



**3. PAMUKKALE
PSIKİYATRİ SEMPOZYUMU**
28-30 Kasım 2025, Colossae Termal & Spa Otel, Denizli

*Çocukluktan yetişkinliğe
psikiyatride yenilikler*

Çocuk Hastalarda Tıbbi Durumlarda Psikotrop İlaç Kullanımı

Prof Dr Caner MUTLU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast ABD

3. Pamukkale Psikiyatri Sempozyumu, Denizli, 28-30 Kasım 2025
'Çocukluktan yetişkinliğe psikiyatride yenilikler'

SUNUM

KARACİĞER VE RENAL HASTALIKLAR... YETMEZLİKLER

Farmakokinetik değişiklikler ve psikofarmakolojik yaklaşım

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Farmakokinetik değişiklikler ve psikofarmakolojik yaklaşım

EPİLEPSİ

Psikiyatrik sorunlar ve psikofarmakolojik yaklaşım

DİABET-INSULİN DİRENCİ-METABOLİK SENDROM

Patofizyoloji ve psikofarmakolojik yaklaşım

ONKOLOJİK HASTALIKLAR

Psikiyatrik sorunlar ve psikofarmakolojik yaklaşım

GEBELİK ve EMZİRME

CERRAHİ DURUMLAR- PREOP

PHENOCONVERSION

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Farmakokinetik değişiklikler

İlaç metabolizmasında azalma

Hepatik ensefalopati riskinde artış

Doz ilişkili yan / istenmeyen etkilerde artış

Azalmış karaciğer kan akımı

Özefagus varislerinin oluşması

İlk geçiş eliminasyonunda azalmaya bağlı olarak **ilacın kan düzeyinde artma**

Plazma proteinlerinin ve K-vitamini bağımlı pıhtılaşma proteinlerinin sentezinde azalma

Hipoalbuminemi ve asit oluşumu

Yüksek oranda proteinlere bağlanan ilaçlarda toksisite riski

Kan ilaç düzeyi (proteinlere bağlı ilaç miktarı)... aktif ilaç miktarı bilinmezliği??.
güvenilirlik düşük?

Kanama riski (SSRI dahil)

Asit ve ödem oluşumu.... ilacın vücuttaki dağılım hacmi artar..... plazma düzeyi azalması?

Karaciğer yoluyla atılan ilaçların atılımında azalma

Hepatotoksik ilaçlar... (örn klorpromazin)

Aşırı sedatif ilaçlar...

Kabızlığa yol açan ilaçlar...

Glukuronidasyon enzimleri, KC yetmezliği'nde genellikle ETKİLENMEZ

Karmaşık etkiler??

kandaki aktif ilaç düzeyini kestirmek zor??

KC hasar düzeyi / rezerv tahmini?

Psikotrop ilaç düzeyinin belirlenmesi?

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

**KC Yetmezliği
Şiddeti**

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis

	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1-2 (or precipitant induced)	Grade 3-4 (or chronic)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

5-6 = A (hafif)

İyi kompanze

7-9 = B (orta)

Ciddi disfonksiyone

10-15 = C (ağır)

Dekompanze

**KC
rezervinde
azalma**

%30

%50

%90

**Tolere
edilebilen
ilaç oranı**

%75-100

%50-75

Max % 25

İlaçtan KAÇIN
(kullanılacaksa
monitorizasyon)

**Psikoz / ajitasyonda
düşük doz HAL**

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

KC Yetmezliği
Şiddeti

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis

	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1-2 (or precipitant induced)	Grade 3 (or precipitant induced)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.5-3.5	< 2.5
INR	< 1.5	1.5-2.0	> 2.0

5-6 = A (hafif)

10-15 = C (ağır)

Dekompanze

%50

%90

%75-100

%50-75

Max % 25

KC
rezervini
azalma

Tolere
edilebilen
ilaç oranı

İlaçtan KAÇIN
(kullanılacaksa
monitorizasyon)

Psikoz / ajitasyonda
düşük doz HAL

Bu skorlama ile KC hastalıklarında

HEPATİK KLİRENS İLE İLAÇ METABOLİZMASI
ARASINDA KORELASYON YOK!!!

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

KC Yetmezliği
Şiddeti

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis			
	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1-2 (or precipitant induced)	Grade 3-4 (or chronic)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

+

KCFT

İlacın güvenliği ve tolerabilitesinde **daha iyi gösterge**

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

**KC Yetmezliği
Şiddeti**

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis			
	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1-2 (or precipitant induced)	Grade 3-4 (or chronic)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

+

KCFT

KC enzimleri,
ilaç metabolizma kapasitesini
yansıtmak açısından
İYİ BİR BELİRTEÇ DEĞİL!!

Kronik KC hastalığı
olan bir hasta
ASEMPTOMATİK
olabilir!!

KLİNİK + KCFT birlikte izlemi önemli!!

Mümkün olan **en az sayıda ilaç DÜŞÜK DOZ, YAVAŞ TİTRASYON**

DİKKATLİ...KC'de metabolize olan ilaçlar (kendi ve/veya metaboliti)

Yüksek oranda proteine bağlanan ilaçlar...

kan protein düzeyine bak!!

Sıvı yüklenmesine (asit) bağlı artan vücut sıvıları, **total vücut sıvılarında dağılan** ilaçların kan düzeyini düşürebilir (örn: lityum)....

KAÇIN..... Hepatotoksik ilaçlar.... (örn klorpromazin)

Aşırı sedatif ilaçlar....

Kabızlığa yol açan ilaçlar...

Hepatik ensefalopati
riski

Yarı ömrü uzun / aktif metabolit oluşturan ilaçlar (örn fluoksetin) ?...

Yavaş /uzatılmış salınımlı veya **depo** ilaçlar ?...

Mümkün olan **en az sayıda ilaç DÜŞÜK DOZ, YAVAŞ TİTRASYON**

DİKKATLİ...KC'de metabolize olan ilaçlar (kendi ve/veya ...)

Yüksek oranda proteine bağlan

Sıvı yüklen
sıvı

Düşük riskli bir ilaç seçin....

hastanın KLİNİĞİNİ VE KCFT'yi takip edin.

Herhangi biri KÖTÜLESİRSE

KESmeyi veya BAŞKA BİR İLACa geçmeyi düşün!!

Hepatik ensefalopati
riski

**NADİREN geç ortaya
çıkabilen yan etkiler
açısından DİKKAT!!**

uzun / aktif metabolit olu

Yavaş /uzatılmış salınımlı veya depo ilaçlar ?...

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
MPH	CES1A1			-	-		
DexMPH					-		
DextroAmf	-	MAOI (amt)			-		-
ATX							
Klonidin							
Guanfasin							
Modafinil	+	+	-	-			+

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Sitalopram							
Essitalopram							
Fluoksetin	-		-	-	-		-
Fluvoksamin	-		-	-	-		-
Paroksetin		-	-	-	-		
Sertralin		-	-	-	-		
Bupropiyon					-		
Venlafaksin					-		
Duloksetin					-		
Milnasipran							
Trazodon							
Nefazodon							-
Mirtazapin							
Mianserin							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Amitriptilin							
Opipramol							
Klomipramin					-		
Desipramin					-		
Doksepin							
İmipramin			-		-		
Nortriptilin							
Protriptilin							
Trimipramin							
Tianeptin							
Moklobemid	-		-		-		
Fenelzin							
Reboksetin							
Vortioksetin							
Vilazodon	CES						
Agomelatin							
Buspiron							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Klozapin	%30		>%24	>%12			%22
Olanzapin							
Ketiapin							
Asenapin			UGT1A4				
Zotepin							
Risperidon							
Paliperidon							
Ziprasidon			Aldehid oksidaz/reduktaz				
İloperidon							
Lurasidon							
Aripiprazol							
Breksipiprazol							
Kariprazin							
Amisulprid							
Sulpirid							
Sertundol							
Perospiron							
	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Haloperidol							
Klorpromazin							
Perfenazin							
Pimozid							
Zuklopentiksol							

KC met

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Alprazolam							
Klordiazepoksit							
Klonazepam							
Klorazepat							
Diazepam							
Flurazepam							
Lorazepam							
Midazolam							
Nitrazepam							
Oksazepam							
Temazepam							
Triazolam							
Quazepam							
Eszopiklon							
Zaleplon							
Zolpidem							
Zopiklon							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Fenobarbital	+	+	+	+	+		+
Kloralhıdrat	+	+	+	+	+		+
Difenhidramin							
Hidroksizin							
Prometazin							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Karbamazepin	+	+			+		+
Okskarbazepin							
Valproat							
Gabapentin							
Lamotrijin							
Topiramet							
Lityum							

düşük

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Proteine bağlı

Methylphenidate		Dexmethylphenidate		Amphetamine Salts/Dextroamphetamine/ Lisdexamfetamine/Methamphetamine		Atomoxetine		Viloxazine	
8–15%		12–15%		12–15%		Atomoxetine: 98% hydroxyatomoxetine metabolite: 69%		76–82%	
SSRIs		SNRIs		SMS		RIMA			
Citalopram (Celexa)	80	Venlafaxine (Effexor) ^(®)	27	Vortioxetine (Trintellix)	98	Moclobemide (Manerix) ^(®)	50		
Escitalopram (Cipralex ^(®) , Lexapro ^(®))	56			NaSSA		MAOI (irreversible)			
Fluoxetine (Prozac)	94	Venlafaxine XR (Effexor XR)		Mirtazapine (Remeron)	85	Isocarboxazid (Marplan) ^(®)	?		
				Nonselective cyclics		Phenelzine (Nardil)	?		
Fluvoxamine (Luvox)	77–80	Desvenlafaxine (Pristiq)	30	Amitriptyline (Elavil)	92–96	Tranylcypromine (Parnate)	?		
Paroxetine (Paxil)	95	Duloxetine (Cymbalta)	> 99	Clomipramine (Anafranil)	98	MAO-B Inhibitor			
Paroxetine CR (Paxil CR)	95	Levomilnacipran (Fetzima)	22	Desipramine (Norpramin)	73–92	Selegiline Transdermal (EMSAM) ^(®)	90		
Sertraline (Zoloft)	98	SARIs		Doxepin (Sinequan)	89				
		Nefazodone (Serzone) ^(®)	15–23	Imipramine (Tofranil)	89				
NDRI		Trazodone (Desyrel)	93	Nortriptyline (Aventyl ^(®) , Pamelor ^(®))	89–92				
Bupropion (Wellbutrin) ^(®)	80–85			Protriptyline (Vivactil) ^(®)	90–96				
		SPARI		Trimipramine (Surmontil)	95				
Bupropion SR/XL (Wellbutrin SR/XL, Zyban)		Vilazodone (Viibryd)	96–99						

düşük

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Proteine bağlı

Chlorpromazine (Largactil ^(C) , Thorazine ^(®))	95–99% (to albumin)
Flupenthixol^(C) (Fluanxol)	99%
Fluphenazine HCl (Moditen ^(C) , Prolixin ^(®))	90–99%
Haloperidol (Haldol)	92% (to α_1 -AGP)
Loxapine (Adasuve ^(®) , Loxapac ^(C) , Loxitane ^(®) , Xylac ^(C))	97%
Methotrimeprazine/ Levomepromazine^(C) (Nozinan)	?
Periciazine^(C) (Neuleptil)	?
Perphenazine (Trilafon)	91–92%
Pimozide (Orap)	97%
Thioridazine^{(®)(C)} (Mellaril)	97–99%

Thiothixene^(®) (Navane)	90–99%
Trifluoperazine (Stelazine)	95–99%
Zuclopenthixol^(C) (Clopixol)	98%
Zuclopenthixol acetate^(C) (Clopixol acuphase)	98%

Asenapine (Saphris)	95% (including albumin and α_1 -AGP)
Clozapine (Clozaril, FazaClo ODT ^(®) , Versacloz ^(®))	95–97% (to α_1 -AGP)
Iloperidone^(®) (Fanapt)	~95%
Lumateperone (Caplyta)	97.4%

Lurasidone (Latuda)	> 99.8% (to albu- min and α_1 -AGP)
Olanzapine (Zyprexa, Zyprexa Zydis)	93% (to albumin and α_1 -AGP)
Paliperidone (active metabo- lism of risperidone; In- vivo)	74% (to albumin and α_1 -AGP)
Quetiapine (Seroquel)	83%

Risperidone (Risperdal, Risperdal M-tab)	88–90% (parent; to albu- min and α_1 -AGP) 77% (ac- tive meta- bolite) Reduced in hepatic disease over 99% (to albumin and α_1 -AGP)
Ziprasidone (Geodon ^(®) , Zeldox ^(C))	
Ziprasidone mesylate^(®)	
Aripiprazole (Abilify)	> 99% (primarily to albumin)
Brexipiprazole (Rexulti)	> 99%
Cariprazine^(®) (Vraylar)	19–97%

düşük

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Proteine bağlı

Alprazolam PB: 80% Vd: 0.84–1.42 L/kg	Diazepam PB: 98% Vd: 0.6–1.8 L/kg	Flurazepam PB: ~97% Vd: 3.4 L/kg	Oxazepam PB: 96–98% Vd: 0.6–2 L/kg	Chloral hydrate (Aquachloral ^(®)) PB: 70–80% (trichloro-ethanol) 94% (trichloro-acetic acid metabolite) Vd: 0.61 L/kg	Ramelteon ^(®) (Rozerem) PB: 82% Vd: 1.05 L/kg
Bromazepam ^(C) PB: 70% Vd: 0.9 L/kg		Lorazepam PB: 85–91% Vd: 1.3 L/kg	Temazepam PB: 96% Vd: 1.4 L/kg	Clonidine (Catapres, Dixarit ^(C)) PB: 20–40% Vd: 2.9 L/kg	Suvorexant ^(®) (Belsomra) PB: > 99% Vd: 49 L (adults)
Chlordiazepoxide PB: 96% Vd: 3.3 L/kg				Daridorexant (Quviviq ^(®)) PB: 99.7% Vd: 31 L/kg (adults)	Tasimelteon (Hetlioz) PB: 90% Vd: 56–126 L/kg
Clonazepam PB: ~85% Vd: 1.5–3 L/kg (children)	Estazolam ^(®) PB: 93% Vd: 0.64 L/kg		Triazolam PB: 89% Vd: 0.6–1.7 L/kg	Eszopiclone (Lunesta) PB: 52–59% Vd: 1.4 L/kg	Zaleplon ^(®) (Sonata) PB: 60% Vd: 1.4 L/kg
		Nitrazepam ^(C) PB: 87% Vd: 2.4 L/kg		Lemborexant (Dayvigo) PB: 94% Vd: 1970 L (adults)	Zolpidem (Ambien ^(®) , Sublinox ^(C)) PB: 93% Vd: 0.54 L/kg
Clorazepate PB: 97–98% Vd: 0.7–2.2 L/kg (metabolite)			Buspirone PB: 86%	Melatonin PB: 61–85%	Zopiclone ^(C) (Imovane) PB: 45% Vd: 0.54 L/kg
	Carbamazepine 75–90%	Valproate 60–95% (concentration dependent); increased by low-fat diets		Gabapentin minimal	Lamotrigine 55%
					Oxcarbazepine 40% (MHD)
					Topiramate 15–41%

İLACA BAĞLI KC HASARI

Yeni bir ilaç için önerilen HEPATOTOKSİSİTE KRİTERLERİ (Hy's) (FDA)

AST veya ALT düzeylerinde normalin üst sınırından > 3kat fazla olması

Serum bilirubin düzeylerinin normalin üst sınırından >2 kat fazla olması

Başka bir sebep bulunamaması

DILI Expert Working Group..... Hepatotoksisite türü

ALT / ALTüstsınır

>5 hepatosellüler

----- = R

2-5 mikst

ALP / ALPüstsınır

>2 kolestatik

≥2 parametrenin anormal olması KC hasarı için daha spesifik!!

Tedavinin başında hastanın klinik durumu ve KCFT detaylı bakılmalıdır!!

İLACA BAĞLI KC HASARI

Yeni bir ilaç için önerilen HEPATOTOKSİSİTE KRİTERLERİ (Hy's) (FDA)

AST veya ALT düzeylerinde normalin üst sınırından > 3kat fazla olması

Serum bilirubin düzeylerinin normalin üst sınırından >2 kat fazla olması

Başka bir sebep bulunamaması

İlaca bağlı KC hasarı mekanizmaları

Doğrudan doz-ilişkili hasar (tip 1, *intrinsik, doz bağımlı*) (daha şiddetli)

Hipersensitivite reaksiyonu şeklinde (tip 2, *idiosenkratik, doz bağımsız*):

Döküntü, ateş ve eosinofili şeklinde? **en sık mekanizma**

İlaca bağlı KC hasarı bilinen risk faktörleri

Genetik yatkınlık, Kadın, ileri yaş.... Yaş arttıkça...

Alkol kullanımı, Obezite

Enzim-indüksiyonu yapan ilaçların eş zamanlı kullanılması

Öncesinde var olan KC hastalığı

Yeni bir ilaç için önerilen HEPATOTOKSİSİTE KRİTERLERİ (Hy's) (FDA)

AST veya ALT düzeylerinde normalin üst sınırından > 3kat fazla olması

Serum bilirubin düzeylerinin normalin üst sınırından >2 kat fazla olması

Başka bir sebep bulunamaması

İlaca bağlı KCFT yükselmelerinin çoğu... ilk bir ay içinde ve geçici

KC'in ilaca adaptasyonu ile ilişkili??

İlaca bağlı 2 kattan fazla olmayan KCFT yükselmeleri ÖNEMLİ DEĞİL!!

İlaca bağlı KCFT yükselmeleri.....

> 3 kat /

takiplerde artmaya devam ediyorsa /

linik semptomlar eşlik ediyorsa



**İLAC
KESİLMELİ!!**

Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity

Diogo Telles-Correia, Antônio Barbosa, Helena Cortez-Pinto, Carlos Campos, Nuno B F Rocha, Sérgio Machado

REVIEW

	Epidemiology	Type of lesion	Mechanism
Tricyclic antidepressants			
Imipramine	ALT transient elevation-20% ^[42] Cholestatic jaundice: 0.5%-1% ^[2] DILI: 4/100000 patient-years ^[2,46] Fatal/Trxp DILI: 1 ^[47]	Hepatocellular, cholestatic	Immuno-allergic
Amitriptiline	ALT transient elevation-10% ^[42] Abnormal LFT: 3% ^[48] Fatal/Trxp DILI: 1 ^[39] Severe DILI: 2 reports ^[42,49]	Hepatocellular, cholestatic	Immuno-allergic
Clomipramine		Hepatocellular	Immuno-allergic
MAO inhibitors			
Moclobemide	Abnormal LFT: 3% ^[50] Fatal DILI: 1 ^[51]	Hepatocellular, cholestatic	Immuno-allergic
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors			
Venlafaxine	ALT > 3ULN: 0.4% ^[52] Severe DILI: 6 ^[53-56] Fatal DILI/Trxp: 1 ^[57]	Hepatocellular, cholestatic	Immuno-allergic, metabolic
Duloxetine	ALT > 3ULN: 1.1% ^[58] ALT > 5ULN: 0.6% ^[59] DILI: 26.2/100000 patient-years ^[60,61] Severe DILI-7 ^[3] Fatal/Trxp DILI: 13 ^[60]	Hepatocellular, cholestatic, mixed	Immuno-allergic, metabolic
Serotonin-reuptake inhibitors			
Sertraline	ALT > 3ULN: 0.5%-1.3% ^[62] DILI: 1.28/100000 patient-years ^[61] Severe DILI: 4 ^[62-65] Fatal/Trxp DILI: 2 ^[66,67]	Hepatocellular, cholestatic, mixed	Immuno-allergic, metabolic
Paroxetine	ALT > 3ULN: 1% ^[68] Severe DILI: 4 ^[69-71]	Hepatocellular, cholestatic, chronic hepatitis	Metabolic
Fluoxetine	ALT > 3ULN: 0.5% ^[68] Severe DILI: 6 ^[72-77]	Hepatocellular, cholestatic, chronic hepatitis	Metabolic
Fluvoxamine	Unknown ^[38] DILI: 3 ^[78-80]	Hepatocellular	Metabolic
Citalopram, escitalopram	No difference in LFT vs placebo ^[81,82]	?	?
Other antidepressants			
Nefazodone	DILI: 28.96/10000 patient-years ^[38] Severe DILI-35 ^[83] Fatal-20 ^[84]	Hepatocellular, cholestatic, mixed	Metabolic
Trazodone	ALT > 3 unknown ^[38] Severe DILI-7 ^[84] Fatal/Trxp DILI-2 ^[87,88]	Hepatocellular, cholestatic	Immuno-allergic
Bupropion	ALT > 3ULN: 0.1%-1% ^[89] Severe DILI: 3 ^[90-98] Fatal/Trxp DILI: 2 ^[99,100]	?	?
Agomelatine	ALT > 3ULN: 1.4% (25 mg/d) ALT > 3ULN: 2.5% (50 mg/d) ^[6,91] Severe DILI: 6 reports ^[92,93] Fatal/Trxp DILI: 1 ^[94]	Hepatocellular	
Mirtazapine	ALT > 3ULN: 2% ^[95] Severe DILI 2: reports ^[96]		

DILI: Drug-induced liver injury; ALT: Alanine aminotransferase; LFT: Liver function tests; ULN: Upper normal limit.

Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity

Nevena Todorović Vukotić¹  · Jelena Đorđević² · Snežana Pejić¹ · Neda Đorđević¹ · Snežana B. Pajović^{1,3}

AD	Class	Type of lesion (case study)	Suspected mechanism	Hepatic effect (animal study)
Fluoxetine	SSRI	Acute hepatitis (Friedenberg and Rothstein 1996)	N/A	Steatogenic; pro-inflammatory (Özden et al. 2005)
		Acute hepatitis (Cai et al. 1999)	Metabolic idiosyncratic reaction	Pro-oxidant (Inkiewicz-Stępiak 2011)
		Cholestatic hepatitis (Bellmann et al. 2004)	Immunologic mechanism	Pro-oxidant; pro-inflammatory (Zlatković et al. 2014)
		Steatohepatitis (Agrawal et al. 2019)	Idiosyncratic reaction	Steatogenic (De Long et al. 2015) Pro-oxidant (Yilmaz et al. 2016) Steatogenic (Pan et al. 2018) Pro-oxidant; Pro-inflammatory (Elgebaly et al. 2018)
Paroxetine	SSRI	Transaminitis (Helmchen et al. 1996)	Idiosyncratic reaction	
		Transaminitis (Azaz-Livshits et al. 2002)	N/A	
		Cholestatic and hepatocellular injury (Colakoglu et al. 2005)	Immune-mediated hypersensitivity reaction	
		Severe acute hepatitis (Pompili et al. 2008)	Idiosyncratic reaction	
Sertraline	SSRI	Acute fatal hepatitis (Fartoux-Heymann et al. 2001)	Immuno-allergic mechanism	Pro-oxidant (Abdel-Salam et al. 2013)
		Hepatitis (Persky and Reinus 2003)	Immunologic mechanism	Pro-inflammatory (Almansour et al. 2018)
		Transaminitis (Tabak et al. 2009)	Immunologic or idiosyncratic reaction	
		Acute hepatocellular injury (Suen et al. 2013)	N/A	
Citalopram	SSRI	Acute hepatitis (Abdullah et al. 2015)	Idiosyncratic reaction	
		Cholestasis (Milkiewicz et al. 2003)	N/A	Pro-oxidant; pro-inflammatory (Ahmadian et al. 2017)
Fluvoxamine	SSRI	Acute hepatic injury (Neumann et al. 2008)	N/A	
		Cholestasis and hepatocytolysis (Solomons et al. 2005)	N/A	Steatogenic (Rozenblit-Susan et al. 2016)

AD	Class	Type of lesion (case study)	Suspected mechanism	Hepatic effect (animal study)
Venlafaxine	SNRI	Acute hepatitis (Phillips et al. 2006)	Idiosyncratic reaction	Pro-inflammatory (Paulis et al. 2018)
		Fulminant hepatic failure (Detry et al. 2009) ^a	N/A	
		Cholestatic hepatitis (Stadlmann et al. 2012)	Idiosyncratic reaction	
Duloxetine	SNRI	Fulminant hepatic failure (Hanje et al. 2006)	N/A	Pro-oxidant (Mishra et al. 2016)
		Hepatocellular and cholestatic hepatic injury (Vuppalandhi et al. 2010)	Idiosyncratic reaction	
		Cholestatic jaundice (Park et al. 2010)	N/A	
Trazodone	SARI	Acute hepatic failure (Yuan and Williams 2012)	N/A	
		Transaminitis (Fernandes et al. 2000)	Idiosyncratic reaction	
		Acute hepatitis and cholestasis (Retman and McClintock 2001)	N/A	
Phenelzine	MAOI	Acute liver failure – hepatocellular injury (Carvalhana et al. 2016) ^b	Idiosyncratic reaction	
		Severe hepatic and cholestatic lesion (Bonkovsky et al. 1986)	Metabolic and genetic origin	Attenuate lipid accumulation (Mercader et al. 2019)
		Liver angiosarcoma (Daneshmend et al. 1979)	N/A	
Imipramine	TCA	Cholestasis and fibrosis (Horst et al. 1980)	N/A	Pro-oxidant (Duda et al. 2016)
		Toxic hepatitis (Moskovitz et al. 1982)	Direct toxic effect or a hypersensitivity reaction	
Amitriptyline	TCA	Subfulminant hepatic failure (Ilán et al. 1996)	Direct toxic effect or a hypersensitivity reaction	
		Fulminant hepatitis (Danan et al. 1984)	Immuno-allergic mechanism	Pro-oxidant; pro-apoptotic (Bautista-Ferrufino et al. 2011)
		Centrilobular cholestasis (Larrey et al. 1988)	Immuno-allergic mechanism	Steatogenic (Sahini et al. 2014)
Tianeptine	TCA	Acute hepatitis (Chen et al. 2019)	N/A	Steatogenic (Kampa et al. 2020)
		Acute hepatitis (Bricquir et al. 1994)	Immuno-allergic mechanism	Steatogenic (Fromenty et al. 1989)

Essitalopram?

DILI drug-induced liver injury, *AD* antidepressant, *MAOI* monoamine oxidase inhibitor, *TCA* tricyclic antidepressant, *SSRI* selective serotonin reuptake inhibitor, *SNRI* serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, *SARI* serotonin antagonist and reuptake inhibitor, *N/A* not addressed

^aVenlafaxine therapy combined with trazodone

^bTrazodone therapy combined with diazepam

Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity

Diogo Telles-Correia, António Barbosa, Helena Cortez-Pinto, Carlos Campos, Nuno B F Rocha, Sérgio Machado

	Epidemiology	Type of lesion	Mechanism
Typical			
Cloropromazine	Jaundice: 0.16%-0.3% ^[99] Severe DILI: > 350 ^[200,103,115-124] Fatal Injury: 8 ^[103-109]	Cholestatic	Immuno-allergic
Haloperidol	ALT > 3ULN: 2% ^[110] Severe DILI: 1 ^[111]	Cholestatic	Immuno-allergic
Atypical			
Clozapine	ALT > 3ULN: 15% ^[122] Severe DILI: 16 ^[126-140] Fatal Injury: 2 ^[141,142]	Hepatocellular Cholestatic Chronic esteatosis	Immuno-allergic Chronic estatosis
Olanzapine	ALT > 3ULN: 6% ^[143] Severe DILI: 7 ^[139,144-149]	Hepatocellular Cholestatic Chronic esteatosis	Immuno-allergic, Chronic estatosis
Risperidone	ALT > 3ULN: 3% ^[150] Severe DILI: 13 ^[150-162]	Hepatocellular Cholestatic Chronic esteatosis	Immuno-allergic Chronic estatosis
Quetiapine	ALT > 3ULN: 0% ^[143] Severe DILI: 3 ^[151,163,164] Fatal injury: 2 ^[165,166]	? ?	?
Ziprasidone	Not reported Severe DILI: 1 ^[167]	?	?
Aripiprazole	Not reported		
Amissulpride	Not reported		

DILI: Drug-induced liver injury; ALT: Alanine aminotransferase; ULN: Upper normal limit.

Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity

Nevena Todorović Vukotić¹ · Jelena Đorđević² · Snežana Pejić¹ · Neda Đorđević¹ · Snežana B. Pajović^{1,3}

AP	Class	Type of lesion (case study)	Suspected mechanism	Hepatic effect (animal study)
Clozapine	SGA	Asymptomatic transaminitis (Hummer et al. 1997)	Metabolic idiosyncrasy or immuno-allergic reaction	Pro-oxidant; pro-inflammatory; (Zlatković et al. 2014)
		Fatal fulminant hepatic failure (Chang et al. 2009)	N/A	Pro-oxidant (Andreazza et al. 2015)
		Hepatitis (Brown et al. 2013)	Idiosyncratic reaction	Steatogenic (Li et al. 2017)
		Hepatitis (Wu Chou et al. 2014)	Idiosyncratic reaction	Steatogenic (Liu et al. 2017)
Risperidone	SGA	Transaminitis (Takács et al. 2019)	N/A	Steatogenic (Wang et al. 2019)
		Cholestatic hepatitis (Krebs et al. 2001)	Immuno-allergic reaction	Steatogenic (Lauressergues et al. 2011)
		Steatohepatitis (Holtmann et al. 2003)	N/A	Steatogenic (McNamara et al. 2012)
		Cytolytic hepatitis (Esposito et al. 2005)	Immuno-allergic reaction	Steatogenic (Auger et al. 2014)
		Cholestasis (Wright and Vandenberg 2007)	N/A	Pro-oxidant (Eftekhari et al. 2016)
		Transaminitis (López-Torres et al. 2014)	Immuno-allergic reaction	Steatogenic (Auger et al. 2018)
Olanzapine	SGA	Acute hepatocellular-cholestatic injury (Jadallah et al. 2003)	N/A	Steatogenic (Isaacson et al. 2020)
		Transaminitis (Ozcanli et al. 2006)	N/A	Pro-inflammatory (Todorović et al. 2016)
		Cholestasis (Lui et al. 2009) ^b	N/A	Pro-inflammatory (Elbakary 2017)
		Cytolytic hepatitis (Domínguez-Jiménez et al. 2012)	Metabolic idiosyncrasy	Steatogenic (Chen et al. 2018)
		Dyslipidemia (Pawelczyk et al. 2014)	N/A	Pro-inflammatory; steatogenic (Mahmoud and El-deek 2019)
				Steatogenic (Jiang et al. 2019)
Quetiapine	SGA	Fulminant hepatic failure (El Hajj et al. 2004)	Idiosyncratic reaction	Steatogenic (Liu et al. 2019)
		Cholestasis; transaminitis (Shpaner et al. 2008)	Idiosyncratic reaction	Necrotic (Ilgin et al. 2018)
		Fulminant hepatic failure (Mutairi et al. 2012)	N/A	
		Cholestatic injury (Das et al. 2017)	N/A	
Aripiprazole	SGA	Hepatitis with predominant cytolysis (Kornischka and Cordes 2016)	Idiosyncratic reaction	Steatogenic (Soliman et al. 2013)
		Hepatocellular injury (Castanheira et al. 2019)	Direct toxic effect	

AP	Class	Type of lesion (case study)	Suspected mechanism	Hepatic effect (animal study)
Chlorpromazine	FGA	Chronic jaundice (Read et al. 1961)	N/A	Steatogenic (Mullock et al. 1983)
		Hepatocellular cholestasis; extreme high ALP (Breuer 1965)	N/A	Pro-oxidant (Dejanovic et al. 2017)
		Biliary cirrhosis (Moradpolr et al. 1994)	N/A	Steatogenic (Yang et al. 2015)
Haloperidol	FGA	Cholestasis lesions (Dusi 2019) ^a	Idiopathic	
		Hepatocellular damage and cholestasis (Fuller et al. 1977)	N/A	Pro-oxidant (El-Awdan et al. 2015)
		Cytolytic hepatitis (Ouanes et al. 2015)	N/A	Pro-oxidant (Andreazza et al. 2015)
		Acute transaminitis (Gabriel et al. 2019)	N/A	Pro-oxidant; pro-inflammatory (Abdel-Salam et al. 2018)

Paliperidon?

Asenapin?

Ziprasidon?

Lurasidon?

Zuklopentiksol?

DILI drug-induced liver injury, *AP* antipsychotic, *FGA* first-generation antipsychotic, *SGA* second-generation antipsychotic, *ALP* alkaline phosphatase, *N/A* not addressed

^aChlorpromazine therapy combined with olanzapine

^bPatient previously treated with risperidone

Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity

Diogo Telles-Correia, Antônio Barbosa, Helena Cortez-Pinto, Carlos Campos, Nuno B F Rocha, Sérgio Machado

	Epidemiology	Type of lesion	Mechanism
Antiepileptics			
Carbamazepine	Transient ALT, AST, GGT elevations: 61% patients 1%-22% ^[1] DILI: 1% ^[170]	Hepatocellular, cholestatic	++Hypersensitivity -- Metabolic
Valproate	Transient ALT, AST elevations: 10%-15% patients ^[170] Hyperrubirubinemia-44% ^[170] DILI: 3%-44% ^[170] Fatal DILI: 0.02% (0.2% children < 2a) ^[1]	Hepatocellular	Metabolic (Toxic metabolites through w-oxidation) Statois
Lamotrigine	Transient ALT, AST elevations < 1% Rare hepatotoxicity ^[170] (4 severe DILI) ^[174]	Hepatocellular	Metabolic
Topiramate	Transient ALT, AST elevations < 1% ^[1] Rare hepatotoxicity (2 severe DILI) ^[174]	Hepatocellular	Metabolic
Gabapentine; pregabalin	Rare hepatotoxicity ^[1]	?	?
Benzodiazepines			
Chlordiazepoxide, diazepam, flurazepam	Rare hepatotoxicity ^[171,172]	Cholestatic	Hypersensitivity
Litium	Very rare hepatotoxicity ^[1]	?	?

DILI: Drug-induced liver injury; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; GGT: Gamma-glutamyl transferase.

İLACA BAĞLI KC HASARI

> BMC Pharmacol Toxicol. 2024 Aug 30;25(1):59. doi: 10.1186/s40360-024-00782-2.

Drug-induced liver injury associated with atypical generation antipsychotics from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Sidi He ¹, Bin Chen ², Chuanwei Li ³

AAP... 2017-2022..... 408 OLGU... %9u 20 yaş altı...

18.6% serious adverse event (SAE)

death (19.74%), hospitalization (68.42%), disability (2.63%), and life-threatening (9.21%) outcomes.

quetiapine (ROR = 0.782), clozapine (ROR = 0.665), aripiprazole (ROR = 0.507), amisulpride (ROR = 0.308), paliperidone (ROR = 0.212), risperidone (ROR = 0.198), ziprasidone (0.131).

SSRI'lar

Kanama riski??

Hepsi KC'de metabolize... **BAŞLANGIÇ DOZUNU %50 AZALT...**

Sitalopram, essitalopram... KCFT etkisi daha az... **İLK TERCİH?**

Sertralin ve paroksetin..... KCFT etkisi az, yarı ömür kısa... 2.tercih?
kolestatik kaşıntı da yararlı...

Fluoksetin... Yarılanma ömrü uzun, aktif metabolit.... olabildiğince **KAÇIN!!**

Diğer AD'ler

Venlafaksin: Daha yavaş metabolize, daha yavaş atılım, metabolitler....

Hafif-orta yetmezlikte %50 doz azaltma, ileri yetmezlikte **KAÇIN...**

Duloksetin: **KAÇIN** (Hafif KC yetmezliğinde bile metabolizması belirgin azalır)

Reboksetin: Doz %50 azaltılmalı. Hepatotoksisiteyle ilişkili görünmemektedir

Mirtazapin: Doz %50 azaltılmalı. Sedatiftir.

Tianeptin, Milnasipran: CYP450 met yok....

Vilazodon, Vortioksetin: sınırlı bilgi; KC yetmezliği doz ayarlaması gerekmez!!

TCA'lar **KAÇIN**

Tamamı KC'de met, yüksek düzeyde proteinlere bağlanır-birikir, sedasyon, kabızlık

Tamamı KCFT'de yükselme ile ilişkili, nadiren hepatit..En güvenlisi **imipramin**

Atipik antipsikotikler

- * Pin grubu... Sedatif, antikolinerjik etki yüksek... **olabildiğince KAÇIN!!**
olanzapin (CYP450 affinitesi düşük), ketiapin (kısa yarı ömür)
düşük doz, yakın takip...
**klozapin.. Aktif / progresif karaciğer hastalığında,
karaciğer yetmezliğinde KONTRENDİKE!!**

- * Don grubu...**Risperidon:** Çoğu KC'de met, yüksek oranda protein bağl....
Üretici firma: **yarı doz başla, yavaş titrasyon**

**Hafif-orta yetmezlikte
doz ayarlaması
gerekmez** **Paliperidon:** büyük ölçüde değişmeden renal atılım..
Ziprasidon: Çoğu aldehid oksidaz/redüktaz ile met...
Yaş, cins, renal-hepatik yetm, kinetiğini etkilemez
* **Aripiprazol**

Tipik antipsikotikler

- * **Sülpirid / amisülpirid** Hemen tamamı renal atılım... **1.seçenek?**
Sedasyon, kabızlık çok nadir
- * **Haloperidol** ... nadiren **kolestatik sarılık**... düşük doz, yavaş titrasyon
2.seçenek?
- * Diğer... KAÇIN....

Metilfenidat

Karaciğerde CES1A1 ile met...etkisiz ritalinik asid ile renal atılım...

Nadiren KCFT yüksekliği ve aşırı duyarlılık reaksiyonları...

Doz ayarlaması gerekmez... DİKKATLİ KULLANIM!!

Atomoksetin

Karaciğerde çoğu CYP2D6 ile met... KC toksisitesi vakaları?..

sarılık / KCFT yükselmesinde ilaç stop ve tekrar başlanmaz!!

Üretici firma: başlangıç dozu **orta KC yetmezliğinde %50,**
ağır KC yetmezliğinde %75 azaltılması

Alfa agonistler: Klonidin ve Guanfasin

KCde met (klonidin CYP 2D6; guanfasin CYP3A4)

KC yetmezliğinde yeterli veri yok... **orta-ileri yetmezlikte doz azaltılmalı**

Çocuklarda ani kesilmeye bağlı hipertansif etkiler?

Modafinil

KCde met (KC hasarı bildirimi yok)... **orta-ileri yetmezlikte doz azaltılmalı**

Lityum

Renal atılım; Asit... kan düzeyi düşebilir...

VPA

Yüksek derecede proteinlere bağlanır ve karaciğerde metabolize edilir
Ciddi hepatotoksisite... **şiddetli ve/veya aktif KC bzknda kontrendike!!**
Hafif-Orta KC yetmezliğinde doz azalt... yakın KCFT takibi

CBZ

Tamamı KC'de met, güçlü CYP450 indüksiyonu

Akut KC hastalığında kontrendike!!

Kronik stabil hastalarda dozu %50 azalt; başlarken ve sık aralıklarla KCFT

Benzodiazepinler

Alprazolam; dozu %50 azaltılmalıdır. Siroz hastalarında kullanılmamalıdır

Klordiazepoksit, klonazepam, diazepam, flurazepam ve triazolam;

metabolizmaları belirgin yavaşlar ve $t_{1/2}$ uzar. Mümkün olduğunca KAÇIN!!

LORAZEPAM, OKSAZEPAM, TEMAZEPAM konjugasyon yoluyla

metabolize olmaktadır. Kısa yarı ömürlü, aktif metabolit yok. Klirensi karaciğer hastalıklarında çok fazla etkilenmemektedir

Özellikle **lorazepam** EN UYGUN seçenek; doz azaltılarak kullanılabilir

RENAL YETMEZLİK

RENAL YETMEZLİK

Farmakokinetik değişiklikler

Tüm ilaçların **FARMAKOKİNETİĞİNİ** (emilim, dağılım, metabolizma, atılım) etkiler

üre retansiyonu ve kullanılan ilaçlar.. **gastrik asiditeye etki**... emilim etkisi?

renal hastalıklar... **KC metabolizmasını faz 1, CYP2C9, 2C19 ve 2D6 enzimlerini yavaşlatmaktadır**

üre retansiyonu, hipoalbuminemi ... proteine bağlı ilaç miktarında azalma?..
aktif ilaç miktarında artma?

total vücut sıvısında azalma / kaşektik hasta... **ilaç dağılım hacmi etkisi?**

RY'de genel olarak **ilaç atılımında değişen oranlarda azalma... yarı ömür uzar?**

Elektrolit anormallikleri... **ilaçların etki / yan etki profilini etkileme?**
(özellikle **kardiyak** yan etkiler)

Diyaliz..... **İlaç kan düzeyi düşer**.... Etki azalması?

RENAL YETMEZLİK

Farmakokinetik değişiklikler

Tüm ilaçların **FARMAKOKİNETİĞİNİ** (emilim, dağılım, metabolizma, atılım) etkiler

üre retansiyonu ve kullanılan ilaçlar.. **gastrik asiditeye etki**... emilim etkisi?

renal hastalıklar... **KC metabolizmasını faz 1, CYP2C9, 2C19 ve 2D6 enzimlerini vavasslatmaktadır**

serotonin sendromu, distoni, NMS... rabdomiyoliz...

üre t... **RY riski / kötüleşmesi**

Sch, bipolar, uzun süreli DDD kullanımı... Kronik RY risk faktörü?

total vücut sıvısında azalma / kaşektik hasta... **ilaç dağılım hacmi etkisi?**

RY'de genel olarak **ilaç atılımında değişen oranlarda azalma... yarı ömür uzar?**

Elektrolit anormallikleri... **ilaçların etki / yan etki profilini etkileme?**
(özellikle **kardiyak** yan etkiler)

Diyaliz..... **İlaç kan düzeyi düşer**.... Etki azalması?

RENAL YETMEZLİK

**Farmakokinetik
değişiklikler**

Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

EVRE	GFR (ml/dk/1.73m ²)	Üremik semptomlar
Evre 1	≥90	Normal fonksiyon/asemptomatik
Evre 2	60-89	Hafif/asemptomatik
Evre 3	30-59	Orta/hafif semptomlar
Evre 4	15-29	Ciddi /orta semptomlar
Evre 5	<15	Son dönem böbrek hastalığı /ciddi semptomlar/diyaliz

RENAL YETMEZLİK

Yaklaşım

Tüm etkiler RY şiddeti GFR ve CrC düzeylerine göre takip edilmelidir

Mümkün olduğunca az ilaç... **DÜŞÜK DOZ, YAVAŞ TİTRASYON**

Yan etki daha fazla dikkatli izlem!!

Böbre RY'de kullanımı güvenli olan ilaçların tercihi

DİKKAT... RENAL ATILAN ilaçlar (örn: **sülpirid,amilsülpirid,li**)

mümkün olduğunca tercih edilmemeli

ANTİKOLİNERJİK etkili ilaçlar (üriner retansiyon?)

KC faz 1, CYP2C9, 2C19 ve 2D6 ile met ilaçlar??

KAÇIN... Orta / yüksek RY'de NEFROTOKSİK ilaçlar

CYP3A4 İNH yapan (Fluvoksamin, nefazodon) ilaçlar

(Renal hastalık ilaçların çoğu CYP3A4 ile met)

UZUN ETKİLİ ilaçlar (depo vs)

QTc ARALIĞINI UZATAN ilaçlar (elektrolit sorunu)

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
MPH	CES1A1			-			
DexMPH							
DextroAmf	-	MAOI (amt)					-
ATX							
Klonidin							
Guanfasin							
Modafinil	+	+	-	-			+

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Sitalopram							
Essitalopram							
Fluoksetin	-		-	-	-		-
Fluvoksamin	-		-	-	-		-
Paroksetin		-	-	-	-		-
Sertralin		-	-	-	-		-
Bupropiyon					-		
Venlafaksin					-		-
Duloksetin					-		
Milnasipran							
Trazodon					-		-
Nefazodon					-		-
Mirtazapin					-		-
Mianserin					-		-

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Amitriptilin							
Opipramol							
Klomipramin					-		
Desipramin					-		
Doksepin					-		
İmipramin			-		-		
Nortriptilin			-		-		
Protriptilin					-		
Trimipramin					-		
Tianeptin					-		
Moklobemid	-		-		-		
Fenelzin							
Reboksetin							
Vortioksetin							
Vilazodon	CES						
Agomelatin							
Buspiron							

Renal atılım, CYP2C9, 2C19 ve 2D6 ile met, CYP3A4 inh

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Klozapin	%30		>%24	>%12			%22
Olanzapin							
Ketiapin							
Asenapin			UGT1A4				
Zotepin							
Risperidon							
Paliperidon							
Ziprasidon			Aldehid oksidaz/reduktaz				
İloperidon							
Lurasidon							
Aripiprazol							
Breksipiprazol							
Kariprazin							
Amisulprid							
Sulpirid							
Sertundol							
Perospiron							
Haloperidol							
Klorpromazin							
Perfenazin							
Pimozid							
Zuklopentiksol							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Alprazolam							
Klordiazepoksit							
Klonazepam							
Klorazepat							
Diazepam							
Flurazepam							
Lorazepam							
Midazolam							
Nitrazepam							
Oksazepam							
Temazepam							
Triazolam							
Quazepam							
Eszopiklon							
Zaleplon							
Zolpidem							
Zopiklon							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Fenobarbital	+	+	+	+	+		+
Kloralhidrat	+	+	+	+	+		+
Difenhidramin							
Hidroksizin							
Prometazin							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Karbamazepin	+	+			+		+
Okskarbazepin							
Valproat							
Gabapentin							
Lamotrijin							
Topiramet							
Lityum							

	SSRIs						NDRI	SNRIs			SARIs	
	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetine	Fluvoxamine	Paroxetine	Sertraline	Bupropion	Duloxetine	Levomilnacipran	Venlafaxine ⁽⁷⁾	Nefazodone	Trazodone
NE reuptake block	+	+	++	++	+++	++	+	++++	+++	+	++	–
5-HT reuptake block	++++	++++	++++	++++	+++++	+++++	–	++++	+++	+++	++	++
DA reuptake block	–	–	+	–	++	+++	++	++	–	+	++	–
5-HT _{1A} blockade	–	?	–	–	–	–	–	+	–	–	+++	+++
5-HT _{2A} blockade	+	?	++	–	–	+	–	++	–	–	+++	+++
M ₁ (ACh) blockade	+	+	++	–	++	+	–	+	–	–	–	–
H ₁ blockade	++	+	+	–	–	–	+	+	–	–	–	++
α ₁ blockade	+	+	+	+	+	++	+	+	–	–	+++	+++
α ₂ blockade	–	?	+	+	+	+	–	+	–	–	++	++
D ₂ blockade	–	?	–	–	–	–	–	–	–	–	++	+
Selectivity	NE < 5-HT	NE < 5-HT	NE < 5-HT	NE < 5-HT	NE < 5-HT	NE < 5-HT	NE > 5-HT	NE < 5-HT	NE > 5-HT	NE < 5-HT	NE < 5-HT	NE < 5-HT

(¹) Desvenlafaxine has similar effects on neurotransmitters as venlafaxine

[illegible]

	FIRST-GENERATION AGENTS (FGAs)												
	Chlorpromazine	Flupenthixol	Fluphenazine	Haloperidol	Loxapine	Methotrimeprazine	Periciazine	Perphenazine	Pimozide	Thioridazine	Thiothixene	Trifluoperazine	Zuclopenthixol
D ₂ blockade	++++	+++++	+++++	+++++	++++	+++	++++	+++++	++++	++++	+++++	++++	+++++
H ₁ blockade	+++	+++	+++	+	+++	+++++	?	++++	+	+++	+++	++	+++
M ₁ blockade	+++	+++	+	+	++	?	?	+	+	++++	+	+	++
M ₃ blockade	+++	?	+	+	++	?	?	+	?	+++	?	?	?
α ₁ blockade	++++	+++	+++	+++	+++	?	?	+++	+++	++++	++	+++	++++
α ₂ blockade	++	++	+	+	+	?	+	++	++	+	++	+	++
5-HT _{1A} blockade	+	?	++	+	+	?	?	++	++	++	++	++	?
5-HT _{2A} blockade	++++	++++	++++	+++	++++	++++	?	++++	+++	++++	+++	++++	++++
5-HT _{2C} blockade	+++	?	++	+	+++	?	?	++	+	+++	+	++	?
5-HT ₇ blockade	+++	?	++++	++	+++	?	?	+++	++++	+++	+++	++	?

	SECOND-GENERATION AGENTS (SGAs)										THIRD-GENERATION AGENTS (TGAs)		
	Asenapine	Clozapine	Iloperidone	Lumatepe- rone	Lurasidone	Olanzapine	Paliperi- done	Quetiapine	Risperi- done	Ziprasidone	Aripipra- zole	Brexpi- prazole	Cariprazine
D ₂ blockade	++++	++	+++	+++	++++	+++	++++	++	++++	++++	++++ ^(a)	++++ ^(a)	++++ ^(a)
H ₁ blockade	++++	++++	++	—	+	++++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
M ₁ blockade	+	+++ ^(a)	+	—	+	++++	—	++	—	—	—	+	—
M ₃ blockade	?	+++	+	—	?	+++	—	+	+	+	+	?	—
α ₁ blockade	++++	++++	++++	+++	+++	+++	++++	+++	++++	+++	+++	+++	++
α ₂ blockade	++++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+++	?
5-HT _{1A} blockade	++++	++ ^(a)	++ ^(a)	—	++++ ^(a)	+	++	++ ^(a)	++	++ ^(a)	++++ ^(a)	++++ ^(a)	++++ ^(a)
5-HT _{2A} blockade	+++++	+++	+++++	+++++	+++++	++++	+++++	+++	+++++	++++	++++	+++++	+++
5-HT _{2C} blockade	+++++	+++	+++	++	++	++++	+++	+	+++	+++	+++	?	++
5-HT ₇ blockade	+++++	+++	++	—	+++++	++	+++	++	++++	++++	++++	++++	++

Reaction	Lithium	Second-Generation Agents		Third-Generation Agents			
		Carbamazepine	Valproate	Gabapentin	Lamotrigine	Oxcarbazepine	Topiramate
Anticholinergic Blurred vision	> 2% ^(a)	> 2%	> 2%	> 10%	> 2%	> 2%	> 2%



Psychotropic Drugs and Adverse Kidney Effects: A Systematic Review of the Past Decade of Research

Joseph Junior Damba¹ · Katie Bodenstein¹ · Paola Lavin¹ · Jessica Drury^{1,2} · Harmehr Sekhon¹ · Christel Renoux^{3,4,5} · Emilie Trinh⁶ · Soham Rej^{1,2} · Kyle T. Greenway^{1,2}

1999 abstracts.... 47 articles... lithium (33), AE (10), AP (13), AD (9).
No studies (Kidney adverse effects of other psychotropes, such as BZ) adult (8), geriatric (9), and mixed (30).

Lithium.... chronic kidney disease, nephrogenic diabetes insipidus
The most supported risk factors: advanced age, duration of lithium treatment, acute lithium toxicity, female sex, medications with known renal interactions, diabetes mellitus/hyperglycemia, and overall medical comorbidity.

Supratherapeutic lithium concentrations are both the causes and consequences of acute kidney injury.

Nefrotoksisite: **Lityum > AE, AP..... AD İLE İLİŞKİ YOK!**
AP'de TAP><AAP..... **HAL?, OLA, KET**
AE (özellikle **levetiracetam**)

SONUÇ...

RYdeki farmakokinetik değişikliklerin karmaşıklığına karşın

PSİKOTROP İLAÇLARIN **BÜYÜK ÇOĞUNLUĞU** İÇİN

ÖZEL BİR DOZ AYARLAMASI / TERCİH ÖNCELİĞİ YOK!!

ORTA RY'DE?? AĞIR RY'DE DÜZENLEME?

Doz ayarlaması gereken ilaçlar(sulpirid/amisulpirid, lityum, risperidon, paliperidon, venlafaksin vs)

ATILIMLARININ TAMAMI / BÜYÜK BÖLÜMÜ

RENAL YOLLA OLAN İLAÇLAR

HAFİF-ORTA RY'DE DÜZENLEME?AĞIR RY'DE KONTRENDİKE

SSRI'lar

Kanama riski??

Hafif ve orta RY'de doz ayarlaması yapmak **GEREKMEZ!!**

Ağır RY'de **DÜŞÜK DOZ / YAVAŞ TİTRASYON**

Hepsi olabilmekle birlikte **sitalopram**, **essitalopram** ve **sertralin** ilk tercih olabilir

Diğer AD'ler

Venlafaksin: orta RY'de **%25**, ağır RY'de **%50 doz azalt**

Duloksetin: hafif-orta RY'de **düşük doz-yavaş titrasyon**; ağır RY'de **KAÇIN**

Reboksetin: Renal fonksiyon azaldıkça yarı ömrü uzar, kan düzeyi artabilir.

hafif-orta RY'de **DOZ AYARLAMASI GEREKMEZ**

Mirtazapin: orta RY'de **%30**, ağır RY'de **%50 doz azalt**

Tianeptin, Milnasipran: CYP450 met yok....

Vilazodon, Vortioksetin: sınırlı bilgi; KC yetmezliği doz ayarlaması gerekmez!!

TCA'lar Hafif ve orta derecede RY'de **DOZ AZALT**, Ağır RY'de **KAÇIN**

RY'de metabolizmaları belirgin olarak yavaşlar...

Antipsikotikler

AAP... Risperidon, paliperidon... RY'de klirensi azalır..

düşük doz, yavaş titrasyon

Olanzapin, ketiyapin, aripiprazol,.. doz ayarlaması gerekmez

Ağır RY'de düşük doz başla, dikkat et!

Sülpirid/Amisülpirid ..

Üretici firma: **KONTRENDİKE!**

TAP... Haloperidol, Pimozid ...

Ağır RY'de düşük doz,yavaş titrasyon

DEHB ilaçları

MPH, ATX, modafinil..

RY'de doz ayarı gerekmez!!

Klonidin, guanfasin...

RY'de doz azalt, dikkat et

Anksiyolitikler

BZ.... doz ayarlaması gerekmez. Sadece **klordiazepoksit dozu %50 azalt**
(birikebilen uzun etkili aktif metabolit)

Lorazepam RY'de **1.tercih BZ.** (aktif metaboliti yok)

DDD

Lityum.. tümüyle renal atılır, nefrotoksik, **orta-ağır RY'de KONTRENDİKE**
kullanmak gerekiyorsa **orta RY'de doz %75 azaltılmalı**

VPA... doz ayarlaması gerekmez

Lamotrijin.. Kısmi renal atılım... **SÜRDÜRÜM DOZUNU AZALT**
hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.... ek doz?

EPİLEPSİ

EPİLEPSİ

Ruhsal tablolar

Epilepside ruhsal bzklar

depresyon (en sık), anksiyete bzk, psikoz, DEHB vs

EPİLEPSİ

Ruhsal tablolar

Çift
yönlü
ilişki

Epilepside ruhsal bozukluklar

depresyon (en sık), anksiyete bzk, psikoz, DEHB vs

Çift
yönlü
ilişki

EPİLEPSİ

Ruhsal tablolar

Çift
yönlü
ilişki

Çift
yönlü
ilişki

Epilepside ruhsal bozukluklar

depresyon (en sık), anksiyete bzk, psikoz, DEHB vs

preiktal, iktal, postiktal Nöbet ile zamansal ilişki; AE düzenlenmesi ile tdv

interiktal (komorbid), Nöbetten bağımsız; AP / AD gerekebilir.

diğer: **iatrojenik depresyon**,

epilepsi cerr (anterotemporal lobektomi) sonrası **depresyon / denovo psikoz**

zorunlu normalizasyon (AE, vagal sinir uyarımı sonrası gibi epileptik nöbetlerin tedavi, özellikle agresif/hızlı tedaviler, ile kontrol altına alınması veya remisyona girmesini takiben ortaya çıkan psikiyatrik tablolar)... tdv?

özellikle psikoz (alternatif psikoz)

AE'ye bağlı **yan etkiler**...

EPİLEPSİ

Dikkat noktaları

Epilepsi olan hastalarda ruhsal sorun ve psikofarmakolojik tedavilerde dikkat edilmesi gereken noktalar

Nöbet özellikleri (türü, şiddeti, sıklığı, kontrol altında mı?, ilaçlar..)

Epilepsi / kullanılan AE'lere bağlı ortaya çıkan ruhsal sorunlar var mı?
(Bütün antiepileptiklerin az ya da çok psikotrop etkileri vardır)

Nöbet ile ruhsal sorunlar arasında **zamansal ilişki**?

Planlanan psikotrop ilaçların

epilepsi ve bilişsel fonksiyonlara etkisi?

AE'lerle farmakokinetik / farmakodinamik etkileşimleri nasıl?

Psikotrop öncesinde....

nöbetlerin kontrol altına alınması,

AE tedavinin gözden geçirilmesi

nöroloji kons, nöbet ve EEG takipleri vs..

EPİLEPSİ

Antiepileptikler

Epilepsi hastalarında *AE ilaçların ruhsal yan etkileri %40*

davranışsal problemler (irritabilite, ajitasyon, agresyon, hiperaktivite),

bilişsel problemler (sedasyon, konfuzyon, dikkat-bilişsel işlevlerde bozulma),

duygudurum (depresyon, mood labilitesi)

ANTI-EPILEPTİK İLAÇ	DUYGUSAL/ DAVRANIŞAL/ PSİKİYATRİK İSTENMEYEN ETKİLER
Barbituratlar	İrritabilite, depresyon, dikkat-bilişsel bozukluk, cinsel işlev bozuklukları
Karbamazepine	İrritabilite, dikkat bozukluğu
Valproat	İrritabilite, depresyon, bilişsel bozulma, sedasyon
Levetiracetam	İrritabilite, agresyon, davranışsal sorunlar, anksiyete, depresyon, afektif bozukluklar, mood labilitesi (hemen hepsi çocuklarda daha fazla)
Ethosuximide	İrritabilite, depresyon, konfuzyon, insomnia
Topiramet	İrritabilite, depresyon, dikkat-bilişsel bozulma, iştahsızlık
Lamotrijin	İrritabilite, hiperaktivite, öfori, mani, insomnia
Fenitoin	Depresyon, bilişsel bozulma
Gabapentin	İrritabilite, sedasyon (genellikle disabi olan çocuklarda)
Tiagabin	İrritabilite, depresyon

EPİLEPSİ

Antiepileptikler

AExAE, AExpsikotrop önemli etkileşimleri

VPA: Li, sitalopram, essitalopram, sertralin, ATX ve MPH ile önemli bir farmakokinetik etkileşim yoktur... **lamotrijin** met inh... Döküntüye dikkat!

CBZ, fenobarbital, fenitoin: CYP1A2, CYP2C9/19 ve CYP3A4 indüksiyonu... **klozapin, olanzapin, pimozid, buspiron, trazodon ve BZ** (lorazepam, oksazepam dışında) met artışı.... kan düzeyi azalması

Etosüksimid: CYP 3A4 indüksiyonu ... **pimozid, buspiron, trazodon, BZ** (lorazepam ve oksazepam dışında) met artışı.... Kan düzeyi azalması

Fluoksetin, fluvoksamin; CYP1A2, CYP2C9/19 ve CYP3A4 inhibisyonu... **CBZ, fenitoin, etosüksimid, fenobarbital, VPA** kan düzeyi artışı

EPİLEPSİ

AE etkileşimler

	cbz	ecbz	ypa	gabp	lamo	topi	lity
MPH	MPH-						
DexMPH							
DextroAmf							
ATX							
Klonidin							
Guanfasin							
Modafinil	MOD-						

	cbz	ecbz	ypa	gabp	lamo	topi	lity
Klozapin	CLO-		CLO+/-		CLO+?		NBT+, AGRZ+
Olanzapin	OLA-						
Ketiapin	KET--				LAM-/ (AUC-)		
Asenapin							
Zotepin							
Risperidon	RIS-		VPA+ (pr.hag.yrs)				
Paliperidon							
Ziprasidon	ZIP- (AUC-)						
İloperidon							
Lurasidon							
Aripiprazol	ARI- (AUC-)		ARI- (AUC-)				
Breksipiprazol							
Kariprazin							
Amisulprid							
Sulpirid							

	cbz	ecbz	ypa	gabp	lamo	topi	lity
Haloperidol	CBZ+ HAL-		HAL+				
Klorpromazin			VPA+ (kilrens+)				
Perfenazin							
Pimozid							
Zuklopentiksol	ZUK-						

	czb	ecbz	ypa	gabp	lamo	topi	lity
Sitalopram							
Essitalopram							
Fluoksetin	CBZ+		VPA+ FLU+				LIT+ Na+
Fluvoksamin	CBZ+						LIT+ Na-
Paroksetin							
Sertralin	SER-						LIT+ Na-
Bupropiyon	BUP-						
Venlafaksin							
Duloksetin							
Milnasipran							
Trazodon	CBZ+ TRAZ						
Nefazodon							
Mirtazapin	MIRT-						
Mianserin							

	cbz	ecbz	ypa	gabp	lamo	topi	lity
Amitriptilin	TCA-		TCA+				
Opipramol							
Klomipramin							
Desipramin							
Doksepin							
İmipramin							
Nortriptilin							
Protriptilin							
Trimipramin							
Tianeptin							
Moklobemid							
Fenelzin							
Reboksetin							
Vortiooksetin							
Vilazodon							
Agomelatin							
Buspiron							

	cbz	ecbz	ypa	gabp	lamo	topi	lity
Alprazolam							
Klordiazepoksit							
Klonazepam			KLO+				Cisat difori +
Klorazepat							
Diazepam			DIA+ pr.bagl -				
Flurazepam							
Lorazepam			LOR+				
Midazolam							
Nitrazepam							
Oksazepam							
Temazepam							
Triazolam							
Quazepam							
Eszopiklon							
Zaleplon							
Zolpidem							
Zopiklon							

	cbz	ecbz	ypa	gabp	lamo	topi	lity
Karbamazepin			VPA- CBZ epokst toks		CBZ epokst toksitesi	TOP- CBZ+	Li+ nörotoks
Okskarbazepin							
Valproat					LAM+	Deliryu Amnyk+	
Gabapentin							
Lamotrijin						LAM-	LAM-
Topiramet							
Lityum							

EPİLEPSİ

Uygun AD

SSRI'lar;

Nöbet eşiğine minimal etki.... **İLK TERCİH**

Terapotik dozlarda **ANTI-KONVULZAN**, yüksek dozlarda **PRO-KONVULZAN**

HİPOKSİK HASARA KARŞI KORUYUCU ETKİ!!

Aralarında belirgin bir fark yok... AE'lerle etkileşime göre tercih yapılmalı!!

SİTALOPRAM, ESSİTALOPRAM, SERTRALİN,
ilaç etkileşimi açısından **EN UYGUN!!**

Duloksetin /Reboksetin / Mirtazapin: **DÜŞÜK RİSK!!**

Epilepsi eşiğini belirgin düşüren:... **KAÇIN**

Venlafaksin /Trazodon: orta risk!!

TCA'lar, Bupropion: yüksek risk!!



Tüm AD'lerde **KAR-ZARAR DENGESİ** ... dikkatli izlem!!

EPİLEPSİ

Uygun AP

KURAL.....tüm AP'ler nöbet eşiğini düşürebilir

Risk: AAP > TAP ???

Depo > oral ??? **DEPO KAÇIN...**

En yüksek risk: klozapin, klorpromazin

AAP'ler:

Düşük Risk: **Aripiprazol, ziprasidon, risp**

Orta Risk: olanzapin, ketiyapin

Yüksek Risk: KLOZAPİN (özellikle >300-400 mg)

TAP'ler:

Düşük Risk: **Haloperidol, pimozid, sulprid**

/amisulprid, flufenazin, flupentiksol

Yüksek Risk: Klorpromazin, loksapin, depo AP

High risk	Intermediate to low risk
Antidepressants	
Bupropion	MAOIs
Clomipramine	Mirtazapine
Maprotiline	Nefazodone
	Various TCAs ^b
	Various SSRIs ^b
	Venlafaxine
Antipsychotics^c	
Chlorpromazine	Fluphenazine
Clozapine	Haloperidol
	Pimozide
	Risperidone
	Thioridazine
	Trifluoperazine

a According to various references (section 3.1.3). [The list of drugs is not exhaustive and some compounds are not listed here because of insufficient or conflicting data; see sections 1, 3.1.3 and 5 for the limits of establishing an accurate seizure risk for each drug].

b See throughout text for specific compounds.

c Drugs, such as quetiapine and olanzapine, might be less epileptogenic than clozapine, but more epileptogenic than risperidone (see section 3.1.3).

MAOIs = monoamine oxidase inhibitors; **SSRIs** = selective serotonin reuptake inhibitors; **TCAs** = tricyclic antidepressants.

DEHB İlaçları

MPH

MPH tedavisi ile ortaya çıkan veya kötüleşen epilepsi olguları....

Epilepsi kontrol altında iken **terapotik dozlarda** nöbet sıklığında bir artış yok

DEHB belirtilerinde anlamlı iyileşme...

Çocuk nöro kons, nöbet yakın takibi, **düşük doz-yavaş titrasyon, DİKKATLİ**

Atomoksetin

Teorik olarak nöbet eşikini düşürebilir... çalışmalarda nöbet sıklığında artış yok

Yüksek doz-entoksikasyona bağlı gelişen nöbet olguları...

Klinik deneyim sınırlı... **düşük doz-yavaş titrasyon, DİKKATLİ**

Alfa Agonistleri

Klonidin: Terapötik dozda **nöbet** gelişen olgular!! Yüksek dozda **nöbet?**.

Klinik deneyim sınırlı....

DİKKATLİ

Guanfasin: **nöbetle ilişkisine dair bir veri yok!!**

Modafinil

RCT'lerde non-epileptik çocuklarda epilepsi bildirimi yok!!

Epilepsi olan erişkinlerde kötüleşme yok!!

Epilepsi olan çocuklarda deneyim sınırlı.. **DİKKATLİ** kullanılmalı

DDD.....ANTİKONVÜLZAN (Li epileptojenik-**KAÇIN**)

ONKOLOJİK DURUMLAR

Kanser hastası çocuk-ergenlerde ruhsal sorunlar / bozukluklar çok sık....

Hastalık döneminde, tdv ve iyileşme sonrası....

Depresyon, anksiyete, TSSB, uyum bozuklukları

Nörokognitif sorunlar

Uyku-iştah-beslenme sorunları

İrritabilite, ajitasyon, davranışsal sorunlar

Tedavi reddi

Benlik saygısı ve algısında zorluklar

Deliryum, algı ve düşünce bozuklukları

Etyoloji

Doğrudan kanserin etkisi

Uzun süreli hastane yatışları, travmatik ve zorlu tedavi girişimleri

Aileden-okulda-sosyal çevreden uzun süreli uzak kalma

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri

Etkilenmeyi belirleyen faktörler:

Çocuğun yaşı, gelişimsel düzeyi, ailenin, tedavi ekibinin ve çevrenin özellikleri, hastalığın şiddeti vs....

ONKOLOJİK DURUMLAR

KT yan etkileri

Sık olanlar

Nörokognitif küntleşme, bilişsel disfonks

Depresyon, anksiyete ve korku (belirsizlik-beklenti anksiyetesi)

Nonspesifik davranışsal sorunlar

Uyku-iştah sorunları

Deliryum

Bedensel etkilere bağlı duygusal sorunlar

Az olanlar

Manik ve psikotik tablolar

Suisidal düşünceler

Obsesif kompulsif semptomlar,

Ciddi davranışsal dizinhibisyonla seyreden tablolar

frontal sendrom,

Kluver-Bucy sendromu

vs.

Psikososyal girişim ve destek..... mümkün olabildiğince yapılmalıdır

Psikotrop ilaçlar.... **Akut / Kronik psikiyatrik sorunların tedavisinde etkili**

KT ilaçlarının yan etkisine bağlı ruhsal bzкта yardımcı

Etkinlik, güvenlik-tolerabilite-ilaç etkileşimine DİKKAT!!

KT ilaçları..... çoğu **QT aralığını uzatır !!!**

çoğu **CYP3A4 ile met !!!**

Psikososyal girişim ve destek..... mümkün olabildiğince yapılmalıdır

Psikotrop ilaçlar.... **Akut / Kronik psikiyatrik sorunların tedavisinde etkili**

KT ilaçlarının yan etkisine bağlı ruhsal bzkta yardımcı

Etkinlik, güvenlik-tolerabilite-ilaç etkileşimine DİKKAT!!

KT ilaçları..... çoğu **QT aralığını uzatır !!!**

çoğu **CYP3A4 ile met !!!**



ONKOLOJİK DURUMLAR

Yönetim-İlaç

Psikososyal girişim ve destek..... n

Psikotrop ilaçlar.... Akut / Kronik

KT ilaçlarının

Etkinlik, güven

KT ilaçları..... çoğu **QT aralığını uzatır !!!**

çoğu **CYP3A4 ile met !!!**

Table 2. Psychiatric Drugs With a Higher Risk of QTc Prolongation at Therapeutic Doses

Drug Class	Drug Name
Typical antipsychotics	Thioridazine, haloperidol, chlorpromazine, pimozide
Atypical antipsychotics	Ziprasidone, iloperidone, quetiapine
SSRIs	Citalopram, escitalopram
TCAs and TeCAs	Amitriptyline, imipramine, maprotiline, nortriptyline, desipramine, clomipramine, trimipramine
SNRIs	Venlafaxine
Other antidepressants	Mirtazapine

QTc: corrected QT; SNRI: serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; TeCA: tetracyclic antidepressant; TeCA: tetracyclic antidepressant.
Source: References 2-12, 14-18, 24.



Table 3. Psychiatric Drugs With a Lower Risk of QTc Prolongation at Therapeutic Doses

Drug Class	Drug Name
Typical antipsychotics	Loxapine
Atypical antipsychotics	Olanzapine, risperidone, paliperidone, aripiprazole, asenapine, clozapine, brexpiprazole, lurasidone
SSRIs	Paroxetine, fluoxetine, sertraline, fluvoxamine
TCAs and TeCAs	Doxepin
SNRIs	Duloxetine, desvenlafaxine, levomilnacipran, milnacipran
Other antidepressants	Bupropion, vortioxetine, vilazodone, trazodone

QTc: corrected QT; SNRI: serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; TeCA: tetracyclic antidepressant; TeCA: tetracyclic antidepressant.
Source: References 3-6, 8, 9, 13, 17-23, 25-27.

? X CYP3A4 ile met

ONKOLOJİK DURUMLAR

Yönetim-İlaç

Psikososyal girişim ve destek..... mümkün olabildiğince yapılmalıdır

Psikotrop ilaçlar.... Akut / Kronik psikiyatrik sorunların tedavisinde etkili

KT ilaçlarının yan etkisine bağlı ruhsal bzkta yardımcı

Etkinlik, güvenlik-tolerabilite-ilaç etkileşimine DİKKAT!!

KT ilaçları..... çoğu QT aralığını uzatır !!!

çoğu CYP3A4 ile met !!!

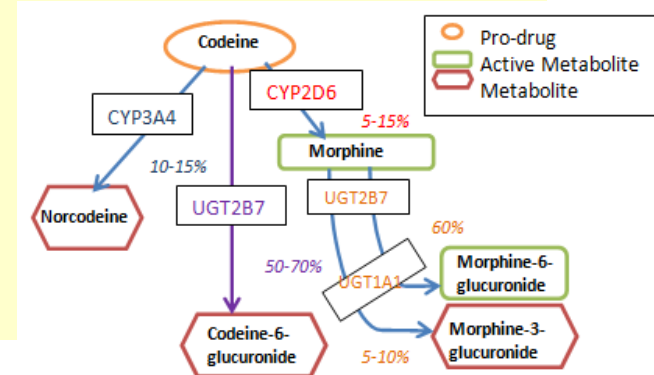


5-HT3 reseptör antagonistleri (**Ondansetron** vs)... onkolojide antiemetik...

orta derecede **CYP1A2** ve **CYP2D6 inh**.....

fluoksetin ile antiemetik etkinlik azalır!!!

Opioidler..... **CYP2D6** ile etkileşim.....



	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
MPH	CES1A1			-	-		
DexMPH					-		
DextroAmf	-	MAOI (amt)			-		-
ATX							
Klonidin							
Guanfasin							
Modafinil	+	+	-	-			+

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Sitalopram							
Essitalopram							
Fluoksetin	-		-	-	-		-
Fluvoksamin	-		-	-	-		-
Paroksetin		-	-	-	-		-
Sertralin		-	-	-	-		-
Bupropiyon					-		
Venlafaksin					-		-
Duloksetin					-		
Milnasipran							
Trazodon							
Nefazodon							-
Mirtazapin							
Mianserin							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Amitriptilin							
Opipramol							
Klomipramin					-		
Desipramin					-		
Doksepin							
İmipramin			-		-		
Nortriptilin							
Protriptilin							
Trimipramin							
Tianeptin							
Moklobemid	-		-		-		
Fenelzin							
Reboksetin							
Vortioksetin							
Vilazodon	CES						
Agomelatin							
Buspiron							

CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 ile met

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Klozapin	%30		>%24	>%12			%22
Olanzapin							
Ketiapin							
Asenapin		UGT1A4					
Zotepin							
Risperidon							
Paliperidon							
Ziprasidon			Aldehid oksidaz/redüktaz				
İloperidon							
Lurasidon							
Aripiprazol							
Breksipiprazol							
Kariprazin							
Amisulprid							
Sulpirid							
Sertundol							
Perospiron							
	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Haloperidol							
Klorpromazin							
Perfenazin							
Pimozid							
Zuklopentiksol							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Alprazolam							
Klordiazepoksit							
Klonazepam							
Klorazepat							
Diazepam							
Flurazepam							
Lorazepam							
Midazolam							
Nitrazepam							
Oksazepam							
Temazepam							
Triazolam							
Quazepam							
Eszopiklon							
Zaleplon							+
Zolpidem							
Zopiklon							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Fenobarbital	+	+	+	+	+		+
Kloralhıdrat	+	+	+	+	+		+
Difenhidramin							
Hidroksizin							
Prometazin							

	1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Karbamazepin	+	+			+		+
Okskarbazepin	1A3, 2C8						+
Valproat	2A6, U						
Gabapentin							
Lamotrijin	U						
Topiramet							
Lityum							

ONKOLOJİK DURUMLAR

Yönetim-İlaç

Psikososyal girişim ve destek..... mümkün olabildiğince yapılmalıdır

Psikotrop ilaçlar.... Akut / Kronik psikiyatrik sorunların tedavisi için kullanılır

KT ilaçlarının yan etkisinin önlenmesi

Etkinlik, güven

KT ilaçları.....

SONUÇ...

Onkolojik hastada psikofarmakolojik ajanların kullanımı
hastanın tıbbi-nörolojik-ruhsal durumuna,
ilaç yan etkisi ve etkileşimlerine

DİKKAT!!!

tedavi ekibini bilgilendir!! uygulama ve takip planlarını yap!!!

5-HT3

on

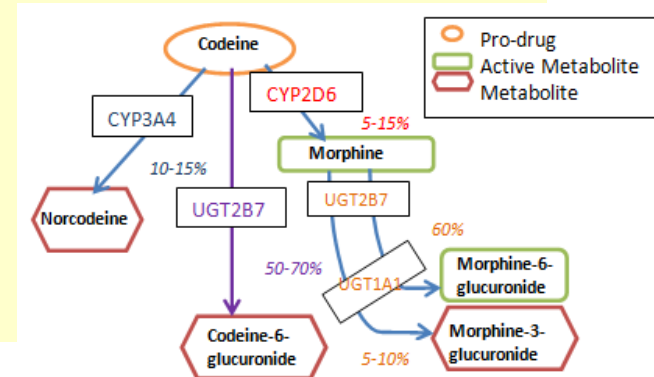
fluor

(s)... onkolojide antiemetik...

ve **CYP2D6 inh**.....

ne antiemetik etkinlik azalır!!!

Opioidler..... CYP2D6 ile etkileşim.....



ONKOLOJİK DURUMLAR

**Depresyon-
anksiyete-bilişsel
sorunlar**

Depresyon-Anksiyete tedavisinde standart antidepresanlar ve algoritmalar
(**hastalığa ya da KT'ye bağlı** depresyon-anksiyete-bilişsel sorunlarda)

Hastanın durumuna göre AD.... **DÜŞÜK DOZ, YAVAŞ TITRASYON**

essitalopram, sitalopram, sertralin...İLK TERCİH (YE, etkileşim açısından)

SSS tutulumu ve epilepsi riski olan hastalarda da tercih!!

Barsak motilite sorunu, üriner retansiyon, stomatit vs sorunu olanlarda
en düşük antikolinergik etkili ilaçlar (SSRI'LAR)

Ağrı, nöropatik ağrı şikayeti olanlarda **TCA?** (**AD+analjezik**)
opiyoit + analjezik... daha güçlü etki

ONKOLOJİK DURUMLAR

Depresyon-
anksiyete-bilişsel
sorunlar

Depresyon-Anksiyete tedavisinde standart antidepresanlar ve algoritmalar
(**hastalığa ya da KT'ye bağlı** depresyon-anksiyete-bilişsel sorunlarda)

Hastanın durumuna göre AD.... **DÜŞÜK DOZ, YAVAŞ TİTRASYON**

Anksiyetenin akut-kısa süreli tedavisi

antihistaminikler (hidroksizin,difenhidramin vs)...

sedatif, anksiyolitik, antiemetik ve analjezik etkili

BZ (en uygunu: **lorazepam, oksazepam**.... Faz 1 met yok, konjugasyon)

Depresyon, depresyonla / KT ile ilişkili AMOTİVASYONEL durumlar

Metilfenidat yardımcı?, bilişsel semptomlarda etkili

Aşamalı yaklaşım

nedenleri, kötüleştiren ve devam ettiren faktörler ne?

Hafif olgularda **DAVRANIŞSAL YAKLAŞIMLAR,**
ÇEVRESEL DÜZENLEMELER

Rahatsız edici uyaran/durumlar olabildiğince düzeltilmeli
Empatik-destekleyici

Akut ve ciddi durumlarda **PSİKOTROP** ekle!!!

Küçük çocuklarda... antihistaminikler (**HİDROKSİZİN**, difendidramin vs)

LH AP? **HALOPERİDOL** (oral, IM, IV)... **IV tercih?** (KC bypass)
sedatif-anksiyolitik AAP (**RİSP, OLA, KET** vs)

BZ..... **LORAZEPAM?**

DÜŞÜK DOZ, YAVAŞ TİTRASYON...

• Immediate-release injection: initial dose 2–5 mg; subsequent doses may be given as often as every hour; patient should be switched to oral administration as soon as possible

Hastalığa / ilaçlara bağlı

Artmış mortalite, morbidite, daha kötü işlevsellik, uzun süreli bilişsel zorluklar...

Çocuk-ergenlerde **HİPERAKTİF DELİRYUM** daha sık...

ŞÜPHELENMEK!!! olası tıbbi sebepler?

detaylı mental durum muayenesi

çevresel-davranışsal düzenlemeler

gerekirse ilaç AP (düşük antikolinerjik)..

**davranışsal, algı/düşünce, uyku ve
bilişsel sorunların kontrolü**

HALOPERİDOL (oral / IV) ilk tercih?

AAP (**RİSP, OLA, KET, ARİ** vs)

Çoğunlukla **DÜŞÜK DOZLAR** yeterli!!

ONKOLOJİK DURUMLAR

Uyku-iştahsızlık-
bulantı-kusma

Nedenler: Hastalık / KT / hastane ortamı / psikiyatrik sorunlar...

... düşük yaşam kalitesi ve tedavi uyumu

... İlaç? hastanın genel durumu?, semptomun şiddeti-aciliyeti?
komorbid ruhsal bzk?
yan etkileri? ilaç etkileşimleri? DİKKATE AL!!

antihistaminikler (vs).. (Akut anksiyete +bulantı)

sedatif-antiemetik etki: hidroksizin < difenhidramin

MIRTAZAPİN ... komorbid depresyon / anksiyete

güçlü bir sedatif-antiemetik-analjezik etki...

(güçlü Alfa2, 5HT2A-C, H1 antagonizması, 5HT3 blokajı)

Ondansetrona yanıt vermeyenler yanıt alabilir

Analjezik etki? nöbet eşiğini düşürme? Nadiren kemik iliği baskılanması?

SSRI'lar... depresyon ve anksiyeteye ilişkili ise

AAPler.... komorbid davranış sorunları / deliryum varsa

sedatif-antiemetic etkili **RİSP, OLA** vs

BZ (**LORAZEPAM**)... akut durumda çıkan anksiyete, bulantı-kusmaya yardımcı?

PHENOCONVERSION

Genotipe dayalı ilaç metabolizması tahmini ile ilaçları metabolize etme kapasitesi arasındaki uyumsuzluk....

genetik olmayan faktörler... **mekanizma(lar)??? etkilenme derecesi???**

linik ortamda **etkililik ve toksisite** üzerindeki etkisi???

daha düşük metabolizörlü fenotipe

CYP450 inhibe edici ilaçlar

artan yaş

kanser CYP2C19, CYP2C9

inflamasyon

daha yüksek metabolizörlü fenotipe

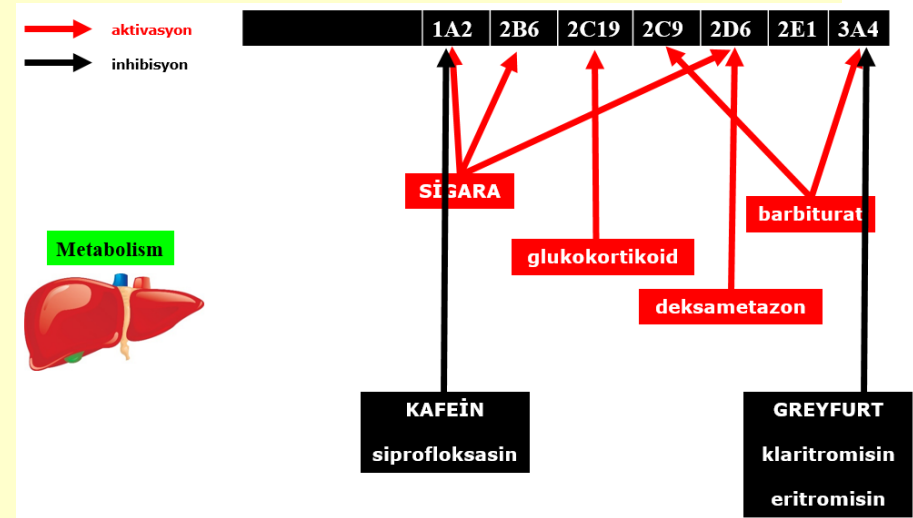
CYP450 indükleyicileri, sigara

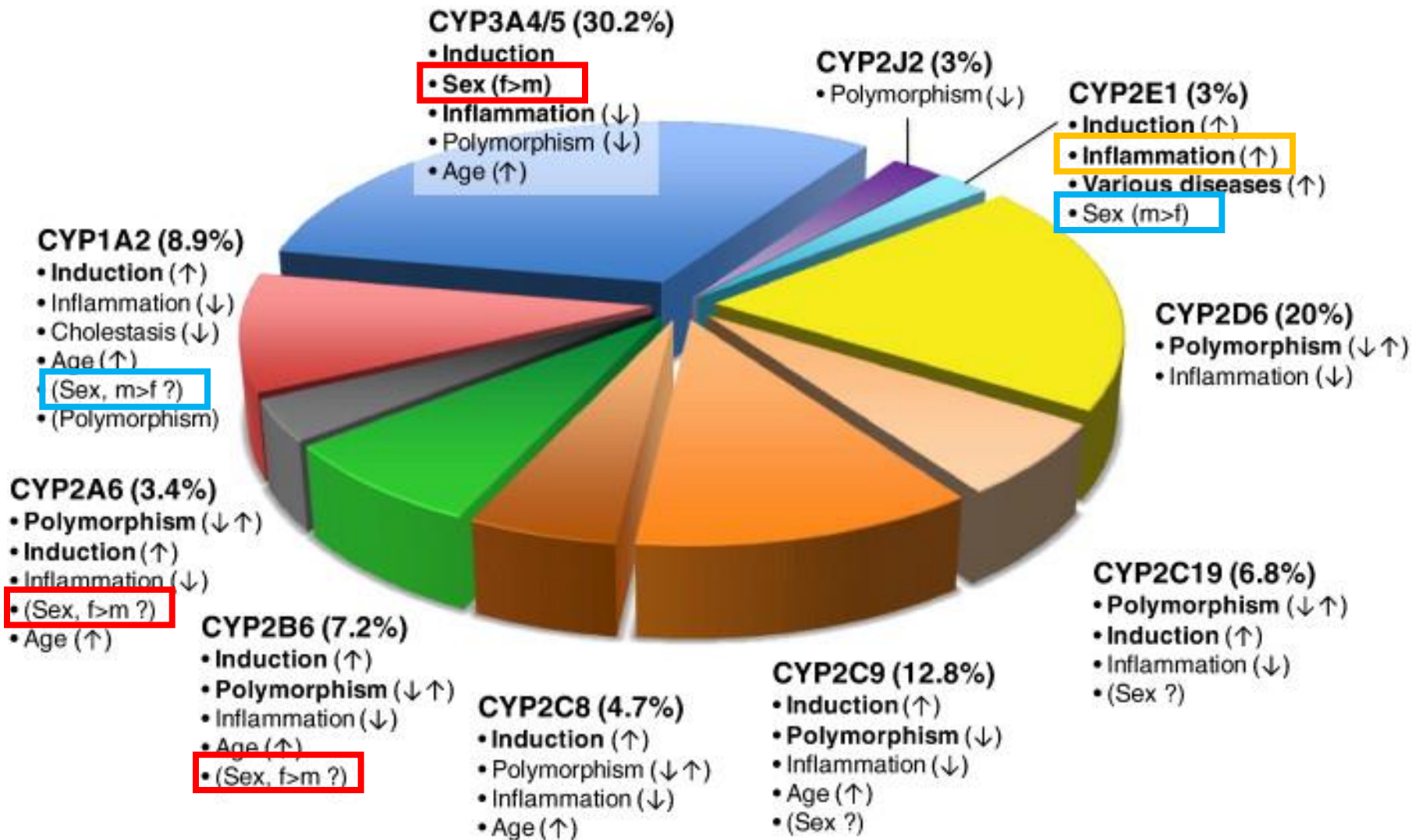
Cinsiyet

Kronik alkol alımı (CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 artışı?)

Gebelik (CYP2D6 düşük/yüksek)

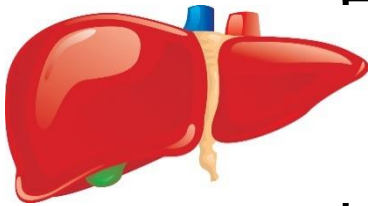
Vit D alımı (CYP3A4 etkisini düşürme?)





CYP450

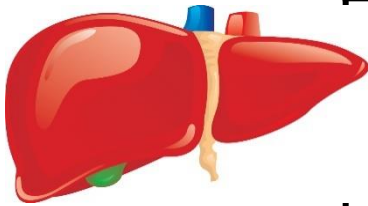
Metabolism



		1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Chromosome		15	19	10	10	22	10	7
Ontogeny	onset	1-3mo	birth	1 we	1 we	birth	birth	1 we
Percent of adult CYP at (%)	1 mo	Adult level of CYPs: 1 year Capability of Drugs met: 2-3 years						
	1 y							
	1-12y							
	puberty							
	adult							
Genetic variability		40	50	20	20	1000	20	60
Content of total CYP's (%)		12-15	1-6	5	20	2-4	6-10	30
Proportion of drugs metabolized		4-11	1-3	8	16	19-30	2-4	36-52

CYP450

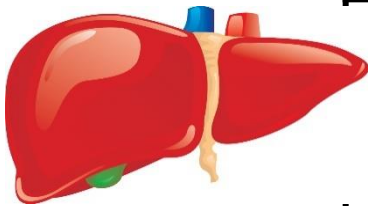
Metabolism



		1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Chromosome		15	19	10	10	22	10	7
Ontogeny	onset	1-3mo	birth	1 we	1 we	birth	birth	1 we
Percent of adult CYP at (%)	1 mo	10	↑		30	50	40(7we)	40
	1 y	50			↓			50
	1-12y	↑(3-5y)		→ adult 5y		Adult 2-3y →		↑
	puberty	↓			↓ adult			↓
	adult	↑						
Genetic variability		40	50	20	20	1000	20	60
Content of total CYP's (%)		12-15	1-6	5	20	2-4	6-10	30
Proportion of drugs metabolized		4-11	1-3	8	16	19-30	2-4	36-52

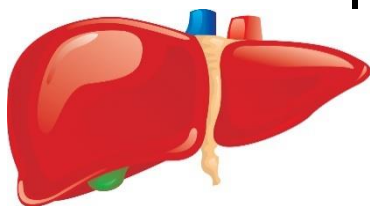
CYP450

Metabolism



		1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4
Chromosome		15	19	10	10	22	10	7
Ontogeny	onset	1-3mo	birth	1 we	1 we	birth	birth	1 we
Percent of adult CYP at (%)	1 mo	10	↑		30	50	40(7we)	40
	1 y	50			↓			50
	1-12y	↑(3-5y)		→ adult 5y		Adult 2-3y →		↑
	puberty	↓			↓ adult			↓
	adult	↑						
Genetic variability		40	50	20	20	1000	20	60
Significance of genetic variability		+/-	+	++	++	++		+/-
CYPs (%)								
Proportion of drugs metabolized		4-11	1-3	8	16	19-30	2-4	3A5 ++

Metabolism



2D6			
<i>Phenotypes/ activity score</i>	<i>polymorphism</i>	<i>In Caucasians</i>	<i>In Others</i>
Ultra Metabolizer/ >2	*1	1-5%	1% (sweden) 7-10% (south europe), 16-29% (north Africans, Ethiopians, Middle East)
Extensive Metabolizer/ 2	*1, *2	70-80%	
Intermediate Metabolizer/ 1,5; 1; 0.5	*9, *10,*14, *17, *18, *36, *41, *47, *49, *50, *51, *57	10-17%	
Poor Metabolizer / 0	*3, *4, *5, *6	5-10%	1-2% (asians), 5-10% (Whites), 2-7% (Blacks)

Gelişimsel Faktörlerin Farmakokinetik ve İlaç Etkinliği Üzerine Etkisi

Farmakokinetik	Gelişimsel Faktörler	Farmakokinetik Etki	Klinik
Emilim	Gastrointestinal emilim ↑	Biyoyararlanım ↑	
Dağılım	Vücut su oranı ↑	Depolanma ↓	Yan etki riskinde azalma
	Vücut yağ oranı ↓	Atılım hızı ↓	
	Proteinlere bağlanma ↓	Biyoyararlanım ↑	
Metabolizma	Karaciğer/vücut oranı ↑	Metabolik hız ↑	Yetersiz ilaç etkinliği
	CYP 450 metabolizma hızı ↑	Yarılanma ömrü ↓	
Atılım	Glomerüler filtrasyon hızı ↑	Klirens ↑	
	Böbrek/vücut oranı ↑	Atılım hızı ↑	
		Yarılanma ömrü ↓	

Yavaş doz arttırımı??

Daha yüksek dozda??

Daha sık dozda??

Erişkin
düzey yaşı

5y

1-3y

3y fazl

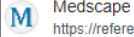
2-4y FaH

1-2y

Psikotroplarda, ilaç kan düzeyi ile beyin ilaç düzeyi korele

Li...çocuk-ergende beyin/kan düzeyi düşük...daha yüksek doz ihtiyacı?

	KC Yetm	Renal Yetm	KVS Hast	Epilepsi	Onkoloji
AD	<u>1.tercih:</u> SSRI (1. tercih: SİT, ESSİT) başl doz % 25-50 azalt!!	<u>1.tercih:</u> SSRI -(1. tercih: SİT, ESSİT?, SERTR) doz ayarlaması gerekmez	<u>1.tercih:</u> SSRI -(1. tercih: SİT, ESSİT, 2.tercih: SERTR)	<u>1.tercih:</u> SSRI -(ilk tercih: SİT, ESSİT, SERTR)	SİT, ESSİT ; düşük doz
AP	TAP: <u>1.tercih:</u> HAL , düşük doz <u>2.tercih:</u> SÜLP/ AMİ ; RF:N ise doz ayarlaması gerekmez AAP: <u>1.tercih:</u> ARI , <u>2.tercih:</u> ZİPR doz ayarlaması gerekmez. PAL RİSP, OLA, KET: düşük doz, dikkatli CLO kontrendike	TAP: <u>1.tercih:</u> HAL ; doz ayarlaması gerekmez AAP: ARI, OLA, KET ; doz ayarlaması gerekmez	<u>1.tercih:</u> HAL, ARI <u>2.tercih:</u> RİSP, OLA, KET PİM kontrendike	TAP: <u>1.tercih:</u> HAL, PİM, AMİ - AAP: <u>1.tercih:</u> ARİ, RİSP, ZİPR KLORPRN, CLOZAPİN kaçın	SÜLP / AMİ ASENAPİN (düşük doz) PAL
DDD	<u>öncelikli tercih:</u> Li ; RF:N ise doz ayarlaması gerekmez	<u>1.tercih:</u> VPA ; doz ayarı gerekmez Li: %50-75 doz azalt, dikkatli	<u>1.tercih:</u> VPA <u>2.tercih:</u> LAM Li: düşük doz, yavaş titrasyon, dikkatli	<u>1.tercih:</u> VPA, CBZ, LAM Li, kontrendike	VPA GABAPENTN LAM? TOP?
DEHB	<u>1.tercih:</u> MPH : doz ayarlaması gerekmez, dikkatli ATX, MOD, ; %25-50 doz azalt Alfa agonist: %25 doz azalt, dikkatli	<u>1.tercih:</u> MPH / ATX ; doz ayarlaması gerekmez, MOD, ; %25-50 doz azalt Alfa agonist: %25 doz azalt, dikkatli	<u>1.tercih:</u> MPH / ATX ; kard konsa göre <u>HT varlığında Alfa agonist</u> ilk tercih?	<u>1.tercih:</u> MPH / ATX	MPH? (ilk tanı konduğunda bilişsl bzk varsa)
BZ	<u>1.tercih:</u> LOR ; doz azalt ZOP? ALPR; %50 doz azalt	<u>1.tercih:</u> LOR ZOP?	LOR BUSPİRON	Güvenli	



Medscape

<https://reference.medscape.com> › ... › [Bu sayfanın çevirisini yap](#)

Drug Interactions Checker

Analyze prescription and OTC **drug interactions** to determine which **drug** combinations your patients should avoid. Includes food, alcohol, and herbal ...



Drugs.com

<https://www.drugs.com> › d... › [Bu sayfanın çevirisini yap](#)

Drug Interaction Checker ← Quickly Check Your Meds

16 Eki 2023 — Use our **drug interaction checker** to quickly identify multi-drug interactions, including with alcohol, food, supplements, and diseases.



WebMD

<https://www.webmd.com> › i... › [Bu sayfanın çevirisini yap](#)

Drug Interaction Checker

Use WebMD's **Drug Interaction Checker** tool to find and identify potentially harmful and unsafe combinations of prescription medications by entering two or ...



DrugBank

<https://go.drugbank.com> › ... › [Bu sayfanın çevirisini yap](#)

Drug Interaction Checker | DrugBank Online

Use DrugBank's free, powerful **Drug Interaction Checker** to cross-check medications for potentially unsafe drug interactions.

Teşekkürler...