteine on mucosal immunity of respiratory tract. *Terapevticheskii Arkhiv*, 90(3), 89–95. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890389-95>
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 789–796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *MAE Vet. Fak. Dergisi*, 1(1), 65–76.
- Karabulut, U., Karabulut, D., Koçaş, C., Kaya, A., Katkat, F., & Yiğit, Z. (2021). Oxidative Stress Markers in Young Patients with Acute Myocardial Infarction and Their Correlation with Cardiac Enzymes. *Experimed*, 11(2), 73–80. <https://doi.org/10.26650/EXPERIMED.2021.926862>
- Karaca, Şemsettin, & Güder, H. (2009). Dermatolojide Antioksidan Sistem Antioxidant System in Dermatology. *Cell Research*, 2, 32–39.
- Khokhar, J. Y., Henricks, A. M., Sullivan, E. D. K., & Green, A. I. (2018). Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. In *Advances in Pharmacology* (1st ed., Vol. 82). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.09.009>
- Kigerl, K. A., Ankeny, D. P., Garg, S. K., Wei, P., Guan, Z., Lai, W., McTigue, D. M., Banerjee, R., & Popovich, P. G. (2012). System x(c)(-) regulates microglia and macrophage glutamate excitotoxicity in vivo. *Experimental Neurology*, 233(1), 333–341. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2011.10.025>
- Kilian, J. G., Kerr, K., Lawrence, C., & Celermajer, D. S. (1999). Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*, 354(9193), 1841–1845. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)10385-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)10385-4)
- Kluge, M., Schuld, A., Schacht, A., Himmerich, H., Dalal, M. A., Wehmeier, P. M., Hinze-Selch, D., Kraus, T., Dittmann, R. W., & Pollmächer, T. (2009). Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.016>
- Knoph, K. N., Morgan, R. J., Palmer, B. A., Schak, K. M., Owen, A. C., Leloux, M. R., Patel, M., & Leung, J. G. (2018). Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 199, 17–30. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.006>
- Kohen, I., Afzal, N., Hussain, S., & Manu, P. (2009). Increases in C-Reactive Protein May

- Predict Recurrence of Clozapine-Induced Fever. *Http://Dx.Doi.Org/10.1345/Aph.1L467*, 43(1), 143–146. <https://doi.org/10.1345/APH.1L467>
- Kumar, S., Manu, P., & Sachin Gandotra, A. (2006). Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology*, 185, 265–273. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0248-4>
- Kushner, I. (1982). *THE PHENOMENON OF THE ACUTE PHASE RESPONSE**.
- Kushner, I., Rzewnicki, D., & Samols, D. (2006). What Does Minor Elevation of C-Reactive Protein Signify? *The American Journal of Medicine*, 119(2), 166.e17-166.e28. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2005.06.057>
- L La Grenade, D Graham, A. T. (2001). *Correspondence Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis*. www.nejm.org
- Lacaze, P., Ronaldson, K. J., Zhang, E. J., Alfirevic, A., Shah, H., Newman, L., Strahl, M., Smith, M., Bousman, C., Francis, B., Morris, A. P., Wilson, T., Rossello, F., Powell, D., Vasic, V., Sebra, R., McNeil, J. J., & Pirmohamed, M. (2020). Genetic associations with clozapine-induced myocarditis in patients with schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0722-0>
- Lally, J., O'Connor, N., Fullam, S., Corcoran, N., O'Reilly, A., Jordan, J., & Guerandel, A. (2019). Rechallenge Following Clozapine-Associated Eosinophilia: A Case Report and Literature Review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(5), 504–506. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001079>
- Lameh, J., Burstein, E. S., Taylor, E., Weiner, D. M., Vanover, K. E., & Bonhaus, D. W. (2007). Pharmacology of N-desmethylozapine. *Pharmacology & Therapeutics*, 115(2), 223–231. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2007.05.004>
- Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, et al. (1998). *Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? Dysphagia*.
- Lappin, J. M., Wijaya, M., Watkins, A., Morell, R., Teasdale, S., Lederman, O., Rosenbaum, S., Dick, S., Ward, P., & Curtis, J. (2018). Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. *Schizophrenia Research*, 199, 367–373. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2018.02.035>
- Larowe, S. D., Mardikian, P., Malcolm, R., Myrick, H., Kalivas, P., Mcfarland, K., Saladin, M., Mcrae, A., & Brady, K. (2006). Safety and Tolerability of N-Acetylcysteine in Cocaine-Dependent Individuals NIH Public Access. *Am J Addict*, 15(1), 105–110.
- Lee, H. B., Hanner, J. A., Yokley, J. L., Appleby, B., Hurowitz, L., & Lyketsos, C. G. (2007). Clozapine for treatment-resistant agitation in dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20(3), 178–182. <https://doi.org/10.1177/0891988707303335>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Lewis, S. N., & Lieberman, J. (2008). CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *The*

- British Journal of Psychiatry*, 192, 161–163. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.037218>
- Lewis, S. W., Barnes, T. R. E., Davies, L., Murray, R. M., Dunn, G., Hayhurst, K. P., Markwick, A., Lloyd, H., & Jones, P. B. (n.d.). *Randomized Controlled Trial of Effect of Prescription of Clozapine Versus Other Second-Generation Antipsychotic Drugs in Resistant Schizophrenia*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj067>
- Li, X. Bin, Tang, Y. L., Wang, C. Y., & de Leon, J. (2015). Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disorders*, 17(3), 235–247. <https://doi.org/10.1111/bdi.12272>
- Lin, S. K., Su, S. F., & Pan, C. H. (2006). Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28(3), 303–307. <https://doi.org/10.1097/01.FTD.0000211801.66569.80>
- Liu, X., Hu, Z., & Zhou, H. (2021). N-Acetylcysteine Improves Inflammatory Response in COPD Patients by Regulating Th17/Treg Balance through Hypoxia Inducible Factor-1 α Pathway. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6372128>
- Liu, X., Lu, X., & Hu, Z. (2021). N-Acetylcysteine (NAC) Inhibits Synthesis of IL-18 in Macrophage by Suppressing NLRP3 Expression to Reduce the Production of IFN- γ from NK Cells. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/7596343>
- Marnell, L., Mold, C., & Du Clos, T. W. (2005). C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical Immunology*, 117(2), 104–111. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2005.08.004>
- McEvoy, J. (2006). Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 163(4), 600. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.4.600>
- Miljevic, C., Nikolic, M., Nikolic-Kokic, A., Jones, D. R., Niketic, V., Lecic-Tosevski, D., & Spasic, M. B. (2010). Lipid status, anti-oxidant enzyme defence and haemoglobin content in the blood of long-term clozapine-treated schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(2), 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.11.024>
- Miller, D. D. (2000). Review and Management of Clozapine Side Effects. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(suppl 8), 18308. <https://www.psychiatrist.com/jcp/neurologic/neurology/review-management-clozapine-side-effects>
- Mitoma, H., Horiuchi, T., Tsukamoto, H., & Ueda, N. (2018). Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine*, 101, 56–63. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2016.08.014>
- Mizuno, Y., Mccutcheon, R. A., Brugger, S. P., & Howes, O. D. (n.d.). ARTICLE Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>

- Modestin, J., Pian, D. D., & Agarwalla, P. (2005). Clozapine Diminishes Suicidal Behavior: A Retrospective Evaluation of Clinical Records. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(4), 3023. <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/suicide/clozapine-diminishes-suicidal-behavior-retrospective>
- Moore, T. A., Buchanan, R. W., Buckley, P. F., Chiles, J. A., Conley, R. R., Crismon, M. L., Essock, S. M., Finnerty, M., Marder, S. R., Miller, D. D., McEvoy, J. P., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Shon, S. P., Stroup, S., & Miller, A. L. (2007). The Texas Medication Algorithm Project Antipsychotic Algorithm for Schizophrenia: 2006 Update. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(11), 20823. <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/psychotic-disorders/texas-medication-algorithm-project-antipsychotic-algorithm-schizophrenia-2006-update>
- Moriya, K., & Kimura, K. K. K. N. T. S. Y. S. H. F. H. M. T. T. T. M. K. I. T. H. K. I. T. T. (2001). Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Research*, 61(11), 4365–4370.
- Mouaffak, F., Gaillard, R., Burgess, E., Zaki, H., Olié, J. P., & Krebs, M. O. (2009). Clozapine-induced serositis: Review of its clinical features, pathophysiology and management strategies. In *Clinical Neuropharmacology* (Vol. 32, Issue 4, pp. 219–223). <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318197a2f2>
- Mueller, N. (2022). No Title. *Restarting Clozapine Too Rapidly Can Cause Severe Cardiovascular Effects*. https://nabp.pharmacy/news/blog/regulatory_news/ismpr-restarting-clozapine-too-rapidly-can-cause-severe-cardiovascular-effects/
- Muller, T., Becker, T., & Fritze, J. (1988). Neuroleptic malignant syndrome after clozapine plus carbamazepine. *Lancet (London, England)*, 2(8626–8627), 1500. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90986-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90986-5)
- Munro, J., O’Sullivan, D., Andrews, C., Arana, A., Mortimer, A., & Kerwin, R. (1999). Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland: Beyond pharmacovigilance. *The British Journal of Psychiatry*, 175(6), 576–580. <https://doi.org/10.1192/BJP.175.6.576>
- N Bergemann, C Ehrig, K Diebold, C Mundt, R. von E. (1999). *Asymptomatic pancreatitis associated with clozapine*.
- Naasri, S., Helali, I., Aouni, M., Mastouri, M., & Harizi, H. (2021). N-acetylcysteine reduced the immunotoxicity effects induced in vitro by azoxystrobin and iprodione fungicides in mice. *Environmental Toxicology*, 36(4), 562–571. <https://doi.org/10.1002/tox.23061>
- Nair, G. M., Skaria, D. S., James, T., & Kanthlal, S. K. (2019). Clozapine Disrupts Endothelial Nitric Oxide Signaling and Antioxidant System for its Cardiovascular Complications. *Drug Research*, 69(12), 695–698. <https://doi.org/10.1055/a-0991-7684>
- Nakamura, M., & Nagamine, T. (2020). Eosinophilic pneumonia during treatment with clozapine: Reports from a retrospective case series. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(5), 285–291. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000311>
- Nazıroğlu, M., Şenol, N., Ghazizadeh, V., & Yürüker, V. (2014). Neuroprotection induced by N-acetylcysteine and selenium against traumatic brain injury-induced apoptosis and calcium entry in hippocampus of rat. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 34(6), 895–

903. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0069-2>

Neumann, C., Scheffold, A., & Rutz, S. (2019). Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10. *Seminars in Immunology*, 44(November).
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101344>

Nocito Echevarria, M. A., Andrade Reis, T., Ruffo Capatti, G., Siciliano Soares, V., da Silveira, D. X., & Marques Fidalgo, T. (2017). N-acetylcysteine for treating cocaine addiction - A systematic review. *Psychiatry Research*, 251, 197–203.
<https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2017.02.024>

Oates, J. A., Wood, A. J. J., Baldessarini, R. J., & Frankenburg, F. R. (1991). Clozapine. A novel antipsychotic agent. *The New England Journal of Medicine*, 324(11), 746–754.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199103143241107>

Ogese, M. O., Lister, A., Jenkins, R. E., Meng, X., Alfirevic, A., Douglas, L., Mcloughlin, R., Silva, E., Park, B. K., Pirmohamed, M., & Naisbitt, D. J. (2020). Characterization of Clozapine-Responsive Human T Cells. *The Journal of Immunology*, 205(9), 2375–2390.
<https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.2000646>

Oliver Freudenreich, M., & Joseph McEvoy, M. (2022). *Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia*.

Osborne, I. J., & McIvor, R. J. (2015). Clozapine-induced myoclonus: a case report and review of the literature. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 5(6), 351.
<https://doi.org/10.1177/2045125315612015>

Öztürk, O., & Uluşahin, N. A. (2016). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*.

Palmer, S. E., McLean, R. M., Ellis, P. M., & Harrison-Woolrych, M. (2008). Life-Threatening Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility: An Analysis of 102 Cases. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(5), 10340.
<https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/psychotic-disorders/life-threatening-clozapine-induced-gastrointestinal>

Patel, R. K., Moore, A. M., Piper, S., Sweeney, M., Whiskey, E., Cole, G., Shergill, S. S., & Plymen, C. M. (2019a). Clozapine and cardiotoxicity – A guide for psychiatrists written by cardiologists. *Psychiatry Research*, 282.
<https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2019.112491>

Patel, R. K., Moore, A. M., Piper, S., Sweeney, M., Whiskey, E., Cole, G., Shergill, S. S., & Plymen, C. M. (2019b). Clozapine and cardiotoxicity – A guide for psychiatrists written by cardiologists. *Psychiatry Research*, 282, 112491.
<https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2019.112491>

Paul, W. E., & McHeyzer-williams, M. (2003). *Fundamental Immunology* 5th edition (August 2003): by William E., Md. Paul (Editor) By Lippincott Williams & Wilkins Publishers; By OkDoKeY. *Biochemistry and Cell Biology*, August.

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*, 4(2), 89–96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23675073>

Pollmächer, T., Haack, M., Schuld, A., Kraus, T., & Hinze-Selch, D. (2000a). Effects of

- antipsychotic drugs on cytokine networks. *Journal of Psychiatric Research*, 34(6), 369–382. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(00\)00032-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(00)00032-7)
- Pollmächer, T., Haack, M., Schuld, A., Kraus, T., & Hinze-Selch, D. (2000b). Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *Journal of Psychiatric Research*, 34(6), 369–382. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(00\)00032-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(00)00032-7)
- Praharaj, S. K., Babu GM, V., Sarkhel, S., Zia-ul-Haq, M., & Sinha, V. K. (2010). Clozapine-induced myoclonus: A case study and brief review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(1), 242–243. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2009.10.006>
- Prescott, L. F., Critchley, J. A. J. H., Proudfoot, A. T., Illingworth, R. N., Stewart, M. J., & Adam, R. D. (1979). Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *British Medical Journal*, 2(6198), 1097. <https://doi.org/10.1136/BMJ.2.6198.1097>
- Press, D. (2014). *Update on the pathological processes , molecular biology , and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease*. 825–836.
- Rabinowitz, T., Frankenburg, F. R., Centorrino, F., & Kando, J. (1996). The effect of clozapine on saliva flow rate: A pilot study. *Biological Psychiatry*, 40(11), 1132–1134. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)89255-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)89255-9)
- Reagan-Shaw, S., Nihal, M., & Ahmad, N. (2008). Dose translation from animal to human studies revisited. *The FASEB Journal*, 22(3), 659–661. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574lsf>
- Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Eyler, A. E., Hilty, D. M., Horvitz-Lennon, M., Jibson, M. D., Lopez, O. L., Mahoney, J., Pasic, J., Tan, Z. S., Wills, C. D., Rhoads, R., & Yager, J. (2016). The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 173(5), 543–546. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2015.173501>
- Ricciardi, L., Pringsheim, T., Barnes, T. R. E., Martino, D., Gardner, D., Remington, G., Addington, D., Morgante, F., Poole, N., Carson, A., & Edwards, M. (2019). Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 64(6), 388–399. <https://doi.org/10.1177/0706743719828968>
- Rogers, D. P., & Shramko, J. K. (2000). Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Pharmacotherapy*, 20(9), 1092–1095. <https://doi.org/10.1592/PHCO.20.13.1092.35036>
- Sadock B, Sadock V, K. H. (2004). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (Lippincott).
- Sajatovic, M., & Meltzer, H. Y. (1996). Clozapine-induced myoclonus and generalized seizures. *Biological Psychiatry*, 39(5), 367–370. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00499-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00499-8)
- Šalamon, Š., Kramar, B., Marolt, T. P., Poljšak, B., & Milisav, I. (2019). Medical and dietary uses of n-acetylcysteine. *Antioxidants*, 8(5), 1–16. <https://doi.org/10.3390/antiox8050111>
- Sandra, B., Strauss, J., Sterflinger, K., Richter, A., & Zechmeister-, S. (2018). *Research*

article. 6(July), 430–440.

- Schirmbeck, F., Esslinger, C., Rausch, F., Englisch, S., Meyer-Lindenberg, A., & Zink, M. (2011). Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive–compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 41(11), 2361–2373. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000419>
- Schneider, C., Corrigall, R., Hayes, D., Kyriakopoulos, M., & Frangou, S. (2014). Systematic review of the efficacy and tolerability of Clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *European Psychiatry*, 29(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.08.001>
- Schonfeldt-Lecuona, C., & Connemann, B. J. (2002). Sweet’s syndrome and polyserositis with clozapine. *The American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1947. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1947>
- Schoretsanitis, G., Kuzin, M., Kane, J. M., Hiemke, C., Paulzen, M., & Haen, E. (2021). Elevated Clozapine Concentrations in Clozapine-Treated Patients with Hypersalivation. *Clinical Pharmacokinetics*, 60(3), 329–335. <https://doi.org/10.1007/S40262-020-00944-5/METRICS>
- Schoretsanitis, G., Ruan, C. J., Rohde, C., Verdoux, H., De Las Cuevas, C., Spina, E., & de Leon, J. (2021). An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia. In *Expert Review of Clinical Pharmacology* (Vol. 14, Issue 2, pp. 145–149). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1877135>
- Sen, S., & Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. *ACS Symposium Series*, 1083, 1–37. <https://doi.org/10.1021/bk-2011-1083.ch001>
- Sernoskie, S. C., Lobach, A. R., Kato, R., Jee, A., Weston, J. K., & Uetrecht, J. (2022). Clozapine Induces an Acute Proinflammatory Response That Is Attenuated by Inhibition of Inflammasome Signaling: Implications for Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis. *Toxicological Sciences*, 186(1), 70–82. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab154>
- Sockalingam, S., Shammi, C., & Remington, G. (2007). Clozapine-Induced Hypersalivation: A Review of Treatment Strategies. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 52(6).
- Sondhi, S., Castellano, J. M., Chong, V. Z., Rogoza, R. M., Skoblenick, K. J., Dyck, B. A., Gabriele, J., Thomas, N., Ki, K., Pristupa, Z. B., Singh, A. N., Maccrimmon, D., Voruganti, P., Foster, J., & Mishra, R. K. (2006). cDNA array reveals increased expression of glucose-dependent insulinotropic polypeptide following chronic clozapine treatment: role in atypical antipsychotic drug-induced adverse metabolic effects. *The Pharmacogenomics Journal*, 6, 131–140. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500346>
- Song, C., Lin, A. hua, Kenis, G., Bosmans, E., & Maes, M. (2000). Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: Enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist. *Schizophrenia Research*, 42(2), 157–164. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00116-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00116-4)
- Songu, M., & Kat, H. (2012). Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *Journal of Medical Updates*, 2(1), 31–42. <https://doi.org/10.2399/jmu.2012001006>
- Stahl, S. M. (2015). *Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi*.

- Stanislav, S. W., & Gonzalez-Blanco, M. (1999). Papular rash and bilateral pleural effusion associated with clozapine. *The Annals of Pharmacotherapy*, 33(9), 1008–1009.
<https://doi.org/10.1345/aph.19038>
- Steen, E. H., Wang, X., Balaji, S., Butte, M. J., Bollyky, P. L., & Keswani, S. G. (2020). The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Advances in Wound Care*, 9(4), 184–198.
https://doi.org/10.1089/WOUND.2019.1032/ASSET/IMAGES/LARGE/WOUND.2019.1032_FIGURE5.JPEG
- Stroup, T. S., Lieberman, J. A., Mcevoy, J. P., Davis, S. M., Swartz, M. S., Keefe, R. S. E., Miller, A. L., Rosenheck, R. A., & Hsiao, J. K. (2009). Results of Phase 3 of the CATIE Schizophrenia Trial. *Schizophr Res*, 107(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.10.011>
- Swart, L. E., Koster, K., Torn, M., Budde, R. P. J., & Uijlings, R. (2016). Clozapine-induced myocarditis. In *Schizophrenia Research* (Vol. 174, Issues 1–3, pp. 161–164). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.016>
- Syed, R., Au, K., Cahill, C., Duggan, L., He, Y., Udu, V., & Xia, J. (2012a). *Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005579.pub2>
- Syed, R., Au, K., Cahill, C., Duggan, L., He, Y., Udu, V., & Xia, J. (2012b). *Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation (Review)*. 3.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005579.pub2>. www.cochranelibrary.com
- Taipale, H., Tanskanen, A., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., & Tiihonen, J. (2020). *20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20)*. <https://doi.org/10.1002/wps.20699>
- Takeuchi, H., Powell, V., Geisler, S., DeSanti, M., Fervaha, G., Agid, O., Kane, J. M., & Remington, G. (2016). Clozapine administration in clinical practice: once-daily versus divided dosing. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(3), 234–240.
<https://doi.org/10.1111/ACPS.12593>
- Tascanov, M. B., Tanriverdi, Z., Gungoren, F., Besli, F., Erkus, M. E., Altıparmak, İ. H., Gönül, A., Koyuncu, I., & Demirbag, R. (2021). Relationships between paroxysmal atrial fibrillation, total oxidant status, and DNA damage. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 40(1), 5–10. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2020.05.011>
- Taylor, D. (2018). *Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*.
- Taylor, D., Gaughran, F., & Pillinger, T. (2022). *Maudsley Psikiyatride Fiziksel Sağlık Durumları için Uygulama Kılavuzu*.
- Taylor, D. M., & Duncan-McConnell, D. (2016). Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. <http://Dx.Doi.Org/10.1177/026988110001400411>, 14(4), 409–418.
<https://doi.org/10.1177/026988110001400411>
- Tham, J. C., & Dickson, R. A. (2002). Clozapine-Induced Fevers and 1-Year Clozapine Discontinuation Rate. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), 3033.
<https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/clozapine-induced-fevers-clozapine->

discontinuation

- Tiihonen, J., Tanskanen, A., Bell, J. S., Dawson, J. L., Kataja, V., & Taipale, H. (2022). Long-term treatment with clozapine and other antipsychotic drugs and the risk of haematological malignancies in people with schizophrenia: a nationwide case-control and cohort study in Finland. *The Lancet. Psychiatry*, 9(5), 353–362. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00044-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00044-X)
- Todorova-Nenova, K. (2018). Transient parotitis in the course of clozapine treatment: a case report and review of the literature. *Scripta Scientifica Medica*, 50(2), 47. <https://doi.org/10.14748/ssm.v50i2.5011>
- Tola, E. N. (2014). Oksidan ve Antioksidan Sistemlerin Kadın Fertilitesine Etkileri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 26–31.
- Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E. H., Salfeld, J. G., & Tak, P. P. (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*, 117(2), 244–279. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2007.10.001>
- Trevor I Prior, G. B. B. (2003). *Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics* - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12670127/>
- Tso, G., Kumar, P., Jayasooriya, T., Kisely, S., & Siskind, D. (2017). Metabolic monitoring and management among clozapine users. *Australasian Psychiatry : Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 25(1), 48–52. <https://doi.org/10.1177/1039856216665282>
- Tuunainen, A., Wahlbeck, K., & Gilbody, S. (2002). Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: A systematic review of randomized trials. *Schizophrenia Research*, 56(1–2), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00212-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00212-2)
- Uzun, Ö., Bolu, A., & Çelik, C. (2020). Effect of N-acetylcysteine on clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: A case series. *International Clinical Psychopharmacology*, 229–231. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000297>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Van der Poorten, T., & De Hert, M. (2019). The sublingual use of atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhea: A systematic review. *Clinical Case Reports*, 7(11), 2108–2113. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2431>
- Varley, L. P., Denieffe, S., O’Gorman, C., Murphy, A., & Gooney, M. (2019). A systematic review of noninvasive and invasive sialorrhoea management. *Journal of Clinical Nursing*, 28(23–24), 4190–4206. <https://doi.org/10.1111/jocn.15009>
- Varma, S., Bishara, D., Besag, F. M. C., & Taylor, D. (2011). Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 1(2), 47–66. <https://doi.org/10.1177/2045125311405566>
- Vickers, M., Ramineni, V., Malacova, E., Eriksson, L., McMahon, K., Moudgil, V., Scott, J., & Siskind, D. (2022). Risk factors for clozapine-induced myocarditis and

- cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 145(5), 442–455. <https://doi.org/10.1111/ACPS.13398>
- Vohra, A. (2013). Clozapine- induced recurrent and transient parotid gland swelling. *African Journal of Psychiatry (South Africa)*, 16(4), 236–238. <https://doi.org/10.4314/ajpsy.v16i4.30>
- Wahlbeck, K., Cheine, M., Essali, A., & Adams, C. (1999). Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, 156(7), 990–999. <https://doi.org/10.1176/AJP.156.7.990>
- Wahlbeck, K., Cheine, M. V., & Essali, A. (2000). Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000059>
- Waller, H., Porter, R., Ritz, S., & Beckert, L. (2007). Late occurrence of clozapine-associated polyserositis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(1), 147–148. <https://doi.org/10.1017/S1461145706006961>
- Wasyanto, T., Yasa', A., & Jalaludinsyah, A. (2019). Effect of Oral N-Acetylcysteine Supplementation on the Immunity System in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Acta Medica Indonesiana*, 51(4), 311–317.
- Wetterling, T. (2011). *Bodyweight Gain with Atypical Antipsychotics A Comparative Review*.
- Whiskey, E., & Taylor, D. (2007). Restarting Clozapine after Neutropenia Evaluating the Possibilities and Practicalities. *CNS Drugs*, 21(1), 25–35.
- Williams, D. P., Pirmohamed, M., Naisbitt, D. J., Maggs, J. L., & Park, B. K. (1997). Neutrophil cytotoxicity of the chemically reactive metabolite(s) of clozapine: possible role in agranulocytosis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283(3), 1375–1382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400013>
- Yang, R., Gallo, D. J., Baust, J. J., Watkins, S. K., Delude, R. L., & Fink, M. P. (2002). Effect of hemorrhagic shock on gut barrier function and expression of stress-related genes in normal and gnotobiotic mice. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 283(5 52-5), 1263–1274. <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00278.2002>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/BDI.12609>
- Yeşilyurt, S., Aras, İ., Altınbaş, K., Atagün, M. İ., & Kurt, E. (2010). Pathophysiology of clozapine induced sialorrhea and current treatment choices. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 23(4), 275–281. <https://doi.org/10.5350/dajpn2010230408t>
- Yoon, E., Babar, A., Choudhary, M., Kutner, M., & Pyrsopoulos, N. (2016). Acetaminophen-

- Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(2), 131. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00052>
- Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, 54, 176–186. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.3.176>
- Zhang, J.-Q., Zhang, J.-Q., Liu, H., Zhao, Z.-H., Fang, L.-Z., Liu, L., Fu, W.-P., Shu, J.-K., Feng, J.-G., & Dai, L.-M. (2015). Effect of N-acetylcysteine in COPD patients with different microsomal epoxide hydrolase genotypes. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 10, 917–923. <https://doi.org/10.2147/COPD.S79710>
- Zink, M. (2014). Comorbid Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: Insight into Pathomechanisms Facilitates Treatment. *Advances in Medicine*, 2014, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2014/317980>