



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARİPİPRAZOL İLE TEDAVİ EDİLEN ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR
HASTALARINDA *DRD2* GEN POLİMORFİZMLERİ İLE AKATİZİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Oben TOSUN KILIÇ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Muradiye NACAĞ

Gaziantep

2016



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARİPİPRAZOL İLE TEDAVİ EDİLEN ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR
HASTALARINDA *DRD2* GEN POLİMORFİZMLERİ İLE AKATİZİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Oben TOSUN KILIÇ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Muradiye NACAĞ

Gaziantep
2016

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ENSTİTÜ ANA BİLİM DALI

ARİPİPRAZOL İLE TEDAVİ EDİLEN ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR HASTALARINDA
DRD2 GEN POLİMORFİZMLERİ İLE AKATİZİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Fzt. Oben TOSUN KILIÇ

Tez Savunma Tarihi: 26.05.2016

Sağlık Bilimleri Enstitü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir "Yüksek Lisans" derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir "Yüksek Lisans" tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Muradiye NACAK
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir "Yüksek Lisans" tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Muradiye NACAK
Prof. Dr. A. Şükrü AYNACIOĞLU
Doç. Dr. Ahmet ÜNAL

İmzası



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

01.05.2016

Oben TOSUN KILIÇ

ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Muradiye NACAK, Prof. Dr. A.Şükrü AYNACIOĞLU, Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK, Prof. Dr. Mehtap ÖZKUR ve Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ' ye teşekkür ederim.

Tez döneminde yaptığı katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Muradiye NACAK ve eşim Uzm. Dr. Osman Hasan Tahsin KILIÇ' a ayrıca teşekkür ederim.

Fzt. Oben TOSUN KILIÇ
Gaziantep, 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Akatizi	5
2.1.1. Akatizinin tarihçesi	5
2.1.2. Akatizinin klinik bulguları	5
2.1.3. Akatizi tanısı	6
2.1.4. Akatizinin alt tipleri	7
2.1.5. Akatizinin epidemiyolojisi	8
2.1.6. Akatizinin patofizyolojisi	8
2.1.7. Akatizinin ayırıcı tanısı	10
2.1.8. Akatizinin tedavisi	10
2.2. Aripiprazol	12
2.2.1. Aripiprazolün etki mekanizması	12
2.2.2. Aripiprazolün farmakokinetiği ve ilaç etkileşimleri	14
2.2.3. Aripiprazole endikasyonları	14
2.2.4. Aripiprazole bağlı yan etkiler ve tolerabilite	14

2.3. Dopamin	15
2.3.1. Dopaminerjik nöronlar	15
2.3.2. Dopamin reseptörleri	16
2.3.2.1. Dopamin D1 ve D5 reseptörleri	16
2.3.2.2. Dopamin D2 reseptörleri	17
2.3.2.3. Dopamin D3 ve D4 reseptörleri	17
2.3.3. Beyindeki ana dopamin yolları	18
2.3.4. Dopamin ve şizofreni	20
2.3.5. Dopamin ve iki uçlu bozukluk	21
2.3.6. <i>DRD2</i> gen polimorfizmleri	22
2.3.7. <i>DRD2</i> gen polimorfizmleri ile antipsikotiklere yanıt ve yan etkilerin ilişkisi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Gereçler.....	26
3.1.1. Kimyasal maddeler	26
3.1.2. Çözeltiler.....	26
3.1.3. Araçlar	27
3.2. Yöntem.....	28
3.2.1. Araştırma grubu	28
3.2.2. Araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri.....	28
3.2.3. Araştırmanın Yürütülmesi	28
3.3. Veri Toplama Araçları	29
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	29
3.3.3. Barnes akatizi değerlendirme ölçeği (BADÖ).....	29

3.4. DNA izolasyonu	32
3.5. <i>DRD2</i> gen polimorfizmi genotiplemesi	32
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Akatizi Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Gruplarının Yaş, Cinsiyet, Kullanılan Aripiprazol Dozu ve Hastalık Tanısı Açısından Karşılaştırılması	37
4.2. <i>DRD2</i> Geni <i>TaqI</i> A Polimorfizmi	39
4.3. <i>DRD2</i> Geni <i>TaqI</i> B Polimorfizmi	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	50

TABLO LİSTESİ

1. DSM-4-TR' ye göre nöroleptiklerin yol açtığı akut akatizi için araştırma ölçütleri	6
2. Dopamin Reseptör Alt Tiplerinin Özellikleri	18
3.DRD2 polimorfizmlerinin lokalizasyonları ve bu lokalizasyonlardaki nükleotid değişimleri	22
4.Sosyodemografik Veri Toplama Formu	29
5. Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği	30
6. <i>DRD2 Taq1 A</i> ve <i>DRD2 Taq1 B</i> polimorfizmlerinin PCR analizinde kullanılan primer dizileri	33
7. <i>DRD2 Taq1 A</i> polimorfizminin amplifikasyonu için uygulanan PCR Programı	33
8. <i>DRD2 Taq1 B</i> polimorfizminin amplifikasyonu için uygulanan PCR Programı	34
9. Restriksiyon enzimleri, kesim koşulları ve elde edilen ürünler	35
10. Akatizi gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı,yaş ortalaması, cinsiyet ve ilaç dozlarına göre karşılaştırılması	38
11. Aripiprazol kullanımı sırasında akatizi gelişen ve gelişmeyen hastalarda <i>Taq1 A</i> polimorfizminin alel ve genotip sıklıklarının dağılımı	40
12. <i>DRD2 Taq 1A</i> genotipi - ilaç dozu ilişkisi	41
13. Akatizi gelişen hastalarda <i>DRD2 Taq 1A</i> genotipi - ilaç dozu ilişkisi	41
14. Aripiprazol kullanımı sırasında akatizi gelişen ve gelişmeyen hastalarda <i>Taq1 B</i> polimorfizminin alel ve genotip sıklıklarının dağılımı	43
15. <i>DRD2 Taq 1B</i> genotipi - ilaç dozu ilişkisi	43
16. Akatizi gelişen hastalarda <i>DRD2 Taq 1B</i> genotipi - ilaç dozu ilişkisi	44

ŞEKİL LİSTESİ

1. Aripiprazolün farmakolojik profili	13
2. Beyindeki Ana Dopaminerjik Yolaklar	20
3. <i>DRD2</i> Geni <i>TaqI</i> A polimorfizmine ait PCR görüntüsü.	39
4. <i>DRD2</i> <i>TaqI</i> A polimorfizminin <i>TaqI</i> enzimi ile kesim sonrası agaroz jel görüntüsü	39
5. <i>DRD2</i> Geni <i>TaqI</i> B polimorfizmine ait PCR görüntüsü.	41
6. <i>DRD2</i> <i>TaqI</i> B polimorfizminin <i>TaqI</i> enzimi ile kesim sonrası agaroz jel görüntüsü	41

ÖZET

ARİPİPRAZOL İLE TEDAVİ EDİLEN ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR HASTALARINDA *DRD2* GEN POLİMORFİZMLERİ İLE AKATİZİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Oben TOSUN KILIÇ

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Muradiye NACAK

Mayıs 2016, 70 sayfa

Aripiprazol benzersiz bir etki mekanizmasına sahip yeni nesil bir antipsikotik ilaçtır. Genellikle güvenli ve iyi tolere edildiği belirtilse de aripiprazol tedavisine bağlı yüzde on beşe varan oranlarda akatizi gelişebildiği bildirilmiştir. Akatizi oturmakta veya hareketsiz durmakta zorlanma gibi nesnel belirtiler ve içsel huzursuzluk hissi gibi öznel şikayetler ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Antipsikotik tedaviye bağlı akatizi gelişiminin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. D2 reseptörlerinin blokajı akatizi gelişiminde suçlanmaktadır. Daha önceki çalışmalar, dopamin D2 reseptörü (*DRD2*) genindeki *Taq 1A* ve *Taq 1B* polimorfizmlerinin, insan santral sinir sisteminde D2 reseptör bağlanması ve ekspresyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmanın amacı *DRD2 Taq 1A* ve *Taq 1B* polimorfizmi ve aripiprazolün indüklediği akatizi riski arasındaki ilişkiyi incelemektir. Şizofreni ve iki uçlu bozukluk tanılı yüz sekiz hasta çalışmamıza dahil edildi. Tüm hastalar günlük 10 mg, 15 mg, 20 mg veya 30 mg aripiprazol dozu ile tedavi edildi. Akatizi, Barnes Akatizi Derecelendime Ölçeği (BADÖ) ile değerlendirildi. BADÖ puanları iki ve üstü olan hastalar akatizi, geri kalanlar ise kontrol olarak kabul edildi. DNA hastaların periferik kan örneklerinden izole edildi. PCR-RLFP analizi ile genotipleme yapıldı. Çalışmamızda *DRD2 Taq 1B* polimorfizmi *B1* aleli taşıyıcılarında akatizi istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. Sonuçlarımız *DRD2 Taq 1B* polimorfizmi *B1* alelinin aripiprazole bağlı akatizi gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Akatizi, Aripiprazol, *DRD2* gen polimorfizmleri, İki uçlu bozukluk, Şizofreni

ABSTRACT

ASSOCIATION OF *DRD2* GENE POLYMORPHISMS WITH AKATHISIA IN BIPOLAR AND SCHIZOPHRENIA PATIENTS TREATED WITH ARIPIPRAZOLE

Oben TOSUN KILIÇ

Master of Science Thesis, Department of Pharmacology

Supervisor: Muradiye NACAĞ

May 2016, 70 pages

Aripiprazole is a novel antipsychotic with a unique mechanism of action. Although it is considered as a safe and well-tolerated, akathisia is reported up to fifteen percent during its treatment. Akathisia is a movement disorder that is characterized objectively by an inability to sit or stand still and a subjective feeling of inner restlessness. The mechanisms underlying the occurrence of akathisia during antipsychotic treatment are still not fully understood. The blockade of D2 receptors was hypothesized to cause akathisia. Previous studies had suggested that the *Taq 1A* and *Taq 1B* polymorphisms of the dopamine D2 receptor (*DRD2*) gene is associated with D2 receptor binding and expression in human central nervous system. The aim of the present study was to examine the relationship between *DRD2 Taq 1A* and *Taq 1B* polymorphisms and the risk of aripiprazole-induced akathisia. One hundred eight patients with schizophrenia or bipolar disorder were enrolled into the study. All patients were treated with aripiprazole 10 mg, 15 mg, 20 mg or 30 mg daily dosage. Akathisia was assessed using Barnes Akathisia Rating Scale (BAS). Patients had two or more BAS score were classified as akathisia while the rest were classified as control. Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples of the patients. Genotyping was performed by PCR-RFLP analysis. Akathisia was found statistically higher in *B1* allele carriers of *DRD2 Taq 1B* polymorphism. Our results show that *B1* allele of *Taq 1B* polymorphism may be a risk factor for the aripiprazole induced akathisia.

Key words: Akathisia, Aripiprazole, Bipolar Disorder, *DRD2* gene polymorphisms, Schizophrenia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aripiprazol, dopamin sistemi dengeleyici ajanların prototipi olan yeni nesil bir antipsikotik ilaçtır. Mevcut tipik ve atipik antipsikotiklerden farklı bir farmakolojik profile sahiptir. Presinaptik ve postsinaptik dopamin D2 reseptörünün parsiyel agonistidir (1). D3 reseptörüne güçlü, D4 reseptörüne ise orta düzeyde afinitesi vardır (2). Parsiyel serotonin 5-HT1A ve 5-HT2C agonisti ve 5-HT2A reseptör antagonistidir (3). Parsiyel D2 reseptör agonizmasının mezolimbik ve mezokortikal yollarda dopaminerjik nörotransmisyonu stabilize ettiği düşünülmektedir (4).

Aripiprazol ile yürütülmüş çalışmalarda genelde iyi tolere edildiği, en sık ortaya çıkan yan etkilerinin uykusuzluk, başağrısı, ajitasyon ve anksiyete olduğu görülmüştür (5). Aripiprazol ile %10 oranında akatizi ortaya çıkmaktadır (6).

Akatizi antipsikotik tedaviye bağlı gelişen “motor huzursuzluk” sendromu olarak tanımlanmaktadır. Disfori, huzursuzluk, anksiyete gibi öznel belirtilerle birlikte ayaklarda kıpırdanma, bir ayaktan diğerine sallanma, adımlama, hareketsiz oturamama, ayakta durmada zorluk gibi nesnel, gözlenen hareketlerle karakterizedir (7). Antipsikotik ilaçlara bağlı en sık gelişen ekstrapiramidal yan etkidir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte striatum dışındaki beyin bölgelerinde dopamin reseptörlerinin blokajına bağlı geliştiği düşünülmektedir. Antipsikotik tedavi başlanmasını takiben saatler içinde ortaya çıkan tek ekstrapiramidal yan etki olması reseptör blokajı ile eş zamanlı bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Beta blokörlere iyi yanıt vermesi nedeni ile patofizyolojisinde santral adrenerjik sistemlerin rol aldığı da iddia edilmektedir (8).

Akatizi ve diğer ekstrapiramidal yan etkilerin genetik temeline ilişkin son iki dekada giderek artan çalışmalara karşın bu konuda bilgilerimiz kısıtlıdır. Tardif diskinezi (TD), farmakogenetik literatüründe en sık araştırılan antipsikotik yan etkidir. Bu araştırmaların primer odak noktası dopamin D2 ve D3 reseptörlerini kodlayan genlerin

varyantlarıdır. Yeni yapılan iki meta analizde *DRD2* reseptör geni *Taq 1A* polimorfizmi *A2* allelini taşıyanlarda TD gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (9, 10). Diğer yan etkiler TD' ye oranla daha az çalışılmıştır. Günümüze kadar iki ayrı çalışmada dopamin reseptör gen polimorfizmleri ve akatizi arasında ilişki gösterilmiştir. Eichhammer ve arkadaşları *DRD3* geni *Ser9Gly* polimorfizmi, Kolling ve arkadaşları *DRD2* geni *Taq1D* polimorfizmi ile akatizi riskinde artış saptamışlardır (11, 12). Ancak bu araştırmalarda farklı gruplardan antipsikotik ilaç kullanan hastalar çalışmalara dahil edilmiştir. Aripiprazol hakkında yapılan farmakogenetik çalışmalarda ise tedavi etkinliği incelenmiştir. Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada *DRD2* geni *Taq 1A* polimorfizmi *A1* alleli taşıyıcılarının *A2/A2* homozigot taşıyıcılarına kıyasla aripiprazole daha iyi tedavi yanıtı gösterdikleri saptanmıştır (13).

Bu çalışmada aripiprazol kullanan/kullanmış şizofreni ve iki uçlu bozukluk (İUB) hastalarında akatizi gelişme riski ile *DRD2* geni *Taq 1A* ve *Taq 1B* polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Şizofreni ve İUB hastalarında akatiziye yatkınlık yaratan genetik nedenlerin belirlenmesi, tedavi uyumsuzluğu ve intihar gibi ciddi sonuçlara yol açabilen akatizinin önlenmesi açısından değerli bilgiler verebilir ve bu hastalarda tedavi başarısını arttırabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akatizi

2.1.1. Akatizinin tarihçesi

Akatizi eski Yunanca’ da “hareketsiz oturamamak” anlamına gelmektedir. İlk olarak Çek nörolog Haskovec tarafından çoğul somatik yakınmalarına ek olarak hareketsiz oturmakta güçlük çeken iki hastanın durumunu tanımlamak için kullanılmıştır (14). Daha sonra akatizi psikiyatride nevrasteni ve histeri gibi durumlardaki huzursuzluğu tariflemek için kullanılmıştır (15). Aynı dönemlerde idiyopatik ve post-ensefalitik parkinsonizmde saptanan benzer bir hareketlilik için de bu terim kullanılmıştır (16).

Antipsikotiklerin kullanıma girmesinden sonra bu ilaçları alan hastaların alt ekstremitelerinde parkinson hastalarında gözlenen hareketliliğe benzer huzursuz bir hareketlilik hali gözlenmiş ve bu yan etkinin akatizi olarak adlandırılması uygun görülmüştür. Dünya Nöroloji Federasyonu Ekstrapiramidal Hastalıklar Araştırma Grubu 1981 yılında akatiziyi “hastanın ızdırap çektiği, ekstremiteleri ya da tüm bedeni etkileyebilen, bazen stereotipik olan, anormal olmayan hareketlerin anormal bir kompulsiyon biçiminde ortaya çıkması” olarak tanımlamıştır (17). Akatizi, antipsikotikler 50 yılı aşkın süredir kullanılmasına karşın, 1980’ li yıllara dek klinisyenler tarafından göz ardı edilmiştir (18).

2.1.2. Akatizinin klinik bulguları

Akut akatizinin başlıca özellikleri öznel huzursuzluk yakınmaları ve nesnel olarak gözlenen bacaklarda kıpırdanma, sallanma hareketleri, sürekli bacak değiştirme, yerinde sayma, gezinme, hareketsiz duramama ve oturamamadır. Şiddetli biçimlerinde kişi aynı pozisyonu birkaç saniye bile koruyamaz. Öznel yakınmalar arasında çoğunlukla bacaklarda hissedilen bir huzursuzluk duygusu, bacakları oynatma kompulsiyonu, kişiye bacaklarını oynatmaması söylenince sıkıntıya girmesi, disfori ve anksiyete bulunur. DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4, Text

Revision; Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 4. Baskı Revizyonu) kriterlerinde akatiziye sıklıkla eşlik eden motor hareketler sıralanmasına karşın akatizi için patognomonik bir motor hareket tipi tanımlanmamıştır (19). Akatizide görülen motor hiperaktivite durumu daha çok gündüz saatlerini kapsar. Bir hareket dedektörü ve hafızası olan aktigrafi cihazı kullanılarak uyku ve uyanıklık durumundaki motor aktivitenin monitörize edilmesiyle elde edilen ölçümlerde, akatizinin nesnel bileşeninin gece kaybolduğu gösterilmiştir (20). Tanısı konmuş akatizinin takibinde Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği' nin (BADÖ) aktimetreye üstünlüğü gösterilmiştir (21).

2.1.3. Akatizi tanısı

Akatizi tanı kriterleri DSM-IV-TR' de “Nöroleptiklerin yol açtığı akut akatizi için araştırma ölçütleri” bölümünde tariflenmiştir (22) (Tablo1).

Tablo 1: DSM-IV-TR' ye göre nöroleptiklerin yol açtığı akut akatizi için araştırma ölçütleri.

- A. Nöroleptik ilaç kullanımından sonra öznel huzursuzluk yakınmalarının gelişimi
- B. Aşağıdakilerden en az biri gözlenir
 - (1) otururken bacakların kıpır kıpır oynaması ya da sallanması,
 - (2) ayakta dururken sürekli bacak değiştirme,
 - (3) huzursuzluğu gidermek için gezinme,
 - (4) en az dakikalar boyunca hareketsiz duramama ya da oturamama.
- C. A ve B ölçütlerindeki belirtiler tipik olarak nöroleptik ilaca başlanmasından ya da dozunun artırılmasından ya da akut ekstrapiramidal belirtileri tedavi etmek (ya da önlemek) için kullanılan ilacın (örn. Antikolinergik ilaçlar) azaltılmasından sonraki 4 hafta içinde ortaya çıkar.
- D. A ölçütündeki belirtiler bir mental bozukluk (Şizofreni, Madde yoksunluğu, Majör Depresif Bozukluk ya da Manik Epizoda bağlı ajitasyon, DEHB deki hiperaktivite) ile daha iyi açıklanamaz. Belirtilerin bir mental bozukluk ile daha iyi açıklanabileceğine ilişkin kanıtlar aşağıdakileri içerebilir: Nöroleptik kullanımının ardından belirtilerin başlamaması, nöroleptik ilacın dozunda artmayla huzursuzlukta artma olmaması ve farmakolojik girişimlerle düzelme olmaması (örn. nöroleptik dozunda azalma ya da akatiziyi tedavi etmek üzere verilen ilaçla tedavi sonrası düzelme olmaması.)
- E. A ölçütündeki belirtiler nöroleptik olmayan bir maddeye ya da nörolojik ya da başka bir genel tıbbi duruma (örn. Parkinson hastalığı, demir eksikliği anemisi) bağlı değildir. Belirtilerin genel tıbbi bir duruma bağlı olduğuna ilişkin kanıtlar belirtilerin nöroleptik ilaç kullanımının ardından başlamasını ya da ilaç değişikliği olmaksızın belirtilerin ilerlemesini içerir.

2.1.4. Akatizinin alt tipleri

Üzerinde fikir birliğine varılamamakla birlikte akut, kronik, tardif (geç), kesilme akatizisi gibi bazı alt tipler tanımlanmıştır. Ayrıca akatizinin öznel belirtileri olmadan sadece nesnel belirtilerinin gözlemlendiği durumlar bazı yazarlar tarafından “psödoakatizi” olarak tanımlanmıştır. Ancak bu durumlarda akatizi tanısının konulup konulamayacağı tartışmalıdır (23).

Barnes ve arkadaşları, kronik akatiziyi kalıcı akut akatizi, tardif akatiziyi ise kronik akatizinin alt tipi olarak tariflemişlerdir (24). Sachdev ve arkadaşları, antipsikotikler kesildikten sonra ortaya çıkan akatiziyi kesilme akatizisi, sonrasında devam eden akatiziyi ise tardif akatizi olarak tariflemiştir (25). Braude ve arkadaşları akatiziyi üç ana grupta toplamış ve bu sınıflama daha yaygın kabul görmüştür (26).

1- Akut akatizi: Antipsikotik tedavinin erken dönemlerinde veya ilaç dozundaki ani bir artışı takiben ortaya çıkan, motor ve öznel huzursuzlukla beraber olan ve genellikle gençlerde görülen bir durum.

2- Psödoakatizi: Öznel yakınma belirtisi olmayan, ancak objektif motor belirtilerin gözlemlendiği bir durumdur. Yüksek oranda TD ile birlikte görülmektedir.

3- Kronik akatizi: Başlıca iki alt tipe ayrılabilir;

a) Akut persistan,

b) Geç akatizi (antipsikotiklerin kullanımından sonra ortaya çıkan geç diskinezi (tardif diskinezi)’ ye benzeyen özelliklere sahiptir) (26).

Akut, kronik ve psödoakatizinin aynı klinik durumun çeşitli basamakları olduğunu öne süren yazarlar da bulunmaktadır. Bu görüşü destekleyecek şekilde akatiziye bağlı öznel huzursuzluk ve sıkıntı hissinin zamanla azaldığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Bu seyrin son evresinin “psödoakatizi” dönemi olduğu bildirilmektedir (24).

2.1.5. Akatizinin epidemiyolojisi

Akatizi sıklığının tipik antipsikotik tedavi ile %21-75 arasında olduğu bildirilmektedir (21). Oranların bu kadar geniş bir aralıkta bildirilmesinin, yapılan çalışmalarda kullanılan farklı tanısal kriterlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar sadece klinik açıdan belirgin olan orta ve ağır şiddetteki akatizilerin çalışmalara dahil edilmesi gerektiğini iddia etmişlerdir (18).

Akatizinin yaş, cinsiyet, psikiyatrik hastalık tanısı ve diğer sosyodemografik faktörler ile ilişkili olmadığı, riski arttıran en önemli faktörün kullanılan ilaç dozu olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Ayrıca yüksek potensli antipsikotik kullanımı da akatizi riskini arttırmaktadır (28). Serum demir seviyesi düşüklüğünün akatizi sıklığını arttırdığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (29). Daha önce antipsikotik tedavi alıp akatizi gelişmeyen hastalarda akatizi riski tedaviye yeni başlayanlara göre daha düşüktür (18).

2.1.6. Akatizinin patofizyolojisi

Akatizinin patofizyolojisi net olmamakla birlikte akatizinin oluşumunda yer alan ilaçların doğrudan veya dolaylı olarak dopamin işlevleri ile ilişkili olması patofizyolojinin altında dopaminerjik sistemin olabileceğini düşündürmektedir (30). Akatizi patofizyolojisinde özellikle mezokortikal dopaminerjik yolağın kilit rol oynadığı düşünülmektedir. Ratlarda yapılan bir çalışmada mezokortikolimbik dopaminerjik nöronların kaynaklandığı yer olan tegmental alanda bilateral lezyon oluşturulduktan sonra akatizi benzeri sendrom olduğu gösterilmiştir (31). Neticede ilaca bağlı akatizin de bu yolaktaki postsinaptik blokajın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ventral tegmental alandaki serotonerjik ve noradrenerjik inputların da dopamin transmisyonunu inhibe ettiği ve dolayısıyla mezokortikal yolakta hipofonksiyona neden olduğu da gösterilmiştir (32). Dolayısıyla akatiziye neden olan ilaçların büyük bir kısmı beyinde dopamin fonksiyonunu doğrudan ya da dolaylı olarak azaltmaktadır. İlaça bağlı akatiziye en fazla yol açan haloperidol gibi yüksek potensli nöroleptiklerin dopamin D2 reseptörlerinin güçlü antagonistleri olduğu bilinmektedir

(33, 34). Antipsikotik ilaçların etki mekanizması üzerine yapılan pek çok çalışmada belirli düzeyde bir antipsikotik yanıt elde etmek için striatal dopamin D2 reseptörlerinin yaklaşık %60, akatizi, distoni, psödoparkinsonizm ve diskinezi gibi ekstrapiramidal motor yan etkilerin ortaya çıkması için ise %80' den daha fazlasının bloke olması gerektiği tespit edilmiştir (35, 36, 37). Dopamin D2 reseptörleri için daha düşük afiniteye sahip olan ikinci kuşak antipsikotik ilaçların reseptör yerlerinden daha hızlı ayrıldığı böylece terapötik etkinlik sürerken motor yan etki oluşumunun engellendiği öne sürülmüştür (38). Fakat in vivo beyin görüntüleme çalışmalarıyla, hem klasik hem de ikinci kuşak antipsikotiklerle striatal dopamin D2 reseptörlerinin bloke edilmesinin, ekstrapiramidal semptomlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39, 40). Antipsikotik ilaçların indüklediği striatal dopamin D2 reseptör up-regülasyonu ve ekstrapiramidal yan etkilerin şiddeti arasında bir ilişki olduğuna yönelik kanıtlar da bulunmaktadır (41).

Akatizi patofizyolojisinde dopamin dışında özellikle serotonin, noradrenalin ve asetilkolin gibi diğer nörotransmitterlerin rolü de dikkati çekmektedir (34). Beyinde serotonin transmisyonunu arttıran seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) nöroleptiklerin indüklediği akatiziye çok benzeyen bir sendroma neden olduğu kanıtlanmıştır (42, 43, 44). SSGİ' lerinin özellikle ventral tegmental alandaki dopaminerjik uyarıyı baskıladığı gösterilmiştir. Bu bulgunun SSGİ' lerin akatizi oluşturmalarının altındaki mekanizmayı açıklayabileceği düşünülmektedir (45). Ayrıca serotonin (5HT) reseptör antagonistlerinin akatiziyi iyileştirdiği veya azalttığı da gösterilmiştir (46). Serotonin gibi noradrenalin de ventrotegmental alanda benzer şekilde dopamini baskılamaktadır (45). Bu bağlamda bahsedilen yollarda serotonerjik ve noradrenerjik reseptörlerin uyarımını artıran ilaçlar teorik olarak akatizi oluşturma potansiyeline sahiptirler (47). Akatizinin beta blokörlere iyi yanıt vermesi patofizyolojisinde santral adrenerjik sistemlerin de rol oynadığının bir göstergesidir (8).

Akatizi etyolojisinde sitokrom (CYP) P450 sisteminin ilaçlarla etkileşimi de önemlidir. CYP2D6' nın potent inhibitörleri olan fluoksetin ve paroksetin bu enzim için substrat olan haloperidol ve risperidonun metabolizmasını baskılayabilmekte ve kombinasyonları durumunda çok daha düşük dozlarda akatiziye sebep olabilmektedir (47-50). Ayrıca birçok farklı gruptan ilacın (lityum, trisiklik antidepressanlar, kalsiyum

kanal blokörleri, anti emetik ilaçlar vs...) akatizi yaptığına dair bildirimler mevcuttur (51, 52).

Akatizi gelişiminde genetik polimorfizmlerin etkisi üzerine yapılan çalışmalarda; *DRD3* geni *Ser9Gly* varyantı homozigot taşıyıcılarında, *DRD2* geni *Taq1D* polimorfizmi *C* varyantı taşıyıcılarında ve *DRD2* geni *Taq1A* polimorfizmi *A1* varyantı taşıyıcılarında akatizi gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (11, 12, 53).

2.1.7. Akatizinin ayırıcı tanısı

Akatizi bazen nörolojik ya da başka bir duruma bağlı psikomotor ajitasyondan ayırt edilemeyebilir. Parkinson ve demir eksikliği anemisinde akatizi benzeri tablolar ortaya çıkabilir. Yine bir çok psikiyatrik hastalıkta görülen ajitasyon durumları (manik epizod, yaygın anksiyete bozukluğu, demans, şizofreni vs...) akatizi ile karışabilir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda görülen motor huzursuzluk hali akatizinin nesnel bulguları ile karışabilir (54). Antipsikotiklere bağlı hipokinezi akatiziye maskeleyebilir. Ayrıca nöroleptiklerin yol açtığı disfori, akatizinin öznel belirtileri ile ortak pek çok özellik göstermektedir (55).

2.1.8. Akatizinin tedavisi

Akatizi tedavisinde en önemli basamaklardan biri kullanılan antipsikotikğin dozunun azaltılması ya da daha düşük potensli bir antipsikotik ile tedavinin sürdürülmesidir. Eğer hastanın klinik durumu bu iki seçeneğe de olanak tanııyorsa diğer tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir (56). Santral sinir sistemine geçişi yüksek olan lipofilik beta adrenerjik blokörler tedavide ilk seçeneklerden biridir. Randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda akatizide propranololün etkili olduğu gösterilmiştir (57, 58). Beta blokörlerin bu etkilerini santral sinir sistemindeki beta reseptörlerinden hangisi üzerinden gerçekleştirdiği tam olarak açığa kavuşmuş olmasa da, bu ajanlar etkililikleri ve iyi tolere edilebilir olmaları sebebiyle akatizi tedavisinde en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir (56). 1980' li yıllarda akatizi tedavisinde kullanılmaya başlanan propranolol, lipofilik ve nonspesik bir β bloker olup 30-80 mg dozunda birkaç saat içinde akatizide yarar sağlamaktadır. β_1 selektif olan bir diğer lipofilik β bloker

metoprolol de akatizi tedavisinde yararlı bulunmuştur. Hidrofilik olan β blokerlerle (atenolol, esmolol gibi) yapılan akatizi tedavisinin ise etkinliği düşük bulunmuştur (59).

Tedavide diğer bir yaklaşım benzodiazepin kullanımıdır. Akut akatizi tedavisinde zaman önemli bir faktör olduğundan ve β blokör ajanların etkisi ancak 48 saat sonrasında görüldüğünden, erken etkinlik sağlayacak tedavi yöntemi intravenöz benzodiazepin tedavisidir. Bu konuda yapılmış açık etiketli bir çalışmada intravenöz diazepamın akut akatizi tedavisinde etkisinin hemen başladığı gösterilmiştir (60). Benzodiazepinlerin akatizi tedavisinde kullanımını araştıran bir meta-analiz çalışmasında benzodiazepinlerin akatizi belirtileri üzerinde kısa sürede hafifletici etkisi olduğu sonucu ortaya çıkmış, fakat bu konuda iyi yapılandırılmış klinik çalışmalara gereksinim duyulduğu da belirtilmiştir (61).

Akatizi patofizyolojisinde adrenerjik sistemlerin rol oynadığı varsayımını destekleyen bir diğer bulgu da klonidinin akatizi tedavisinde etkili olmasıdır (62, 63). Fakat tolere edilmesinin güç olması sebebiyle klonidin tedavide ilk tercih edilecek ilaç olarak önerilmemektedir (56). Santral sinir sisteminde dopaminerjik etkinliği güçlendiren amantadin, tedaviye dirençli akatizi vakalarında ikinci sırada kullanılabilecek bir ilaç olarak bildirilmiştir (64). Nootropik bir ajan olan pirasetamın intravenöz olarak verilmesi, akut akatizide orta derecede bir etki sağlamıştır (65). Serotonerjik antagonizma etkisi nedeni ile siproheptadinin tedavide işe yarayabileceği düşünülerek, siproheptadin ve propranololün akatizi tedavisinde etkinliği kıyaslanmış, her iki ilaç eşit etkinlikte bulunmuştur (66).

Antikolinerjik ilaçların bazı çalışmalarda akatizi tedavisinde yararlı bulunduğu, diğer bazılarında ise yararsız olduğu bildirilmiştir. Antikolinerjiklerin akatizi tedavisindeki rolünü değerlendirmek üzere 1982-1999 yılları arasında yayımlanmış tüm makaleleri inceleyen bir çalışmada, bu konuda yapılmış hiçbir randomize kontrollü çalışmaya rastlanmadığı ve antikolinerjiklerin akatizi tedavisinde kullanımını araştıran iyi yapılandırılmış kontrollü klinik araştırmalara gerek duyulduğu belirtilmiştir (67).

2.2. Aripiprazol

2.2.1. Aripiprazolün etki mekanizması

Aripiprazol, tipik ve atipik antipsikotiklerden çok farklı bir farmakolojik profile sahip olup, dopamin sistemi dengeleyici ajanların prototipi olan ilk yeni nesil antipsikotik ajandır. Aripiprazol merkezi sinir sisteminde (MSS) parsiyel agonist veya antagonist olarak pek çok reseptöre bağlanmakta ve buna bağlı etkiler oluşturmaktadır (Şekil 1). Bu reseptörler ve oluşan etkileri kısaca özetlemek gerekirse:

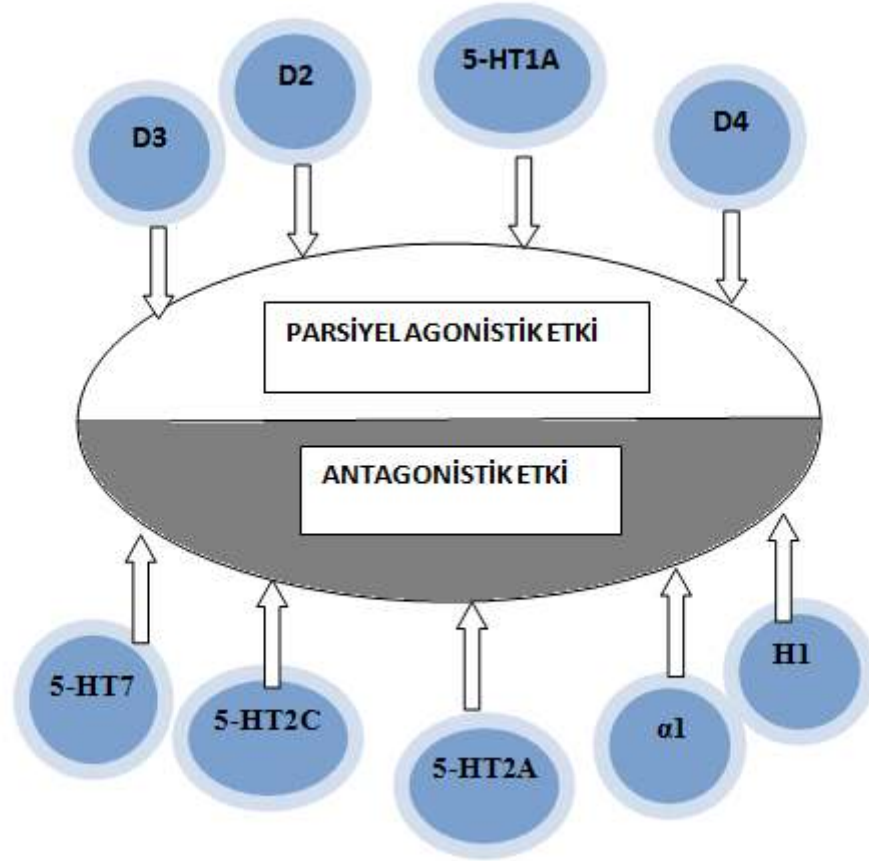
Parsiyel D2 agonisti: Parsiyel agonist/antagonist, tam agonistin bulunmadığı ortamda agonist gibi (fakat intrinsik aktivitesi tam agoniste göre daha düşüktür), tam agonistin bulunduğu ortamda ise antagonist gibi davranmaktadır. Neticede bir parsiyel agonist aynı anda hem eksik nörotransmitter aktivitesini arttırabilir, hem de aşırı nörotransmitter aktivitesini durdurabilir (68, 69). Bu bağlamda parsiyel bir D2 agonisti olan aripiprazol tam agonist olan dopaminin fazla bulunduğu durumda antagonist, dopaminin az bulunduğu durumda ise agonist olarak işlev görmektedir (4). Aripiprazol şizofenide mezolimbik yolağın aşırı aktivasyonu sonucu oluşan halüsinasyon, delüzyon gibi pozitif belirtilerini D2 reseptörlerinde antagonistik etki göstererek azaltmakta, mezokortikal yolakta azalmış dopaminerjik nörotransmisyonu sonucu oluşan apati, katatoni gibi negatif belirtilerini ise D2 reseptörlerinde agonistik etki göstererek azaltmaktadır (70). Kısaca aripiprazol parsiyel D2 reseptör agonist etki ile şizofrenide mezolimbik ve mezokortikal yollardaki dopaminerjik nörotransmisyonu stabilize etmektedir (4).

Parsiyel 5-HT1A agonisti: 5-HT1A reseptörleri özellikle limbik yapılarda daha yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca otoreseptör olarak da görev yapmaktadır. Atipik antipsikotikler 5-HT1A reseptörleri aracılığı ile prefrontal korteksten dopamin salıverilmesinde artışa neden olmaktadır (71). Dolayısıyla aripiprazol 5-HT1A reseptör parsiyel agonistik etki ile şizofreninin negatif, affektif, bilişsel belirtilerini ve ekstrapiramidal motor yan etkilerini azaltmaktadır (3). Bu reseptörler aracılığıyla aynı zamanda anksiyolitik ve antidepresan etki de sağlanmaktadır (71).

5-HT2A antagonisti: Frontal kortekste 5HT2A reseptörlerinin inaktivasyonu dopamin salınımına neden olmakta ve özellikle şizofrenideki negatif ve bilişsel belirtileri düzeltmektedir (72).

Diğer: D3 reseptörüne güçlü, D4 reseptörüne ise orta düzeyde parsiyel agonistik etkisi (10); 5-HT2C, 5-HT7, α 1-adrenerjik ve histamin (H1) reseptörleri üzerinde ise orta düzeyde antagonistik etkisi bulunmaktadır (73).

Sonuç olarak, aripiprazolün reseptör bağlanma profili hem negatif hem de pozitif belirtiler üzerinde etkinlik ve düşük yan etki riskini öngörmektedir.



Şekil 1: Aripiprazolün farmakolojik profili

2.2.2. Aripiprazolun farmakokinetiği ve ilaç etkileşimleri

Aripiprazol'ün tablet, ağızda dağılan tablet, oral solüsyon ve enjektabl solüsyon (im) şeklinde formülasyonları bulunmaktadır (74). Tablet formunun etkin dozu günde bir kez verilen 10-15 mg'dır, bu dozun iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Doz titrasyonu gerekli değildir ve tedavinin ilk birkaç haftası içinde ilaç etki etmeye başlar (75). Oral yoldan alındığında hızla emilir ve plazma pik konsantrasyonuna 3-5 saatte ulaşır. Oral solüsyonun plazma konsantrasyonu tablet formundan daha yüksektir (217). Oral yoldan biyoyararlanımı %87'dir, başta albümin olmak üzere %99'u plazma proteinlerine bağlanmaktadır (75). İntramusküler yoldan uygulandığında plazma pik konsantrasyonuna 1-3 saatte ulaşır (74). CYP3A4 ve CYP2D6 enzim sistemleri tarafından aktif metaboliti dehidro-aripiprazole dönüştürülür. Dehidro-aripiprazol D2 reseptörüne bağlanır ve ana bileşiğe benzer etki gösterir (74, 75). CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörleri ya da CYP3A4 indükleyicileri ile verildiğinde doz ayarlanması gereklidir. CYP3A4 indükleyicisi karbamazepinin aripiprazol konsantrasyonunu düşürdüğü, CYP3A4 inhibitörleri ketokonazol ve kinidinin ise arttırdığı bildirilmiştir (74, 75). CYP2D6 inhibitörleri fluoksetin ve paroksetinle birlikte verildiğinde aripiprazol düzeyi artabileceğinden dozunun 10 mg/gün olarak ayarlanması önerilmektedir (76). Aripiprazol'ün eliminasyon yarılanma ömrü 75 saat, oluşan aktif metabolit dehidro-aripiprazolün eliminasyon yarılanma ömrü ise 94 saattir (74).

2.2.3. Aripiprazol Endikasyonları

Şizofreni ile İUB manik ve karma dönemleri için Amerika İlaç ve Gıda İdaresi onayı almıştır. Ayrıca tedaviye yetersiz yanıt veren tek uçlu depresyon ve obsesif kompulsif bozuklukta ekleme tedavisi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca trikotillomanide de etkili olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (77,78,79).

2.2.4. Aripiprazole bağlı yan etkiler ve tolerabilite

Aripiprazole başlanmadan önce rutin laboratuvar tetkikleri (hemogram, biyokimya, vb.) yapılmalıdır, fakat özel bir teste gerek yoktur (76). İyi tolere edilen bir ilaçtır, plaseboya göre %5 ve üzeri insidansla gözlenen en sık bildirilmiş yan etkiler insomni, tremor, akatizi, bulantı ve kusmadır (5, 77, 78). Bildirilen bu yan etkiler genelde hafif-orta düzeydedir ve tedavinin ilk haftasından sonra kaybolma eğilimindedir. Gastrointestinal yan etkiler için ilacın yemeklerden sonra alınması ya da dozun azaltılması önerilmektedir (76). Aripiprazol, haloperidol ve plaseboyu karşılaştıran 26 haftalık ve 4

haftalık iki ayrı çalışmada ekstrapiamidal sistem (EPS) yan etkisi insidansı plasebo ile aynı bulunmuştur (78, 79). Aripiprazolun aşırı dozda alınması ile ilgili literatürde yayınlanmış olgu sunumu yoktur. Firmanın ilaç piyasaya sürülmeden önce yaptığı çalışmalarda 7 adet aşırı doz alım olgusu bildirilmiştir. 180 mg ve üzeri aripiprazol alan iki hastada yan etkiler somnolans ve kusma olarak belirtilmiştir, vital bulgular, elektrokardiyografi ya da kan tablosu değişiklikleri bildirilmemiştir (6).

2.3. Dopamin (DA)

Merkezi sinir sistemindeki katekolaminlerin büyük bir kısmını oluşturan dopamin (DA), yaklaşık 50 yıl önce Arvid Carlsson tarafından tanımlanmış bir nörotransmitterdir (82). Noradrenalinin (NA) öncüsü olan DA merkezi sinir sisteminde önemli bir nörotransmitter olduğu kadar, başta böbrek olmak üzere periferik dokularda da biyolojik aktivite göstermektedir (84).

2.3.1. Dopaminerjik nöronlar

Dopaminerjik nöronlar hücre dışı boşluktan ve kandan nöron içine bir tirozin pompası ya da taşıyıcısı kullanılarak alınan tirozin aminoasidinden sentezlenen dopamin nörotransmitterini kullanırlar. Tirozin önce hız kısıtlayıcı bir enzim olan tirozin hidroksilaz sonra da dopa-dekarboksilaz ile dopamine dönüştürülür. Sentez sonrası veziküler monoamin taşıyıcıları ile sinaptik veziküllere alınır ve nörotransmisyonunda kullanılabilmek için depolanır (83).

Dopamin nöronu DAT (dopamin taşıyıcısı) denilen DA' ya özgü presinaptik bir pompaya sahiptir. DA' nın sinaptik etkisi, bu pompayla bir başka nörotransmisyonunda kullanılmak üzere tekrar depolanacağı presinaptik sinir terminaline geri alınmak sureti ile sonlandırılır. Her DA nöronunun akson uçundaki DAT' lar yüksek yoğunlukta bulunmamaktadır. Örneğin prefrontal kortekste DAT göreceli olarak azdır ve DA başka düzeneklerle inaktive edilir. Sinaptik veziküllerden kaçan fazla DA nöron içerisinde monoaminoksidaz (MAO) A ya da MAO-B ile, nöron dışında ise katekol-o-metil-transferaz (KOMT) ile yıkılır. Sinapsların uzağına sızan DA ise norepinefrin taşıyıcıları

(NET' ler) tarafından bir yalancı substrat olarak kabul edilerek geri alınır ve DA etkisi bu şekilde sonlandırılır (83).

2.3.2. Dopamin reseptörleri

Dopamin reseptörleri (DR) yaklaşık 400 amino asit içerir ve sinir hücresi zarını 7 defa geçen tek bir proteinden oluşurlar. Dopamin reseptörleri başlangıçta D1 ve D2 reseptörleri olarak iki gruba ayrılmıştır. Daha sonra D3, D4 ve D5 reseptörleri tanımlanmıştır. Yapı, farmakoloji ve primer etki mekanizmalarına göre D2, D3, D4 reseptörleri D2 benzeri olarak, D1 ve D5 reseptörleri D1 benzeri olarak adlandırılmıştır (84).

2.3.2.1. Dopamin D1 ve D5 reseptörleri

D1 ve D5 reseptörleri adenilat siklaz aktivitesini uyarak cAMP oluşumunu artırırlar. D1 reseptörleri beyinde en çok bulunan dopamin reseptörüdür. Nigrostriatal ve mezolimbik yolların terminal bölgelerinde, dorsal striatum, nükleus akumbens ve amigdalada yüksek seviyelerde bulunur. Ayrıca substansiya nigra pars kompakta ve ventral tegmental alandaki dopamin hücre gövdelerinde de az miktarda bulunur. (85).

Frontal korteks D1 reseptörlerinin en yoğun bulunduğu bölgedir. Bu nedenle bu reseptörlerin yüksek bilişsel işlevlerde, ayrıca metilfenidat gibi ilaçların dikkat gibi bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinde önemli rolü olduğu belirtilmektedir. Prefrontal D1 reseptörleri şizofrenide bozulduğu bilinen bellek, emosyon ve biliş gibi işlevlerle de ilişkilidir (86). D5 reseptörü dizilim yönünden D1 reseptörlerine benzerliği nedeni ile D1 benzeri olarak adlandırılmıştır. Bu reseptör alt tipi D1' e kıyasla MSS' de daha kısıtlı bölgelerde bulunur. Bu reseptör alt tipinin lokomotor aktivitenin inhibisyonunda rol aldığı düşünülmektedir (85).

2.3.2.2. Dopamin D2 reseptörleri

İnsan beyinde ikinci sıklıkta bulunan dopamin reseptörüdür. Bazal gangliyonlarda daha yüksek yoğunlukta bulunmakla birlikte dorsal striatum, nükleus akumbens, ventral tegmental alan ve substansia nigra da bulunur (87). D2 reseptörlerinin aktivasyonu fosfoinozitid üretiminde değişiklik yaparak çeşitli ikincil habercilerin salıverilmesini sağlar. D2 reseptörlerinin hem otoreseptör, hem de postsinaptik reseptör etkileri bulunmaktadır. Dopaminerjik nöronlarda bulundukları yerlere göre dopamin salınımına ya da dopamin salınımının inhibisyonuna yol açabilirler (86).

Ayrıca bu reseptör alt tipi hipofizde bulunur ve prolaktin salınımının dopaminerjik inhibisyonunu düzenler. Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının beyinlerinde bu reseptör alt tipinde artış gözlenmiştir. Antipsikotik ilaçların klinik etkileri ile bu reseptör alt tipine afiniteleri arasında bir bağlantı olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca antipsikotik ilaçların EPS yan etkileri de striatal D2 blokajına bağlanmaktadır. D2 reseptörleri inaktive edilen farelerde Parkinson benzeri hareket bozukluklarının gözlenmesi bu reseptörlerin motor işlevlerin düzenlenmesinde rol aldığını düşündürmektedir (85).

2.3.2.3 Dopamin D3 ve D4 reseptörleri

Bu iki reseptör alt tipi D2 benzeri olarak adlandırılır. D3 reseptörleri MSS dışında az miktarda bulunurken, D4 reseptörleri kalp ve böbreklerde bol miktarda bulunur. D4 reseptörlerinin pineal bezde yoğun olarak bulunduğu, salınımının fotonöral olarak kontrol edildiği ve sirkadiyen ritim gösterdiği ileri sürülmüştür. Ayrıca bu reseptörün gen ekspresyonunun tiroid hormonlarının kontrolü altında olduğu ileri sürülmüştür (88). Şizofrenide D4 reseptörlerinin rolüne özellikle önem verilmiştir. Postmortem çalışmalarda bu reseptör alt tipinin şizofreni hastalarında artmış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca klozapin bu reseptör alt tipine yüksek afinite göstermektedir. D3 reseptörlerinin ise lokomasyon kontrolünde rol aldıkları düşünülmektedir (86).

Tablo 2: Dopamin Reseptör Alt Tiplerinin Özellikleri

	D1	D5	D2	D3	D4
Özellik/ İşlev	Metilfenidatın etkilerine aracılık Şizofreni hastalarında bağlanma azalmıştır Yüksek bilişsel fonksiyonlarda rol alır Kokainin MSS etkilerine katkı	Lokomotor aktivitenin inhibisyonu.	Prolaktin salınımının inhibisyonu Şizofreni hastalarında yoğunluğunda artış Antipsikotik ilaçların klinik etkileri ile bu reseptöre afiniteleri ilişkili EPS yan etkileri	Lokomasyonun kontrolünde görev aldığı düşünülmektedir	Şizofreni hastalarında artış Korku ile ilgili şartlı reflekslerin söndürülmesi Klozapin yüksek afinite gösterir Yenilik arama davranışı ile ilişkili
Kromozomal Yerleşim	5q35	4p15-16	11q22-23	3q13	11q15
İkincil Haberci cAMP	Artar	Artar	Azalır	Azalır	Azalır
Beyindeki Dağılımı	Kaudat/putamen Nükleus Akümbens Olfaktör Tüberkül Serebral korteks	Hipokampus Hipotalamus Serebral korteks	Kaudat/putamen Nükleus akümbens Orta beyin	Olfaktör Tüberkül Hipotalamus	Frontal korteks Orta beyin Nükleus akümbens

2.3.3 Beyindeki Ana Dopamin Yolakları

Beyinde beş ana dopamin yolağı tanımlanmıştır: mezolimbik dopamin yolağı, mezokortikal dopamin yolağı, nigrostriatal dopamin yolağı, tuberoinfundibuler dopamin yolağı ve talamusu uyaran yolak (83) (Şekil 2).

Mezolimbik dopamin yolağı; beyin sapındaki ventral tegmental alanda bulunan dopaminerjik hücre gövdelerinden, ventral striatumdaki nükleus akumbensin akson terminallerine projekte olur. Bu yolağın sanrı ve varsanı gibi psikozun pozitif semptomlarını içeren çeşitli duygusal davranışlarda önemli rol oynadığı

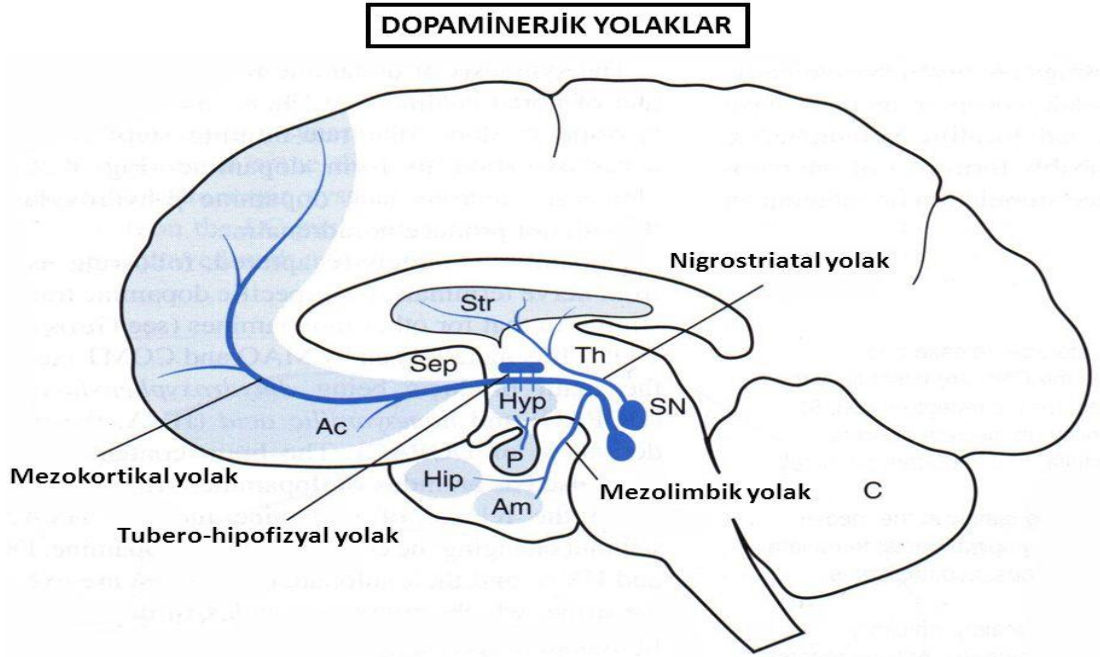
düşünülmektedir. Bu yolak ayrıca motivasyon, haz ve ödöl için de önemlidir. Pozitif psikotik belirtilerin; maniye, depresyona, demansa eşlik etmesi ya da şizofreninin ya da ilaca bağılı psikozun parçası olması fark etmeksizin mezolimbik dopaminerjik yolağın aşırı aktivitesi pozitif psikotik belirtilerden sorumludur (83,89). Bu yolak postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçlar verildiğinde hezeyan ve hallüsinasyonlar azalmakta veya kaybolmaktadır (90).

Mezokortikal dopamin yolağı; bu yolak da ventral tegmental alandaki dopaminerjik hücre gövdelerinden kaynaklanır ancak prefrontal kortekse projekte olur. Bu yolağın dorsolateral prefrontal kortekse uzanan dalları biliş ve yürütücü işlevleri kontrol ederken, ventromedial prefrontal kortekse uzanan dalları duygudurumu düzenler. Şizofrenideki bilişsel ve negatif belirtiler bu yolaktaki dopaminerjik yetersizlikle ilişkili bulunmuştur (83, 89).

Nigrostriatal dopamin yolağı; beyin sapındaki substansia nigradaki dopaminerjik hücre gövdelerinden çıkıp bazal gangliyon ya da striatumda sonlanan yolaktır. Bu yolak ekstrapiramidal sinir sisteminin bir parçası olarak motor hareketleri kontrol eder. Bu yolakta dopamin azalması rijidite, akinezi/bradikinezi ve tremor ile giden Parkinsonizm belirtilerine neden olur. Bu yolakta dopamin hiperaktivitesi ise kore, diskineziler ve tikler gibi çeşitli hiperkinetik hareket bozukluklarına neden olur (83). Bu yolaktaki postsinaptik dopamin reseptörlerinin kronik şekilde bloke edilmesi ekstrapiramidal yan etkilere (distoni, akatizi, parkinsonizm ve tardiv diskinezi gibi) neden olmaktadır (90).

Tuberoinfundibuler dopamin yolağı; Hipotalamustan hipofize projekte olan yolaktır. Normalde aktif olan bu yolak prolaktin salınımını inhibe eder. Postpartum dönemde bu yolaktaki dopamin aktivitesinin azalması ile emzirme sırasında prolaktin salgısı artar ve laktasyon oluşur. Bu yolağın çalışması ilaçlar ya da lezyonlarla bozulur ise prolaktin seviyeleri yükselerek galaktore, amenore ve cinsel işlevlerde bozulmaya neden olur (83, 89).

Talamik yolak; son yıllarda primatlarda tanımlanmış olup periakvaduktal gri cevher, ventral mezensefalon, çeşitli hipotalamik çekirdekler ve lateral parabrakial çekirdek gibi birçok alandan kaynaklanmaktadır. Bu yolağın gating (bilginin süzülmesi) ile uyku/uyarılma düzeneklerinde rol oynayabileceği iddia edilmektedir (83, 89).



Şekil 2: Beyindeki Ana Dopaminerjik Yolaklar (89). Str: Striatum, Th: Talamus, Hyp: Hipofiz, Sep: Septum, Am: Amigdala, P: Pineal bez, SN: Substantia Nigra

2.3.4. Dopamin ve şizofreni

Şizofreni anormal dopamin sinyalizasyonu, özellikle de dopamin sentezi ve salınımındaki artışla giden bir hastalıktır. D2 reseptörünün subkortikal iletimindeki aktivite artışı hastalığın pozitif belirtileriyle, dorsolateral prefrontal kortekste dopaminerjik aktivite azalması ise negatif belirtiler ile ilişkilendirilmektedir (91).

D1 reseptörleri şizofrenide sözü edilen ancak henüz ispatlanamayan “hipofrontalite” ile ilişkilendirilmiştir. Ancak D1 reseptör yoğunluklarını sağlıklı gönüllülerde şizofreni hastalarından düşük, artmış ya da farklı bulmayan çalışmalar bulunmaktadır (92). Bugün şizofrenide striatal D1 reseptörünün doğrudan etkilenmediği ancak D1 reseptör sinyalizasyonundaki işlev bozukluğunun optimal düzeyde prefrontal korteks işlevine

engel olacağı ve aynı zamanda negatif bilişsel belirtilerin oluşumuna katkıda bulunabileceği iddia edilmektedir (91).

Subkortikal mezolimbik projeksiyonlarda dopaminerjik aktivite artışı D2 reseptörlerinin uyarımında/aktivasyonunda artışa neden olarak pozitif belirtilerin oluşmasına yol açar. Yine bu reseptörlerin sayısında artış olmaksızın işlevlerinin bozulup hiperaktif hale gelebildikleri belirtilmiştir. (93). Şizofreninin dopaminin aşırı aktivasyonu bu reseptörde meydana gelen süpersensitiviteyle ilişkili bir reaksiyon olabileceği de öne sürülmektedir. (94).

D3 reseptörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda ise şizofreni hastalarında bu reseptörün ekspresyonunda değişiklikler olduğu, D3 reseptör sayısının arttığı ve antipsikotiklerin ventral striatumda D3 reseptör down regülasyonu yaptığı öne sürülmüştür (95).

2.3.5. Dopamin ve iki uçlu bozukluk

Depresyonlarda anhedoni (hayattan tat alamama), manilerde ise hiperdoni (öfori, aşırı neşe...) önde gelen belirtilerden olduğundan İUB' da dopamin dizgesi önemli yer teşkil ediyor görünmektedir. Nitekim dopaminerjik ajanların maniye tetikleyebilmesi, intrasınaptik dopamin düzeyini azaltan ilaçların antimanik etki göstermesi ve dopaminerjik ilaçların bazı dirençli depresyonlarda faydalı olabilmesi bu hususta dolaylı kanıtlar olarak sayılmaktadır. Bu dolaylı kanıtlara karşın İUB' de dopaminerjik bozukluk olduğuna ilişkin kanıtlar çok azdır (96). Ülkemizde yapılan iki çalışmada lityumun DA dizgesi üzerinde düzenleyici etkilerine ilişkin dolaylı kanıtlar sunulmuştur (97, 98). Ayrıca Parkinson hastalığının belirtilerinin manik dönemde kaybolduğunu bildiren olgu sunumları bulunmaktadır (99). İUB' da dopaminerjik iletimin bozulmasından çok G proteini ile kenetli protein kinaz-3 üzerinden (CPRK-3) dopaminerjik iletimin ince ayarında bir bozukluk olduğu görüşü ön plandadır (96).

2.3.5. DRD2 gen polimorfizmleri

DRD2 reseptör geni 11. kromozomun q22-q23 bölgesinde lokalize olup, 7 intron ve 8 ekzondan oluşmaktadır (100, 101). DRD2 reseptör geninde pekçok polimorfizm tanımlanmış olup bunlardan bir kısmı Tablo 3’ te özetlenmiştir.

Tablo 3: DRD2 polimorfizmlerinin lokalizasyonları ve bu lokalizasyonlardaki nükleotid değişimleri

<u>Polimorfizm</u>	<u>Lokalizasyon</u>	<u>Nükleotid değişimi</u>	<u>Referans</u>
<i>Taq 1A</i>	3’ Flanking bölgesi	<i>Taq 1A C/T</i>	104, 119
<i>Taq 1B</i>	İntron1	<i>Taq 1B A/G</i>	104, 119
<i>Taq 1D</i>	İntron 2	<i>Taq 1D G/A</i>	123
<i>141C InsDel</i>	Promoter	<i>-141C Ins/Del</i>	119
<i>241A>G</i>	Promoter	<i>-241A>G</i>	119
<i>Ser311Cys</i>	Ekson 7	<i>Ser311Cys C/G</i>	120, 122
<i>C957T</i>	Ekson 7	<i>C957T</i>	120, 122
<i>HphI (G>T)</i>	İntron 6	<i>HphI (G>T)</i>	121

DRD2 geninin ekson 8’ in 3’ flanking (kenar) bölgesinde C32806T değişimi sonucu oluşan *Taq 1A* polimorfizmi (rs1800497), *A1* (varyant, T aleli, minor alel) ve *A2* (wild type, vahşi tip, C aleli) alellerinden oluşmaktadır (100). *A1* alelinin sıklığı etnik kökene göre değişmektedir. Örneğin Kafkas kökenlilerde %5-18, Afrika kökenli Amerikalı’larda %36 ve Asya kökenlilerde %37-42 arasında değişmektedir (101, 102). Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada *A1* alel sıklığı %15. 8 olarak bulunmuştur (103).

DRD2 geninin *Taq 1A* polimorfizminin *A1* alelinin varlığının DRD2 reseptör sıklığında %30-%40 oranında bir azalmaya yol açtığı ve dolayısıyla da dopamin sinyalizasyonun daha zayıf olmasıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (104-106). Postmortem beyin dokularıyla yapılan çalışmalarda homozigot veya heterozigot olarak *A1* allelini taşıyan bireylerin striatularında ve kaudat nükleuslarında DRD2 dansitesinin bu alleli

taşımayan bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (107, 108). Bu bulgular Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile *in vivo* olarak da desteklenmiştir (109). Fonksiyonel olarak *A1* aleli, dopaminerjik aktivitenin azalması ve dopamin reseptörlerinin fazla bulunduğu bölgelerde glukoz metabolizmasının azalması ile ilişkili bulunmuştur (108).

Taq1B polimorfizmi (rs1079597) ise *DRD2* geninin 1. intronunda lokalize olup *B1* (varyant) ve *B2* (wild type, vahşi tip) alellerinden oluşmaktadır (110, 111). *B1* alelinin sıklığı Kafkas kökenlilerde yaklaşık %10 (112), Amerika popülasyonunda %15 (113), İran popülasyonunda %18 (114), Çin popülasyonunda %40 (115), Singapur popülasyonunda %42 (116) ve Türk popülasyonunda %16.5 (103) olarak bulunmuştur.

DRD2 geninin *Taq 1B* polimorfizminin *B1* alelini taşıyan bireylerden elde edilen beyin dokularında, *D2* reseptör sıklığı düşük bulunmuştur (102, 117, 118). *İn-vitro* ve *in vivo* olarak yapılan bir başka çalışmada da *DRD2 Taq1 B1* alelinin striatumda azalmış *D2* reseptör dansitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119).

Taq 1A ve *Taq 1B* polimorfizmleri sigara bağımlılığı, alkol bağımlılığı, dikkat eksikliği bozukluğu, borderline kişilik bozukluğu gibi çeşitli hastalıklarla olan ilişkileri yönünden incelenmişlerdir (121-124). Yapılan bir çalışmada *DRD2* geninin *A1* ve *B1* alellerinin madde bağımlılığına yatkınlığın sebebi olduğu rapor edilmiştir (125). Ayrıca obezite ile olan ilişkisi üzerine farklı popülasyonlarda yapılmış çalışmalar da mevcuttur (126, 127).

2.3.6. *DRD2* gen polimorfizmleri ile antipsikotiklere verilen terapötik yanıt ve yan etkilerin ilişkisi

Taq 1A polimorfizminin *A1* (varyant) alelini taşıyan şizofren hastalarının, selektif *DRD2* antagonisti nemonaprid ile yapılan tedaviye daha erken yanıt verdikleri, ama diğer taraftan hiperprolaktinemi yan etki gelişme riskinin de daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular *A1* taşıyıcılarının nöroleptik ilaçlarla elde edilen *DRD2* blokajının bu aleli taşımayanlara göre daha güçlü olduğunu göstermiştir (128, 129).

Şizofreni hastalarında yapılan başka bir çalışmada *Taq 1A* polimorfizmi *A1* aleli taşıyıcılarının *A2/A2* homozigot taşıyıcılarına kıyasla atipik aripiprazole daha iyi tedavi yanıtı gösterdikleri saptanmıştır (13).

Taq 1A polimorfizminin *A1* aleli, şizofreninin *DRD2* antagonistleri ile tedavisi sırasında pozitif semptomların daha fazla düzelmesi ile ilişkili bulunmuştur (129, 130). Ayrıca, -*141CIns/Del* polimorfizminin *141CIns* (insersiyon) alelini taşıyanlarda *DRD2* antagonisti tedavisi sırasında anksiyete ve depresyon belirtilerinin belirgin şekilde azaldığı, klorpromazin ve klozapin gibi sedatif ve anksiyolitik özelliği olan antipsikotiklere daha iyi cevap verdiği tespit edilmiştir (131-133).

Tardiv diskinezi (TD) farmakogenetik literatüründe en sık çalışılan antipsikotik ilaç yan etkisidir. *D2* ve *D3* reseptörlerini kodlayan genler bu çalışmaların primer odak noktası olmuştur. *D2* reseptör blokajı bilinen tüm antipsikotiklerin ortak özelliğidir. Striatum *D2* reseptör yoğunluğunda azalmayla ilişkili olan *Taq1 A1* (varyant) alel varlığının TD'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Yapılan iki metaanaliz çalışmasında, *A2* (vahşi) alelini taşıyan bireylerde TD riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. *A2/A2* homozigot taşıyıcılarında *A1/A1* homozigot taşıyıcılarına kıyasla %80 daha fazla TD görülmüştür. Başka bir deyişle *A1* homozigot taşıyıcılarında *A2* homozigotlara kıyasla TD daha az ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni striatumda *D2* reseptör dansitesinin azalmasıyla ilişkili olan *A1* aleline sahip olanlarda antipsikotik ilaçlarla olan antagonizmanın daha az olması, bu yüzden de *A1* alelinin TD gelişmesi açısından koruyucu olmasına bağlanmıştır (9, 10).

Tardiv diskineziye kıyasla akut EPS yan etkileri farmakogenetik açıdan daha az çalışılmıştır. Günümüze kadar birçok karşıt yayın bulunmakla birlikte, antipsikotiklerin akut EPS yan etkileri ile dopamin reseptör genleri ilişkisini gösteren pek çok çalışma da bulunmaktadır. Örneğin; parkinsonizm ile *DRD2 -141CDel* aleli, akatizi ile *DRD2* geni *Taq 1D* polimorfizminin *C* aleli arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (12, 134).

DRD2 Taq1A polimorfizmi, antipsikotik ilaç kullanımı ve hiperprolaktinemi ilişkisi açısından da pek çok farmakogenetik çalışma yapılmıştır (128, 135-140). Bu çalışmaların bir kısmında *A1* aleli hiperprolaktinemi ile ilişkili bulunmuş (135-137), bazısında *A1* aleli ile olan ilişki sadece kadın hastalarda gösterilmiş (128), bazılarında ise herhangi ilişki saptanamamıştır (138-140). Bu alelin TD ile ilişkilendirilen alel olmaması, prolaktin yüksekliğinin başka bir yolak (tuberoinfundibuler) ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir (141).

Taq1 B polimorfizminin *B2* (wild type) alelini taşıyan Afrika kökenli Amerikan hastaların klozapin tedavisine, Kafkas kökenli hastalara göre daha iyi yanıt verdikleri bulunmuştur (142). Fakat bu alel ve antipsikotik tedavi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (143, 144).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kimyasal maddeler

Proteinaz K (Sigma, ABD)

Taq DNA-Polimeraz (MBI Fermentas, Litvanya)

dNTPs (MBI Fermentas, Litvanya)

10XPCR Buffer (MgCl₂'siz) (Sigma, ABD)

ID: Foward Primer (Bio Basic Inc., İontek, İstanbul, Türkiye)

ID: Revers Primer (Bio Basic Inc., İontek, İstanbul, Türkiye)

Taq I enzimi (Vivantis)

Marker 100 bp (Fermentas, Litvanya)

Agaroz plus (Vivantis)

Agaroz Gama Micropor (Vivantis)

Orange G (Merck, Damstandt, Almanya)

Sodyumdodesilsülfat (SDS) (Sigma, ABD)

Etanol (Merck, Damstadt, Almanya)

Amonyum asetat (Sigma, ABD)

Tris EDTA Buffer (Sigma, ABD)

Etidyum Bromür (AppliChem, Darmstadt, Almanya)

Gliserol (Merck, Almanya)

3.1.2. Çözeltiler

10XPCR Buffer Tamponu.....100 Mm Trizma HCl: pH 8.3

500 mM KCl

TBE tamponu.....Tris baz 108g (0.89M)

Borik asit 55g (0.88M)

Na₂EDTA, 2H₂O 8.3 g (0.02M)

pH=8.3

dNTP _s çözeltisi.....	d ATP 12.5µl
	d CTP 12.5µl
	d GTP 12.5µl
	d TTP 12.5µl
	450 µl distile su
NLB (Nuclei lysis buffer).....	NaCl (23.4 g)
	Na ₂ EDTA(0.7 g)
	Tris HCl (1.576 g)
SDS çözeltisi.....	Sodyumdodesilsülfat (200g/l) PH 7.2
Oranj-G çözeltisi.....	4.5 ml 1X TBE
	5.5 ml gliserol
	Orange g 0.01 g
Etidyum bromür çözeltisi.....	10 mg/ml

3.1.3. Araçlar

Termal Cyler (G-Storm, ABD)

Elektroforez Tankı (E-C Apparatus Corporation, NewYork, ABD)

Elektroforez güç kaynağı (Bio Rad Power Pac 1000, California, ABD)

İnkübatör (Biometra, Göttingen, Almanya)

Soğutmalı santrifüj (Eppendorf, Hamburg, Almanya)

Video-grafik Printer (Sony, Koeln, Japonya)

Görüntüleme sistemi (Vilber Lourmat, Fransa)

Mikropipet takımı (Eppendorf, Hamburg, Almanya)

Varispenser Plus (Eppendorf, Hamburg, Almanya)

Hassas terazi (Radwag, ABD)

Mikrodalga fırın (Bosch, Almanya)

Manyetik karıştırıcı (Labinco, Hollanda)

Vorteks (Labinco, Hollanda)

Dipfriz (Arçelik, İstanbul)

Mikrosantrifüj (Selecta, İspanya)

3.2. Yöntem

3.2.1. Araştırma grubu

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar ve Duygudurum Bozuklukları adlı özelleşmiş birimlerinde ayaktan takip edilen araştırmanın dahil olma ölçütlerini karşılayan 108 hasta dahil edildi.

3.2.2. Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma ölçütleri

Bu araştırmaya DSM IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni veya İUB tanısı almış, en az 1 ay aripiprazol tedavisi almış veya halen kullanmakta olan 108 hasta dahil edildi. Aripiprazol tedavisi ile eş zamanlı olarak dopamin yolağını etkilediği bilinen ilaçları veya CYP3A4 ve CYP2D6 inhibisyonu ile CYP3A4 indüksiyonu yapan ilaçları kullanan hastalar, ayrıca madde bağımlılığı, gebelik, zeka geriliği, ağır kafa travması öyküsü olanlar araştırmaya dahil edilmedi. Tüm hasta ve 1. derece yakınlarından bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapıldı (24.02.2014/81).

3.2.3. Araştırmanın Yürütülmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların, rutin poliklinik izlemlerinde düzenli aralıklarla uygulanan BARNES akatizi değerlendirme ölçeği skorları (BADÖ), psikotik bozukluklar ve duygudurum bozuklukları birimi psikiyatri dosyaları ve tıbbi dosyaları taranıp gerekli sosyodemografik ve klinik verileri derlendi. Hastaların psikiyatrik hastalıklarının tanıları DSM-IV-TR ölçütlerine göre konuldu. Ancak DSM-IV-TR' ye göre konan akatizi tanısında tanı eşiğinin yüksek olduğu, pek çok akatizi olgusunun bu nedenle tanı alamayabileceği belirtildiği ve akatizi tanısının DSM-IV-TR ölçütlerine göre değil Barnes Akatizi Ölçeği puanına göre konması önerildiğinden (145) bu çalışmada da akatizi tanısı Barnes Akatizi Ölçek skorlarına göre kondu. Ölçek skorları iki ve üzeri puan olan hastalar akatizi olarak değerlendirildi.

3.3. Veri Toplama Araçları:

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Sosyodemografik ve klinik veri formunda; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, mesleki durum, sigara-alkol-madde kullanımı, hastalık öyküsü, özgeçmiş, mental durum muayenesi, DSM-IV-TR ölçütlerine göre tanı, intihar girişimi öyküsü, mevcut tedavileri, ek ilaçları, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalıkların varlığı, boy ve kilo değerleri, vücut kitle indeksi ayrıca rutin aralıklarla uygulanan, hastalıklarının şiddetini (PANSS, YMRS, HAMD, KGI) ve kullanılan ilaçların olası yan etkilerinin şiddetini (BADÖ, SAS) değerlendiren ölçek puanlarını sorgulayan ve değerlendiren bölümler bulunmaktadır. Tablo 4’ te bu formun içeriği gösterilmektedir. İlgili formdan hastaların yaşı, cinsiyeti, gibi sosyodemografik verileri, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre psikiyatrik hastalık tanıları, ilaç (aripiprazol) kullanım dozları, Barnes Akatizi ölçeği puanları, ek psikiyatrik hastalık ve/veya tıbbi bozukluk tanıları ve diğer kullandığı ilaçlar gibi klinik verileri değerlendirmek üzere kullanıldı.

3.3.3. Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği

Ölçek Barnes tarafından 1989 yılında özgül olarak antipsikotiklerin yol açtığı akatizinin derecesinin saptanması amacıyla geliştirilmiştir (146). Akatizinin nesnel motor bulguları ve öznel iç huzursuzluğu bulguları olduğu varsayımını temel alır. İlk üç madde (nesnel akatizi, öznel akatizi farkındalık ve öznel akatizi sıkıntı) dört dereceli ölçekle, global akatizi maddesi ise 6 dereceli ölçekle derecelendirilir. Ölçeğin global akatizi maddesinin puanlanmasının akatizi tanısının konulması ve takibinin yapılması açısından yeterli olduğu bildirilmiştir (146). Ancak bu maddenin tam olarak puanlanabilmesi için öncelikle diğer 3 maddenin değerlendirmesi ve göz önüne alınması gerektiği belirtilmiştir (146). Ölçeğin güvenilirliğine işaret eden Cohen’s alfa değerleri; nesnel akatizi için 0.74, öznel akatizi farkındalık için 0.83, öznel akatizi sıkıntı için 0.90 ve global akatizi maddesi için 0.96’dır (146). Tablo 5’ te Barnes Akatizi Değerlendirme ölçeği gösterilmektedir.

Tablo 4: Sosyodemografik Veri Toplama Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ TOPLAMA FORMU	
Adı Soyadı:	Dosya No:
Yaş:	Tel No:
Cinsiyet:	Adres:
Medeni durum:	Eğitim düzeyi:
DSM-IV-TR Tanı:	Meslek:
Alkol (yıl tür):	
Madde (yıl tür):	
Sigara (yıl, adet):	
Hastalığın başlangıç yaşı:	
Hastalık kaç yıldır var:	
Hastaneye yatış sayısı:	
Manik hecme sayısı:	
Depresif hecme sayısı:	KGI:
Şimdiki aktif hecme:	PANNS:
Ek psikiyatrik tanı ve süresi:	YMRS:
Ek tıbbi bozukluk ve süresi:	HAMD:
Ailede psikiyatrik bozukluk (tanı ve süresi) :	SAS:
EKT öyküsü:	BARNES:
İntihar öyküsü	VKI:

Tablo 5: Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği

BARNES AKATİZİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hasta otururken ve ayakta doğal konuşma sırasında gözlenmelidir, her bir pozisyon için en az iki dakika gerekir. Diğer durumlarda gözlenen belirtiler de, örneğin serviste herhangi bir faaliyet yaparken ortaya çıkanlar, ayrıca değerlendirilmelidir. Ardından, öznel fenomenler doğrudan sorgulamayla ortaya çıkarılmalıdır.

1. NESNEL (OBJEKTİF) (0-3)

- 0 Normal, genellikle kol ve bacaklarda huzursuz hareketler
- 1 Karakteristik huzursuz hareketlerin; otururken ayaklar ve bacakların yerinde duramaması ya da bir bacağın sallanması ve/veya ayakta yerinde sayma hareketleri veya bir nokta üzerinde yürüme vardır. Fakat hareketler gözlenen zamanın yarısından daha az bir zamanda bulunur.
- 2 Gözlenen fenomen 1. maddede tarif edildiği gibidir fakat, hareketler gözlenen zamanın en az yarısı kadar bir zamanda bulunur.
- 3 Hasta gözlenen süre boyunca sürekli olarak karakteristik huzursuz hareketler ile meşguldür ve/veya oturur durumda kalamaz veya ayakta yerinde yürümeden ya da adımlamadan duramaz

2. ÖZNEL(SUBEKTİF) HUZURSUZLUĞUN FARKINDA OLMAK (0-3)

- 0 Normal, genellikle kol ve bacaklarda huzursuz hareketler
- 1 Spesifik olmayan iç huzursuzluğu hissi
- 2 Hasta bacaklarını hareket ettirmeden tutamayacağının farkındadır veya hareketsiz durması istendiğinde ayaklarını hareket ettirme isteği ve/veya iç huzursuzluğu yakınmaları artar
- 3 Hasta çoğu zaman hareket etmek için yoğun bir zorlanma hissettiğinin ve/veya yürümek ya da adımlamak için kuvvetli bir arzu duyduğunun farkındadır.

3. HUZURSUZLUĞA BAĞLI RAHATSIZLIK (0-3)

- 0 Rahatsızlık yoktur
- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Şiddetli

4. AKATİZİNİN AYRINTILI KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ (0-5)

- 0 Yok. Huzursuzluğun farkında olduğuna dair bir belirti yoktur. İç huzursuzluğu ya da ayaklarını hareket ettirmek için zorlantılı bir arzu duyduğuna dair öznel bir açıklama olmadığı halde karakteristik akatizi hareketleri varsa, psödoakatizi olarak sınıflandırılmalıdır.
- 1 Kuşku. Spesifik olmayan iç gerilimi ve huzursuz hareketler.
- 2 Hafif akatizi. Hareketsiz durması istendiğinde kötüleşen ayaklardaki huzursuzluğun ve/veya iç huzursuzluğun farkında olma. Huzursuz hareketler vardır. Fakat akatizinin karakteristik huzursuz hareketlerinin gözlenmesi gerekmez. Bu durum rahatsızlık yaratmaz ya da çok az rahatsızlık yaratır.
- 3 Orta derecede akatizi. Yukarıda hafif akatizide tarif edildiği gibi huzursuzluğun farkındadır ve buna ek olarak ayakta yerinde sayma hareketleri gibi huzursuz hareketler bulunur. Hastalar bu durumu rahatsız edici bulurlar.
- 4 Belirgin akatizi. Yürümek ya da adımlamak için zorlu bir arzu içeren öznel bir huzursuzluk. Bununla birlikte, hasta en az beş dakika oturur durumda kalabilir. Durum açıkça rahatsız edicidir.
- 5 Şiddetli akatizi. Hasta çoğunlukla bir aşağı bir yukarı gezinmek için kuvvetli bir zorlanma tanımlar. Birkaç dakikadan fazla oturamaz ya da yatamaz. Yoğun huzursuzluk ve uykusuzluk ile birlikte sürekli huzursuzluk hali.

3.4. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu, bireylerden alınan 5 ml periferik kandan yüksek tuz konsantrasyonu ile DNA'nın çöktürülmesi metodu kullanılarak yapıldı. Bu izolasyon yönteminde aşağıdaki işlemler sırasıyla gerçekleştirilmiştir:

- 5 ml kan 50 ml'lik tüplere alınarak üzerine 40 ml soğuk steril distile su eklendi ve eritrositleri patlatmak amacıyla tüpler 1-2 dk aşağı yukarı çalkalandı.
- Tüpler 2000 devirde 10 dk santrifüj edildi.
- Üstte kalan süpernatant pastör pipeti ile alınıp atıldı, pelletin üzerine 25 ml'ye tamamlanacak şekilde tekrar steril distile su eklendi ve pellet çözülene kadar çalkalandı.
- Örnekler 2000 devirde 10 dk santrifüj edildi.
- Süpernatant atıldı ve pelletin üzerine 1.5 ml Çekirdek Lizis tamponu (NLB), 100 µl Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) ve 100 µl Proteinaz K eklendi ve karışım vorteks ile homojenize edildi.
- Tüpler 37°C' de 16 saat inkübe edildi.
- Tüplerin içerisine 1 ml amonyum asetat eklendikten sonra vorteks işlemi yapıldı ve oda sıcaklığında 10 dk bekletildi.
- Örnekler 3500 devirde 15 dk santrifüj edildi.
- Süpernatant pastör pipeti ile alınarak başka bir tüpe aktarıldı.
- Üzerine süpernatantın iki katı hacmi kadar %95'lik etil alkol eklendi.
- Tüpler hafifçe alt üst edilerek DNA'nın presipite (toplanması) sağlandı.
- DNA otomatik pipet ucu ile alınarak, içerisinde 100 µl Tris-EDTA (TE) solusyonu bulunan 2.5 ml' lik tüplere konuldu ve kullanılacağı zamana kadar -20°C' de saklandı.

3.5. DRD2 Gen Polimorfizmi Genotipleme

3.5.1. DRD2 geni Taq 1A ve Taq 1B polimorfizmi PCR protokolü

Her bir örnek için total miktarı 25 µl olan PCR karışımında;

1- 10x tampon(2.5 µl)

2- MgCl₂..... (2.5 µl)

3- dNTP..... (2 µl)

4- Forward primer1:.....(1 µl)

- 5- Reverse primer2:.....(1 µl)
- 6- Taq polimeraz(0.1 µl)
- 7- Soğuk distile su..... (15.9 µl) konularak hazırlandı.

Taq 1A ve *Taq 1B* polimorfizmlerinin PCR analizinde kullanılacak primer dizileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: *DRD2 Taq 1A* ve *DRD2 Taq 1B* polimorfizmlerinin PCR analizinde kullanılan primer dizileri

Polimorfizm	Primer dizileri	PCR ürünü (bç)
<i>DRD2 Taq 1A</i>	5'-CCG TCG ACG GCT GGC CAA GTT GTC TA-3' 5'-CCG TCG ACC CTT CCT GAG TGT CAT CA-3'	310 bç
<i>DRD2 Taq 1B</i>	5'-GAT ACC CAC TTC AGG AAG TC- 3' 5'- GAT GTG TAG GAA TTA GCC AGG- 3'	459 bç

bç: baz çifti

25 µl'lik karışımlar 0.2ml kuyucuklu PCR plaklarına paylaştırılarak üzerlerine her bir hastadan ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen DNA'lardan 1'er µl eklendi. Plaklar Thermal Cycler cihazına konularak aşağıda belirtilen döngüler uygulandı (Tablo 7,8).

Tablo 7: *DRD2 Taq 1A* polimorfizminin amplifikasyonu için uygulanan PCR Programı

İŞLEM	SICAKLIK	SÜRE	DÖNGÜ SAYISI
Ön denatürasyon	94°C	5 dk	1
Denatürasyon	94°C	45 sn	35
Primer bağlanma	62°C	45 sn	
ZincirUzama (Sentez)	72°C	45 sn	
Final Sentez	72°C	7 dk	1

Tablo 8: *DRD2 Taq 1B* polimorfizminin amplifikasyonu için uygulanan PCR Programı

İŞLEM	SICAKLIK	SÜRE	DÖNGÜ SAYISI
Ön denatürasyon	94°C	5 dk	1
Denatürasyon	94°C	45 sn	35
Primer bağlanma	59°C	45 sn	
Zincir Uzama (Sentez)	72°C	45 sn	
Final Sentez	72°C	7 dk	1

3.5.2. PCR ürünlerinin %2' lik agaroz jel kullanılarak görüntülenmesi

PCR sonucu elde edilen ürünler agaroz jel elektorezi ile ayrıştırılmış ve etidyum bromür kullanılarak DNA bantlarının görüntülenmesi sağlanmıştır.

%2'lik Agaroz Jelin Hazırlanması

- Bir behere 150 ml 1xTBE (Tris/Borik asit/EDTA) tamponu kondu.
- 3 gr normal agaroz tartıldı ve bu tampona konarak mikrodalga fırında kaynatıldı.
- Karışım 50-55°C'ye soğutulduktan sonra, içerisine 15µl etidyum bromür eklendi.
- Karışım hava kabarcığı olmayacak şekilde jel tabağına döküldü ve oda sıcaklığında yaklaşık 30-40 dk jelin polimerize olması için bekletildi.

PCR ürünlerinin jelde elektroforezi

- 10 µl PCR ürününün üzerine 10 µl Oranj-G (yükleme tamponu) eklendi.
- Bu karışım agaroz jel kuyucuklarına pipetle yüklendi.
- Bantların büyüklüklerini belirlemek için bir kuyucuğa 5 µl DNA marker yüklendi.
- Örnekler 120V'da 20 dk yürütüldü.
- UV görüntüleme yardımıyla bantların görüntülenmesi sağlandı.

3.5.3. *DRD2* gen polimorfizmlerinin restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile analizi

Restriksiyon enzimleri, kısa DNA dizilimlerini özgül olarak tanıyan ve bu dizilimlere yakın bölgelerden veya bu dizilimler içindeki spesifik bölgelerden DNA'yı kesen yapılardır. Bugün 230' un üzerinde farklı DNA dizilimini tanıyan yaklaşık 3000' den fazla restriksiyon enzim varlığından söz edilmektedir (147). PCR ile çoğaltılan *DRD2* gen bölgeleri özgül restriksiyon enzimleri kullanılarak üretici firmanın önerdiği koşullarda kesime tabi tutuldu. Kesim sonucu oluşan DNA parçaları agaroz jel elektroforezi ile büyüklüklerine göre ayrıştırıldılar

DRD2 geni *Taq 1A* ve *Taq 1B* polimorfizmi için RFLP;

- 0.5 µl TaqI enzimi
- 1 µl TaqI buffer
- 1 µl BSA
- 7,5 µl distile su

karışımı hazırlandı. Üzerine 10 µl PCR ürünü eklendi ve 65°C' de 4 saat inkübe edildi.

Her bir polimorfik bölge için kullanılan restriksiyon enzimi, kesim koşulları ve kesim sonucu oluşan DNA bantlarının büyüklükleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Restriksiyon enzimleri, kesim koşulları ve elde edilen ürünler

Gen	Restriksiyon Enzimi	Kesim Süresi/Sıcaklığı	Kesim Ürünleri
<i>DRD2 Taq 1A</i>	TaqI	4 saat / 65°C	310 bç (A1 aleli) 180 bç (A2 aleli) 130 bç (A2 aleli)
<i>DRD2 Taq 1B</i>	TaqI	4 saat / 65°C	459 bç (B1 aleli) 267 bç (B2 aleli) 192 bç (B2 aleli)

RFLP ile elde edilen ürünler %4'lük agaroz jel kullanılarak yürütüldü. Bir behere aktarılan 150 ml 1xTBE tamponuna 6 gr agaroz ilave edildi. Daha önce açıklandığı üzere jel hazırlandı.

RFLP ürünlerinin jelde elektroforezi

- 20 µl RFLP ürününün üzerine 10 µl Oranj-G (yükleme tamponu) eklendi.
- Bu karışım agaroz jel kuyucuklarına pipetle yüklendi.
- Bantların büyüklüklerini belirlemek için bir kuyucuğa 5 µl DNA marker yüklendi.
- Örnekler 80V'da 1 saat yürütüldü.
- UV görüntüleme yardımıyla bantların görüntülenmesi sağlandı.

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

DRD2 gen polimorfizmlerinin alel frekansları ve genotip dağılımları belirlendi ve Hardy-Weinberg dengesinden sapma olup olmadığı de-finetti programı (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa2.pl>) kullanılarak analiz edildi. Akatizi gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında elde edilen alel frekansları ve genotip dağılımının istatistiksel analizinde grupların dağılımına göre ki-kare (χ^2) testi veya Fisher's Exact Testi kullanıldı. Relatif riski hesaplamak için risk oranı (odds ratio) ve %95 güven aralığı (GA) kullanıldı. İki grup arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında (cinsiyet, hastalık tanısı) ve kullanılan aripiprazol dozu ile *DRD2 Taq 1A* ve *Taq 1B* genotiplerinin ilişkisini değerlendirmek için grupların dağılımına göre ki-kare (χ^2) analizi veya Fischer' s Exact Testi kullanıldı. χ^2 ve Fisher's Exact Testi analizleri Graphpad InStat version 3.05 programı kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki yaşların karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Akatizi Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Gruplarının Yaş, Cinsiyet, Kullanılan Aripiprazol Dozu ve Hastalık Tanısı Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni (n=54, %50) ve bipolar bozukluk (n=54, %50) nedeniyle aripiprazol tedavisi başlanan 45 erkek (% 39.8) ve 63 kadın (%60.2), toplam 108 hasta çalışmaya dahil edildi. Aripiprazol kullanımı sırasında 8 şizofreni tanılı ve 10 iki uçlu bozukluk tanılı toplam 18 hastada (%16.7) akatizi gelişti.

Akatizi gelişme durumuna göre hastalar, akatizi gelişen grup ve akatizi gelişmeyen kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Akatizi gelişen hastaların 11' i erkek (% 61.1), 7' si (%38.9) kadındı. Akatizi gelişen hastaların yaş ortalaması 29.56 ± 9.12 , yaş aralığı 18-49, yaş ortancası 30.0 olarak bulundu. Akatizi gelişmeyen toplam 90 kişilik kontrol grubu hastasının yaş ortalaması 36.6 ± 9.56 , yaş aralığı 20-64, yaş ortancası 36.0 olarak bulundu. Bu grubun 32' si (%35.6) erkek, 58' i (%64.4) kadındı. Hastaların 6' sı (%5.6) 10 mg, 26' sı (%24.1) 15 mg, 27' si (%25) 20 mg ve 49' u (% 45.4) 30 mg aripiprazol tedavisi alıyordu.

Şizofreni (n=8) ve Bipolar (n=10) hastalarında akatizi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Akatizi gelişen hastaların yaş ortalaması gelişmeyenlere göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.005$). Cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu tespit edildi ($p=0.043$). Erkeklerde akatizi kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Kullanılan aripiprazol dozu açısından akatizi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grubun hastalık tanısı, yaş ortalaması, cinsiyet ve ilaç dozlarına göre karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Aripiprazol kullanımı sırasında akatizi gelişen ve gelişmeyen (kontrol) hastaların hastalık tanısı, yaş ortalaması, cinsiyet ve ilaç dozlarına göre karşılaştırılması

	AKATİZİ	KONTROL	p
Örnek sayısı	18 (% 16.7)	90 (%83.3)	p > 0.05 ^{††}
a) Şizofreni	8 (% 14.8)	46 (%85.2)	
b) İUB	10 (% 18.5)	44 (%81.5)	
Yaş ortalaması (orta±SS yıl)	29.56±9.12	36.6±9.56	p = 0.005 ^{†*}
Yaş Aralığı	18-49	20-64	
Yaş Ortancası	30	36	
Kadın	7 (% 38.9)	58 (% 64.4)	p = 0.043 ^{††**}
Erkek	11 (% 61.1)	32 (% 35.6)	
Aripiprazol dozu			
10 mg	2 (% 11.1)	4 (% 4.4)	p > 0.05 ^{†††}
15 mg	7 (% 38.9)	19 (% 21.1)	
20 mg	4 (% 22.2)	23 (% 25.6)	
30 mg	5 (% 27.8)	44 (% 48.9)	

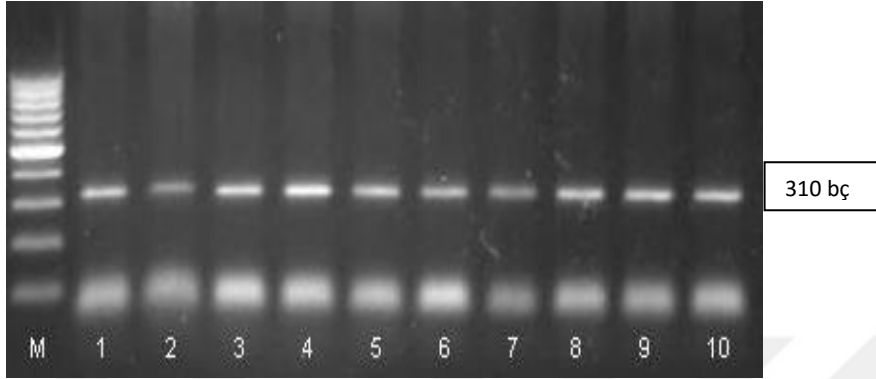
[†] Student t testi; * Yaş ortalaması açısından gruplar arası farklılık (p<0.05)

^{††} Ki-kare (χ²); ** Cinsiyet açısından gruplar arası farklılık (p<0.05)

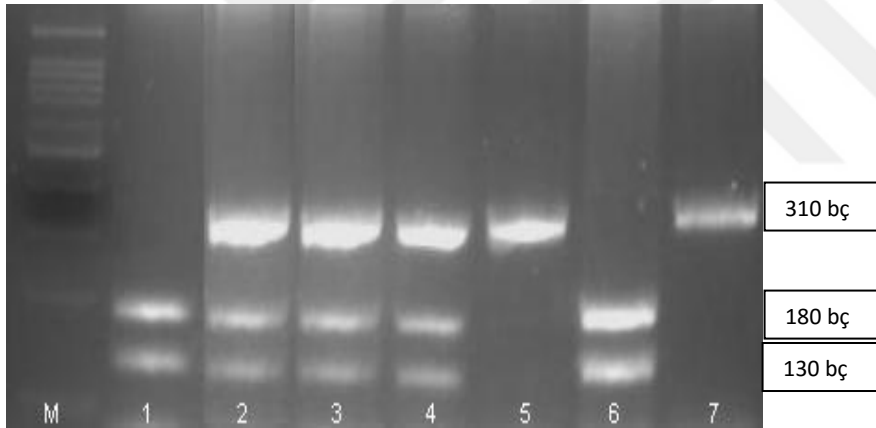
^{†††} Fischer' s exact test, İUB: İki uçlu bozukluk, SS: standart sapma

4.2. *DRD2* Geni *Taq IA* Polimorfizmi

DRD2 Geni *Taq IA* polimorfik bölgesi özgül primerler kullanılarak amplifiye edildi (Şekil 3). Daha sonra PCR ürünleri *TaqI* restriksiyon enzimi ile uygun koşullarda kesilerek genotipleme yapıldı (Şekil 4).



Şekil 3: *DRD2* Geni *Taq IA* polimorfizmine ait PCR görüntüsü. M: Marker, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10: PCR ürünü



Şekil 4: *DRD2* *TaqI* A polimorfizminin *TaqI* enzimi ile kesim sonrası agaroz jeldeki görüntüsü M: Marker, 7: Non-digestion (Kesilmemiş PCR ürünü), 1, 6: A2/A2 genotipi, 2, 3, 4: A1/A2 genotipi, 5: A1/A1 genotipi.

DRD2 *Taq IA* polimorfizminin A1/A1, A1/A2 ve A2/A2 genotiplerinin dağılımı akatizi gelişen hasta grubunda sırasıyla %11.1, %55.6 ve %33.3; akatizi gelişmeyen kontrol hasta grubunda ise sırasıyla %8.3, %35.5 ve %55.6 olarak bulundu. Genotip dağılımları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

A1 ve A2 alellerinin sıklığı akatizi gelişen hasta grubunda sırasıyla 0.389 ve 0.611 iken, akatizi gelişmeyen kontrol hasta grubunda 0.267 ve 0.733 olarak bulundu. Alel

dağılımları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Hardy-Weinberg dengesi (HWE)'ye göre gözlenen genotip dağılımının beklenenden anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı (Akatizi gelişen hasta grubu $p=0.474$; akatizi gelişmeyen kontrol grubu $p=0.388$) (Tablo 11).

Tablo 11: Aripiprazol kullanımı sırasında akatizi gelişen ve gelişmeyen (kontrol) hastalarda *Taq 1A* polimorfizminin alel ve genotip sıklıklarının dağılımı

	Akatizi n (%)	Kontrol n (%)	Risk Oranı (GA %)	p
Genotip				
<i>A1/A1</i>	2 (11.1)	8 (8.9)	1.3 (0.25-6.60)	0.5240
<i>A1/A2</i>	10 (55.6)	32 (35.5)	2.3 (0.81-6.32)	0.0938
<i>A2/A2</i>	6 (33.3)	50 (55.6)	0.4 (0.14-1.16)	0.0712
Alel				
<i>A1</i>	14 (38.9)	48 (26.7)	1.8 (0.83-3.70)	0.1023
<i>A2</i>	22 (61.1)	132 (73.3)	0.6 (0.27-1.21)	0.1023
^a HWE(p)	0.474	0.388		

GA: güven aralığı; ^aHWE:Hardy-Weinberg Equilibrium

Hem aripiprazol kullanan total grupta, hem de akatizi gelişen grupta kullanılan ilaç dozları ile *DRD2 Taq 1A* polimorfizminin genotipleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 12, Tablo 13).

Tablo 12: Aripiprazol kullanan total çalışma grubunda (n=108) *DRD2 Taq 1A* genotipi - ilaç dozu ilişkisi

Genotip	Kullanılan Aripiprazol Dozu				Toplam	P
	10mg/gün	15mg/gün	20mg/gün	30mg/gün		
A1/A1	0	5	1	4	10 (% 9.3)	P>0.05†††
A2/A2	3	14	15	24	56(%51.9)	
A1/A2	3	7	11	21	42(%38.9)	

††† Fischer' s exact test

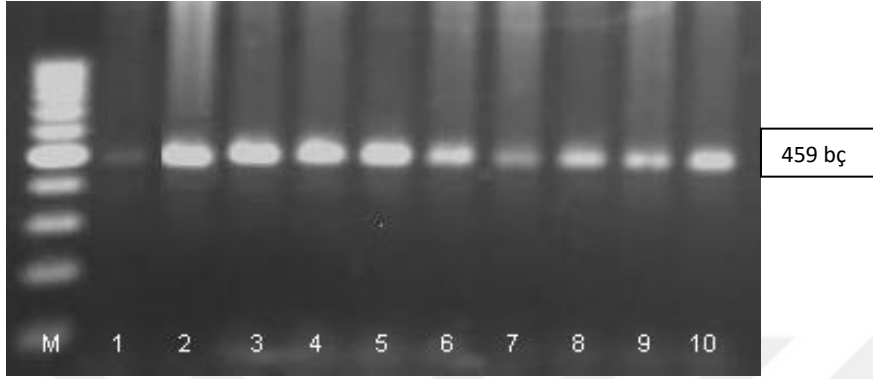
Tablo 13: Akatizi gelişen hastalarda *DRD2 Taq 1A* genotipi - ilaç dozu ilişkisi

Akatizi gelişen hastalarda kullanılan aripiprazol dozu						
Genotip	10mg/gün	15mg/gün	20mg/gün	30mg/gün	Toplam	p
A1/A1	0	1	0	1	2	p>0.05†††
A2/A2	1	4	1	0	6	
A1/A2	1	2	3	4	10	

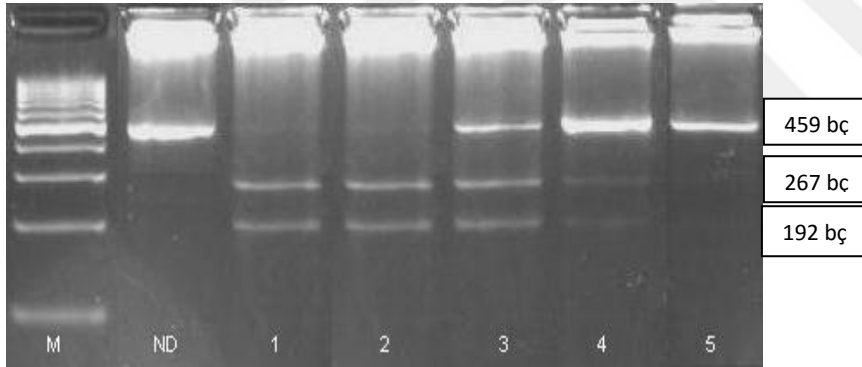
††† Fischer' s exact test

4.3. *DRD2* geni *Taq IB* polimorfizmi

DRD2 Geni *Taq IB* polimorfik bölgesi özgül primerler kullanılarak amplifiye edildi (Şekil 5). Daha sonra PCR ürünleri *TaqI* restriksiyon enzimi ile uygun koşullarda kesilerek genotipleme yapıldı (Şekil 6).



Şekil 5:*DRD2* Geni *Taq IB* polimorfizmine ait PCR görüntüsü. M: Marker, 1,2,3,4,5 : PCR ürün



Şekil 6:*DRD2* *Taq IB* polimorfizminin *TaqI* enzimi ile kesim sonrası agaroz jeldeki görüntüsü M: Marker, ND: Non-digestion (Kesilmemiş PCR ürünü), 1,2: *B2/B2* genotipi, 3,4: *B1/B2* genotipi, 5: *B1/B1* genotipi.

DRD2 *Taq IB* polimorfizminin *B1/B1*, *B1/B2* ve *B2/B2* genotip dağılımı akatizi gelişen hasta grubunda sırasıyla %22.2, %22.2 ve %55.6; akatizi gelişmeyen kontrol hasta grubunda ise sırasıyla %6.7, %22.2 ve %71.1 olarak bulundu. Genotip dağılımları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

B1 ve *B2* alellerinin sıklığı akatizi gelişen hasta grubunda 0.333 ve 0.667 iken, akatizi gelişmeyen kontrol hasta grubunda 0.178 ve 0.822 olarak bulundu. *B1* alelinin sıklığı akatizi gelişen hasta grubunda, akatizi gelişmeyen kontrol hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.0335$). Genotip dağılımı bakımından her iki grupta da HWE' den sapma olduğu tespit edildi (Akatizi gelişen hasta grubu $p=0.034$, akatizi gelişmeyen kontrol grubu $p=0.023$) (Tablo 14).

Tablo 14: Aripiprazol kullanımı sırasında akatizi gelişen ve gelişmeyen (kontrol) hastalarda *Taq 1B* polimorfizminin alel ve genotip sıklıklarının dağılımı

Genotip	Akatizi n(%)	Kontrol n(%)	Risk Oranı (GA %)	p
<i>B1/B1</i>	4 (22.2)	6 (6.7)	4.0 (1.00-16.00)	0.0603
<i>B1/B2</i>	4 (22.2)	20 (22.2)	1.0 (0.30-3.38)	0.6349
<i>B2/B2</i>	10 (55.6)	64 (71.1)	0.5 (0.18-1.43)	0.1540
Alel				
<i>B1</i>	12 (33.3)	32 (17.8)	2.3 (1.05-5.10)	0.0335*
<i>B2</i>	24 (66.7)	148 (82.2)	0.4 (0.20-0.95)	

GA: güven aralığı; * Genotip ve alel dağılımında gruplar arası farklılık($p<0.05$)

Hem aripiprazol kullanan total grupta, hem de akatizi gelişen grupta kullanılan ilaç dozları ile *DRD2 Taq 1B* polimorfizminin genotipleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15, Tablo 16).

Tablo 15: Aripiprazol kullanan total çalışma grubunda ($n=108$) *DRD2 Taq 1B* genotipi - ilaç dozu ilişkisi

Genotip	Kullanılan		Aripiprazol		Dozu	P
	10mg/gün	15mg/gün	20mg/gün	30mg/gün		
<i>B1/B1</i>	0	3	3	4	10 (%9.3)	$P>0.05^{+++}$
<i>B2/B2</i>	6	18	21	29	74(%68.5)	
<i>B1/B2</i>	0	5	3	16	24(%22.2)	

⁺⁺⁺ Fischer' s exact test

Tablo 16: Akatizi gelişen hastalarda *DRD2 Taq 1B* genotipi - ilaç dozu ilişkisi

Akatizi gelişen hastalarda kullanılan aripiprazol dozu						
Genotip	10mg/gün	15mg/gün	20mg/gün	30mg/gün	Toplam	p
<i>B1/B1</i>	0	2	2	0	4	p>0.05 ^{†††}
<i>B2/B2</i>	2	4	1	3	10	
<i>B1/B2</i>	0	1	1	2	4	

^{†††} Fischer' s exact test

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İn vitro olarak yapılan bir çalışmadan elde edilen bulgular, parsiyel agonistlerin düşük reseptör dansitesinin olduğu koşullarda antagonist gibi, daha yüksek reseptör dansitesinin olduğu koşullarda ise agonist davrandığını göstermektedir (148). Bilindiği üzere *DRD2 Taq 1A* polimorfizminin *A1* alelini taşıyan bireylerde beyin *DRD2* dansitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (107, 108). Bunun bir sonucu olarak düşük *DRD2* dansitesine sahip *A1/A1* genotipine sahip hastaların, parsiyel agonist olan aripiprazol tarafından daha fazla işgal edilerek antagonist gibi davrandığı ve antipsikotik etkinin bu şekilde ortaya çıktığı bildirilmektedir (39, 149). Bu sonuçlar göz önüne alındığında, *A1/A1* genotipine sahip hastaların aripiprazol tedavisine daha olumlu bir terapötik yanıt sergileyebileceği (13, 39, 149) ve aripiprazol tedavisinden sonra semptomatik kötüleşme gözlenmediği halde (142), *A1/A1* genotipi ile karşılaştırıldığında daha yüksek dopamin reseptör yoğunluğu ile ilişkili diğer genotiplere sahip bazı hastalarda (*A1/A2*; *A2/A2*) aripiprazolle olan dopamin agonizmasına bağlı olarak semptomatik kötüleşme ihtimali olabileceği bildirilmektedir (150, 151). Diğer taraftan striatumdaki *D2* reseptör dansitesinin daha az olmasıyla ilişkili olan *A1* aleli taşıyanlarda hem antipsikotik tedavi (152), hem de SSGI tedavi sırasında gelişen (153) EPS semptomların gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Bu bulguların aksine yapılan iki metaanaliz çalışmasında *A2* aleli taşımanın, *A1* aleline kıyasla kronik bir EPS sendromu olan tardif diskinezi gelişme riskini 1.3 kat, *A2/A2* genotipi taşımanın ise diğer iki genotipe kıyasla 1.5-1.8 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Bunun nedenini striatumda *D2* reseptör dansitesinin azalmasıyla ilişkili olan *A1* aleline sahip olanlarda antipsikotik ilaçlarla olan antagonizmasının daha az olmasına bağlamışlar ve TD gelişmesi açısından *A1* alelinin koruyucu, *A2* alelinin ise risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir (9, 10). Ancak biz yaptığımız çalışmada *Taq 1A* polimorfizmi ile EPS sendromlarından biri olan akatizi arasında herhangi bir ilişki saptayamadık. Çalışmamızdaki gibi tek antipsikotik (perfenazin) kullanıldığı başka bir çalışmada sonuçlarımızla uyumlu olacak şekilde EPS ile *DRD2 Taq 1A* polimorfizmi arasında ilişki gösterilememiştir (154).

Günümüze kadar *DRD2* geni *Taq 1A* ve *Taq 1B* polimorfizmleri dışında diğer dopamin reseptör genleri ve antipsikotiklerin EPS yan etkileri arasındaki ilişki üzerine de birçok çalışma yapılmıştır. Parkinsonizm ile *DRD2-141C InsDel* polimorfizminin *Del* aleli (134), akatizi ile *DRD2 Taq 1D* polimorfizminin *C* aleli ve *DRD3Ser9Gly* polimorfizminin varyant homozigot genotipi (*Ser/Ser*) arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (11, 12). Ancak akatiziye ilişkin anlamlı sonuçlar veren bu 2 çalışmada tanısal farklılıklar dikkati çekmektedir. Koning ve arkadaşları çalışmamızdaki gibi BADÖ ölçek puanları 2 ve üzeri olan hastaları akatizi olarak kabul etmişken (12), Eichhammer ve arkadaşları BADÖ ölçek puanları 4 ve üzeri olan hastaları akatizi olarak kabul etmiştir (11).

Aripiprazole ilişkin farmakogenetik çalışmalarda genellikle ilacın etkinliği araştırılmıştır. Shen YC ve ark. *DRD2 Taq1A* polimorfizminin *A1* alelini taşıyanların aripiprazole daha iyi yanıtla, *DRD2* geni *C957T* polimorfizminin *C/C* genotipini taşıyanların ise daha kötü yanıtla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (13). Yapılan başka bir çalışmada bu verilerle uyumlu olarak *DRD2 Taq1A* polimorfizmi açısından *A1/A1* genotipinin daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (155). Diğer bir etkinlik çalışmasında ise *DRD3 Ser9Gly* polimorfizmi ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (156).

Yaptığımız literatür taramalarında günümüze kadar aripiprazolün yan etkilerini farmakogenetik açıdan araştıran sadece bir çalışmaya rastladık. Birincil hedefi ilaç etkinliğini araştırmak olan bu çalışmada hastalar *Taq1A* polimorfizmi açısından 2 gruba ayrılmış (*A1/A1* ve *A2/A2+A1/A2*) olup hastalar ayrıca tedavi başlangıcında ve 4. hafta sonunda extrapiramidal sistem yan etkileri açısından “Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS)”, “Simpson Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (Simpson-Angus Scale, SAS)” ve “Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği ” ölçekleri kullanılarak da değerlendirilmiştir. *A1/A1* genotipine sahip grupta SAS ölçek skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken AIMS ve BADÖ ölçek skorlarında ise değişim açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlarla *A1/A1* genotipinin EPS yatkınlığı ile ilgili bir sonuca varmak için verilerin yetersiz olduğu kanaatine varılmıştır (155).

Çalışmamızda araştırdığımız bir diğer polimorfizm olan *DRD2 Taq1B* polimorfizminde akatizi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca hem aripiprazol kullanan total grupta, hem de akatizi gelişen grupta kullanılan ilaç dozları ile gerek *DRD2 Taq1A*, gerekse de *DRD2 Taq 1B* polimorfizmlerinin genotipleri karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0.05$). Fakat *B1* alelinin sıklığı, akatizi gelişen grupta gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.0335$). Çalışmamız bu ilişkiyi gösteren ilk araştırmadır. Bilgilerimize göre bu polimorfizm ile antipsikotiklerin EPS yan etkilerinin ilişkisi daha önce üç çalışmada araştırılmış, AP' ye bağlı EPS ile *Taq 1B* polimorfizmi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Ancak bu çalışmalarda hastalar farklı gruplardan tipik ve atipik antipsikotikleri birlikte kullanmışlar ve yan etki gözlenmeyen hastalara kıyasla yan etki gözlenen hastalarda kullanılan ilaç dozlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (157,158). Antipsikotiklerin yüksek dozlarda kullanılmaları ve yüksek *DRD2* afiniteleri EPS yan etkileri açısından iyi bilinen risk faktörleridir. Çalışmamız önceki çalışmalardan tek bir antipsikotik ilacın kullanılması ve kullanılan günlük aripiprazol dozları açısından gruplar arasında fark olmaması ile ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda *DRD2 Taq 1B* polimorfizmi *B1* alelinin striatumda azalmış D2 reseptör dansitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (159). Striatumdaki (nigrostriatal yolak) postsinaptik D2 reseptörlerinin antipsikotik ilaçlarla kronik şekilde bloke edilmesinin ise akatizi, parkinsonizm gibi ekstrapiramidal yan etkilere neden olduğu bilinmektedir (88, 160). Aripiprazolün parsiyel agonist olduğu göz önüne alındığında, striatumdaki D2 reseptör dansitesinin daha az olmasıyla ilişkili olan *B1* aleli taşıyanlarda, daha fazla D2 reseptörü işgal edilmesine bağlı olarak antagonist gibi davrandığı ve bir EPS semptomu olan akatizi gelişme riskini arttırdığı söylenebilir.

Çalışmamızda akatizi gelişen ve akatizi gelişmeyen gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık bulundu ($p<0.05$). İlaçların indüklediği akatizide yaş ve cinsiyetin predispozan faktörler olmadığını bildiren yayınlar (161, 162) yanında, nöroleptik kullanımına bağlı gelişen akatizinin kadınlarda anlamlı olarak daha fazla geliştiğini bildiren yayın da (120) bulunmaktadır. Bu konuda farklı sonuçların ortaya çıkması çalışılan örnek populasyonlarının farklılığı yanında, akatiziye neden olan ilacın özelliğine de bağlı olabilir.

Sonuçlarımıza göre, *Taq 1B* polimorfizminin *BI* aleli ve aripiprazole bağı katizi gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki ilk defa gösterilmiş ve aripiprazole bağı katizi gelişimi açısından *BI* alelinin bir risk faktörü olabileceğı sonucuna varılmıştır. Fakat *Taq1A* polimorfizmi ile aripiprazole bağı katizi gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, *Taq 1B* polimorfizmi *BI* aleli varlığı aripiprazole bağı katizi gelişimi açısından bir risk faktörü olabilir. Bu sonuçlara göre ileriye dönük aripiprazolün etki mekanizmasında rolü olan *5-HT1A* , *5-HT2A* gibi diğ er reseptör gen polimorfizmlerinin ve metabolizmasında yer alan *CYP3A4*, *CYP2D6* gen polimorfizmlerinin de yer alacağı daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca farklı etnik gruplar için de geçerli olup olmadığını belirleyecek araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir;

- Şizofreni ve bipolar hastalarda aripiprazole bağlı akatizi gelişme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
- Akatizi gelişen ve akatizi gelişmeyen grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi.
- Kullanılan aripiprazol dozu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
- *DRD2 Taq1A* polimorfizmi, akatizi gelişen grupla akatizi gelişmeyen grup arasında karşılaştırıldığında ne genotip dağılımı, ne de alel sıklıkları açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bu polimorfizmin aripiprazole bağlı akatizi gelişmesi yönünden bir risk faktörü olamayacağı sonucuna varıldı.
- Hem aripiprazol kullanan total grupta, hem de akatizi gelişen grupta kullanılan ilaç dozları ile her iki polimorfizmin genotipleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- *DRD2 Taq1B* polimorfizmi, akatizi gelişen grupla akatizi gelişmeyen grup arasında karşılaştırıldığında genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.
- *DRD2 Taq1B* polimorfizminin *B1* alelinin sıklığı akatizi gelişen grupta, akatizi gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. *B1* alelinin aripiprazole bağlı akatizi gelişmesi yönünden bir risk faktörü olabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human D2 dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 302: 381–389.
2. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther*. 2004; 26: 649-666.
3. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol*. 2002; 441: 137–140
4. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics: Part1. ‘Goldilocks’ actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 841–842
5. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, Ali M, Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: Safety and tolerability in short-term, placebocontrolled trials. *Schizophr Res*. 2003; 61: 123-136
6. Bristol-Myers-Squibb (2008) Abilify Prescribing Information. www.abilify.com. Erişim tarihi: 30.04.2016.
7. Tung E H, Simpson G M. Medication induced movement disorders. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sadock ve Sadock (Eds). 7. Ed. 2010: 620-627.
8. Lishman W A. Movement Disorders. In: *Organic Psychiatry*. Lishman WA (Ed) 3. Ed. 1998; Blackwell Science, UK, p: 640-641.

9. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: A meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry*. 2008;13 (5):544–556.
10. Zai CC, De Luca V, Hwang RW. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry*. 2007; 12(9):794–795.
11. Eichhammer P, Albus M, Hassenbach M, Schoeler A, Putzhammer U, Frick H.E, Klein T. Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: A generalization of Steen's Study on DRD3 and Tardive Dyskinesia *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 96: 2000; 187–191.
12. Koning P, Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh B, van Harten P, Snieder H. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients *Psychopharmacology*. 2012; 219: 727–736.
13. Shen YC, Chen SF, Chen CH, Chaucer C, H. Lin, Chen SJ, Chen YJ, Sy-Ueng Luu. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*. 2009; 43: 600-606.
14. Haskovec L. L' akathisie. *Rev Neurol*. 9: 1909; 1107-1109.
15. Mohr P, Volavka J, Ladiskav Haskovec and akathisia: 100th anniversary. *British Journal of Psychiatry*. 181: 2002; 537
16. Bing R. *Textbook of Nervous Disease*. St Louis: Mosby. 1939; p421
17. The Research Group on Extrapyrarnidal Disorders of the World Federation of Neurology. Classification of Extrapyrarnidal Disorders. *J Neurol Sci*. 1981; 51; 311-327

18. Sachdev P, Kruk J. Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug induced akathisia, *Compr Psychiatry*. 1994; 51: 963-974.
19. Yamashita H, Horiguchi J, Mizuno S, Kuramoto Y, Yamawaki S, Inami Y. A case of neuroleptic-induced unilateral akathisia with periodic limb movements in the opposite side during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 53(2):291-3
20. Poyurovsky M, Nave R, Epstein R, Tzischinsky O, Scheidman M, Barnes TR, Weizman A, Lavie P. Actigraphic monitoring (actigraphy) of circadian locomotor activity in schizophrenic patients with acute neuroleptic-induced akathisia, *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000; 10(3): 171-176.
21. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Actometry and Barnes akathisia rating scale in neuroleptic induced akathisia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15(1): 39-41
22. Amerika Psikiyatri Birliği, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, 4. Baskı cilt 4, ek bölüm B, sayfa: 1026-1027
23. Gibb WRG, Less AJ. The clinical Phenomenon of Akathisia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49; 861-866.
24. Barnes TRE, Bradue W. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42: 874-878.
25. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: Part II. Chronic, tardive, and withdrawal akathisias. *Schizophr Bull*. 1995; 21(3): 451-61.
26. Braude WM, Barnes TRE, Gore SM: Clinical characteristics of akathisia; a systematic investigation of acute psychiatric inpatient. *Brit J Psychiat*. 1983; 143:139-150.

27. Berardi D, Gianelli A, Barnes T R E. Clinic Correlates of akathisia in acute psychiatric inpatients. *International Clinical Psychopharmacology*. 2000; 15: 215-219
28. Halstead S M, Barnes TRE, Speller JC. Akathisia: Prevalence and associated dysphoria in an in-patient population with chronic schizophrenia. *Brit J Psychiat*. 143:139-150, 1983
29. Sachdev P. The epidemiology of drug induced akathisia: Part 1, acute akathisia. *Schizophrenia Bulletin*. 1995; 21 (3): 431-449.
30. Horiguchi J, Yamashita H, Kuramoto Y, Mizuno S. Recent progress in akathisia. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 1999; 19(1): 1-9
31. Tassin JP, Stinus L, Simon H. Relationship between the locomotor hyperactivity induced by A10 lesions and the destruction of the fronto-cortical dopaminergic innervation in the rat. *Brain Res*. 1978; 141:267–281
32. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side effects and akathisia: Implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 192–214
33. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1977;197:596–8
34. Sachdev PS, Brüne M. Animal models of acute drug-induced akathisia: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; 24: 269-77.
35. Burgoyne K, Aduri K, Ananth J, Parameswaran S. The use of antiparkinsonian agents in the management of drug-induced extrapyramidal symptoms. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(18): 2239-2248.

36. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 538–544.
37. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D (2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 514–520.
38. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158:360–9.
39. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between Dopamine D (2) occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 514-520
40. Agid O, Mamo D, Ginovart N, Vitcu I, Wilson AA, Zipursky RB. Striatal vs. extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response: A double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32: 1209–15.
41. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: A clinical PET study. *Psychopharmacology*. 2000;152:174–80
42. Hamilton MS, Opler LA, Akathisia, suicidality and fluoxetine, *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992; 53: 401-406.
43. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother*. 1998; 32(6): 692-8
44. Lipinski Jr. JF, Mallya G, Zimmerman P. Fluoxetine-induced akathisia: Clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50:339-42.

45. Koliscak LP, Makela EH. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia. *Am Pharm Assoc.* 2009; 49: 28-36.
46. Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10: 12-21
47. Girishchandra BG, Johnson L, Cresp RM, Orr KG. Mirtazapine-induced akathisia. *Med J Aust.* 2002; 176: 242
48. Gold Standart, Inc. Fluoxetine: clinical pharmacology. Accessed at www.clinicalpharmacology.com. Erişim tarihi: 01.02. 2016.
49. Gold Standart, Inc. Paroxetine: clinical pharmacology. Accessed at www.clinicalpharmacology.com. Erişim tarihi: 01.02. 2016.
50. Gold Standart, Inc. Risperidone: clinical pharmacology. Accessed at www.clinicalpharmacology.com. Erişim tarihi: 01.02. 2016.
51. Gold Standart, Inc. Haloperidol: clinical pharmacology. Accessed at www.clinicalpharmacology.com. Erişim tarihi: 01.02. 2016.
52. Patterson JF. Lithium induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol.* 1998; 8: 455
53. Jacobs MB. Diltiazem and akathisia. *Ann Intern Med.* 1983; 99: 794-795
54. Lawford BR, Barnes M, Swagell CD, Connor JP, Burton SC, Heslop K, Voisey J, Morris CP, Nyst P, Noble EP, Young RM. DRD2/ANKK1 Taq1A are associated with susceptibility to second generation antipsychotic-induced akathisia. *J Psychopharmacol.* 2013; 27(4): 343-8.
55. Tuisku K, Virkkunen M, Holi M, Lauerma H, Naukkarinen H, Rimon R. Antisocial violent offenders with attention deficit hyperactivity disorder Demonstrate akathisia like hyperactivity in three-channel actometry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003; 15(2):194-9

56. Tuisku K, Lauerma H, Holi MM, Honkonen T, Rimon R. Akathisia masked by Hypokinesia. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33(4): 147-9
57. Chung WSD, Chiu HFK, Drug Induced Akathisia Revisted, *British Journal of Psychiatry*. 1994; 164, 177-183
58. Kramer SM, Gorkin RA, Dijohnson C, Shaves P. Propranolol in the treatment of neuroleptic- induced akathisia in schizophrenicss: A double blind placebo controlled study. *Bio Psychiatry*. 1988; 24: 823-827.
59. Adler L, Angrist B, Peselow E. A Controlled Assessment of Propranolol in the treatment of Neuroleptic Induced Akathisia. *Br J Psychiatry*. 1986, 149,42-45.
60. Adler L, Duncan E, Angrist B, Hemdal P, Rotrosen J, Slotnick V. Effects of a specific beta2-receptor blocker in neuroleptic-induced akathisia. *Psychiatry Res*. 1989;27(1):1-4.
61. Hirose S, Ashby CR, Immediate effect of intravenous diazepam in neurleptic induced acute akathisia: An open label study. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 524-527.
62. Lima AR, Soares WK, Bacaltchuk J, Barnes TR. Benzodiazepins for neuroleptic induced acute akathisia. *Cochrane Database Review*, 2002; 1:1469-1493.
63. Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF, Jonas JM, Use of Clonidine in treating neuroleptic induced acute akathisia, *Psychiatry Res*. 1984: 13; 253-259.
64. Adler LA, AngristB, Paselow E, reitano J, Rotrosen J. Clonidine in Neuroleptic Induced akathisia. *Am J Psychiatry*. 1987; 144; 235-236.
65. Blaisdell GD. Akathisia: A compherensive review and treatment summary. *Pharmacopsychiatry*. 1994; 27 (4): 139-46.

66. Kabes J, Sikra J, Pisvejc J, Hanzlicek L, Skondia V. Effect of piracetam on extrapyramidal side effects induced by neuroleptic drugs. *Int Pharmacopsychiatry*. 1982; 17(3): 185-92
67. Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D, Zemishlany Z, Munitz H, Benjamini Y, Weizman A. Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: A comparative double –blind study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Dec; 21(6): 612-5
68. Lima AR, Weiser KW, Bacaltuchuk J, Barnes TR. Anticholinergics for neuroleptic induced akathisia. *Cochrane Database System Review*. 2002; 3:1469-1493.
69. Bolonna AA, Kerwin RW. Partial agonism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 7-10
70. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 2nd Edition. Cambridge University Press 2000. Cambridge UK. pgs:77-87
71. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010; 16(5): 488-501.
72. Öztepe Yavaşçı E, Cengiz Akkaya C. Şizofrenide Serotonin Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 2012;4(2):237-259
73. Levoyer D, Drapier D, Fadier-Salicé G, Millet B. Clinical impact of aripiprazole in patients suffering from schizophrenia. *Encephale*. 2007; 33(3): 332-8.
74. Dutta SP, Sharma T, Dhasmana DC, Mishra KC, Kaul RK. Newer dopamine-Serotonin system stabilising atypical Newer dopamine-serotonin system stabilising atypical newer dopamine-serotonin system stabilising atypical antipsychotic agent: Aripiprazole antipsychotic agent: Aripiprazole. *Indian J Pharmacol* 2004 36; 4: 267

75. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004; 26: 649-666
76. Travis MJ, Burns T, Dursun S, Fahy T, Frangou S, Gray R, Haddad PM, Hunter R, Taylor DM, Young AH. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 485-495
77. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: Results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004; 47-56
78. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG; Aripiprazole study group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: A placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 1048-1056
79. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 763–771
80. Stock E, Saha A, Brunell L, et al. Meta-analysis of cardiac safety with aripiprazole. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5 (Suppl): S186
81. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: Results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 47-56
82. Sayın A. Dopamin reseptörleri ve sinyal iletim özellikleri. *Klinik Psikiyatri* 2008;11: 125-134.

83. Stahl' ın Temel psikofarmakolojisi. Cambridge UniversityPress 2015, Cambridge UK, 4. baskı. syf:79-128
84. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH (2001) The Biochemical Basis of Neuropharmacology. New York, Oxford University Press.
85. Sadock BJ, Kaplan HI. Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Eighth edition. (2004) Lippincott, Williams and Wilkins.
86. Szabo ST, Gould TD, Manji HK. Neurotransmitters, Receptors signal transduction and second messengers in psychiatric disorders. Schatberg AF, Nemeroff CB (eds.), Textbook of psychopharmacology (3rded). AmericanPsychiatric Publishing Inc. Washington, DC. S.3-37. (2004)
87. Ebrinç S, Ceylan M. Şizofreni. 4. Baskı. (2004) Cilt 1. Çetin M, Çetin ME (Editörler), İstanbul İncekaraKağıt. Mat. San. ve Dış Tic Ltd. Şti. syf 367-418.
88. Kim JS, Bailey MJ, Welter JL. Thyroid hormone and adrenergic signaling interact to control pineal expression of the dopamine receptor D4 gene Drd49. Molcellendocrinol. 2004; 12; 36-39.
89. Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J, Möller HJ. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2007; 19: 337-345
90. Duran A. Psikiyatride ilaçla tedavi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp eğitimi etkinlikleri. Türkiye' de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi. 2008; 62-69.
91. Abi –Dargham A The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. Schizophrenia Research Forum: <http://www.Schizophreniaforum.org/com/res/detail.aspp>. Erişim tarihi: 01.02.2016.
92. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K ve ark. (1997) Decreased prefrontal dopamine D3 reseptors in schizophrenia reveded by PET. Natura, 315 (13); 634-636

93. Seeman P, Kapur S (2000) Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 97;7673-7675
94. Seeman MV, Seeman P. Is schizophrenia dopamine supersensitivity psychotic reaction. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2014; 3: 1-10.
95. Bai I He F, Novikova Sİ. (2004) Abnormalities in the dopamine system in Schizophrenia may lie in altered levels of dopamine receptor- interacting proteins. *Biol. Psychiatry*, 56;427-440
96. Goodwin FK, Jamison KR (2007). *Neurobiology. Manic depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression*. Ed. Goodwin FK. And Jamison. Oxford University Press. New York. ABD. p463-608
97. Eker Ç, Gönül A (2010) Temel psikofarmakoloji. İki Uçlu Duygudurum bozukluğun nörobiyolojisi. Ed. Yüksel N. s. 333-353
98. Baştürk M, Karaaslan F, Eşel E, Sofuğlu S. Effects of long-term lithium on serum prolactin levels in patients with bipolar affective disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2001; 315–322
99. Manji H.K, Quiroz J.A, Sporn J, Payne J.L, Denicoff K, Gray N.A Zarate Jr. CA, Charney DS, Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry*. 2003; 53: 707-742.
100. Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, Reed L, Magenis RE, Civelli O. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22–q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet*. 1989; 45: 778 –785.

101. Grand, DK, Marchionni MA, Makam, H., Stofko, R.E., Alfano, M, Frothingham L, Fischer J.B, Burke K.J, Bunzow J.R, Server A.C. Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86(24): 9762-6.
102. Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJH. Comings DE. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behavior. *Pharmacogenetics*. 1995; 5: 121-141.
103. Nacak M, Isir AB, Balci SO, Pehlivan S, Benlier N, Aynacioglu S. Analysis of dopamine D2 receptor (DRD2) gene polymorphisms in cannabinoid addicts. *J Forensic Sci*. 2012; 57(6):1621-4.
104. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry*. 1999; 4(3): 290-296.
105. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Lehtikainen P, Anttila K, Syvalahti EK, Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Molecular Psychiatry*. 1998; 3: 256–260.
106. Noble EP, Zhang X, Ritchie TL, Sparkes RS. Haplotypes at the DRD2 locus and severe alcoholism. *Am J Med Genet*. 2000; 96(5): 622-631.
107. Thompson J, Thomas N, Singleton A. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*. 1997; 7: 479-484.
108. Noble EP: The D₂ dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol* 1998; 16:33-45.

109. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry*. 1999; 4(3): 290-296.
110. Hauge XY, Grandy DK, Eubanks JH, Evans GA, Civelli O, Litt M. Detection and characterization of additional DNA polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene. *Genomics*. 1991; 10: 527-530.
111. Castiglione CM, Deinard AS, Speed WC, Sirugo G, Rosenbaum HC, Zhang Y, Grandy DK, Grigorenko EL, Bonne-Tamir B, Pakstis AJ, Kidd JR, Kidd KK. Evolution of haplotypes at the DRD2 locus. *Am J Hum Genet*. 1995; 57(6): 1445-1456.
112. Noble EP, Zhang X, Ritchie TL, Sparkes RS. Haplotypes at the DRD2 locus and severe alcoholism. *Am J Med Genet*. 2000; 96(5): 622-631.
113. Gelernter J, Kranzler H. D2 dopamine receptor gene (DRD2) allele and haplotype frequencies in alcohol dependent and control subjects: no association with phenotype or severity of phenotype. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20(6): 640-649.
114. Behravan J, Hemayatkar M, Toufani H, Abdollahian E. Linkage and association of DRD2 gene TaqI polymorphism with schizophrenia in an Iranian population. *Arch Iran Med*. 2008; 11(3): 252-156.
115. Lee JF, Lu RB, Ko HC, Chang FM, Yin SJ, Pakstis AJ, Kidd KK. No association between DRD2 locus and alcoholism after controlling the ADH and ALDH genotypes in Chinese Han population. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23(4): 592-599.
116. Tan EK, Tan Y, Chai A, Tan C, Shen H, Lum SY, Fook-Cheong SM, Teoh ML, Yih Y, Wong MC, Zhao Y. Dopamine D2 receptor TaqIA and TaqIB polymorphisms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 18(5): 593-595.

117. Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(7): 648-654.
118. Flanagan SD, Noble EP, Blum K, MacMurray J, Comings D, Ritchie T, Sheridan PJ, Lopatin G, Gysin R. Evidence for a third physiologically distinct allele at the dopamine D2 receptor locus (DRD2). American Psychopathological Meeting, New York. March 1992: 2-5.
119. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Jan; 7(1):937.
120. Sandyk R, Kay SR. Relationship of neuroleptic-induced akathisia to drug-induced parkinsonism. *Ital J Neurol Sci*. 1990; 11(5): 439-42.
121. Erblich J, Lerman C, Self DW, Diaz GA, Bovbjerg DH. Stress-induced cigarette craving: Effects of the DRD2 TaqI RFLP and SLC6A3 VNTR polymorphisms. *Pharmacogenomics J*. 2004; 4: 102–109
122. Kidd KK, Pakstis AJ, Castiglione CM, Kidd JR, Speed WC, Goldman D, Knowler WC, Lu RB, Bonne Tamir B. DRD2 haplotypes containing the TaqI A1 allele: implications for alcoholism research. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20(4): 697-705.
123. Rowe DC, Van den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Gilson M, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 1999; 4(6): 580-6.
124. Nemoda Z, Lyons K, Szekely A, Bertha E, Faludi G, Sasvari M. Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at risk young adults and psychiatric inpatients. *Behav Brain Funct*. 2010 Jan 12; 6: 4.

125. Uhl GR, Emler GI, Labuda MC, Pickens RW. Genetic influences in drug abuse. Bloom FE, Kupfer DJ (editors). *Psychopharmacology*. 4 th. New York, Raven. 1995; 1793–1806.
126. Carpenter CL, Wong AM, Li Z, Noble EP, Heber D. Association of dopamine D2 receptor and leptin receptor genes with clinically severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):467-73.
127. Spitz MR, Detry MA, Pillow P, Hu Y, Amos CI, Ki Hong W, Wu X. Variant alleles of the D2 dopamine receptor gene and obesity. *Nutrition Research*. 2000; 20 (3): 371-380.
128. Mihara K, Kondo T, Suzuki A, et al. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene. *Psychopharmacology*. 2000; 149:246-250.
129. Suzuki, A, Mihara, K, Kondo, T, Tanaka, O, Nagashima, U, Otani, K, Kaneko S. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the TaqI A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics*. 2000; 10: 335.
130. Schafer M, Rujescu D, Giegling I. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2001;158: 802-804.
131. Suzuki A, Kondo T, Mihara K. The j141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter region is associated with anxiolytic and antidepressive Effects during treatment with dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics*. 2001;11:545-550.
132. Wu S, Xing Q, Gao R. Response to chlorpromazine treatment may be associated With polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neurosci Lett*. 2005; 376: 14

133. Lencz T, Robinson DG, Xu K. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 529-531.
134. Al Hadithy AF, Wilffert B, Stewart RE, Looman NM, Bruggeman R, Brouwers JR, Matroos GE, van Os J, Hoek HW, van Harten PN. Pharmacogenetics of parkinsonism, rigidity, rest tremor, and bradykinesia in African-Caribbean inpatients: Differences in association with dopamine and serotonin receptors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147B: 890–897
135. Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, et al. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19: 373-382.
136. Aklillu E, Kalow W, Endrenyi L, Harper P, Miura J, Ozdemir V. CYP2D6 and DRD2 genes differentially impact pharmacodynamic sensitivity and time course of prolactin response to perphenazine. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17: 989-993.
137. Young RM, Lawford BR, Barnes M. Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2 A1 allele. *Br J Psychiatry*. 2004;185:147-151.
138. Kwon JS, Kim E, Kang DH, Choi JS, Yu KS, Jang IJ, Shin SG. APLUS study group. Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene as a predictor of clinical response to aripiprazole. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008; 18: 897-907.
139. Yasui-Furukori N, Saito M, Tsuchimine S, et al. Association between dopamine-related polymorphisms and plasma concentrations of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32: 1491-1495.
140. Aklillu E, Kalow W, Endrenyi L, Harper P, Miura J, Ozdemir V. CYP2D6 and DRD2 genes differentially impact pharmacodynamic sensitivity and time course of prolactin response to perphenazine. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17: 989-993.

141. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects Todd Lencz Anil K. Malhotra. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11: 405-415.
142. Hwang R, Shinkai T, De Luca V, et al. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D(2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. 2005; 181(1): 179–87.
143. Xing Q, Qian X, Li H. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum.* 2007; 10(5): 631–7.
144. Vijayan NN, Bhaskaran S, Koshy LV. Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population. *Behav Brain Funct.* 2007; 3: 34.
145. Hirose S. The causes of underdiagnosing akathisia. *Schizophr Bull.* 2003; 29:547-558
146. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 672–676.
147. Pingoud A, Jeltsch A. [Recognition and cleavage of DNA by type-II restriction endonucleases.](#) *Eur J Biochem.* 1997; 246(1): 1-22.
148. McDonald J, Barnes T.A, Okawa H, Williams J, Calo G, Rowbotham D.J, Lambert DG. Partial agonist behaviour depends upon the level of nociceptin/orphanin FQ receptor expression: Studies using the ecdysone-inducible mammalian expression system. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 140: 61–70.

149. Kapur S, Remington G, Dopamine D (2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol. Psychiatry* 2001. 50; 873–883.
150. DeQuardo J.R. Worsened agitation with aripiprazole: adverse effect of dopamine partial agonism? *J. Clin. Psychiatry*. 2004;65: 132–133.
151. Raja M. Improvement or worsening of psychotic symptoms after treatment with low doses of aripiprazole. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10(1): 107-10.
152. Guzey C, Scordo M.G, Spina E, Landsem V.M, Spigset O. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2007; 63, 233–241.
153. Hedenmalm K, Güzey C, Dahl ML, Yue QY, Spigset O. Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme, and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 192–197.
154. Gunes A, Scordo MG, Jaanson P, Dahl ML. Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects in perphenazine-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology*. 2007; 190: 479-484.
155. Kwon JS, Kim E, Choi K, Yu KS, Jang I, Shin SG. Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene as a predictor of clinical respons to aripiprazole. *European Neuropsychopharmacology* (2008) 18, 897–907
156. Chen SF, Shen YC, Chen CH. Effects of the DRD3 Ser9Gly polymorphism on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients as modified by clinical factors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2009; 33: 470–474

157. Kaiser R, Tremblay P, Klufmo F. Relationship between adverse effects of antipsychotic treatment and dopamine D2 receptor polymorphisms in patients with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2002; 7: 695–705
158. Jeroen P. Koning, V Jelle, Burger H. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology*. 2012; 219: 727–736
159. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7(1): 9-37.
160. Duran A. Psikiyatriye ilaçla tedavi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiye’ de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi. 2008; 62: 275-302.
161. P. Sachdev, J. Kruk. Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1994; 51: 963–974
162. Braude W, Barnes T.R, Gore SM. Clinical characteristics of akathisia: a systematic investigation of acute psychiatric in patient admissions. *Br J Psychiatry*. 1983; 143: 139–150.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Muğla’ da doğdum. 2007 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu’ ndan mezun oldum. 2012 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı’ nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2012 yılından itibaren Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesinde fizyoterapist olarak görev yapmaktayım. Türkiye Fizyoterapistler Derneği üyesiyim.



