

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN YÜK  
TRANSFER KOMPLEKS ÇALIŞMALARI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimyager Ayla SEYİDOĞLU**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa ARSLAN**

**Ağustos 2009**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN YÜK  
TRANSFER KOMPLEKS ÇALIŞMALARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Ayla SEYİDOĞLU

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 03/10.8/2009 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.



Doç.Dr.  
Mustafa ARSLAN  
Jüri Başkanı



Yard. Doç.Dr.  
Mustafa ZENGİN  
Üye



Doç.Dr.  
Savaş CANBULUT  
Üye

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada danışmanlığımı yapan ve çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen hocam Doç. Dr. Mustafa ARSLAN' a, deneysel çalışmam sırasında o zor günlerinde bana yardımcı olan ve bilgilerini benden esirgemeyen hocam Arş. Gör. Hülya DUYMUŞ DEMİRHAN' a, çalıştığım maddelerin tedarik edilmesinde büyük kolaylık sağlayan BİOFARMA İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.' tine teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince gösterdikleri büyük yardımlar ve hiçbir zaman esirgemedikleri tecrübeleri ve bilgileri için Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU' na, Yard. Doç. Dr. Mustafa ZENGİN' e, Yard. Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU' na, Arş. Gör. Fatih SÖNMEZ' e ve Arş. Gör. Hayriye GENÇ' e ayrı ayrı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan ve yaşamım boyunca maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen aileme ve Soydan KÖKSAL' a teşekkür ederim.

Ayla SEYİDOĞLU

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
GRAFIKLERİN LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY.....	xiv
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
TEMEL BİLGİLER.....	3
2.1. Antipsikotik (Nöroleptik) İlaçlar.....	3
2.2. Antipsikotiklerin Sınıflandırılması.....	5
2.3. Atipik Antipsikotikler.....	6
2.3.1. Atipik antipsikotiklerin özellikleri.....	8
2.3.2. Antipsikotiklerin etki mekanizması.....	9
2.4. Klozapin.....	13
2.4.1. Farmadinamik özellikleri.....	13
2.4.2. Farmakokinetik özellikleri.....	15
2.4.3. Yan etkileri.....	15
2.5. Olanzapin.....	17
2.5.1. Farmadinamik özellikleri.....	19
2.5.2. Farmakokinetik özellikleri.....	21

2.5.3. Yan etkileri.....	21
2.6. Risperidon.....	22
2.6.1. Farmadinamik özellikleri.....	23
2.6.2. Farmakokinetik özellikleri.....	23
2.6.3. Yan etkileri.....	24
2.7. Aripiprazol.....	25
2.7.1. Farmadinamik özellikleri.....	26
2.7.2. Farmakokinetik özellikleri.....	28
2.7.3. Yan etkileri.....	28
2.8. Depo Antipsikotikler.....	29

### BÖLÜM 3.

#### DENEYLERDE KULLANILAN ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN

SENTEZ ÖNTEMLERİ.....	30
3.1. Deneyleerde Kullanılan Antipsikotiklerin Yapıları.....	30
3.2. Risperidonun Sentezlenmesi.....	30
3.3. Olanzapinin Sentezlenmesi.....	33
3.4. Aripiprazolün Sentezlenmesi.....	36

### BÖLÜM 4.

YÜK TRANSFER KOMPLEKSLERİ.....	39
4.1. Yük Transfer Kompleksleri.....	39
4.2. Ultraviyole ve Görünür Alan Spektroskopisi.....	40
4.2.1. $n \longrightarrow \pi^*$ ve $\pi \longrightarrow \pi^*$ geçişleri.....	43
4.3. Denge Sabitlerini Belirleme Yöntemi.....	44
4.4. Denge Sabitini Etkileyen Faktörler.....	45
4.4.1. Akseptör etkisi.....	45
4.4.2. Donör etkisi.....	46
4.4.3. Çözücü etkisi.....	46
4.5. Kompleks Stokiometrisinin Belirlenmesinde Job Metodu.....	46
4.6. Yük Transfer Komplekslerinin Termodinamik Değerlerinin Hesaplanması.....	47

## BÖLÜM 5.

MATERYAL VE METOD.....	48
5.1. Kullanılan Bileşikler ve Cihazlar.....	48
5.2. Deneylede Kullanılan Bileşiklerin Spektrumlarının Belirlenmesi..	48
5.3. Kompleks Oluşumlarının Belirlenmesi.....	49
5.4. Komplekslerin Stokiometrilere Belirlenmesi.....	50
5.5. Komplekslerin Denge Sabitlerinin Belirlenmesi.....	50
5.6. Komplekslerin Termodinamik Sabitlerinin Belirlenmesi.....	51

## BÖLÜM 6.

DENEYSEL BULGULAR.....	52
6.1. Deneylede Kullanılan Bileşiklerin Spektrumları.....	52
6.2. Kompleks Oluşum Spektrumları.....	54
6.3. Komplekslerin Stokiometrilere.....	57
6.3.1. Aripiprazol – DDQ kompleksinin stokiometrisi.....	57
6.3.2. Aripiprazol – TCNE kompleksinin stokiometrisi.....	57
6.3.3. Olanzapin – DDQ kompleksinin stokiometrisi.....	57
6.3.4. Olanzapin – TCNE kompleksinin stokiometrisi.....	58
6.3.5. Risperidon – DDQ kompleksinin stokiometrisi.....	58
6.3.6. Risperidon – TCNE kompleksinin stokiometrisi.....	58
6.4. Komplekslerin Denge Sabitlerinin Belirlenmesi.....	59
6.4.1. Aripiprazol – DDQ kompleksinin denge sabiti.....	59
6.4.2. Aripiprazol – TCNE kompleksinin denge sabiti.....	60
6.4.3. Olanzapin – DDQ kompleksinin denge sabiti.....	61
6.4.4. Olanzapin – TCNE kompleksinin denge sabiti.....	62
6.4.5. Risperidon – DDQ kompleksinin denge sabiti.....	63
6.4.6. Risperidon – TCNE kompleksinin denge sabiti.....	64
6.5. Komplekslerin Termodinamik Sabitlerinin Belirlenmesi.....	65
6.5.1. Aripiprazol – DDQ kompleksinin termodinamik sabitleri.....	65
6.5.2. Aripiprazol – TCNE kompleksinin termodinamik sabitleri....	66
6.5.3. Olanzapin – DDQ kompleksinin termodinamik sabitleri.....	67
6.5.4. Olanzapin – TCNE kompleksinin termodinamik sabitleri.....	68
6.5.5. Risperidon – DDQ kompleksinin termodinamik sabitleri.....	69

6.5.6. Risperidon – TCNE kompleksinin termodinamik sabitleri.....	70
---	----

## BÖLÜM 7.

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
7.1. Komplekslerin Maksimum Absorpsiyon Verdikleri Dalga Boyları.	71
7.2. Komplekslerin Stokiometrilere.....	73
7.3. Komplekslerin Denge Sabitleri.....	76
7.4. Komplekslerin Termodinamik Sabitleri.....	76
KAYNAKLAR.....	80
EKLER.....	83
ÖZGEÇMİŞ.....	85

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

[A]	: Akseptör konsantrasyonu
Ac	: Asetat grubu
cAMP	: Adenozin monofosfat
cCPP	: m-klorofenilpiperazin
[D]	: Donor
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DDQ	: 2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzoqinon
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DOPAC	: 3-4-dihidroksi- fenilasetik asit
EEG	: Elektroensefalografi
GAMA	: Gama aminobutirik asit
HOMO	: Yüksek enerjili molekül orbitali
LUMO	: Düşük enerjili molekül orbitali
MHPC-SO <sub>4</sub>	: 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol
NMDA	: N-metil-D-Aspartat
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
R	: İdeal gaz sabiti
T	: Sıcaklık
TCNE	: Tetrasiyanoetilen
SPET	: Tek Foton Emisyon Tomografisi
$\Delta H$	: Entalpi
$\Delta S$	: Entropi
$\Delta G$	: Serbest Enerji



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Aripiprazolün farmakolojik profili.....	27
Şekil 4.1.	Sigma bağı.....	42
Şekil 4.2.	Pi Bağı.....	42
Şekil 4.3.	Elektronik geçişlerin enerji seviyeleri.....	43
Şekil 6.1.	$10^{-3}$ M Aripiprazolün metilen klorürdeki spektrumu.....	52
Şekil 6.2.	$10^{-3}$ M Olanzapinin metilen klorürdeki spektrumu.....	52
Şekil 6.3.	$10^{-3}$ M Risperidonun metilen klorürdeki spektrumu.....	53
Şekil 6.4.	$10^{-3}$ M DDQ'nun metilen klorürdeki spektrumu.....	53
Şekil 6.5.	$10^{-3}$ M TCNE'nin metilen klorürdeki spektrumu.....	53
Şekil 6.6.	Aripiprazol ve DDQ kompleksi.....	54
Şekil 6.7.	Aripiprazol ve TCNE kompleksi.....	54
Şekil 6.8.	Olanzapin ve DDQ kompleksi.....	55
Şekil 6.9.	Olanzapin ve TCNE kompleksi.....	55
Şekil 6.10.	Risperidon ve DDQ kompleksi.....	56
Şekil 6.11.	Risperidon ve TCNE kompleksi.....	56
Şekil 7.1.	Aripiprazol ve DDQ kompleksi oluşumu.....	72
Şekil Ek.1.	Risperidon'un molekül şekli.....	80
Şekil Ek.2.	Olanzapin'in molekül şekli.....	80
Şekil Ek.3.	Aripiprazol'ün molekül şekli.....	80
Şekil Ek.4.	TCNE'in molekül şekli.....	81
Şekil Ek.5.	DDQ'un molekül şekli.....	81

## TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 6.1.	$10^{-3}$ M Aripiprazol ve $10^{-3}$ M DDQ kompleksi Job grafiği için 714 nm'deki deneysel veriler.....	57
Tablo 6.2.	$10^{-3}$ M Aripiprazol - $10^{-3}$ M TCNE kompleksi Job grafiği için 399 nm'deki deneysel veriler.....	57
Tablo 6.3.	$10^{-4}$ M Olanzapin ve $10^{-4}$ M DDQ kompleksi Job grafiği için 400 nm'deki deneysel veriler.....	57
Tablo 6.4.	$10^{-3}$ M Olanzapin ve $10^{-3}$ M TCNE kompleksi Job grafiği için 418 nm'deki deneysel veriler.....	58
Tablo 6.5.	$10^{-3}$ M Risperidon ve $10^{-3}$ M DDQ kompleksi Job grafiği için 541,5nm'deki deneysel veriler.....	58
Tablo 6.6.	$10^{-2}$ M Risperidon ve $10^{-2}$ M TCNE kompleksi Job grafiği için 470nm'deki deneysel veriler.....	58
Tablo 6.7.	Aripiprazol ve DDQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	59
Tablo 6.8.	Aripiprazol ve TCNE kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	60
Tablo 6.9.	Olanzapin ve DDQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	61
Tablo 6.10.	Olanzapin ve TCNE kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	62
Tablo 6.11.	Risperidon ve DDQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	63
Tablo 6.12.	Risperidon ve TCNE kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	64
Tablo 6.13.	Aripiprazol ve DDQ kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	65

Tablo 6.14.	Aripiprazol ve TCNE kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	66
Tablo 6.15.	Olanzapin ve DDQ kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	67
Tablo 6.16.	Olanzapin ve TCNE kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	68
Tablo 6.17.	Risperidon ve DDQ kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler. ....	69
Tablo 6.18.	Risperidon ve TCNE kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	70
Tablo 7.1.	Elektron donör akseptör komplekslerinin maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boyları.....	71
Tablo 7.2.	Komplekslerin denge sabitleri.....	76
Tablo 7.3.	Komplekslerin termodinamik sabitleri.....	77
Tablo 7.4.	Benesi Hildebrand grafiği deneysel toplu sonuçlar.....	78
Tablo 7.5.	Van't Hoff grafiği deneysel toplu sonuçlar.....	79

## GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 6.1.	Aripiprazol-DDQ kompleksinin 714 nm'de 25 °C ( $\pm 1$ )'de Benesi-Hildebrand Grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi.....	59
Grafik 6.2.	Aripiprazol-TCNE kompleksinin 399 nm'de 25 °C ( $\pm 1$ )'de Benesi-Hildebrand Grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi.....	60
Grafik 6.3.	Olanzapin-DDQ kompleksinin 400 nm'de 25 °C ( $\pm 1$ )'de Benesi-Hildebrand Grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi.....	61
Grafik 6.4.	Olanzapin-TCNE kompleksinin 418 nm'de 25 °C ( $\pm 1$ )'de Benesi-Hildebrand Grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi.....	62
Grafik 6.5.	Risperidon-DDQ kompleksinin 541,5 nm'de 25 °C ( $\pm 1$ )'de Benesi-Hildebrand Grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi.....	63
Grafik 6.6.	Risperidon-TCNE kompleksinin 470 nm'de 25 °C ( $\pm 1$ )'de Benesi-Hildebrand Grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi.....	64
Grafik 6.7.	Aripiprazol-TCNE kompleksinin 399 nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi belirlenmesi için deneysel veriler.....	65
Grafik 6.8.	Aripiprazol-DDQ kompleksinin 714 nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi.....	66
Grafik 6.9.	Olanzapin-DDQ kompleksinin 400 nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi.....	67
Grafik 6.10.	Olanzapin-TCNE kompleksinin 418 nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi.....	68
Grafik 6.11.	Risperidon-DDQ kompleksinin 541,5 nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi.....	69
Grafik 6.12.	Risperidon-TCNE kompleksinin 470 nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi. ....	70

Grafik 7.1.	Aripiprazol-DDQ kompleksinin 714 nm’de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi.....	73
Grafik 7.2.	Aripiprazol-TCNE kompleksinin 399 nm’de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi.....	73
Grafik 7.3.	Olanzapin-DDQ kompleksinin 400 nm’de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi.....	74
Grafik 7.4.	Olanzapin-TCNE kompleksinin 418 nm’de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi.....	74
Grafik 7.5.	Risperidon-DDQ kompleksinin 541,5 nm’de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi.....	75
Grafik 7.6.	Risperidon-TCNE kompleksinin 541,5 nm’de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi.....	75

## ÖZET

Anahtar kelimeler: Elektron donör akseptör kompleksleri, Antipsikotik İlaçlar, Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon, DDQ ve TCNE

Aripiprazol, Olanzapin ve Risperidon antipsikotik ilaç aktif maddeleri olup şizofreni ve depresyon tedavisinde kullanılır. Ayrıca bu maddeler elektron donör özelliğine sahiptirler ve  $\pi$ - akseptörleri ile yük transfer kompleksleri verirler.

Bu çalışmada elektron donör özelliğine sahip Aripiprazol'un elektron akseptör olarak DDQ, TCNE verdiği kompleks, Olanzapin'in elektron akseptör olarak DDQ, TCNE, ve Risperidon'un elektron akseptör olarak DDQ, TCNE ile nasıl kompleks oluşturduğu spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Komplekslerin stokiometrilere Job metodu ile denge sabitleri Benesi- Hildebrand denklemi ile ve termodinamik sabitleri ( $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ) Van't Hoff denklemi ile hesaplandı.

Aripiprazol-DDQ  $K_{CT}= 66$  ( $L \cdot mol^{-1}$ ), Aripiprazol-TCNE  $K_{CT}= 36$  ( $L \cdot mol^{-1}$ ), Olanzapin-DDQ  $K_{CT}= 488$  ( $L \cdot mol^{-1}$ ), Olanzapin-TCNE  $K_{CT}= 69$  ( $L \cdot mol^{-1}$ ), Risperidon-DDQ  $K_{CT}= 415$  ( $L \cdot mol^{-1}$ ), Risperidon-TCNE  $K_{CT}= 2$  ( $L \cdot mol^{-1}$ ) bulunmuştur.

Aripiprazol-DDQ  $\Delta H= -5715$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ),  $\Delta S= -23$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ), Aripiprazol-TCNE  $\Delta H= -107$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ),  $\Delta S= 1$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ), Olanzapin-DDQ  $\Delta H= -1608$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ),  $\Delta S= -7$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ), Olanzapin-TCNE  $\Delta H= -44$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ),  $\Delta S= 2$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ), Risperidon-DDQ  $\Delta H= -729$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ),  $\Delta S= -3$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ), Risperidon-TCNE  $\Delta H= -77$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ),  $\Delta S= -1$  ( $cal \cdot mol^{-1}$ ) bulunmuştur.

# CHARGE TRANSFER COMPLEX STUDIES OF SOME ANTIPSYCHOTIC DRUGS

## SUMMARY

Key Words: Electron donor acceptor complexes, Antipsychotic Drugs, Aripiprazole, Olanzapine, Risperidone, DDQ and TCNE

Aripiprazole, olanzapine and risperidone are drug active compounds and used schizophrenic and antidepressant treatment. The drug active compounds have electron donor properties and form electron donor acceptor complexes with electron acceptors such as TCNE and DDQ.

In this study, Aripiprazole, olanzapine and risperidone compounds were used as electron donors and TCNE and DDQ used as  $\pi$ -electron acceptors. Electron donor acceptor complex studies of these drug active compounds were investigated spectroscopically. The stoichiometry of the complexes were determined by jobs' method. The equilibrium and thermodynamic constants were calculated by Benesi-Hildebrand and Van't Hoff equations respectively.

The results of Aripiprazole-DDQ  $K_{CT} = 66$  (L.mol<sup>-1</sup>), Aripiprazole-TCNE  $K_{CT} = 36$  (L.mol<sup>-1</sup>), Olanzapine-DDQ  $K_{CT} = 488$  (L.mol<sup>-1</sup>), Olanzapine-TCNE  $K_{CT} = 69$  (L.mol<sup>-1</sup>), Risperidone-DDQ  $K_{CT} = 415$  (L.mol<sup>-1</sup>), Risperidone-TCNE  $K_{CT} = 2$  (L.mol<sup>-1</sup>).

Aripiprazole-DDQ  $\Delta H = -5715$  (cal mol<sup>-1</sup>),  $\Delta S = -23$  (cal mol<sup>-1</sup>), Aripiprazole-TCNE  $\Delta H = -107$  (cal mol<sup>-1</sup>),  $\Delta S = 1$  (cal mol<sup>-1</sup>), Olanzapine-DDQ  $\Delta H = -1608$  (cal mol<sup>-1</sup>),  $\Delta S = -7$  (cal mol<sup>-1</sup>), Olanzapine-TCNE  $\Delta H = -44$  (cal mol<sup>-1</sup>),  $\Delta S = 2$  (cal mol<sup>-1</sup>), Risperidone-DDQ  $\Delta H = -729$  (cal mol<sup>-1</sup>),  $\Delta S = -3$  (cal mol<sup>-1</sup>), Risperidone-TCNE  $\Delta H = -77$  (cal mol<sup>-1</sup>),  $\Delta S = -1$  (cal mol<sup>-1</sup>).

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Antipsikotik ya da Nöroleptik ilaçlar başta olmak üzere şizofreni psikoz tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Temelde psikotik belirtilerle giden ruhsal ve organik hastaların sağaltımında kullanılan moleküllerdir. Başlıca kullanım alanları şizofreni, bipolar bozukluklar olmak üzere psikotik belirtilerin görüldüğü deliryum, psikotik depresyon gibi diğer durumlarda da tercih edilirler [1]. Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar kimyasal yapılarına ya da etki düzeneklerine göre sınıflandırılırlar. Antidepresanların etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte deneysel bulgular bu bileşiklerin nörotransmitter metabolizmasında olduğu kadar nörotransmitter-reseptör etkileşmesinde de rol oynadıklarını göstermektedir. 1960'lardan beri depresyon oluşumuna beyinde norepinefrin veya serotonin biyosentezindeki bir eksikliğin neden olduğu bilinmektedir. 1960'lı yıllarda kateşolamin hipotezi, 1970 'lı yıllarda indolamin hipotezi ile antidepresan ilaçların aktivitelerini, sinaptik yapılarda norepinefrin ve serotonin etkisini arttırmak suretiyle gösterdiği kabul edilmiştir. Buna en iyi kanıt, majör depresyonlu veya bipolar hastalıklı depresif kişilerde norepinefrin veya serotonin reuptake inhibisyonu yapan ilaçlarla tedaviye cevap alınması olmuştur [2].

İlaç etkisi denildiğinde bir olaydan söz edilmektedir. Bu olay, bir kimyasal bileşik ile bir biyolojik parçanın etkileşmesidir. Bu etkileşme sonucu ortaya çıkan fizyolojik yanıt ise ilaç etkisidir.

Bu ilaç molekülü ile "reseptör" adı verilen yapıların (proteinler, enzimler, zarlar, nükleik asitler vb.) etkileşmesinde çeşitli güçler rol oynar. İşte bu etkileşmenin mekanizmasını anlayabilmek için önce bu güçlerin neler olduğunu incelemek gerekir. Kuşkusuz bu güçlerin başında bağlar gelir. Kovalent bağlar, iyonik veya elektrostatik bağlar, hidrojen bağı, yük transfer kompleksleri, kelasyon ilaçların etki mekanizmasında görev alırlar [3].



Yük-transfer kompleksleri kimyasal reaksiyonlara ilaveten, canlı organizmalarda ve biyolojik ortamlarda da önemli derecede rol oynarlar. Elektron donör akseptör (EDA) kompleksleri oluşturulması ve yapılarının aydınlatılması, birçok organik reaksiyonlarda, makromoleküler bileşiklerde ve elektriksel iletkenliklerde son derece önemlidir. Elektron geçişleri ile ilgili enerjinin, ışık spektrumunun görünür bölgesine (720–400 nm) rastlaması halinde bileşikler renkli olarak görülür. Elektron geçişleri başlıca iki türdür: Bunlardan birincisinde metalin d orbitallerinin birindeki elektron, yine metalin diğer bir d orbitaline geçer. Böyle geçişlere d-d geçişi denir. d-d geçişlerinde, atomdan atoma elektron göçü söz konusu değildir. İkinci tür elektron geçişlerine yük transfer geçişi denir. Donörün HOMO'sundan akseptörün LUMO'suna (D →A) elektron geçişi vardır. Atomdan atoma elektron geçişi söz konusu olduğundan, bu geçişlere yük transfer geçişleri denir.

Yük transfer geçişlerinde atomların başlangıç ve son hallerindeki yüklerinde önemli derecede değişiklik olur. Yük transfer geçişleri izinli geçişler olduğundan olasılığı fazladır ve buna karşılık olan ışık soğurması çok şiddetlidir. d-d geçişleri ise genelde yasaklı geçişlerdir. Onun içinde ışık soğurması zayıftır. Kaba bir karşılaştırma yapılırsa, d-d geçişleri soluk renklere, yük transfer geçişleri de belirgin renklere neden olur denilebilir. Bu çalışmada donör karakterdeki bileşiklerin yük transfer kompleksleri, UV-VIS bölgede incelenmiş ve akseptor/donör birleşme oranı bulunmuştur [4].

## **BÖLÜM 2. TEMEL BİLGİLER**

### **2.1. Antipsikotik (Nöroleptik) İlaçlar**

Antipsikotik ilaçlar genellikle bilinci etkilemeden ve paradoksal eksitasyon yaratmadan sakinleştirir. Ancak sadece transkilizan olarak değerlendirilmemelidir; şizofreni gibi durumlarda sakinleştirici etkisi ikinci derece önem taşır.

Kısa süreli olarak altta yatan psikopatoloji (şizofreni, beyin hasarı, mani, toksik delirium ya da ajitasyonlu depresyon gibi) ne olursa olsun, psikolojik bozukluğu olan hastaları sakinleştirmek için kullanılır. Şiddetli anksiyeti gidermek için kullanılırlarsa da, bu kısa süreli bir önlem olmalıdır. Bazı antipsikotik ilaçların (klorpromazin, tioridazin, şupentiksol gibi) antidepresan etkisi de vardır.

Antipsikotik ilaçlar, şizofrenideki düşünce bozukluğu, halüsinasyonlar ve delüzyonlar gibi gürültülü psikoz belirtilerini giderir ve nüksü önlerler. Genellikle apatik, içine kapanık hastalarda daha az etki gösterirlerse de, bazen hastanın aktivitesini artırıcı etki de gösterebilirler. Akut şizofrenisi olan hastalar genellikle kronik belirtileri olanlardan daha iyi yanıt verir.

Kesin şizofreni tanısı konulmuş hastada ilk hastalık belirtilerinden sonra bile, hastalığın kronik hale gelmesini önlemek amacıyla uzun süreli tedavi gerekebilir. Tedavi sırasında iyi görülen hastada, tedavi uygunsuz bir şekilde kesilirse çok kötü bir nüks görülebileceğinden, bu esnada hasta gözlem altında tutulmalıdır. Nüks genellikle tedavinin kesilmesinden haftalar sonra ortaya çıkabileceğinden, tedavinin sürdürülmesinin gerekli olduğu hemen anlaşılabilir.

Antipsikotik ilaçların dopamin reseptörlerini bloke edip, beyindeki dopaminerjik iletiyi bozarak etki gösterdiği sanılmaktadır. Şizofreni patojenezinde

mezokortikolimbik dopaminerjik sistemin aşırı etkinliğinin rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu ilaçlar ayrıca, nigrostriatal dopaminerjik yolağın striatumdaki hedef hücrelerdeki dopamin reseptörlerini de bloke ederler. Buna bağlı olarak, aşağıda belirtilen ekstrapiramidal etkilere ve ayrıca hiperprolaktinemiye neden olabilir. Ayrıca, kolinerjik, alfa adrenerjik, histaminerjik ve serotonerjik reseptörleri de etkilerler.

Yan etkiler: En çok sıkıntıya neden olan ekstrapiramidal semptomlardır. En sık piperazinli fenotiazinler (şufenazin, perfenazin, proklorperazin ve trişuoperazin), bütirofenonlar (benperidol, droperidol ve haloperidol) ve depo preparatların kullanımında görülür. Tanınması kolaydır, ancak öngörülmesi mümkün değildir. Bu etkilerin başında aşamalı olarak ortaya çıkan Parkinson benzeri belirtiler (tremor dahil), yalnızca birkaç doz kullandıktan sonra ortaya çıkabilen distoni (anormal yüz ve vücut hareketleri), tedavi edilmekte olan rahatsızlığın alevlenmesini andıran akatizi (yerinde duramama) ve genellikle daha uzun bir sürede gelişen tardif diskinezi gelir.

Parkinson benzeri belirtiler ilaç kesilince geriler ve antimuskarinik ilaçların kullanılmasıyla baskılanabilir. Sözü edilen yan etkilerin her hastada görülmemesi ve antimuskarinik ilaçların tardif diskineziyi maskeleyebilmesi ya da kötüleştirebilmesi nedeniyle, bu ilaçların rutin kullanılması uygun değildir. Ayrıca, antimuskarinik ilaçlar duygudurumu değiştiren etkileri nedeniyle bazen suistimal edilebilirler.

Tardif diskinezi, tedavinin kesilmesinden sonra yaşam boyu kalabileceğinden ve etkili bir biçimde tedavi edilemeyeceğinden, özellikle önem taşır. Uzun süreli tedavi gören hastalarda (özellikle yaşlılarda) ve yüksek doz ilaç kullanımında oldukça sık rastlanır. Bazen düşük dozda kısa süreli tedaviden sonra da ortaya çıkabilir.

Hipotansiyon ve vücut sıcaklığının düzenlenmesindeki bozukluk, doza bağlı yan etkilerdendir ve yaşlılarda hipotermiye ve tehlikeli biçimde düşüp sakatlanmaya neden olabilir. 70 yaşın üstündeki hastalarda bu ilaçlar kullanılmadan önce çok dikkatle değerlendirilmelidir.

Malign nöroleptik sendrom (hipertermi, bilinç düzeyindeki değişiklikler, kas rijiditesi ve solukluk, taşikardi, labil kan basıncı, terleme ve idrar inkontinansı ile ortaya çıkan otonom işlev bozukluğu) bazı ilaçların (haloperidol, klorpromazin gibi) ender rastlanan ancak ölümcül olabilecek yan etkilerindedir. Bromokriptin ve dantrolen kullanılmakla beraber, etkisi kanıtlanmış bir tedavisi olmadığından, nöroleptik ilacın mutlaka kesilmesi gerekir; bunu takiben yaklaşık 5–10 gün daha sürer.

## 2.2. Antipsikotiklerin Sınıflandırılması

Fenotiazin türevleri başlıca 3 grupta toplanabilir:

Grup 1: Klorpromazin, metotrimeprazin ve promazin. Belirgin sedatif etkileri, orta derecede antimuskarinik ve ekstrapiramidal yan etkileri vardır.

Grup 2: Perisizazin, pipotiazin ve tioridazin. Orta derece sedatif etkileri, belirgin antimuskarinik etkileri ve diğer iki gruba göre daha az ekstrapiramidal yan etkileri vardır.

Grup 3: Şufenazin, perfenazin, proklorperazin ve trişuoperazin. Diğer iki gruba göre daha az sedatif ve antimuskarinik etkileri, daha şiddetli ekstrapiramidal yan etkileri vardır.

Diğer kimyasal gruplardaki ilaçlar grup 3'teki fenotiazinlere benzeme eğilimindedir. Bu grupta bütirofenonlar (benperidol, droperidol ve haloperidol), difenil-bütill-piperidinler (pimozid), tioksantenler (şupentiksöl ve zuklopentiksöl), benzamid türevleri (sülpirid), oksipertin ve loksapin yer alır.

Daha yeni antipsikotikler (amisülpirid, aripirazol, klozapin, olanzapin, sertindol ve risperidon gibi) atipik antipsikotiklerdir.

Atipik antipsikotikler daha iyi tolere edilir ve özellikle ekstrapiramidal yan etkiler kaygı yaratıyorsa uygun olabilir. Klozapin, diğer antipsikotiklerin etkisiz olduğu ya da tolere edilemediği şizofreni için kullanılır.

Klorpromazin yaygın olarak kullanılmaktadır. Belirgin sedatif etkisi vardır. Saldırgan hastaların tedavisinde ve yaşlılarda ortaya çıkan ajitasyonlu durumlarda tercih edilebilir. Şupentiksol ve pimozid daha az sedasyona neden olur. Yüksek dozda sülpirid gürültülü pozitif belirtileri kontrol altına alır; düşük dozlarda ise apatik ve içine kapalı şizofrenlerde uyarıcı etki gösterir.

Şufenazin, haloperidol ve trişuoperazin de değerlidir, ancak ekstrapiramidal septomların insidansının yüksek olması nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Hiperaktif psikoz durumlarında hızlı kontrol sağlamak için haloperidol tercih edilebilir.

Tioridazin ve türevi olan mezoridazin'in ekstrapiramidal semptomlarının düşük olması olmasına rağmen; antimuskarinik etkileri yüksektir. Kalpte ciddi iletim bozukluklarına neden olup, ölümcül ventriküler aritmilere yol açabilirler. Tioridazin, yüksek dozlarda retinal birikme ile görme bozuklukları oluşturabilir.

Loksapin göreceli olarak düşük sedatif etkiye sahiptir. Aşırı dozda, ciddi nörolojik ve kardiyak toksik etki görülebilir.

### **2.3. Atipik Antipsikotikler**

Daha yeni “atipik antipsikotikler” olan amisülprid, aripiprazol, klozapin, melperon, olanzapin, risperidon ve zotepin diğer tedavilere dirençli hastalarda etkili olabilir, ekstrapiramidal septomlar daha seyrek görülebilir.

Klozapin yalnızca, geleneksel antipsikotik ilaçlara yanıt vermeyen ya da bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda kullanılır. Agranülositoza yol açabileceğinden kullanımı sınırlıdır. Risperidon ve amisülprid hem pozitif hem de negatif semptomların ön planda olduğu vakalarda endikedir. Olanzapin başlangıç tedavisine yanıt veren hastalarda klinik düzelmelerin sürdürülmesi açısından etkilidir.

Atipik antipsikotikler, kardiyovasküler hastalığı, epilepsi öyküsü ve parkinson hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır; taşıt sürme gibi beceri gerektiren işlerin yapılmasını etkileyebilirler [5].

Geleneksel antipsikotik ilaçların iyi bilinen etkinlikleri, kullanımlarındaki sınırlamalar nedeni ile azalmaktadır. Bu ilaçlar her psikotik hastada etkili değildir, çok sayıda ve ciddi nörolojik yan etkilere yol açar ve bunlarla uygulanan tedaviye cevap alınan hastalarda bile çoğu zaman ciddi fonksiyon kayıpları söz konusu olmaya devam eder. Bu sınırlamalar, geleneksel antipsikotik ilaçlarla aynı ve onlardan daha fazla etkinliği olan, yan etkileri daha az yeni antipsikotik bileşiklerin araştırılmasına neden olmuştur. Ekstrapiramidal etkileri ihmal edilebilir düzeyde bir ilaç olan klozapinin, tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda geleneksel bir antipsikotikten daha etkili bulunması, bu araştırmaları teşvik etmiştir.

Serotonin'in beyinde varlığı 1953 yılında kanıtlanmıştır. Hoffman'ın kazara LSD içmesi ve bizar davranışlar göstermesi, bir süre sonrada LSD'nin periferik dokularda güçlü bir serotonin antagonisti olduğunun ortaya çıkması serotoninin şizofrenideki rolünü düşündürmüştür. 5-HT<sub>2</sub> ve D<sub>2</sub> antagonisti ilaçların klasik ilaçlar kadar etkin olması, buna karşı ekstrapiramidal yan etkilerinin çok az oluşu bu konuyu dikkatleri çekmiştir.

Geleneksel antipsikotik ilaçların pozitif şizofreni semptomları üzerindeki etkileri, dopamin reseptörlerini inhibe etmeleri ile açıklanmıştır; bu etki aynı zamanda ekstrapiramidal yan etkilerin meydana gelmesinden de sorumludur. Wooley ve Shaw 1954'de şizofrenide serotonin de rol oynadığını öne sürmüştür. Ancak bu teorinin test edilebilmesi için, spesifik serotonerjik moleküler bağların geliştirilmesini beklemek gerekmiştir [6].

1967 de klozapinin keşfiyle birlikte, bir grup antipsikotik ilacın ekstrapiramidal yan etki göstermediği görülmüş ve bunlar atipik nöroleptik olarak isimlendirilmişlerdir. Daha sonra benzamid grubundan sülpiridin, klinik olarak düşük ekstrapiramidal belirti oluşturmalarına rağmen antipsikotik etki göstermesi, melperon ve pimozidin de

aynı gruba eklenmesi ve bu grup ilaçların klinik kullanıma girmesi ile birlikte atipik nöroleptik kavramı yerleşmiştir.

Atipiklik kavramını değişik biçimlerde ele almak mümkündür. Genel olarak kabul edildiğine göre atipik nöroleptikler,

- Zayıf katalepsi oluşturan,
- Klinik olarak etkili dozlarda zayıf ekstrapiramidal belirtiler yaratıp, prolaktinde hafif derecelerde yükselme oluşturan ve
- Şartlandırılmış kaçınan davranışı inhibe eden ilaçlardır (Meltzer 1989)
- D2 reseptörlerinde sayı ve duyarlılık artışına neden olmazlar,
- Süreğen tedavide dopamin dönüşümünde artma ve dopamin A9 nöronlarındaki depolarizasyon bloğu etkisine karşı tolerans gelişmez,
- Geç diskinezi yapmazlar veya bu etki minimal düzeydedir,
- Mezolimbik seçicilik gösterirler [7].

### 2.3.1. Atipik antipsikotiklerin özellikleri

Atipik antipsikotikleri betimleyen ideal klinik özellikler bunlardır

- Şizofrenide görülen psikotik semptomlara etkili olmalıdırlar,
- Klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen, pozitif semptomlara, primer ya da sekonder negatif semptomlarave şizofreni hastalarında işlevselliği azaltan nörokognitif semptomlara etkili olmalıdırlar,
- Parkinsonizm, akut distonik reaksiyonlar, akatizi gibi EPS veya TD semptomlarına ya hiç yol açmamalı ya da bu risk çok daha düşük olmalıdır,
- Oligomenore ya da galaktore semptomlarına yol açan prolaktin seviyesinde yükselmeye neden olmamalıdırlar.

Klozapin dahil yeni atipik antipsikotikler bu özellikleri ancak kısmen karşılamaktadırlar. Örneğin, klozapin tedaviye dirençli şizofreni olgularının ancak %30- 60' ında etkindir; negatif ve nörokognitif semptomlara etkisi ise sınırlıdır. Öte yandan 1, 3 ve 4. maddelerde belirtilen ölçütleri karşılamaktadır [8].

### 2.3.2. Etki mekanizmaları

Atipik nöroleptikler, klasik nöroleptikler gibi dopaminerjik sistemle farklı seviyelerde etkileşim içindedir. MSS'de dopaminerjik, hatta katekolaminerjik sistem bütün diğerleri gibi dinamik bir denge içindedir. Örneğin haloperidol ya da klorpromazinle postsinaptik reseptörleri bloke ettiğimizde, azalmış olan dopaminerjik aktivasyonu artırmak için katekolaminlerin beyinde sentezi artar. O yüzden de alfametilparatrozin gibi sentezi engelleyici bir ajan nöroleptiklerin etkisini potansiyelize eder. Dopamin, bir nörotransmitter olarak hem D1 hem D2 reseptörleri ile etkileşir. Ancak pek çok antipsikotik ilaç, daha çok D2 reseptörlerinde güçlü blokaj yapar.

Serotonerjik sistem orta beyin ve ön beyin alanlarında dopamini etkileyerek dopaminerjik sistemi inhibe eder. Serotonerjik antagonistler bu inhibisyona bağlı olarak dopamin salımına neden olurlar. Striatumdaki bu inhibisyon nöroleptiklere bağlı ekstrapiramidal belirtileri azaltır. Prefrontal korteksdeki aynı inhibisyon negatif belirtileri düzeltir. Ancak bu etki bu grup ilaçlarda düşük doz aralığında geçerlidir. Yüksek dozlarda bu etki kaybolabilmektedir. Şizofrenide kanda serotonin düzeyi ölçülerek yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Serotonin düzeyinde yükseklik olduğunu ileri sürenler olduğu gibi fark olmadığını ileri sürenler de vardır. Bazı bilim adamları bu farklılıkların şizofreninin klinik alt tipleri ile ilgili olduğunu ileri sürmektedirler. Güçlü 5-HT<sub>2a</sub> blokörü, zayıf D<sub>2</sub> blokörü olan ilaçlar sayılan tipik özellikleri göstermektedir. Bu ilaçların etkilerinin bu iki reseptörle sınırlı olamayacağı da düşünülmektedir [6].

Atipik antipsikotikler göreceli olarak klasik antipsikotiklere göre daha az D<sub>2</sub> blokajı yaparken, diğer D reseptörlerine, serotonin (5-HT) reseptörlerine ve çeşitli nörotransmitterlere de etki etmektedirler. Bu ilaçların antipsikotik etkilerinin D sistemi ile bağlantılı olduğu kabul edilmekle birlikte, başta serotonin olmak üzere diğer nörotransmitterlere olan etkilerinin de antipsikotik etki ve yan etki profillerinde önemli olduğu düşünülmektedir.



Genetik çalışmalar en az 5 farklı D reseptörü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu reseptörler farklı beyin yörelerinde daha yoğun olarak bulunmakta, bu da özgün etkileri olabileceğini düşündürmektedir. D2 reseptörleri çoğunlukla bazal gangliyonlarda; dopamin afinitesi D2 reseptörlerine göre 10–100 kez daha fazla olan D3 reseptörleri mezolimbik yollarda ve strial sistem dışı lokalizasyonlarda; D4 reseptörü frontal korteks ve limbik alanlarda; D2 reseptörlerine benzer dağılım gösteren ancak cAMP aktivasyonuna neden olan D1 reseptörü frontal bölgede daha yoğun bulunmaktadır. Diğer D reseptörlerinden çok daha az yoğunluk gösteren ve cAMP bağlantılı D5 reseptörleri ise hipotalamus ve hipokampal bölgede en yüksek konsantrasyonda olmak üzere korteks ve strial sistemde de bulunur. Ayrıca D2 reseptörleri hem presinaptik yerleşimlidir ve D salınımını inhibe eder, hem de postsinaptik yerleşimlidir.

Atipik antipsikotiklerde D reseptörlerine afinite klasik antipsikotiklerden farklılık göstermektedir. Hemen hepsinde göreceli olarak D1 ve D2 afinitesi düşük, D3 ve D4 afinitesi yüksektir. D3 ve D4 afinitesinin yüksekliği ve seçiciliği ile EPS geliştirme riskinin azaldığı kabul edilmektedir. Öte yandan, remoksipirid gibi seçici D2 antagonistlerinin daha az EPS göstermelerine rağmen, klozapin benzeri atipik antipsikotik etki göstermemeleri nedeniyle, yalnızca D reseptörleri üzerine olan etkinin atipik özellikleri açıklayamayacağı düşünülmektedir.

Atipik antipsikotiklerin ortak özelliklerinden biri de güçlü 5-HT<sub>2</sub> reseptör blokajı yapmalarıdır. Bununla bağlantılı olarak günümüzde atipik antipsikotikleri "serotonin dopamin antagonistleri" olarak adlandırma eğilimi yaygınlaşmaktadır. 5-HT çeşitli beyin yörelerinde farklı etkiler ortaya çıkararak D nöronları üzerinde düzenleyici bir etki göstermektedir. Bu etki teorik olarak bir taraftan EPS ve TD riskinin azalmasına yol açarken, diğer taraftan atipik antipsikotiklerin negatif semptomlara etkisini açıklama potansiyeli de taşımaktadır.

Serotonin mezokortikal D nöronlarında ketleyici etkisi vardır. 5-HT<sub>2</sub> blokajı sonucunda bu ketlenme tersine çevrilebilmekte ve frontal loblarda D işlevlerinde artma olabilmektedir. D işlevlerinin frontal loblarda azalması negatif belirtilerin gelişimi ile ilgili gözükmemektedir ve 5-HT<sub>2</sub> blokajı ya da başka bir yolla sağlanan D

artışı ise negatif semptomlarda azalmaya yol açabilir. Bu olasılığı destekleyen klozapin ile ilgili bulgulardan aşağıda bahsedilmiştir. Ritanserin özgün olarak 5-HT<sub>2</sub> blokajı yapar ve negatif semptomlara etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 5-HT<sub>2</sub> blokajı bazal gangliyonlarda ve nigrostriyal sistemde D salınımını arttırıcı etki gösterir. Söz konusu etki, D nöronlarında presinaptik yerleşimli 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin bulunması, bu reseptörlerin serotonin ile uyarılması ile tonik inhibitör etkinin ortaya çıkması ve D salınımının azalması, öte yandan atipik antipsikotiklerde de gözlenen 5-HT<sub>2</sub> blojı ile tersine, bu etkinin D artması ile sonuçlanması ile açıklanmaktadır. Bu etkileşim klinik uygulamaya EPS semptomlarının azalması şeklinde yansımaktadır.

Atipik antipsikotikleri klasik antipsikotiklerden ayıran temel özellik 5-HT<sub>2</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerini farklı oranlarda bloke etmeleridir ve ortaya çıkan farklı etkiler bu iki reseptörün birbirleriyle etkileşimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Eşzamanlı olarak 5-HT reseptörleri bloke edildiğinde, antipsikotik etki için daha az D<sub>2</sub> blokajı yeterli olmaktadır. Tek başına 5-HT<sub>2</sub> blokajının yeterli antipsikotik etki sağlamadığı ritanserin ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Atipik antipsikotikler mezolimbik D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke ederek antipsikotik etki gösterirler. Ayrıca, eş zamanlı olarak bir taraftan nigrostriyal sistemde D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke ederek dopamin işlevlerini azaltırken, diğer taraftan 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini de bloke ederek dopamin salınımını arttırmakta ve özellikle D<sub>2</sub> blokajının göreceli olarak daha az olduğu klinik dozlarda EPS riskini azaltmaktadırlar. Güçlü bir 5-HT<sub>2</sub> blokero olan tiyoridazin etkin dozlarda 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin çoğunluğunu bloke etmesine ve göreceli olarak az EPS ortaya çıkartmasına rağmen aynı dozlarda, atipik antipsikotiklerin aksine, güçlü bir şekilde D<sub>2</sub> reseptörlerini de bloke etmekte ve bu nedenle klozapin benzeri atipik etki göstermemektedir. Ayrıca, tartışmalı olmakla birlikte, bazı yazarlar adrenerjik blokajın antipsikotik ajanların etkilerine katkıda bulunduğunu düşünmektedirler.

Klasik antipsikotikler, klinik etkin dozlarda putamende yer alan D<sub>2</sub> reseptörlerinin %65-90'ını işgal ederken, klozapinde bu oran %40-50 düzeyinde kalmaktadır. Tersine limbik alanlarda bu oran %80-90 düzeyine çıkmaktadır. Öte yandan, klozapin, 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini, D<sub>2</sub> reseptörleriyle karşılaştırıldığında 10 kez daha güçlü olarak bloke eder. Diğer atipik antipsikotiklerde de değişen oranlarda fakat

klasik antipsikotiklerden farklı düzeylerde D2/5-HT2 blokajı saptanmaktadır. Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ile ne düzeyde 5-HT2 ve D2 blokajının optimal etki sağladığı araştırılmaktadır.

Atipik antipsikotikler ayrıca, muskarinik, histaminik,  $\alpha$  adrenerjik reseptörlere de etki etmekle birlikte, bunun antipsikotik etkiden çok yan etkiler ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir [8,9].

Klozapinin etki düzeneğinde serotoninin rolü kısmi serotonin agonisti olan m-klorofenilpiperazin (mCPP) çalışmalarına dayanır. Bu madde tedavi edilmemiş şizofreniklerde belirtileri artırmakta, sağlıklı olgularda böyle bir etki göstermemektedir. Ek olarak hem sağlıklı hem de hasta kişilerde prolaktin ve kortikal salgısını da artırır. Ancak tedavi edilmemiş şizofren hastalarda prolaktin kontrollerine göre daha az yükselmektedir. Klozapin şizofreniklerde mCPP ile oluşan endokrin ve davranışsal yanıtları inhibe etmektedir. Klozapine en iyi yanıt veren olgular da ilaçsızken mCPP ile oluşan yüksek yanıtı veren olgular olmuştur. Klozapine bu yanıtların 5-HT2a aracılığı ile olduğu düşünülmektedir.

Bu grup ilaçların serotonin üzerindeki etkileri önemli olmakla birlikte tüm etkileri bu özellikleri ile açıklanamamaktadır. Bu ilaçların önemli özelliği mezolimbik seçicilik göstermeleridir. Bunlara ek olarak depolarisasyon inaktivasyonuna neden olabilir, GABA salınımı ve glutamerjik etkiyi artırabilirler. Bazal ganglionlardaki dopaminerjik sinir sonları ile bu bölgedeki glutamat sinir sonları arasında ilişki bulunduğu ve dopaminin bu ilişki aracılığı ile kortekste glutamat sekresyonunu inhibe ettiği ifade edilmiştir. Glutamat nöronları üzerindeki dopaminerjik reseptörler korteksten gelen bilgi akışını filtre görevi görmektedirler. Glutamatın şizofrenideki rolü ile ilgili olarak değişik görüşler ortaya atılmıştır. Şizofrenik hastaların beyin omurilik sıvısında glutamat seviyesinin düşük oluşuna dayanarak kortikostriatal ve kortikomezolimbik glutamaterjik aktivite azalmasının bu alanlarda dopaminerjik aktiviteyi artırdığı ileri sürülmüştür. Bilindiği gibi klozapinin glutamaterjik etkisi vardır. Antipsikotikler kısmen glutamaterjik aktiviteyi artırarak etki eder, bu da dopaminerjik inhibisyona neden olur. Glutamaterjik ilaçlar bu yolla antipsikotik etki gösterirler [6].

## 2.4. Klozapin

Atipik nöroleptiklerin protipini oluşturan ve sık kullanılan klozapinden diğerlerine göre daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir. Klozapinin D2 üzerine afinitesi düşük, D1 reseptörüne yüksektir. klozapin MSS'de nörotransmitterleri artırır. Bu etkisi ile haloperidole benzer. Ondan ayrılan noktası ise, kronik kullanımla beraber tolerans gelişmez. ayrıca bazal ganglionlardaki GABA turnoverini haloperidolün aksine azaltmaz artırır. Belki bu etkisi ileride geç diskinezi oluşturmamaktadır.

Klozapinin striatal bölgelerde DA sekresyonunu daha fazla artırdığı söylenir. Çünkü limbik bölgede dopamin sekresyonunun, fazla artması demek psikozun pozitif semptomlarının alevlenmesi anlamına gelir. Hâlbuki bu etkinin daha çok striatumda görülmesi, ilacın aynı zamanda gerçekleştirdiği D2 reseptör blokajının üstünde bir dopaminerjik aktivasyon sağlayarak EPS ve geç diskinezi oluşturma potansiyelini yenmesine neden olur [6].

### 2.4.1. Farmadinamik özellikleri

Klozapinin serotonin üzerine etkileri hayvan deneylerinde hem 5-HT hem 5-HIAA konsantrasyonlarını yükselttiği, bu etkinin hem akut hem kronik kullanımda görüldüğü bildirilmiştir. Klozapin plazmadaki triptofan konsantrasyonunu yükseltmektedir. Beyinde 5-HT sentez ve sekresyonunun artışı, muhtemelen triptofanın, plazmadaki artışına bağlı olarak beyne daha fazla geçişi ile ilgidir. Klozapin, plazma triptofan konsantrasyonunu artırarak kan beyin bariyerine karşı, bu aminoasidin yarışmalı geçişini kolaylaştırmaktadır. Hayvan deneylerinde (deneysel hipertermi yöntemleri ile) klozapini 5-HT<sub>2</sub> antagonisti olarak gözüktüğü ve bu özelliğin nöroleptiklerdeki atipikliği ve yine atipikliğin biyokimyasal ölçütü olarak da; 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> reseptörlerinde yarattığı antagonizmanın birbirine oranının alınması önerilmiştir. Gerçekten de atipik nöroleptikler tipik nöroleptiklere göre daha yüksek oranda 5-HT<sub>2</sub>, daha oranda D<sub>2</sub> antagonizması yaparlar.

Klozapinin kronik kullanımı frontal kortekste 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinde sayıca azalmaya neden olmaktadır. Bu durum, frontal kortekste, klozapin tarafından %-HT<sub>2</sub>

reseptörlerinin etkili biçimde bloke edildiğini gösterir. Öte yandan klozapinin 5-HT otoreseptörleri üzerinde de etkisi vardır. Klozapinin bu otoreseptörler aracılığı ile DA sekresyonu üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu üzerine klozapinin antipsikotik etkisinin 5-HT otoreseptörleri üzerinden gerçekleşebileceği düşünülmüştür.

5-HT ve DA arasındaki ilişki, klozapinin antipsikotik etkilerini açıklamada önemli bir noktadır. Rafe nukleusunun serotonerjik nöronları striatumdaki DA nöronları üzerinde inhibitör etkide bulunur. DA antagonistlerince oluşturulmuş olan katalepsi, rafe nukleusuna yapılan lezyonlar ya da antiserotonerjik ilaçlar tarafında inhibe edilir. Yani rafe nukleusunun, inerve ettiği sahalardaki DA metabolizması üzerinde tonik bir inhibisyon etkisi vardır. Klozapinin prefrontal kortekste DA aktivitesi üzerinde etkinliği olan 5-HT aktivitesini artırarak, bu bölgedeki dopaminerjik aktivasyonu azaltır. Bu durum psikozun ortadan kalkması için bir nedendir. Klozapinin bu etkisi raphe nukleusunun uyarılmasının yarattığı etkinin aynısıdır.

Klozapinin etkisi, DA ve 5-HT ile sınırlı değildir. İlacın güçlü antikolinergik, anti-alfaadrenergik, anti-betaadrenergik etkilerinin yanında GABA y1 striatumda artırıcı, substansia nigra azaltıcı ve glutamini uyarıcı etkileriyle nörotensin üzerinde tam belirlenmemiş etkileri vardır.

Özetle klasik nöroleptikler, belli bir süre kullanıldıktan sonra hem limbik hem de nigrostriatal bölgelerde depolarizasyon inaktivasyonuna neden olarak dopaminerjik nöronların ekstrasellüler bölgelere dopamin salmasını engeller. Böylece de, limbik bölgelerde DA fazlalığına bağlı olarak gelişen psikozu baskırlar. Bir yandan da, nigrostriatal bölgelerde yarattıkları dopaminerjik inaktivasyon, ve DA azalması neden ile bilinen parkinsoniyen yan etkilerle geç diskineziye neden olurlar. Buna karşılık ise Klozapin nigrostriatal bölgelerde inaktivasyon oluşturmaz, dolayısıyla bu bölgelerde DA azalması göstermeyerek parkinsonien yan etki ve geç diskinezi oluşturmaz [10–12] .

### 2.4.2. Farmakokinetik özellikleri

Klozapin en yüksek plazma düzeyine 1–4 saatte ulaşır. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Atılımı %50 idrarla, %30 oranında da feçesle olur. Genel olarak 16 yaşın üzerindeki tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda önerilen klozapin, son yıllarda daha küçük çocuklarda da kullanılmaya başlanmıştır. İlaç ilk iki gün 12,5 mg olarak uygulanmalı, sonraki günlerde 25 mg artırılarak planlanan doza çıkılmalıdır. Klozapinin doz aralığı 75–800 mg/gün'dür. Gençlerde 300–400 mg/gün dozu genellikle yeterli olmaktadır.

Klozapin hem negatif hem de pozitif semptomlar üzerine etkilidir. Ayrıca anksiyete ve gerginlik üzerinde haloperidola göre daha büyük etkinlik sağlamıştır. Özellikle anksiyete, gerginlik ve somatik semptomlarla giden psikozda daha güçlü etkinliği olduğu görülmüştür. Tedaviye dirençli şizofren hastaların paranoid alt tiplerinde daha güçlü bir etkinliği vardır. Özellikle grandiyosite skorlarını belirgin biçimde aşağı çeker. Klozapin, klasik nöroleptiklerden farklı olarak kognitif işlevler üzerinde de iyileştirici etkiye sahiptir. Özellikle semantik hafıza üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir.

Klozapinle tedavi etkinliği biraz geç ortaya çıkmaktadır. Özellikle negatif semptomlar üzerinde 6 aya kadar uzayabilen bir tedavi etkinliği ortaya çıkarmaktadır. Bu sürenin ilk 1,5 ayında etki hızlı biçimde ortaya çıkmakta, sonraki 3–3,5 ay içinde yavaşlamış biçimde de olsa sürmektedir [11,12].

### 2.4.3. Yan etkileri

Düşük ekstrapiramidal yan etkisi ve düşük geç diskinezi riskine rağmen mevcut yan etkileri şunlardır.

Yan etki	Görülme sıklığı
EEG değişikliği	%35
Yorgunluk	%27
Transaminazlarda yükselme	%21

Postural hipotansiyon	%17
Taşikardi	%14
Lökositoz	%13
Kilo alma	%13
EKG de değişiklik	%10
Ateş	%9
Hipersalivasyon	%8
Bulantı kusma	%7
Cilt lezyonları	%1
Lökopeni	%1
Epileptik nöbet	%1

Generalize nöbet sıklığında doza bağlı artma, 600 mg/gün'ün üzerinde hastaların %6–8 inde ortaya çıkar. Klozapinin düşük dozlarında, nöbet sıklığı, sıradan nöroleptiklerinkinden fazla gibi görünmektedir. Öte yandan %1 olmakla beraber diğer önemli komplikasyon; reversible agranulositoza neden olmasıdır. İlacın kesilmesi ile bu etkide geriye dönmektedir. Sepsis gibi ikincil nedenlerle ölümün önlenmesi için agranülositozun erken tespiti önemlidir. Agranulositozun otoimmün bir reaksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Agranulositoz doza bağımlı olarak değil, zamana bağlı olarak ortaya çıkar. Bu yan etkisi ile kan ölçümleri ile takibi gerekmektedir.

Erken başlangıçlı şizofreni klasik antipsikotik ilaçlara zayıf cevabı için risk faktörü oluşturmaktadır. Bu amaçla çocukluk çağı başlangıçlı tedaviye dirençli şizofren 21 adolesan hastada yapılan klozapinin kontrollü bir çalışmasında psikotik semptomların iyileşmesinde haloperidola üstün olduğunu görmüşlerdir. Ancak epilepsi ve hematolojik bozuklukların klinik tedaviyi sıklıkla komplike ettiğini ifade etmişlerdir.

Adolesanlarda şizofreninin hem negatif hem de pozitif semptomlarının tedavisi ile ilgili yapılan birçok çalışmada klozapinin etkili olduğu görülmüştür. Ama bu çalışmalarda klozapinin yetişkinlerden daha sık ekstrapiramidal yan etkilere neden olduğu da görülmüştür.

Manik episodlu pediatrik hastalarda antipsikotiklerin kullanımını araştıran kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, bildirilen vaka raporlarında; bipolar bozukluklu tedaviye dirençli gençlerde klozapinin faydalı olabileceği söylenmiştir.

Otistik çocuklarda, yapılan vaka raporunda 3 çocuktan 2 inin klozapinden klinik fayda gördüğü bildirilmiştir.

Mental retardasyon antipsikotik tedaviyle cevap alınan bir hastalık olmamakla beraber, bu çocuklarda mizaç, psikotik, yıkıcı davranışsal ve otistik spektrumunda bozukluklar olabildiğinden antipsikotik tedavi gerekebilmektedir. Mental retardasyonlu 6 yetişkin hastada klozapinle yapılan çalışmada agresif davranışları azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir.

Tik bozukluklarında yapılan çalışmalarda ise; Tourette sendromlu 7 adolesan hastanın tedavisinde, klozapinin çift-kör, plasebo kontrollü çalışmasında etkisiz olduğu sonucunu almışlardır [10–12].

## **2.5. Olanzapin**

Olanzapin, güçlü serotonin, muskarinik ve dopamin reseptör antagonistliği ile bir thienobenzodiazepindir. Moleküler yapısındaki bazı farklarla beraber yapısal olarak klozapine benzer. 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, D<sub>1</sub>D<sub>2</sub>D<sub>4</sub>, alfa-1, M<sub>1</sub>, ve H<sub>1</sub> reseptörlerine afinitesi yüksektir. Muskarinik reseptörlere yüksek afinite ile bağlanır. Ve böylece antikolinerjik özellik gösterir. 5-HT<sub>2</sub> antagonist etkisi, dopamin antagonizmine göre daha güçlüdür.

Klasik nöroleptikler, nigrostriatal (A<sub>9</sub> nöronları) ve mezolimbik (A<sub>10</sub> nöronlarında) nöronlarda depolarizasyon hızını azaltırken, olanzapin klozapine benzer şekilde mezolimbik sistemdeki A<sub>10</sub> nöronlarında seçici etkiye sahiptir. Bu olanzapinin ekstrapiramidal yan etkiye sebep olmadan antipsikotik etkinliğine neden olur. Bu atipik profilini sağlar.



Klozapine benzer reseptör bağlanma profili göstermesine rağmen haftalık hematolojik monitorizasyon gerekmediği için, tedaviye dirençli şizofren pediatrik hastalarda tedavideki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Çocukluk çağı başlangıçlı, tedaviye dirençli 8 adolesanda yapılan prospektif bir çalışmada, ortalama 17,5 mg/gün dozuyla 8 haftalık çalışmada, 6 hafta klozapin alan 15 hasta karşılaştırılmış ve 8 hafta sonunda olanzapin alan BPRS total skorlarında %17, negatif semptomlarda %27, pozitif semptomlarda ise %1 iyileşme görülmüş, klozapin grubundaki değerlerdeki iyileşme kadar olmamakla beraber olanzapinin hatırı sayılır etkisi olduğu görülmüştür [6].

Klasik antipsikotiklerin negatif semptomlar üzerindeki etkilerinin yetersiz olması ve tedaviye dirençli olguların bulunmasının yanı sıra, EPS ve geç diskinezi gibi yaşamı kısıtlayıcı ve tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyen yan etkilerinin sıklıkla ortaya çıkması, araştırmacıları yeni arayışlar içine sokarak atipik antipsikotiklerin keşfine yol açmıştır. Atipik antipsikotikleri tanımlayan klinik özellikler şunlardır:

- 1- Şizofreninin psikotik semptomlarına karşı etkilerinin olması gerekir.
- 2-Daha önce konvensiyonel antipsikotiklere cevap vermeyen hastaların pozitif semptomlarına karşı, birincil ve/veya ikincil negatif semptomlara karşı etkinlik göstermeleri veya şizofrenik hastanın düşünme ve fonksiyon görme yetisini bozan nörokognitif yetersizliklerin iyileşmesini sağlamaları gerekir.
- 3-Akut EPS (parkinsonizm, akut distoni veya akatizi) veya tardiv diskinezi semptomu ortaya çıkarmamalı ya da çok az çıkarmalıdır.
- 4-Prolaktin seviyesini, oligomenore veya galaktore gibi endokrin yan etkilerle sonuçlanacak düzeyde yükseltmemelidirler.

Her atipik antipsikotik bu istenen klinik özelliklerin tümünü göstermemektedir. Tedaviye dirençli şizofreniklerin %30 ila %60'ında etkili olan klozapinin dozla artan epilepsi ve sık takip gerektiren, yaşamı tehdit edici hematotoksisite riskleri, klozapin kullanımını kısıtlamaktadır [7].

### 2.5.1. Farmadinamik özellikler

Olanzapin, thienobenzodiazepin (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-thieno-2,3-B-1,5-benzodiazepin) grubundan, güçlü etkili, yeni "atipik" antipsikotik ajandır. Olanzapinin 5 ila 20mg/gün doz aralığında kullanımı, FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanarak, Ekim 1996'da kullanıma girmiştir. Yapısal olarak klozapine benzeyen olanzapin, halkalarından birinde klor atomu olmayışı ve diğer bir halkasında sülfid bağlı ve metil grubu olması ile klozapinden farklılık göstermektedir.

Olanzapinin çeşitli monoamin reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. In vitro reseptör bağlanma çalışmaları olanzapinin dopamin (D4,D3,D1,D2), serotonin (5-HT2A/C, 5-HT3, 5-HT6), muskarinik (özellikle m1), histamin H1, ve  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptörlere yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir. Olanzapin klozapine göre biraz daha fazla D2, biraz daha az 5-HT2 reseptör afinitesi ve daha düşük  $\alpha$ 2 adrenerjik reseptör afinitesi göstermektedir.

Hem 5-HT2A hemde D2 reseptörlerine güçlü bağlanmakla beraber, 5-HT2A reseptörüne yaklaşık 3:1 oranında daha güçlü bağlanmaktadır. PET (Positron Emission Tomography) çalışmasında, tek doz oral (10mg) olanzapin verilen sağlıklı gönüllülerde, olanzapinin dopamin D2 reseptörüne göre yüksek 5-HT2A reseptör tutulumu oluşturduğu gösterilmiştir. Nöroendokrin çalışmalarıda, olanzapinin hem serotonin (5-HT) antagonisti (quipazin'e bağlı kortikosteron yükselmesini bloke eder) ve hemde DA antagonisti (pergolid'e bağlı kortikosteron yükselmesini bloke eder) olduğunu, fakat klozapine benzer şekilde 5-HT tarafından yönlendirilen cevabı antagonize etmede daha güçlü olduğunu göstermektedir. Ayrıca, olanzapinin D2 reseptörlerine göre D4 reseptörlerine daha fazla afinitesi vardır . Ek olarak, şizofrenik hastalarda SPET (Single Photon Emission Tomography) görüntüleme çalışması, olanzapine cevap veren hastalarda striatal D2 reseptörü tutulumunun, tipik antipsikotiklere ve risperidona cevap veren hastalara göre düşük olurken, klozapine cevap veren hastalarla kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir.

Nörokimyasal olarak akut olanzapin alınması, fare nükleus accumbansında DA metaboliti 3-4-dihidroksi-fenilasetik asid (DOPAC) ve fare hipotalamusunda noradrenerjik metaboliti 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG-SO<sub>4</sub>) seviyesini yükseltir. Olanzapin verilen farelerde ventral tegmental bölgedeki dopamin nöron aktileşmesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Klozapine benzer şekilde, olanzapin NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptörlerinde, antagonistler tarafından oluşturulan ve sosyal izolasyon gibi şizofreninin negatif semptomlarına model olabilecek değişiklikleri eski haline dönüştürür.

Elektrofizyolojik çalışmalar, akut olanzapinin alımının, nigrostriatal (A9)\_dopamin hücrelerini etkilemezken, mezolimbik (A10) spontan aktif dopamin hücre sayısında artmaya neden olduğunu göstermiştir. Kronik alımda spontan aktif A10 dopamin hücre sayısında azalma meydana gelirken, A9 dopamin hücrelerinde bu değişiklik gözlenmemiştir. Akut ve kronik olanzapin alımının A9' a göre A10 dopamin hücreleri üzerine seçici etkisi vardır ve bu akut ve kronik etkiler klozapinkilere benzemektedir.

Hayvanlarda yapılan davranışsal farmakolojik çalışma sonuçları reseptör afinite profiliyle uyumludur ve atipik antipsikotik aktiviteyi gösterirler. Olanzapin, hem apomorfine bağlı tırmanma davranışını, hemde daha güçlü olarak 5-hidroksitriptofana (5-HTP) bağlı kafa seyirmesini, doza bağlı olarak bloke eder. Bu in vivo bulgular, daha güçlü 5-HT olmak üzere, olanzapinin 5-HT ve DA antagonizmini göstermektedir. Olanzapinin oksotremorine bağlı tremoru doza bağlı olarak in vivo bloke etmesi, ayrıca kolinerjik antagonizmi göstermektedir. EPS yan etki için gösterge olan katalepsiye oluşturmak için gerekli olanzapin dozu, antipsikotik etki için gösterge olan koşullanmış kaçınmayı inhibe etmek için gerekli olanzapin dozunu geçmektedir. Bir çalışmada bu oran 8:1 iken, diğer bir çalışmada 4:1' dir. Bu bulgular, akut ekstrapramidal semptom oluşturmak için minimal potansiyelle birlikte, antipsikotik etkiyi düşündürmektedir [13].

### 2.5.2. Farmakokinetik özellikler

Olanzapinin etkisi, 1 ila 2 hafta içinde hızlı bir şekilde başlar. Olanzapinin plazma seviyesi, günlük oral alımla linear bir şekilde artmaktadır. En yüksek plazma konsantrasyonuna 5 saat içinde ulaşır. Yarılanma ömrü 24 saatten fazla (27-38.6 saat) olan olanzapin, idrar ve dışkı ile atılır. Dengeli durumda olanzapin plazma konsantrasyonu, hastalar arasında sadece 4 ila 5 kat değişiklik göstermektedir. Olanzapinin metabolize olmasındaki en önemli yol 10-N-glukuronidasyondur. İdrar ve dışkıdaki major metabolit N-glukronittir. Bu, CYP veya FMO (şavin içeren monooksijenaz) yoluyla kendi metabolizmasını uyaracak ya da inhibe edecek ilaçlara genel duyarlılığını azaltır. Diğer önemli metabolizma yolları allilik hidroksilasyon ve N-oksidasyon-Ndemetilasyondur. En az 10 farklı metaboliti olmasına rağmen hepsi inaktiftir. Bir araştırmanın sonuçları CYP1A2' nin 4-N-desmetil olanzapin ve 7-hidroksi olanzapin oluşumunu, CYP2D6' nın 2-hidroksimetil olanzapin oluşumunu ve FMO3' ün 4-N-oksid olanzapin oluşumunu katalize ettiğini düşündürmektedir.

Olanzapinin sitokrom P450' leri inhibe etme yüzdesi %0.3' den azdır. Bu enzimlerle metabolize olan substratlar olanzapinle birlikte alındığında, bu enzimlerin çok az inhibisyonu oluşacağını düşündürmektedir. Sitokrom P450 inhibisyonu için, oral doz tedavisiyle sağlanan konsantrasyonun 30 katı konsantrasyon gerektirmektedir.

İlaç etkileşim ihtimali düşük olması nedeniyle diğer antipsikotikler, antidepresanlar ve benzodiazepinlerle birlikte kullanılabilir. Serum lityum düzeyini etkilemez. Buna duruma tek istisna, P450 enziminin CYP2 ailesinden farklı olan CYP1A2 ailesini güçlü bir şekilde inhibe eden tek psikotrop olan şuvoksamindir. Karbamazepin P450 enzimini indüklediği için, birlikte kullanımı olanzapinin metabolizmasını arttırarak olanzapinin kan düzeyini düşürür. Ayrıca sigara içenlerde de olanzapinin metabolizması artarak kan düzeyi düşmektedir [14].

### 2.5.3. Yan etkileri

Yan etkileri genellikle yüksek dozlarda ortaya çıkar. Yan etkileri arasında kabızlık, ağız kuruluğu, iştahta artma, insomnia, sedasyon ve transaminazlarda geçici

yükselme bulunur. Bununla beraber, klozapinle karşılaştırıldığında genellikle daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Olanzapin tedavisi ile hiçbir hastada nöropeni, epilepsi veya EEG değişikliği gelişmemiştir. 7.5–17,5 mg/gün dozlarında 10–20 mg haloperidolden belirgin olarak üstün bulunmuştur [15].

## 2.6. Risperidon

Güçlü ve uzun süreli bir 5-HT<sub>2a</sub> antagonistidir. Bu reseptör üzerindeki antagonist etkisi D<sub>2</sub> antagonizminden 25 kat daha güçlüdür. Bir benzizoksazol türevidir. Risperidonun 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini potent biçimde bloke ederken, D<sub>2</sub> reseptörlerinde de güçlü blokaj gösterirler. D<sub>2</sub> antagonist etkisi haloperidolden azdır. 5-HT<sub>2</sub> antagonizmi ritanserinden fazladır. Bu etkileri ile potent antipsikotik olup hem pozitif hem de negatif semptomlar üzerinde etkilidir. Bir çalışmada etkisinin haloperidolden daha erken başladığına işaret edilmiştir. D<sub>2</sub> antagonizmi klozapinden göreceli olarak daha yüksektir.

Risperidon 5-HT<sub>2</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerinin yanında aynı zamanda aynı zamanda histaminerjik ve alfa-1 adrenerjik reseptörlere de bağlanır. D<sub>1</sub> antagonist etkisi haloperidolden azdır. Risperidon catalepsi oluşturmada haloperidola göre birkaç kez daha az potanttir. Bu da konvansiyonel ilaçlara göre daha az ekstrapiramidal yan etkilere yol açtığını destekler. Son zamanlarda yapılan çift kör çalışmalarda risperidonun haloperidol kadar ekstrapiramidal yan etkilere yol açtığı ifade edilse de diğer bazı çalışmalarda potent antipsikotik olan risperidonun diğer dopamin blokörlerine göre daha az ekstrapiramidal yan etkilere yol açtığı desteklenmiştir. Kaynaklarda doza bağlı ekstrapiramidal yan etki gösterdiği de söylenir.

Risperidon oral alımından sonra hızlı absorbe olur. En yüksek plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır. Absorbsiyon yemeklerle etkilenmez. % 70 idrarla atılırken, %14' ü feçesle atılır. Karaciğer fonksiyonlarında bozukluğu olanlarda risperidonun bağlanmamış fraksiyonları artarak daha güçlü etkisini gösterir. Bu nedenle bu kişilerde doz yarıya indirilir [6].

### 2.6.1. Farmadynamik özellikleri

Risperidon 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, D<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub> reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırken, düşük D<sub>1</sub> afinitesine sahiptir. Düşük dozlarda katalepsi oluşturmaz, EPS riski azdır. Yüksek dozlarda ise haloperidole benzer düzeyde EPS riski vardır. Günde 6 mg ve 4 hafta risperidon kullanımı ile D<sub>2</sub> reseptörlerine %80, 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine ise %85 oranında bağlandığı saptanmıştır risperidonun farmakolojik özellikleri olanzapinle karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Plasebo kontrollü-kör yöntemli, haloperidol ile 8 hafta süreyle karşılaştırmalı ve toplam 523 hastanın katıldığı çok merkezli çalışmanın sonuçları 6 ila 16 mg dozlar arasında risperidonun 20 mg haloperidole en az eşdeğer düzeyde etki gösterdiğine işaret etmektedir. Risperidon sosyal ve duygusal içe çekilme gibi negatif semptomlara, anksiyete, depresyon ve hostilite üzerine haloperidolden daha etkili bulunmuştur. Ortalama bir şizofreni hastasında optimal doz 4-8 mg/gün düzeyindedir ve bu dozlarda EPS geliştirme riski düşüktür; daha yüksek dozlarda antipsikotik etki belirgin olarak artmamakta, buna karşın yan etkilerin görülme sıklığı artmaktadır. Tedavi ile beklenen etkiler çoğunlukla ilk iki haftada gözlenmeye başlamaktadır; bu süre içinde etki gözlenmeyenlerde doz yükseltilmelidir. Bir yıl süre ile ortalama 8,2 mg/gün dozda risperidon kullanan şizofreni olgularında kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği (BPRS) ile %37 oranında düzelmeye saptanmış, olguların %62'sinde düzelmeye %50 ya da daha fazla olmuştur. DeWilde ve Dierick (1991) ise 57 hafta sonunda olguların %80'inde BPRS ile "çok iyi" ya da "iyi" düzeyde yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Tedaviye dirençli şizofreni olgularındaki etkinliği ise klozapinle karşılaştırılabilecek düzeydedir. Postural hipotansiyon, sedasyon, EPS, prolaktin seviyelerinde yükselme en sık gözlenen yan etkilerdir [16].

### 2.6.2. Farmakokinetik özellikleri

Risperidonun etkinliği hem ana bileşik hem de major metabolit olan 9-hidroksirisperidonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Benzer farmakolojik aktiviteye sahiptirler ve dolayısıyla muhtemelen benzer tedavi edici etki oluştururlar. Risperidon ağız yoluyla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızla emilir. Doruk plazma düzeyine 2 saatte ulaşır. Risperidonun biyoyararlılığı ortalama % 82,

metaboliti için % 75'tir. Plazma proteinlerine % 88 oranında bağlanır. Her ne kadar risperidonun kendisi sadece 3 saat yarılanma ömrüne sahip olsa da metabolitin yaklaşık 24 saatlik yarılanma ömrü vardır. Sabit plazma düzeyine ulaşması 1 günde olur. Sonuç olarak, hastaların çoğu için günlük tek doz risperidon yeterli olabilir. Bununla birlikte risperidon ortostatik hipotansiyona yol açabileceği için doz ayarlama döneminde ve yaşlılarda olduğu gibi ortostatik değişikliklere hassas olanlarda gün içinde iki doza bölme faydalı olabilir.

Ekstrapiramidal, bilişsel ve kardiyovasküler yan etki riskinin düşük olmasından dolayı yaşlı hastalar tarafından tolere edilebilse de yaşlı hastalarda karaciğer ya da böbrek yetmezliği olanlarda yarılanma ömrünün uzamış olması nedeniyle doz yarıya düşürülmektedir. Ancak bu hastaların bir bölümünde düşük dozlarda bile EPS etkileri görülebilir [17].

### 2.6.3. Yan etkileri

Yan etkileri arasında; ekstrapiramidal yan etkilere yol açar ama 10 mg/gün altındaki dozlarda genellikle hafiftir. Yine alfa-1 adrenerjik antagonist özelliği ile, tedavinin başlangıcında reşeks taşikardi ile beraber ortostatik hipotansiyona neden olabilirler. D2 antagonistliğinden beklendiği gibi, doza bağlı olarak prolaktinde artışa neden olur. Bu da erektil ve ejakulatuvar disfonksiyonlara, galaktore, adet düzensizliğine neden olur. Ayrıca, bulantı, kusma, karın ağrısı, burun tıkanıklığı, anksiyete ve kilo alma diğer yan etkileri olarak sayılabilir. Belirgin olmayan EKG değişikliklerine de neden olur (QT aralığında uzama).

Risperidonun 12–17 yaşları arasında kullanımı konusunda bilgiler yeterli değildir. 3–6 mg/gün dozlarda etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak ilacın karaciğer ve böbrek işlevleri üzerine olumsuz etkileri olduğu, bu nedenle 16 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde kullanılmaması önerilmektedir. 16 adolesan şizofren hastada yapılan 4 aylık çalışma sonunda 11 hastada çok iyi iyileşme olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda ulaşılan ortalama tedavi dozu, 5.9 mg/gün ve en sık görülen yan etkisi olan hafif sedatif etkisi ile iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir. Bu 16 hastadan 3ünde

ekstrapiramidal yan etkiler gelişmiştir. Ve buradaki çalışmacılar, risperidonun şizofren adolesanlarda etkili ve güvenli olabileceği sonucuna varmışlardır.

Yine şizofren 10 adolesan hastanın praspektif 6 haftalık çalışmasında, risperidon tedavisi süresince semptomlarda belirgin azalma bulunmuştur. Çalışmanın sonunda 10 hastadan 6 sı tedaviye çok iyi cevap verdiği bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda risperidon dozu 6.6 mg/gün olduğu en sık görülen yan etki olarak ta sedasyon ve kilo alımı olduğu gösterilmiştir. 2 hastada akut distoni, 3' ünde parkinsonizm geliştiği görülmüştür.

DEHB ve davranım bozukluğu olan 4 çocuk ve bipolar bozukluğu olan 2 hastadan yapılan vaka sunumunda; 6 hastanın da mevcut ciddi agresif davranışlarının 3mg/gün'den düşük risperidon ile etkili şekilde tedavi edildiği rapor edilmiştir.

Otistik ve yaygın gelişimsel bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise; agresyon, aşırı hareket, anksiyete ve sosyal relatedness'in risperidonun 2 mg/gün ve altındaki dozlarda faydalandığı görülmüştür. Bu çalışmalarda görülen en sık yan etkinin sedasyon ve kilo alımı olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardaki 44 hastadan sadece 1 inde ekstrapiramidal yan etki görülmüştür.

Mental retardasyonlu yetişkin hastaların tedavisinde risperidonun potansiyel faydaları olduğu bir çalışmada açıklanırken çoğu yetişkin olan mental retarde hastalarda yapılan plasebo kontrollü çift-kör çalışmada, risperidon karşılaştırılmış. Atipik ve disfonksiyonel davranışlarda azalmada, risperidonun plaseboya üstün olduğu görülmüştür ve yine sedasyonun en sık görülen yan etki olduğu bildirilmiştir [18].

## **2.7. Aripiprazol**

Aripiprazol şizofreni tedavisinde klinisyenlere farklı bir tedavi seçeneği sağlayan yeni bir atipikantipsikotiktir. Dopamin D2 reseptörleri üzerinde parsiyel agonist etkilidir ve yeni kuşak antipsikotiklerin ilk örneği olarak kabul edilmektedir. Bir diğer parsiyel agonist, Eylül 2003'te faz III çalışmaları başlamış bulunan 5HT1A ve



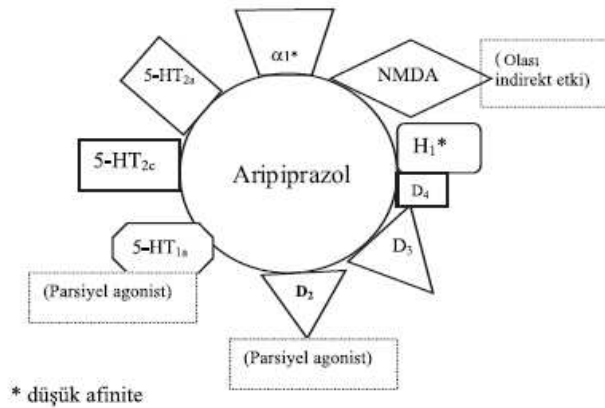
D2 reseptörleri üzerinde parsiyel agonist etkisi olan bifeprunokstur. Aripiprazol, Kasım 2002'den beri A.B.D.'de, Haziran 2004'ten beri de Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılmaktadır.

Parsiyel agonizma kavramı yeni bir kavram değildir. Bir ilacın reseptörü üzerindeki etkisi iki temel mekanizmayla belirlenir afinite (reseptörle geri dönüşümlü bir kompleks oluşturma) ve intrinsik aktivite de denenen etkinlik (efficacy) . Etkinlik ilacın işlevsel bir yanıt oluşturabilme yetisidir. Bir ilaç herhangi bir reseptör üzerinde maksimum yanıt oluşturabilir (tam agonist) ya da hiçbir işlevsel etkisi olmayabilir (tam antagonist). Bir parsiyel agonist ise tam agoniste benzer ama ondan daha zayıf bir etki oluşturur. Parsiyel agonistler ortamda bulunan doğal agonist miktarına göre net agonist ya da net antagonist gibi davranabilirler. Ortamda hiç tam agonist yoksa parsiyel agonist net agonist gibi davranacak, örneğin iyon kanalını kontrol eden bir nörotransmitter örneği düşünüldüğünde, kanalı istirahat haline göre açacaktır. Buna karşılık, ortamda tam agonist bulunduğunda parsiyel agonist net antagonist gibi davranacak, yani kanalı tam agonist durumuna göre kapatacaktır. Bu durumda bir parsiyel agonist aynı anda hem eksik nörotransmitter aktivitesini arttırabilir hem de aşırı nörotransmitter aktivitesini durdurabilir. D2 reseptörlerinde intrinsik aktivite, bir bileşiğin dopamin reseptörünü uyarabilme yeteneği anlamında kullanılır. D2 reseptörü üzerinde tam agonist etkili olan dopamin ve antagonist etkili olan haloperidol, vb ilaçların arasında parsiyel reseptör aktivitesine yol açan parsiyel agonist etkili aripiprazol bulunmaktadır. Dopamin antagonistleri (birinci ve ikinci kuşak) için reseptöre bağlanma reseptör blokajı ile eş anlamlıdır ve %80'in üzerinde blokaj ekstrapiramidal yan etki ile ilişkilidir. 5-HT<sub>2a</sub> ve 5-HT<sub>1a</sub> üzerindeki etkiler ise dopamin salınımını arttırır, bu ajanlarda atipiklik doza bağlıdır. Parsiyel dopamin agonistinde ise reseptör blokajı = bağlanma - intrinsik aktivite şeklinde bir etki vardır. Parsiyel agonist/antagonist ajanlar fazla dopamin bulunması durumunda antagonist, az dopamin bulunması halinde ise agonist olarak işlev görürler [19].

### **2.7.1. Farmadinamik özellikleri**

Şizofreninin gözden geçirilmiş dopamin kuramında hiperaktif subkortikal mezolimbik dopamin yollarının şizofreninin pozitif belirtilerine yol açtığı, az

çalışan mezokortikal dopamin yolaklarının ise negatif belirtiler ve kognitif yıkımda rol oynadığı düşünülmektedir. Parsiyel dopamin agonistleri frontal kortekste dopamin aktivitesini arttırarak ve subkortikal bölgelerdeki aşırı aktif dopamin sistemlerini baskılayarak “dopamin dengeleyici” rol oynayabilirler. Parsiyel agonistlerin bu dengeleyici rolünde dopamin sentezi ve salınımını azaltan dopamin D2 ve D3 otoreseptörleri önemli görünmektedir. Dopamin otoreseptör antagonistleri olan sülpirid ve amisülpirid de limbik sistemde D2 ve D3 reseptörlerini seçici olarak bloke ederek dopamin sistemini düzenleyici bir rol oynamaktadırlar. Aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy}-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone, şu anda kullanılmakta olan tipik ve atipik antipsikotiklerden çok farklı bir farmakolojik profile sahip olup, dopamin sistemi dengeleyici ajanların prototipi olan ilk yeni nesil antipsikotik ajandır. Pre ve postsinaptik dopamin D2 reseptörünün parsiyel agonistidir, D3 reseptörüne güçlü, D4 reseptörüne ise orta düzeyde afinitesi vardır. Parsiyel serotonin 5-HT1A ve 5-HT2C agonisti ve 5-HT2A reseptör antagonistidir (şekil 1). Parsiyel D2 reseptör agonizmasının şizofrenide mezolimbik ve mezokortikal yollarda dopaminergic nörotransmisyonu stabilize ettiği düşünülmektedir. 5-HT1A reseptör parsiyel agonizması şizofreninin negatif, affektif ve bilişsel belirtilerine etki ile, 5-HT2A reseptör antagonizması ise negatif belirtiler üzerinde etkinlik, ajitasyon ve agresyon kontrolü ve daha az ekstrapiramidal yan etki ile ilişkilidir. Sonuç olarak, aripiprazolun reseptör bağlanma profili hem negatif hem de pozitif belirtiler üzerinde etkinlik ve düşük yan etki riskini öngörmektedir (Şekil 2.1) [20].



Şekil 2.1. Aripiprazolün farmakolojik profili

### 2.7.2. Farmakokinetik özellikleri

Aripiprazolun 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. Sitokrom P450 (CYP) 3A4 ve CYP2D6 enzim sistemleri tarafından aktif metaboliti dehydro-aripiprazole dönüştürülür, dehydro-aripiprazol D2 reseptörüne bağlanır ve ana bileşiğe benzer etki gösterir. Oral yoldan alındığında hızla emilir ve tepe plazma konsantrasyonuna 3 saatte ulaşır. Oral yoldan biyoyararlanımı %87'dir, %99'u başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörleri ya da CYP3A4 indükleyicileri ile verildiğinde doz ayarlanması gereklidir. Karbamazepinin aripiprazol konsantrasyonunu düşürdüğü, ketokonazol ve kinidinin ise arttırdığı bildirilmiştir. Fluoksetin ve paroksetinle birlikte verildiğinde bu ilaçlarla kan düzeyleri artabileceğinden aripiprazol dozunun 10 mg/gün olarak ayarlanması önerilmektedir. Valproat ve lityumla doz ayarlamasını gerektirecek düzeyde ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Hayvan deneylerinde anne sütüne geçtiği gözlemlendiğinden emziren annelerin kullanması tavsiye edilmemektedir [21].

### 2.7.3. Yan etkileri

Aripiprazol ile ortaya çıkan en dikkat çekici yan etki akatizi veya hastada huzursuzluğun artmasıdır. Bu yan etki hastanın erken dönemde tedavi terkine yol açabilmektedir. Bu nedenle başlangıçta özellikle alprofiizofreni zolam olmak üzere benzodiyazepin verilebilir. Aripiprazolün  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptörlere etkisi nedeniyle ortostatik hipotansiyon gelişebilir. Çalışmalarda şizofreni hastalarında %11 oranında sersemlik hissi görülmüştür. Oldukça yüksek sayıda hastalarla yapılan bir çalışmada aripiprazol (932 hasta), haloperidol (201 hasta) ve plasebo (416 hasta) karşılaştırılmış, aripiprazol grubunda haloperidol kullanan gruptan daha düşük oranda EPS, akatizi ve sersemlik hissi saptanmıştır. Aynı çalışmada aripiprazolle görülen EPS belirtilerinin plasebo düzeyinde olduğu görülmüştür. Aripiprazol oldukça düşük kilo artışına yol açmıştır. Aripiprazol ile prolaktin düzeylerinde artış görülmemiştir. Aripiprazol tedavisi başlanan hastalarda belirgin olarak kilo azalması, trigliserid ve kolesterol düzeylerinde azalma olduğu belirtilmiştir. 4 haftalık çift kör

kontrollü rastgele desenli bir araştırmada 15 mg/gün ve 30 mg/gün aripiprazol kullanan şizofreni ve şizoaffektif bozukluklu hastalar 10 mg/gün haloperidol ve plasebo kullanan hastalarla karşılaştırılmıştır. 15 mg/gün aripiprazol kullanan hastalar haloperidol kullanan hastalara oranla daha düşük EPS yan etkisi göstermiş, aripiprazol ve plasebo grupları arasında EPS yönünden bir farklılık görülmemiştir. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında kilo artışı yönünden aripiprazol grubunda farklılık görülmemiştir. Ayrıca QT mesafesinde uzama aripiprazol grubunda plaseboya benzer bulunmuştur. 26 haftalık bir çalışmada olanzapin kullanan hastalarda ortalama 4.23 kilo artışı görülmürken, aripiprazol kullananlarda ortalama 1.37 kg azalması olduğu görülmüştür. Toplam 4125 hastanın dahil edilişi 10 çalışmanın verilerinin değerlendirilmiş bir meta-analiz çalışmasında risperidona oranla aripiprazolün daha düşük prolaktin düzeylerine yol açtığı ve QT aralığını daha az uzattığı görülmüştür. Aripiprazol kullanan gebe annelerde daha sık cenin ölümi saptanmıştır. Ayrıca gebelik döneminde aripiprazol kullanımının yüksek oranda fetüste düşük kiloya ve iskelet anormalliklerine yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle aripiprazolün gebelerde ve emziren annelerde kullanımı sakıncalıdır [22,23].

## **2.8. Depo Antipsikotik Enjeksiyonları**

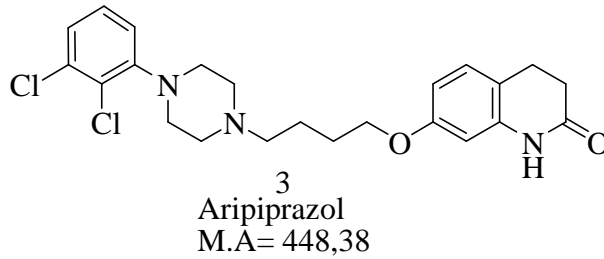
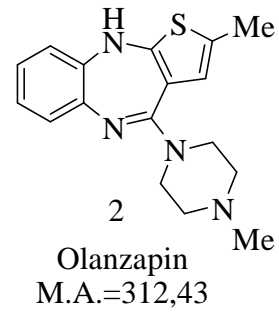
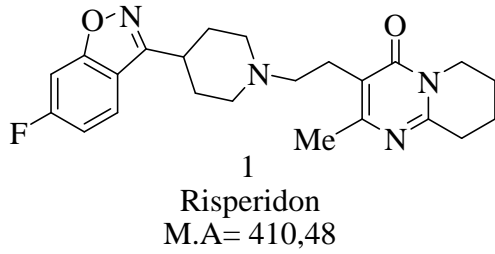
Uzun etkili depo enjeksiyonları, özellikle hastanın tedaviye uyumunun güvenilir olmadığı durumlarda idame tedavi için kullanılır. Ancak, bu preparatlarda ekstrapiramidal reaksiyon insidansı oral preparatlarda olduğundan daha yüksektir.

Depo antipsikotikler 1–4 hafta arayla derin intramusküler enjeksiyon yoluyla uygulanır. İstenmeyen yan etkiler daha uzun süreceğinden, hastaya önce küçük bir test dozu verilmelidir. Ajite ve saldırgan hastaların tedavisinde züklopentiksol uygun olabilirken, şupentiksol bu hastalarda aşırı eksitasyona yol açabilir.

Nöroleptikler şizofreniden başka, akut mani, ilaç bağımlılarında ilaç kesilmesine bağlı ajitasyon ve deliryum, organik beyin sendromu, anksiyete bozuklukları, major depresyon, paranoya, emezis ve diğer bazı durumların tedavisi için de kullanılırlar. Ayrıca, preanestezik medikasyonda, nörolept analjezi ve anesteziye kullanılırlar [5].

## BÖLÜM 3. DENEYLERDE KULLANILAN ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN SENTEZ YÖNTEMLERİ

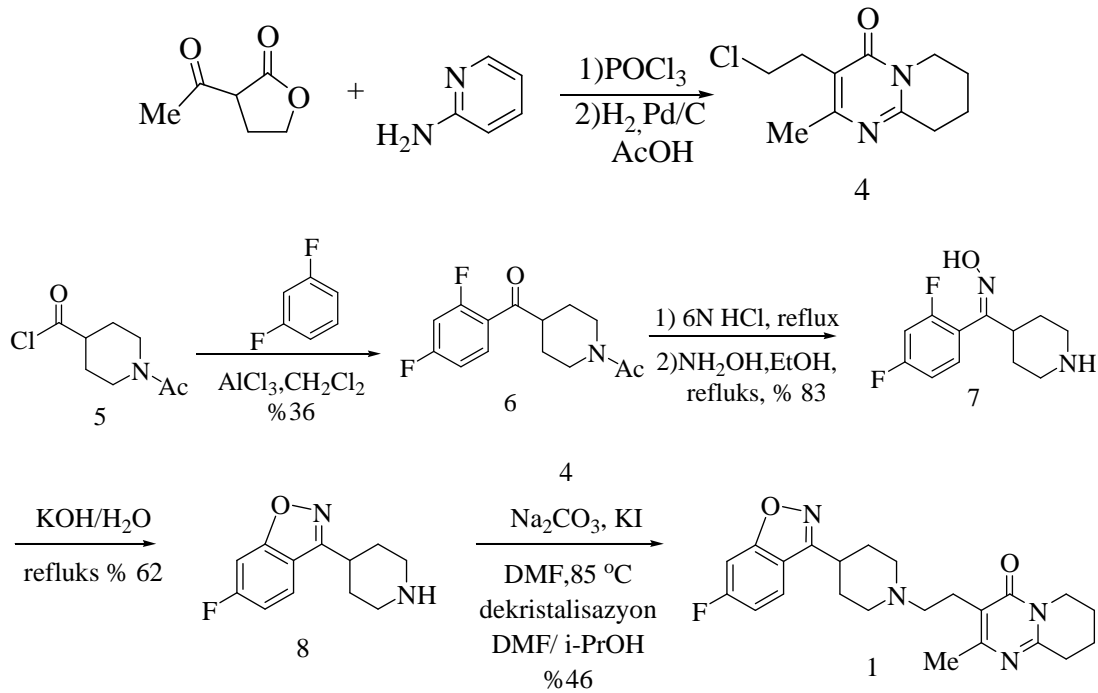
### 3.1. Deneylerde Kullanılan Antipsikotiklerin Yapıları



### 3.2. Risperidonun Sentezlenmesi

Risperidonun sentezi ilk defa 1989 yılında Amerikalı Janssen tarafından Sentez 1'deki gibi sentezlenip patenti alınmıştır. Janssen önce risperidonun sağ halkasını sentezlemiştir. Bu halkayıda 2-aminopiridin ile 2-asetilbütirolaktonu  $\text{POCl}_3$  içinde refluks edip elde edilen molekülü ise asetik asit şartlarında hidrojenasyonu ile 4 numaralı molekülü yani tetrahidropirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidinon sentezlenmiştir. Soldaki halkaya ise arilpiperidinin,  $\text{AlCl}_3$  ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ortamında 1,3-diflorobenzen ile açılması sonunda 5 numaralı asit klorür molekülünden 6 numaralı moleküle % 36

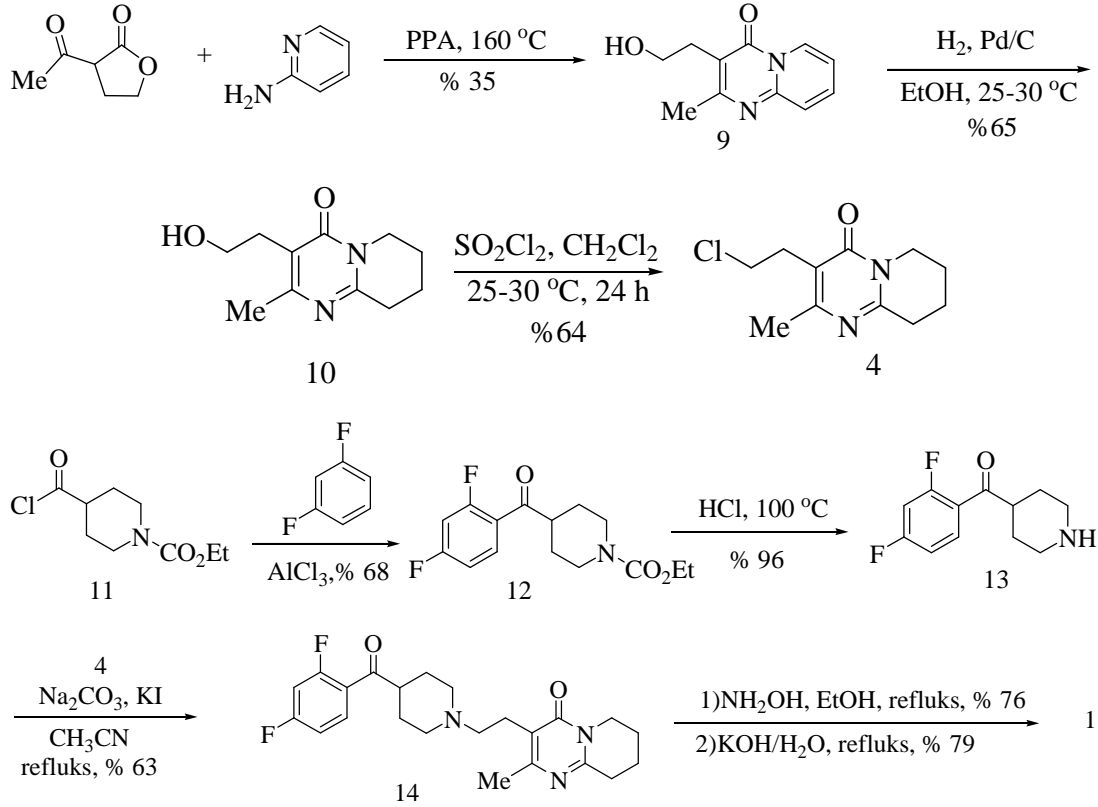
verimle geçmiştir. 6 numaralı moleküldeki asetil grubunu  $H_2O/HCl$  ile hidroliz edip elde edilen molekülü benzoilpiperidin hidroksilamin ile etanol içinde reflüks edildiğinde 7 numaralı oxim elde edilmiştir. Elde edilen oxim  $H_2O/KOH$  ortamında reflüks edildiği zaman halka kapanması ile 1,3-benzisoksazol elde edilmiştir. Elde edilen iki molekül DMF içinde KI ve  $Na_2CO_3$  kullanılarak 4 numaralı alkil klorit ile 8 numaralı piperinin alkilasyonu ile birleştirilmiş olur. Daha sonra DMF/ i-PrOH içinde rekristalisasyon ile % 46 verimle risperidon elde edilir.



#### Sentez 1: Risperidonun Janssen Sentezi

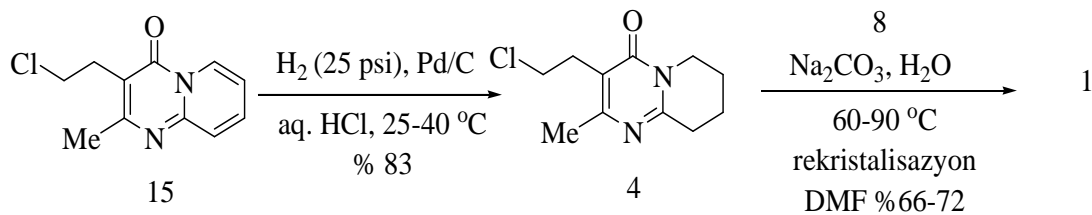
Bir grup İspanyol risperidonu farklı yoldan ve farklı verimlerle Sentez 2'deki gibi sentezlemişlerdir. 2-aminopiridin ile 2-asetilbütirolaktonu polifosforik asit içinde  $160\text{ }^\circ\text{C}$ 'de % 35 verim ile 9 numaralı alkolü elde etmişlerdir. Bir sonraki basamakta 9 numaralı molekülün hidrojenasyonu ile 10 numaralı molekül elde edilmiş ve bu basamakta tiyonil klorür ile 4 numaralı molekül sentezlenmiştir. 13 numaralı benzoil piperidinin hazırlanması Sentez 1'dekine benzer şekilde sentezlenmiştir. Elde edilen 13 ve 4 numaralı moleküller  $Na_2CO_3, KI$  asetonitril içinde reflüks edilip birbirine bağlanmasıyla 14 numaralı molekül sentezlenmiştir. 14 numaralı molekülünde birinci basamakta hidroksilamin ve etanollü ortamda reflüks edilip ikinci

basamaktadır bazik ortamda reflüks edilmesiyle % 79 verimle risperidon sentezlenmiştir.



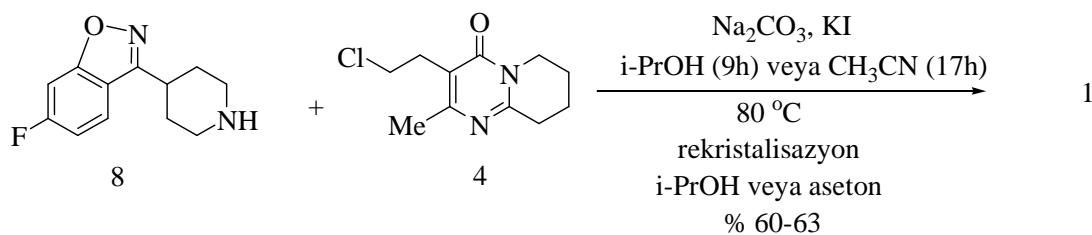
#### Sentez 2: İspanyolların Risperidon Sentezi

Son zamanlarda Rusya’da bir grubun Hindistanda yaptığı çalışmalarda risperidonun sentez basamaklarında değişiklik yapmışlar. Yapılan değişiklikler Sentez 3’te gösterilmiştir. 15 numaralı molekülün  $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$  içinde hidrojenasyonu ile deklorinyona yapmaya gerek kalmadan % 83 verimle 4 numaralı molekülü sentemişlerdir. Ayrıca 4 ve 8 numaralı moleküllerin sulu şartlar altında  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gibi inorganik baz kullanarak alkilasoyun ile risperidon elde edilir. Sulu ortamda inorganik bazın çözünürlüğünün artması ve asidik ürün ile nötralleşmesi oluşan ürünün daha az bozulmasını, yüksek verimle ve saflıkta elde edilmesini sağlar.



Sentez 3: Rusya'nın Risperidon Sentezi

Teva Farmasötik Endüstrisi son zamanlarda yapılan çalışmalarda risperidonun farklı kristal formlarını A, B ve E bulmuşlardır (Sentez 4). Kristal formun ilacın hazırlanmasında büyük etkiye sahiptir. Örneğin, farklı polimorf yapılar çözünürlüğü önemli biçimde değiştirebilir. 1 nolu molekül 4 ve 8 nolu moleküllerin izopropil alkol içinde  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ve KI ile 9 saat reflüks edilmesiyle hazırlanmıştır. Rekristalizasyonun izopropil alkol veya aseton içinde gerçekleşmesiyle Risperidon form A % 60–63 verimle elde edilir. Bu reaksiyon ve kristalisasyonu DMF'den uzak tutulmalıdır ki reaksiyon geri dönmeyin, bozulma olmasın. Risperidon form B kloroform/sikloheksanda tekrar kristallendirilerek oluşabilir veya  $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$  çözülür ve  $\text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{CO}_3$  ilave edilerek tekrar kristallendirilerek form B'nin oluşması sağlanır. Form E risperidon izopropil alkolde çözülüp ardından su ilave edildiğinde tekrar kristallenmesi dolayısıyla da form E'nin elde edilmesi sağlanmış olur [24].



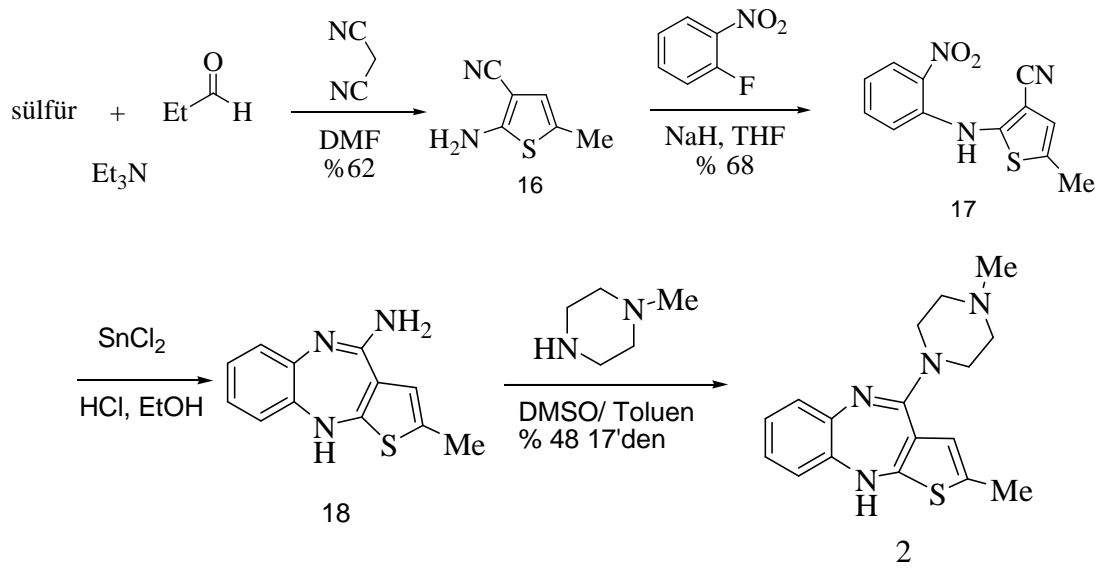
Sentez 4: Teva Endüstrisinin Risperidon Sentezi

### 3.3. Olanzapinin Sentezlenmesi

Chakrabarti ve çalışma arkadaşları İngiltere'deki Eli Lilly şirketinde olanzapin sentezlemişlerdir (Sentez 5 ve 6). 16 numaralı tiofen molekülünü, DMF içinde trietilamin ve propiyanaldehit karıştırılıp ve üzerine sülfür eklenip, en sonunda DMF

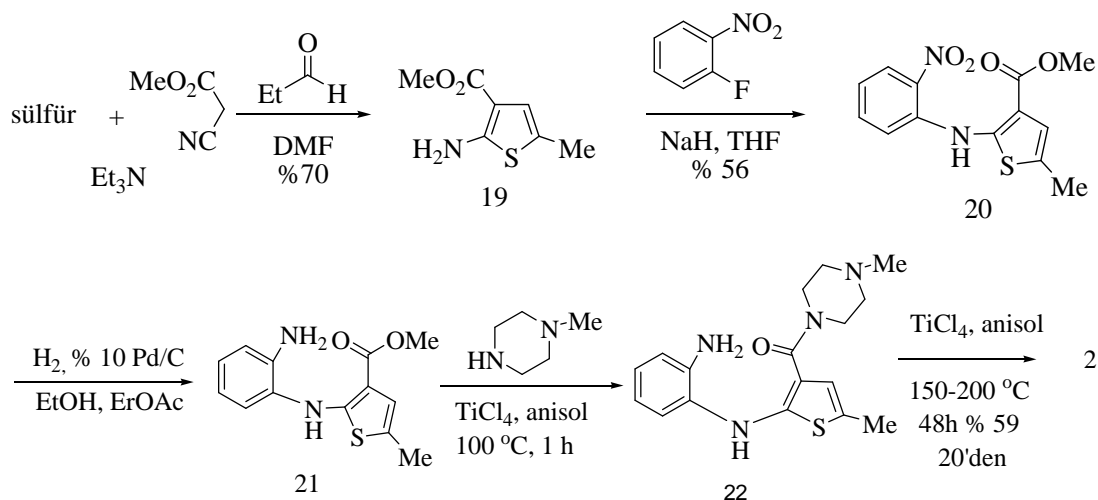


de çözülmüş malononitril ilave edilerek sentezlenmiştir. 16 numaralı amino tiofen anyonuna 2-floronitro benzen ile nükleofilik aromatik süstitüsyon yaptırılır ve 17 numaralı molekül elde edilir. Nitro grubu kalay klorit ile indirgenmiş olur ve amidinden siyano grubu ile anilin siklisasyonu oluşur. Son olarak 18 nolu bileşik ise N-metilpiperazin DMSO/toluen içinde refluks edildiğinde olanzapin sentezlenir. içinde refluks edildiğinde olanzapin sentezlenir.



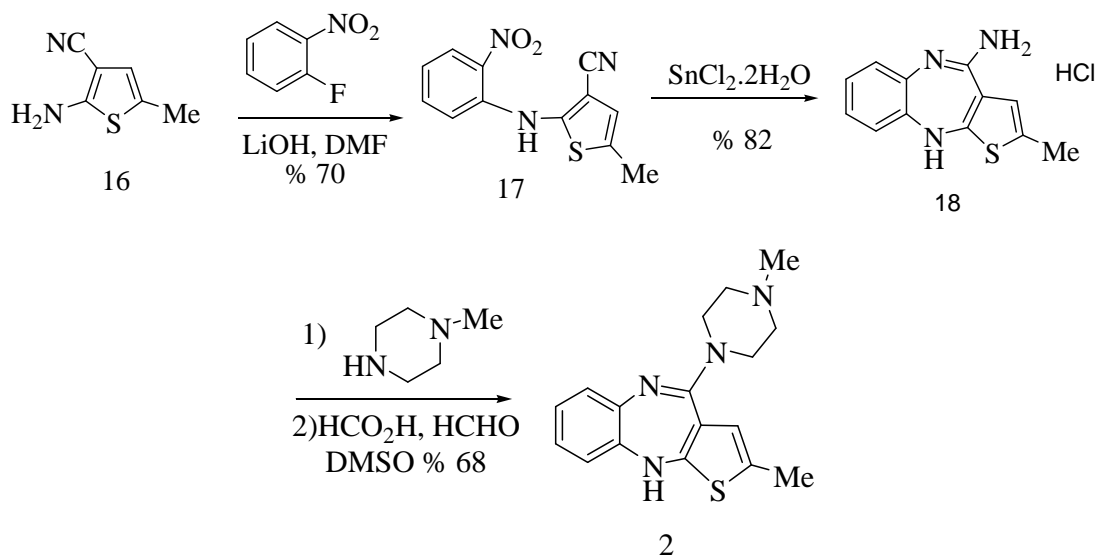
Sentez 5: Olanzapinin Eli Lilly Sentezi

Olanzapin sentezinde alternatif bir yöntem; malononitril yerine metil siyanoasetat kullanılmasıyla tiofenin 3 pozisyonundaki karboksi grubu ile 19 nolu molekül sentezlenmiş olur. 19 nolu molekülün 2-floronitrobenzen ile reaksiyonundan 20 nolu molekül oluşur ve moleküldeki nitro grubunun hidroliz şartlarında hidroliz edilmesiyle de 21 nolu madde elde edilmiş olur. Basit diamino ester ile N-metilpiperazin TiCl<sub>4</sub> içinde 100 °C 'de 1 saat ısıtılmasıyla 22 nolu geçiş maddesi oluşur, aynı sistemde sıcaklık 150–200 °C 48 saat refluks edilmesiyle olanzapin sentezlenir.



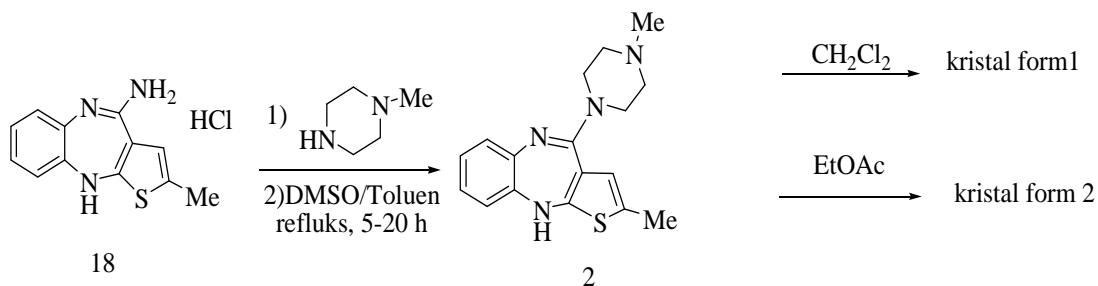
#### Sentez 6: Olanzapinin Alternatif Sentezi

Farmasötik Endüstrilerinden biri olan Sahnghai Endüstrisi'nde son zamanlarda olanzapin sentezini yayınladı (Sentez 7). 16 numaralı tiofeni ele alarak 2-kloronitrobenzen ile LiOH/DMF'li ortamda 17 numaralı molekülü sentezledi. Nitro grubunu indirgeyip halka kapanmasını sağlamış ve 18 numaralı molekül elde edilmiş oldu. Bundan sonraki ilk basamakta piperazin katılması ve takip eden basamakta metilasyon katılması ile toplamda % 29 verim ile olanzapin elde edilmiştir.



#### Sentez 7: Shanghai Edüstrisinin Olanzapin Sentezi

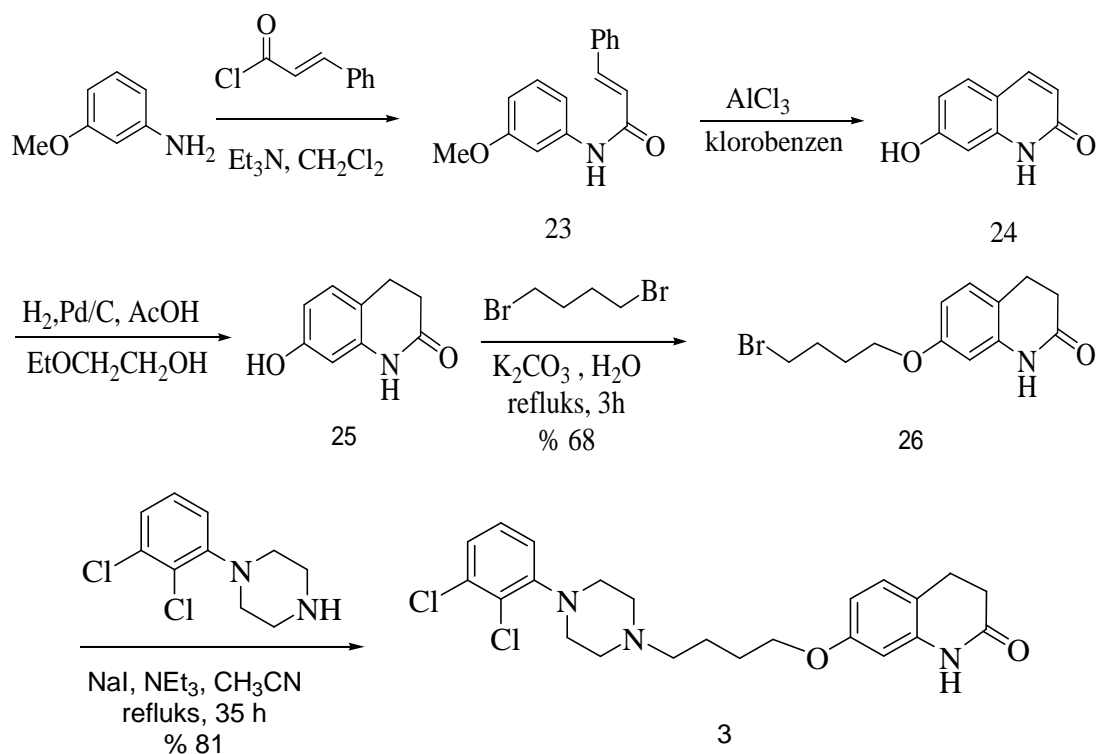
Yapılan çalışmalarda olanzapinin poformik kristal yapısı ve farklı hidratları ortaya çıkmıştır. Dr. Reddy' nin Laboratuvarında monohidrat ve dihidrat yapıları sentezlenmiştir (Sentez 8). 18 numaralı molekül ve N-metilpiperazin DMSO/ toluen içinde reflüks edilmesiyle ve ardından soğutulmasıyla olanzapin sentezlenmiştir. Su katılıp kristallenmesi hızlandırılmış süzülerek su ile yıkanmıştır. Ele geçen madde vakumda 30-50 °C kurutulmuş monohidrat yada ortam sıcaklığına göre dihidrat elde edilmiştir. Kuru olanzapin veya hidratların CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içinde kristalisasyonu sonucu kristal form I, EtOAc içinde kristallendirilmesi sonucunda kristal form 2 elde edilmiştir [25].



Sentez 8: Dr. Reddy' nin Olanzapin Sentezi

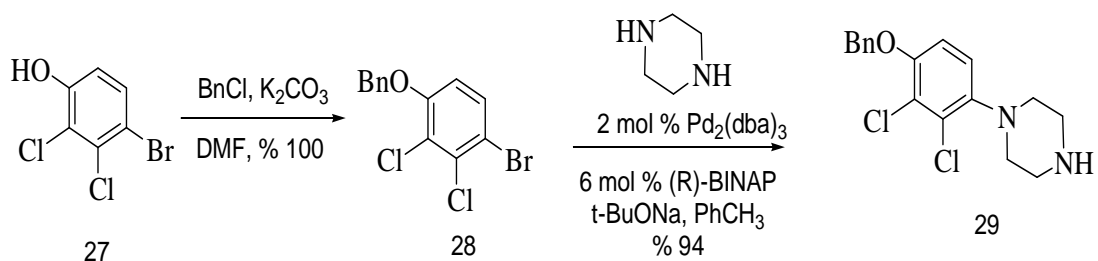
### 3.4. Aripiprazolün Sentezlenmesi

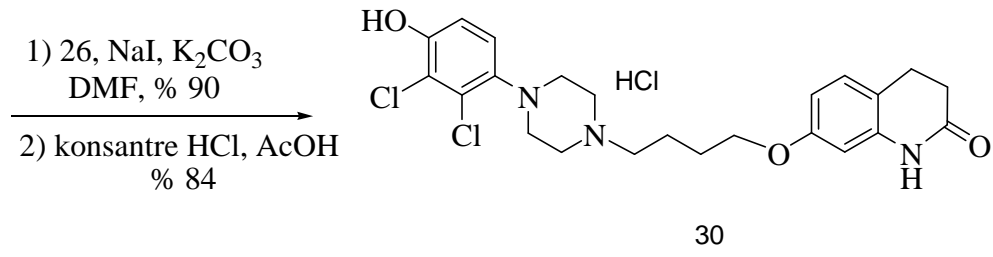
Bristol- Myers Squibb şirketi ortaklarından Otsuka şizofreni tedavinde son zamanlarda çok kullanılmaya başlanan aripiprazolün ticaretine başlamış ve kendine sentez yöntemi geliştirmiş (Sentez 9). Senteze 3-metoksianilin'in Friedel-Crafts tepkimesiyle açilasyonu ile başlamış ve ardından halka kapanmasını ve sonunda da 24 nolu kinolinon molekülünü sentezlemiştir. 24 nolu molekülün hidrojenasyonu ile dihidrokinolinon yani 25 nolu molekül elde edilmiştir. Sonraki basamakta 1,4-dihidrobromobütan ile H<sub>2</sub>O/ Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ortamında reflüks edilmesi sonucu 26 nolu molekül elde edilmiştir. 26 nolu molekülün NaI ile muamele edip ardından da 2,3-diklorofenilpiperazin ile alkilasyonu sonucu aripiprazol sentezlenir.



#### Sentez 9: Otsuka' nın Aripiprazol Sentezi

Bu sentezde aripiprazolün 2,3-dikloro-4-hidroksifenil türevi, temel metabolit yapısı elde edilmiştir (Sentez 10). Senteze benzil eter ile 4-bromo-2,3-diklorofenolün korunmasıyla başlanmış ve 28 nolu molekül elde edilmiştir. 28 nolu molekülün palladyum katalizli aminasyonu ile regiosellektivite sağlanmış ve yüksek verimle 29 nolu molekül elde edilmiştir. 26 nolu molekül ile 29 nolu piperazinin  $\text{KH}_2\text{CO}_3/\text{NaI}$  şartlarında alkilasyonu ve sonraki basamakta konsantre  $\text{HCl}$ /asetik asit içinde muamelesi sonucunda benzoil grubu çıkıp aripiprazolün temel metaboliti oluşur [26].





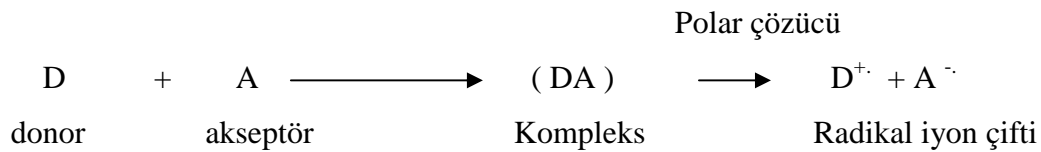
Sentez 10: Aripiprazolün 4-hidroksifenil Metabolitinin Sentezi

## BÖLÜM 4. YÜK TRANSFER KOMPLEKSLERİ

### 4.1. Yük Transfer Kompleksleri

Yük transfer kompleksleri ifadesi ilk kez Mulliken tarafından hidrojen bağlı moleküllerin koordinasyonuna, iyonik ve kovalent bağ yapısına uymayan bazı moleküllerin davranışlarını aydınlatmak için yapılan yeni bir tür ürünün yapısının belirlenmesiyle ortaya çıkarıldı. Yük transfer komplekslerinin oluşturulması ve yapılarının aydınlatılması birçok organik reaksiyonlarda, makromoleküler bileşiklerde ve elektriksel iletkenliklerde son derece önemlidir. Ayrıca yük transfer kompleksleri kimyasal reaksiyonlara ilaveten canlı mikroorganizmalarda ve biyolojik ortamlarda da önemli derecede rol oynar [27].

Yük transfer komplekslerinin bileşimi elektron donörleri ve elektron akseptörleri oluşturur. Elektron alan akseptör [A] ve elektron veren donör [D] olarak isimlendirilir. Yük transfer metodunda donörden akseptöre elektron geçişi kolaylıkla gerçekleşir [28].



Yük transfer geçişlerinde atomların başlangıç ve son hallerindeki yüklerinde önemli derecede değişiklik olur. Yük transfer geçişleri izinli geçişler olduğundan ışığın soğurması çok şiddetlidir ve dolayısıyla kompleks oluşumu sırasında renkler gözlenir. Elektronca zengin organik, organometalik veya çeşitli elektrofillerin arasında gerçekleşen birçok reaksiyon esnasında da kısa süreli renkler gözlenir ve bunlara elektron donör kompleksleri denir. Çözeltideki renkler kompleks oluşumunu ve bileşenler arasındaki değişimin sonucudur. Mulliken teorisine göre elektron donör

akseptör komplekslerine adını veren yük transfer uyarlaması donörün en yüksek enerjili var olan molekül orbitalinden (HOMO), akseptörün en düşük enerjili molekül orbitaline (LUMO) bir elektron transferi ile sonuçlandığını gösterir [29].

Yük transfer komplekslerini elektron donörleri ve elektron akseptörleri oluşturur. Lewis asitleri elektron alan maddeler ve bazıları da elektron veren maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu tanımdan yola çıkarak Lewis asitleri elektron alan anlamında akseptör ve Lewis bazıları da elektron veren anlamında donör olarak tanımlanmıştır.

Çözeltide bir elektron veren ve bir elektron alıcı molekül beraber bulunuyorsa, böyle bir sistemin ışığı absorplaması sonucu elektron, vericiden alıcıya aktarılır. Bu tür absorpsiyon bandına yük transfer bandı denir [30].

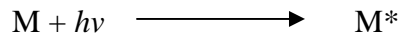
Bir kompleks ışın absorplayınca, donör gruba ait bir elektron, akseptöre ait bir boş orbitale geçer. Dolayısıyla uyarılmış hal, bir nevi iç redoks ürünü gibi düşünülebilir. Bu davranış organik kromoforların davranışlarından farklıdır, çünkü kromoforlarda uyarılmış elektron iki veya daha fazla atom tarafından paylaşılan bir molekül orbitaline geçmiş durumdadır [31].

Genel olarak donör ve akseptör arasındaki etkileşim güçlü olduğundan absorpsiyonları geçiş moleküllerinin absorpsiyonlarından daha uzun dalga boyunda bir bant ortaya çıkar. Her bir kompleks görünür bölgede farklı bir dalga boyunu absorplamakta ve bu komplekslerin renkleri de farklı olmaktadır.

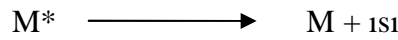
Deneysel çalışmalar katı fazda kompleks oluşumu daha zor gerçekleşmesine rağmen bir avantajı vardır. Çünkü genellikler bütün moleküller katı fazda kompleks halindedir bazı yük aktarma kompleksleri çok zayıf olduğundan ancak düşük sıcaklıklarda ve çözelti içinde oluşabilir [32].

#### **4.2. Ultraviyole ve Görünür Alan Spektroskopisi**

Atomik ya da moleküler bir M türünün ultraviyole veya görünür ışının absorplanması iki basamaklı bir süreç olup, bunlardan birincisi o türün elektronik uyarılmasıdır.



M ile  $h\nu$  fotonu arasındaki reaksiyon ürünü, elektronik olarak uyarılmış  $M^*$  ile gösterilen türdür. Uyarılmış türlerin ömürleri kısa olup ( $10^{-8}$ - $10^{-9}$  s) bunların varlığı, çeşitli durulma süreçleri ile sonlandırılır. Durulmanın en yaygın tipi, uyarılma enerjisinin ısıya dönüştüğü haldir;



Durulma,  $M^*$ 'in yeni türler oluşturmak üzere ayrışmasıyla da gerçekleşebilir; bu tür bi işleme fotokimyasal reaksiyon denir.

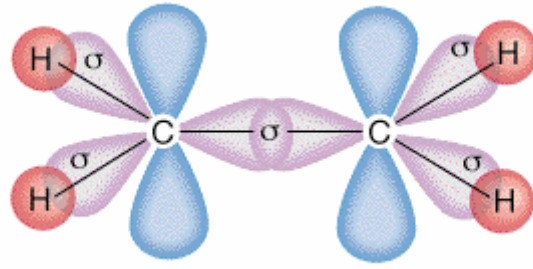
Ultraviyole veya görünür alan absorpsiyon genellikle bağ elektronlarının uyarılmasından kaynaklanır; bunun sonucu olarak, absorpsiyon piklerinin dalga boyları, incelenen türlerdeki bağların tipleriyle ilişkilendirilebilir. Bu yüzden moleküler absorpsiyon spektroskopisi, bir moleküldeki fonksiyonel grupları tanımak için yararlıdır. Ancak daha da önemlisi, ultraviyole ve görünür bölge absorpsiyon spektroskopinin, ışın absorplayan gruplar taşıyan bileşiklerin kantitatif tayinine uygulanmasıdır.

Bu amaçlar doğrultusunda, üç tip elektronik geçişi tanımlamak ve absorpsiyon türleri bu temelde sınıflandırmak mümkündür. Bu üç sınıf; (1)  $\pi$ ,  $\sigma$  ve n elektronlarının geçişleri (2) d ve f elektronlarının geçişleri ve (3) yük aktarım elektronlarının geçişinden oluşur.

Bir organik molekülün absorpsiyonuna katkıda bulunan elektronlar; (1) atomlar arası bağ oluşumuna doğrudan katılan ve dolayısıyla birden fazla atomla ilişkili olanlar; (2) esas olarak oksijen, halojenler, kükürt ve azot gibi atomların çevresinde bulunan ve bağ yapmayan veya ortaklanmamış dış elektronlardır.

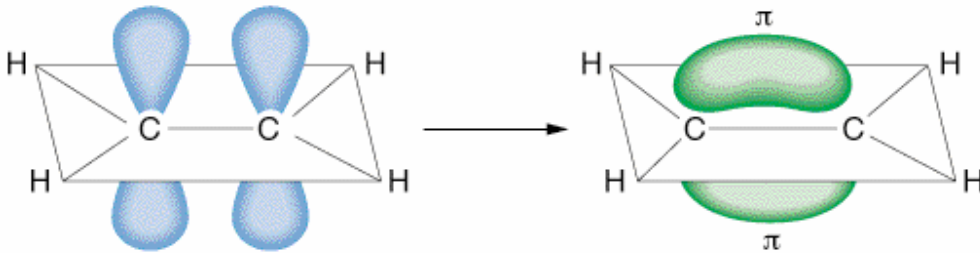
Organik moleküllerde tek bağlarla ilgili molekül orbitalleri sigma ( $\sigma$ ) orbitalleri olarak gösterilirler ve buna karşılık olan elektronlar  $\sigma$  elektronlarıdır (Şekil 4.1).





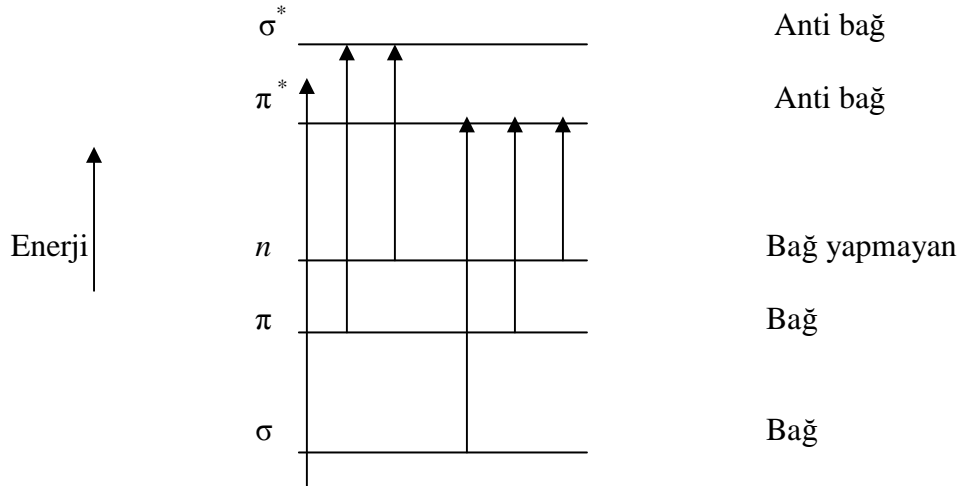
Şekil 4.1. Sigma bağı

Çift bağ ise iki tür molekül orbitali içerir, bir çift bağ elektronuna karşılık olan sigma ( $\sigma$ ) orbitali ve diğer elektron çiftiyle ilgili olan Pi ( $\pi$ ) orbitalleri, atomik p orbitallerinin paralel çakışmasıyla oluşurlar (Şekil 4.2). Bunların yük dağılımı, bağ eksenini boyunca bir nodal (düğümsel) düzlem yani düşük yük yoğunluğundaki bölge ile ve düzlemin üstündeki ve altındaki bölgelerde en fazla yük yoğunluğu ile nitelenir.



Şekil 4.2. Pi Bağı

$\sigma$  ve  $\pi$  elektronlarına ek olarak, organik bileşiklerin çoğunda bağ yapmayan ortaklanmamış (n) elektronları vardır. Çoğu kez, bağ yapmayan bir elektronun enerji seviyesi, bağ ve anti bağ  $\sigma$  ve  $\pi$  orbitallerinin enerji düzeylerinin arasında yer alır. Belirli enerji seviye arasındaki elektronik geçişler, ışının absorplanmasıyla gerçekleşir. Şekil 4.3 te gösterildiği gibi altı tür elektronik geçiş olasıdır:  $\sigma \longrightarrow \sigma^*$ ,  $n \longrightarrow \sigma^*$ ,  $\pi \longrightarrow \sigma^*$ ,  $\sigma \longrightarrow \pi^*$ ,  $n \longrightarrow \pi^*$  ve  $\pi \longrightarrow \pi^*$  dır. Bu altı tür geçişten en çok rastlananları ve tayinlerde kullanılanları  $n \longrightarrow \pi^*$  ve  $\pi \longrightarrow \pi^*$  geçişleridir. Çünkü bunlar düşük enerjilidir.  $\sigma \longrightarrow \sigma^*$  ise çok enerji isteyen geçiş türüdür.



Şekil 4.3 Elektronik geçişlerin enerji seviyeleri

#### 4.2.1. $n \longrightarrow \pi^*$ ve $\pi \longrightarrow \pi^*$ geçişleri

Absorpsiyon spektroskopisinin organik bileşiklere uygulamalarının çoğu,  $n$  veya  $\pi$  elektronlarının  $\pi^*$  uyarılmış düzeyine geçişine dayanır. Çünkü bu işlemler için gerekli enerjiler, absorpsiyon piklerinin deneysel olarak elverişli spektral bölgeye (200–700 nm ) getirir. Sözü geçen geçişlerin her ikisi de,  $\pi$  orbitallerini sağlamak üzere doymamış fonksiyonel gruplara gereksinme duyarlar. Daha iyi bir deyişle, kromofor terimi bu doymamış absorplayıcı merkezlere uygun düşer.

$n$ ,  $\pi^*$  haline uyarmaya ilişkin piklerin molar absorptiviteyi çoğu kez düşük olup normalde  $10^1 - 10^2 \text{ L cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$  aralığında yer alırlar; buna karşılık  $\pi \longrightarrow \pi^*$  geçişlerine ait değerler normal olarak  $10^3 - 10^5$  arasına rastlar. Bu iki absorpsiyon tipi arasındaki diğer bir karakteristik fark, çözücünün, piklerin dalga boyu üzerine etkisidir.  $n \longrightarrow \pi^*$  geçişlerine ilişkin pikler, genellikle çözücünün artan polarlığıyla daha düşük dalga boylarına kayar (hipsomik veya maviye kayma). Her zaman olmasa da bile çoğu kez  $\pi \longrightarrow \pi^*$  geçişleri için karşıt eğilim (batokromik veya kırmızıya kayma) geçerlidir. Hipsokromik kayma görünürde bağ yapmamış elektron çiftinin artan solvasyonundan kaynaklanır ki bu da  $n$  orbitalinin enerjisini düşürür. Bu çeşit etkilerin en şiddetlisi ( 300 nm veya daha fazla maviye kaymalar), çözücü protonlarıyla bağ yapmamış elektron çifti arasındaki hidrojen bağı oluşumunun fazla olduğu su ya da alkol gibi polar hidrolitik çözücülerde ortaya çıkar.

$n \longrightarrow \pi^*$  ve  $\pi \longrightarrow \pi^*$  geçişlerinin her ikisini de etkileyen ikinci bir çözücü etkisi, artan çözücü polarlığı ile bu geçiş piklerinde batokromik kaymaya yol açar. Bu etki küçük kaldığından (genellikle 5 nm'den az)  $n \longrightarrow \pi^*$  geçişlerinde, yukarıda tartışılan hipsokromik etkiyle tamamen gölgelenir. Batokromik kaymayla birlikte, çözücü ile absorplayıcı arasındaki çekimsel polarizasyon kuvvetleri, hem uyarılmamış hem de uyarılmış hallerin enerji seviyelerini düşürme eğilimindedir. Ancak, uyarılmış hal üzerindeki etki daha büyüktür, böylece çözücü polarlığı artmasıyla enerji farklılıkları azalır ve ufak ölçekli batokromik kaymalar ortaya çıkar [33].

### 4.3. Denge Sabitlerini Belirleme Yöntemi

Bazı yük aktarma kompleksleri çok zayıf olduğundan ancak düşük sıcaklıklarda ve çözelti içinde mevcut olabilir. Sıvı fazda yük transfer komplekslerinin ve bileşenlerin arasındaki dengeyi inceleyen birçok araştırma vardır. Denge halini tayini içinde birçok yöntem kullanılabilir.

Sonuçlar, komplekslerin serbest enerji değerlerinin ölçümlerinden ve komplekslerin belirli sıcaklıklarda uygun entalpi ve entropi değişimlerinden elde edilebilir. Akseptör ve donör gibi birbirine etki eden türleri taşıyan çözeltilerde sadece akseptör ve donörün absorpsiyonları görünmez.

Bir bütün olarak kompleksin intermoleküler yük transfer komplekslerine ait yeni bantlar görülebilir. Bu bantların şiddeti belirli bir çözeltideki kompleksin konsantrasyonunun IR ölçüsü olarak kullanılabilir.

Ölçümler genellikle kompleksi oluşturan bileşenlerin zayıf absorplama yaptığı bölgede yapılır. Bir 1:1 elektron donör akseptör kompleksinin oluştuğu ideal bir sistemde kompleksin denge sabiti Benesi Hildebrand denkleminde hesaplanır.

$$\frac{[\text{Akseptör}]}{\text{Absorbans}} = \frac{1}{K\varepsilon [\text{Donor}]} + \frac{1}{\varepsilon} \quad (4.1)$$

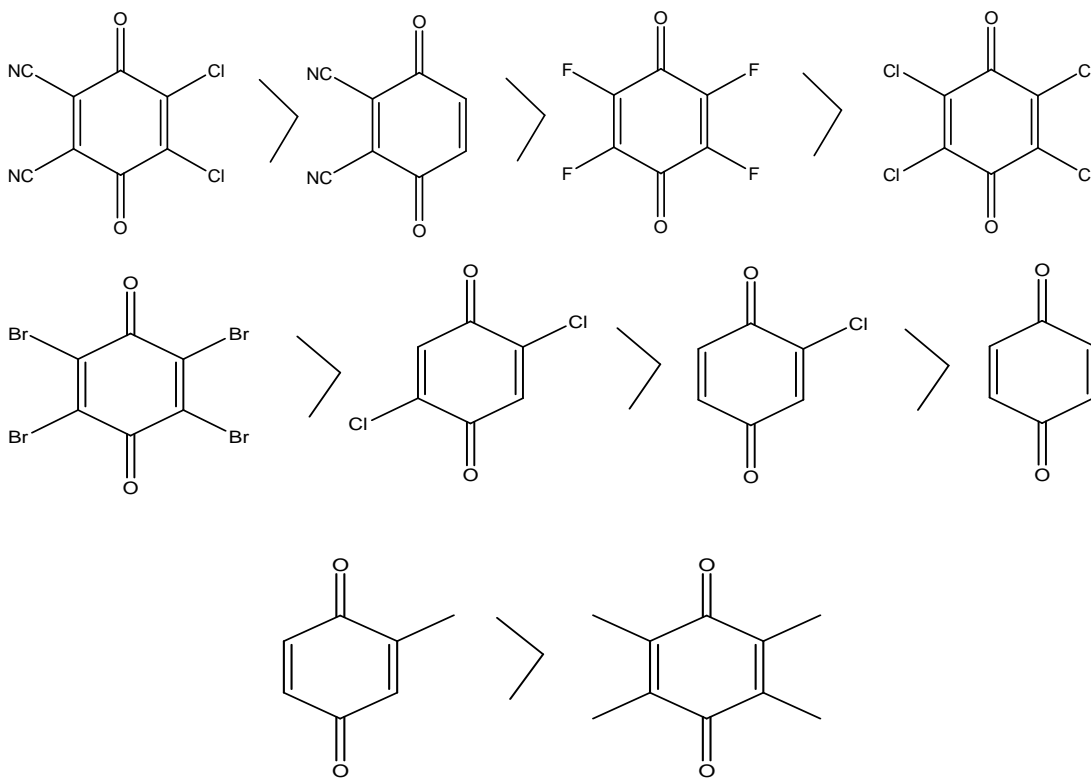
#### 4.4. Denge Sabitini Etkileyen Faktörler

Genel olarak yük transfer komplekslerine baktığımız zaman denge sabitini etkileyen akseptör yapısı donör yapısı ve buldukları çözücü etkiler.

##### 4.4.1. Akseptör etkisi

Yük transfer komplekslerin bileşeni elektron donör ve akseptörlerin oluşturduğunu biliyoruz. Bu nedenle kompleksin denge sabiti akseptörlere de bağlıdır.

$\pi$  akseptörleri arasında hegzametilbenzen komplekslerinin karbontetraklorür inert bir çözücüdeki denge sabitlerinin karşılaştırılması gösterir ki DDQ en güçlü akseptörlerden biridir. Ama böyle yüksek redoks potansiyeli olan bir bileşiğin elde edilmesi zordur. Yaygın bir donör çeşidi ile akseptör grupları arasındaki komplekslerin kararlılığına göre akseptörün elektron ilgisi aşağıda verilmiştir.



Akseptör molekülünün büyüklüğünün artması donör molekülünün sterik etkiden dolayı yaklaşmasına engel olur.

#### 4.4.2. Donor etkisi

Bazı örneklerde n-donorler ve  $\pi$ -donorler  $\pi$  akseptörleri ile n- akseptörleri denge derecesindeki büyük farklarla mukayese edilirler. n- donorleri ile  $\pi$ - donorleri arasındaki bölünme her zaman kesin değildir. Bu yüzden bazı bileşikler diğer akseptörlere doğru  $\pi$ - donorleri gibi ve bazı akseptörlere doğru n- donorleri gibi davranabilir [34].

#### 4.4.3. Çözücü etkisi

Denge durumu çözücüye de bağlıdır. Çözücünün UV bölgesindeki ışınlar için geçirgen olması gereklidir ve numuneyi belirgin pikler verebilecek şekilde çözmesi gerekir. Çözücünün kompleks spektrumu verdiği bölgede soğurum yapmaması gerekir. Ayrıca polar olmalı ve çözdüğü maddeyle reaksiyona girmemelidir.

#### 4.5. Kompleks Stokiyometrisinin Belirlenmesinde Job Metodu

Donor ve akseptörden meydana gelen bileşik için iyi bir çözücü ve maksimum absorpsiyon verdiği dalga boyu bilinirse böyle bir kompleksin kaç tane donor ve akseptörden meydana geldiği bulunabilir. Bu yöntem Job tarafından bulunduğu için Job metodu olarak bilinir. Diğer bir adı ise sürekli değiştirme yöntemidir.

Yöntem için donor ve akseptörden meydana gelen kompleksin bir spektrumu alınır ve bu spektrum en şiddetli absorpsiyonu verdiği dalga boyu tespit edilir. Cihaz bu dalga boyuna ayarlanır. Donor ve akseptörün aynı konsantrasyonda çözeltileri hazırlanır. Hazırlanan çözeltiler karışımın toplam hacmi aynı kalmak suretiyle % 100, % 90, % 80, % 60, %50, % 40, % 20, %10 donor içerecek şekilde karışımlar hazırlanır. Sonra ayarlanan dalga boyuda karışımların absorbansları ölçülür. Ölçülen absorpsiyon değerleri alınan oranlara karşı grafik çizilir. Bu grafikte maksimum absorbansa karşı gelen % donor oranı bulunarak kompleks stokiyometrisi belirlenir.

#### 4.6. Yük Transfer Komplekslerinin Termodinamik Değerlerinin Hesaplanması

Yük transfer komplekslerinin termodinamik değerleri  $\Delta H$  ve  $\Delta S$  farklı sıcaklıklarda incelenir. Denge sabiti ideal halde yalnızca sıcaklığa bağlıdır. Termodinamik değerleri aşağıda verilen Van't Hoff ve Lambert Beer's denklemleriyle hesaplanır. Van't Hoff denklemi aşağıda verilmiştir.

$$\ln ABS = \frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} \quad (4.2)$$

$\ln ABS$  'ye karşı  $1/T$  ( $^{\circ}K$ ) çizilen grafiğin eğiminden  $\Delta H$ , doğrunun kesim noktasından  $\Delta S$  değerleri hesaplanır.  $\Delta G$  değeri ise  $-RT\ln K$  denkleminde bulunur.

## **BÖLÜM 5. MATERYAL VE METOD**

### **5.1. Kullanılan Bileşikler ve Cihazlar**

Deneysel çalışmalarda bileşiklerin ve komplekslerin spektrum okumaları Shimadzu UV-2401 PC UV-VIS Recording Spectrophotometer marka spektrometre kullanılarak alındı. Shimadzu P/N-200-34442 UV okuma küvetleri kullanıldı. Tartımlar Qhaus marka hassas terazi ile yapıldı. Çalışmalarda Merck marka diklorometan kullanıldı.

### **5.2. Deneyleerde Kullanılan Bileşiklerin Spektrumlarının Belirlenmesi**

Oda sıcaklığında çözücü olarak metilen klorür kullanılarak belirli molaritede olanzapin, risperidon, aripiprazol, DDQ, TCNE çözeltileri hazırlandı. Spektrum okumasında blank olarak metilen klorür kullanıldı. Spektrofotometrede 200-800 ve 200-900 nm dalga boyları arasında bileşikler tarandı ve spektrumları alındı. Bileşiklerin absorpsiyon verdikleri dalga boylarında molar absorplama katsayıları Lambert-Beer denklemi yardımıyla hesaplandı. Lambert-Beer yasasını kısaca şöyle anlatabiliriz; monokromatik ve  $I_0$  şiddetindeki bir ışık demeti, kalınlığı  $b$  cm olan bir tüpte bulunan çözeltideki herhangi bir molekül tarafından absorplandığında şiddeti azalır ve tüpü  $I$  şiddetinde terk eder. Işımanın şiddetindeki bu azalmanın bir kısmı örnek kabının çeperlerinde ortaya çıkan yansımalar veya çözeltide bulunabilecek asılı taneciklerinin yol açtığı saçılmalar sonucu oluşur. Sadece moleküllerin o dalga boyundaki ışımaya absorplaması sonucu ortaya çıkan azalma Beer-Lambert eşitliği ile verilir. Bu eşitliğe göre, örnek kabına giren ve kabı terk eden ışık şiddetlerinin logaritmalarının farkı, ışıkla etkileşen moleküllerin birim hacimdeki sayısı ile, yani derişim ile, orantılıdır:

$$\text{Log } (I_0/I) = \epsilon \cdot b \cdot c = A \quad (5.1)$$

A ile C arasında bu basit doğrusal ilişkiden analitik uygulamalarda yararlanılır. Eşitlikte derişim C, mol/L, örnek kabının kalınlığı b ise cm birimindedir.  $\epsilon$ , molar sönüm veya molar absorpsiyon katsayısı ya da molar absorptivite olup, birimi L/mol.cm dir; A ise absorbans adını alır. A'ya optik yoğunluk veya sönüm adları verilir. Derişimin gr/L olarak kullanılması halinde A'yı C'ye bağlayan eşitlikte katsayı a ile gösterilir ve birimi L/g.cm olarak verilir; a, sönüm veya absorpsiyon katsayısı ya da absorptivite adını alır:

$$A = a \cdot b \cdot C \quad (5.2)$$

Örnek kabını terk eden ve kaba giren ışık şiddetleri arasındaki orana geçirgenlik, T, adı verilir:

$$I/I_0 = T = 10^{-\epsilon bc} \quad (5.3)$$

Görüldüğü gibi, geçirgenlik ile derişim arasındaki ilişki üstel olup bunun uygulamada kullanılması zordur. A ile T arasındaki basit ilişki ise,

$$A = -\log T = 2 - \log \%T \quad (5.4)$$

şeklindedir ve % T yüzde geçirgenlik adını alır.

### 5.3. Kompleks Oluşumlarının Belirlenmesi

Aripiprazol, olanzapin, risperidon, DDQ, TCNE metilen klorür kullanılarak belirli konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlandı. Her bir çözeltiden 1 ml alınarak aripiprazol-DDQ, aripiprazol-TCNE, olanzapin-DDQ, olanzapin –TCNE, risperidon-DDQ, risperidon-TCNE donor akseptör çiftleri şeklinde 3 ml'lik UV kuvvetlerine toplam hacim 2 ml olacak şekilde konuldu, çalkalandı ve belirli bir süre beklendi. Daha sonra karışımların spektrumları alındı ve maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boyu belirlendi.



#### 5.4. Komplekslerin Stokiyometrilere Belirlenmesi

Aripiprazol-DDQ, aripiprazol-TCNE, olanzapin-DDQ, olanzapin –TCNE, risperidon-DDQ, risperidon-TCNE komplekslerinin stokiometrilere Job Metodu ile belirlendi. Job Metodu; aynı konsantrasyonda donör ile akseptörün toplam konsantrasyon sabit tutulup bunların yalnız oranlarının değiştirildiği kompleks çözeltiler hazırlanır ve absorpsiyonları ölçülür. Toplam hacim iki ml olacak şekilde 3 ml'lik UV kuvvetlerine farklı yüzdelik dilimlerde donör ve akseptör karıştırarak komplekslerin maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boyundaki absorbans değerleri ölçülür ve akseptörün hacim oranına karşı grafik çizilir. Çizilen grafikten maksimum absorbans değerine karşılık gelen akseptörün mol oranı kompleksin stokiometrisini verir.

#### 5.5. Komplekslerin Denge Sabitlerinin Belirlenmesi

Komplekslerin denge sabitlerinin belirlenmesinde çözeltiler hazırlanırken D/A veya A/D oranının yaklaşık 100/3 civarında olmasına dikkat edildi. Aripiprazol-DDQ için 10 ml  $3 \cdot 10^{-4}$  M DDQ kuvete ise  $10^{-2}$  M olacak şekilde aripiprazol tartıldı. Hazırlanan DDQ çözeltisinden 2 ml kuvette bulunan aripiprazol çözeltisi üzerine ilave edildi ve kompleks oluşumu ve oluşan kompleksin sabitlenmesi için bir süre beklendi. Maksimum absorpsiyon verdiği dalga boyundaki absorbans kaydedildi. Daha sonra 0,2'şer ml DDQ çözeltisi eklenerek toplam 10 okuma yapıldı. Oluşan kompleksin denge sabiti aşağıda verilen Benesi-Hildebrand denklemi ile hesaplandı.

$$\frac{[\text{Akseptör}]}{\text{Absorbans}} = \frac{1}{K \varepsilon [\text{Donör}]} + \frac{1}{\varepsilon} \quad (5.5)$$

Bu denkleme göre [A] /Abs. değerlerinin 1/[D] değerlerine karşı çizilen grafiğinin eğiminden Kε değerleri hesaplandı. Denkleme verdiği gibi [A] konsantrasyonu sabit tutularak [D] konsantrasyonundaki değişikliklere karşılık gelen absorbans değerleri kaydedildi. Denkleme göre komplekslerin denge sabiti hesaplandı.

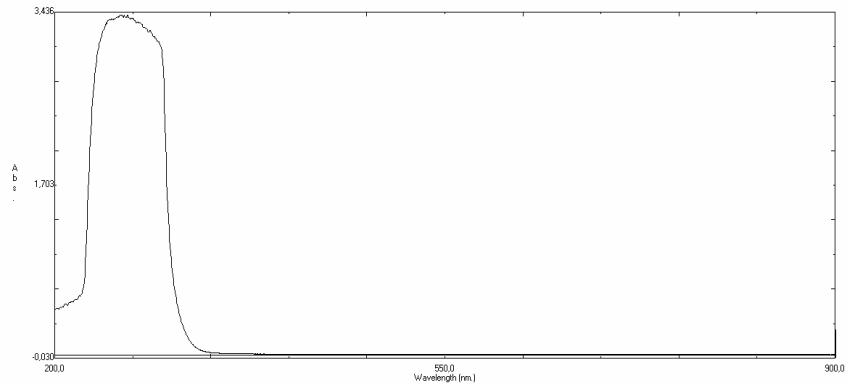
## 5.6. Komplekslerin Termodinamik Sabitlerinin Belirlenmesi

Komplekslerin termodinamik sabitlerinin belirlenmesinde Van't Hoff ve Lambert Beer's denklemleri kullanıldı. Eşit molaritelerde donör ve akseptör çözeltileri hazırlandı. Ölçümler 7, 14, 21, 28, 35 °C de yapıldı. UV okumalarında blank olarak diklormetan kullanıldı. Komplekslerin maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boylarındaki absorbans değerleri kaydedildi ve Van't Hoff denklemine göre  $\ln[\text{Abs}]$ 'ye karşı  $1/T(^{\circ}\text{K})$  grafiği çizildi. Buradaki eğim; ölçüm yapılan sıcaklıktaki doğrultma faktörüdür. Elde edilen grafiğin eğimi  $-\Delta H/R$ , kesim noktası ise  $\Delta S/R$  değerlerine karşılık gelir. Burada R;  $1,987 \text{ cal mol}^{-1}$  olarak alındı. Elde edilen doğru eğimlerinden ve kesim noktalarından komplekslerin  $\Delta H$  ve  $\Delta S$  değerleri hesaplandı.  $\Delta G$  değerleri ise  $\Delta G = -RT \ln K$  formülü kullanılarak hesaplandı. Yapılan çalışmalar sırasında sıcaklık su banyosunda kontrollü şekilde sağlandı.

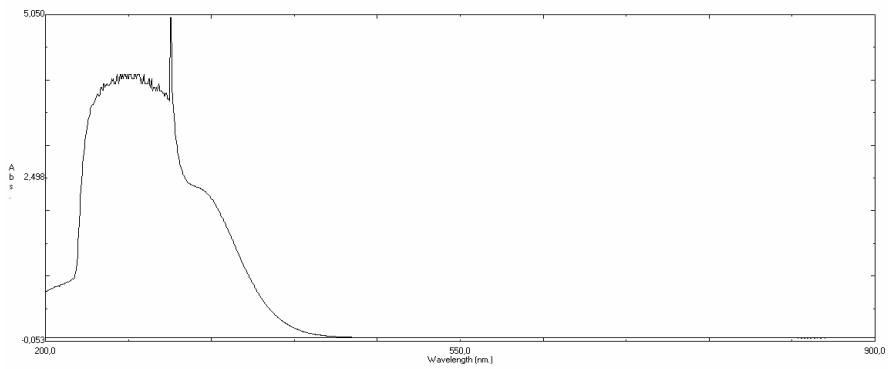
## BÖLÜM 6. DENEYSEL BULGULAR

### 6.1. DeneYlerde Kullanılan Bileşiklerin Spektrumları

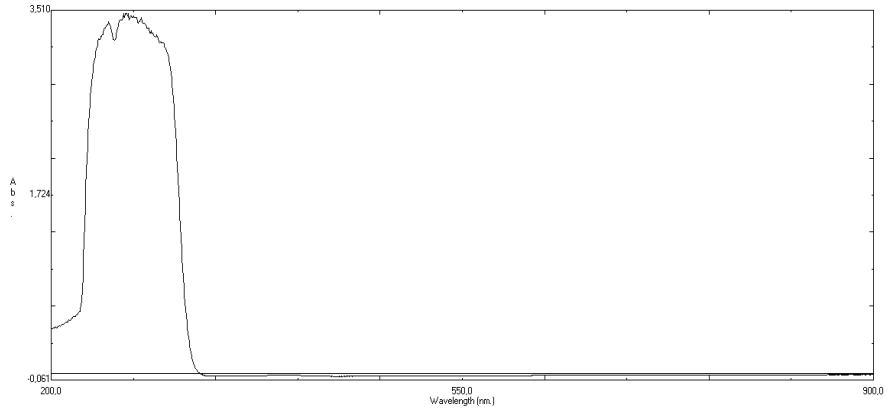
Yapılan çalışmalarda donör olarak kullanılan aripiprazol, olanzapin, risperidon ve akseptör olarak kullanılan DDQ, TCNE diklorometandaki spektrumları sırasıyla Şekil 6.1., 6.2., 6.3., 6.4., 6.5., 6.6., 6.7.' de verilmiştir.



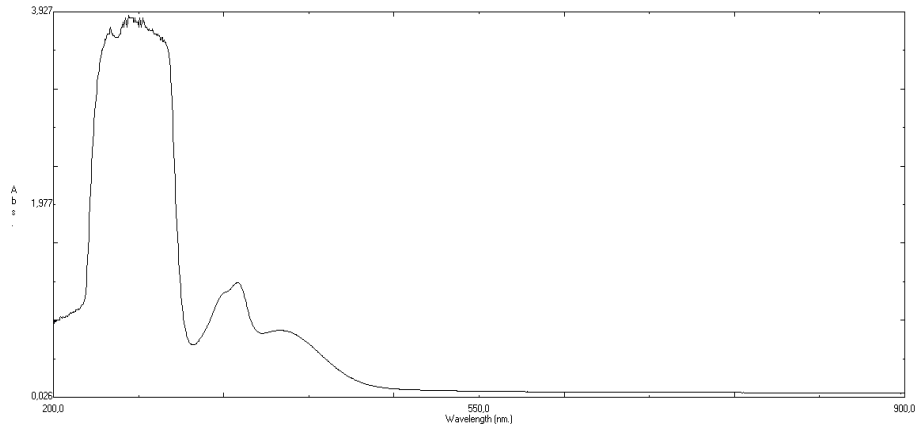
Şekil 6.1.  $10^{-3}$  M Aripiprazolün metilen klorürdeki spektrumu



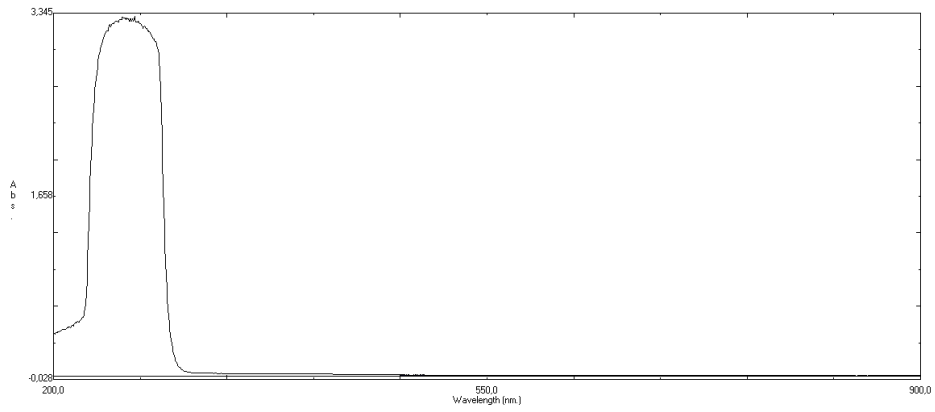
Şekil 6.2.  $10^{-3}$  M Olanzapinin metilen klorürdeki spektrumu



Şekil 6.3.  $10^{-3}$  M Risperidonun metilen klorürdeki spektrumu



Şekil 6.4.  $10^{-3}$  M DDQ'nun metilen klorürdeki spektrumu

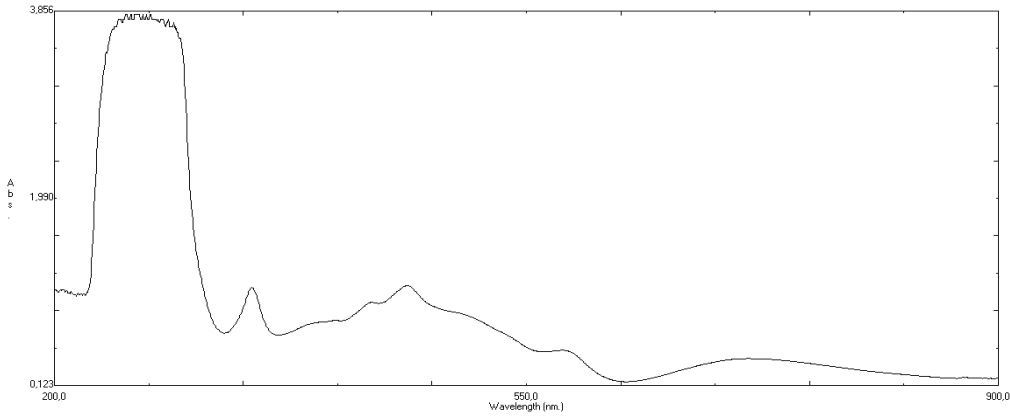


Şekil 6.5.  $10^{-3}$  M TCNE'nin metilen klorürdeki spektrumu

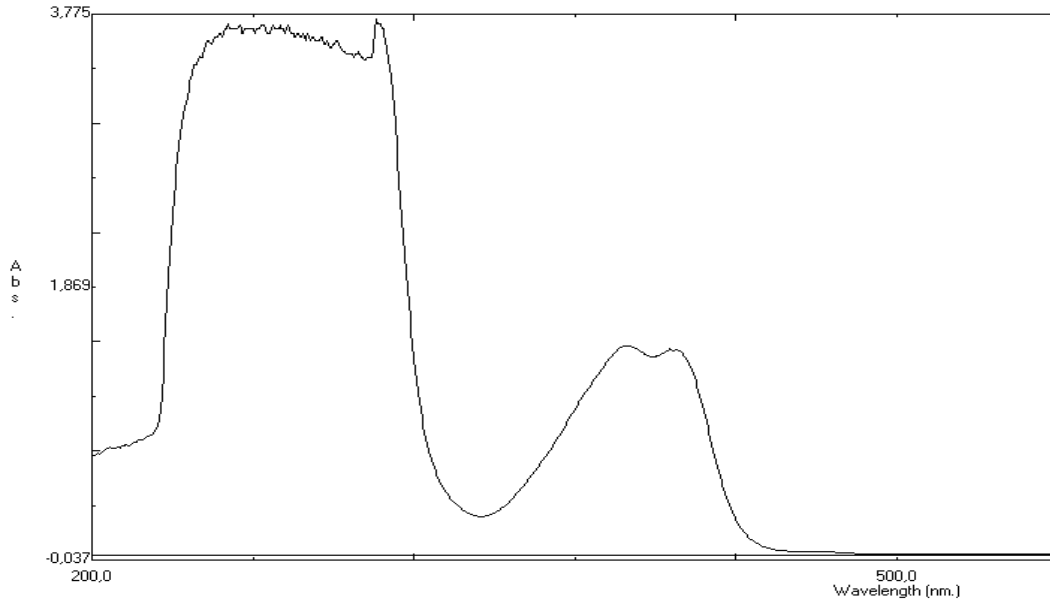
## 6.2. Kompleks Oluşum Spektrumları

Donor ve akseptörün belirli oranlarda karıştırılmasıyla oluşan komplekslerin spektrumları aşağıda verilmiştir.

Aripiprazol- DDQ ve aripiprazol- TCNE ile verdiği komplekslerin 25 °C' de diklorometandaki spektrumları sırasıyla Şekil 6.6 ve 6.7' de verilmiştir.

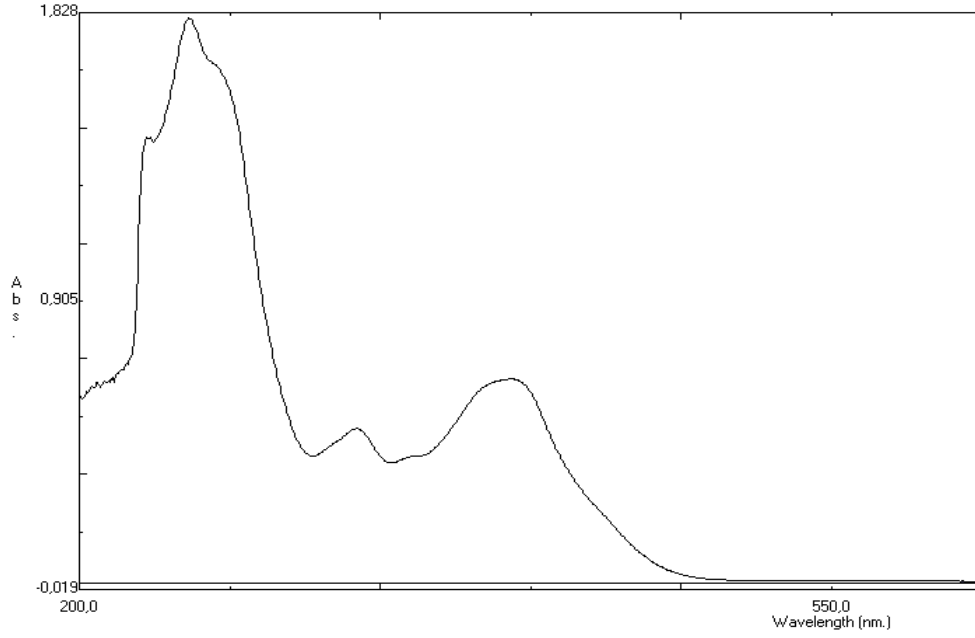


Şekil 6.6. Aripiprazol ve DDQ kompleksi

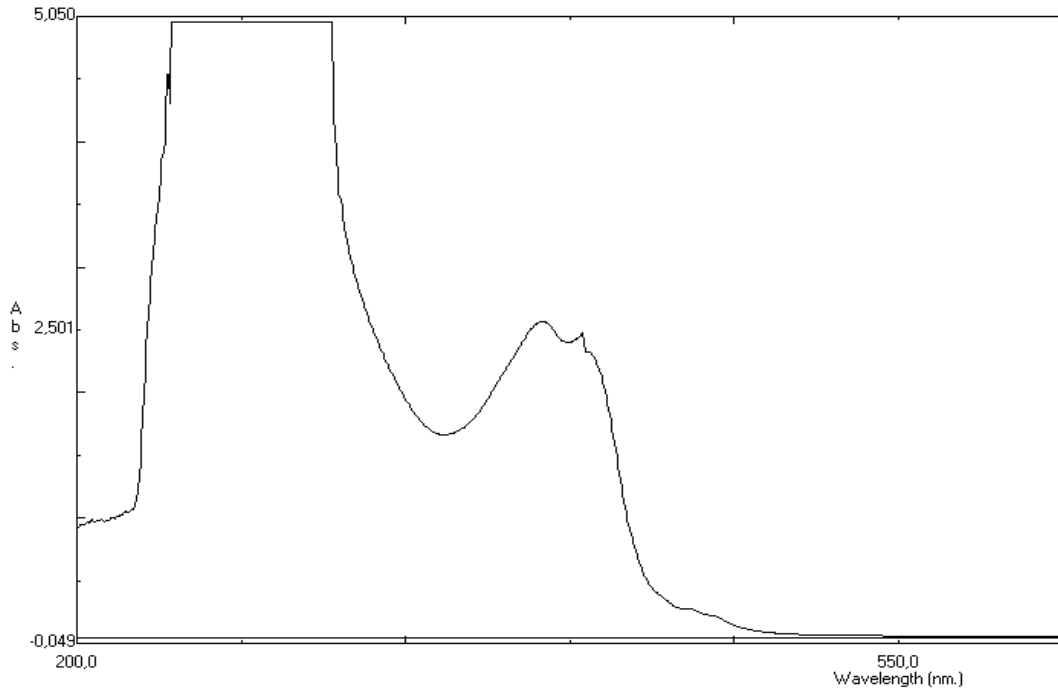


Şekil 6.7. Aripiprazol ve TCNE kompleksi

Olanzapin-DDQ, olanzapin-TCNE ile verdiği komplekslerin 25 °C' de diklorometandaki spektrumları sırasıyla Şekil 6.8, 6.9' da verilmiştir.

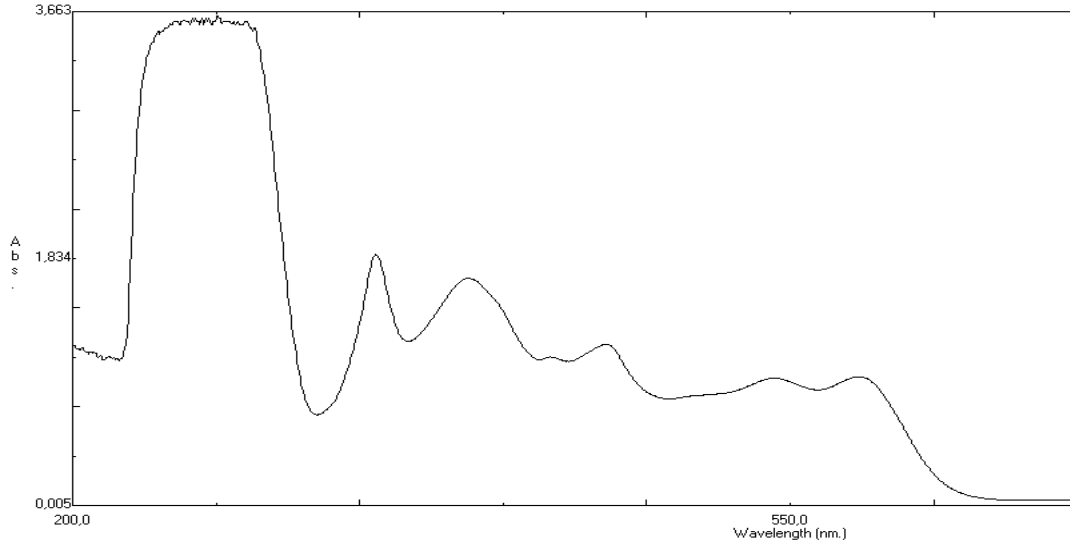


Şekil 6.8. Olanzapin ve DDQ kompleksi

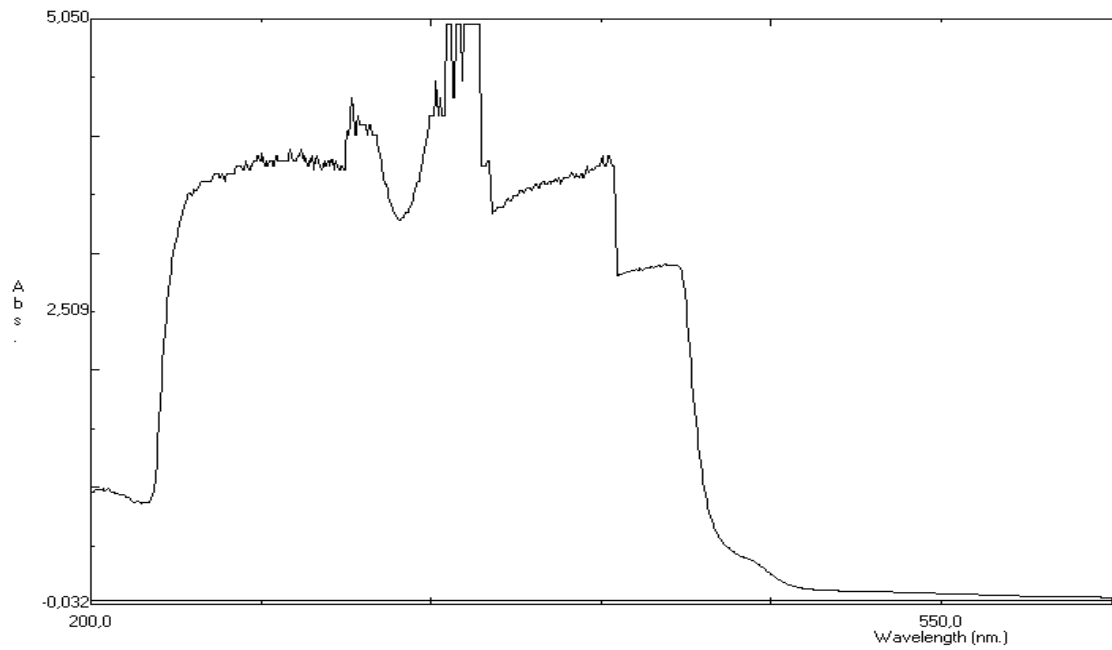


Şekil 6.9. Olanzapin ve TCNE kompleksi

Risperidon-DDQ, risperidon-TCNE ile verdiği komplekslerin 25 °C' de diklorometandaki spektrumları sırasıyla Şekil 6.10, 6.11' de verilmiştir.



Şekil 6.10. Risperidon ve DDQ kompleksi



Şekil 6.11. Risperidon ve TCNE kompleksi

### 6.3. Komplekslerin Stokiometrilere

#### 6.3.1. Aripiprazol – DDQ kompleksinin stokiometrisi

Aripiprazol – DDQ kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.1’ de verilmektedir.

Tablo 6.1.  $10^{-3}$  M Aripiprazol ve  $10^{-3}$  M DDQ kompleksi Job grafiği için 714 nm’ deki deneysel veriler

Aripiprazol %	100	90	80	60	50	40	20	10	0
DDQ %	0	10	20	40	50	60	80	90	100
Absorpsiyon	0	0,055	0,095	0,1580	0,1973	0,2457	0,2068	0,0963	0

#### 6.3.2. Aripiprazol – TCNE kompleksinin stokiometrisi

Aripiprazol – TCNE kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.2’ de verilmektedir.

Tablo 6.2.  $10^{-3}$  M Aripiprazol - $10^{-3}$  M TCNE kompleksi Job grafiği için 399 nm’ deki deneysel veriler

Aripiprazol %	100	90	80	60	50	40	20	10	0
TCNE %	0	10	20	40	50	60	80	90	100
Absorpsiyon	0	0,2037	0,6247	1,1551	1,4579	1,5224	1,1355	0,5632	0

#### 6.3.3. Olanzapin – DDQ kompleksinin stokiometrisi

Olanzapin – DDQ kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.3’ te verilmektedir.

Tablo 6.3.  $10^{-4}$  M Olanzapin ve  $10^{-4}$  M DDQ kompleksi Job grafiği için 400 nm’ deki deneysel veriler

Olanzapin %	100	90	80	60	50	40	20	10	0
DDQ %	0	10	20	40	50	60	80	90	100
Absorpsiyon	0	0,1699	0,3095	0,5432	0,6504	0,5543	0,3990	0,2221	0



### 6.3.4. Olanzapin – TCNE kompleksinin stokiometrisi

Olanzapin – TCNE kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.4' te verilmektedir.

Tablo 6.4.  $10^{-3}$  M Olanzapin ve  $10^{-3}$  M TCNE kompleksi Job grafiği için 418 nm' deki deneysel veriler

Olanzapin %	100	90	80	60	50	40	20	10	0
TCNE %	0	10	20	40	50	60	80	90	100
Absorpsiyon	0	0,6000	1,1171	2,1439	2,3145	2,1056	1,7928	1,0163	0

### 6.3.5. Risperidon – DDQ kompleksinin stokiometrisi

Risperidon – DDQ kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.5' te verilmektedir.

Tablo 6.5.  $10^{-3}$ M Risperidon ve  $10^{-3}$ M DDQ kompleksi Job grafiği için 541,5 nm' deki deneysel veriler

Risperidon %	100	90	80	60	50	40	20	10	0
DDQ %	0	10	20	40	50	60	80	90	100
Absorpsiyon	0	0,2215	0,3990	0,7465	0,8990	1,0316	0,7148	0,3338	0

### 6.3.6. Risperidon – TCNE kompleksinin stokiometrisi

Risperidon – TCNE kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.6' da verilmektedir.

Tablo 6.6.  $10^{-2}$ M Risperidon ve  $10^{-2}$ M TCNE kompleksi Job grafiği için 470 nm' deki deneysel veriler

Risperidon %	100	90	80	60	50	40	20	10	0
TCNE %	0	10	20	40	50	60	80	90	100
Absorpsiyon	0	0,1259	0,1770	0,2988	0,3438	0,4169	0,3071	0,1603	0

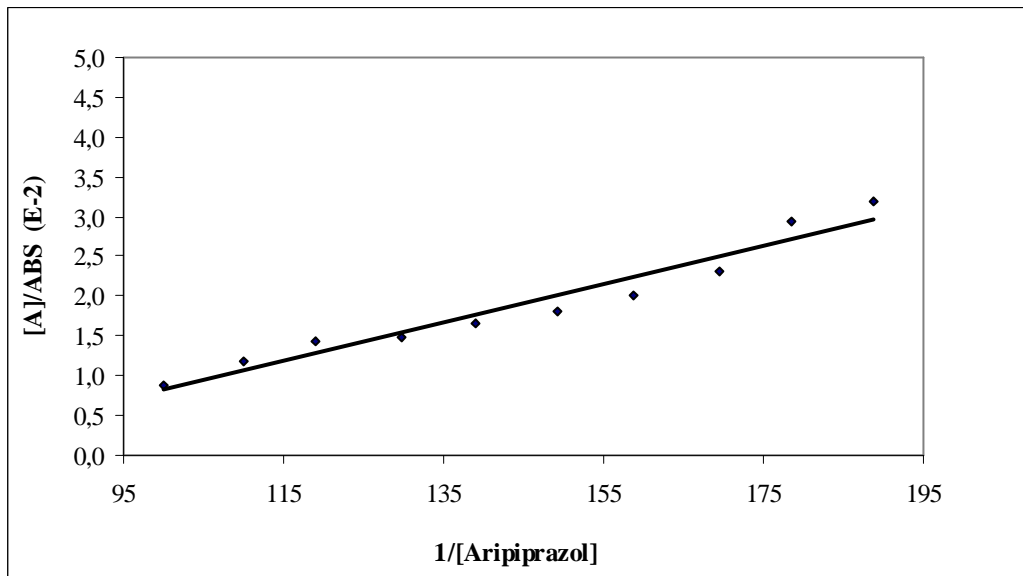
## 6.4. Komplekslerin Denge Sabitlerinin Belirlenmesi

### 6.4.1. Aripiprazol-DDQ kompleksinin denge sabiti

Aripiprazol-DDQ kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.7.' de Benesi Hildebrand grafiği Grafik 6.1' de verilmiştir.

Tablo 6.7. Aripiprazol ve DDQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

[Aripiprazol] mol/L	Küvet Hacmi	ABS	[DDQ]/ ABS	1/ [Aripiprazol]
$10^{-2}$	2,0	0,0344	0,87E-02	100
$9,1 \times 10^{-3}$	2,2	0,0254	1,18E-02	110
$8,4 \times 10^{-3}$	2,4	0,0208	1,44E-02	119
$7,7 \times 10^{-3}$	2,6	0,0203	1,48E-02	130
$7,2 \times 10^{-3}$	2,8	0,0181	1,66E-02	139
$6,7 \times 10^{-3}$	3,0	0,0166	1,81E-02	149
$6,3 \times 10^{-3}$	3,2	0,0150	2,00E-02	159
$5,9 \times 10^{-3}$	3,4	0,0130	2,31E-02	169
$5,6 \times 10^{-3}$	3,6	0,0102	2,94E-02	179
$5,3 \times 10^{-3}$	3,8	0,0094	3,19E-02	189



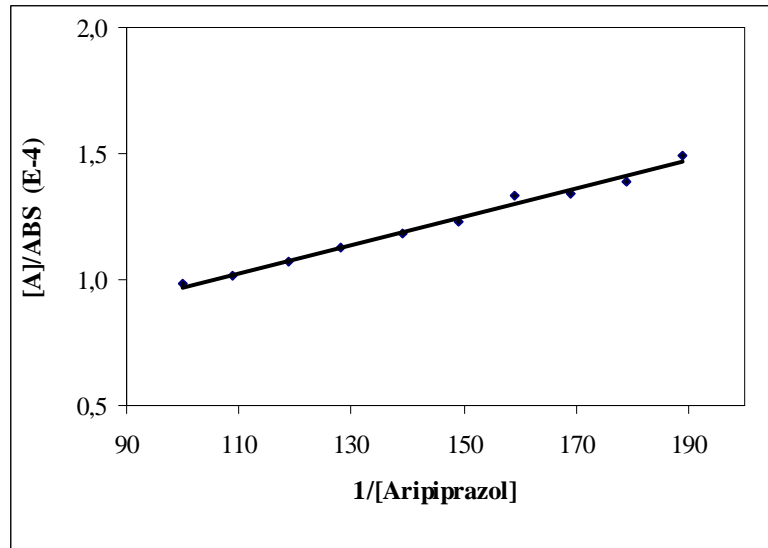
Grafik 6.1. Aripiprazol-DDQ kompleksinin 714 nm' de 25 °C ( $\pm 1$ )' de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

#### 6.4.2. Aripiprazol-TCNE kompleksinin denge sabiti

Aripiprazol-TCNE kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.8.' de Benesi Hildebrand grafiği Grafik 6.2' de verilmiştir.

Tablo 6.8. Aripiprazol ve TCNE kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

[Aripiprazol] mol/L	Küvet Hacmi	ABS	[TCNE]/ ABS	1/ [Aripiprazol]
$10^{-2}$	2,0	3,0601	9,80E-05	100
$9,1 \times 10^{-3}$	2,2	2,9549	1,02E-04	110
$8,4 \times 10^{-3}$	2,4	2,8039	1,07E-04	119
$7,7 \times 10^{-3}$	2,6	2,6605	1,13E-04	130
$7,2 \times 10^{-3}$	2,8	2,5388	1,18E-04	139
$6,7 \times 10^{-3}$	3,0	2,4316	1,23E-04	149
$6,3 \times 10^{-3}$	3,2	2,2561	1,33E-04	159
$5,9 \times 10^{-3}$	3,4	2,2416	1,34E-04	169
$5,6 \times 10^{-3}$	3,6	2,1542	1,39E-04	179
$5,3 \times 10^{-3}$	3,8	2,0076	1,49E-04	189



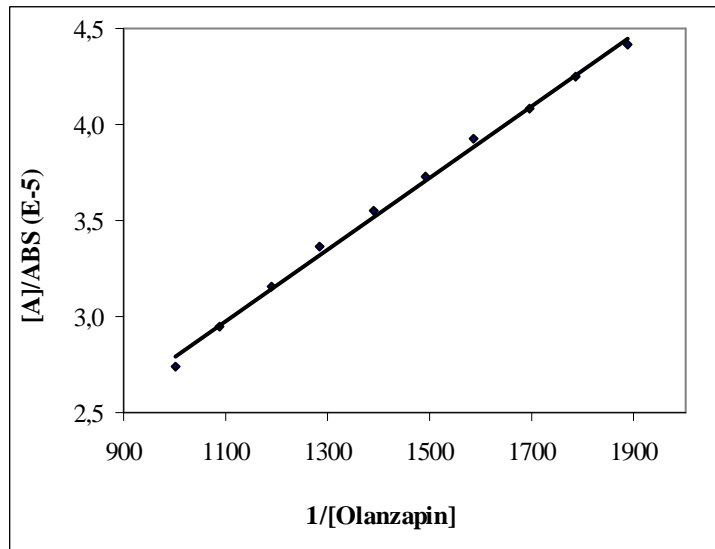
Grafik 6.2. Aripiprazol-TCNE kompleksinin 399 nm' de 25 °C ( $\pm 1$ )' de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

### 6.4.3. Olanzapin-DDQ kompleksinin denge sabiti

Olanzapin-DDQ kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.9’ da Benesi Hildebrand grafiği Grafik 6.3’ te verilmiştir.

Tablo 6.9. Olanzapin ve DDQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

[Olanzapin] mol/L	Küvet Hacmi	ABS	[DDQ]/ ABS	1/ [Olanzapin]
$10^{-3}$	2,0	1,0964	2,74E-05	1000
$9,2 \times 10^{-4}$	2,2	1,0174	2,95E-05	1087
$8,4 \times 10^{-4}$	2,4	0,9502	3,16E-05	1190
$7,8 \times 10^{-4}$	2,6	0,8911	3,37E-05	1282
$7,2 \times 10^{-4}$	2,8	0,8447	3,55E-05	1389
$6,7 \times 10^{-4}$	3,0	0,8040	3,73E-05	1493
$6,3 \times 10^{-4}$	3,2	0,7649	3,92E-05	1587
$5,9 \times 10^{-4}$	3,4	0,7356	4,08E-05	1695
$5,6 \times 10^{-4}$	3,6	0,7067	4,25E-05	1786
$5,3 \times 10^{-4}$	3,8	0,6788	4,42E-05	1887



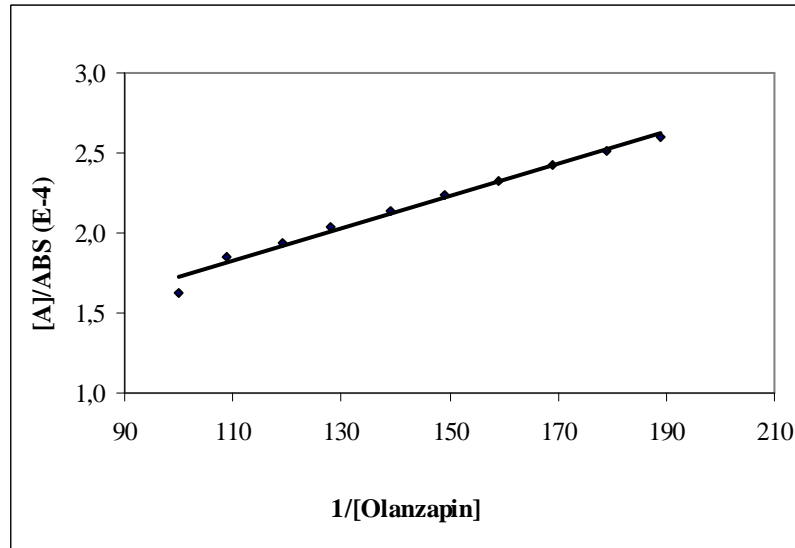
Grafik 6.3. Olanzapin-DDQ kompleksinin 400 nm’ de 25 °C ( $\pm 1$ )’ de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

#### 6.4.4. Olanzapin-TCNE kompleksinin denge sabiti

Olanzapin-TCNE kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.10' da Benesi Hildebrand grafiği Grafik 6.4.' te verilmiştir.

Tablo 6.10. Olanzapin ve TCNE kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

[Olanzapin] mol/L	Küvet Hacmi	ABS	[TCNE]/ ABS	1/ [Olanzapin]
$10^{-2}$	2,0	1,8489	1,62E-04	100
$9,2 \times 10^{-3}$	2,2	1,6239	1,85E-04	109
$8,4 \times 10^{-3}$	2,4	1,5446	1,94E-04	119
$7,8 \times 10^{-3}$	2,6	1,4736	2,04E-04	128
$7,2 \times 10^{-3}$	2,8	1,4062	2,13E-04	139
$6,7 \times 10^{-3}$	3,0	1,3443	2,23E-04	149
$6,3 \times 10^{-3}$	3,2	1,2886	2,33E-04	159
$5,9 \times 10^{-3}$	3,4	1,2367	2,43E-04	169
$5,6 \times 10^{-3}$	3,6	1,1963	2,51E-04	179
$5,3 \times 10^{-3}$	3,8	1,1560	2,60E-04	189



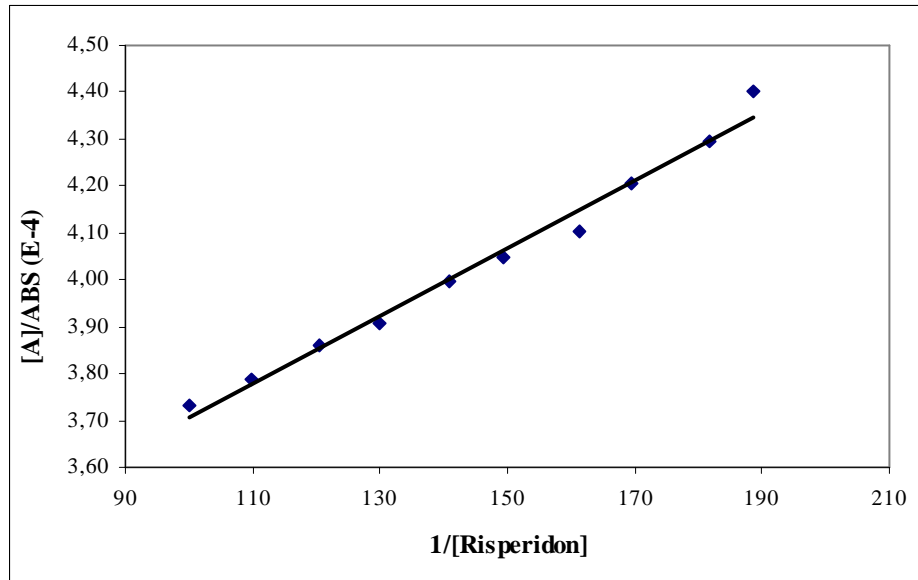
Grafik 6.4. Olanzapin-TCNE kompleksinin 418 nm' de 25 °C ( $\pm 1$ )' de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

#### 6.4.5. Risperidon-DDQ kompleksinin denge sabiti

Risperidon-DDQ kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.11' de Benesi Hildebrand grafiği Grafik 6.5' te verilmiştir.

Tablo 6.11. Risperidon ve DDQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

[Risperidon] mol/L	Küvet Hacmi	ABS	[DDQ]/ ABS	1/ [Risperidon]
1,00E-02	2,0	0,8036	3,73E-04	100
9,10E-03	2,2	0,7918	3,79E-04	110
8,30E-03	2,4	0,7774	3,86E-04	120
7,70E-03	2,6	0,7675	3,91E-04	130
7,10E-03	2,8	0,7510	3,99E-04	141
6,70E-03	3,0	0,7415	4,05E-04	149
6,20E-03	3,2	0,7310	4,10E-04	161
5,90E-03	3,4	0,7130	4,21E-04	169
5,50E-03	3,6	0,6985	4,29E-04	182
5,30E-03	3,8	0,6816	4,40E-04	189



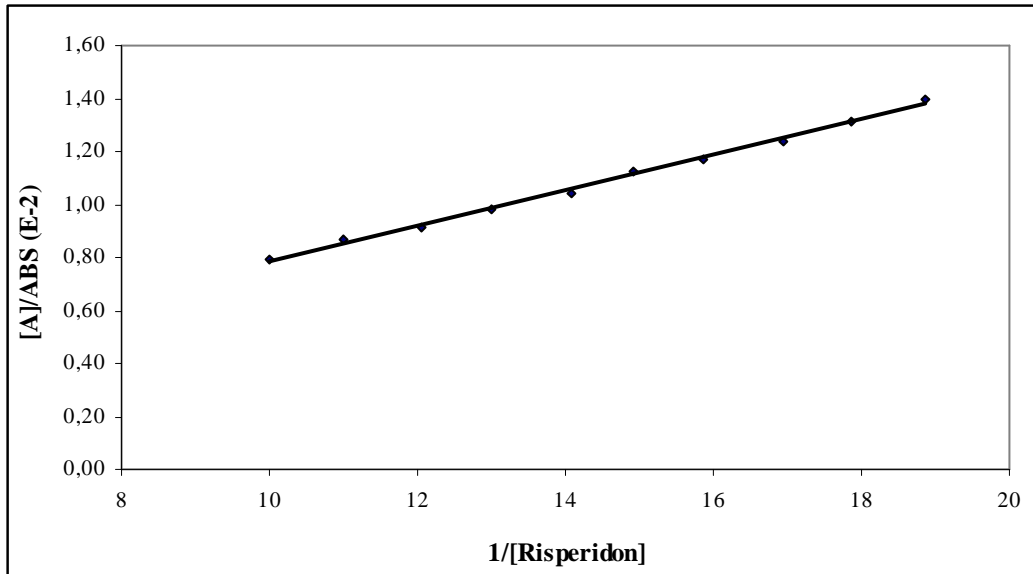
Grafik 6.5. Risperidon-DDQ kompleksinin 541 nm' de 25 °C (±1)' de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

#### 6.4.6. Risperidon-TCNE kompleksinin denge sabiti

Risperidon-TCNE kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 6.12' de Benesi Hildebrand grafiği Grafik 6.6' da verilmiştir.

Tablo 6.12. Risperidon ve TCNE kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

TCNE ilavesi	Risperidon mol/L	Küvet Hacmi	ABS	[TCNE]/ABS	1/[Risperidon]
2 ml	0,100	2,0	0,3796	0,79E-02	10
0,2 ml	0,091	2,2	0,3467	0,87E-02	11
0,2 ml	0,083	2,4	0,3283	0,91E-02	12
0,2 ml	0,077	2,6	0,3058	0,98E-02	13
0,2 ml	0,071	2,8	0,2880	1,04E-02	14
0,2 ml	0,067	3,0	0,2669	1,12E-02	15
0,2 ml	0,063	3,2	0,2570	1,17E-02	16
0,2 ml	0,059	3,4	0,2428	1,24E-02	17
0,2 ml	0,056	3,6	0,2278	1,32E-02	18
0,2 ml	0,053	3,8	0,2154	1,39E-02	19



Grafik 6.6. Risperidon-TCNE kompleksinin 470 nm' de 25 °C ( $\pm 1$ )' de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

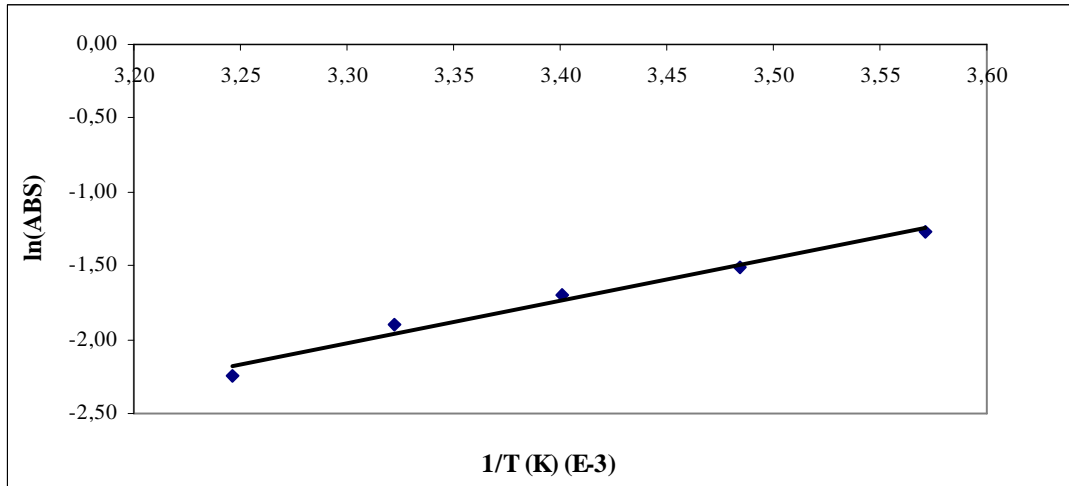
## 6.5. Komplekslerin Termodinamik Sabitlerinin Belirlenmesi

### 6.5.1. Aripiprazol-DDQ kompleksinin termodinamik sabitleri

Aripiprazol- DDQ kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 6.13' te verilmiştir. Komplekslerin Van't Hoff grafiği Grafik 6.7' de verilmiştir.

Tablo 6.13. Aripiprazol ve DDQ kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

T °C	ABS	T (K)	1/T(K)	ln(ABS)
7 °C	0,2803	280	3,57E-03	-1,2719
14 °C	0,2201	287	3,48E-03	-1,5137
21 °C	0,1833	294	3,40E-03	-1,6966
28 °C	0,1495	301	3,32E-03	-1,9005
35 °C	0,1055	308	3,25E-03	-2,2490



Grafik 6.7. Aripiprazol-DDQ kompleksinin 714 nm' de Van't Hoff grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi

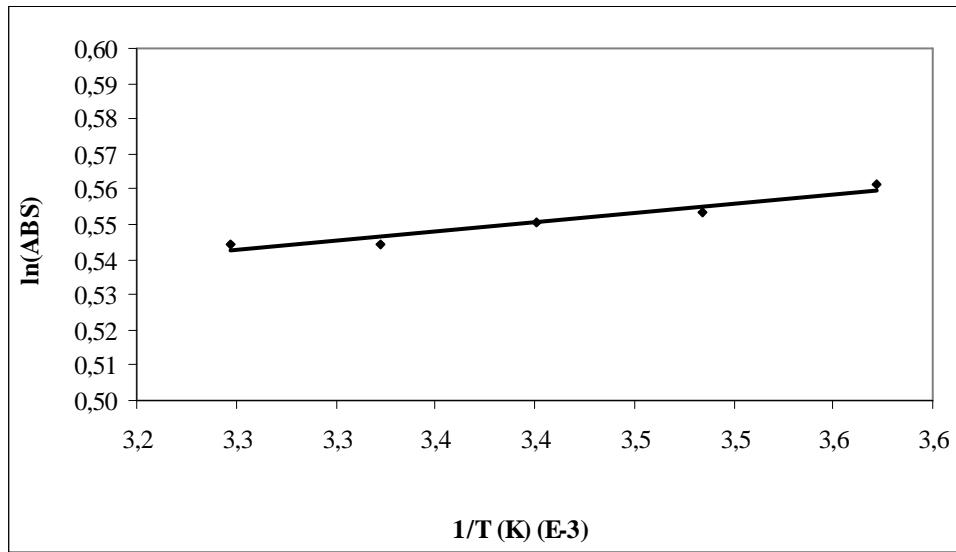


### 6.5.2. Aripiprazol-TCNE kompleksinin termodinamik sabitleri

Aripiprazol- TCNE kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 6.14' de verilmiştir. Komplekslerin Van't Hoff grafiği Grafik 6.8' de verilmiştir.

Tablo 6.14. Aripiprazol ve TCNE kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

T °C	ABS	T (K)	1/T(K)	ln(ABS)
7 °C	1,7535	280	3,57E-03	0,5616
14 °C	1,7393	287	3,48E-03	0,5535
21 °C	1,7342	294	3,40E-03	0,5505
28 °C	1,7239	301	3,32E-03	0,5446
35 °C	1,7234	308	3,25E-03	0,5443



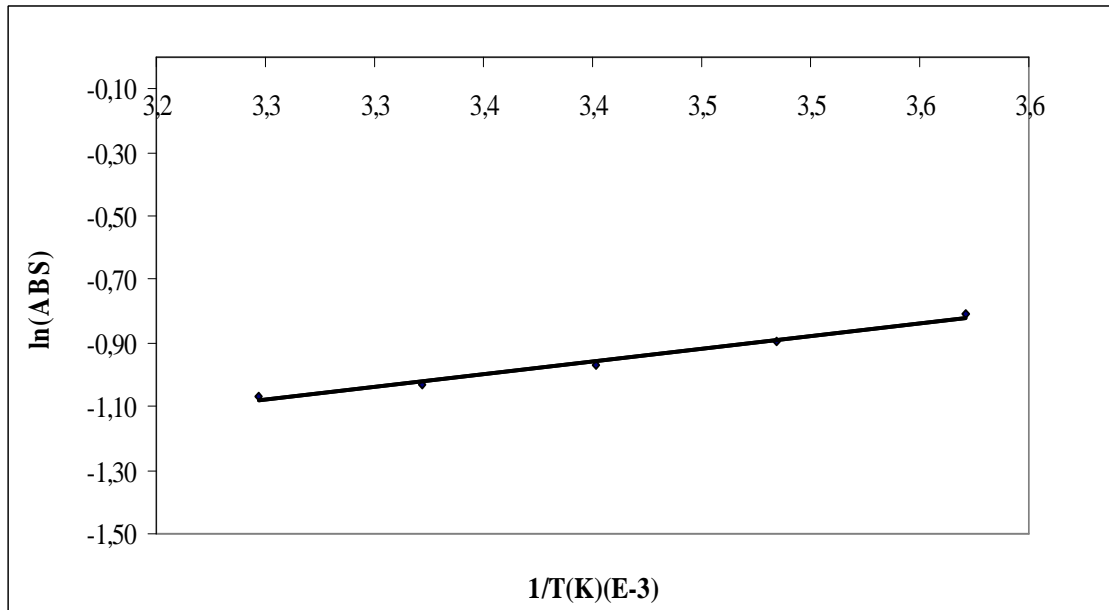
Grafik 6.8. Aripiprazol-TCNE kompleksinin 399 nm' de Van't Hoff grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi

### 6.5.3. Olanzapin-DDQ kompleksinin termodinamik sabitleri

Olanzapin- DDQ kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 6.15' te verilmiştir. Komplekslerin Van't Hoff grafiği Grafik 6.9' da verilmiştir.

Tablo 6.15. Olanzapin ve DDQ kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

T °C	ABS	T (K)	1/T(K)	ln(ABS)
7 °C	0,4456	280	3,57E-03	-0,8083
14 °C	0,4083	287	3,48E-03	-0,8958
21 °C	0,3797	294	3,40E-03	-0,9684
28 °C	0,3575	301	3,32E-03	-1,0286
35 °C	0,3433	308	3,25E-03	-1,0692



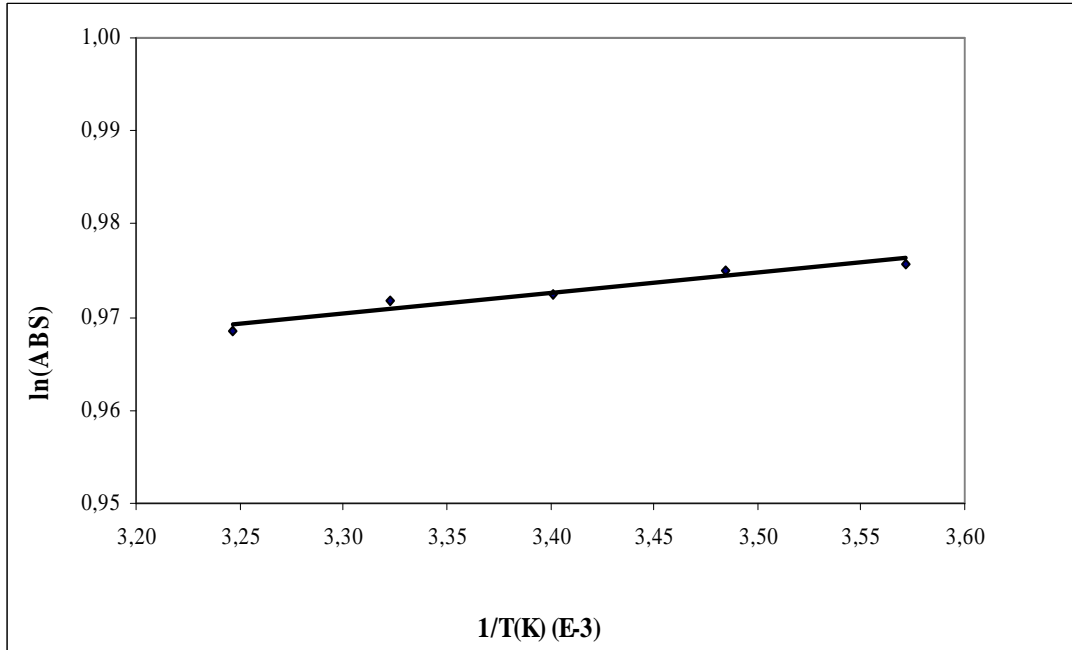
Grafik 6.9. Olanzapin-DDQ kompleksinin 400 nm' de Van't Hoff grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi

#### 6.5.4. Olanzapin-TCNE kompleksinin termodinamik sabitleri

Olanzapin- TCNE kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 6.16' da verilmiştir. Komplekslerin Van't Hoff grafiği Grafik 6.10' da verilmiştir.

Tablo 6.16. Olanzapin ve TCNE kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

T °C	ABS	T (K)	1/T(K)	ln(ABS)
7 °C	2,6533	280	3,57E-03	0,9758
14 °C	2,6513	287	3,48E-03	0,9751
21 °C	2,6446	294	3,40E-03	0,9725
28 °C	2,6428	301	3,32E-03	0,9718
35 °C	2,6339	308	3,25E-03	0,9685



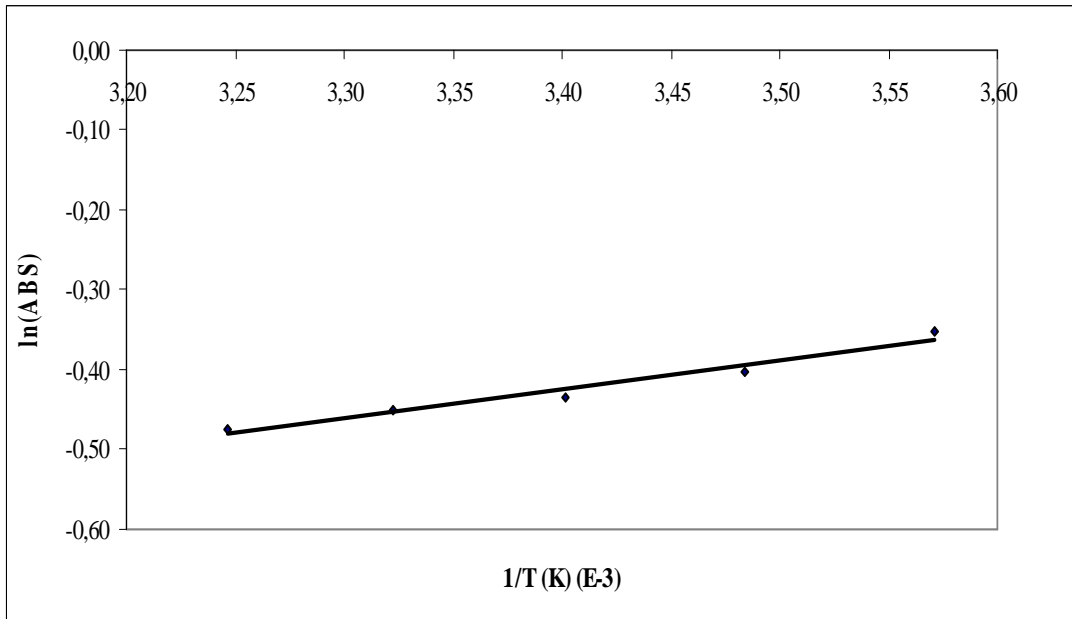
Grafik 6.10. Olanzapin-TCNE kompleksinin 418 nm' de Van't Hoff grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi

### 6.5.5. Risperidon-DDQ kompleksinin termodinamik sabitleri

Risperidon- DDQ kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 6.17' de verilmiştir. Komplekslerin Van't Hoff grafiği Grafik 6.11' de verilmiştir.

Tablo 6.17. Risperidon ve DDQ kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

T °C	ABS	T (K)	1/T(K)	ln(ABS)
7 °C	0,7034	280	3,57E-03	-0,3518
14 °C	0,6691	287	3,48E-03	-0,4018
21 °C	0,6475	294	3,40E-03	-0,4346
28 °C	0,6364	301	3,32E-03	-0,4519
35 °C	0,6219	308	3,25E-03	-0,4750



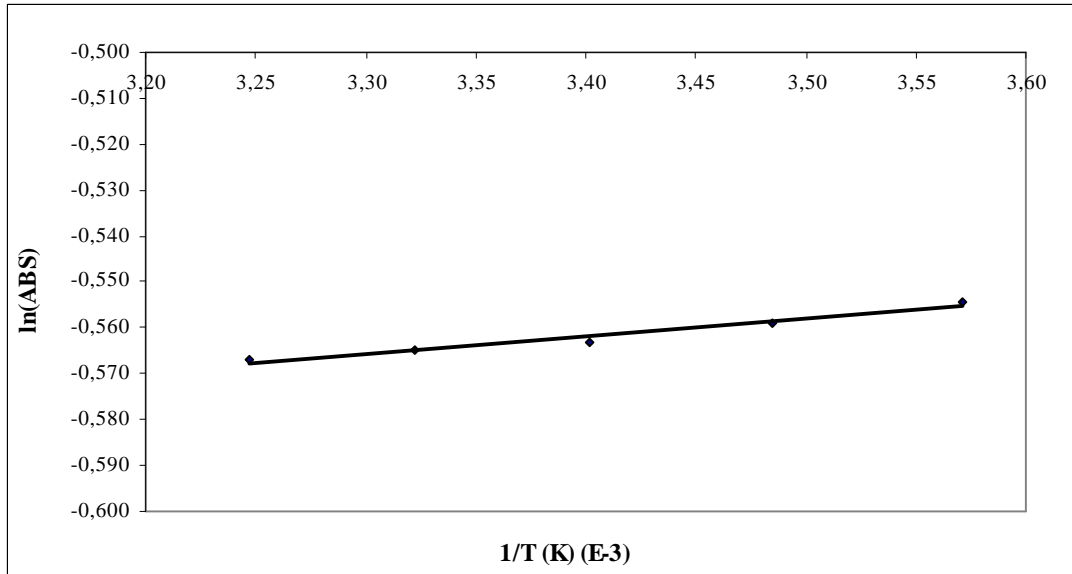
Grafik 6.11. Risperidon-DDQ kompleksinin 541 nm' de Van't Hoff grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi

### 6.5.6. Risperidon-TCNE kompleksinin termodinamik sabitleri

Risperidon- TCNE kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 6.18’ de verilmiştir. Komplekslerin Van’t Hoff grafiği Grafik 6.12’ de verilmiştir.

Tablo 6.18. Risperidon ve TCNE kompleksinin termodinamik sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

T °C	ABS	T (K)	1/T(K)	ln(ABS)
7 °C	0,5744	280	3,57E-03	-0,5544
14 °C	0,5719	287	3,48E-03	-0,5588
21 °C	0,5695	294	3,40E-03	-0,5630
28 °C	0,5685	301	3,32E-03	-0,5648
35 °C	0,5672	308	3,25E-03	-0,5670



Grafik 6.12. Risperidon-TCNE kompleksinin 470 nm’ de Van’t Hoff grafiği ile termodinamik sabitinin belirlenmesi

## BÖLÜM 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

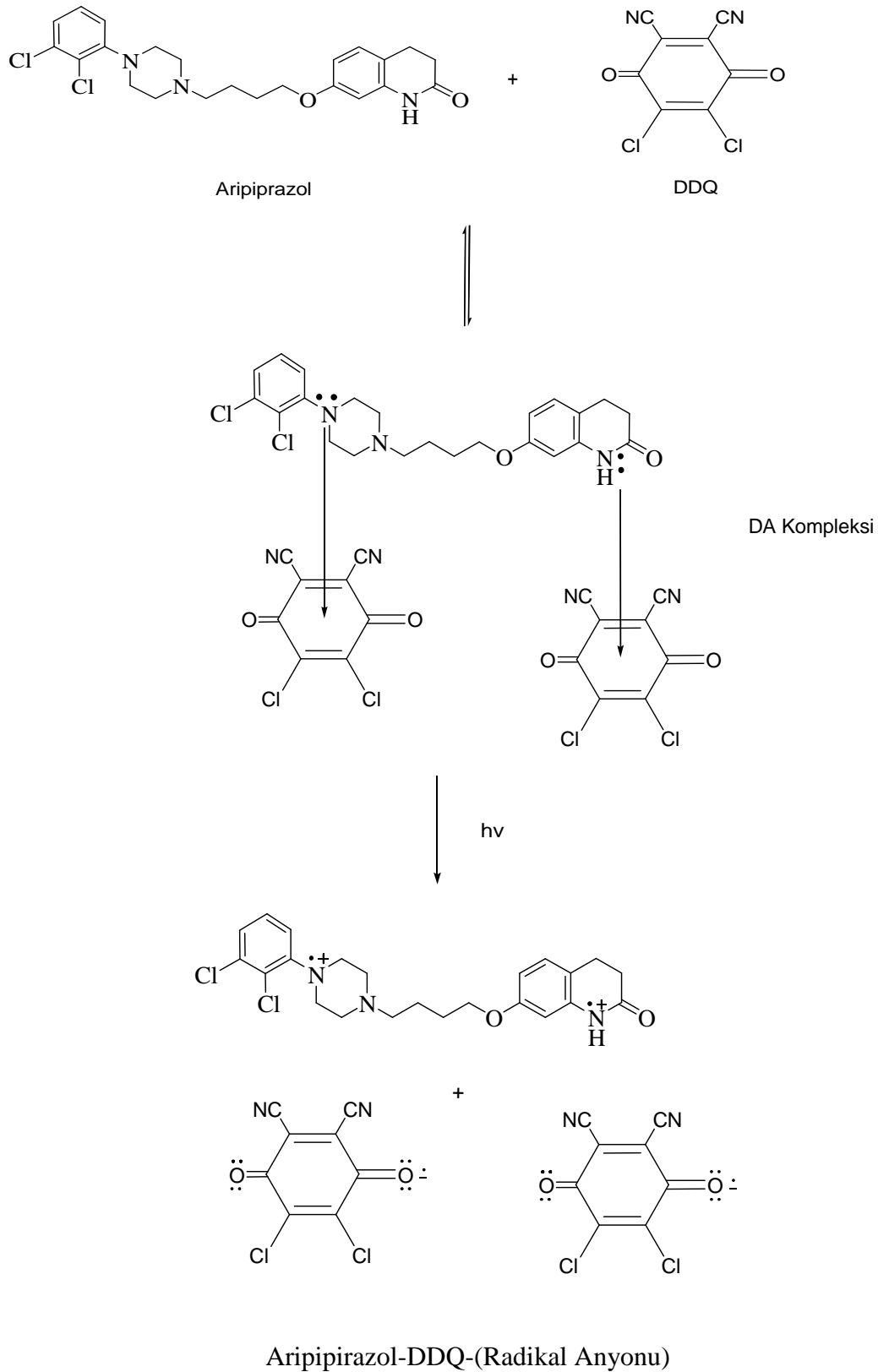
### 7.1. Komplekslerin Maksimum Absorpsiyon Verdikleri Dalga Boyları

Elektron donör akseptör komplekslerinin maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boyları Tablo 7.1' de gösterilmiştir.

Tablo 7.1. Elektron donör akseptör komplekslerinin maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boyları

<b>Kompleks</b>	<b>Maksimum Absorpsiyon Verdiği Dalga Boyu (nm)</b>	<b>Renkler</b>
Aripiprazol - DDQ	714	Açık kırmızı
Aripiprazol - TCNE	399	Açık sarı
Olanzapin - DDQ	400	Mor-kahverengi-koyu sarı
Olanzapin - TCNE	418	Koyu sarı-turuncu
Risperidon - DDQ	541	Kırmızı
Risperidon - TCNE	470	Koyu sarı

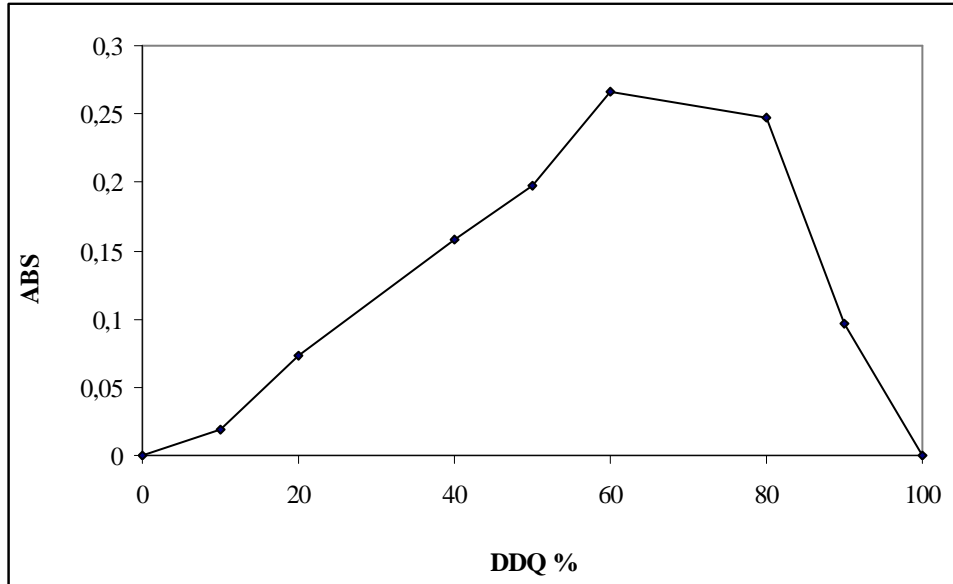
Yük transfer kompleksi oluşurken donörden akseptöre elektron geçişi ve radikal iyo çifti oluşumu aşağıdaki şekil 7.1' de gösterildiği gibidir.



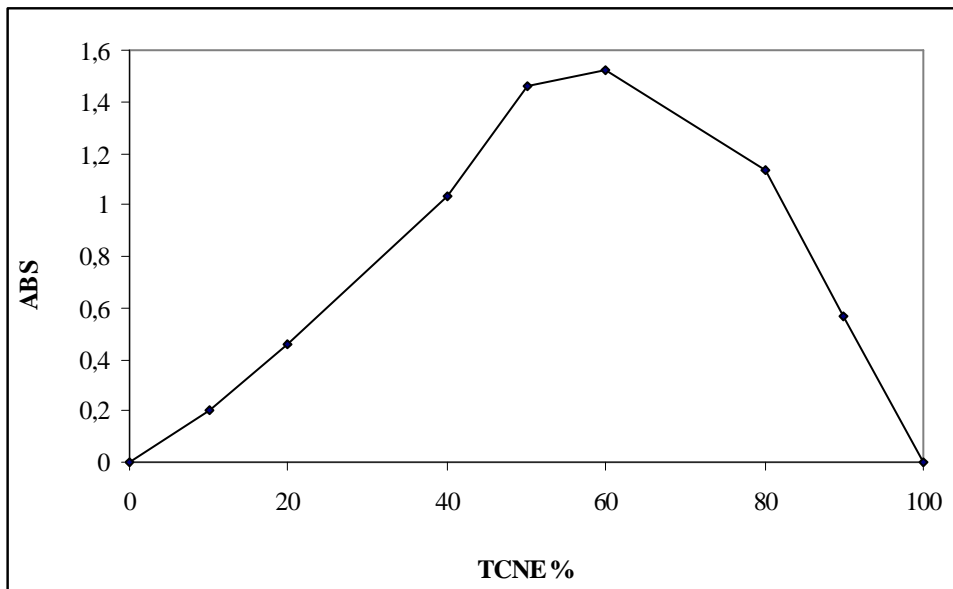
Şekil 7.1. DDQ-Aripiprazol Kompleks oluşumu

## 7.2. Komplekslerin Stokiyometrilere

Komplekslerin storkiyometrilere Job metoduyla belirlendi. Job metoduna göre elde edilen verilen grafiğe geçirildi ve sonuçlar aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir

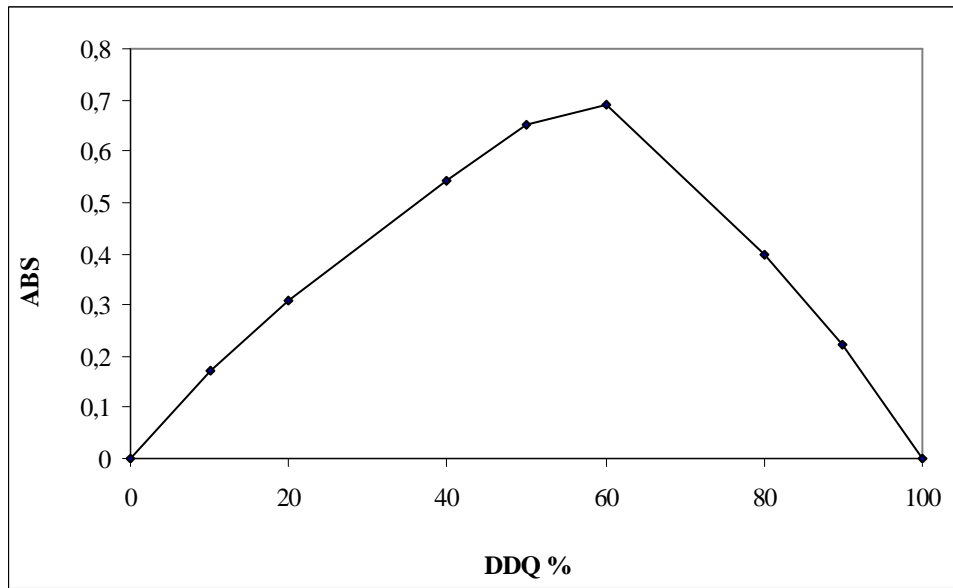


Grafik 7.1. Aripiprazol-DDQ kompleksinin 714 nm' de Job metoduyla storkiyometrisinin belirlenmesi

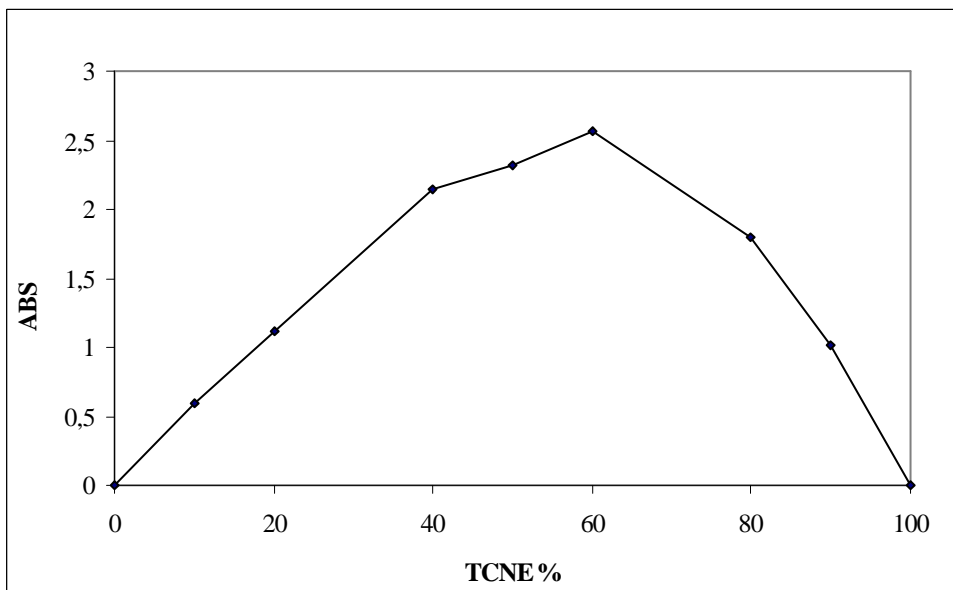


Grafik 7.2. Aripiprazol-TCNE kompleksinin 399 nm' de Job metoduyla storkiyometrisinin belirlenmesi

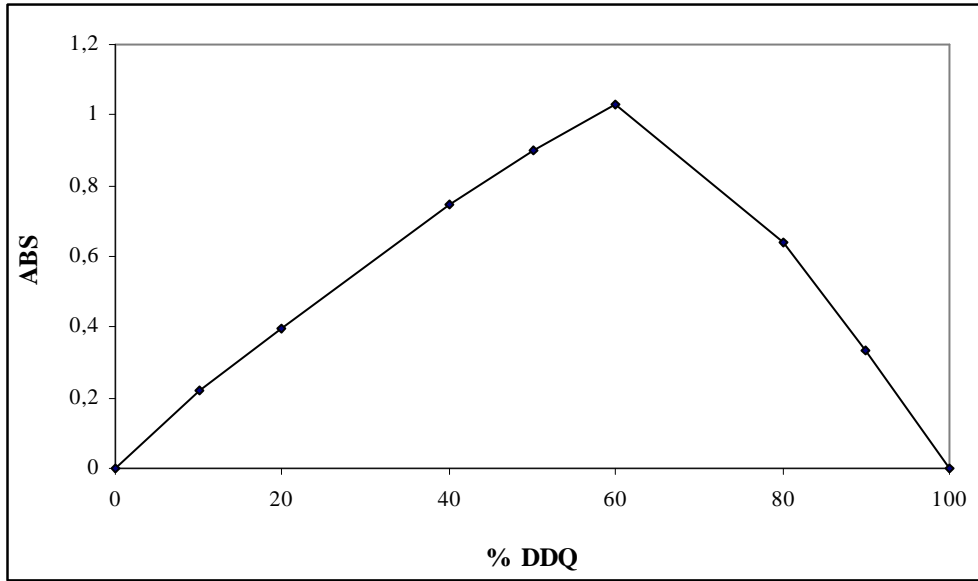




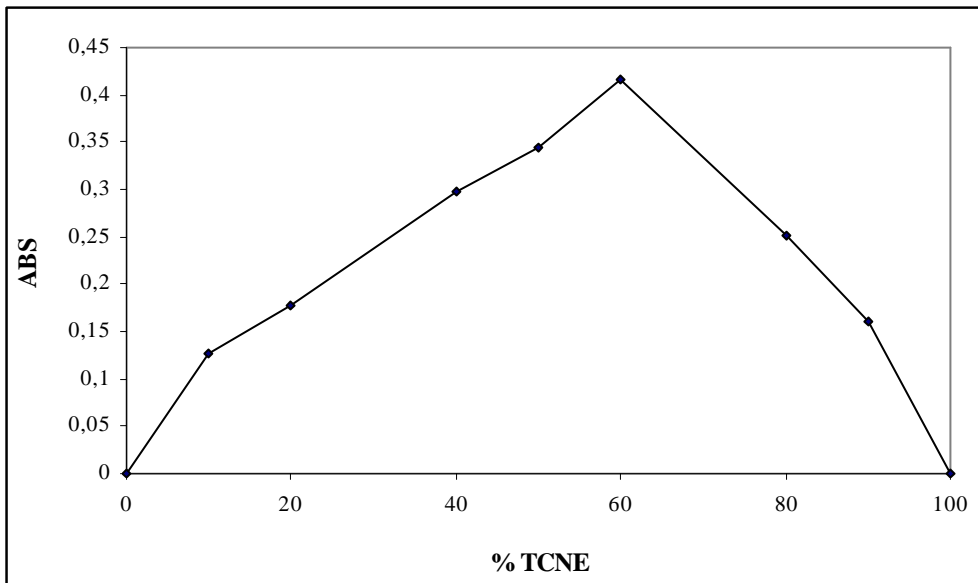
Grafik 7.3. Olanzapin-DDQ kompleksinin 400 nm' de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi



Grafik 7.4. Olanzapin-TCNE kompleksinin 418 nm' de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi



Grafik 7.5 Risperidon-DDQ kompleksinin 541 nm' de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi



Grafik 7.6. Risperidon-TCNE kompleksinin 470 nm' de Job metoduyla stokiometrisinin belirlenmesi

Grafiklerden de anlaşılacağı gibi risperidion, aripiprazol ve olanzapin iki farklı elektron sağlayan yönlerinin olması dolayısıyla iki akseptör 1 donör olarak kompleks oluşturduğu görülmektedir.

### 7.3. Komplekslerin Denge Sabitleri

Komplekslerin denge sabitleri Benesi-Hildebrand formülü ile hesaplandı. Komplekslerin denge sabitleri Tablo 7.2' de deneysel toplu sonuçlar Tablo 7.4' te verilmiştir.

Tablo 7.2. Komplekslerin denge sabitleri

<b>Kompleksler</b>	<b>Denge sabiti <math>K_{CT}</math> Değerleri (<math>L.mol^{-1}</math>)</b>
Aripiprazol-DDQ	66
Aripiprazol-TCNE	36
Olanzapin-DDQ	488
Olanzapin-TCNE	69
Risperidon-DDQ	415
Risperidon-TCNE	2

Tablo 7.2' de görüldüğü gibi donörlerin DDQ ile daha kararlı kompleks oluşturduğu gözlenmiştir. Bunun sebebi DDQ diğer akseptörlere göre Cl, O ve CN gruplarının elektron çekmelerinden dolayı yapıyı elektronca fakir duruma getirmektedir. Dolayısıyla DDQ'nun elektron alma isteği arttığından daha kolay ve daha kararlı kompleks oluşturduğu gözlenmiştir.

### 7.4. Komplekslerin Termodinamik Sabitleri

Komplekslerin termodinamik sabitleri Van't Hoff formülü ile hesaplandı. Komplekslerin termodinamik sabitleri Tablo 7.3' te deneysel toplu sonuçlar Tablo 7.5' te verilmiştir.

Tablo 7.3. Komplekslerin termodinamik sabitleri

<b>Kompleksler</b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>\Delta S</math></b>	<b><math>\Delta G</math></b>
Aripiprazol-DDQ	-5715	-23	-2480
Aripiprazol-TCNE	-107	1	-2534
Olanzapin-DDQ	-1608	-7	-3666
Olanzapin-TCNE	-44	2	-2506
Risperidon-DDQ	-729	-3	-3569
Risperidon-TCNE	-77	-1	-325

Tablo 7.3' te görüldüğü üzere DDQ ve TCNE' nin oluşturduğu komplekslerin termodinamik sabitlerine bakıldığında DDQ' nun oluşturduğu kompleksin termodinamik sabitleri negatif ve daha küçük olduğundan ekzotermik olarak kompleks oluşturmaktadır.

### 7.5. Öneriler

Antipsikotik ilaçların daha farklı akseptörlerle yük transfer kompleksi çalışılabilir ve akseptörler ile kompleks ve fotokimyasal tepkimeleri incelenebilir.

Tablo 7.4. Benesi Hildebrand grafiği deneysel toplu sonuçlar

<b>Kompleksler</b>	<b>Aripiprazol</b>	<b>Aripiprazol</b>	<b>Olanzapin</b>	<b>Olanzapin</b>	<b>Risperidon</b>	<b>Risperidon</b>
	<b>DDQ</b>	<b>TCNE</b>	<b>DDQ</b>	<b>TCNE</b>	<b>DDQ</b>	<b>TCNE</b>
Maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boyu	714	399	400	418	541,5	470
Stokiometri	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2
Eğim	$2.10^{-4}$	$5,6.10^{-7}$	$1,9.10^{-8}$	$1,0.10^{-6}$	$7,0.10^{-7}$	$6,7.10^{-4}$
Kesim Noktası	$1,58.10^{-2}$	$2.10^{-5}$	$9,28.10^{-6}$	$7,0.10^{-5}$	$3,0.10^{-4}$	$1,16.10^{-3}$
$R^2$	0,94	0,99	0,99	0,98	0,99	0,99
$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	63,18	50000	107781,85	14275,93	3349,52	862,07
K $\epsilon$	4167	1785714	52631579	982318	1388889	1493
Denge sabiti $K_{CT}$ (L.mol <sup>-1</sup> )	66	36	488	69	415	2

Tablo 7.5. Van't Hoff grafiği deneysel toplu sonuçlar

Kompleksler	Aripiprazol		Olanzapin		Risperidon	
	DDQ	TCNE	DDQ	TCNE	DDQ	TCNE
Maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boyu	714	399	400	418	541,5	470
Eğim	2876,20	53,97	809,09	21,93	367,05	38,60
Kesim Noktası	-11,52	0,37	-3,71	0,90	-1,67	-0,69
R <sup>2</sup>	0,98	0,94	0,99	0,94	0,97	0,97
$\Delta H$ (cal mol <sup>-1</sup> )	-5715	-107	-1608	-44	-729	-77
$\Delta S$ (cal mol <sup>-1</sup> )	-23	1	-7	2	-3	-1
$\Delta G$ (cal mol <sup>-1</sup> )	-2480	-2534	-3666	-2506	-3569	-325

## KAYNAKLAR

- [1] BANOĞLU, Z.N., Nöroleptik İlaçlar, Türkiye Klinikleri Dergisi, 1/44, Sayfa 42-49, 2005.
- [2] AKGÜN, H., BALKAN, A., BİLGİN, A.A., ÇALIŞ, Ü., DALKARA, S., ERDOĞAN, H., EROL, D.D., ERTAN, M., ÖZKANLI, F., PALASKA, E., SARAÇ, S., ŞAFAK, C., Farmasötik Kimya Kitabı Cilt 1, 300-301, Ankara, 2003.
- [3] NOYANALPAN, N., Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı, Cilt 49, A. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Kürsüsü, 107-113, Ankara, 1978.
- [4] GÖLCÜ, A., DOLAZ, M., SERİN, S., Kükürt Atomu İçeren Bazı Bileşiklerin Yük-Transfer Komplekslerinin Spektrofotometrik Olarak İncelenmesi, Fen ve Mühendislik Dergisi, Cilt 3, Sayı 2-22-27, 2000.
- [5] [web.inonu.edu.tr/~eolmez/antipsikotikler.doc](http://web.inonu.edu.tr/~eolmez/antipsikotikler.doc), Ağustos, 2009.
- [6] <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/cocukruh/atipik.htm>, Ağustos, 2009.
- [7] EVREN, E.C., Antipsikotik Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 8(2), 74-80, 1998.
- [8] BREİER, A., BUCHANAN, R. W., ‘‘Klozapin: güncel durumu ve klinik uygulamalar, Şizofrenide Yeni ilaç Tedavileri’’, Medico Graphics Ajans, 1-15, Ankara, 1998.
- [9] UZUN, Ö., ÖZGEN, F., ÖZŞAHİN, A., ‘‘Şizofrenide Sürdürüm Tedavisi’’, Türkiye Klinik Psikiyatri, 2, 8-12, 2001.
- [10] YAĞCIOĞLU, A. E. A., ‘‘Antipsikotik k İlaçların Etki Mekanizmaları: Şizofreni Tedavisinde Atipiklik” Bir Üstünlük mü?’’, Türk Psikiyatri Dergisi, 18(4):364-374, 2007.
- [11] EBRİNÇ, S., ÇETİN, M., ÖNER, Ö., ‘‘Özel Gruplarda Bipolar Bozukluk Tedavisinde Atipik Antipsikotikler’’, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 14, 236-250, 2004.
- [12] EVREN, E. C., ‘‘Klozapin: Bir gözden geçirme’’, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt:IV, Sayı (1-4), 28-33, 1996

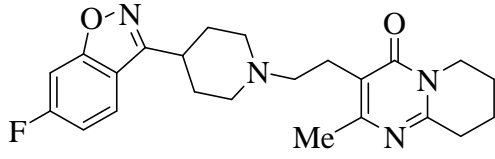
- [13] FULTON, B., GOA, K. L., ‘‘Olanzapine; A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses’’, *Drugs* 53 (2), 281-98, 1997.
- [14] KMMEM, D. P., MARDER, S. R., ‘‘Dopamine Receptor Antagonists’’, *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 6, 1987-2022, 1995.
- [15] TRAN, P. V., DELLVA, M. A., TOLLEFSON, G. D., BEASLEY, C. M., ‘‘Extrapyramidal Symptoms and Tolerability of Olanzapine Versus Haloperidol in the Acute Treatment of Schizophrenia’’, *J Clin Psychiatry*, 58 (5), 205-11, 1997.
- [16] SOYKAN, A., ‘‘Atipik Antipsikotiklere Genel Bakış’’, *Klinik Psikiyatri*, 1, 13-21, 2000.
- [17] EVREN, C., ‘‘Risperison: Bir Gözden Geçirme’’, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* Cilt 7, Sayı 1-4, Sayfa 18-22, 1997.
- [18] ÖZTÜRK, M., SAYAR, K., TÜZÜN, Ü., *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, Cilt 10, Sayı 1, 51-55, 2000 .
- [19] Çetin, M., Kılıç S., ‘‘Tipik ve Atipik Antipsikotikler Üzerine Yapılan Son Meta-analizleri Nasıl Anlamalıyız?’’, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, Cilt: 19, Sayı 1, 1-4, 2009.
- [20] DELEON, A., PATEL N, C., Crismon, M. L., ‘‘Aripiprazole: A Comprehensive Review of Its Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability’’, *Clin Ther* 26, 649-666, 2004.
- [21] MONKUL, E. S., AKDEDE, B. B., ‘‘Yeni Kuşak Antipsikotiklerden Aripiprazol: Bir Gözden Geçirme’’, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 15, 198-203, 2005.
- [22] ALPTEKİN, K., ‘‘Şizofreni Tedavisinde Yeni Kuşlak Antipsikotikler: Dopamin Sistemi Dengeleyicileri ve Aripiprazol’’, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*: 18(1), 21-26, Ankara, 2008.
- [23] EL-SAYEH, H. G., MORGANTİ, C., ADAMS C., ‘‘Aripiprazole for Schizophrenia’’, *Br J Psychiatry* 189, 102-108, 2006.
- [24] Lİ, J.J., JOHNSON, D.S., SLİSKOVİC, D.R., ROTH, D. B., ‘‘Contemporary Drug Synthesis Copyright’’, John Wiley Sons Inc., 93-96, Kanada, 2004.
- [25] Lİ, J.J., JOHNSON, D.S., SLİSKOVİC, D.R., ROTH, D. B., ‘‘Contemporary Drug Synthesis Copyright’’, John Wiley Sons Inc., 96-99, Kanada, 2004.



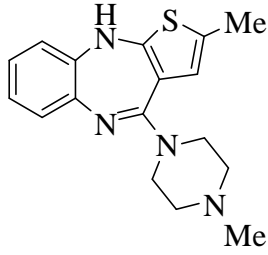
- [26] LÍ, J.J., JOHNSON, D.S., SLÍSKOVÍČ, D.R., ROTH, D. B., “Contemporary Drug Synthesis Copyright”, John Wiley Sons Inc., 107-108, Kanada, 2004.
- [27] YAKUPHANOGLU, F., ARSLAN, M., ATAK, F.B., “Synthesis And Refractive Index Dispersion Properties of the N,N0,N00-trinaphthylmethyl melamine–DDQ Complex Thin Film”, *Optical Materials* 29, 516–520, 2007.
- [28] YAKUPHANOGLU, F., ARSLAN, M, KÜÇÜKİSLAMOĞLU, M., ZENGİN, M., “Temperature Dependence of The Optical Band Gap and Refractive Index of poly(ethylene terephthalate) oligomer–DDQ Complex Thin Film”, *Solar Energy* 79, 96–100, 2005.
- [29] YAKUPHANOGLU, F., ARSLAN, M., “Determination Of Thermo-Optic Coefficient, Refractive Index, Optical Dispersion And Group Velocity Parameters Of An Organic Thin Film”, *Physica B* 393, 304–309, 2007.
- [30] ATALAY, Y., BASOGLU, A., AVCI, D., ARSLAN, M., OZTURK, T., ERTAS, E., “Determination and Analysis of The Dispersive Optical Constants of The 5,50,6,60 -tetraphenyl-2,20-bi([1,3] dithiolo [4,5-b] [1,4] dithiinylidene) – DDQ Complex Thin Film”, *Physica B* 403, 1983–1989, 2008.
- [31] YAKUPHANOGLU, F., ARSLAN, M., YILDIZ, S.Z. “Determination and Analysis of The Dispersive Optical Constants of The 2,9,16,23-tetraneopentoxy-phthalocyaninatozinc(II) Charge Transfer Complex with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-pbenzoquinone Thin Film”, *Optical Materials* 27, 1153–1158, 2005.
- [32] YAKUPHANOGLU, F., ARSLAN, M. “The Fundamental Absorption Edge and Optical Constants of Some Charge Transfer Compounds ” *Optical Materials* 27, 29–37, 2004.
- [33] KILIÇ, E., KÖSEOĞLU, F., YILMAZ, H., “Enstrümantal Analiz İlkeleri” *Bilim Yayıncılık*, 330–333, Ankara 2005.
- [34] FOSTER, R. “Organic Charge Transfer Complexes”, Academic Press, 1–100, New York, 1969.

## EKLER

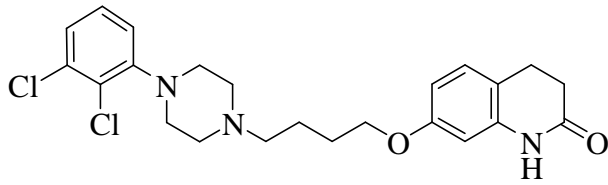
### Ek 1. Deneylerde Kullanılan Donör Ve Akseptörlerin Molekül Şekilleri



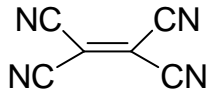
Şekil Ek.1. Risperidon'un molekül şekli



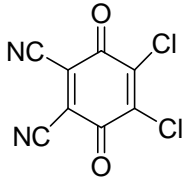
Şekil Ek.2. Olanzapin'in molekül şekli



Şekil Ek.3. Aripiprazol'ün molekül şekli



Şekil Ek.4. Tetraşiyanoetilen'in (TCNE) molekül şekli



Şekil Ek.5. 2,3-dicyano-5,6-dichloroparabenzoküinone 'nin (DDQ) molekül şekli

## ÖZGEÇMİŞ

Ayla SEYİDOĞLU, 05.11.1986 da Bulgaristan' da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da tamamladı. 2003 yılında Bakırköy Lisesin' den mezun oldu. 2003 yılında başladığı Sakarya Üniversitesi Kimya bölümünü lisans eğitimini 2007 yılında bitirdi. 2007 yılında başladığı Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya alanında yüksek lisans eğitimini 2009 yılında bitirdi.