

# Elektrokonvulzif Tedavi ve Farmakoterapi ile Tedavi Edilen İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Parametreler

Mahmut Bulut<sup>1</sup>, Abdurrahman Altındağ<sup>2</sup>, Zeliha Deveci<sup>3</sup>, M. Cemal Kaya<sup>1</sup>, Feridun Bülbül<sup>4</sup>, Abdullah Taşkın<sup>5</sup>, şengül Kocamer<sup>6</sup>, Haluk A. Savaş<sup>2</sup>

## ÖZET:

Elektrokonvulzif tedavi ve farmakoterapi ile tedavi edilen iki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif parametreler

Elektrokonvulzif tedavi (EKT) iki uçlu bozukluk tedavisinde en etkili seçeneklerden birisidir. İki uçlu bozuklukta EKT'nin oksidatif denge üzerine etkisini insanlarda araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırmada ilaç tedavisi ile birlikte EKT alan ve hastanede yatan iki uçlu bozukluk olgularında oksidatif parametreleri incelemeyi amaçladık. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Kliniğinde yatarak tedavi gören 31 iki uçlu bozukluk hastası ve 35 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Serum Total Antioksidan Seviyesi (TAS), Total oksidan Seviyesi (TOS) ölçümü ve Oksidatif Stres indeksi (OSİ) hesaplanması Harran Üniversitesi Biyokimya laboratuvarlarında yapıldı. Tüm hasta grubu, iki uçlu bozukluk manik dönem ve depresif dönem olgularında EKT öncesi ve sonrası oksidatif parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı. EKT öncesi iki uçlu bozukluk depresif dönem olgularının TAS düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü ( $z=-2.614$ ,  $p=0.009$ ). Ancak EKT sonrası bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $z=-1.558$ ,  $p>0.05$ ). İki uçlu bozukluk manik dönem olgularının EKT öncesi TOS düzeyleri, kontrol grubunun TOS düzeylerinden anlamlı derecede yüksekti ( $z=-2.598$ ,  $p=0.009$ ); EKT sonrası karşılaştırmada ise anlamlı farklılık saptanmadı ( $z=-0.910$ ,  $p>0.05$ ). Sonuç olarak kontrollerle karşılaştırıldığında iki uçlu bozukluk depresif dönemdeki hastalarda EKT ve ilaç tedavisi ile TAS düzeyleri artmış, manik dönemdeki hastalarda ise TOS düzeyleri azalmıştır. Daha kapsamlı sonuçlar için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** İki uçlu bozukluk, elektrokonvulsif tedavi, kombine tedavi, oksidatif parametreler

Journal of Mood Disorders 2013;3(3):93-9

## ABSTRACT:

Oxidative parameters in bipolar patients treated with electroconvulsive therapy and pharmacotherapy

Electroconvulsive (ECT) is one of the most efficacious choice in the treatment of bipolar disorder. There is no study conducted on human being investigating the effect of ECT on oxidative balance in bipolar disorder. In the present study, we aimed to evaluate the oxidative parameters on bipolar inpatients who is treated with ECT and pharmacotherapy. 31 bipolar inpatients in psychiatry department of Gaziantep University and 35 healthy volunteers were included in the study. Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) of serum samples were measured and Oxidative Stress Index (OSI) were counted in Harran University Biochemistry Laboratory. In all patient group, bipolar manic episode and depressive episode patients; before ECT and after ECT there was no significant difference for oxidative parameters. Before ECT, TAS levels in bipolar depressive episode patients were significantly lower than the control group ( $z=-2.614$ ,  $p=0.009$ ). But after ECT, there was no difference between these two groups ( $z=-1.558$ ,  $p>0.05$ ). Before ECT, TOS levels in bipolar manic episode patients were significantly higher than the control group ( $z=-2.598$ ,  $p=0.009$ ); after ECT, there was no difference between these two groups ( $z=-0.910$ ,  $p>0.05$ ). Finally, when compared with controls, in bipolar depressive episode patients TAS levels were increased with ECT and pharmacotherapy and in bipolar manic episode patients TOS levels were decreased. For more comprehensive results new studies are needed.

**Key words:** bipolar disorder, electroconvulsive therapy, oxidative parameters, combined treatment, oxidative parameters

Journal of Mood Disorders 2013;3(3):93-9

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye

<sup>2</sup>Prof. Dr., <sup>4</sup>Yrd.Doç. Dr., <sup>6</sup>Ař. Gör. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep-Türkiye

<sup>3</sup>Uzm. Dr., Diyarbakır Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır-Türkiye

<sup>5</sup>Ař. Gör. Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, şanlıurfa-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Mahmut Bulut, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: dirmahmutbulut@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 2 Nisan 2013 / April 2, 2013

## Bağıntı beyanı:

M.B., A.A., Z.D., M.C.K., F.B., A.T., ř.K., H.A.S.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Declaration of interest:

M.B., A.A., Z.D., M.C.K., F.B., A.T., ř.K., H.A.S.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## GİRİş

İki uçlu bozukluk (İUB) etyolojisinde biyolojik ve psikososyal etkenlerin rol oynadığı, tekrarlayan duygudurum dönemleriyle seyreden kronik gidişli bir bozukluktur

(1). Bozukluk daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlar. Yaşam boyu prevalansının %1-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. İUB'ta düzelme dönemi

minde bile devam eden bilişsel işlev bozuklukları tespit edilmiştir. İUB'nin nörokimyasal mekanizmasında monoaminler, gama-amino bütirik asit (GABA), ikincil haberci yolları suçlansa da henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. İUB'de oksidatif stresin rolü ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır (2).

Elektrokonvulzif terapi (EKT) kontrollü bir ortamda kısa elektrik akımları ile beyinde epileptik nöbet oluşturularak yapılan bir tedavi yöntemidir (3). Birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan EKT; İUB tedavisinde de en etkili seçeneklerden birisidir. Genellikle ilaçların etkili olmadığı durumlarda, özkıyım riskinin yüksek olduğu olgularda, ağır/psikotik bulgulu olgularda ve gebelikte uygulanmaktadır (4).

EKT'nin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Verilen EKT beyin özellikle hipokampus, frontal korteks, striatum, entorhinal korteks, temporo-parietal korteks gibi birçok bölgesini etkilemektedir. İyileştirici etkisi de kısa veya uzun dönemde bu bölgelerde yaptığı moleküler değişikliklerden kaynaklanmaktadır (5). EKT ortaya çıkan davranış değişikliklerini açıklayabilecek, beyinde, nörotransmitterlere ve onların reseptörlerine etki etmektedir (6).

Reaktif oksijen metabolitleri/serbest radikaller (ROM/SR) normal insan metabolizmasının bir parçasıdır. Ancak eğer belli bir yoğunluğu aşarsa veya buna karşı oluşan antioksidan yanıtta yetersizlik olursa, bu metabolitler lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu ile hücre ve doku hasarına yol açabilmektedir. ROM'nin konvulsiyon da dahil birçok akut ve kronik nöropsikiyatrik duruma karıştığı bildirilmiştir (7-9).

Ratlarda tek, çoğul veya sürdürüm EKT uygulama modelleriyle beyin değişik alanlarında oksidatif denge nin değişmediğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte (10), oksidatif metabolitlerin arttığı (11), antioksidan maddelerin arttığı (12) ve bazı çalışmalarda ise azaldığı (11,13) bildirilmiştir.

İnsanda EKT ile ilgili bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, hastanede yatarak tedavi gören ve ilk defa EKT ve ilaç tedavisi uygulanan hastalarda oksidatif parametrelerin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tedavi

gören iki uçlu bozukluk tanısı almış ve EKT alan 31 hasta ve 34 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışma başlamadan önce etik kurul onayı alınmıştır.

Hipertansiyon, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar, alkol, madde bağımlılığı olan ya da hikayesi olan hastalar, gebeler, orta ve ağır derecede zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar, antioksidan ajan kullanımı (vitamin E, vitamin C), ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı (allopurinol, folik asit), ağır derecede nörolojik hastalıkları olanlar (epilepsi, serebrovasküler olay, Parkinson hastalığı vb.) ve ileri derecede şişman olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara ilk EKT seansı öncesi ve son EKT sonrası Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Klinik Global İzlenim (KGI), Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulandı.

EKT, genel anestezi altında iki yanlı olarak MECTA 5000Q EKT cihazıyla hafta içi Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri uygulandı ve her uygulamada hastaların 30 ile 60 saniye arasında bir süre boyunca nöbet geçirmesi sağlandı.

Hastalardan 12 saatlik açlık dönemini takiben yapılan ilk EKT seansı öncesinde ve son EKT seansı sonrasında kan örnekleri alındı. Alınan kanlar biyokimya tüplerine aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm'de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar TAS ve TOS çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Harran Üniversitesi laboratuvarlarında serumlarda TAS ile TOS ölçülüp; OSİ hesaplandı.

### Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

#### Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

#### Reaktifler

Erel tarafından (14) geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

**Reaktif 1:** 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM Fe(NH<sub>4</sub>)<sup>2(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O</sup> çözülerek hazırlanır.

**Reaktif 2:** 7.5 mM hidrojen peroksit 75mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

## İlke

$Fe^{2+}$ -o-dianisidine kompleks hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (15).

## Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından (16) geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

## Reaktifler

**Reaktif 1:** 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM  $H_2SO_4$  çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250  $\mu$ M Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

**Reaktif 2:** Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyum ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

## İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkar-

maktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (16).

## Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (17).

## Verilerin Değerlendirilmesi

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 iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için non-parametrik Mann-Whitney U testi, çoklu karşılaştırmalar için non-parametrik Kruskal-Wallis testi ve parametrik T testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson ve Spearman'ın bağıntı analizleri kullanıldı.

## BULGULAR

### Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Araştırma grubu 31 kişilik hasta ve 35 kişilik kontrol gruplarından oluşmaktadır.

Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de yer almıştır. Her iki grup arasında sosyodemografik veriler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri**

	Hasta (n=31)		Kontrol (n=35)		İstatistik
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	18	58.1	20	57.1	$\chi^2=0.22$ , $df=1$ , $p>0.05$
Kadın	13	41.9	15	42.9	
Sigara Kullanımı					
Var	16	51.6	19	54.3	$\chi^2=1.02$ , $df=1$ , $p>0.05$
Yok	15	48.4	16	45.7	
	Ortalama±SS		Ortalama±SS		$z=0.13$ , $p>0.05$
Yaş	29.2±11.9		27.2±6.7		

SS: Standart Sapma

**Tablo 2: Hastaların EKT öncesi ve sonrası ölçek ortalamaları**

		<b>Giriş</b> <b>Ortalama±SS</b>	<b>Çıkış</b> <b>Ortalama±SS</b>	<b>İstatistik</b>
İUB Mani	YMDÖ	40.8±12.2	8.9±6.9	z=-3.922, p<0.001
	KGİ	6.8±0.6	2.6±0.7	z=-4.011, p<0.001
İUB Depresyon	HDDÖ	26.2±4.7	6.1±3.3	z=-2.936, p=0.03
	KGİ	6.4±0.5	2.2±0.4	z=-2.980, p=0.03

SS: Standart sapma, İUB: iki uçlu bozukluk, HDDÖ: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği, KGİ: Klinik global izlenim ölçeği, YMDÖ: Young mani değerlendirme ölçeği

**Tablo 3: Hasta Grubunda EKT Öncesi ve Sonrası Oksidatif Parametrelerin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması**

	<b>EKT Öncesi (Ortalama±SS)</b>			<b>EKT Sonrası (Ortalama±SS)</b>		
	<b>TOS</b> (µmol Trolox Eqv./L)	<b>TAS</b> (µmol H2O2 Eqv./L)	<b>OSİ</b>	<b>TOS</b> (µmol Trolox Eqv./L)	<b>TAS</b> (µmol H2O2 Eqv./L)	<b>OSİ</b>
İUB Manik	8.78±3.21	0.93±0.16	0.99±0.46	7.60±2.03	0.88±0.19	0.97±0.62
İUB Depresif	8.45±2.22	0.84±0.12	1.01±0.29	8.79±2.67	0.91±0.14	1.00±0.38
İUB Tüm Hasta Grubu	8.67±2.87	0.90±0.15	1.00±0.41	8.03±2.31	0.89±0.18	0.98±0.54
Kontrol	6.9±1.20	0.99±0.16	0.72±0.17			

SS: Standart sapma, İUB: iki uçlu bozukluk, TAS: Total antioksidan seviye, TOS: Total oksidan seviye, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Hastaların %38.7 (n=12)'sinde ailede iki uçlu bozukluk öyküsü vardı. Hastalık süresi ise ortalama 8.6±10.4 yıldır. Ortalama atak sayıları 6.6±5.9'du. Hastaların hepsi EKT tedavisi alırken ilaç tedavisi de almaktaydılar. Hastalar antipsikotikler, antidepressanlar, benzodiazepinler ve duygudurum düzenleyicilerini tek başına ve/veya kombineler olarak kullanmaktaydılar.

Çalışmamızda hastaların %25.8'inde (n=8) hastaneye yatışta intihar düşüncesi vardı. Bir hasta (%3.2) ise girişte intihar girişiminde bulunmuştu. Hastaların %58.1'inin (n=18) psikotik belirtileri vardı.

Hastaların %58.1'i (n=18) daha önce de yatarak tedavi görmüştü, %48.4'ü (n=15) önceden EKT tedavisi almıştı. Ortalama EKT sayısı 9.8±4.3 idi.

Hastaların EKT öncesi ve sonrası ölçekleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

### Oksidatif Veriler

Tüm hasta grubunda EKT öncesi ile sonrası oksidatif parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

EKT öncesinde tüm hasta grubunun TOS, TAS ve OSİ parametrelerinin, kontrol grubunun TOS, TAS ve OSİ parametreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar

saptandı (TOS: t=3.330, df=64, p<0.01, TAS: t=-2.353, df=64, p=0.022, OSİ: t=3.833, df=64, p<0.01).

EKT sonrasında tüm hasta grubunun TOS, TAS ve OSİ parametrelerinin, kontrol grubunun TOS, TAS ve OSİ parametreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar saptandı (TOS: t=2.547, df=64, p=0.013, t=-2.325, df=64, p=0.023, t=2.770, df=64, p<0.01).

İUB manik dönem hastalarında EKT öncesi ile sonrası oksidatif parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

EKT öncesi İUB manik dönem hastalarının TOS, TAS ve OSİ parametrelerinin, kontrol grubunun TOS, TAS ve OSİ parametreleriyle karşılaştırılmasında TOS ve OSİ parametrelerinde anlamlı farklılık saptandı (TOS: z=-2.598, p=0.009, OSİ: z=-2.397, p=0.017). TAS açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (TAS: z=-1.417, p>0.05).

EKT sonrasında İUB manik dönem hastalarının TOS, TAS ve OSİ parametrelerinin, kontrol grubunun TOS, TAS ve OSİ parametreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (TOS: p>=0.05, TAS: p>=0.05, OSİ: p>=0.05).

İUB depresif dönem hastalarında EKT öncesi ile sonrası oksidatif parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

EKT öncesinde İUB depresif dönem hastalarının TOS, TAS ve OSİ parametrelerinin kontrol grubunun TOS, TAS

ve OSİ parametreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar saptandı (TOS:  $z=-2.138$ ,  $p=0.033$ , TAS:  $z=-2.614$ ,  $p=0.009$ , OSİ:  $z=-3.438$ ,  $p=0.001$ ).

EKT sonrası İUB depresif dönem hastalarının TOS, TAS ve OSİ parametrelerinin kontrol grubunun TOS, TAS ve OSİ parametreleriyle karşılaştırılmasında TOS ve OSİ parametrelerinde anlamlı farklılık saptandı (TOS:  $z=-2.356$ ,  $p=0.018$ , OSİ:  $z=-2.228$ ,  $p=0.026$ ). TAS açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (TAS:  $z=-1.558$ ,  $p>0.05$ ).

EKT öncesinde ve sonrasında manik dönem hastalarının oksidatif parametrelerinin depresif dönem hastalarının oksidatif parametreleriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

### Sosyodemografik ve Klinik Veriler

31 kişilik hasta grubunda ailede iki uçlu bozukluk öyküsü %38.7 (n=12) idi. Bilindiği gibi iki uçlu bozuklukta genetik önemli rol oynamaktadır (18,19).

Hastaların %58.1'inin (n=18) psikotik belirtili %12.9'u (n=4) katatonik özellikliydi. Hastaların %58.1'i (n=18) daha önce de yatarak tedavi görmüştü; %48.4'ü (n=15) önceden EKT tedavisi almıştı. Bu oranların yüksek olmasının nedeni psikotik, katatonik özellikleri olan, daha önceden EKT tedavisi alıp fayda görenlere daha çok EKT endikasyonu konulması ve bu hastaların çalışmaya alınması olabilir.

Hasta grubunda hastaneye yatışta intihar düşüncesi %25.8 (n=8), intihar girişimi oranı ise %3.2 (n=1) idi. İki uçlu bozuklukta intihar davranışı genel toplumdan 30 kat daha fazla olup, hastaların %25-50'si yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunurlar (20). Çalışmamızda intihar düşüncesi oranının bu denli yüksek oluşu hastalığın doğal gidişi ve/veya çalışmaya alınan hastaların bir kısmının EKT başlanma endikasyonunun intihar düşüncesi olması olabilir.

### Oksidatif Veriler

#### EKT ve İlaç Tedavisi ile Oksidatif Parametrelerdeki Değişim

Çalışmamızın ilk önemli bulgusu, tüm hasta grubu, manik ve depresif dönem hastaları EKT öncesi kontrol

grubu ile karşılaştırıldıklarında; oksidatif dengenin oksidanlar lehine artmış olmasıdır.

İki uçlu bozuklukta oksidatif stresin arttığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda iki uçlu bozukluk hem depresif, hem manik, hem de ötimik dönemlerinde oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (21-26). Mevcut çalışmada da literatüre uygun olarak iki uçlu bozukluğun depresif ve manik dönemlerinde oksidatif dengenin oksidanlar yönünde artmış olduğu görülmektedir.

EKT'nin oksidatif denge üzerine olan etkisini araştıran çalışmaların çoğu hayvan modelleriyle yapılan çalışmalardır. Bu hayvan çalışmalarında çelişkili bilgiler mevcuttur. Jornada ve ark. (11) ratlarda EKT'den hemen sonra, 2 gün ve 7 gün sonra hipokampus, korteks ve striatumda oksidatif metabolitlerde önemli bir artış olmadığını bildirmişlerdir. Feier ve ark. (12) ratlarda, tek veya çoğul EKT'den 45, 60, 90 ve 120 gün sonra hipokampus, korteks ve striatumda oksidatif parametreleri çalışmışlar, lipid peroksidasyonunda artış ve katalaz (KAT) ve SOD gibi iki uçlu bozukluktaki antioksidan enzim aktivitelerinde azalma olduğunu yayınlamışlardır. Yine Erakovic ve ark. (13) ratlarda tek veya tekrarlayan EKT sonrasında antioksidan enzimlerden SOD ve glutatyon peroksidaz (GPO) aktivitesinde beyin değişik bölgelerinde azalma olduğunu ve bu azalmanın 24 ve 48 saatlik sürede değişmediğini ileri sürmüşlerdir. Bunların tersi olarak antioksidan seviyelerinde veya aktivitelerinde artış da bildirilmiştir. Baricello ve ark. (10) ratlarda tek veya çoğul EKT'den hemen sonra ve 30 gün sonra lipid peroksidasyonunda azalma ve katalaz (KAT) ve SOD aktivitesinde artış olduğunu bulmuşlardır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada bir antioksidan olan SOD düzeyinde azalma ile EKT kürü sonrasında erken dönemde antioksidan savunmada azalma olduğu gösterilmiştir (27). Çalışmamızda ise EKT ile kombine ilaç tedavisi esnasında iki uçlu bozukluk manik dönemde EKT öncesi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek TOS düzeyleri EKT sonrasında arada anlamlı farklılık olmayacak düzeye gerilemiştir. İki uçlu bozukluk depresif dönemde ise EKT ile kombine ilaç tedavisi ile EKT öncesi kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olan TAS düzeyleri arada anlamlı farklılık olmayacak bir düzeye yükselmiştir (Tablo 3).

Çalışmamızdaki İUB olguları antipsikotikleri, anti-depresanları, benzodiazepinleri ve duygudurum düzenleyicilerini tek başına ve/veya kombine olarak kullanmaktaydılar.

İki uçlu depresyon hastaları üzerinde yapılan çalışma-

da artmış NO'nun artışının tedavi ile normalleştiği saptanmıştır (23). Bir başka çalışmada, major depresif bozuklukta NO'nun anlamlı olmasa da yüksek olduğu ve tedavi ile anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir (28). Hayvanlarda yapılan bir çalışmada depresyonda venlafaksin antioksidan sistem üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (29). Duygudurum düzenleyicilerinin oksidatif strese karşı savunma sistemlerini güçlendirdiğine dair çalışmalar giderek artmaktadır. İki uçlu bozuklukta valproat nöral hücreleri oksidatif stresten korumaktadır (30). İki uçlu bozuklukta yapılan postmortem çalışmalarda prefrontal kortekste antioksidan olan glutatyonun koruyucu sistemini katalizyen glutatyon S-transferaz M1 enzim düzeyi düşmüştür (31); kronik lityum ve valproat kullanımı bu enzim düzeylerini arttırmaktadır (32). Çalışmamızda manik dönemde EKT öncesi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek TOS düzeylerinin EKT sonrasında arada anlamlı farklılık olmayacak düzeye gerilemesine; depresif dönemde ise EKT öncesi kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olan TAS düzeyleri arada anlamlı farklılık olmayacak bir düzeye yükselmesine kullanılan ilaç tedavileride katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların antipsikotik, antidepresan, duygudurum düzenleyicisi ve benzodiazepin tedavileri alanların tedavilerine aynen devam edilmiştir. Yukarıdaki bilgiler hem antipsikotik, hem antidepresan hem de duygudurum düzenleyicileri ile oksidatif denge antioksidanlar lehine değişiyor gibi gözükmektedir. Hayvan çalışmalarında

EKT'nin oksidatif denge üzerine olan etkisi ile ilgili bilgiler çelişkilidir. İnsanlarda EKT'nin oksidatif denge üzerine etkisini araştıran çalışmalar ise çok az ve yetersizdir.

Çalışmamızda oksidatif parametrede olan değişikliklerin EKT'yle mi, uygulanan ilaç tedavisiyle mi yoksa her ikisinin etkisi mi olduğu ayrımı yapılamamaktadır. Özellikle depresif dönemdeki hasta sayısının az olması, hastaların aldıkları ilaçların oksidatif/antioksidatif mekanizmaları üzerine etkilerinin olması ve bu ilaçların kesilememesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Fakat hastalık şiddeti, intihar riski, katatoni gibi iki uçlu bozuklukta hayatı tehdit eden klinik durumların varlığı ilaç tedavilerini kesmemizi ve sadece EKT alan bir çalışma grubu oluşturmamızı zorlaştırmıştır. Öte yandan bu kısıtlılıklarla beraber insanlarda iki uçlu bozuklukta EKT'nin kombine ilaç tedavisi ile oksidatif sistem üzerine olan etkisini araştıran ilk çalışma olması ise çalışmamızın en önemli özelliğidir. İki uçlu bozuklukta EKT'nin oksidatif dengeye etkisi hakkındaki yetersiz veriler çalışmamızın önemini daha da arttırmaktadır.

Sonuç olarak; iki uçlu bozuklukta EKT ve kombine ilaç tedavisi kullanımı ile EKT öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmasa da kontrollerle karşılaştırıldığında manik dönemde TOS düzeyleri azalmakta, depresif dönemde ise TAS düzeyleri artmaktadır. Daha kapsamlı sonuçlar için EKT, ilaç kullanımı ve tanı açısından daha saflaştırılmış geniş hasta gruplarında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar:

1. Sadock BJ, Sadock VA. Mood Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Synopsis of Psychiatry* (9<sup>th</sup> ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2003:534-5.
2. Andreatza AC, Kauer-Sant'anna 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.
3. Awata S, Konno M, Kawashima R, Suzuki K, Sato T, Matsuoka H, et al. Changes in regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression following response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;56:31-40.
4. Vahip S. Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999;9:213-21.
5. Altar CA, Laeng P, Jurata LW, Brockman JA, Lemire A, Bullard J, et al. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *J Neurosci*. 2004;24:2667-7.
6. Gleiter CH, Nutt DJ. Chronic electroconvulsive shock and neurotransmitter receptors: an update. *Life Sci*. 1989;44:985-1006.
7. Dal-Pizzol F, Klamt F, Vianna M, Schröder N, Quevedo J, Benfato MS, et al. Lipid peroxidation in hippocampus early and late after status epilepticus induced by pilocarpine or kainic acid in Wistar rats. *Neurosci Lett*. 2000;291:179-82.
8. Dal-Pizzol F, Klamt F, Frota MLC Jr, Andrades ME, Caregnato FF, Vianna MM, et al. Neonatal iron exposure induces oxidative stress in adult Wistar rat. *Dev Brain Res*. 2001;130:109-14.
9. Klamt F, Dal-Pizzol F, Conte da Frota ML JR, Walz R, Andrades ME, da Silva EG et al. Imbalance of antioxidant defense in mice lacking cellular prion protein. *Free Radic Biol Med*. 2001;30:1137-44.
10. Barichello T, Bonatto F, Feier G, Martins MR, Moreira JC, Dal-Pizzol F, et al. No evidence for oxidative damage in the hippocampus after acute and chronic electroshocks in rats. *Brain Res*. 2004;1014:177-83.
11. Jornada LK, Feier G, Barichello T, Vitalli AM, Reinke A, Gavioli EC, et al. Effects of maintenance electroshock on the oxidative damage parameters in the rat brain. *Neurochem Res*. 2007;32:389-94.

12. Feier G, Jornada LK, Barichello T, Vitalli AM, Bonatto F, Moreira JC, et al. Long lasting effects of electroconvulsive seizures on brain oxidative parameters. *Neurochem Res.* 2006;31:665-70.
13. Erakovic V, Zupan G, Varljen J, Radosevic S, Simonic A. Electroconvulsive shock in rats: changes in superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000;76:266-74.
14. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
15. 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.
16. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
17. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100:61-4.
18. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am.* 1999;22:517-34.
19. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998;50:143-51.
20. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from french national study. *J Affect Disord.* 1998;50:175-86.
21. Savaş HA, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS, et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology.* 2002;45:57-61.
22. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroglu SS, Savaş HA, Herken H, et al. The role of the arginine nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254:43-7.
23. Altındağ A, Yanik M, Nebiöglü M. Comorbid personality disorders in subjects with bipolar I disorder. *Int J Psychiat Clin.* 2006;10:33-7.
24. Savaş HA, Gergerliöglü HS, Armutcu F, Herken H, Yılmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7:51-5.
25. Gergerliöglü HS, Savaş HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:697-702.
26. Yumru M, Savaş HA, Kalenderoöglü A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:1070-4.
27. Vırt O, Bulut M, Bülbül F, Savaş H. Major Depresif Bozuklukta Elektrokonusulf Tedavinin Oksidatif Metabolizmaya Etkisi. Poster no:131, Sayfa:136. 44. Ulusal Psikiyatri Kongresi 2008, 14-19 Ekim 2008, Antalya.
28. Yu YW, Chen TJ, Wang C, Liou YJ, Hong CJ and Tsai SJ. Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response. *Neuropsychobiology.* 2003;47:137-40.
29. Eren I, Naziroöglü M, Demirdaş A, Celik O, Uööz AC, Altunbaşak A, et al. Venlafaxine modulates depression-induced oxidative stress in brain and medulla of rat. *Neurochem Res.* 2007;32:497-505.
30. Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience.* 2003;116:485-9.
31. Bezchlibnyk YB, Wang JF, McQueen GM, Young LT. Gene expression differences in bipolar disorder revealed by cDNA array analysis of post-mortem frontal cortex. *J Neurochem.* 2001;79:826-34.
32. Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT. Glutathione S-transferase is a novel target for mood stabilizing drugs in primary cultured neurons. *J Neurochem.* 2004;88:1477-84.