



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# Majör depresyonda elektrokonvulsif terapinin oksidatif metabolizma üzerine etkisi

Effect of electroconvulsive therapy on oxidative metabolism in major depressive disorder

Şengül Şahin<sup>1</sup>, Özlem Aybastı<sup>2</sup>, Gülçin Elboğa<sup>3</sup>, Abdurrahman Altındağ<sup>4</sup>, Lut Tamam<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Adana Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Antalya Özel Tıp Merkezi, Psikiyatri Kliniği, Antalya, Turkey

<sup>3</sup>Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gaziantep, Turkey

<sup>4</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep, Turkey

<sup>5</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2017;42(3):513-517*

### Abstract

**Purpose:** Electroconvulsive therapy (ECT) has been shown to be effective for major depressive disorder. This study aimed to evaluate the association between ECT and the effects of ECT on total antioxidant level, total oxidant level, oxidative stress index in major depression.

**Material and Methods:** The study group consisted of 23 inpatients with major depressive disorder defined by DSM-IV criteria and 22 healthy volunteers. Socio-demographic and clinical information were collected using structured questionnaire. Venous blood samples were taken from patients and controls. The biochemical parameters analyzed were serum total antioxidant level, total oxidant level.

**Results:** Total antioxidant level was lower in the major depressive disorder group compared with those of the controls before ECT. Total antioxidant levels were significantly increased with electroconvulsive therapy in patient group. There was no significant difference for total antioxidant levels after ECT. There was no significant difference between patient and control groups in terms of total oxidant level and oxidative stress index before and after ECT.

**Conclusion:** The results suggest that ECT leads to an increase in antioxidant levels in patients with major depressive disorder.

**Key words:** Major depression, electroconvulsive therapy, oxidative stress, total antioxidant level.

### Öz

**Amaç:** Elektrokonvulsif terapinin (EKT) majör depresyonda etkinliği bilinmektedir. Bu çalışmada majör depresyonda EKT'nin total antioksidan seviye, total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi üzerindeki etkilerine bakılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** DSM-IV'e göre majör depresyon tanısı konulan 23 hasta ve 22 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgilendirme formu uygulandı. Hasta ve kontrollerden venöz kan örnekleri alındı. serum total antioksidan, total oksidan düzeylerine bakıldı.

**Bulgular:** Elektrokonvulsif terapi uygulaması öncesi hasta grubunda antioksidan seviye kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Hasta grubunda EKT uygulaması sonrası antioksidan seviye elektrokonvulsif terapi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştır. Elektrokonvulsif terapi uygulaması sonrası antioksidan seviye kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık kalmamıştır. EKT öncesi ve sonrasında bakılan total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Sonuç:** EKT uygulaması sonrasında hastalarda total antioksidan seviye düzeyinin artması, EKT'nin majör depresyon hastalarında antioksidan seviye artışına neden olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Majör depresyon, elektrokonvulsif terapi, oksidatif stres, toplam antioksidan seviye.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şengül Şahin, Adana Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Adana, Turkey. E-mail: sngkcmr@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.01.2017 Kabul tarihi/Accepted: 20.02.2017

## GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB) tıbbi komorbiditeleri olan, mortalitesi yüksek, kronik, tekrarlayıcı ağır bir ruhsal bozukluktur<sup>1</sup>. Yaşam boyu prevalansı %3.6-8.5 arasında değişmektedir<sup>2</sup>. Etiyolojisinde çevre ve genetik faktörler, sinir devreleri, nörotransmitterler arasındaki düzensizlikler, nöroendokrin disregulasyon gibi ana başlıklar üzerinde durulmaktadır ve bu etyolojik etmenlerin hastalık oluşumu üzerindeki etkilerini destekleyen birçok kanıt elde edilmiştir<sup>3</sup>. MDB'de ayrıca oksidatif metabolizmanın rolüne dair çalışmalar bulunmaktadır<sup>4,5</sup>.

Elektrokonvulsif terapi (EKT) beynin elektriksel uyarımı ile beyinde epileptik nöbet oluşturularak yapılan bir tedavi yöntemidir<sup>6</sup>. EKT, depresif belirtilerin azaltılmasında farmakoterapiden anlamlı şekilde daha etkilidir<sup>7</sup>. Özellikle ağır şiddette depresyon hastaları ve daha önce farmakoterapi başarısızlığı olan hastalar için etkili bir tedavi yöntemidir<sup>8</sup>. Psikiyatride uzun süredir kullanılmasına rağmen etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Antidepresan mekanizması nöronal plastisite ile ilgili BDNF ekspresyonunu artırması ile ilişkilendirilmiştir<sup>9</sup>.

Oksidanlar hücre yapısına, hücre dışı matriksin yapısına, silya fonksiyonuna etki ederek ve DNA hasarı yaparak genetik yapıda hasar meydana getirirler. Oksidanların yol açtığı zararlar, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtukları biyolojik hasarlar için "oksidatif stres" tanımı kullanılmaktadır<sup>10</sup>. Bugüne kadar ateroskleroz, kanser, alerji, diabet gibi değişik tıbbi hastalıklarda oksidatif metabolizmanın bozulduğu bilinmektedir<sup>11</sup>. Oksidatif stresin bir takım nöropsikiyatrik bozuklukların nöropatolojik süreçlerine aracılık ettiği düşünülmektedir<sup>12</sup>. Şizofreni iki uçlu bozukluk, majör depresyon, anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair bilimsel kanıtlar birikmektedir<sup>12-14</sup>.

Ratlarda EKT etkisiyle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; elektroşok ile oksidatif lipid hasarının sadece frontal kortekste arttığı, hipokampus, serebellum ve pons, medulla bölgesinin etkilenmediği<sup>15</sup>, diğer bir çalışmada hipokampusta, striatumda ve serebellumda oksidatif hasarın azalmasının aksine, kortekste oksidatif hasarın arttığı

saptanmıştır<sup>16</sup>. İnsanlarda bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır<sup>17,18</sup>.

Bu kesitsel çalışmada EKT tedavisi alan MDB hastalarında EKT'nin serum total antioksidan düzeyi (TAS), total oksidan düzeyi (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI) üzerine olan etkisini araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, DSM IV'e göre majör depresyon tanısı ile kliniğe yatırılarak EKT başlanan 27 depresyon hastası katıldı. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı (Etik kurul onay tarihi: 27.11.2008 karar no:217). Çalışmaya katılan her hasta çalışmayla ilgili olarak bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. 2 hasta yetersiz örnek alımı ve diğer 2 hasta önerilen EKT protokolüne uymadığı için toplam 4 hasta çalışmadan çıkarıldı. EKT endikasyonu psikotik özellikli, özkiyım düşüncesi olan veya tedaviye dirençli MDB hastaları için uygulanmıştır. Tedaviye direnç yeterli dozda her bir antidepresan için en az 6 hafta süresince yanıtızsızlık, toplamda en az iki antidepresana yanıt alınamayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Ağır nörolojik hastalığı olanlar, diabetes mellitus ve diğer endokrinopatileri olanlar, karaciğer hastalığı olanlar, malign hastalığı olanlar, zekâ geriliği, alkol, madde kullanım bozukluğu ya da bağımlılık öyküsü olanlar, oral kontraseptif ve kolesterol düşürücü ilaç tedavisi alan veya son üç ay içerisinde almış hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmediği kaydedildi. Bu olgulardan serum örnekleri EKT almaya başlamadan önce ve EKT sonlandırıldıktan sonra sabah 09.00 da aç karnına antekübital venden alındı. Örneklerin alındığı zaman dilimlerinde hastalara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulandı. HDDÖ'de %50 düşüş tedaviye yanıt, HDDÖ puanı 7 nin altına düşmesi remisyon olarak değerlendirildi.

EKT, süksinil kolin 1 mg/kg propofol 1 mg/kg dozu kullanılarak genel anestezi altında bilateral olarak, MECTA 5000Q EKT cihazıyla 800 mA dozunda hafta içi pazartesi, çarşamba, cuma günleri toplam 7 defa uygulandı ve her uygulamada hastaların 30 ile 60 saniye arasında bir süre boyunca

nöbet geçirmesi sağlandı. Hastalarda ek ilaç kullanımına çalışma başlangıcında aldığı dozlarda devam etmesine izin verilmiştir. Hastalar antidepresanlar kullanmaktaydı.

### Laboratuvar değerlendirmesi

Alınan kanlar heparinli tüplere aktararak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutuldu. Tüpler 3000 rpm de sekiz dakika santifüj edilerek plazmaları ayırdı. Ayrılan plazmalar – 80 derecede saklandı. TOS ölçümü Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir<sup>19</sup>. Serum örneklerinde bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. TAS ölçümü Erel tarafından geliştirilen güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir methodur, otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir<sup>20</sup>. Total Oksidan Seviyesi (TOS) / Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanmıştır.

### İstatistiksel analiz

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı.  $p < 0.05$  olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi tabakalı değişkenlerin ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı varsayılarak gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test kullanıldı. Oksidatif veriler ve ölçek skorları gibi sayısal verilerin EKT öncesi ve sonrası değerlerinin kıyaslanmasında paired sample t test kullanıldı.

### BULGULAR

MDB hastaları ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Eğitim durumlarında kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 1). Hastalara uygulanan depresyon değerlendirme ölçeği olan HDDÖ skorları; EKT öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, EKT sonrası anlamlı olarak azaldığı görüldü. HDDÖ ortalama puanı EKT öncesi  $28.04 \pm 5.56$ , EKT sonrası  $8.73 \pm 3.96$  olarak hesaplanmıştır. ( $t=17.48$ ,  $p < 0.001$ ) Hastaların tamamında tedaviye yanıt oluşmuştur. Remisyon oranı %82.6'dır.

**Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri**

	Hasta	Kontrol	p
Cinsiyet			
Erkek	8	7	$p > 0.05$
Kadın	15	15	$p > 0.05$
Medeni Durum			
Evli	21	17	$p > 0.05$
Bekar	2	5	$p > 0.05$
Sigara kullanımı	9	10	$p > 0.05$
Yaş (yıl)	$37.6 \pm 14.6$	$35.1 \pm 10.0$	$p > 0.05$
Eğitim (yıl)	$5.9 \pm 3.8$	$9.6 \pm 4.30$	$p < 0.05$

EKT uygulaması öncesi hasta grubunda TAS kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (Tablo 2). Hasta grubunda EKT uygulaması sonrası TAS EKT öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştır (Tablo 3). EKT uygulaması sonrası TAS kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık kalmamıştır (Tablo 2). Bu bulgular EKT'nin TAS artışına neden olduğunu düşündürmektedir. TOS ve OSİ açısından hasta (EKT öncesi ve sonrası) ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

### TARTIŞMA

Çalışmamızda EKT sonrası hastalarda HDDÖ'de anlamlı düşüş saptanmıştır. Bilindiği gibi EKT majör depresyonda etkindir<sup>7-9</sup>. Hastaların tamamında tedaviye yanıt oluşmuş, %82.6'sında remisyon ulaşılmıştır. EKT öncesi hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oksidatif dengenin oksidanlar lehine arttığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar majör depresyonda oksidatif stres belirleyicilerinin düzeylerinde olası bir artışa ve ağır depresif belirtilerle antioksidan statüsünde azalmaya işaret etmektedir<sup>5</sup>.

Diğer psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalara bakıldığında da verilerin hepsi, oksidatif stres ile yüksek kaygıya bağlı davranış arasında bir bağ olduğunu kanıtlarken, neden-sonuç ilişkisi henüz tam olarak ortaya konmamıştır<sup>13</sup>. Ayrıca bipolar bozukluk ve şizofrenide de oksidatif stres parametrelerinin yükseldiği gözlenmiştir<sup>12,17</sup>.

EKT uygulaması öncesi hasta grubunda antioksidan seviye kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Metaanaliz sonuçları, oksidatif stresin depresyonda rol oynadığını ve antidepresan aktivitenin oksidatif stres / antioksidan fonksiyonunun iyileştirilmesiyle aracılık edebileceğini göstermektedir<sup>21</sup>. Antidepresan tedavi ile oksidatif stresin araştırıldığı bir çalışmada majör depresyon

tanısı alan hastaların serumlarında TOS ve OSİ düzeylerinin yüksek olduğu, TAS düzeylerinin düşük olduğu 3 aylık antidepresan tedavi sonrasında TAS düzeylerinin arttığı, TOS ve OSİ düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir<sup>22</sup>. OSİ ile oksidatif metabolizmanın her iki yönünü de değerlendirilebilmek mümkündür.

Antioksidanların oksidanları karşılama durumu görülebilir. MDB hastalarında yapılan benzer biyokimyasal bir çalışmada antioksidan ve oksidanların azalmış olduğu, OSİ'nin arttığı görülmüştür<sup>23</sup>. Çalışmamızda OSİ'nin hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir.

**Tablo 2. EKT öncesi ve sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun oksidatif verilerinin kıyaslanması**

	EKT öncesi			EKT sonrası		
	Hasta (n=23)	Kontrol (n=22)	İstatistik	Hasta	Kontrol	İstatistik
TAS	1.41±0.30	1.84±0.20	t=-5.49, p<0.001	1.69±0.32	1.84±0.20	t=-1.86, p>0.05
TOS	3.43±1.16	4.04±1.71	t=-1.39, p=0.17	6.29±7.32	4.04±1.71	t=1.40, p=0.16
OSİ	0.24±0.07	0.22±0.09	t=0.25, p=0.48	0.34±0.02	0.22±0.09	t=2.01, p>0.05

TAS: Total antioksidan seviye, TOS: Total oksidant seviye, OSİ: Oksidatif stres indeksi

**Tablo 3. Hasta grubunda EKT öncesi ve sonrası oksidatif verilerin kıyaslanması**

n=23	EKT Öncesi	EKT Sonrası	İstatistik
TAS	1.41±0.30	1.69±0.32	t=-4.55, p<0.001
TOS	3.43±1.16	6.29±7.32	t=-1.86, p=0.07
OSİ	0.24±0.07	0.34±0.02	t=-1.79, p=0.08

TAS: Total antioksidan seviye, TOS: Total oksidant seviye, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Psikiyatrik hastalıklarda EKT'nin oksidatif stres üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Bipolar bozukluk hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında depresif dönemdeki hastalarda EKT ve ilaç tedavisi ile TAS düzeylerinin arttığı, manik dönemdeki hastalarda ise TOS düzeyleri azaldığı gösterilmiştir<sup>24</sup>. İlk atak yaşayan şizofreni hastalarında serum reaktif oksijen ürünlerinden melondialdehit düzeyinin EKT sonrası anlamlı oranda düştüğü gösterilmiştir<sup>17</sup>.

Majör depresyonda EKT'nin oksidatif stres üzerine etkisini inceleyen benzer tek bir çalışmaya rastladık. Bu çalışmada farklı bir oksidatif stres parametresi ölçülmüştür. Oksidasyona bağlı sistemik RNA hasarı, 8-oxoGuo atılımı ile ölçülmüş, depresyon şiddetinin artışıyla birlikte 8-oxoGuo atılımının artışının yükseldiği saptanmıştır. Bu çalışmada klinik olarak etkili EKT'den sonra 8-oxoGuo atılımının daha da arttığı normalleşmediği gözlenmiştir<sup>23</sup>.

Hasta sayısının az olması, hastaların aldıkları ilaçların oksidatif/antioksidatif mekanizmaları üzerine etkilerinin olması ve bu ilaçların kesilememesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Fakat psikotik özellikleri ve özkiyım düşüncesi olan yüksek riskli MDB hastaları çalışmaya alındığından ilaç

tedavilerine EKT ile birlikte devam edilmiştir. Bununla birlikte EKT ile beraber yeni ilaç başlanmamış hastaların halen kullandıkları ilaçları kesilmemiştir. Majör depresyonda EKT'nin oksidatif dengeye etkisi hakkındaki veriler yetersizdir. Güncel literatüre baktığımızda, MDB hastalarında EKT'nin; TAS, TOS, OSİ üzerine olan etkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlamadık.

Sonuç olarak; çalışmamızda TAS düzeylerinin düşük bulunması, majör depresyonda bozulmuş oksidan denge ile, oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı vücudun savunma sisteminin bozulmuş olduğunu ve EKT tedavisi sonrası düzeldiğini gösteriyor olabilir. Majör depresyonda EKT'nin oksidatif parametreler üzerine etkisinin tespiti için geniş ölçekli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Gold PW, Machado-Vieira R, Pavlatou MG. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. *Neural Plast.* 2015;2015:581976 .
2. Marneros A. Mood disorders: epidemiology and natural history. *Psychiatry.* 2006;5:119-22.
3. Chirița AL, Gheorman V, Bondari D, Rogoveanu I.

- Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56 (2 Suppl):651-8.
4. Michel TM, Camara S, Tatschner T, Frangau S, Sheldrick AJ, Riederer P et al. Increased xanthine oxidase in the talamu and putamen in depression. *World J Biol Psychiatry*. 2008;12:1-7.
  5. Palta P, Samuel LJ, Miller ER, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med*. 2014;76:12-9.
  6. Sujita Kumar Kar, Siddharth Sarkar. Neurostimulation Techniques for the Management of Anxiety Disorders: An Update. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14:330-7.
  7. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;8;361:799-808.
  8. Heijnen WT, Birkenhager TK, Wierdsma AI, van den Broek WW. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:616-9.
  9. Holtzmann J, Polosan M, Baro P, Bougerol T. ECT: from neuronal plasticity to mechanisms underlying antidepressant medication effect. *Encephale*. 2007;33:572-8.
  10. Valko M, Rhodes C J, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006;160:1-40.
  11. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44-84.
  12. Andrezza AC, Kauer-Santanna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008;111:135-44.
  13. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2:63-7.
  14. Genc A, Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Tasdemir A, Gungor FC, Genc ES et al. Level of plasma thioredoxin in male patients with manic episode at initial and post-electroconvulsive or antipsychotic treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69:344-50.
  15. Zupan G, Pilipovic K, Hrelja A, Peternel S. Oxidative stress parameters in different rat brain structures after electroconvulsive shock-induced seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:771-7.
  16. Barichello T, Bonatto F, Agostinho FR, Reinke A, Moreira JC, Dal-Pizzol F et al. Structure-related oxidative damage in rat brain after acute and chronic electroshock. *Neurochem Res*. 2004;29:1749-53.
  17. Kartalci S, Karabulut AB, Ozcan AC, Porgali E, Unal S. Acute and chronic effects of electroconvulsive treatment on oxidative parameters in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;15;35:1689-94.
  18. Jorgensen A, Krogh J, Miskowiak K, Bolwig TG, Kessing LV, Fink-Jensen A et al. Systemic oxidatively generated DNA/RNA damage in clinical depression: associations to symptom severity and response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2013;149:355-62.
  19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38:1103-11.
  20. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37:277-85.
  21. Jimenez-Fernandez S, Gurpegui M, Diaz-Atienza F, Perez-Costillas L, Gerstenberg M, Correll CU. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:1658-67.
  22. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patient with major depression: Impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63:639-45.
  23. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2004;16:200-3.
  24. Bulut M, Altındağ A, Deveci Z, Kaya MC, Bülbül F, Taşkın A et al. Elektrokonvulzif tedavi ve farmakoterapi ile tedavi edilen iki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif parametreler. *Journal of Mood Disorders*. 2013;3:93-9.