



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**ELEKTROKONVÜLZİF TEDAVİ ANESTEZİSİNDE KETAMİN,
TİYOPENTAL, KETAMİN-TİYOPENTAL KOMBİNASYONUNUN
DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Özlem Özkan KUŞCU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ**

ADANA-2014

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan IŞIK, Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ, Prof. Dr. Hayri ÖZBEK, tez danışmanım Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ, Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ, Prof. Dr. Mehmet ÖZALEVLİ, Prof. Dr. Murat GÜNDÜZ Yrd. Doç. Dr. Mediha TÜRKTAN, Yrd. Doç. Dr. Ersel GÜLEÇ Yrd. Doç. Dr. Zehra HATİPOĞLU ve Uzm. Dr. Ebru BİRİCİK, Uzm. Dr. Feride KARACAER ve Uzm. Dr. Murat ILGINEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı ve Ameliyathanede görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Bugüne kadar varlığıyla bana hep destek olan sevgili eşim Ferit'e teşekkür ederim.

Dr. Özlem Özkan KUŞCU

ADANA-2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTIMA LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	VII
ABSTRACT and KEYWORDS	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Depresyonun Tarihçesi	2
2.2. Depresyonun Tanımı	3
2.2.1. Majör Depresyonun Tanımı	3
2.2.2. Majör Depresyonda Tedavi Hedefleri.....	4
2.2.3. Majör Depresyonun Tedavisi	5
2.2.4. Depresyonun ve Tedavisinin Seyrinde Kullanılan Ölçekler	6
2.3. Elektrokonvulzif Tedavi	9
2.3.1. Elektrokonvulzif Tedavinin Gelişimi	9
2.3.2. Elektrokonvulzif Tedavinin Kullanım Alanları	10
2.3.3. Elektrokonvulzif Tedavinin Etki Mekanizması	13
2.3.4. Elektrokonvulzif Tedavinin Tedavi Tekniği ve Uygulaması....	15
2.3.5. Elektrokonvulzif Tedavinin İstenmeyen Etkileri	17
2.4. Ketamin	18
2.4.1. Ketaminin Klinik Farmakolojisi	18
2.4.2. Ketaminin Klinik Etkileri.....	19
2.4.3. Ketaminin Kullanım Alanları.....	20
2.5. Tiyopental	20
2.5.1. Tiyopentalin Klinik Farmakolojisi	20
2.5.2. Tiyopentalin Kullanım Alanları	21
2.5.3. Tiyopentalin Kontrendikasyonları	21
2.5.4. Tiyopentalin Yan Etkileri.....	21

2.5.5. Tiyopentalin İlaç Etkileşimleri.....	22
2.5.6. Tiyopentalin Geçimliliği	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı	23
3.2. EKT Uygulama Tekniği	23
3.3. İstatistik Analizi.....	24
4. BULGULAR	27
4.1. Toplamda ve Gruplara Göre Demografik Dağılımlar	27
4.2. Sistolik Kan Basıncı (SAB).....	27
4.3. Diyastolik Kan Basıncı (DAB).....	29
4.4. Kalp Atım Hızı (KH).....	31
4.5 HADÖ.....	32
4.6. HDDÖ.....	33
4.7. Nöbet Süresi	34
4.8. Yan Etkiler.....	39
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	53

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1.....	27
Tablo 2.....	28
Tablo 3.....	30
Tablo 4.....	32
Tablo 5.....	33
Tablo 6.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1.	28
Şekil 2.	29
Şekil 3.	31
Şekil 4.	31
Şekil 5.	32
Şekil 6.	33
Şekil 7.	34
Şekil 8.	35
Şekil 9.	35
Şekil 10.	36
Şekil 11.	36
Şekil 12.	37
Şekil 13.	37
Şekil 14.	38

EKLER:

Ek 1: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği.....	25
Ek 2: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği.....	25

KISALTMA LİSTESİ

DAB	: Diyastolik Kan Basıncı
KAH	: Kalp Atım Hızı
SAB	: Sistolik Kan Basıncı
EKT	: Elektrokonvulzif Tedavi
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HADÖ	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü
SNRI	: Selektif Noradrenalin Gerilim İnhibitörü
DSM 4 TR:	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

ÖZET

Elektrokonvülf Tedavi Anestezisinde Ketamin, Tiyopental, Ketamin-Tiyopental Kombinasyonunun Depresyon Üzerine Etkisi

Amaç: İlaç tedavisine dirençli major depresyon vakalarında elektrokonvülf tedavide (EKT) anestezi indüksiyonunda tiyopental, ketamin ve ketamin- tiyopental kombinasyonunun Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HDDÖ), Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HADÖ) ve hemodinami üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Çalışma kapsamına yaşları 18-65 yaş arasında değişen ASA I-III grup hastalar dahil edildi. Çalışma prospektif randomize kontrollü olup 3 gruptan oluştu. HDDÖ 17 ve 17'den büyük olan hastalar çalışmaya kabul edildi. Anestezi indüksiyonunda Grup I de tiyopental (4mg/kg), Grup II'de ketamin (1mg/kg), Grup III'de ise ketamin (1mg/kg) ve tiyopental (4mg/kg) kombinasyonu uygulandı. Tüm olgularda kas gevşetici olarak süksinilkolin (1mg/kg) kullanıldı. HADÖ ve HDDÖ, EKT öncesi, 3. EKT, 6. EKT sonrası ve EKT bitiminde değerlendirildi. Hastaların, indüksiyon öncesi, sonrası, EKT sonrası, sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp atım hızı, oksijen saturasyonu, nöbet süresi takibi yapıldı. EKT sırasında ve sonrasında olası yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Çalışma 58 hasta üzerinde yürütüldü. Hastaların 30'u (%52) erkek, 28'i (%48) kadınlardan oluşmaktaydı. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 42,7±15,8 yıl, grup 2' dekilerin 44,8±11,6 yıl; grup 3'deki hastaların ise 38,6±6,8 yıl olarak saptandı. EKT sonrasında, tüm gruplarda HDDÖ değerleri bazal değerlere göre azalma gösterirken gruplar arasında HDDÖ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. HADÖ değerleri ise ketamin verilen gruplarda daha yüksek tespit edildi. Sistolik ve diastolik tansiyon değerleri grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

Sonuç: Bu çalışma ilaç tedavisine dirençli depresyon nedeniyle EKT uygulanan olgularda tiyopental, ketamin ve tiyopental- ketamin kombinasyonunun depresyon semptomlarını düzettiğini, fakat gruplar arasında fark olmadığını gösterdi. EKT öncesinde 1 mg/kg verilen ketaminin EKT'nin etkisini artırmadı, buna karşın ketamin anksiyete skorlarını artışa neden oldu.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, anksiyete, tiyopental, ketamin, EKT

ABSTRACT

The Effect of Ketamine, Thiopental and Ketamine-Thiopental Combination During Electroconvulsive Therapy in Patients with Depressive Disorder

Aim: We aimed to evaluate the effect of anaesthesia induction during the electroconvulsive therapy (ECT) with thiopental (4mg/kg) ketamine (1mg/kg) and ketamine-thiopental (1mg/kg-4mg/kg) combination on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and haemodynamic variables in patient with treatment resistant major depression.

Materials and Methods: This randomised, controlled study was conducted by Anaesthesia and Reanimation and Psychiatry Departments of Cukurova University Faculty of Medicine. The patients had HDRS scores above 17 were included. The patients were randomly divided into three groups for anesthesia induction options. Group 1 was given thiopental (4 mg/kg), Group 2 was given ketamine (1 mg/kg) and Group 3 was given ketamine (1 mg/kg, thiopental 4 mg/kg). Succinylcholin (1 mg/kg) was applied in all patients for muscle relaxion. HDRS and HAM-A scores were evaluated before ECT tratment, after 3, 6. ECT, and after the final ECT treatment. Systolic and diastolic blood pressures, heart rates, oxygen saturations and seizure durations of the patients were recorded before and after anesthesia induction and after ECT procedure.

Results: Fifty-eight patients were included the study. Thirty (52%) of the patients were male and 28 (48%) were female. The mean age was $42,7\pm 15,8$ year in the group 1, $44,8\pm 11$ year in the group 2 and $38,6\pm 6,8$ year in the group 3. In all groups, HDRS values were reduced to compared to baseline values. There was no statistical significance difference between the groups about HDRS scores. HAM-A scores were found higher in the ketamine administered groups only. Systolic and diastolic blood pressure values were lower in the group 1 and it was statistically significant.

Conclusion: The study showed that, ketamine, thiopental, and ketamin- thiopental combination provided to improve of depression symptoms in patients with treatment-resistant depression during ECT, but there was no difference between the groups. Ketamine, at a dose of 1 mg/kg, given just before ECT, did not enhance the antidepressant effect of ECT, however anxiety scores was increased with ketamin application.

Keywords: Depression, anxiety, thiopental, ketamine, ECT.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon tipik olarak, olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolmasıyla kendini gösteren, çökkünlük, karamsarlık yanında keder ve elem duygularıyla seyreden bir hastalıktır (1,4).

Ketaminin depresif semptomlar üzerine pozitif bir etkisinin olduğunun gözlenmesi üzerine, bu ilaca artan bir ilgi meydana gelmiştir. Ketamin tıpta, anestezi indüksiyonunda ve sürdürülmesinde, yasadışı olarak da halusinojenik ve disosiyatif etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Ketaminin, serotonin ve noradrenalinin monoaminerjik hedefleri üzerinden etki eden konvansiyonel antidepresanlardan farklı bir mekanizmaya sahip olması bu ilaca ilgiyi artırmıştır. Etkisinin anlaşılması, depresyonun patofizyolojisinde yeni verilerin ortaya çıkmasına ve yeni sınıf tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde faydalı olabileceği görülmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda, EKT sırasında kullanılan ketaminin, depresyon semptomları üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, aksine herhangi bir olumlu katkısı olmadığına dair sonuçların bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (1,4). Bu çalışmada ilaç tedavisine dirençli major depresyon vakalarında elektrokonvulzif tedavi (EKT) öncesi anestezi indüksiyonunda 1mg/kg dozunda yapılan ketamin ve 4mg/kg tiyopentalin hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HDDÖ), Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HADÖ) ve hemodinami üzerine etkilerini tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyonun Tarihçesi

Depresyon kelimesi; çökme, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan depress”sözcüğü ise, Latince “depressus” tan gelmektedir (1).

Depresyon ve benzeri ruhsal hastalıkların tanımlanma ve sınıflandırma çabaları eski çağlara kadar uzanır. Tıp literatüründe depresyonu ilk tanımlayan Antik Yunan hekimi Hipokrat olmuştur. Hipokrat, bu sendromun belirtilerini tanımlamış ve etiolojisi ile ilgili açıklama geliştirmiştir. Hipokrat ekolü, vücutta insanın emisyonlar ile ilgili dört sıvının olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf olmak üzere) ve bunlardan kara safra ve lenf sıvısının mani, melankoli, frenitis ve paranoya gelişimine neden olduğunu ileri sürmüştür. Hipokrat’ın “eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir” sözü, o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak ele alındığına dair iyi bir fikir vermektedir. Aristo’nun “problemata” kitabında ve Galen’in yazılarında da melankoli tanımı kullanılmaya devam etmiştir (2,3). Depresyon tedavisinde ilk kullanılan ilaç “nepenthes” adlı morfin türevinin antidepresan amaçla kullanımına tarih öncesi dönemlerde rastlanmaktadır ve belki de depresyonun bilinen en eski farmakolojik tedavi şeklidir. “Şok” tedavisinin öncüleri de hemen hemen aynı çağlarda uygulanmaya başlamıştır. M.S. 2.yy.’da Soranus Epheisos diyet, flebotomi, lavman, kusturma, enerjik masaj, güneşlenme, ısıtma ve alkali kaynak sularının içilmesi gibi tedavi yöntemlerini önermiştir (1).

Depresyonun etyolojisi hakkındaki çalışmaları en iyi tanımlayan ifade,16–17.yy.’da Vesalius tarafından yapılmış ve depresyonun “beyin ya da başka bir organdaki tümörden kaynaklandığını” söylemiştir. Plater ise ilk kez merkezi sinir sistemi (MSS)’nin psikiyatrik tablolardan sorumlu olduğunu bildirmiştir. Çin’de ise 14–20.yy. 10 arasındaki geniş bir dönem içersinde depresyonun etiolojisi ile ilgili olarak; “yaşamsal hava dolaşımında bozulma, ağır yas ve hastanın kontrol edemediği çaresizlik durumları” olarak tanımlanmıştır. Burton tarafından 1621’de tanımlanan “Melankolinin Anatomisi” adlı üç ciltlik eserinde bugünkü bilgilerimize çok yakın tanımlar olan aşırı hırs, dini etkenler, beslenme özellikleri, beyin bozuklukları gibi kavramlarla depresyonun etiolojisi sorgulanmıştır. Willis, 17.yy da depresyonun vücut sıvılarının

aşırı tuzlanmasına bağlı olduğunu söylemiştir., Newton ve Bellini'nin 18. yy'da kuramları tıbbi açıklamalar da mekanikleştirmiştir (1).

Pinel Esquirol, Falret, Mendel ve Kreapelin'in 19. yy'da katkılarıyla depresyon bugün bilinen kavramlarına çok yakınlaşmıştır.

2.2. Depresyonun Tanımı

Depresyon elem-keder duygularını içeren duygusal bir yaşantıdır. Her ne kadar bu gibi duygular, insanlarda bazı olumsuz yaşam olaylarına karşı yaygın olarak verilen bir tepki olarak izlenebilirse de, bir tepki olarak ortaya çıkan her benzer duygu durumunu, bir depresyon hastalığı olarak kabul etmemek gerekir. Gerçek bir depresyonda bu gibi duygular hem sürekli, hem de kişinin günlük yaşamını bozacak düzeyde yoğun olarak izlenir.

Depresyon tipik olarak;

— Olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan eskisi gibi zevk alamama ve bunlara karşı ilginin kaybolmasıyla kendini gösteren, çökkünlük, karamsarlık yanında keder ve elem duygularıyla seyreden depresif bir duygudurumu (disforik mood),

— Gerek mental gerekse fiziksel alanda enerji azlığı ile kendini gösteren psikomotor yavaşlama (psikomotor baskılanma),

— Düşünce içeriği kısıtlılığı ile belirgin bilişsel yavaşlama (bilişsel baskılanma),

— Kişinin işlevselliğinde azalma ile kendini gösteren bir hastalıktır.(1,4)

Tanı konulması için depresif duygudurumu ya da ilgi azlığı ve alışagelmiş etkinliklerden zevk alamama (anhedoni) belirtilerinden birinin bulunması zorunludur. Bunlara ek olarak umutsuzluk, kötümser düşünceler, değersizlik duyguları, kendine güvende azalma, suçluluk düşünceleri, yineleyici ölüm düşünceleri, konsantrasyon güçlüğü ve karar verme zorluğu, uykusuzluk ya da aşırı uyuma, iştahsızlık ve kilo kaybı ya da aşırı iştah ve kilo alımı belirtilerinden bir kısmının varlığı gerekmektedir.(5)

2.2.1. Majör Depresyonun Tanımı

DSM IV-TR'ye göre, major depresif bozukluk (unipolar depresyon), manik, karma ya da hipomanik dönem (epizod) öyküsü olmaksızın ortaya çıkmaktadır. Bir major depresif dönem, en az 2 hafta sürmeli ve tipik olarak, major depresif tanılı bir

kişi, iştah ve kilo değişiklikleri, uyku ve aktivitede değişiklikler, enerji eksikliği, suçluluk duyguları, düşünme ve karar vermede sorunlar ve yineleyici ölüm ya da intihar düşüncelerini içeren listeden en az dört belirtiyi yaşamalıdır (6). Major depresif bozukluk (MDB) prevalansı yaklaşık %15, erkeklerde %5-12 arasında iken kadınlarda ise %10-25 kadar görülen bir bozukluktur (6). Epizod terimi; trajedilerde iki koro şarkısı arasında kalan bölümlere denir, ancak psikiyatrik terminolojide hastalığın belirtilerinin başlaması ile remisyona (düzelmeye) kadar geçen dilim veya dönem olarak kullanılır. DSM IV-TR'ye göre, major depresif bozukluk tanısı kodunun dördüncü basamağı, bunun tek epizod (yalnızca ilk epizodlar için kullanılır) mu, yoksa rekürren (yineleyici) mı olduğunu gösterir. Bazen artıp azalan semptomlarla giden tek bir epizodla, iki ayrı epizodu birbirinden ayırmak zor olur. Ardışık 2 ay süreyle major depresif epizodun tanı ölçütleri tam karşılanmazsa o epizodun sonlandığı kabul edilir. Bu 2 aylık süre içinde semptomlar ya tam yatışmıştır ya da major depresif epizodun tanı ölçütlerini tam karşılamayan depresif semptomlar vardır (Kısmi Remisyonda) (5).

Majör Depresif bozukluk için DSM IV-TR'de, gidiş belirleyicisi olarak tek veya rekürren (yineleyici) epizodik seyir bulunmaktadır. Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilir. Ancak ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşların ortalarıdır. Son zamanlardaki epidemiyolojik veriler bu bozukluğun başlangıç yaşının, daha erken saptanabildiğine işaret etmektedir. Rekürren major depresif bozukluğun gidişi değişkendir. Bazı kişilerin, herhangi bir depresif semptomunun olmadığı birçok yılla birbirinden ayrılan epizodları olabilirken, bazılarının epizodları kümelenmiş olarak ortaya çıkmaktadır. Eldeki kimi veriler, söz konusu bozukluğun başlarında, remisyon dönemlerinin genellikle daha uzun olduğunu düşündürmektedir. Önceki epizodların sayısı, daha sonra major depresif epizod ortaya çıkma olasılığının, ne denli yüksek olduğunun öngörülmesini sağlar. Tek epizod major depresif bozukluk geçiren kişilerde en azından % 60'ının da ikinci bir epizodunun daha olacağı beklenebilir. İkinci epizodu geçiren kişilerin, üçüncü bir epizod geçirme olasılığı %70'tir, üç epizod geçirenlerin dördüncü bir epizod geçirme olasılığı %90'dır (5).

2.2.2. Majör Depresyonun Tedavisi

Yaşam boyu yaygınlığı %17-21 olarak bildirilen major depresif bozukluk depresme, yineleme ve süregelenleşme oranları yüksek olan ve Dünya Sağlık Örgütü

verilerine göre fiziksel, sosyal ve mesleki yeti yitimine yol açan sebepler arasında ilk sırada yer alan ruhsal hastalıktır (7,8). Depresyon tedavisinde ilaç etkinliği ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hastaların ancak %30-40'ının tam düzelmeye ulaştığı (belirtilerin tümüyle ya da tama yakın kaybolması), %60 ila %70'inin halen depresif belirtilerinin devam ettiği, hatta %10-15 hastada hiç yanıt olmadığı gösterilmiştir (9,10). Depresyon tedavisinde ana hedef düzelmeyi (remisyon) sağlamaktır. Düzelmeye ulaşma yinleme, süreğenleşme oranlarını azaltması, işlevselliğin artması ve bu bağlamda yaşam kalitesinin artması açısından önemlidir. Tam remisyonla giren hastalarla kıyaslandığında kısmi remisyonla olanlarda, kalıntı belirtileri devam edenlerde depresme riskinde artma, ataklar arası süresinde kısalma ve süreğenleşmede artma, iş ve sosyal işlevsellikte bozulma ve intihar riskinde artış gözlenmektedir (11,12). MDB tedavi algoritmasında birinci basamak tedavi seçeneği olarak selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ve selektif noradrenalin geri alım inhibitörü(SNRI)nü içermektedir. Etkinlikleri kanıtlanmış olsa da (13) yeterli doz ve sürede hastaların %30-45'inin kısmi yanıt gösterdikleri veya hiç yanıt vermedikleri bildirilmiştir (5). Ayrıca semptomlarda yatışma iki üç haftadan önce gözlenmemekte ve 10-14 hafta sonunda hastaların yalnızca %28'i tam düzelmeye ulaşabilmektedir(11). Bu bağlamda yeni tedavi seçenekleri devreye girmektedir.

Tedaviye dirençli depresyon ile ilgili çalışmalarda direnç kavramı iki farklı antidepresana yanıt alınamaması olarak tanımlanmıştır. Yeterli doz ve sürede antidepresan tedavisine direnç ile karşılaşılan durumlarda, klinisyenin önünde aynı gruptan başka bir antidepresana geçiş, farklı gruptan antidepresana geçiş, farklı gruptan antidepresanların birlikte kullanımı, lityum, tiroid hormonu, pindolol, triptofan, buspiron, antikonvülzanlar, dopaminerjik agonist ve psikostimulanlar ile güçlendirme stratejisi ve elektrokonvülsif tedavi gibi seçenekler vardır (12,13).

2.2.3. Majör Depresif Bozuklukta Tedavi Hedefleri

Psikiyatride değerlendirme ölçekleri depresyonun ve tedavisinin seyrini en kullanışlı biçimde değerlendirmesine olanak sağlayan araçlardır. İzlemenin belki de en önemli ölçütü yanıt ölçütüdür ve başlangıç puanına göre ölçek puanında en az %50 azalma sağlanması olarak tanımlanmaktadır (14).

Tedavi kılavuzlarının büyük bölümünde yanıt oranları tedavinin nasıl sürdürüleceğinin kararında yol göstericidir. Türkiye Psikiyatri Derneği Duygudurum Bozuklukları Bilimsel Çalışma Birimi tarafından hazırlanan ‘Depresyon Tedavi Kılavuzu Kaynak Kitabı’nda tedaviye dirençli durumların tedavisinin ele alındığı bölümde, tedaviye yanıtta %25-50 arasında kalan hastalara yönelik stratejilerle tedaviye yanıtı %25’in altında kalan hastalara yönelik uygulanacak stratejiler arasında fark olduğu belirtilmiştir(15). Hasta tedaviye yanıt verdiği zaman önemli bir farklılık görünmemekle birlikte, tedaviye yetersiz yanıtta strateji çok değişkendir. Bu çerçevede hastanın uygulanan tedaviye %25-50 arasında yanıt vermesi yetersiz yanıt olarak tanımlanmaktadır ve tedaviye herhangi bir yanıt elde edilmesine karşın bu yanıtın klinik öneminin olmadığı anlamına gelmektedir. Diğer yandan hastanın uygulanan tedaviye verdiği yanıt %25’in altında kalıyorsa, bu duruma tedaviye yanıtızsız nitelmesi yapmak uygundur ve bu tedavinin hiçbir işe yaramadığı kabul görmektedir. Ölçek uygulamasıyla izlenen hastalarda yanıt belirlenmesi oldukça kolaydır ve elde ettiği puanın aritmetik olarak yarı yarıya azalması tanım için yeterlidir. Burada en büyük sorun ölçek puanı çok yüksek olan hastalarda (örneğin HAM-D>30) yanıt alınması durumunda bile hala kesme puanının üzerinde kalıyor olmasıdır. Bu çerçevede yanıtın klinik önemi ve anlamı sorgulanıyor olmaktadır. Ancak yanıt ile hastada işlevsellik anlamında bir düzelme de beklenmemektedir.(16)

2.2.4. Depresyonun ve Tedavisinin Seyrinde Kullanılan Ölçekler

Depresyonun değerlendirilmesi ve şiddetinin ölçülmesinde kullanılan ilk ölçeklerden birisi olan Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği depresyonun tedavisinde giderek yaygınlaşan trisiklik antidepressanların etkinliğinin ölçülmesi amacıyla geliştirilmiştir. O dönemden bu yana ölçeklerin geliştirilmesi ve kullanıma sunulması uygulamayı zenginleştirmiştir. Depresyonun ve tedavisinin seyri ile ilgili çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan ölçekler arasında Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, CES-Depresyon Ölçeği Türkçeye uyarlanmıştır. Türkçeye uyarlanmamış diğer ölçekler arasında ise en yaygın kullanılanı Depresif Belirti Envanteri ve Seri Depresif Belirti Envanteri (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) bulunmaktadır. Bu ölçeklerin depresyonu değerlendirme açısından

birbirleriyle karşılaştırmalı korelasyonları yapılmıştır. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlenim ölçeklerinin antidepresan çalışmalarından elde edilen verilerine göre yapılan çözümlerinde bu ölçeklerin orta düzeyde etki büyüklükleri gösterdikleri saptanmıştır (17). Aynı grubun aynı yöntemle aynı karşılaştırdıkları bir tekrar çalışmasında ise Hamilton Depresyonu Derecelendirme ölçeği ve Klinik Global İzlenim ölçeklerinde orta düzeyde etki büyüklüğü elde edilirken, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde iyi düzeyde etki büyüklüğü bulunmuştur (18). Bunun ötesinde iki ölçek arasındaki bağıntı ise tedavi öncesi ölçümlerle ilgili puanlar açısından orta düzeyde bağıntı saptanırken, tedavinin son değerlendirmesindeki puanlar açısından bağıntı çok iyi düzeyde saptanmıştır (18). Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Montgomery Asberg Depresyonu Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlenim ölçeklerinin bağıntılarının araştırıldığı bir başka çalışmada ise (19) yine ölçeklerin başlangıç değerlendirmelerindeki puanların bağıntıları orta-iyi düzeyde iken, tedavi sonu değerlendirmelerindeki puanların bağıntıları çok iyi düzeydedir. Etki büyüklükleri yine orta düzeydedir.

Shafer (20) tarafından Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, Zung Depresyon Envanteri ve CES-Depresyon Ölçeği ile yapılan ilaç araştırma verilerininin meta-analizinde ise her bir ölçekle kendi yapısını uygun faktör çözümlemesi elde edilmiştir.

Bu ölçeklerle elde edilen en yaygın ortak faktörler genel depresyon şiddet faktörü ve bedensel belirti faktörüdür. Bunlar dışında, her ölçek kendi faktör yapısını göstermiştir:

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği anksiyete ve uyku faktörlerini, Beck Depresyon Envanteri kendine olumsuz bakış faktörünü, CES-Depresyon Ölçeği pozitif duygulanım ve kişilerarası sorun faktörü ve Zung Depresyon Envanteri olumsuz duygulanım faktörünü göstermiştir. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, Zung Depresyon Envanteri, Görsel Analog Skala, Hamburg Derecelendirme Ölçeği ve Weschler Depresyon Ölçeğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise (21), ölçeklerin birbirlerinde çok ayrık faktör yapılarına sahip oldukları ve depresyonu başka açılardan ölçtükleri ileri sürülmüştür. Karşılaştırmalı ölçek çözümlmeleri sonucunda, ilaç araştırmalarında görüşmecilerin değerlendirdiği

ölçeklerin seçilmesi önerilmiştir. Özbildirim ölçeklerinin yaklaşık dörtte biri ile üçte biri arasında bir hasta grubunda hatalı doldurulduğu, bunun yanı sıra depresyonu şiddetli hastaları değerlendirmede eksiklerinin bulunduğu ileri sürülmüştür.

Diğer yandan görüşmecinin değerlendirdiği ölçekler sanıldığı gibi aksine herhangi bir zaman sorununa yol açmamaktadır, çünkü zaten klinikte çalışan bir değerlendirmeci rutin uygulamada ölçek dolduracak bilgileri sorgulamaktadır. Depresyonun ve tedavisinin seyrini izlemek amacıyla sıklıkla kullanılan ölçekler tek tek ele alınacak, özellikleri gözden geçirilecektir.

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği: İlk kez 1960 yılında Hamilton (22) tarafından geliştirilen ölçek dilimize Akdemir ve ark. (23) tarafından uyarlanmıştır. Ölçeğin ilk geliştirilme motivasyonu o dönemde yaygın olarak kullanılan trisiklik antidepressanların etkilerinin ölçülmesidir. Bu amaçla başlayan kullanım giderek yaygınlaşmış ve hemen tüm ilaç araştırmalarında Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği bir referans ölçek haline gelmiştir. Yanıt için ölçek puanında %50 azalma kabul görmüş ve düzelmeye için ise 7 puan ve altına düşme ölçütü haline gelmiştir. Kesme noktası olarak 7 puanı sınamak için çeşitli meta-analizler yapılmıştır. Geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında 7 puanın kesme noktası olarak kullanılabilirliği desteklenmiştir (24). Ancak aynı grubun Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin ilaç araştırmalarındaki özgüllük ve duyarlılığını hesaplamak amacıyla giriştikleri bir başka çalışmada ise (25), DSM-IV ölçütlerine göre major depresif dönemde düzelmeye Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde daha düşük bir puanın karşılık geldiği ileri sürülmüş ve 3 puan altı önerilmiştir. Major depresif dönemin tedavisinde düzelmeye sağlama hedefi olarak belirtilerinin giderilmesinin yanı sıra işlevselliğin geri kazanılması belirlenirse, Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde 5 ve altı puan bu hedefi tutturmaktadır gibi görünmektedir (26). Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinin yaygın biçimde kullanılması çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılmasını olanaklı kılmıştır, elde edilen puanların karşılaştırılabilir olması yüksektir ve major depresif dönemde çekirdek depresyon belirtileri dışında yaygın olarak bulunan bedensel ve anksiyete belirtilerine de oldukça duyarlıdır. Ancak bu avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da bulunmaktadır:

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği kullanırken kör değerlendirmecilerin aktif ilaç ile plaseboyu ayırt etmeleri oldukça kolaydır, çok değişik sürümleri

uygulamada bulunup karışıklığa yol açmaktadır, nörovejetatif belirtileri gereğinden fazla temsil bulmaktadır, DSM IV ölçütlerine karşılık gelmemektedir, tarama ölçeği gibi kullanılması uygun değildir, atipik depresif belirtilere duyarlı değildir, bazı maddelerde birden fazla belirtiyi tek maddede sorgulamaktadır (örneğin anksiyete ve irritabilite aynı maddede yer almaktadır), bazı belirtiler de birden fazla maddede yer almaktadır (örneğin uyku) ve son olarak, maddelerin kritik işlem noktaları açıklığa kavuşturulmamıştır (örneğin çökkün duygudurum ölçümünde puanlar arası ayrımlar net değildir) (27).

2.3. Elektrokonvulzif Tedavi

2.3.1. Elektrokonvulzif Tedavinin Gelişimi

Elektriğin tıbbi hastalıkların tedavisindeki kullanımı Romalılarda baş ağrısının tedavisinde balıkların elektriğinin kullanılmasına kadar uzanmaktadır (28). Majör psikiyatrik hastalıklar için konvülsif tedaviler, 16. yüzyılda bildirilen kâfur yöntemi ile modern çağdan önce de mevcuttu. Paralizi General’de sıtma ateşi tedavisinin başarılı olması ile 20. yüzyılın başında psikiyatrik hastalıklar için biyolojik tedavilere de ilgi arttı. İsviçre’de, 1937’de uygulanmaya başlanan ve 1960 başlarına kadar psikoz hastalarında uygulanan tek tedavi yöntemi insülin koması idi. Madde bağımlısı olan hastalarda insülin uygulaması ile oluşturulan komanın ardından, hastaların madde arayışının azaldığı ve ajite hastaların daha uyumlu ve sakin olduğunun gözlemlenmesi üzerine Sakel, 1933’te insülin komasının psikotik hastalıklarda iyileştirici bir tedavi olacağı görüşünü ileri sürmüştür (28). İnsülin koma tedavisinin bulunmasından birkaç ay sonra şok ve konvülsiyon çağını başlatan kardiazol şoku uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedavi yöntemini uygulayan ve sistematik olarak araştıran Ladislas von Meduna’dır. Meduna bu yöntemi uyguladığı 26 hastasından 10’unda iyileşme gözlemlenmiştir. Ancak gerek kâfuru kullanımı gerekse kardiazol şoku uygulamasında pek çok sorun bulunmaktadır. (Şoktan çıkmanın son derecede acılı oluşu, kusmaların ve siyanoza varan derin apnenin olması ve kaslarda dayanılmaz ağrılar olması) (29,30).

Albertoni, ilk kez 1882’de beyni elektrik akımıyla uyararak, hayvanlarda deneysel konvülsiyonlar oluşturmuştur. İnsanda ise 1938 yılında elektrik akımıyla ilk kez konvülsiyon oluşturanlar Cerletti ve Bini’dir. Kötü prognoz gösteren bir paranoid

şizofren olgusu 11 EKT uygulanmasından sonra klinikten remisyonda çıkarılmıştır. EKT 1940 yılında Amerika'ya geçmiş ve 1941 yılında Amerikan Psikiyatri hastanelerinin önemli bir kısmında uygulanmaya başlanmıştır. 1940'da Bent tarafından kürar uygulamasına başlanmış, 1952'de kürarın yerine süksinilkolin girmiştir. Bir süre sonra da, premedikasyon için barbitüratlar ve kısa etkili anesteziik maddeler kullanılmaya başlanmıştır. 1942'de Friedman elektrodların tek yanlı (unilateral) uygulamasını başlatmıştır. 1950'lerde psikotrop ilaçların sağaltım alanına girmesi sonucunda 1970'lerin sonuna kadar farmakoterapinin öne çıktığı, EKT'nin ise giderek önemini yitirdiği görülmektedir. 1975–1980 yılları arası A.B.D.'de EKT uygulaması %46 oranında azalmıştır. 1970'li yılların sonlarında gerek farmakoterapinin yan etkilerinin ve sakıncalarının gözlemlenmesi sonucunda gerekse EKT' nin daha güvenli ve daha etkin olarak uygulanabileceği, aynı zamanda hastanın yatış süresini ve masrafını azaltacağı umudu belirmiş, böylece EKT yeniden tercih edilen bir tedavi yöntemi olmuştur.

Türkiye'de ilk EKT uygulaması 1946 yılında Dr. Hüseyin Kerem Tunakan tarafından Fransız La Paix hastanesinde yapılmıştır. Dr. Mazhar Osman Uzman 1949 yılında Bakırköy Akıl Hastanesinde kendi tasarımı olan aletlerle EKT uygulamıştır (31).

2.3.2. Elektrokonvulzif Tedavi Kullanım Alanları

EKT'nin birincil kullanım alanı majör depresyondur. EKT, genellikle ilaçlara yanıt vermeyen ya da ilaç reddi olan depresif hastalarda kullanılmakla birlikte kendine ya da başkalarına zarar verme potansiyeli bulunan, ajite, stuporlu olan ya da gıda reddi ve psikotik özellikli depresyonu olan hastalarda da ilk yaklaşım olmalıdır. Major depresyon olgularında etkinliği ilaçlardan üstündür ve klinik etkisi daha hızlı başlamaktadır. EKT'nin majör depresyonda %80-90 oranında etkili olduğu ve ilaca yanıt vermeyen depresyon olgularının %50 kadarının bilateral EKT uygulamasına yanıt verdiği belirtilmektedir EKT' nin hızlı etkisinin klinik olarak gözleniyor olmasına rağmen psikotrop ilaçların varlığı, EKT' yi ilk seçilecek tedavi olmaktan çıkarıp, yalnızca tedaviye dirençli olgularla sınırlamaktadır (28,32,33,34).

EKT bipolar hastalığın manik döneminde aşağıdaki durumlarda kullanılmaktadır (28,35,36).

a) Üç hafta süreyle antipsikotik ya da antipsikotikle birlikte lityum kullanımına karşın tedaviye yanıt alınmaması,

b) Hasta ve çevresi için risk oluşturabilecek şiddette fiziksel saldırganlığın varlığı ve tablonun fiziksel olarak da ağırlaşan bir seyir izliyor olması,

c) Gebeliğin ilk üç ayında mutlak olmak üzere gebelik dönemi,

d) Nöroleptik malign sendrom öyküsü varlığı.

EKT şizofreni tedavisinde kullanıma girdiği ilk yıllarda oldukça yoğun biçimde kullanılmıştır (28). Ancak bugünkü kullanım antipsikotiklerin keşfinden önceki EKT kullanımına göre daralmıştır (32, 37,38).

Bugün genellikle ilaç tedavisine cevap vermeyen, katatonik şizofrenide, afektif semptomları ön planda olan şizofreni hastalarında da EKT kullanılmaktadır. Şizofreni hastaları içinde EKT'ye en iyi cevap veren grup, katatonik hasta grubudur (39). Katatonik şizofreni dışında EKT' nin şizofreninin alt tiplerine yönelik spesifik bir endikasyonu yoktur. EKT'nin pozitif belirtili (Tip I) şizofrenide etkili, ancak negatif belirtili (Tip II) şizofrenide etkisiz olduğuna dair bulgular vardır (40,41).

Depresif belirtilerin varlığı, hastalık ya da atak süresinin kısa olması, hastalık öncesinde şizoid ya da paranoid özelliklerin bulunmaması, EKT'ye iyi yanıtın habercileridir (41,42). Letal katatonide, EKT hızlı etki gösteren bir tedavi yöntemidir. Malign Nöroleptik Sendromda da hızlı etki ettiği için EKT tercih edilebilmektedir (40,43). Parkinson hastalığında depresyonun eşlik ettiği nörolojik hastalıklarda da EKT etkin bulunmuştur(28,32).

Hastaların ilaç tedavisini tolere edemediği tıbbi sorunların bulunduğu durumlarda da EKT uygulanabilir. Örneğin, dolaşım bozukluğu, prostat hipertrofisi, glokom, gebelik gibi durumlarda ilaç yerine EKT seçilebilir (28,44).

EKT uygulanan hastalarda nöbet eşiğinin yükselmesi, EKT' nin güçlü bir antikonvülsan olduğunu gösterir. Epileptik nöbetlerin önlenmesinde antiepileptik ilaçlarla EKT'yi karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır, ancak bazı olgularda EKT'nin etkin bir antikonvülsan olduğu gözlemlenmiştir (45,46).

Akut paranoid durumlar, postpartum psikozlar, geç diskineziler, denetim altına alınamayan hiperaktivite EKT'nin kullanıldığı diğer nadir durumlardır (28,32).

EKT endikasyonları

Psikiyatrik Bozukluklar:

Majör Depresif Epizod (unipolar depresyon, bipolar depresyon ya da mikst durumlar) yüksek intihar (girişimde bulunma, güçlü intihar fikir ya da planları) ve homisid riski, depresyona bağlı hızla bozulan fiziksel durum (örn. oral alımın olmaması, gıda/ sıvı reddi), katatoni (stupor), psikomotor retardasyonla giden ağır depresyon, psikotik özellikler, ilaçlara zayıf yanıt/ yanıtızlık ya da entolerans, standart antidepresan tedavi ile ilgili risklerin EKT risklerinden fazla olması; özellikle tıbbi açıdan duyarlı ya da yaşlı hastalarda, ilaçlara zayıf yanıt öyküsü, EKT'ye iyi yanıt öyküsü, hastanın tercihi, tedaviye dirençli depresyonun sürdürüm/ idame tedavisi

Mani

Yüksek homisid ve intihar (girişimde bulunma, güçlü intihar fikir ya da planları) riski, maniyeye bağlı hızla bozulan fiziksel durum (örn. oral alımın olmaması, gıda/ sıvı reddi), katatoni, tablonun hızlı kontrol gerektirmesi, aşırı ve süreğen ajitasyon, konfüzyonlu mani, psikotik özellikler, hızlı döngü, ilaçlara zayıf yanıt/ yanıtızlık ya da entolerans, standart antimanik tedavi ile ilgili risklerin EKT risklerinden fazla olması; özellikle tıbbi açıdan duyarlı ya da yaşlı hastalarda, ilaçlara zayıf yanıt öyküsü, EKT'ye iyi yanıt öyküsü, hastanın tercihi, tedaviye dirençli bipolar bozukluğun sürdürüm/ idame tedavisi

Şizofreni

Yüksek intihar (girişimde bulunma, güçlü intihar fikir ya da planları) ve homisid riski, hızla bozulan fiziksel durum (örn. oral alımın olmaması, gıda/ sıvı reddi), katatoni (katatonik eksitasyon, immobilite), çok hızlı semptomatik yanıt gereken durumlar, ani ya da yakın zamanda başlayan pozitif semptomlar, belirgin afektif semptomlar, psikotik semptomlara yanıt olarak oluşan antisosyal davranış (antipsikotik ilaç tedavisi psikotik semptomları tek başına gideremiyorsa), Tip II(negatif) şizofrenide: yalnızca belirgin depresyon semptomları olduğunda, ilaçlara zayıf yanıt/ yanıtızlık ya da entolerans, Standart antipsikotik tedavi ile ilgili risklerin EKT risklerinden fazla olması; özellikle tıbbi açıdan duyarlı ya da yaşlı hastalarda, ilaçlara zayıf yanıt öyküsü, EKT'ye iyi yanıt öyküsü, hastanın tercihi, tedaviye dirençli şizofreninin sürdürüm/ idame tedavisi

Diğer psikotik bozukluklar;

- Şizofreniform bozukluk: şizofreni ile ilgili yukarıdaki özellikler bulunduğunda
- Şizoafektif bozukluk: belirgin afektif semptomları olan
- Kısa psikotik bozukluk: yaşamı tehdit ettiği durumlarda
- Akut paranoid sendromlar
- Psikotik semptomlara yanıt olarak oluşan antisosyal davranış

Epilepsiye bağlı oluşan akut (fug, twilight, postiktal) ve kronik (şizofreniform) mental bozukluklar

Diğer nöropsikiyatrik bozukluklar

- Letal katatoni ve diğer katatonik tablolar
- Malign nöroleptik sendrom
- Deliryum
- Kontrol edilemeyen epileptik nöbetler. Parkinson hastalığı
- Fiziksel durumlara bağlı mizaç bozuklukları

2.3.3. Elektrokonvulzif Tedavinin Etki Mekanizması

Çeşitli ruhsal hastalıklar üzerine EKT' nin olumlu etkisi gözlenmekle birlikte iyileşmeyi nasıl sağladığı tam olarak açıklanamamıştır. Önceleri EKT' nin tedavi edici etkisi; suçluluk duyguları için bir cezalandırma, amnezi ve konfüzyon gelişmesi gibi psikolojik etmenlere bağlanmaya çalışılmıştır (28,32,47).

Nöropatolojik araştırmalar yapılmadan önce bazı araştırmacılar hipoksi ve siyanoz sonucu oluşan beyin değişiklikleriyle EKT'nin iyileştirici etkisini bağdaştırmak istemişlerdir. Bugün EKT' nin güçlü bir antidepresan ajan olduğu konusunda tutarlı bulgular vardır (37).

EKT'nin antidepresan ilaçlar kadar ya da daha etkili olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte EKT depresyon dışındaki hastalıklarda da kullanılmaktadır (48). Etki mekanizmasını açıklamaya çalışan çeşitli kuramlar geliştirilmiştir.

EKT uygulamalarının ilk başladığı yıllarda psikiyatriye egemen olan Freudian görüşteki Amnezi Kuramına göre ruhsal bozuklukların bilinç dışı çatışmalardan kaynaklandığını ve EKT'nin bu çatışmaları bilinç dışının ulaşılamayacak derinliklerine iterek iyileşme sağladığı ileri sürülüyordu (32).

Nörotransmitter kuramına göre EKT trisiklik antidepresanlara benzer şekilde etki etmektedir. EKT'nin dopaminerjik, serotonerjik ve adrenerjik nörotransmisyonu artırdığı bilinmektedir. Ayrıca EKT'nin kolinerjik etkinliği artırması, sempatik ve parasempatik sinir sistemleri arasındaki dengeyi bozar, sağaltım sürecinde BOS'da asetil kolin ve kolin esteraz düzeyleri yükselir (28).

Nöroendokrin kurama göre ise beynin endokrin işlevleri tüm yaşamsal süreçleri denetlemektedir. Fink ve bazı araştırmacılara göre EKT'nin etkisi, nöbetlerin beyin sapsı yapılarındaki hormonal dengeleri değiştirmesine bağlıdır ayrıca BOS bol miktarda hipotalamus ve hipofiz kaynaklı peptid içerir. Nöronal nöbet bir yandan hipotalamus ve hipofizden BOS'a peptid salınmasına yol açarken öbür yandan hücreleri peptid üretmeleri için uyarır, peptid yetersizliği giderilince hastalık da düzelir. Duygudurum, düşünce, bellek ve motor işlevlerdeki bozuklukların peptid düzeylerindeki bozukluklarla ilişkili olduğu düşünölmektedir. Ancak bu peptidler henüz deşifre edilememiştir (49). Nöroendokrin Kurama göre EKT, hipotalamik ya da hipofizer hormonların salınımı ile antidepresan etkiye neden olmaktadır (50). Ayrıca EKT uygulaması, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), adreno-kortikotropik hormon (ACTH) ve endorfinlerin salınımına yol açmaktadır. EKT' nin etki mekanizması, günümüzde biyolojik teorilerle açıklanmaya çalışılmaktadır ve řu noktalar üzerinde durulmaktadır (51,52):

Antikonvölsan kuramına göre EKT'nin antidepresan etkisi antikonvölsan etkisine bağlıdır. Uygulanan EKT sayısı arttıkça nöbet eşiği yükselir, bazı epileptik hastalar daha az sayıda nöbet geçirmeye başlamaktadır. Bu görüşü savunan araştırmacılara göre EKT'nin antidepresan etkinliğinin temeli budur. EKT'nin antikonvölsan etkisinde gamma-amino butirik asitin (GABA) temel mediyatör olduğu düşünölmüş; ancak EKT öncesi ve sonrası periferik GABA düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (53,54).

- Hem dopaminerjik hem de noradrenerjik yollarda reseptör duyarlılığının artması

- Hipotalamusun uyarılması ve buradaki sinaptik içeriğin değişmesi: EKT uygulamaları sırasında plazma kortizol düzeyinde yükselme olması ve prolaktin salınımının artması hipotalamik etkinliğin ve dolayısıyla nörotransmitter etkinliğinin artışına işarettir.

- Noradrenalin ve serotonin dönüşümünün (turnover) artması
- Diensefalik merkezlerden hipotalamus ve limbik bölgeye doğru uzanan monoaminerjik yolların aktivasyonu.
- Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması: depresyonu iyileştiren maddelerin, peptidlerin hücrelerden çıkabilmeleri için Ca^{+2} iyonlarının hücre dışı depolardan nöroendokrin hücreler içine geçmesi gereklidir ve EKT büyük ölçüde beyin dışında oluşan bu maddelerin beyin içine geçmesini sağlamaktadır
- Hemisferik disfonksiyonun düzeltilmesi ve sağ ve sol beyin yarımküreleri arasında uyum sağlanması: Depresyonda sağ hemisferin fonksiyonlarını arttırıp, sol hemisfer fonksiyonlarını azaltarak; şizofrenlerde de tam tersine sol hemisfer fonksiyonlarını arttırıp sağ hemisfer fonksiyonlarını azaltarak hemisferler arasında denge sağlanması.
- Beynin konvülsiyonu sonlandırma işleminin hastalıkları düzeltmesi: Buna göre terapötik etki, direkt olarak EKT ile oluşan konvülsif nöbete değil de ortaya çıkan nöbeti beynin sonlandırması işlemine bağlıdır.

EKT nin endokrin etkileri incelendiğinde fare ve insan beyinde EKT nin farklı etki gösterdiği özellikle beta-adrenerjik reseptörler üzerine zıt etki yarattığı gösterilmiştir. EKT hayvanlarda postsinaptik serotonin 1 A reseptörlerinin duyarlılığını arttırırken insanlarda bu etkiyi göstermemiştir (55).

EKT ye bağlı nöbetin en önemli nörobiyolojik etkisi postiktal serum prolaktin seviyesinde 10 ile 50 kat arasında değişen prolaktin artışıdır. Prolaktin artışı uyarı sonrası 10-20 dakika sonrasında zirve yapmakta ve 2 saat sonunda temel seviyeye inmektedir (55). Bilateral EKT yönteminde unilateral yönetime göre kana daha fazla prolaktin salındığına dair çalışmalar da mevcuttur(56). EKT nin tetiklediği prolaktin naloksan ile bloke edilememektedir yani opioid reseptör mekanizmasına bağlı değildir (57).

2.3.4. Elektrokonvulzif Tedavi Tekniği ve Uygulaması

Modern EKT cihazları, kare dalga (square wave) ve çok kısa vurum dalga (0,25-1,0ms) (ultra-brief pulse wave) tekniği ile donatılmışlardır. Bu EKT cihazları miktarı önceden belirlenmiş bir elektrik yükünü sabit akım uyarını olarak kısa kare dalgalar şeklinde uygulayabilmektedir. Sözü edilen elektrik yükü mcoulomb cinsinden ifade

edilmektedir. Modern cihazlar 25-1024 mcoulomb aralığında uygulamalar yapabilmektedir. Sabit akımlı modern EKT cihazları yüksek direnç durumunda istenen elektrik yükünü uygulayabilmek için voltajı otomatik olarak önceden belirlenmiş emniyetli maksimum limite kadar yükseltmek üzere dizayn edilmişlerdir. Kare dalga vurumlu uygulamada, akımın dik çıkış ve inişi ile tüm elektrik yükü milisaniye düzeyinde verilebilmektedir. Böylece akımın tümü eşik değer üzerinde kalmakta, nöbet oluşumuna katkısı olmayan ancak yan etkilere yol açan bir elektrik yükü uygulanmamaktadır. Sinüs dalgalarıyla uyarı sağlandığında bu dalga formunun özelliği gereği, verilen uyarının önemli bir kısmı nöronal uyarı eşiğinin altında kalmaktadır. Uyarı eşiğinin altında kalan bu elektrik yükünün nöbet oluşturmaya katkısı olmamakta ancak yan etkiler (bellek bozukluğu gibi) artmaktadır. Sinüs dalgalı EKT cihazları artık önerilmemektedir (41,42).

EKT’de elektrodlar bilateral veya unilateral uygulanır. Bilateral EKT standart bir yöntem olmayı sürdürmektedir. Her bir elektrodun orta noktası, dış kulak yolundan göz çukurunun dış yan açısına çizilen çizginin ortasından 3 santim yukarıya gelecek şekilde yerleştirilir. Bilateral uygulamanın bifrontal ve bitemporal olmak üzere iki çeşidi vardır. Bifrontal uygulamada elektrodlar gözün hemen üst kısmına uygulanır. Bitemporal uygulamada elektrod uygulaması ise aynen bilateral uygulamadaki gibidir. Unilateral EKT’de elektrodlardan biri bilateral uygulamadaki gibi temporal bölgeye konur. Bu elektrod, nondominant hemisfer tarafındaki göz çukurunun dış yan açısından dış kulak yoluna çekilen çizginin ortasından 3 santim yukarıya yerleştirilir. Diğer elektrodun yerleşimine göre çeşitli teknikler mevcuttur (58,59,46,42). Sıklıkla nöbetin ilk davranışsal işareti 10–20 saniye kadar süren ve tonik fazı belirleyen plantar ekstansiyondur. Bunu frekansı azalan ve sonunda kaybolan ritmik kasılmalar izler (60).

Tedavinin etkin olabilmesi için, uyarının bütün beyine projekte olan nöbet faaliyeti yaratması gerekir. 25- 60 saniye sürecek nöbetin yeterli olduğunu, 25 saniyenin altında ve 60 saniyenin üzerinde nöbet oluşması durumunda elektriksel uyarının şiddetinin yeniden ayarlanması uygundur. Yeterli nöbetin olmadığı bir anestezi dönemi boyunca üç uygulama yapılmışsa işlem sonlandırılır (48,59).

Nöbet eşiği hastaya veya tedaviye ait özelliklerden dolayı farklılıklar gösterir. Elektrod yerleşimi, kemik kalınlığı, ilaç kullanımı, oksijen saturasyonu gibi faktörler söz konusu olabilir. Kadınlara göre erkeklerde, gençlere göre yaşlılarda, unilateral

elektrod yerleştirilmesine göre bilateral elektrod yerleştirilmesinde nöbet eşiği daha yüksektir. Ayrıca EKT uygulaması ile birlikte kullanılan çeşitli ilaçlar nöbet eşiğini etkileyebilir (61,62).

2.3.5. Elektrokonvulzif Tedavinin İstenmeyen Etkileri

Ölüm oranı, bazı araştırmalara göre 4.5/100.000 iken (59); bazı yazarlara göre her bir EKT kürü için %0.1 - 00.1 arasında değişmektedir (28). Bu oranların “tek başına, kısa süreli genel anesteziye” bağlı ölüm oranlarına hemen hemen eşit olduğunda görüş birliği vardır. EKT uygulamasının vagal ve sempatik etkilerine bağlı olarak bradikardi, taşikardi, atrial ve ventriküler aritmiler ve ST ve T dalga değişiklikleri, geçici bir sistemik hipertansiyon görülebilir (42,47). Disritmiler, önceden kalp hastalığı olanlarda bile, EKT' den sonra en çok 4–6 saat sürer (41). Hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düzenleyici ilaçlar verilerek güvenle EKT uygulanabilir. Ayrıca anestezi eşliğinde ve kas gevşeticili EKT uygulamasında kullanılan anestezik maddeler de kardiyovasküler sistem yan etkilerini artırabilirler. Bu nedenle kullanılacak olan anesteziklerin hızlı etki eden ve bedenden çabuk atılan maddeler olması gerekir (49,59).

EKT uygulaması sırasında bazen, elektriksel uyarının yetersizliği, derinin geçirgenliğinin az olması, elektrodların uygun yerleştirilmemesi veya uygulama sırasında hastanın hareket etmesi gibi sebeplerle “nöbet oluşmaz” (missed seizure) veya “yetersiz bir nöbet” oluşabilir (63,64). EEG kayıtlarında 20–30 saniyeden daha kısa süren nöbetlere yetersiz nöbetler adı verilmektedir. Yetersiz nöbetlerin en sık görülen nedeni anestetik maddenin yüksek dozlarda verilmesidir. Rölatif refrakter dönem nedeniyle bu parsiyel nöbetten sonra 60–90 saniye beklenir ve daha yüksek bir uyarın verilir (39,63,64).

Uzamış nöbet kavramını farklı tanımlayan kılavuzlar söz konusudur. Amerika Psikiyatri Birliği bu süreyi 180 saniye, Royal Psikiyatri Koleji ise 120 saniye olarak belirlemiştir. Nöbet 180 saniyeden uzun sürerse nöbet-sonrası (postiktal) konfüzyon ve amnezi oluşmakta ve bu tür nöbetleri sonlandırmak için damar yoluyla 5–10 mg benzodiazepin verilir. Oksijenizasyon sürdürülür ve gerekirse kas gevşetici verilir. Bazı antipsikotikler ve teofilin gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçlar kesilir. Eğer bir uygulama sırasında uzamış bir nöbetle karşılaşılırsa bir dahaki uygulama mutlaka daha düşük elektriksel uyarınla yapılmalıdır (48,65).

Özellikle yalın EKT uygulamasında konvülsiyon sırasındaki kasılmalara bağlı olarak mandibula çıkığı, vertebra kompresyon kırıkları ve spinal çıkıntılarda kırıklar, asetabulum, humerus ve femur başı kırık ve çıkıkları görülebilir. Kas lifi yırtıkları ve buna bağlı ağrılar sıktır. Kırıklar genellikle tedavinin başlangıç döneminde olur (66). Anestezi ile kas gevşemesi sağlanarak uygulanan modifiye EKT ile bu komplikasyonlar artık çok nadir görülmektedir (67).

Bellek bozukluğu en sık görülen komplikasyondur. EKT uygulamasının en sık görülen yan etkisinin bellek bozukluğu olması nedeni ile hastaların, elektrokonvülsif tedaviye ilişkin ölüm, bellek kaybı, ağrı ve bilişsel fonksiyonlarının bozulması gibi endişelerinin yaygın olduğu bilinmektedir. Korkular tedaviyi kabullenmekte zorluklar getirmektedir (68). İstenmeyen bu etkiler ve bu etkilerin tedaviye karşı olan tutuma etkisi daha sonraki bölümlerde ayrıntılı incelenecektir.

Amnezi, unutma, anımsayamama bir yaşantıyla ilgili bilgilerin geçici ya da kalıcı olarak zihinden silinmesidir. Dissosiyatif amnezi ve Alzheimer Hastalığı gibi psikiyatrik veya nörolojik hastalıklarda görülmekle beraber EKT uygulaması sonrasında da oluşabilmektedir:

EKT kökenli amneziler (69):

Anterograd Amnezi :Öğrenmede bozulma olmaksızın, yeni bilgileri anımsamanın bozulmasıdır.

Retrograd Amnezi :EKT'den önce öğrenilen bilgilerin anımsanmamasıdır.

Özyaşamsal Amnezi: Özyaşamla ilgili olayların anımsanmaması uzak geçmiş belleğinin özel bir formu olup EKT etkisine çok duyarlıdır.

2.4. Ketamin

2.4.1. Klinik Farmakolojisi

Ketamin diğer iv anestezi ajanlarından farklıdır. Ketaminin belirgin analjezik etkisi vardır. Kısmen suda çözünebilir, berrak ve renksizdir. Lipid çözünlüğü yüksektir. Ketaminin iki stereoizomeri vardır; S (+) ve R (-) dir. S(+) izomeri daha potenttir ve daha az yan etkiye sahiptir Ketamin hepatik mikrozomal enzimlerce metabolize edilir. Önce N-demetilasyona uğrar ve norketamine dönüşür ve sonra hidroksilasyona uğrar ve hidroksinorketamin oluşur. Bu ürünler konjugasyona uğrar ve suda çözünebilir

ürünlere dönüşür ve idrarla atılır. Norketamin belirgin düşük aktivite göstermekle birlikte asıl aktif metabolit ketamindir(70).

Ketamin doza bağlı olarak bilinçsizlik ve analjezi sağlar. Yaptığı anesteziye disosiyatif anestezi denilmektedir. Yüksek lipid çözünürlüğünden dolayı kan beyin bariyerini hızlıca geçer. Ketamin verildikten sonra hastanın gözleri açık, pupiller dilate, horizontal veya vertikal nistagmusun gözlendiği kataleptik bir durum oluşur, ancak anestezinin diğer evreleri normal uyku gibidir. Kornea, öksürük, yutkunma refleksleri devam eder. Sekresyon artışı olur, iskelet kas tonusu artar, baş, kollar, bacaklar, gövdede amaçsız hareketler görülebilir (70) .

Ketaminin etkisini NMDA, opioid, muskarinik ve diğer bazı reseptörler aracılığı ile gösterir (71). Spinal korddaki polisinyaptik refleksleri engeller, beyinde bazı bölgelerinde ise uyarıcı nörotransmitterlerin etkilerini baskılar. Ketamin fonksiyonel olarak talamusu (duyusal uyarıları retiküler aktive edici sistemden serebral kortekse iletir) limbik korteksten (duyuların farkında olunması ile ilgili bölüm) ‘disosiyatif’ eder yani ayırır. Beyindeki bazı nöronlar baskılansa da diğerleri tonik olarak uyarılır. Klinik olarak bu disosiyatif anestezi durumu hastaların şuurlu gibi görünmesine rağmen duyusal verileri değerlendirip yanıt verilememesine neden olur(72).

2.4.2. Ketaminin Klinik Etkileri

Ketamin kardiyovasküler sistemi uyarır ve kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak debi artar. Bunun sonucu miyokardın iş yükü ve oksijen tüketimi artar (70). Ketamin bronş düz kaslarını gevşetir (bronkodilatasyon). Ketaminin indüksiyon dozunun uygulamasından sonra dakika ventilasyonunda geçici bir azalma gözlenebilir. Reaktif hava yolu hastalığında ve bronkospazmda pulmoner kompliyansı iyileştirir. Ketamin sekresyon artışına neden olur. Sekresyonlar üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (70). Ketamin serebral kan akımını, oksijen tüketimini, intrakraniyal basıncı artırır. Ketamin SSS’de primer olarak talamokortikal sistemi etkiler. Limbik sistemi aktive eder. Ketamin, spinal kord ile beynin yüksek merkezleri arasında emosyonel komponentlerin geçişinde önemli olan medial medüller retiküler formasyona impuls geçişini baskılar (70).

2.4.3. Kullanım Alanları

Ketamin premedikasyon, sedasyon, genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılabilir (70). Travma, hipovolemik veya septik şok, pulmoner hastalığı olan hastalar için ideal bir anestezi ajandır (71). Rejyonel anesteziyi tamamlamak için ve yanık pansumanlarında özellikle tercih edilir (70). Ketamin, pediyatrik girişimlerde (kardiyak kataterizasyon, radyasyon tedavisi, pansuman, radyolojik ve dental girişimler) güvenli ve etkin sedasyon sağlar (70)

2.5. Tiyopental

2.5.1. Tiyopentalin Klinik Farmakolojisi

Tiyopental sodyum bir tiyobarbitürat olup, sodyum pentobarbital'in sülfür analogudur. Tiyopental sodyum, kısa etkili bir santral sinir sistemi depresanıdır. İntravenöz enjeksiyondan sonra 30 ile 40 saniye içinde hipnoz oluşturur. Ufak bir dozdan sonra uyanış somnolans ve retrograd amnezi ile birlikte, çabuktur. Barbitüratların genel anestezi oluşturma mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Gamma-amino butirik asit (GABA) yanıtlarını arttırarak, glutamat yanıtlarını azaltarak, hücre membranının iletkenliğini arttırıpeksitabiliteyi direkt olarak deprese ederek ve dolayısıyla, nöronal eksitabilitede net bir düşüş sağlayarak etki gösterdikleri öne sürülmektedir. Barbitüratlar retiküler formasyondaki çıkan kondüksiyonu inhibe ederek talamus seviyesinde etki gösterirler. Böylece kortekse giden impulsların nakline karışırlar. Yağ dokuları plazma konsantrasyonunun 6-12 katı tiyopental sodyum biriktirir ve sonra ilacı yavaşça salarlar. Bu da anestezi sonrası uzun süreli sersemliğe neden olur. Bir tek intravenöz dozdan sonra eliminasyon yarılanma ömrü 3 ile 8 saat arasındadır. Diğer barbitüratlarda olduğu gibi, lipid çözünürlüğü, proteinlere bağlanma oranı ve iyonizasyon derecesi tiyopental sodyumun dağılımını ve eliminasyon derecesini etkileyen başlıca faktörlerdir. Kandaki ilacın yaklaşık % 80'i plazma proteinlerine bağlıdır. Tiyopental sodyum karaciğerde fazlaca, diğer dokularda özellikle böbrek ve beyinde daha az derecede degradasyona uğrar. Spinal sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakinden biraz daha düşüktür. Tiyopental sodyumun biyotransformasyon ürünleri farmakolojik olarak inaktiftir ve çoğunlukla idrarla atılırlar. Tiyopental sodyum, plasenta bariyerini kolayca geçer ve yüksek dozlarda kullanıldığında anne sütünde ufak miktarlarda bulunabilir(73).

2.5.2. Tiyopentalin Kullanım Alanları

1. Kısa süreli (15 dak) operasyonlarda tek anestezi ajanı olarak,
2. Diğer anestezi ajanlarının uygulanmasından önce, anestezinin indüksiyonu için,
3. Bölgesel anesteziyi tamamlamakta,
4. İnhalasyon anestezisi ile lokal anestezi esnasında, sonrasında ve diğer nedenlerle oluşan durumların kontrol altına alınmasında,
5. Eğer yeterli ventilasyon sağlanırsa, artmış intrakraniyal basınçlı sinir sistemi cerrahisi hastalarında,
6. Psikiyatrik bozukluklarda narkoanaliz ve narkosentez için endikedir

2.5.3. Tiyopentalin Kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonları:

1. İntravenöz uygulama için uygun venlerin olmaması,
2. Barbitüratlara karşı aşırı hassasiyet (allerji),
3. Astım bronşit,
4. Gizli veya açık porfiriya

Rölatif Kontrendikasyonları:

1. Ciddi kardiyovasküler rahatsızlık,
2. Hipotansiyon veya şok,
3. Hipnotik etkinin uzayabileceği veya kuvvetlenebileceği durumlar (ör: Fazla premedikasyon), Addison hastalığı, hepatik veya renal disfonksiyon, miksödem, üremi, ciddi anemi ve miyastenia gravis.

Eğer rölatif kontrendikasyonları içeren durumlarından birinde kullanılırsa, doz azaltılmalı ve enjeksiyon yavaş yapılmalıdır. İleri derecede kalp rahatsızlığı, artmış intrakraniyal basıncı, astım bronşiti, miyastenia gravis ve endokrin yetersizliği (hipofiz, tiroid, adrenal, pankreas) olan hastalara uygulanırken dikkat edilmelidir.

2.5.4. Tiyopentalin Yan Etkileri

Yan etki olarak solunum depresyonu, miyokardiyal depresyon, kardiyak aritmiler, öksürük, bronkospazm, laringeal spazm, sersemlik ve titreme görülebilir. Tiyopental sodyuma karşı değişik derecelerde anafilaktik reaksiyonlar gelişebilir. Nadiren, renal bozuklukla beraber immun hemolitik anemi ve radial sinir felci rapor edilmiştir.

2.5.5. Tiyopentalin İlaç Etkileşimleri

Probenesid; Tiyopental sodyumun etki süresini uzatır,
Diazoksid; Hipotansiyon yapar,
Zimelidin; Tiyopental sodyumun etkisini antagonize eder,
Afyon analjezikleri; Azaltılmış antinosiseptif etki görülmesine sebep olur,
Aminofilin; Tiyopental sodyumun etkisini antagonize eder,
Midazolam; Sinerjistik etki görülür.

2.5.6. Tiyopentalin Geçimliliği

Tiyopental sodyum çözeltilerinin stabilitesi; çözücü, muhafaza ısısı, oda havasından kazanılan karbondioksit gibi birçok faktöre bağlıdır. pH'ı düşüren (asitliği artıran) herhangi bir faktör asit çökeltisi oluşmasını kolaylaştıracaktır. Süksinilkolin, tubokürarin çözeltileri ve asit pH'ı olan diğer ilaçlar tiyopental sodyum çözeltileri ile karıştırılmamalıdır. İlaça bireysel yanıt o kadar değişkendir ki aynı sedasyon derecesine ulaşmak için kullanılacak standart bir doz yoktur. Verilecek ilaç miktarı yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak hastanın gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır. Aynı etkiyi sağlamak için genç hastalarda, orta ve ileri yaşlardaki hastalara oranla daha yüksek dozlarda ilaç kullanmak gerekir. Yaşlılarda ilaç, daha yavaş metabolize edilir. Ergenlik öncesi dönemde gereksinimler her iki cinsiyet için de aynıdır, ama yetişkin kadınlar için, yetişkin erkeklerden daha az ilaç gerekir. Doz genellikle vücut ağırlığı ile orantılıdır ve şişman hastalar daha fazla doz gerektirirler.(73,74)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Çalışmamız 01.01.2013–30.03.2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalına başvuran ve medikal tedaviye dirençli major depresyon tanısı almış hastalar üzerinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Randomize, prospektif olarak planlanan çalışmamıza, fakülte etik kurul izni ve hastaların yazılı izinleri alınarak, tedaviye dirençli DSM-IV tanı kriterlerine göre major depresyon tanısı konulan, 18-65 yaş arası yetişkin hastalar dahil edildi. Kardiyovasküler hastalık, intrakraniyal hipertansiyon, solunum yolu hastalığı, ciddi kırık, glokom, arteriyel anevrizması olanlar ve çalışmaya onay vermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

EKT öncesi bir gün önce preoperatif değerlendirme sırasında hastaların tıbbi öyküsü alınarak demografik verileri hasta kayıt formuna işlendi. Uygulanacak yöntem hakkında hasta ve ailesine bilgi verildi. Bütün hastalarda EKT öncesi Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HDDÖ) ve Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HADÖ) ve uygulandı. Bu ölçekler 3.EKT sonrası, 6. EKT sonrası ve EKT tedavisi bitiminde tekrarlandı. İlaç uygulamalarında olduğu gibi HDDÖ ‘nin %50 oranında azalması depresyon durumunun düzelmesi yönünde kabul edildi.

3.2. EKT Uygulama Tekniği

Ameliyathane ortamında yapılacak EKT öncesi açlık süresinin en az sekiz saat olması planlandı. Uygulamadan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına getirilen olgularda tercihen antekübital venden damar yolu açıldı. Operasyon odasına alınan tüm hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılarak rutin monitorizasyon uygulandı. (EKG, non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyon (SpO₂) değerleri) ve Drager-Fabius anestezi cihazı monitörü ile izlenmeye başlandı.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar, bilgisayar yardımlı randomizasyon yöntemi ile rastlantısal olarak üç gruba ayrıldı. Daha önce hazırlanan enjektördeki ilaç damar yolundan uygulandı.

Grup 1’de (n=21): Tiyopental (4mg/kg i.v),

Grup 2’de (n=19): Ketamin (1mg/kg i.v)

Grup 3’de (n=18): Ketamin (1mg/kg i.v) ve tiyopental (4mg/kg i.v) uygulandı.

Çalışma ilacı uygulandıktan sonra tüm olgularda nöromusküler ajan olarak süksinilkolin (1 mg/kg uygulandı). Ardından olgular %100 oksijen (6L/dk) ventile edildi. EKT uygulaması sırasında dil uygun bir havayolu aracı ile korumaya alındı. Gruplara göre genel anestezi uygulandıktan sonra, EKT işlemi hangi anestezi yönteminin uygulandığını bilmeyen Psikiyatrist tarafından gerçekleştirildi. EKT uygulamalarında Thymatron System IV EKT cihazı kullanıldı.

Hastaların, indüksiyon öncesi ve sonrası, EKT sonrasında, sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp atım hızı, oksijen saturasyonu takip edildi ve kaydedildi. EKT sonrası nöbet süresi izlenerek kaydedildi. Tüm hastalara bilateral bitemporal haftada üç kez (tercihen gūnaşırı) olmak üzere toplam 8 seans EKT uygulandı. Bir olguda ilk EKT’de hangi anestezi ajanı kullanılmış ise diğer seanslarda da aynı çalışma ilacı kullanıldı. EKT uygulaması sırasında ve sonrasında ciddi bradikardi olan olgularda atropin (0.015 mg/kg) uygulanması planlandı. Ciddi hipertansiyon ve taşikardisi olan olgularda ise esmolol bolus (0,5 mg/kg) yapılması planlandı. EKT sırasında ve sonrasında olası komplikasyonlar not edildi.

EKT sonrasında ventilasyona spontan solunum geri gelinceye kadar devam edildi. Ağız içi nelaton sonda ile temizlendi. Hemodinamik açıdan stabilize ve yeterli spontan solunumu (saturasyon >%97) olan olgular derlenme odasına alındı. Hastalar işlemi takiben 1 saat içerisinde herhangi bir yan etki veya komplikasyon yaşanmamış ise Psikiyatri Servisine transfer edildi.

3.3. İstatistik Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS versiyon 15.0 ve MedCalc versiyon 13.1.2 istatistik paket programları kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren ölçümlerin karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi; normal dağılım göstermeyen ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Kullanılan Değerlendirme Ölçekleri

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin Puan

1. Anksiyeteli mizaç
2. Gerilim
3. Korkular
4. Uykusuzluk
5. Entellektüel (kognitif)
6. Depresif mizaç
7. Somatik (muskuler)
8. Somatik (duygusal)
9. Kardiyovasküler semptomlar
10. Solunum semptomları
11. Gastrointestinal semptomlar
12. Genitoüriner semptomlar
13. Otonomik semptomlar
14. Görüşme sırasındaki davranış

TOPLAM PUAN:

PSİŞİK (1,2,3,5,6)

SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Puan

1. Depresif ruh hali (1-5)
2. Çalışma ve etkinlikler (1-5)
3. Genital semptomlar (1-3)
4. Somatik semptomlar (Gastrointestinal) (1-3)
5. Kilo kaybı
 - A. Özgeçmişini değerlendirirken (1-4)
 - B. Gerçek kilo değişimi(1-4)
6. Uykusuzluk (Başlarken) (1-3)
7. Uykusuzluk (Orta) (1-3)

8. Uykusuzluk (Geç) (1-3)
9. Somatik semptomlar (Genel)(1-3)
10. Suçluluk duyguları (1-5)
11. İntihar (1-5)
12. Psişik kaygı (1-5)
13. Somatik kaygı (1-5)
14. Hipokondri(1-5)
15. İçgörü (1-3)
16. Yavaşlama (1-5)
17. Ajitasyon (1-5)
- TOPLAM

4. BULGULAR

4.1. Toplamda ve Gruplara Göre Demografik Dağılımlar

Çalışmamıza 61 hasta dâhil edildi. Ancak Grup 2'deki hastalardan birinde konfüzyon gelişmesi, ikisinin de EKT tedavisini bırakmaları nedeniyle çalışma 58 hasta üzerinde yürütüldü. Hastaların 30'u (%52) erkek, 28'i (%48) kadınlardan oluşmaktaydı. Grup 1 deki hastaların yaş ortalaması $42,7\pm 15,8$ yıl, grup 2' dekilerin $44,8\pm 11,6$ yıl, grup 3'deki hastaların ise $38,6\pm 6,8$ yıl olarak saptandı. Grupların yaş ve cinsiyet, arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Grupların demografik özellikleri tablo 1'de gösterildi.

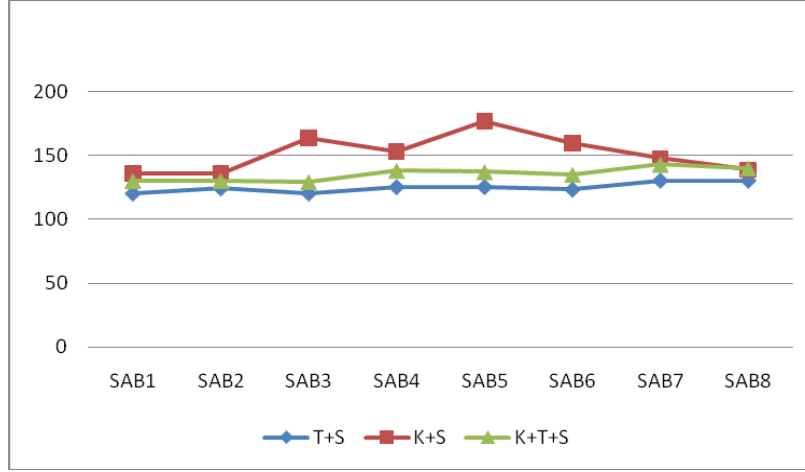
Tablo 1

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=19)	Grup 3 (n=19)	Toplam	P
CİNSİYET					
E	11	10	9	30	0,16
K	9	9	10	28	
YAŞ	$42,7\pm 15,8$	$44,8\pm 11,6$	$38,6\pm 6,8$	$42\pm 12,1$	0,28

4.2. Sistolik Kan Basıncı (SAB)

Grupların, her EKT seansı öncesinde, anestezi induksiyonu sonrasında ve EKT işlemi sonrasında olmak üzere sekiz kez ölçülen SAB verileri tablo 2'de gösterildi. EKT işlemi öncesinde ölçülen SAB değerlerinde, bütün gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

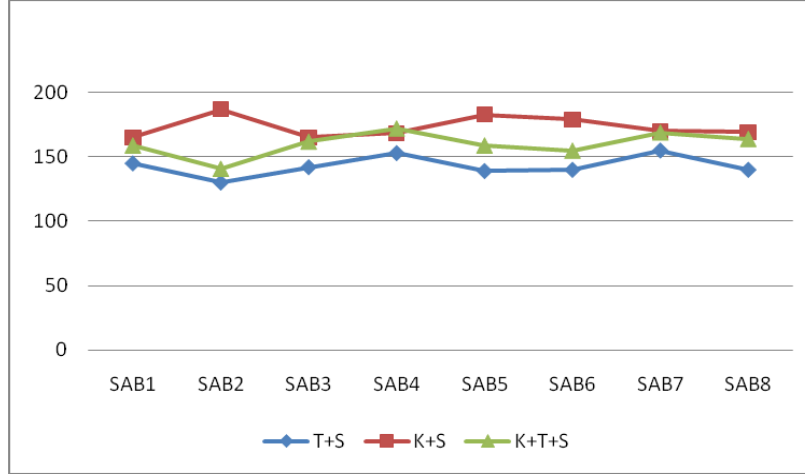
Anestezi induksiyonu sonrası ölçülen SAB değerleri, bütün seanslarda Grup 1'de, Grup 2 ve Grup 3'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). EKT işlemi sonrası ölçülen SAB değerleri de benzer şekilde, bütün seanslarda Grup 1'de, Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p>0,05$). Grupların anestezi induksiyonu sonrası ve EKT işlemi sonrası ölçülen sistolik arter basınç ortalamalarının EKT seanslarına göre seyri Şekil 1 ve 2'de gösterildi.



Şekil 1. Grupların anestezi indüksiyonu sonrası sistolik arter basınç ortalamalarının EKT seanslarına göre seyri (T+S: Tiyopental+Süksinilkolin; K+S: Ketamin+Süksinilkolin; K+T+S: Ketamin+Tiyopental+ Süksinilkolin).

Tablo 2. EKT seanslarına göre, EKT öncesi, Anestezi indüksiyonu sonrası ve EKT sonrası Sistolik Kan Basıncı Değerleri (SAB).

	Grup 1 (n=20) Ort±SS	Grup 2 (n=19) Ort±SS	Grup 3 (n=19) Ort±SS	P
EKT Öncesi				
SAB1	120,7±5,2	126,1±12,0	119,0±16,1	0,12
SAB2	121,0±5,4	133,8±12,8	123,6±24,1	0,21
SAB3	120,9±5,3	128,0±13,1	128,4±16,6	0,18
SAB4	120,9±5,3	129,6±14,1	121,8±10,4	0,09
SAB5	121,5±6,0	135,3±15,9	133,6±19,4	0,13
SAB6	121,0±5,4	133,7±14,7	120,7±13,2	0,14
SAB7	121,1±5,5	127,0±16,6	125,2±18,1	0,32
SAB8	121,1±5,5	132,7±19,4	126,0±27,0	0,08
İndüksiyon Sonrası				
SAB1	120,26±25,56	135,88±21,46	130,67±16,1	<0,05
SAB2	124,19±20,57	172,38±37,07	134,33±19,9	<0,05
SAB3	120,28±21,46	164,75±40,30	129,89±11,5	<0,05
SAB4	125,14±25,50	153,63±25,54	138,89±30,4	<0,05
SAB5	125,32±16,40	177,63±34,02	137,11±27,1	<0,05
SAB6	123,65±19,66	160,00±39,08	135,44±17,1	<0,05
SAB7	130,34±21,53	148,00±25,56	143,89±17,9	<0,05
SAB8	130,12±23,17	139,62±20,57	140,67±33,6	<0,05
EKT Sonrası				<0,05
SAB1	145±17,9	165,25±16,8	159,22±21,3	<0,05
SAB2	130±19,9	187,38±16,4	141,44±39,1	<0,05
SAB3	142±18,9	165,88±13,4	162,00±20,2	<0,05
SAB4	153±22,2	168,38±26,6	172,44±25,5	<0,05
SAB5	139±15,9	183,50±25,4	159,67±22,2	<0,05
SAB6	140±29,3	179,88±33,6	155,00±23,9	<0,05
SAB7	155±28,4	170,75±13,2	169,89±14,8	<0,05
SAB8	140±27,1	169,88±25,5	164,78±31,4	<0,05



Şekil 2: Grupların EKT işlemi sonrası sistolik arter basınç ortalamalarının EKT seanslarına göre seyri (T+S: Tiyopental+Süksinilkolin; K+S: Ketamin +Süksinilkolin; K+T+S: Ketamin+Tiyopental+ Süksinilkolin).

4.3. Diyastolik Kan Basıncı (DAB)

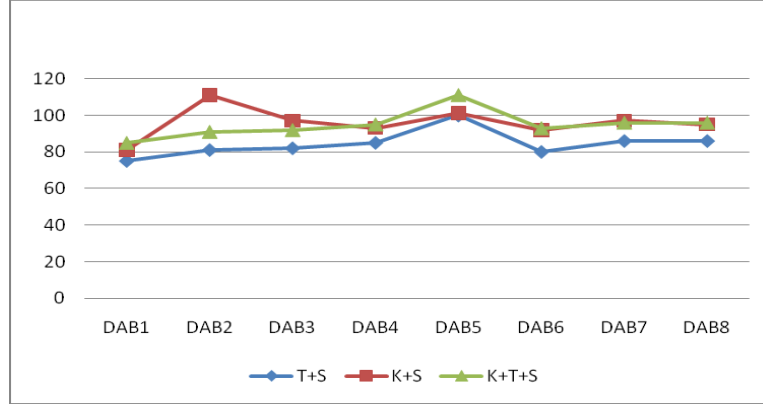
Grupların, her EKT seansı öncesinde, anestezi indüksiyonu sonrasında ve EKT işlemi sonrasında olmak üzere sekiz kez ölçülen DAB verileri tablo 3’de gösterildi. EKT işlemi öncesinde ölçülen DAB değerlerinde, bütün gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Anestezi indüksiyonu sonrası ölçülen DAB değerleri ise, bütün seanslarda Grup 1’de, Grup 2 ve Grup 3’e göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

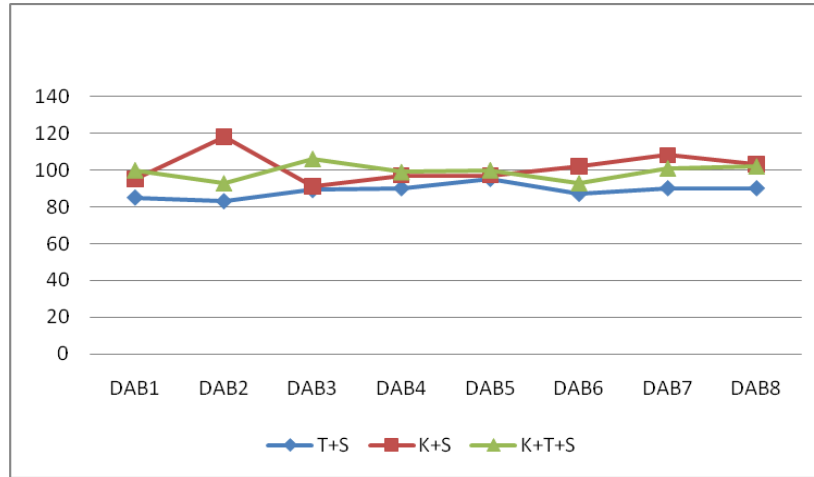
EKT işlemi sonrası ölçülen DAB değerleri de benzer şekilde, bütün seanslarda Grup 1’de, Grup 2 ve Grup 3’e göre anlamlı olarak düşük belirlendi ($p<0,05$). Grupların anestezi indüksiyonu sonrası ve EKT işlemi sonrası ölçülen diyastolik arter basınç ortalamalarının EKT seanslarına göre seyri Şekil 3 ve 4’de gösterildi.

Tablo 3. EKT seanslarına göre, EKT öncesi, Anestezi indüksiyonu sonrası ve EKT sonrası Diyastolik Kan Basıncı Değerleri (DAB).

	Grup 1 (n=20) Ort±SS	Grup 2 (n=19) Ort±SS	Grup 3 (n=19) Ort±SS	p
EKT Öncesi				
DAB1	84,73±25,31	86,00±35,53	78,67±13,39	0,18
DAB2	78,82±13,52	82,88±10,07	74,78±14,73	0,12
DAB3	79,90±15,37	80,62±20,09	80,56±11,53	0,32
DAB4	81,01±9,14	80,63±8,33	80,44±8,97	0,24
DAB5	89,14±15,42	88,00±9,65	91,11±22,07	0,15
DAB6	80,23±11,42	82,00±9,94	76,89±12,24	0,08
DAB7	82,64±17,32	89,38±20,03	75,11±16,90	0,32
DAB8	81,73±14,24	83,62±15,86	80,11±10,52	0,28
İndüksiyon Sonrası				
DAB1	75,42±18,43	81,00±21,49	85,67±16,44	<0,05
DAB2	81,24±21,32	111,88±27,65	91,44±17,78	<0,05
DAB3	82,52±20,14	97,38±20,81	92,11±22,70	<0,05
DAB4	85,65±14,42	93,13±14,83	95,67±23,23	<0,05
DAB5	100,17±26,54	101,63±22,97	111,11±29,76	<0,05
DAB6	80,72±19,43	92,13±20,49	93,67±15,73	<0,05
DAB7	86,36±16,40	97,88±17,57	96,67±16,40	<0,05
DAB8	86,42±22,31	95,88±24,85	96,44±19,48	<0,05
EKT Sonrası				<0,05
DAB1	85,87±18,25	95,38±21,36	100,89±14,11	<0,05
DAB2	83,35±19,43	118,13±27,38	93,33±15,62	<0,05
DAB3	89,73±16,27	91,12±14,21	106,67±18,39	<0,05
DAB4	90,83±17,76	97,00±18,84	99,67±15,61	<0,05
DAB5	95,28±19,24	97,50±24,84	100,44±14,87	<0,05
DAB6	87,55±22,98	102,00±28,07	93,00±16,47	<0,05
DAB7	90,74±16,32	108,25±22,04	101,33±11,47	<0,05
DAB8	90,63±17,78	103,75±19,31	102,22±11,92	<0,05



Şekil 3: Grupların anestezi indüksiyonu sonrası diyastolik arter basınç ortalamalarının EKT seanslarına göre seyri (T+S: Tiyopental+Süksinilkolin; K+S: Ketamin +Süksinilkolin; K+T+S: Ketamin+Tiyopental+ Süksinilkolin).



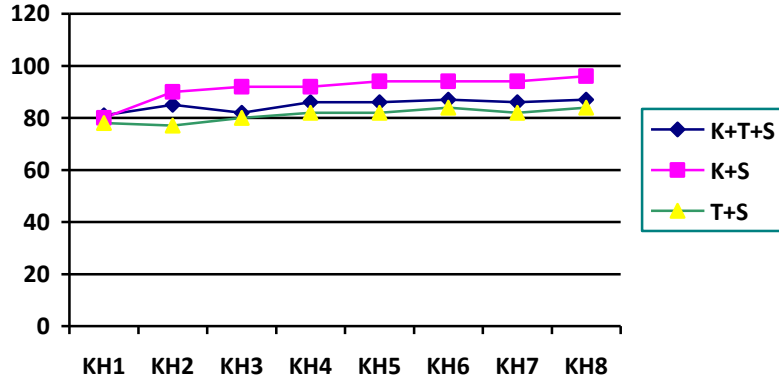
Şekil 4: Grupların EKT işlemi sonrası diyastolik arter basınç ortalamalarının EKT seanslarına göre seyri (T+S: Tiyopental+Süksinilkolin; K+S: Ketamin +Süksinilkolin; K+T+S: Ketamin+Tiyopental+ Süksinilkolin).

4.4 Kalp Atım Hızı

Grupların, her EKT seansı öncesinde, anestezi indüksiyonu sonrasında ve EKT işlemi sonrasında olmak üzere sekiz kez kalp hızları ölçüldü. EKT işlemi öncesinde ölçülen Kalp hızı değerlerinde, bütün gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Anestezi indüksiyonu sonrası ölçülen kalp hızı değerleri ise, bütün seanslarda Grup 1’de, Grup 2 ve Grup 3’e göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$).

EKT işlemi sonrası ölçülen kalp hızı değerleri de benzer şekilde, bütün seanslarda Grup 1’de, Grup 2 ve Grup 3’e göre anlamlı olarak düşük belirlendi ($p<0,05$). Grupların anestezi indüksiyonu sonrası ve EKT işlemi sonrası ölçülen kalp hızı ortalamalarının EKT seanslarına göre seyri Şekil 5 ve 6’da gösterilmiştir.



Şekil 5: Grupların anestezi indüksiyonu sonrası kalp atım hızı ortalamalarının EKT seanslarına göre seyri (T+S: Tiyopental+Süksinilkolin; K+S: Ketamin+Süksinilkolin; K+T+S: Ketamin+Tiyopental+ Süksinilkolin).

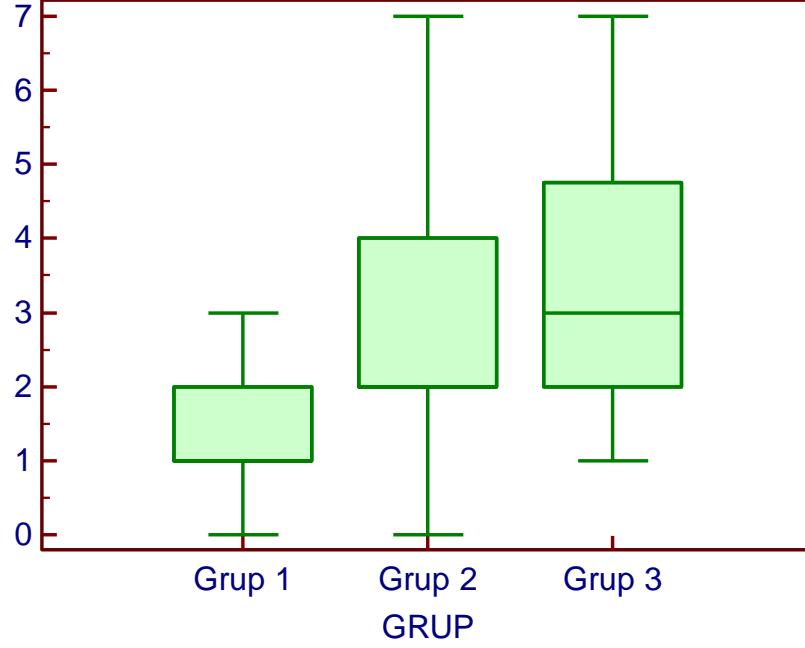
4.5. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)

Gruplara göre, EKT öncesi, 3.EKT sonrası, 6. EKT sonrası ve EKT tedavisi bitiminde ölçülen medyan HADÖ değerleri tablo 4’de gösterildi. Sadece EKT tedavi bitimi sonrası ölçülen HADÖ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Yapılan posthoc testi sonucunda grup TS’de grup KS ve grup TKS’ye göre anlamlı derecede HADÖ değeri düşük tespit edildi (Şekil 6).

Tablo 4. EKT öncesi, 3.EKT sonrası, 6. EKT sonrası ve EKT tedavisi bitiminde ölçülen medyan HADÖ değerleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=19)	Grup 3 (n=19)	P*
HADÖ Değerleri				
<i>EKT Öncesi</i>	10,2±4,3	12,3±4,8	13,1±5,7	0,24
<i>3. EKT sonrası</i>	7,1±3,4	8,5±4,6	9,7±5,4	0,36
<i>6. EKT Sonrası</i>	4,0±2,5	5,4±3,4	6,3±4,2	0,13
<i>EKT tedavisi bitimi</i>	1,4±0,8	2,9±1,8	3,2±1,9	<0,05

*Kruskal-Wallis testi sonuçları.



Şekil 6. Gruplar arasında EKT tedavisi bitiminde ölçülen HADÖ değerleri.

4.6. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

EKT öncesi tespit edilen HDDÖ sonuçları gruplar arasında bir fark göstermedi. Grupların, EKT öncesi, 3.EKT sonrası, 6. EKT sonrası ve EKT tedavisi bitiminde ölçülen medyan HDDÖ değerleri tablo 5’de gösterildi. Her üç grupta da bazal sonuçlara göre zamanla HDDÖ sonuçlarının azalma gösterdiği belirlendi. Gruplar arasında ölçülen HDDÖ sonuçlarının hiç birinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

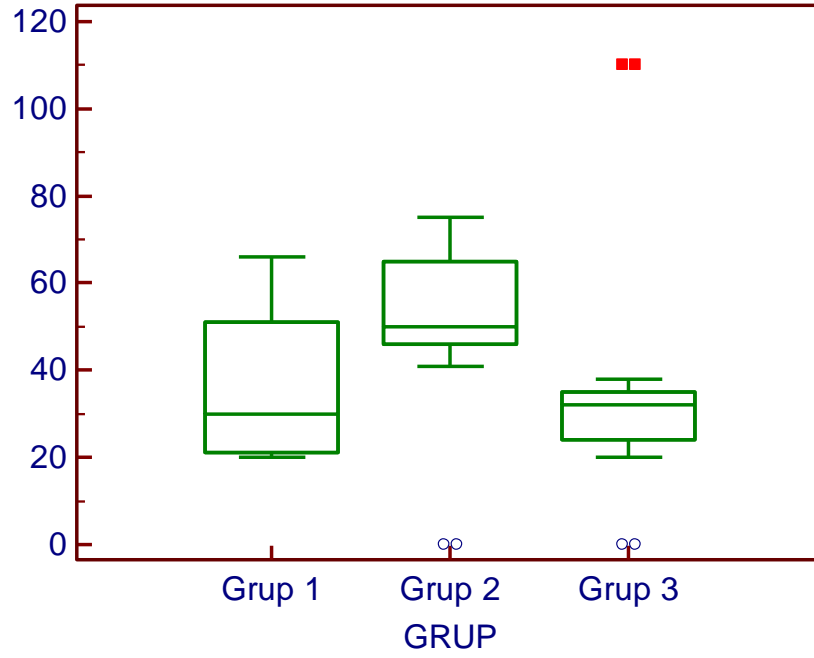
Tablo 5. EKT öncesi, 3.EKT sonrası, 6. EKT sonrası ve EKT tedavisi bitiminde ölçülen medyan HDDÖ değerleri.

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=19)	Grup 3 (n=19)	P*
HDDÖ Değerleri				
<i>EKT Öncesi</i>	17,6±4,9	20,0±4,0	19,7±4,3	0,36
<i>3. EKT sonrası</i>	13,3±2,7	13,5±6,6	12,6±2,2	0,41
<i>6. EKT Sonrası</i>	8,6±2,7	9,2±6,6	8,0±5,3	0,96
<i>EKT tedavisi bitimi</i>	3,7±1,6	4,8±3,4	4,2±1,4	0,54

*Kruskal-Wallis testi sonuçları.

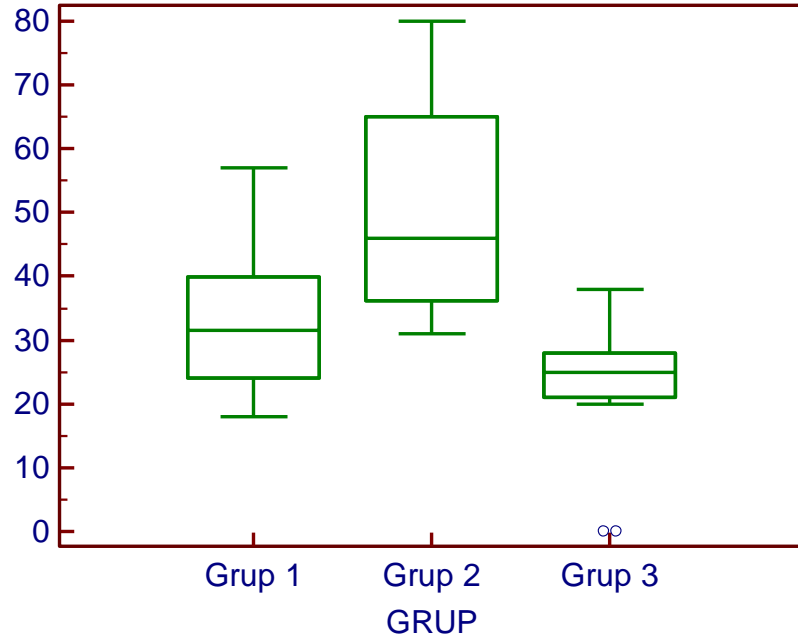
4.7. Nöbet Süresi

Yapılan her EKT işlemi sonrası ölçülen ortalama nöbet süreleri tablo 6'da gösterildi. İlk EKT işlemi sonrası nöbet süreleri karşılaştırıldığında; nöbet süresinin tiyopental-ketamin kombinasyonunda diğer iki gruba göre (tek başına ketamin ve tiyopental uygulaması) daha kısa olduğu belirlendi (Şekil 7). Tek başına tiyopental ve ketamin grupları arasında bir fark saptanmadı.



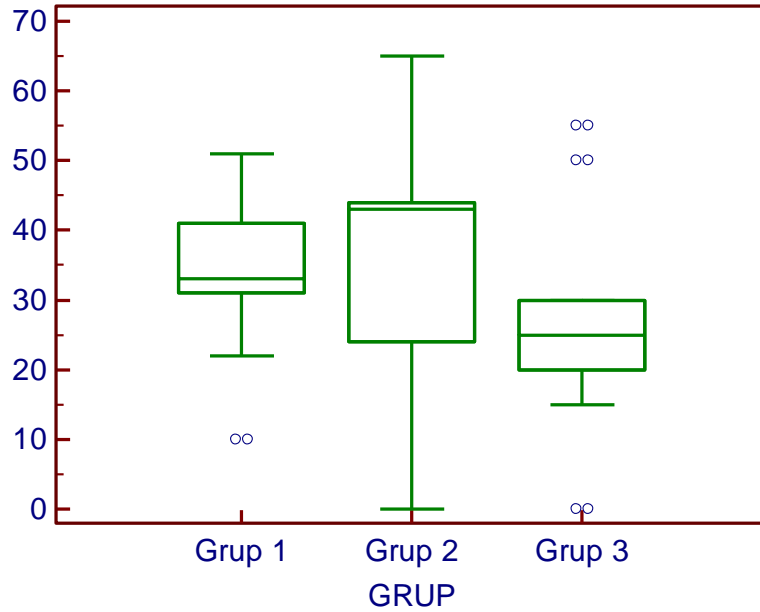
Şekil 7. İlk EKT işlemi sonrası gruplar arası nöbet sürelerinin karşılaştırılması

İkinci EKT işlemi sonrasında gelişen nöbet süreleri açısından bütün gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklılık göstermekteydi (Şekil 8).



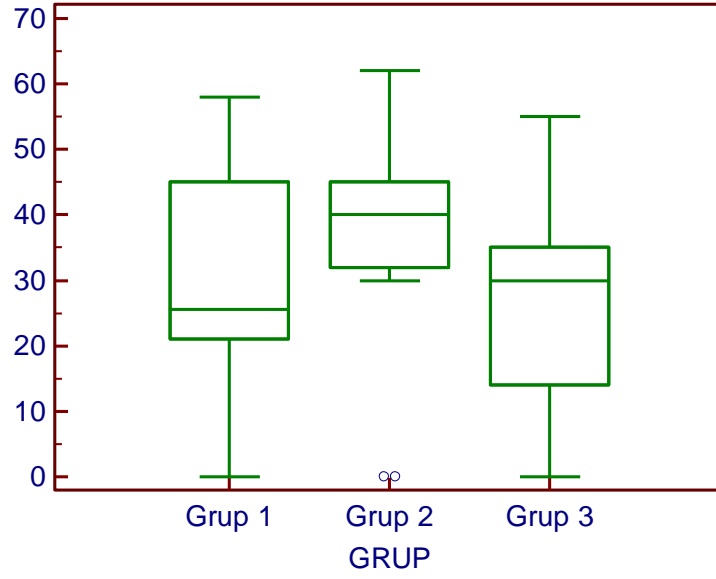
Şekil 8. İkinci EKT işlemi sonrası gruplar arası nöbet sürelerinin karşılaştırılması

Üçüncü EKT işlemi sonrasında nöbet süreleri gruplarda benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Şekil 9).



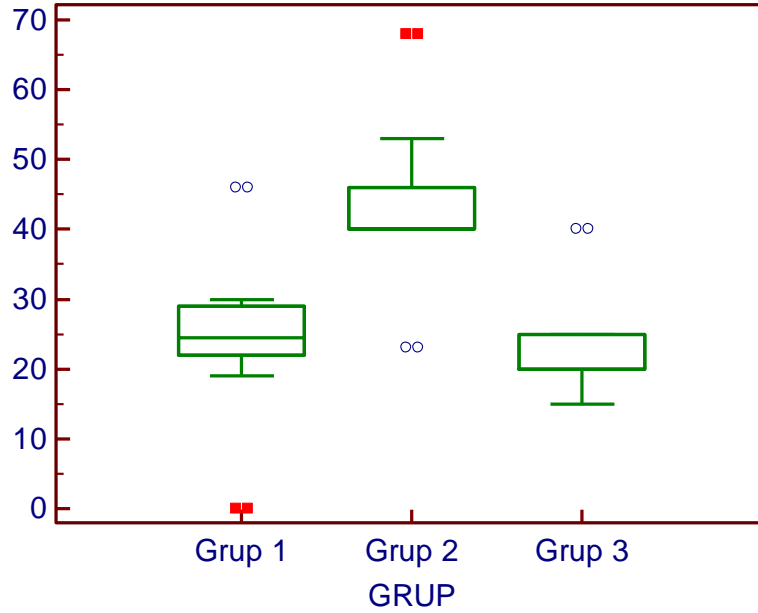
Şekil 9. Üçüncü EKT işlemi sonrası gruplar arası nöbet sürelerinin karşılaştırılması

Yapılan dördüncü EKT işlemi sonrasında nöbet süreleri açısından grup 1 ile 2 arasında ve grup 2 ile 3 arasında fark varken, grup 1 ile grup 3 arasında fark yoktu (Şekil 10).



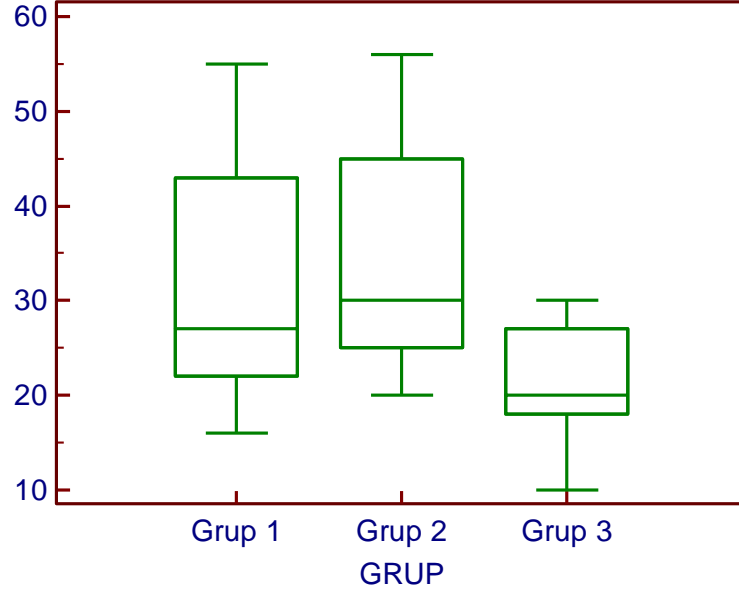
Şekil 10. Dördüncü EKT işlemi sonrası gruplar arası nöbet sürelerinin karşılaştırılması

Beşinci EKT işleminde bütün gruplar birbirinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (Şekil 11).



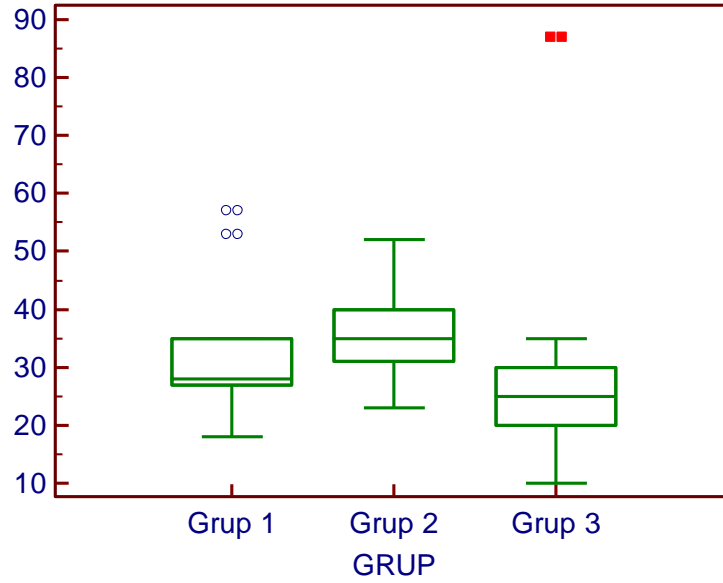
Şekil 11. Beşinci EKT işlemi sonrası gruplar arası nöbet sürelerinin karşılaştırılması

Altıncı EKT işleminde ise grup 1 ile 3 arasında ve grup 2 ile 3 arasında fark varken grup 1 ile 2 arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 12).



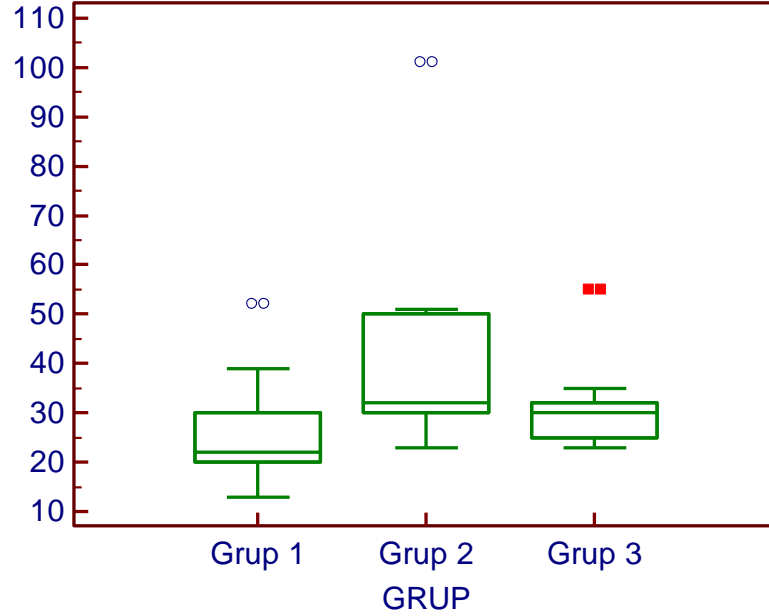
Şekil 12. Altıncı EKT işlemi sonrası gruplar arası nöbet sürelerinin karşılaştırılması

Yedinci EKT işlemi sırasındaki nöbet süreleri arasında sadece grup 2 ile grup 3 arasında fark varken; grup 1 ile 3 ve grup 1 ile 2 arasında fark yoktu (Şekil 13).



Şekil 13. Yedinci EKT işlemi sonrası gruplar arası nöbet sürelerinin karşılaştırılması

Sekizinci EKT işlemindeki nöbet süreleri karşılaştırıldığında ise grup 1 ile 2 ve grup 1 ile 3 arasında fark varken, grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel fark yoktu (Şekil 14).



Şekil 14. Sekizinci EKT işleminin sonrası gruplar arası nöbet sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 6.

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=19)	Grup 3 (n=19)	P*
Nöbet Süreleri				
1. EKT	35,4±16,3	49,00±20,1	34,53±28,6	<0,05
2. EKT	32,4±11,8	49,63±16,1	23,21±9,7	<0,05
3. EKT	32,8±10,9	36,00±19,9	27,21±15,8	0,071
4. EKT	29,5±16,2	39,32±17,5	27,95±15,7	<0,05
5. EKT	24,7±11,1	43,37±11,4	22,32±7,0	<0,05
6. EKT	31,3±14,1	34,79±13,6	21,05±5,9	<0,05
7. EKT	32,8±12,0	35,11±8,0	30,47±21,2	<0,05
8. EKT	25,7±11,5	41,68±22,7	30,79±9,3	<0,05

4.8. Yan etkiler

Grup 2'deki bir hastada EKT sonrası konfüzyon gelişmesi üzerine elektrokonvulzif tedaviye son verildi. Ketamin uygulanan iki olgu da anksiyete gelişmesi üzerine kendi isteğiyle EKT'ye son verdi.

Hipertansiyon gelişen 7 hastada 0,5 mg/kg esmolol intravenöz yapıldı. Bu olguların tamamı ketamin grubundaydı. Ciddi bradikardi gelişen 3 olguda 0,5 mg atropin sülfat intravenöz yapıldı. Bu olguların ikisi tiyopental, biri ise tiopental ketamin grubunda idi. Bu komplikasyonların dışında solunumsal veya kardiyovasküler problemle karşılaşılmadı.

5. TARTIŞMA

Majör depresif bozukluklar ve bipolar afektif bozukluklar sıklıkla persistan ve yaşamı etkileyen psikiyatrik hastalıklardır(75). Yaşam boyu majör depresif bozukluk prevalansı yaklaşık %16, bipolar afektif bozukluk ise %1-4 arasındadır (76). Geleneksel antidepresanların etkinlikleri kısıtlıdır ve tedaviye dirençli depresyonların yönetimi konusunda sağlam kanıt düzeyine sahip kılavuzların eksikliği söz konusudur (77). Bu nedenle yeni ve etkili antidepresanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Halusinojenik ilaçlar, bilinç, algı, düşünce ve duygu değişiklikleri oluşturdukları için binlerce yıldır eğlence için ve uyarıcı ilaç olarak kullanılmışlardır. Lizerjik asit dietilamid (LSD), psilosibin, dimetiltriptamin (DMT) ve meskalin gibi sanrılar görülmesine neden olan klasik ilaçlar, 5-HT_{2A} reseptörleri üzerine agonist etkileri ile etkinliklerini göstermektedirler(78). Ketamin, fensiklidin (PCP) ve dekstrometorfan (DXM) gibi disosiyatif halusinojenler *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate (Glu) reseptör antagonisti olarak etki gösterirler(79).

Son 40 yıldan beri ketamin güvenilir anestezi profili nedeniyle milyonlarca hasta üzerinde anestetik ajan olarak kullanılmaktadır(80). Yasadışı olarak da halusinojenik ve disosiyatif etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Son yıllarda NMDA reseptör antagonisti olarak ketaminin tedaviye dirençli depresyon hastalarında hızlı başlayan ve geçici antidepresan etkilerinin olduğu gösterilmiştir(81).

Ketaminin, serotonin ve noradrenalinin monoaminerjik hedefleri üzerinden etki eden konvansiyonel antidepresanlardan farklı bir mekanizmaya sahip olması bu ilaca ilgiyi artırmıştır. Ketaminin etkisinin anlaşılması, depresyonun patofizyolojisinde yeni verilerin ortaya çıkmasına ve yeni sınıf tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir(82). Depresyonun patolojisi bilinmemekte ancak sıklıkla *N*-Methyl D-Aspartate (NMDA) reseptörlerinde artmış bir aktivite ortaya çıktığı kanıtlanmıştır. Sancora ve arkadaşları trisiklik antidepresanlar gibi çoğu antidepresan ilacın NMDA blokajı yaptığını belirtmektedirler(83). Kudoh ise ortopedik operasyon geçiren ve depresyonu olan bir hastada verilen tek doz ketaminin (0.5 mg/kg) hastanın durumunda birkaç gün devam eden iyileşme gerçekleştirdiğini belirtmiştir(84).Ketaminin bu endikasyonda kullanımının rasyonelitesi ise, klinik kullanımda olan ve erişilebilir, tek

non-kompetitif blokaj yapan ajan olmasından kaynaklanmaktadır. Ketaminin hem anesteziik hem de subanesteziik dozlarda EKT'nin antidepresan etkilerini arttırdığını, depresyon skorlarında düzelme gözleendiğini ve daha az sayıda EKT seansı gerektirdiğini belirten birçok çalışma yayınlanmıştır(85).

Berman ve arkadaşları depresif hastalarda subanesteziik dozlarda (0,5 mg/kg) iv ketamin infüzyonu kullanarak Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'ne göre depresif semptomlarda gerileme olduğunu saptamışlardır. Çalışmaya 8 hasta dahil edilmiş ve 0,5mg/kg tek doz ketamin iv infüzyonla 40 dk'da uygulanmıştır. Hastaların tümünde ilk 3 günde depresif semptomlarda progressif olarak azalma saptanmış, bir hastada antidepresan etkiler infüzyon sonrası 2 haftaya kadar devam etmiştir(86). Benzer şekilde Zarate ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışmada tek doz ketamin infüzyonu ile çalışmaya alınan 18 hastadan 12'sinde ilk gün depresif semptomlarda düzelme belirlenmiştir. Bu düzelme, 6 hastada bir hafta boyunca devam ederken, 2 hastada 2 hafta boyunca sürmüştür(87). Az sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmış olması, aktif bir plasebo ajanın yokluğu ve uzun dönem sonuçlardaki yetersizlik ketaminin rutin kullanıma girmesini engellemektedir(88).

Ketaminin antidepresan özelliğiyle ilgili 67 hastanın dahil edildiği řu ana kadar yapılmış en kapsamlı çalışmada aktif plasebo olarak yine bir anesteziik ajan olan midazolam kullanılmıştır. İki merkezli, çift kör, randomize, kontrollü çalışmada tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında tek doz ketamin ya da tek doz midazolam infüzyonu verilmiştir. İlk 24 saatte ketamin verilen hastalarda yanıt oranı %64 iken midazolam verilen grupta %28 olarak belirlenmiştir. Yedinci günde depresyon skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hastaların %17'sinde ketaminle ilgili dissosiyatif yan etkiler uygulamanın hemen sonrasında oluşmuş ve 2 saat sonra da kaybolmuştur(89).

Szymkowicz ve arkadaşları(90) geriatrik hasta grubunda yayınladıkları bir olgu serisinde 65 yaş üzerinde, tedaviye dirençli majör depresif bozukluğu olan 4 hastaya 0,5 mg/kg iv ketamin tedavisi vermişlerdir. Ancak diğer yayınların aksine 4 hastada da antidepresan etkinin oluşmadığını görmüşlerdir. Hastalarda ciddi dissosiyatif yan etkiler görülmüş, hatta bir hasta bu yüzden kendi isteğiyle tedaviden vazgeçmiştir. Bu durumun NMDA reseptörlerindeki yaşa bağlı değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca bilinmektedir ki hayatın ileri dönemlerinde başlayan depresyon genç

hastalardaki klinik durumdan farklılıklar göstermektedir. Eşlik eden diğer hastalıklar ve yaşlılıkta sık karşılaşılan yaygın anksiyete bozukluğu bu hastaların depresyon tedavisini komplike hale getirmektedir.

Correll ve ark.'ları (91) tarafından yayınlanan olgu sunumunda; Psikiyatri kliniğinde sırasıyla 18 ay ve 16 yıldır depresyon tanısıyla takip edilen ve depresyonlarında önemli bir iyileşme tespit edilemeyen iki hastaya verilen ketamin infüzyonu sonrası iyileşme olduğu belirtilmektedir. Bu sonucu ketaminin konvansiyonel depresyon tedavi yöntemlerine sinerjik etkisinin olması ile açıklamışlardır.

Elektrokonvülviz tedavi (EKT), unipolar ve bipolar depresyonda standart antidepresanlara göre oldukça hızlı ve etkin olarak kabul edilen bir tedavi şeklidir. Semptomlarda belirgin iyileşme görebilmek için ortalama 5-7 seans gerekmektedir. (92). Psikiyatri Kliniğimizde bu sayı dikkate alınmakta, ancak seans sayısı hastanın kliniğine göre değişmektedir. Depresyon hastalarında ketaminin neden olduğu hızlı ve güçlü iyileşmeye benzer etki haftada 3 kez yapılan EKT tedavisinin ilk uygulamasından 1-2 hafta sonra elde edilebilmektedir.

Yapılan farklı çalışmalarda, EKT sırasında kullanılan ketaminin, depresyon semptomları üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, aksine herhangi bir olumlu katkısı olmadığına dair sonuçların bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Ketamin kliniğimizde nadiren EKT uygulaması sırasında uygulanan bir anestezi ajandır. Sıklıkla bu amaçla tiyopental, nadiren propofol uygulanmaktadır.

Katalinic ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada EKT işlemi sırasında bir gruba tiyopental ve ketamin verilirken diğer gruba tiyopental ve plasebo verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda EKT tedavisi sonrasında iki grup arasında herhangi bir nöropsikolojik fark tespit edilmemiştir (93). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında HDDÖ sonuçları arasında fark tespit edilmemiştir. HDDÖ'nün bazal değerlerden <50 olması depresyonun düzeldiğini destekler yöndedir. 3. EKT sonrasında dahi HDDÖ ortalamalarının <17 olduğu ve depresyonun azaldığı gözlenmektedir. EKT uygulaması öncesi grup 1'de $17,6 \pm 4,9$, olan HDDÖ skoru 8. seans sonrasında $3,7 \pm 1,6$ 'ye, grup 2'de $20,0 \pm 4,0$ 'den 8. seans sonrasında $4,8 \pm 3,4$ 'e grup 3'de ise $19,7 \pm 4,3$ 'den $4,2 \pm 1,4$ 'ye düşmüştür. Gruplar arasında EKT seanslarının bitiminde ise bir fark saptanmamıştır. Her ne kadar HDDÖ skorlarında EKT öncesi

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da grup 2 ve 3'de grup 1'den daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Abdallah ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada da majör depresif bozukluğu veya bipolar bozukluğu olan hastalarda EKT öncesi anestezide bir gruba sadece tiyopental verilirken bir gruba da tiyopental ve ketamin (0.5 mg/kg) verilerek gruplar randomize edilmiştir. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) başlangıçta, 1. EKT'den ve 6.EKT'den 24-72 saat sonra bakılmıştır. EKT'nin her iki grupta da anlamlı bir antidepresan etki yarattığı görülmüştür. Bununla birlikte gruplar arasında ya da grupların zamana göre HDDÖ skorları arasında fark bulunmamıştır. Ek olarak, yapılan post-hoc analizde zamanın HDDÖ üzerine etkisi değerlendirilmiş ve 1. EKT sonrasında HDDÖ'de belirgin azalma olmadığı belirtilmiştir(94). Bu sonuçlar, EKT öncesi verilen 0,5 mg/kg ketaminin EKT'nin antidepresan etkisini artırmadığını destekler yöndedir. Bu çalışmanın bulguları da bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Ketaminin EKT'ye dirençli depresyon hastalarında da etkin olduğu ve EKT ile karşılaştırıldığında etkisinin daha hızlı ortaya çıktığı görülmüştür (95). Ayrıca yapılan çalışmalar EKT öncesi anestezik olarak ketamin kullanıldığında yanıtların daha iyi olduğunu göstermektedir (96). Niemegeers ve arkadaşlarının yayınladığı bir olgu sunumunda tedaviye dirençli MDB'ü olan 74 yaşındaki bir hastaya standart antidepresan tedaviler verilmiş ve yanıt alınamayınca EKT tedavisi başlanmıştır. EKT sırasında anestezik olarak önce propofol, ardından etamidat kullanılmıştır. Ondokuz EKT seansı sonrası yanıt alınamayan hastaya anestezisi amacıyla 0,7 mg/kg iv ketamin verilmiş ve dördüncü seanstan sonra yanıt alınmaya başlamıştır(97).

Wang ve arkadaşlarının yürüttüğü bir başka çalışmada ise HDDÖ skoru 20'nin üzerinde olan 47 hasta propofol grubu (Grup P), ketamin grubu(Grup K), propofol ve ketamin grubu (grup PK) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada hastaların EKT'den 1 gün önce, 1,2, 3 ve 7. EKT sonrası HDDÖ skorları değerlendirilmiştir. HDDÖ skorları Grup K ve Grup PK'de grup P'ye göre anlamlı derecede daha erken düzelmiştir. Grup PK'de yan etki grup P'ye göre daha az bulunmuştur. EKT sırasındaki nöbet enerji indeksi ve süresi grup K ve grup PK'de grup P ye göre daha uzun ve daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmacılar, bu çalışmanın sonuçlarının, propofol ve ketamin

kombinasyonunun EKT’de ilk seçenек anesteziк ajan olmalarını destekleyici yönde olduğunu belirtilmektedirler(98). Järventausta ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada ise antidepresan tedaviye dirençli, tekrarlayıcı ciddi veya psikotik major depresif bozukluğu olan 32 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalar anestezi indüksiyonunda 2 gruba ayrılmıştır. Bir gruba yan etki profili daha az olan S-ketamin (0.4 mg/kg) uygulandıktan sonra propofol, diğer gruba ise plasebodan sonra propofol verilmiştir. Her iki grupta da EKT sırasında depresyon skorlarında istatistiksel olarak belirgin düzelme bulunmuştur. Çalışma grupları arasında yanıt hızı ve şiddeti arasında fark bulunmamıştır, aynı zamanda EKT tedavi sayısı, nöbet eşiği, nöbet süresi ve elektrik dozunda fark tespit edilmemiştir. Sonuçta Wang ve ark. nın aksine propofolle birlikte subanesteziк doz S-ketaminin dirençli depresyon hastalarında EKT etkinliğini arttırmadığı, ancak tedavi sonrası desoryantasyon ve huzursuzluğun S-ketamin grubunda belirgin olarak daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak ketamin kullanılan grup 2 ve grup 3’de, grup tiyopentale göre istatistiksel olarak anlamlı derecede HADÖ sonuçlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir, Szymkowicz ve arkadaşları (90)’nın geriyatriк hastalarda yaptıkları çalışmalarında olduğu gibi çalışmamızda da ketamin uygulanan iki hasta anksiyeteden dolayı EKT uygulamasına son vererek çalışmadan ayrılmıştır.

EKT uygulaması sırasında 25- 60 saniye sürecek nöbetin yeterli olduğu, 25 saniyenin altında ve 60 saniyenin üzerinde nöbet oluşması durumunda elektriksel uyarının şiddetinin yeniden ayarlanması gerektiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda da tüm gruplardaki nöbet süreleri her seans sırasında kaydedilmiştir. Bu çalışmanın aksine ketamin- tiyopental kombinasyonunda diğer gruplara göre nöbet sürelerinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bu etki iki ayrı anesteziк ajanın doz azaltılmaksızın birlikte uygulanmasına ve anestezinin derin olmasına bağlı olabilir. Tiyopental grubunda ortalama nöbet süresinin 25 sn’nin altında olması sadece bir seansta gözlenirken ketamin- tiyopental grubunda 3 seansta saptanmıştır. Her ne kadar EKT ile oluşturulan nöbet süresinin depresyon semptomlarının iyileşmesine faydası olduğu belirtilse de bizim hasta gruplarımız depresyon semptomları açısından farklı bulunmamıştır.

Okamoto ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise 31 hastada, isteğe göre olgulara propofol veya ketamin verilmiştir. 4 haftalık süreçte 8 EKT seansı uygulanmış

ve HDDÖ, EKT öncesi ve 2,6, 8. EKT seansı sonrası kaydedilmiştir. HDDÖ'nün, ketamin grubunda daha erken ve belirgin olarak daha fazla düşüş gösterdiği bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızda ise EKT seansları sonrası ölçülen HDDÖ değerleri açısından bu çalışmanın aksine gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

EKT uygulamasında anestezi ajan olarak tiyopental, ketamin ve ketamin-tiyopental uyguladığımız çalışmamızda; tüm gruplarda HDDÖ sonuçlarının bazal değerlere göre azalma gösterdiği, EKT bitiminde bu ölçümler arasında bir fark olmadığı, uygulanan dozda ketaminin depresyon semptomları üzerinde tiyopentale üstünlük sağlamadığı, buna karşın HADÖ (anksiyete) sonuçlarının 1mg/kg ketamin verilen gruplarda daha yüksek olduğu kanısına varılmıştır. Anksiyete skorları yüksek olan hastalarda 1 mg/kg ketamin uygulamasının anksiyeteyi artıracak olduğunu düşünmekteyiz. Ketaminin farklı dozlar uygulanarak yapılacak yeni çalışmalarda antidepresan etkinliğinin ve anksiyete yan etkisinin değerlendirilmesi, bu ilaçla ilgili daha detaylı veriler elde edilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Isık E.** Duygu Durumu Bozuklukları/Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, **2003**.
2. **Jeffrey LC.** Nöropsikiyatri ve Davranış Nörobiyolojisi. Akdal G.Yener G.(çevirenler). 1. Baskı Ankara Çizgi Tıp Yayınevi, **2003**;1-18,
3. **Uğuz Ş, Turhan N, Aydın H, Yurdağül E, Aydın B.** Farklı bir bakışla depresyon. Galenos Yayınları, **2002**; 61: 43-52.
4. **Kaplan Harold I, Sadock BJ.** *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th. Ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, **2000**.
5. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş 4. baskı (DSM-IV-TR), APA Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E. **2001**.
6. **Akiskal HS.** Mood disorders: Historical introduction and conceptual overview, Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry / editors, *Kaplan HI, Sadock BJ*, 8 th. Edition, Lippincott Williams & Wilkins Chapter, Philadelphia **2005**;C:13.1 P:1559-1575
7. World Health Organization. Depression. www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/. Updated 2008. Accessed Oct. 23, **2008**.
8. **Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walter S EE.** Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSMIVdisorders in the Natioanal Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* **2005**;62:593-602.
9. **Nemeroff CB.** Prevalence and management of treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* **2007**;68(8):17-25
10. **Fava M, Davidson KG.** Definition and epidemiology of treatment resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* **1996**;19:179-200.
11. **Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB.** Does incomplete recovery from first life-time major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* **2000**;157:1501-1504.
12. **Trivedi MH, Hollander E, Nutt D, Blier P.** Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression. *J Clin Psychiatry* **2008**;69:246-258
13. **Anderson IM.** Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* **2000**;58:19-36
14. **Mulder RT, Joyce PR, Frampton C.** Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients. *J Affect Disord* **2003**;76:127-135.
15. **İşman Haznedaroğlu D, Gönül AS.** *Depresyon Sağaltımında Kombinasyon ve Güçlendirme Seçenekleri.*, Eds: Yazıcı O, Oral ET, Vahip S, Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı'nda. Bayt Yayıncılık, Ankara, **2008**, s: 99-118.
16. **Aydemir Ö.** Major Depresif Bozuklukta Tedavi Hedefleri ve Tedavinin İzlenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* **2011**;21(Suppl. 1):1-9

17. **Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL.** Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol.* **2002**;17(6):281-5.
18. **Khan A, Brodhead AE, Kolts RL.** Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials: a replication analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* **2004**;19(3):157-60.
19. **Jiang Q, Ahmed S.** An analysis of correlations among four outcome scales employed in clinical trials of patients with major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry.* **2009**; 23;8:4-8.
20. **Shafer AB.** Meta-analysis of the Factor Structures of Four Depression Questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol* **2006**;62(1):123-46.
21. **Faravelli C, Albanesi G, Poli E.** Assessment of depression: a comparison of rating scales. *J Affect Disord.* **1986**;11:245-53.
22. **Hamilton M.** A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **1960**; 23: 56-62.
23. **Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dağ İ, Özbay MH.** Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* **1996**; 4: 251-259.
24. **Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M.** A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis.* **2004a**; 192(9):595-601.
25. **Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I.** Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? *J Nerv Ment Dis.* **2005**;193(3):170-175.
26. **Romera I, Pérez V, Menchón JM, Polavieja P, Gilaberte I.** Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning. *Psychiatry Res.* **2010** (yayımda).
27. **Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I.** Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J Clin Psychopharmacol.* **2005b**;25(2):105-10.
28. **Abrams R.** *Electroconvulsive Therapy.* 4th edition. Oxford, Oxford University Press, **2002**.
29. **Fink M.** Meduna and the Origins of Convulsive Therapy. *Am J Psychiatry* **1984**; 141:1034-41.
30. **Kalinowski LB.** History of Convulsive Therapy. *Ann N Y Acad Sci* **1986**; 462:1-4).
31. **Erkoç Ş.** Elektrokonvülsif Tedavi. *Popüler Psikiyatri* **2005**; 28:20-2
32. **Kaplan IH, Sadock JB.** Kaplan and Sadock Synapsis of Psychiatry Behavioral Sciens/Clinical Psychiatry. *Mass Publishing,* **2007**; 1245-1252
33. **Sadock BJ, Sadock VA.** Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: *Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry.* 9th edition. New York, Lippincott Williams & Wilkins, **2003**
34. **Challiner, V, Griffiths, L.** Electroconvulsive Therapy: a Review of the Literature. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* **2000**;7:191-198.
35. **Thompson JW, Weiner RD, Myers CP.** Use of ECT in the United States in 1975, 1980, and 1986. *Am J Psychiatry* **1994**;151:1657-1667.

36. **Shapira B, Gorfine M, Lener B.** A prospective study of lithium continuation therapy in depressed patients who have responded to Electroconvulsive Therapy. **Convulsive Therapy. 1995;** 11:80-85
37. **Rosenbach ML, Hermann RC, Dorwart RA.** Use of Electroconvulsive Therapy in the Medicare population between 1987 and 1992. *Psychiatry Serv* **1997;** 48:1537-1542
38. **Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S.** The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to ECT in major depression. *J Clin Psychopharmacology* **1990;**10:96-104.
39. **Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, Crowe RR, Cooper TB, Prudic J.** Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following Electroconvulsive therapy. *JAMA* **2001;** 285:1299-1307
40. **Chanpattana W, Chakrabhand ML, Kongsakon R, Techakasem P, Buppanharun W.** Short-term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-resistant schizophrenia. *J ECT* **1999;**15:129-139.
41. **Royal College of Psychiatrists.** *The ECT Handbook - The Second Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT.* London, **1995.**
42. **Cimilli C.** EKTnin alışılmışın dışında kullanım alanları. *Türk Psikiyatri Dergisi* **1994;**5(4):279-282.
43. **Chanpattana W, Chakrabhand ML, Buppanharun W, Sackeim HA.** Effects of stimulus intensity on the efficacy of bilateral ECT in schizophrenia: A preliminary study. *Biol Psychiatr* **2000;**48:222-228
44. The UK ECT Review Group. Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Depressive Disorders: a Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet* **2003;** 361:799-808.
45. **Marchetti RL, Fiore LA, Peluso MA, Rigonatti SP.** Safety and efficacy of ECT in mental disorders associated with epilepsy: Report of three cases. *J ECT* **2003;**19(3): 173-176.
46. **Dam H, Pakkenberg H, Bolwig TG.** Electric stimulation (ECT) in Parkinson disease. *Ugesk Laeger* **1992;**154:183-187.
47. **Fink M.** Is the practice of ECT ethical? *World J Biol Psychiatry* **2005;** 6(Suppl 2) :38-43.
48. **Tomruk NB, Kutlar MT, Mengeş OO, Canbek Ö, Soysal H.** *Elektrokonvülsif Tedavi Klinik Uygulama El Kitabı.* Ece Matbaacılık, İstanbul, **2007.**
49. **American Psychiatric Association.** APA Task Force on ECT. *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging,* Second Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, **2001.**
50. **Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, Stefanis C.** Thyrotropin and prolactin secretion during ECT: implications for the mechanism of ECT action. *Convuls Ther* **1990;** 6:4-20.
51. **Papakostas Y, Markianos M, Stefanis C.** Methysergide reduces the prolactin response to ECT. *Biol Psychiatry* **1988;** 24:465-8.
52. **Papakostas Y, Stefanis C, Markianos M, Papadimitriou G.** Electrode placement and prolactin response to electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* **1986;** 2:99-107.
53. **Papakostas Y, Fink M, Lee J, Irwin P, Johnson L.** Neuroendocrine measures in psychiatric patients: Course and outcome with ECT. *Psychiatr Res* **1981;** 4:55-64.

54. **Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, Stefanis C.** Prolactin response induced by ECT and TRH. *Br J Psychiatry* **1986**;148:721-728.
55. **Papakostas Y, Stefanis C, Sinouri A, Trikkas G, Papadimitriou G, Pittoulis S.** Increases in prolactin levels following bilateral and unilateral ECT. *Am J Psychiatry* **1984**;747:1623-4.
56. **Papakostas YG, Stefanis CS, Markianos M, Papadimitriou GN.** Naloxone fails to block ECT-induced prolactin increase. *Biol Psychiatry* **1985**; 20:1326-7.
57. **Parab AL, Chaudhari LS, Apte J.** Use of nitroglycerin ointment to prevent during electroconvulsive therapy: A study of 50 cases. *J Postgrad Med* **1992**;38:55-57.
58. **Ohman R, Walinder J, Balldin J, Wallin L, Abrahamsson L.** Prolactin response to electroconvulsive therapy. *Lancet* **1976**;2:936-938.
59. **Weiner and Coffey.** Electroconvulsive Therapy: *An Update Coffey and Weiner Hosp Community Psychiatry*. **1990**; 41: 515-521
60. **Kısa C, Kurt A.** Elektrokonvulsif tedavi öncesi ve sonrası hastaya yaklaşımlar. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* **2003**;11(Ek4):19-22
61. **Heshe J, Roeder E.** Electroconvulsive therapy in Denmark, *Brit J Psychiatry* **1976**; 128:241-245.
62. **Friedberg J.** Shock treatment, brain damage, and memory loss: A neurological perspective. *Am J Psychiatry* **1977**; 754:1010-1014.
63. **Fink M.** Meduna and the Origins of Convulsive Therapy. *Am J Psychiatry* **1984**; 141:1034-41.
64. **Kalinowski LB.** History of Convulsive Therapy. *Ann N Y Acad Sci* **1986**; 462:1-4.
65. **National Institute of Mental Health.** *NIMH Consensus Statement on Electroconvulsive Therapy* **1985**; 5:1-23.
66. **Friedel RO.** The combined use of neuroleptics and ECT in drug resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* **1986**; 22:928-930.
67. **Friedman E.** Unidirectional electro stimulated convulsive therapy. I: The effect of wave form and stimulus characteristics on the convulsive dose. *Am J Psychiatry* **1942**; 99 :218-23
68. **Rose D, Fleischmann P, Wykes T, Leese M, Bindman J.** Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: Systematic Review. *BMJ* **2003**; 326:1363–1367.
69. **Pigot M, Andrade C, Loo C.** Pharmacological attenuation of electroconvulsive therapy-induced cognitive deficits: theoretical background and clinical findings. *J ECT* **2008**; 24(1):57-67.
70. **Miller RD.** *Miller Anestezi*, 6. Baskı, İzmir, Güven Kitabevi **2010**; 345–350 .
71. **Sinner B, Graf BM.** *Ketamine*. Handbook of Exp Pharmacol **2008**; 182: 313-33.
72. **Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ.** *Klinik Anesteziyoloji*. 4. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi **2008**;197
73. **Cravero JP, Blike GT.** Review of pediatric sedation. *Anesth Analg* **2004**;99:1355-64
74. **Esener Z.** *Klinik Anestezi*, 3. baskı, **2004**;100-104.

75. **Baune B., Adrian I., Jacobi F.** Medical disorders affect health outcome and general functioning depending on comorbid major depression in the general population. *J Psychosom Res* **2007**; 62: 109–118.
76. **Merikangas K., Akiskal H., Angst J., Greenberg P., Hirschfeld R., Petukhova M., et al.** Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* **2007**;64:543-552.
77. **Penn E, Tracy DK.** The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Ther Adv Psychopharmacol.* **2012 Oct**;2(5):179-88.
78. **Nichols D.** Hallucinogens. *Pharmacol Therapeutics* **2004**;101: 131–181.
79. **Krystal J., Karper L., Seibyl J., Freeman G., Delaney R., Bremner D., et al.** Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. *Arch Gen Psychiatry* **1994**; 51: 199–214
80. **Lahti AC, Warfel D, Michaelidis T, Weiler MA, Frey K, Tamminga CA.** Long-term outcome of patients who receive ketamine during research. *Biol. Psychiatry*, **2001**;49(10):869-75.
81. **Mathew SJ, Shah A, Lapidus K, Clark C, Jarun N, Ostermeyer B et al.** Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: current evidence. *CNS Drugs.* **2012**;1;26(3):189-204
82. **Caroline Caddy, Giovanni Giaroli, Thomas P. White, Sukhwinder S. Shergill, and Derek K. Tracy** Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy, *Ther Adv Psychopharmacol.* **Apr 2014**; 4(2): 75–99.
83. **Sancora G, Rothman DL, Mason G, Krystal JH.** Clinical studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* **2003**;1003:292–308
84. **Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T.** Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg* **2002**; 95(1):114–8
85. **Ostroff R, Gonzales M, Sanacora G.** Antidepressant Affect of Ketamine, *Am J Psychiatry.* **2005 Jul**; 162(7):1385-6. No abstract available.
86. **Berman R., Cappiello A., Anand A., Oren D., Heninger G., Charney D., et al.** Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* **2000**;47: 351–354
87. **Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA et al.** A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* **2006**;63(8): 856-64.
88. **Aan Het Rot M, Zarate CA Jr, Charney DS, Mathew SJ.** Ketamine for depression : where do we go from here? *Biol Psychiatry.* **2012**;72(7):537-47
89. **Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM et al.** Antidepressant efficacy of ketamine in treatment –resistant major depression : a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* **2013**;1;170(10):1134-42.
90. **Szymkowitz SM, Finnegan N, Dale RM.** Failed Response to Repeat Intravenous Ketamine Infusions in Geriatric Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* **2014**; 34(2):285-6. 2014
91. **Correll GE, Futter GE.** Two case studies of patients with major depressive disorder given low-dose (subanesthetic) ketamine infusions. *Pain Med.* **2006 Jan-Feb**;7(1):92-5.

92. **Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, Cryan JF, Dinan TG.** A review of ketamine in affective disorders: Current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action, *J Affect Disord.* **2014**;156:24-35
93. **Natalie Katalinic A, Joshua B. B. Garfield A, Kirby Sainsbury C, Dusan Hadzi-Pavlovic RossMac-Pherson.** Neuropsychological and Mood Affects of Ketamine in Electroconvulsive Therapy A randomised controlled trial, *J ECT.* **2013 Sep**;29(3):158-61.
94. **Abdallah C., Fasula M., Kelmendi B., Sanacora G., Ostroff R.** Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* **2012**;28: 157–161
95. **İbrahim L., DiazGranados N., Luckenbaugh D., Machado-Vieira R., Baumann J., Mallinger A., et al.** Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* **2011**;35: 1155–1159.
96. **Hoyer C, Kranaster L, Janke C, Sartorius A.** Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **2014**; 264(3):255-61.
97. **Niemegeers P, Schrijvers D, Madani Y, Sabbe BG.** Remission of Treatment-Resistant Depression With Electroconvulsive Therapy and Ketamine. *J ECT* **2014 Mar 12.**
98. **Wang X., Chen Y., Zhou X., Liu F., Zhang T., Zhang C.** Effects of propofol and ketamine as combined anaesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT* **2012**;28: 128–132
99. **Järventausta K, Chrapek W, Kampman O, Tuohimaa K, Björkqvist M, Häkkinen H, Yli-Hankala A, Leinonen E.** Effects of S-ketamine as an anesthetic adjuvant to propofol on treatment response to electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a randomized pilot study. *J ECT.* **2013 Sep**;29(3):158-61
100. **Okamoto N., Nakai T., Sakamoto K., Nagafusa Y., Higuchi T., Nishikawa T.** Rapid antidepressant effect of ketamine anaesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression. *J ECT* **2010**;26: 223–227.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özlem ÖZKAN KUŞCU
Doğum Tarihi ve Yeri : 28.12.1983
Medeni Durumu : Evli
Adres : Şambayadı Mah. 90055. Sok. Seyiekent Sitesi No:3
Çukurova / Adana
Telefon : 0 (505) 299 76 04
E-Mail : ozlemozkankuscu@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
ve Reanimasyon ABD