



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ELEKTROKONVULSİF TEDAVİNİN NÖTROFİL/LENFOSİT ORANINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nehir KÜRKÜ

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ELEKTROKONVULSİF TEDAVİNİN NÖTROFİL/LENFOSİT ORANINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nehir KÜRKÜ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatih CANAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini bize aktaran değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Taha KARAMAN' a, gerek tez dönemi boyunca gerekse klinik ve poliklinik çalışmalarımızda sorularımızı ve sorunlarımızı sabır ve içtenlikle dinleyen, anlamaya ve çözüm bulmaya çalışan başta tez danışmanım Doç.Dr. Fatih CANAN olmak üzere, değerli hocalarım Prof.Dr. Mehmet Murat KULOĞLU, Prof.Dr.Ömer GEÇİCİ, Doç.Dr. Mustafa Kadri GÜCER, Doç.Dr. Özge Doğanavşargil BAYSAL, Doç.Dr. Mehmet ERYILMAZ, Yrd.Doç.Dr. Buket CİNEMRE, Yrd.Doç.Dr. Özmen METİN'e, ihtisasım boyunca gerek çalışma ortamında gerekse sosyal ortamda keyifli vakit geçirmemi sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma, psikolog ve hemşire arkadaşlarıma ve rotasyonlarım boyuncaengin bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, psikolog, hemşire arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personellerimize emekleri için çok teşekkür ediyorum...

Asistanlığımın ilk üç yılını geçirdiğim Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda beni yetiştiren, büyüten, eğitimime önemli katkıları olan çok değerli hocam Doç.Dr. Demet Güleç ÖYEKÇİN'e ve sevgili dostum, uzun ve keyifli sohbetlerin vazgeçilmezi canım mesai arkadaşım Uzm.Dr. Deniz YILDIZ' a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum...

Tez sürecime istatistiksel olarak bulunduğu önemli katkılarının yanında güzel dostluğu ve bana ayırdığı zamanı ile de katkıda bulunan ve bu süreçte bana destek olan değerli dostum Selen BOZKURT'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum...

Ve hayatımın her aşamasında varlıklarını yanımda hissettiğim, fedakarlıkları ile bulunduğum yere gelmemi sağlayan sevgili anneciğim Gülseren SAHİP'e ve abiciğim H.Emir KÜRKLÜ' ye teşekkürlerimi ve sonsuz sevgilerimi sunuyorum...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Elektrokonvulsif Tedavi (EKT)	3
2.1.1. EKT'nin Tanımı	3
2.1.2. EKT'nin Tarihsel Gelişim Süreci	3
2.1.3. EKT'nin Uygulama Yöntemleri ve Teknik Özellikleri	5
2.1.4. EKT'nin Etki Mekanizması	6
2.1.5. EKT'de Anestezi Uygulamaları	8
2.1.6. EKT'nin Yan Etkileri	9
2.1.7. EKT'nin Kullanım Alanları	12
2.1.8. EKT'nin Kontrendike Olduğu Durumlar	14
2.2. Psikiyatri ve İmmunoloji	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Çalışma Örneklemi	22
3.2. Çalışmaya Dâhil Edilme Ölçütleri	22
3.3. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri	22
3.4. Ölçüm Araçları	22
3.5. EKT Uygulaması	23
3.6. Etik Kurul Onayı	23
3.7. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Cinsiyete Göre EKT Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması	27
4.2. İlaç Kullanımına Göre Parametrelerin Değerlendirilmesi	29

4.3. Önceden EKT Almış Olma veya Olmamaya Göre Değerlendirme	33
4.4. Sigara İçme Durumuna Göre Değerlendirme	35
4.5. Taniya Göre Değerlendirme	37
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT	47
9. KAYNAKLAR	48
10. EKLER	58
Ek 1. EKT Onam Formu	58
Ek 2. Etik Kurul Onay Formu	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APA	American Psychiatric Association
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
COX-1	Cyclooxygenase-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-Reactive Protein
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
ECS	Electroconvulsive Stimulation
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetikasit
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EKT	Elektrokonvulsif Tedavi
GABA	Gamma-Amino Bütirik Asit
HPA	Hipotalamopitüiteradrenal
5-HİAA	5-Hidroksiindolasetikasit
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	Mean Corpuscular Volume

MPV	Mean Platelet Volume
NK	Natural Killer
NLR	Neutrophil/Lymphocyte Ratio
PAAG	Posteroanteior Akciğer Grafi
RDW	Red blood cell Distribution Width
SNRI	Serotonin Noradrenalin Gerialım İnhibitörü
SSRI	Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörü
TCA	Trisiklik Antidepresan
TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha
TSH	Tiroid Stimulan Hormon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	EKT öncesi ve sonrası N/L oranlarının dağılımına ait kutu grafiği.	14

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. EKT endikasyonları	13
2.2. EKT'nin ilk seçenek olduğu durumlar	13
2.3. EKT'de riskin arttığı durumlar	16
2.4. EKT öncesi değerlendirme	17
4.1. Hastalara ait sosyodemografik özellikler	24
4.2. Tanı ve tedavi ile ilgili parametreler	25
4.3. EKT öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki farkın araştırılması	26
4.4. Erkek hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	28
4.5. Kadın hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	29
4.6. Antipsikotik kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	30
4.7. Antidepresan ilaç kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	31
4.8. Anksiyolitik ilaç kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	32
4.9. Duygudurum düzenleyici ilaç kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	33
4.10. İlk defa EKT alan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	34
4.11. Daha önce EKT almış hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	35
4.12. Sigara kullanmayan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	36
4.13. Sigara kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	37
4.14. Şizofreni tanılı hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	38

4.15.	Depresyon tanılı hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	39
4.16.	Bipolar bozukluk tanılı hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Elektrokunvulsif tedavi (EKT) daha çok tedaviye dirençli depresyon durumunda kullanılmakla birlikte birçok psikiyatrik bozukluk için en etkili tedavi yöntemlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). EKT'nin etki mekanizması ise halen araştırma konusu olan bir konudur. Birçok nörotransmitter, nörohormon ve nörotrofik faktörün EKT'nin tedavi etkisini oluşturmada karmaşık bir role sahip olduğu vurgulanmaktadır (2, 3, 4, 5, 6). Birçok çalışma EKT'nin hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) eksenindeki prolaktin, adrenokortikopin, arjinin vazopressin, büyüme hormonu ve nöropeptid Y gibi hormonların salınımında değişiklik yaptığını göstermiştir (4, 7). Bu nedenle HPA eksenini EKT'nin mekanizması ile ilgili en fazla araştırılan alanlardan biri olmuştur. Bu araştırmaların sonuçları daima tutarlı olmamakla birlikte birçoğunda HPA eksen işlev bozukluğunda, deksametazon baskılama testi ölçümü ile gösterilen, EKT sonrası düzelme gözlenmiştir ki bu da EKT'nin tedavi edici etkisinde HPA eksenini düzenlemesinin de rolü olduğu için kanıt sayılabilir (7, 8).

EKT'nin biyolojik etki mekanizmaları araştırılırken en az üzerinde durulan alanlardan biri ise immun sistemdir (9). Hâlbuki birçok deneysel hayvan çalışmasında oluşturulan epileptik nöbetlerin hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik kan dolaşımında sitokin düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (10, 11, 12). Bunun yanında immun sistemin birçok psikiyatrik bozukluğun etyopatogenezinde rolü olduğuna dair önemli kanıtlar ortaya konmuştur. Major depresyon (13), bipolar bozukluk (14) ve şizofreni (15) gibi EKT'nin tedavide etkili olduğu birçok bozukluğun immunolojik ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Bu nedenle bu konuda yapılan sınırlı sayıda çalışmanın EKT'nin tedavideki etki mekanizmasını açıklamaya katkıda bulunacağı aşîkârdır.

Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen bir değ er olan nötrofil/lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamatuvar yanıtın yeni, basit ve pahalı olmayan bir belirteçidir (16). Yüksek NLR düzeylerinin pankreatit (17), koroner arter hastalığı (18), ve kanser (19) hastalarında kötü

prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında da kronik stres ile NLR arasında ilişkili bulunmuştur (20, 21). İnflamatuvar yanıtı değerlendirmek için basit ve yaygın olarak elde edilebilir yöntem olan NLR'nin psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisi konusundaki araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan en etkili yöntemlerden biri olan EKT'nin etki mekanizmasında immunolojik etkenlerin rolünü açıklamaya katkı sağlamaktır. Bu amaçla basit ve yaygın bir tetkik olan hemogram ile elde edilen ve sistemik immun yanıt ile ilişkili olduğu ortaya konmuş NLR'nin EKT seansları sonrası EKT öncesi düzeyine göre farklılık gösterip göstermediği değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Elektrokonvulsif Tedavi (EKT)

2.1.1. EKT'nin Tanımı

EKT, elektrik akımının 0,1 ila 6 saniye süresince şakaklar arasında frontal loblardan geçerek terapötik amaçlı jeneralize nöbet oluşturulması yolunun kullanıldığı somatik bir tedavi yöntemidir (22). Psikiyatrik tedavi uygulamalarının etkin ve güvenli yöntemlerinden biri olan EKT basta depresyon olmak üzere mani, şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılır (23).

2.1.2. EKT'nin Tarihsel Gelişim Süreci

Elektrokonvulsif tedavi fiziksel psikiyatrik tedaviler tarihinin bir parçasıdır. Fiziksel psikiyatrik tedaviler tarihini bazı kaynaklar nöbet tedavileri tarihi olarak adlandırmaktadır. Bu süreç 1917 yılında Julius von Wagner Jauregg'in Viyana'da uyguladığı ateş tedavisi (sıtmalı hastadan alınan kanın psikiyatrik hastaya enjekte edilerek ateş oluşturulması) ile başlayan süreçtir. Bu uygulama ile Jauragg Nobel ödülü almıştır. 1933 yılında Berlin'de Manfred Sakel'in insülin koması ile şok tedavisi gündeme gelmiş, 1934 yılında Budapeşte'de Ladislav von Meduna tarafından yağlı camphor ekstresi enjeksiyonu ve ardından kardiazol şok tedavisi yapılmış ve tarihte kimyasal madde ile indüklenmiş ilk nöbet tedavisi uygulanmıştır. Ladislav von Meduna epilepsi hastalarında psikoz insidansının azlığına dayanarak epilepsi ve şizofreninin antagonistik hastalıklar olduğunu ileri sürmüş bu hipoteze otopsi sonrası şizofreni hastalarındaki glial hücre yoğunluğunun az olması, epilepsi hastalarında ise fazla olması şeklindeki gözlemi sonucu varmıştır. Kimyasal madde ile indüklenmiş epileptik nöbetlerin kimyasal maddenin oluşturduğu çeşitli ağır yan etkiler nedeniyle hastalar tarafından reddedilmesi elektriksel uyarı ile nöbet oluşturulması çalışmalarını hızlandırmıştır.

Ruhsal hastalıkların elektrik akımıyla tedavi çalışmaları, 1804 yılında Aideni'nin bir melankolik hastanın tedavisinde galvanik akım kullanması ile başlamıştır. Fritsch ve Hitzig 1870'de beyin elektrik akımı ile uyarılabileceğini

ileri sürmüşler, 1877'de Ferrier bu görüşü desteklemiştir. İlk kez 1882'de Albertoni beyni elektrik akımı ile uyatarak, hayvanlarda deneysel konvulsiyonlar oluşturmuştur. İnsanda ilk EKT 1938 yılında Ugo Cerletti ve Lucio Bini tarafından Roma'da uygulanmıştır. Cerletti ve Bini (24) bipolar manik epizoddaki bir hastaya elektriksel akım ile konvulsif tedaviyi deneyerek tarihteki ilk EKT nin uygulayıcıları olmuşlardır. Çarpıcı etkinliği ve uygulama kolaylığı olan bu tedavi yöntemi kısa sürede dünyada yaygın olarak benimsendi. Uygulamadaki güçlükler ve riskleri nedeniyle daha önce uygulanan farmakokonvulsif terapi yerini zamanla, hemen tümüyle EKT'ye bıraktı.

1940'larda kürarın, daha sonra da, süksinilkolin gibi güvenli kas gevşeticilerin kullanıma girmesi EKT'nin kas iskelet sistemiyle ilgili yan etkilerini azaltmış; bir süre sonra da, premedikasyon için barbitüratlar ve kısa etkili anestezi maddeler kullanılmaya başlanmıştır (25). 1950'lerde psikotrop ilaçların tedavi alanına girmesi sonucunda 1970'lerin sonuna kadar farmakoterapinin öne çıktığı, EKT'nin ise giderek önemini yitirdiği görülmektedir. Bu arada 1960'lı yıllarda artık "yalın uygulama" , yerini kas gevşetici ilaçların ve kısa etkili barbitüratların damar içi uygulanmasıyla sağlanan anestezili ve kas gevşetimli uygulamaya bırakmıştır (26). 1976 yılında EKT uygulanmasında EKG ve EEG kullanımı rutine girmiştir. 1975 –1980 yılları arası ABD'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 belirilmiş; böylece EKT yeniden tercih edilen bir tedavi yöntemi olmuştur (27).

EKT ile ruhsal hastalıkların tedavi edilmeye çalışılması süreci, EKT'nin etkisiz ve beyine zarar verici yöntem olduğu fikrinden, psikiyatride ulaşılacak en etkili ve en güvenilir yöntem olduğu fikrine kadar değişen, pek çok tartışmayla ilerlemiştir. Belirgin etkinliği tekrarlayan sınamalarla gösterilmiş olmasına rağmen EKT, halkın gözünde hala şüpheyile bakılan bir tedavi şekli olarak kalmaktadır. Bu, kısmen tedavi hakkındaki yanlış anlamalardan, fakat aynı zamanda potansiyel olarak önemli kognitif yan etkilere neden olmasından

kaynaklanır. Ancak son iki dekada etkinliği en fazla yan etkileri en aza indirmek için amaçlanan çalışmalarda büyük ilerlemeler elde edilmiştir.

2.1.3. EKT'nin Uygulama Yöntemleri ve Teknik Özellikleri

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 uyararı olarak kısa kare dalgalar şeklinde uygulayabilmektedir. Sözü edilen elektrik yükü mcolomb cinsinden ifade edilmektedir. Modern cihazlar 25-1024 mcolomb 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 tasarlanmışlardır. Kare dalga vurumlu uygulamada akımın dik çıkışı ve inişı ile tüm elektrik yükü milisaniye düzeyinde verilebilmektedir. Böylece akımın tümü eşik değre 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 eşığinin altında kalmaktadır. Uyarı eşığinin altında kalan bu elektrik yükünün nöbet oluşturmaya katkısı olmamakta ancak yan etkiler (bellek bözukluğu gibi) artmaktadır. Sinüs dalgalı EKT cihazları artık önerilmemektedir (28).

EKT cihazlarında uygulanan enerji kardiyak defibrilasyon cihazlarına kıyasla düşüktür. EKT de elektrotlar bilateral veya unilateral uygulanır. Bilateral uygulama 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. 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 cm yukarıya yerleştirilir. Diğer elektrodun yerleşimine göre çeşitli teknikler mevcuttur (28).

2.1.4. EKT'nin Etki Mekanizması

Çeşitli ruhsal hastalıklar üzerine EKT nin olumlu etkisi gözlenmekle birlikte iyileşmeyi nasıl sağladığı tam olarak açıklanamamıştır (30). EKT nin terapötik etkinliği asıl olarak grand mal nöbet oluşturmamasından kaynaklanmaktadır. Nöbetin periferik belirtilerinin yani tonik-klonik kasılmaların önemi olmayıp asıl etki nöronal düzeydeki nöbete bağlıdır. EKT'nin beyin sistemlerinde çok yönlü ve derin etkileri vardır. EKT ile pek çok özgün nörobiyolojik değişiklikler olur. EKT etkinliği için nöbet oluşumu şarttır; ancak nöbet süresi tek başına yeterli değildir (27, 28).

EKT' nin 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 kaynaklandığı ve EKT' nin bu çatışmaları bilinçdışının ulaşamayacak derinliklerine iterek iyileşme sağladığı ileri sürülüyordu. Ancak bu görüş günümüzde geçerliliğini yitirmiştir.

EKT nin etki mekanizmasını açıklamaya çalışan teoriler üç ana başlık altında toplanmaktadır.

*Nörotransmitter teorisi

*Nöroendokrin teori

*Antikonvulsan teori

Nörotransmitter teorisi: Bu görüşe göre EKT trisiklik antidepresanlara benzer şekilde etki eder ve ilgili beyin sistemlerindeki eksik olan nörotransmisyonu artırır (31). EKT nin dopaminerjik, serotonerjik ve adrenerjik nörotransmisyonu arttırdığı bilinmektedir (32). Dopaminerjik artışın mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, dopamin salınımında artış, reseptör değişiklikleri ve/veya kan beyin bariyeri değişiklikleri söz konusu

olabilir. EKT nin açık antiparkinsoniyen etkileri de dopaminerjik artış lehinedir. Ancak EKT'nin belirgin antipsikotik etkilerinin de olması beyinde yaygın dopamin artışı şeklinde tek bir teori ile çelişmektedir (33). EKT nin serotonin sistemine olan etkisi çoğu antidepresan ilacın tersinedir. EKT hayvan deneylerinde 5HT-2 reseptör sayısını arttırırken çoğu antidepresan bunun tersine etki gösterir. EKT sonrası hastaların beyin omurilik sıvılarında serotoninin başlıca metaboliti olan 5-hidroksi-indol asetik asit (5-HIAA) düzeylerinde artış bulunmuştur (30).

Nöroendokrin teori: Nöroendokrin kurama göre beyin endokrin işlevleri tüm yaşamsal süreçleri denetlemektedir. EKT nin etkisi, nöbetlerin beyin sapı yapılarındaki hormonal dengeleri değiştirmesine bağlıdır ve 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 düşünülmektedir. Nöroendokrin kurama göre EKT, hipotalamik ya da hipofizer hormonların salınımı ile antidepresan etkiye neden olmaktadır (34). Ayrıca EKT uygulaması, prolaktin, troid stimulan hormon (TSH) ve endorfinlerin salınımına yol açmaktadır (35, 36).

Antikonvulsan teori: EKT nin antidepresan etkisini antikonvulsan etkisine bağlayan görüştür. EKT kürü boyunca nöbet eşiğinin yükselmesi (ve nöbet süresinin kısalması) bazı epileptik hastaların EKT sonrası daha az nöbet geçirmesi vb. bulgular bu görüşü desteklemektedir. EKT'nin söz konusu anti konvulsan etkisinin nörokimyasallar aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür. Elektrokonvulsif uyarı (ECS) uygulanan hayvanların BOS'ları diğer hayvanlara ventrikül içi verildiğinde antikonvulsan etkileri olduğu bulunmuştur. EKT'nin antikonvulsan etkisinde gamma-amino butirik asitin (GABA) temel mediatör olduğu düşünülmüş; ancak EKT öncesi ve sonrası periferik GABA düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

EKT' nin etki mekanizması, günümüzde biyolojik teorilerle açıklanmaya çalışılmakta ve şu noktalar üzerinde durulmaktadır (37):

- 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 işaretir.
- 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 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 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.

2.1.5. EKT’de Anestezi Uygulamaları

Sağlık Bakanlığı’nın 28.11.2006 sayılı Makam onayı ile Elektrokonvulsif tedavi uygulama yönergesi yürürlüğe girmiştir. Bu yönerge ile anestezi EKT uygulaması kaldırılarak tüm EKT uygulamalarında anestezi zorunlu hale getirilmiştir. EKT için ideal bir anestezi maddenin hızlı indüksiyon ve derlenme sağlaması, etki sürelerinin kısa ve yan etkilerinin az olması ve EKT etkinliğini azaltmaması gerekmektedir. EKT anestesisi kısa etkili yüzeysel

anestezi olmalıdır (38). EKT sırasında uygulanacak genel anestezi süresi çok kısadır (1-5 dakika). Tedavi edici konvulsif nöbetin travmatik etkisinin en aza indirilmesi için kas gevşeticinin etkisi geçinceye kadar, kısa süreli amnezi oluşturulması için i.v. anestezik ilacın verilmesi gereklidir. Bu nedenle yüzeysel anestezi sağlamak amacıyla en sık olarak tiyopental (Thiopental Sodium) 2-3mg/kg veya metohexital (Methohexital sodium) 0,5-1,0 mg/kg olacak şekilde ayarlanarak i.v. bolus dozlarında kullanılır. Son zamanlarda kısa etkili bir anestezik madde olan propofol' de (0,75-1,5 mg/kg,i.v.) kullanılmaktadır. Yüzeysel anesteziyi takiben konvulsif aktivitenin bitimine kadar, kas paralizisini sağlamak için ortalama 0,5-1,5 mg/kg süksinülkolin (depolarizan kas gevşetici) i.v. yolla verilerek ardından EKT uygulanır (38, 39).

2.1.6. EKT'nin Yan Etkileri

Önceki yıllarda bazı kontrendikasyonları ve yan etkileri olduğu söylenmesine karşın günümüzde anestezi eşliğinde kas gevşetici ile birlikte uygulanan tedavide bu durumlar ortadan kalkmıştır. Ancak görece kontrendikasyonlardan ve önlenebilecek yan etkilerden söz edilebilir. Günümüzde anestezi eşliğinde ve kas gevşeticili uygulanan EKT' nin yan etkilerinin çoğu zararsız ve geçicidir (40). EKT uygulamalarının başlarında, uyaran miktarı veya tipine bakılmaksızın, ilk uyarı ile nöbet oluşturulabilmesi hedeflenmekteydi. Günümüzde ise amaç maksimum etkinlik ve minimum yan etki ortaya çıkaracak dozları uygulamak yönünde değişmiştir.

Modern EKT teknikleri ile ilgili tartışmaların önemli bir kısmı, ilk seansta ve takip eden seanslarda uygulanması gereken uyaran dozlarının belirlenmesi üzerine odaklanmıştır. Nöbet eşliğinin üstündeki elektriksel uyaranların kognitif yan etkilerle yakından ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (41).

EKT çoğu zaman düşük risklidir; yaklaşık %0,1 olduğu tahmin edilen ciddi komplikasyon oranı küçük tıbbi işlemlerdeki genel anestezininkine benzerdir. EKT uygulanan hastalardaki ölüm riski, 10.000 hastada 1'dir. Morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi kardiyak komplikasyonlar olmasına rağmen

laringospazma bağılı ölüm vakaları da bildirilmiştir (28). Nuttal ve arkadaşlarının (42) yaptığı bir çalışmada, 1988 ile 2001 yılları arasında toplamda 17.394seans EKT uygulanan 2.279 hastanın kayıtları incelenmiş, 21 hastada (%0.92) EKT uygulaması sırasında komplikasyon geliştiği, başta aritmiler olmak üzere bu komplikasyonların çoğunun kardiyak kökenli olduğu, kalıcı bir yaralanma veya ölüm vakasına rastlanmadığı bildirilmiştir.

Nöbet oluşmaması (infra nöbet): Elektriksel uyarının yetersizliği, derinin geçirgenliğinin az olması, elektrodların uygun yerleştirilmemesi veya uygulama sırasında hastanın hareket etmesi gibi sebeplerle “nöbet oluşmaz” veya “yetersiz bir nöbet” oluşabilir. Nöbetler uyarının verilışinden sonra 20-40 saniye gecikmeyle başlayabilir. Uyarı verildikten 40 saniye sonra nöbet görülmemişse infra nöbet olarak kabul edilir.

Yetersiz nöbet: 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 uyarı verilir.

Uzamış nöbet: Uzamış nöbet kavramını farklı tanımlayan kılavuzlar söz konusudur. Amerika Psikiyatri Birliğı bu süreyi 180 saniye, Kraliyet Psikiyatri Koleji ise 120 saniye olarak belirlemiştir. Nöbet 180 saniyeden uzun sürerse nöbet-sonrası (postiktal) konfüzyon ve amnezi oluşmaktadır. Bu tür nöbetleri sonlandırmak için damar yoluyla 5–10 mg benzodiazepin verilir. Oksijenizasyon sürdürölür ve gerekirse kas gevşetici verilir. Bazı antipsikotikler ve teofilin gibi nöbet eşliğini düşüren ilaçlar kesilir. Eğer bir uygulama sırasında uzamış bir nöbetle karşılaşılmışsa bir sonraki uygulama mutlaka daha düşük elektriksel uyarılarla yapılmalıdır (43).

Geç (tardiv) nöbet: EKT uygulanan hastalarda sağaltım bittikten sonra %0,1-2 oranında spontan konvülsiyonların görölldüğü bildirilmiştir. Uzamış nöbetler ya geç nöbetler kardiyak aritmi için en önemli risk etkenlerindendir.

EKT' nin indüklediği mani: Bazı depresif ve bipolar hastalarda EKT ile nöbet sonrası ayılma sırasında, konfüzyon ve amnezinin bulunmamasıyla organik kökenli öforiden ayırt edilen, manik belirtiler ortaya çıkabilir (44). Eğer bu tablo kendiliğinden düzelmez ise sonradan uygulanan EKT'ler ile düzelmesi beklenir.

Kas-iskelet sistemi yan etkileri: Özellikle yalın EKT uygulamasında konvülziyon sırasındaki kasılmalara bağlı olarak mandibula çıkığı, vertebra kompresyon kırıkları ve spinal çıkıntılarda kırıklar, asetabulum, humerus ve femur başı kırık ve çıkıkları görülebilmekteydi (45). Kas lifi yırtıkları ve buna bağlı ağrılar sık olmaktaydı. Ancak günümüzde anestezi ve kas gevşetici eşliğinde EKT yapıldığından bu yan etkiler artık görülmemektedir.

Postiktal ve interiktal deliryum: EKT uygulamalarının yaklaşık yarısı, postiktal ve interiktal dönemlerde ortaya çıkan yönelim bozukluğu, konfüzyon ve EEG'de yavaşlamayla belirli deliryum nedeniyle sonlandırılmaktadır. Deliryumun düzelmesi, EKT uygulaması bittikten sonra günler ya da haftalar alabilir. İki yanlı EKT uygulamalarında deliryum daha ağır seyreder (46).

Bellek Bozuklukları: EKT'den kaynaklanan bilişsel bozukluklar esas olarak bellek işlev bozukluğu, yani amnezidir. Bellek işlev bozuklukları, EKT'nin en sık görülen yan etkisidir (38). Bellek işlevinde anterograd amnezi (EKT'den sonra kazanılan bilgilerin hızlı bir şekilde unutulmasıdır), retrograd amnezi (EKT serilerinden önce kazanılmış bilgileri anımsamada güçlütür) ve özyaşamsal amnezi (uzak belleğinin özel bir formu olup, EKT'nin bozucu etkisine çok duyarlıdır) bozuklukları görülebilir (47, 48). Hem anterograd hem de retrograd bellek bozuklukları EKT serilerinin bitiminden sonraki haftalar ve aylar içinde iyileşir. Bellek performansı birkaç ay içinde eski düzeyine döner (47, 48). Bellek bozukluğunun altı aydan uzun sürmesi çok nadiren bildirilmiştir (49). Birçok çalışma EKT serisinin bitiminden sonra aylarca ve hatta yıllarca süren hiçbir bellek işlev bozukluğunun olmadığını rapor etmektedir (50). Yaşamları boyunca büyük sayılarda (yüzlerce) EKT uygulanan hastalar kontrol denekleri ile kıyaslandıklarında herhangi bir bilişsel farklılık saptanamadığı bildirilmektedir (51). Ayrıca sağaltımdan yıllar sonra, hem depresyon hem de EKT'nin etkileri

azaldıktan sonra, kontrollerle EKT uygulanan hastalar arasında bellek işlevleri yönünden fark saptanamamıştır (52). Bunun yanında bir EKT serisinde her bir uygulamadan sonra hastaların %5-10'u kişi, yer ve zamana karşı geçici bir yönelim bozukluğu (dezoryantasyon) yaşarlar. Buna postiktal dezoryantasyon denir ve ortalama olarak 45 dakika sürer, kendine gelme tedrici bir şekilde önce kişiye, sonra yere ve en sonunda zamana karşı yönelimi olur (53). EKT uygulanan hastaların yaklaşık %75'i bellek yitiminin en kötü yan etki olduğunu ifade etmektedir, çünkü EKT'nin kalıcı bellek bozukluklarına yol açacağını sanmaktadırlar (53). Gerçekte EKT'nin anıların oluşumu, saklanması ve anımsanması süreci ya da zekâ, yargılama, soyut düşünme gibi yüksek kortikal yetiler üzerinde kalıcı bir bozulma yaptığı konusunda nesnel bir kanıt yoktur (54). Ayrıca MRI ile yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında EKT'nin beyinde herhangi bir morfolojik değişikliğe sebep olmadığı gösterilmiştir (55). EKT'nin bir diğer grup tıbbi komplikasyonu baş ağrısı, bulantı, kas ağrıları, uyku hali, anoreksi ve amenoredir. Baş ağrısı ve bulantı nöbet sonrası dönemde ya da hemen ondan sonra görülür ve semptomatik sağaltım ile ortadan kalkar.

Mortalite: EKT uygulamalarında ölüm oranı seans başına %0.002 (100 binde 2) ve hasta başına %0.01 (10 binde 1) olarak bildirilmiştir, bu oran anestezi altında yapılan diğer tıbbi uygulamalardan daha yüksek değildir (56). EKT ile görülen morbidite ya da mortalite hızının antidepresan ilaçlarla yapılan sağaltımda görülen morbidite ve mortalite hızından daha az olduğu bildirilmektedir. Yetersiz sağaltım olan ya da sağaltım olmayan ağır depresif hastalıklarda %0.03-9 olan ölüm oranlarından çok daha düşüktür; yani, EKT ile hastanın ölüm riski, bir başka nedenle ölüm riskine göre belirgin derecede azdır. EKT'den ölüm meydana geldiği zaman, sıklıkla konvülsiyon sırasında ya da postiktal dönemde meydana gelir. Kardiyovasküler komplikasyonlar EKT'den hemen sonra görülen ölümlerin 2/3'sini oluşturlar (57).

2.1.7. EKT'nin Kullanım Alanları

APA El Kitabı'nda yer alan psikiyatrik bozukluklarda EKT nin endikasyon alanları Çizelge 2.1'de görülmektedir (58).

Çizelge 2.1. EKT endikasyonları (58)

Major depresif epizod (unipolar ve bipolar)
Mani
Mikst afektif tablolar
Katatoni
Afektif semptomları belirgin şizofreni
Şizoafektif bozukluk

EKT'nin ilk seçenek olarak düşünülmesi gereken durumlar ise Çizelge 2.2'de sıralanmıştır.

Çizelge 2.2. EKT'nin ilk seçenek olduğu durumlar.

Hızla düzelme gerektiren durumlar
• İntihar eğilimi • Malnütrisyon • Katatoni • Ajtasyonlu ağır psikoz
Diğer tedavilerin daha riskli olduğu düşünülen durumlar:
• Yaşlılarda • Gebelikte
Hasta EKT'yi tercih ettiğinde

Psikotik hastaların tedavisi ile klinik uygulama alanına giren EKT'nin tarihsel olarak ilk tanısal endikasyonu şizofrenidir. Ancak günümüzde EKT uygulanan hastaların çoğunun tanısının depresyon olduğu dikkat çekmektedir (59). Psikofarmakolojik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile EKT'nin öncelikli tedavi olarak kullanımı büyük oranda azalmıştır. Bununla birlikte farmakoterapinin zaman zaman yeterli etkinlik sağlayamadığı durumlar olduğunun görülmesi üzerine, ilaçlara dirençli durumlar öncelikli endikasyonlar arasına girmiştir. Günümüzde belirtilerin şiddeti, tehlikeliliği ve eşlik eden tıbbi sorunlar gibi hızlı yanıt alınmasına ihtiyaç duyulan durumlarda veya daha önceden EKT'ye iyi yanıt alındığı biliniyorsa, farmakoterapiden önce de EKT uygulanabilmektedir.

İlaç tedavisine yetersiz yanıt alınan şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında tek başına veya antipsikotik ilaçla birlikte EKT uygulanmaktadır (60). EKT ayrıca, ilaç tedavisinden yeterince yararlanamayan veya ilaç tedavisi uygulanamayan mani olgularında, psikotik özellikli veya hızlı döngülü duyugudurum bozukluklarında ve katatonide de kullanılmaktadır (61).

EKT daha nadir olmakla birlikte, diğer tedavilere yanıt alınamayan bazı tıbbi durumların tedavisinde de kullanım alanı bulmaktadır. Bunlar arasında özellikle “onoff” fenomeninin gözlemlendiği dirençli Parkinson hastalığı (62), malign nöroleptik sendrom (63), dirençli nöbet bozukluğu (64), letal katatoni (65), ve deliryum (66) bulunmaktadır. Tıbbi ve psikiyatrik durumun etkili ve acil müdahale gerektirdiği, EKT’nin medikal tedaviye göre daha az riskli olduğu düşünülen (gebelik, ileri yaş gibi) veya hastanın medikal tedavi yerine EKT’yi tercih ettiği durumlarda EKT ilk sıra tedavi olarak tercih edilmektedir.

2.1.8. EKT’nin Kontrendike Olduğu Durumlar

Elektro konvulsif tedavi için kesin kontrendikasyon bulunmamakla birlikte görece kontrendikasyonlar bulunmaktadır. Bu görece kontrendikasyonlar varlığında bile uygulanabilmektedir (38).

- Hipertansiyon: EKT öncesi tansiyon düzenlenmelidir
- Kardiyovasküler durumlar: Son üç ayda geçirilmiş myokard enfarktüsü (ilk on günde azami özen göstererek yapılmalı, üç ayda risk giderek azalır) anstabl anjina, dekompanse kalp yetmezliği, aort stenoza dâhil ciddi kalp kapak hastalıkları.
- Bradikardi: Bradikardi ve kalp bloğunda dikkatli olunmalıdır. EKT uygulamasında, uyarının ardından zaten bradikardi olmaktadır. Nöbet oluşturmeyen uygulamalarda (doz titrasyon uygulaması) risk daha da artar. Tedavi öncesi atropin gibi antikolinergiklerin kullanımı düşünülebilir.
- Artan kan basıncı ile yırtılma riski olan anevrizma ya da damar malformasyonu: İntrakranial ve abdominal anevrizmada hipertansiyondan kaçınılmalıdır.

- Bazı beyin tümörleri veya diğer serebral yer kaplayan lezyonlarda (YKL) olduğu gibi artmış kafa içi basınç: enfarkt, kanama, demans, anevrizma, travma, tümör vb intrakranial patolojilerde basınç artışı yoksa EKT uygulanabilir. Yakın geçmişte beyin hasarı, enfeksiyon, felç, kanama olduğunda dikkatli olunmalıdır. Bu olgular bilişsel yan etkilere karşı daha hassastır.
- Yakın geçmişte serebral enfarkt.
- Ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ya da pnömoni gibi pulmoner durumlar.
- Epilepsi: Epileptik status riski olabilir. Bu nedenle antikonvülsan tedavinin sürdürülmesi gerekebilir. Ancak nöbet eşiği yükseleceğinden ilaç dozu düşürülmelidir. Öte yandan EKT de nöbet eşiğini yükseltir. Sonuç olarak epilepside EKT sırasında spontan ya da uzamış nöbetlere pek rastlanmaz.
- Osteoporoz: Uygulamada kas gevşemesinin tam olduğundan emin olunmalı, yeterli süre beklenmelidir. Değerlendirmede patellar refleskle kuadriseps kasının gevşemesi test edilebilir.
- Kafatasında defekt: Elektrod yerleşiminde güçlük yaşanabilir,özen gösterilmelidir.
- EKT ile ilgili riskin önemli ölçüde arttığı diğer durumlar:
 - Feokromasitoma
 - Retina dekolmanı: EKT ile göz içi basınç artar.Oftalmoloji konsültasyonu ve tansiyon regülasyonu ile EKT uygulanabilir
 - Akut dar açılı glokom
- Diğer anestezi kontrendikasyonları:
 - Tromboflebit (antikoagüle edilmeli)
 - Anemi (Hb<10g/dl), orak hücreli anemi
 - Ağır metabolik sorunlar
 - Üst hava yollarında obstrüksiyon (artrit, diş absesi, yüz deformitesi, tümör, larinks hastalıkları)
 - Myopati, myastenia gravis, müsküler distrofi
 - Malign hipertermi eğilimi

Kalp pili ve implante otomatik defibrilatörü olanlarda dikkat edilmelidir. EKT'nin modern bir kalp pilinin işleyişini bozması beklenmez. Ancak emin olunmadığında kardiyologdan görüş alınmalıdır. Uygulama koroner yoğun bakım birimine yakın bir yerde yapılmalıdır. İzleme kabloları iyi topraklandırılmış olmalı, tercihen hastayı tutan kişinin yer ile teması olmamalıdır. İmplant otomatik defibrilatörler EKT etkilerine daha açıktır. Bu nedenle bir kardiyolog ve anestezi uzmanı ile birlikte değerlendirilmelidir (67). EKT uygulamasında dikkat edilmesi gereken durumlar Çizelge 2.3'te sıralanmıştır.

Çizelge 2.3. EKT'de Riskin Arttığı Durumlar

Yer kaplayan serebral lezyon
İntrakraniyal basınç artışı
Yakın geçmişte myokard enfarktüsü
Yakın geçmişte serebrovasküler hastalık
Anevrizma
Retina dekolmanı
Feokromasitoma

Güvenli EKT uygulamalarının sağlanması ve risklerin en az düzeye indirilmesi amacıyla uygulama öncesi rutin laboratuvar tekniklerinin yanı sıra anestezi konsültasyonu ve göz dibi muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Eşlik eden diğer hastalıklar varlığında ise gerekli ileri değerlendirmeler ve uzman konsültasyonları da yapılmalıdır (38). EKT uygulaması öncesi değerlendirme Çizelge 2.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.4. EKT öncesi değerlendirme

Tıbbi ve psikiyatrik öykü
Fizik muayene
Psikiyatrik muayene
Laboratuvar tetkikleri -EKG -Tam Kan sayımı -Karaciğer fonksiyon testleri -Elektrolitler
Anestezi konsültasyonu
Seçilmiş olgularda: -Beyin tomografisi (BT) ve manyetik rezonans incelemesi (MR) -Elektroensefalografi -Göğüs röntgeni ve akciğer grafisi

Her hastada fiziksel ve mental hastalıklara ait risk ve yararlar bireysel temelde değerlendirilmelidir. Aşağıda sıralanan risklerin eksiksiz olarak ortaya konması çok önemlidir:

- Psikiyatrik hastalığın şiddeti ve bireye oluşturduğu riskler,
- Psikiyatrik hastalığın EKT ye yanıt verme olasılığı,
- EKT nin tıbbi riskleri ve bunların ne ölçüde azaltılabileceği ya da kontrol edilebileceği,
- Alternatif tedavi seçenekleri, bu tedavilere yanıt olasılığı ve bunların istenmeyen etkileri,
- Kişinin herhangi bir tedaviyi kabul etmemesi durumunda olası sonuçları.

Bu risk yarar değerlendirmesinin tartışmalarına hasta ve ailesi katılmalıdır. Hastanın onay verme kapasitesinin bulunmadığı durumlarda hasta yakınlarının bu sürece katılımı sağlanmalıdır. Tedavi ve riskleri, olası yararları ve alternatif tedavi seçenekleri tartışılmalıdır. Tüm tıbbi ve cerrahi durumlar EKT öncesi değerlendirilmeli, tedavi edilmeli ya da stabilize edilmelidir. Hastanın EKT

esnasında yüksek risk altında olacağı düşünüldüğünde tıbbi tedavi EKT tekniği ya da her ikisi de değiştirilerek riskin en aza indirilmesine çalışılmalıdır.

2.2. Psikiyatri ve İmmunoloji

Bağışıklık sistemi organizmaya ait olmadığı algılanan materyallere karşı organizmayı korumayı amaçlayan karmaşık birçok doku ve hücre birleşiminden oluşmaktadır. Genel olarak bağışıklık sistemi iki temel mekanizma aracılığıyla işlev göstermektedir: humoral ve hücre-aracılı bağışıklık. Humoral bağışıklıkta antijenik değişikliklere karşı yanıt olarak B lenfositleri tarafından üretilen antikorlar yer alırken, hücre-aracılı bağışıklıkta ise T lenfositleri ve monositler tarafından üretilen peptidler olan sitokinler yer almaktadır.

Daha önceleri immün sistemin sadece organizmaya yabancı etkenlerin yayılımına karşı savunmada önemi olan bir otonom savunma sistemi olduğu düşünülmekle birlikte aynı zamanda sinir sisteminden bağımsız çalışmakta olduğu şeklinde yaygın bir görüş bulunmaktaydı. Son 25 yılı aşkın yürütülen çalışmalarla birlikte aslında beynin bağışıklık sistemini etkilediği, bunun yanı sıra nöral ve endokrin fonksiyonların ve davranışın bağışıklık sistemi tarafından etkilendiği ortaya çıkarılmıştır.

Psikoimmünoloji, psikiyatrik bozuklukların fizyopatolojilerinin temelinde psikoimmünolojik değişikliklerin yer aldığını öne süren interdisipliner bir çalışma alanıdır (68, 69). İmmünmodulator mekanizmalar periferik ve santral sinir sisteminde inflamatuvar yanıtlar ortaya çıkarırlar, anti-inflamatuvar sitokinlerin ve reseptörlerinin up-regülasyon ve down-regülasyonunu içerirler sitokinler nöronal migrasyonu düzenlemek, sinaptik maturasyonu, gaberjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu sağlamak için kan beyin bariyerini geçebilme özelliğine sahiptirler. Bu inflamatuvar mediyatörlerin dengesi bozulursa inflamatuvar sitokinler nöronal inflamasyonu, yıkımı ve dejenerasyonu tetiklerler. Bunlar da birçok nöropsikiyatrik hastalığın etyolojisinde rol oynamaktadır (70). Psikoimmünoloji alanında sıklıkla işaret edilen sitokinler arasında proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlekin-1 beta (IL-1 β) ve interlekin-6 (IL-6)

yer almaktadır (71). Diğer hücreler ise hedef hücreleri lizise uğratan “natural killer” (NK) hücreleridirler (72).

Yatkınlık–stres-inflamasyon modeli, stres kadar önemli ve proinflamatuvar sitokinleri arttırabilir ve hatta kalıcı bir pronflamasyon durumuna sebep olabilir. İmmün sistem gen çevre ve immünite etkileşimi içinde önemli bir yere sahiptir Dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik ve glutamaterjik nörotransmitterlerlerdeki değişimler alt düzey nöroinflamasyonda gösterilmiş olup Şizofrenik belirtilerin oluşumunda direkt olarak etkilidir. Merkezi sinir sistemindeki voüm kaybı ve mikrogial aktivasyon, nörogörüntüleme çalışmalarında gösterilmiştir. Bu da alt düzey nöroinflamasyon varsayımını desteklemektedir. İleri destekleyici veriler özgül çalışmalardaki anti-inflamatuvar ilaçların terapötik etkilerinden ve antipsikotiklerin antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkilerinden elde edilmiştir

Şizofreni hastalarının kanlarında ve serebrospinal sıvılarında sitokinler ve diğer proinflamatuvar markırlar yükselmiş olarak bulunmaktadır (73). Yakın zamanda yapılan nöroanatomik, nörobiyolojik, çevresel ve genetik çalışmalar şizofreninin patogenezinde inflamatuvar yolların yer aldığı fikrini güçlendirmektedir. Şizofreni hastalarında ve hayvan modellerinde santral sinir sistemindeki inflamatuvar protein seviyeleri bu bilgileri desteklemektedir. Non-stereoid anti-inflamatuvar özelliği ve irreversible COX -1 (cyclooxygenase) ve COX- 2 inhibitörü olma özelliği bulunan aspirinin kardiyovasküler metabolik sendrom hastalarında C-reaktif protein, IL-6 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi plazmadaki inflamatuvar biyomarkır seviyelerini düşürdüğü bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar en az 3 üç ay boyunca günlük 1000mg aspirin tedavisinin şizofreninin çekirdek semptomlarını azalttığı, pozitif ve negatif sendrom skorlarında gelişmeyle sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca 6 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada celecoxib (COX-2 inhibitörü) tedavisi ile pozitif ve negatif belirtilerde plaseboya göre daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Antipsikotik tedavinin şizofreni hastalarında sitokin seviyelerini düşürdüğü yönünde ilginç ve önemli veriler bulunmaktadır. Maternal immün aktivasyonda atipik antipsikotiklerin proinflamatur sitokinlerin üretimini

baskıladığı görülmektedir. Klozapin, olanzapin ve risperidonun lipopolisakkarit tedavisi alan farelerde TNF- ve IL-6 üretimini baskılayabilmesi antipsikotik tedavinin immün sistem yanıtını baskılamada bir parça rolünün olduğunu desteklemektedir. Ek olarak insanda kandaki inflamasyon ilişkili proteinlerin seviyelerinin ölçülmesi antipsikotik ilaç tedavi yanıtını göstermede yararlı olabilir (74).

Yapılan çok sayıda çalışma inflamasyonun bipolar bozukluğun patofizyolojisini içerdiğini göstermektedir (75). Sitokinlerin beyne ulaşarak bipolar bozuklukla ilişkili tüm patofizyolojik verilerle iletişim halinde oldukları gösterilmiştir (76). Mani sırasında IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin yükseldiği, depresyon sırasında ise IL-6'nın yükseldiği gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- α hem erken hem de geç evrelerde yükseldiğini destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 un bipolar bozukluğun erken evrelerinde yükseldiği de bildirilmiştir (77). Yükselmiş C-Reaktif protein (CRP) seviyelerinin manik epizod ile güçlü bir ilişkinin olduğu da ifade edilmiştir (78).

Major depresif bozukluğun patofizyolojisini açıklamak için monoamin hipotezi artık yeterli sayılmayıp inflamatuvar mekanizmalar araştırılmaya başlanmıştır (79). Major depresif bozukluk sıklığı çok çeşitli faktörlerle (psikolojik stres, medikal hastalıklar, obezite, zayıf beslenme, düzensiz uyku, sosyal izolasyon) ilişkili olup bu faktörlerin yükselmiş inflamatuvar yanıt ile sonuçlanan durumlar olduğu bilinmektedir (80). Postmortem çalışmalarda nörokimyasal bulgular majör depresif bozukluğun inflamatuvar komponentini desteklemektedir. İmmün sistem üzerinde etkili olan tedaviler (interferon gibi) duygudurumu etkilemektedir. Depresyonun inflamatuvar ya da otoimmün komponenti olan hastalıkların bir komplikasyonu olduğu bilinmektedir. Antidepresanları içeren psikotropik tedavilerin bir hedefi de inflamatuvar mekanizmalardır. Major depresyonda da hastalık davranışında olduğu gibi inflamatuvar sitokin yanıtı görülmektedir. Yapılan post-mortem çalışmalarda major depresif bozukluk hastalarında proinflamatuvar sitokinlerin ve inflamasyonla ilişkili proteinlerin serebrospinal sıvıda ve plazmada yükselmiş olduğu

bulunmuştur (81). Yükselmiş proinflatuar sitokin seviyeleri depresyonun klinik belirtileri remisyona girdiğinde de devam eder ve ayrıca bir depresif epizod başlangıcını önceden belirleyebilir. Antidepresan tedavi majör depresyonda yükselmiş sitokin seviyelerinin normale dönmesine yol açabilir. Anti-inflatuar mekanizmalar triptofan metabolizmasını etkileyerek ve aynı zamanda non-steroidal antitinflamatuvar ilaçlar antidepresan ilaçların etkileri ile birlikte hareket ederek majör depresif bozukluk üzerinde söz sahibi olurlar (82).

İnflatuar mekanizmaların majör depresyonun patomekanizmasında rol oynadığına dair çok fazla sayıda kanıt bulunmaktadır. Hastalık davranışının kronik formuyla majör depresif bozukluk inflamatuvar sitokin yanıtı açısından çok sayıda benzerlik göstermektedir. IL-6 ve TNF- α gibi inflamasyonla ilişkili proteinlerin plazma seviyeleri depresif bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre farklı düzeylerde bulunmuştur (83). Proinflatuar sitokinlerin majör depresyonda HPA aksının duyarlılığını azalttığı ve hiperkortizolizme katkıda bulunduğuna dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır (84). Trisiklik antidepresanların (TCA), seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) ve daha yeni olarak da serotonin noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) serum inflamatuvar protein ve sitokin düzeylerini (IL-1 β , IL-6,TNF α , IFN γ) normale çevirdiği gösterilmiştir (85).

Major depresif bozukluktaki inflamatuvar süreçler erken mortalitenin altında yatan nedenler arasında sayılabilir. Major depresyonda bulunan lökosit telomer uzunluğundaki değişiklikler de yüksek oranda yaşa bağlı hastalıklardaki değişikliklerle benzerlik göstermektedir (86). Majör depresif bozukluk tedavisinde inflamatuvar mekanizmalar üzerinde de etkili olabilecek yeni tedavi araştırmaları yapılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Örneklemi

Bu araştırma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Kliniği'nde 2009-2013 yılları arasında yatarak tedavi gören depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni tanısı almış toplam 61 hastanın EKT başlanmadan birkaç gün önce ve tedavi tamamlandıktan birkaç gün sonra alınmış hemogram parametrelerinin Medi-Hasta isimli hastane otomasyon sisteminden hasta dosya numarası ile taranması esasına dayanan geriye dönük (retrospektif) bir araştırmadır.

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilme Ölçütleri

- 18 yaşında veya daha yaşlı olmak
- En az 6 seans EKT almış olmak
- DSM – IV-TR tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk, major depresif bozukluk ya da şizofreni tanısı almış olmak

3.3. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

- Ek tıbbi hastalık varlığı
- Gebelik

3.4. Ölçüm Araçları

Hastaların EKT uygulaması öncesinde ve tedavinin tamamlanması sonrasında 1,8ml mor kapaklı EDTA'lı hemogram tüpüne alınmış venöz kanları biyokimya laboratuvarında elektronik impedans, konduktivite ve laser saçılma yöntemleri ile ölçülerek 20 hemogram parametresine bakılmıştır.

3.5. EKT Uygulaması

EKT endikasyonu konduktan sonra hasta ve yakınlarından EKT yazılı onamı alınır (Ek-1). Her hastadan rutin elektrokardiyogram (EKG), tam kan ölçümü, posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) ve rutin biyokimya tetkikleri istenir. Tetkik sonuçları ile Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Anestezi polikliniği tarafından EKT öncesi değerlendirme için hasta konsülte edilir. Anestezi onayından sonra hastanın EKT seansları haftada 3 seans olacak şekilde Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri Günübirlik Cerrahi Merkezi ameliyathanesinde anestezi asistanı, anestezi teknisyeni, hemşire ve psikiyatri asistanından oluşan bir ekip ile birlikte uygulanır. Anestezik madde olarak tiopental (thiopental sodyum) 0,5mg/kg I.V. bolus kullanılmaktadır. Kas gevşetici ise 2mg/kg Süksinilkolin (depolarizan kas gevşetici) I.V. uygulaması şeklinde yapılmaktadır. EKT uygulamalarında klinğimizde bulunan Thymatron System II EKT cihazı kullanılmaktadır. Uygulama bilateral bitemporal uygulama şeklinde yapılmaktadır.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 04.06.2014 tarihli onayı ile yapılmıştır (Ek-2).

3.7. İstatistiksel Analiz

Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımlı iki grup ortalamalarını karşılaştırmak için iki eş arası t testi (paired samples t test), parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi Wilcoxon Sign Rank test kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak analiz edildi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için % 95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 19 erkek ve 42 kadın olmak üzere toplam 61 hasta alınmıştır. Hastaların yaşları 22 ile 77 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $47,72 \pm 14,87$ 'dir. Hastaların 12'si (%19,7) üniversite, 12'si (%19,7) lise, 10'u (%16,4) ortaokul, 21'i (%34,4) ilkokul mezunu olup 6'sı (%9,8) hiç okula gitmemiştir. Hastalara ait sosyodemografik özellikler Çizelge 4.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Hastalara ait sosyodemografik özellikler

Sosyodemografik özellikler		Ortalama / n	Standard Sapma / %
Yaş		47,72	14,87
Cinsiyet	E	19	31,1
	K	42	68,9
Eğitim	İlkokul	21	34,4
	Lise	12	19,7
	Ortaokul	10	16,4
	Üniversite	12	19,7
	Eğitimsiz	6	9,8

Çizelge 4.2'de önceden EKT almış olma, psikiyatrik tanılar, psikiyatrik hastalığın süresi, EKT sırasında kullanılan psikiyatrik ilaçlar ve sigara kullanımı ile ilgili parametreler belirtilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 18'i (%29,5) önceden EKT almış, 43'ü (%70,5) ise ilk defa EKT almış olan hastalardan oluşmaktadır. Hastalar içerisinde 35 kişi (%53,8) majör depresif bozukluk, 13 kişi (%21,3) bipolar bozukluk, 13 kişi (%21,3) şizofreni tanısı almıştır. Tüm hastaların psikiyatrik hastalık sürelerinin ortalaması 13 ± 11 yıl olarak hesaplanmıştır. Ortalama EKT seans sayısı $8,43 \pm 1,68$ 'dir. Antipsikotik ilaç kullananların sayısı 20 (%32,8), antidepresan ilaç kullananların sayısı 13 (%21,3), anksiyolitik ilaç kullananların sayısı 8 (%13,1), duygudurum düzenleyici ilaç kullananların sayısı 8 (%13,1) olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 33 kişi (%54,1) sigara kullanmakta, 28 kişi (%45,9) ise sigara içmemektedir.

Çizelge 4.2. Tanı ve tedavi ile ilgili parametreler

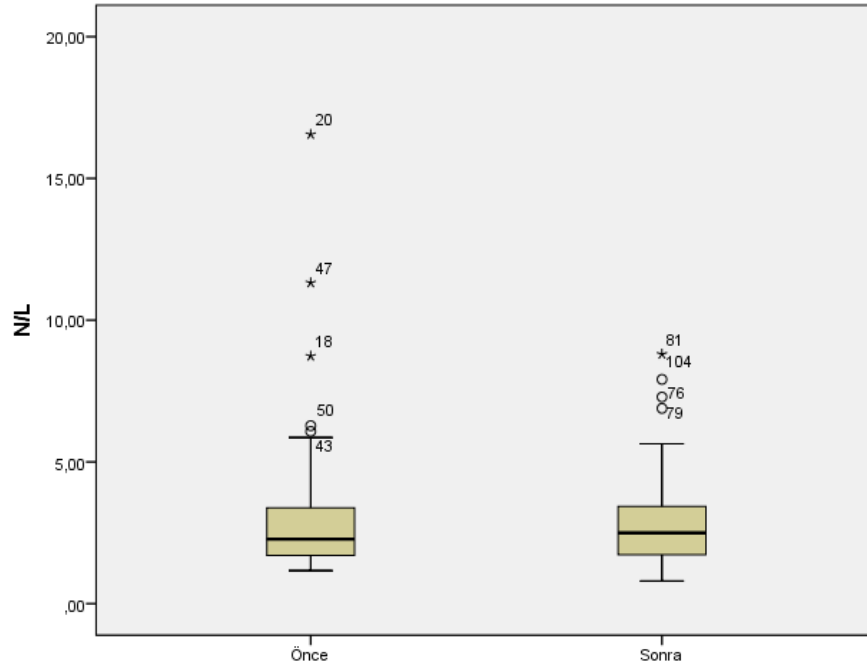
		Ortalama / n	Standart Sapma / %
Önceden EKT almış olmak	Var	18	29,5
	Yok	43	70,5
Psikiyatrik tanı	Depresyon	35	53,8
	Bipolar	13	21,3
	Sizofreni	13	21,3
Psikiyatrik hastalığın süresi (yıl)		13	11
EKT Seans sayısı		8,43	1,68
Antipsikotik	Var	20	32,8
	Yok	41	67,2
Antidepresan	Var	13	21,3
	Yok	48	78,7
Anksiyolitik	Var	8	13,1
	Yok	53	86,9
Duygudurum düzenleyici	Var	8	13,1
	Yok	53	86,9
Sigara	Var	33	54,1
	Yok	28	45,9

Çizelge 4.3'te hastalara ait parametrelerin ilk ve son ölçümleri arasındaki farkın araştırılması amacıyla yapılan analizin sonuçları verilmiştir. Bu çizelgede hastalara ait hemoglobin, hematokrit ve bazofil değişkenlerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri yer almaktadır. Bu değişkenlerden RDW, eozinofil (%), bazofil (%), nötrofil (%), monosit (%) ve eosinofil (%), değerlerinin normal dağılım göstermemesi nedeniyle ortalama yerine matematiksel orta değer (ortanca) değerleri göz önüne alınmıştır. Çizelge 7'de de görüldüğü üzere hemoglobin, eritrosit, RDW ve eozinofil (%) parametreleri açısından ilk ve son ölçümler arasında anlamlı fark saptanmış ($p<0,05$) olup, bu farkın hemoglobin ve eritrositte azalma yönünde, RDW ve eozinofil % de ise artma yönünde olduğu gözlenmiştir. Diğer parametrelerde ise ilk ve son ölçümler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). NLR için ilk ve son ölçümler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.3. EKT öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki farkın araştırılması*

	EKT öncesi			EKT sonrası			p
	Ortanca	Ort.	Ss	Ortanca	Ort.	Ss	
Hb (g/dl)	13,70	13,54	1,52	13,20	13,20	1,40	0,009
Htc (%)	40,10	40,46	4,44	39,50	39,71	4,15	0,092
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2,15	2,12	0,73	7,97	8,36	2,19	0,483
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4,73	4,72	0,62	4,65	4,60	0,55	0,023
MCV (fl)	87,10	86,15	6,11	87,60	86,68	6,19	0,068
MCH (pg/cell)	29,40	28,88	2,71	29,20	28,87	2,55	0,964
MCHC (g/dL)	33,60	33,48	1,38	33,20	33,28	1,42	0,277
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	253,00	261,90	70,32	262,00	265,59	67,09	0,608
RDW (%)	13,70	13,75	1,22	14,20	14,08	0,97	0,002
Nötrofil (%)	62,60	63,36	10,23	64,20	63,82	9,70	0,726
Monosit (%)							
Eozinofil (%)	5,30	5,54	1,51	5,40	5,58	1,76	0,867
Bazofil (%)	1,40	1,85	1,68	1,70	2,33	2,14	0,008
Lenfosit (%)	0,60	0,64	0,59	0,50	0,60	0,44	0,853
MPV (fl)	7,90	8,14	1,09	8,00	8,08	1,11	0,680
NLR	2,27	3,00	2,54	2,49	2,92	1,65	0,466
*Eşli t testi ile analiz edildi.							

NLR için ilk ve son ölçümlerin dağılımının benzer olduğu ve orta değerlerinin yakın olduğu görülmektedir (Şekil 4.1). Ayrıca şekilde bazı uç değerler göze çarpmaktadır, bu değerlerin ölçüm hatasından kaynaklanıp kaynaklanmadığı kontrol edilmiş ve hata saptanmamıştır. Bu nedenle çalışmada tutulmalarına karar verilmiştir. İlk grupta yüksek uç değerler daha sık görülmektedir fakat anlamlı bir fark yaratmamaktadır ($p>0,05$). NLR normal dağılım sağlamadığından ortanca değerler dikkate alınmıştır.



Şekil 4.1. EKT öncesi ve sonrası N/L oranlarının dağılımına ait kutu grafiği.

4.1. Cinsiyete Göre EKT Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan erkek hastaların EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR Çizelge 4.4'te özetlenmiştir. Erkek hastalarda Hb, Htc, lökosit, eritrosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, RDW, nötrofil (%), lenfosit (%), eozinofil (%), bazofil (%), MPV ile NLR parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Monosit (%), değerinde ise EKT sonrasında anlamlı bir azalma göstermektedir ($p=0,02$).

Çizelge 4.4. Erkek hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	14,88	1,17	14,50	1,10	0,16
Htc (%)	44,11	3,62	43,38	3,12	0,48
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	1,81	0,75	8,47	2,05	0,56
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	5,08	0,62	4,97	0,51	0,41
MCV (fl)	87,35	5,74	87,58	5,36	0,23
MCH (pg/cell)	29,53	2,63	29,33	2,32	0,70
MCHC (g/dL)	33,76	1,49	33,46	1,44	0,54
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	232,78	66,32	241,15	72,09	0,57
RDW (%)	13,48	1,35	13,81	1,17	0,12
Nötrofil (%)	63,60	11,66	67,14	10,01	0,06
Monosit (%)	26,39	11,09	22,10	8,80	0,02
Eozinofil (%)	5,97	1,36	6,36	1,90	0,57
Bazofil (%)	1,75	1,23	2,02	1,35	0,31
Lenfosit (%)	0,65	0,38	0,80	0,65	0,33
MPV (fl)	8,33	1,30	8,32	1,00	0,66
NLR	3,65	3,74	3,82	2,27	0,159

Çalışmaya alınan kadın hastaların EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR Çizelge 4.5'te özetlenmiştir. Kadın hastalarda Hb, Htc, lökosit, eritrosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, nötrofil (%), lenfosit (%), monosit (%), eozinofil (%), MPV ile N/L oranı parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Bazofil (%) değerinde ($p=0,001$) ve RDW değerinde EKT sonrasında anlamlı bir artış görülmektedir ($p=0,009$).

Çizelge 4.5. Kadın hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	12,93	1,26	12,62	1,11	0,06
Htc (%)	38,81	3,76	38,05	3,44	0,50
Lökosit (10 ³ /mm ³)	2,26	0,69	8,32	2,28	0,27
Eritrosit (10 ⁶ /mm ³)	4,55	0,56	4,43	0,48	0,14
MCV (fl)	85,61	6,26	86,27	6,55	0,10
MCH (pg/cell)	28,59	2,72	28,67	2,65	0,63
MCHC (g/dL)	33,35	1,32	33,20	1,42	0,40
Trombosit (10 ³ /mm ³)	275,07	68,81	276,63	62,47	0,64
RDW (%)	13,87	1,15	14,20	0,85	0,009
Nötrofil (%)	63,25	9,66	62,32	9,28	0,66
Monosit (%)	27,37	7,64	27,86	7,72	0,84
Eozinofil (%)	5,34	1,55	5,22	1,58	0,49
Bazofil (%)	1,90	1,86	2,47	2,42	0,01
Lenfosit (%)	0,64	0,67	0,51	0,26	0,74
MPV (fl)	8,06	0,99	7,98	1,15	0,84
NLR	2,71	1,74	2,51	1,09	0,740

4.2. İlaç Kullanımına Göre Parametrelerin Değerlendirilmesi

Antipsikotik ilaç tedavisi alanlar EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR açısından Çizelge 4.6’da karşılaştırılmıştır. Hb, Htc, lökosit, eritrosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, RDW, nötrofil (%), lenfosit (%), monosit (%), eozinofil (%), bazofil (%), MPV ile NLR parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır

Çizelge 4.6. Antipsikotik kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,29	1,26	13,06	1,17	0,546
Htc (%)	39,51	3,29	39,04	3,30	0,627
Lökosit (10 ³ /mm ³)	2,21	0,65	8,73	2,66	0,526
Eritrosit (10 ⁶ /mm ³)	4,66	0,54	4,57	0,46	0,486
MCV (fl)	85,20	5,66	85,60	5,56	0,322
MCH (pg/cell)	28,68	2,58	28,72	2,61	0,723
MCHC (g/dL)	33,61	1,15	33,49	1,30	0,955
Trombosit (10 ³ /mm ³)	267,65	87,51	283,70	63,54	0,779
RDW (%)	14,07	1,33	14,13	1,11	0,614
Nötrofil (%)	61,83	11,80	63,28	9,55	0,575
Monosit (%)	5,52	1,56	5,69	1,86	0,370
Eozinofil (%)	1,80	1,45	2,14	1,72	0,268
Bazofil (%)	0,67	0,85	0,57	0,44	0,727
Lenfosit (%)	26,27	7,97	25,72	8,44	0,370
MPV (fl)	8,36	1,27	8,07	1,25	0,420
NLR	2,80	2,06	2,82	1,66	0,881

Antidepresan ilaç tedavisi alan hastalar EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR açısından Çizelge 4.7’de karşılaştırılmıştır. Lökosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, RDW, nötrofil (%), lenfosit (%), eozinofil (%), bazofil (%), ve MPV parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Hb, Htc, eritrosit, monosit (%) düzeylerinde EKT sonrası anlamlı azalma, NLR’de ise anlamlı artış görülmektedir.

Çizelge 4.7. Antidepresan ilaç kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	14,26	1,29	13,40	0,89	0,007
Htc (%)	42,26	3,83	40,00	2,63	0,036
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	1,98	0,69	8,06	1,59	0,861
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4,79	0,44	4,51	0,31	0,034
MCV (fl)	88,16	3,63	88,67	4,20	0,463
MCH (pg/cell)	29,81	1,72	29,73	1,59	1,000
MCHC (g/dL)	33,79	1,22	33,53	1,19	0,462
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	245,38	64,21	244,76	82,35	0,753
RDW (%)	13,26	0,99	13,42	1,13	0,326
Nötrofil (%)	60,40	10,34	64,39	8,70	0,075
Monosit (%)	29,67	9,12	24,73	7,55	0,013
Eozinofil (%)	5,89	1,39	6,31	1,36	0,208
Bazofil (%)	1,77	1,07	2,37	1,83	0,123
Lenfosit (%)	0,58	0,32	0,61	0,56	0,893
MPV (fl)	8,30	0,72	8,10	0,99	0,327
NLR	3,04	4,09	3,09	1,92	0,046

Anksiyolitik ilaç tedavisi alanlar EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR açısından Çizelge 4.8’de karşılaştırılmıştır. Hb, Htc, eritrosit, lökosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, nötrofil (%), lenfosit (%) monosit (%), eozinofil (%), bazofil (%), MPV ve NLR parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. RDW düzeyinde EKT sonrası anlamlı artış görülmektedir

Çizelge 4.8. Anksiyolitik ilaç kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,32	1,35	12,86	1,52	0,233
Htc (%)	39,52	4,70	38,38	4,58	0,484
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	1,50	0,62	7,71	2,94	1,000
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4,46	0,52	4,29	0,47	0,327
MCV (fl)	88,71	2,79	89,37	4,04	0,484
MCH (pg/cell)	29,91	1,30	29,95	1,46	0,778
MCHC (g/dL)	33,71	0,82	33,48	0,98	0,528
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	209,25	49,80	227,37	52,54	0,400
RDW (%)	13,38	1,16	14,38	1,24	0,017
Nötrofil (%)	69,90	9,97	69,12	10,05	0,779
Monosit (%)	21,76	8,61	20,46	8,00	0,484
Eozinofil (%)	5,11	1,08	6,17	1,27	0,090
Bazofil (%)	1,48	1,23	2,16	2,40	0,176
Lenfosit (%)	0,40	0,29	0,43	0,25	0,609
MPV (fl)	8,70	1,13	8,16	0,94	0,159
NLR	4,69	4,89	4,16	2,46	0,779

Duygudurum düzenleyici ilaç tedavisi alanlar EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR açısından Çizelge 4.9’da karşılaştırılmıştır. Hb, Htc, lökosit, eritrosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, RDW, nötrofil (%), lenfosit (%), monosit (%), eozinofil (%), bazofil (%) ve MPV parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır.

Çizelge 4.9. Duygudurum düzenleyici ilaç kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,63	1,21	13,60	0,94	0,725
Htc (%)	40,15	3,48	40,65	2,79	0,400
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2,30	0,63	7,79	1,10	0,262
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4,59	0,48	4,55	0,50	1,000
MCV (fl)	87,81	6,86	89,75	6,22	0,068
MCH (pg/cell)	29,88	2,66	30,07	2,65	0,481
MCHC (g/dL)	34,02	0,96	33,47	0,83	0,261
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	251,62	52,03	257,87	35,17	0,889
RDW (%)	13,83	1,44	13,91	1,04	0,733
Nötrofil (%)	60,10	11,59	59,46	12,85	0,779
Monosit (%)	29,12	8,12	30,22	9,36	0,574
Eozinofil (%)	5,93	1,52	5,35	1,46	0,326
Bazofil (%)	2,65	2,35	2,76	2,59	0,611
Lenfosit (%)	0,46	0,28	0,52	0,19	0,725
MPV (fl)	7,68	0,79	7,80	1,23	0,492
NLR	2,32	1,06	2,27	1,16	0,674

4.3. Önceden EKT Almış Olma veya Olmamaya Göre Değerlendirme

İlk defa EKT almış olan hastaların EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR Çizelge 4.10'da karşılaştırılmıştır. Hb, Htc, eritrosit, lökosit, MCH, MCHC, trombosit, nötrofil (%), lenfosit (%), monosit (%), eozinofil (%), bazofil (%) ve MPV parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Hb'de anlamlı azalma, RDW ve MCV'de ise anlamlı bir artış saptanmıştır.

Çizelge 4.10. İlk defa EKT alan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,69	1,64	13,36	1,45	0,022
Htc (%)	41,02	4,60	40,41	4,17	0,591
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2,07	0,76	8,41	2,31	0,995
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4,77	0,61	4,67	0,57	0,132
MCV (fl)	86,18	5,34	86,86	5,43	0,043
MCH (pg/cell)	28,80	2,49	28,75	2,30	0,975
MCHC (g/dL)	33,38	1,41	33,08	1,48	0,251
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	267,51	74,90	267,90	72,85	0,608
RDW (%)	13,76	1,21	14,18	1,05	0,002
Nötrofil (%)	63,89	10,55	64,40	9,77	0,570
Monosit (%)	26,69	9,23	25,40	8,42	0,258
Eozinofil (%)	5,37	1,50	5,74	1,88	0,345
Bazofil (%)	1,88	1,72	2,25	2,31	0,116
Lenfosit (%)	0,64	0,67	0,59	0,43	0,928
MPV (fl)	8,04	1,12	8,14	1,10	0,332
NLR	3,16	2,81	3,03	1,72	0,522

Önceden EKT almış olan hastaların EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR Çizelge 4.11’de karşılaştırılmıştır. Hb, Htc, eritrosit, RDW, lökosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, nötrofil (%), lenfosit (%), monosit (%), eozinofil (%), ve MPV parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Bazofil (%) değerinde ise anlamlı bir artış görülmektedir.

Çizelge 4.11. Daha önce EKT almış hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,17	1,17	12,84	1,26	0,556
Htc (%)	39,12	3,82	38,05	3,70	0,420
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2,23	0,67	8,25	1,93	0,231
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4,58	0,66	4,43	0,48	0,421
MCV (fl)	86,08	7,84	86,24	7,87	0,845
MCH (pg/cell)	29,07	3,25	29,16	3,13	0,965
MCHC (g/dL)	33,72	1,31	33,76	1,18	0,913
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	248,50	57,63	260,05	52,23	0,586
RDW (%)	13,72	1,26	13,83	0,71	0,407
Nötrofil (%)	62,08	9,58	62,44	9,65	0,711
Monosit (%)	27,98	7,77	27,65	8,51	0,632
Eozinofil (%)	5,94	1,50	5,20	1,38	0,081
Bazofil (%)	1,79	1,62	2,51	1,72	0,011
Lenfosit (%)	0,63	0,35	0,64	0,46	0,831
MPV (fl)	8,38	1,02	7,96	1,13	0,176
NLR	2,63	1,76	2,65	1,50	0,647

4.4. Sigara İçme Durumuna Göre Değerlendirme

Sigara içmeyen hastaların EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR Çizelge 4.12’de karşılaştırılmıştır. Hb, Htc, RDW, lökosit, MCHC, trombosit, nötrofil (%), lenfosit (%), monosit (%), eozinofil (%), bazofil (%), ve MPV ve NLR parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Eritrosit düzeyinde anlamlı azalma, MCV ve MCH düzeylerinde ise anlamlı artış saptanmıştır.

Çizelge 4.12. Sigara kullanmayan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,08	1,48	12,70	1,23	0,095
Htc (%)	39,56	4,51	38,32	3,91	0,168
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	1,97	0,63	7,72	1,68	0,909
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4,61	0,60	4,41	0,48	0,017
MCV (fl)	86,10	6,18	87,25	6,95	0,015
MCH (pg/cell)	28,54	2,68	28,99	2,63	0,013
MCHC (g/dL)	33,11	1,19	33,20	1,37	0,665
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	250,07	60,76	248,17	70,18	0,584
RDW (%)	13,95	1,26	14,21	0,90	0,079
Nötrofil (%)	63,34	9,02	63,61	9,27	0,991
Monosit (%)	27,05	7,37	26,23	8,40	0,674
Eozinofil (%)	5,46	1,52	5,45	1,49	0,895
Bazofil (%)	1,97	1,90	2,48	2,51	0,050
Lenfosit (%)	0,70	0,77	0,54	0,39	0,566
MPV (fl)	8,27	1,02	8,10	1,14	0,485
NLR	2,93	2,82	2,88	1,65	0,838

Sigara içen hastaların EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR Çizelge 4.13’te karşılaştırılmıştır. Hb, Htc, lökosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, nötrofil (%), lenfosit (%) monosit (%), eozinofil (%), bazofil (%) ve MPV ve NLR parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. RDW düzeyinde ise anlamlı artış saptanmıştır.

Çizelge 4.13. Sigara kullanan hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,92	1,48	13,63	1,42	0,93
Htc (%)	41,22	4,30	40,90	4,03	0,907
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2,24	0,80	8,90	2,44	0,574
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4,81	0,64	4,76	0,56	0,786
MCV (fl)	86,20	6,15	86,19	5,52	0,886
MCH (pg/cell)	29,17	2,74	28,77	2,52	0,070
MCHC (g/dL)	33,79	1,46	33,35	1,48	0,104
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	271,93	77,00	280,36	61,58	0,789
RDW (%)	13,58	1,17	13,97	1,02	0,011
Nötrofil (%)	63,37	11,29	64,00	10,18	0,386
Monosit (%)	27,09	9,93	25,92	8,59	0,308
Eozinofil (%)	5,60	1,52	5,69	1,97	0,734
Bazofil (%)	1,75	1,49	2,20	1,80	0,061
Lenfosit (%)	0,60	0,39	0,66	0,47	0,464
MPV (fl)	8,03	1,16	8,07	1,09	0,428
NLR	3,07	2,32	2,96	1,68	0,458

4.5. Tanıya Göre Değerlendirme

Şizofreni tanısı olan hastaların EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR Çizelge 4.14'te karşılaştırılmıştır. Hb, Htc, lökosit, eritrosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, RDW, nötrofil (%), lenfosit (%), monosit (%), eozinofil (%), MPV ve NLR parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Bazofil (%) düzeyinde ise anlamlı artış saptanmıştır.

Çizelge 4.14. Şizofreni tanılı hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,25	1,55	12,87	1,60	0,363
Htc (%)	39,53	4,96	38,69	4,20	0,600
Lökosit (10 ³ /mm ³)	2,01	0,78	8,53	3,02	0,701
Eritrosit (10 ⁶ /mm ³)	4,68	0,61	4,55	0,51	0,530
MCV (fl)	84,72	3,91	85,14	3,78	0,442
MCH (pg/cell)	28,40	1,95	28,33	1,79	0,780
MCHC (g/dL)	33,52	1,45	33,25	1,41	0,463
Trombosit (10 ³ /mm ³)	267,92	79,83	273,38	79,16	0,916
RDW (%)	13,96	1,40	14,08	1,03	0,344
Nötrofil (%)	63,29	12,84	63,62	10,33	0,463
Monosit (%)	26,47	11,41	24,5	8,13	0,345
Eozinofil (%)	6,00	1,65	6,65	1,81	0,345
Bazofil (%)	1,92	2,38	2,83	3,07	0,026
Lenfosit (%)	0,65	0,42	0,71	0,54	0,688
MPV (fl)	8,27	1,04	8,06	0,97	0,442
N/R	3,48	3,13	3,13	1,91	0,458

Depresyon tanısı olan hastaların EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR açısından Çizelge 4.15’te karşılaştırılmıştır. Htc, eritrosit, lökosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, nötrofil (%), lenfosit (%) monosit (%), eozinofil (%), bazofil (%), ve MPV ve NLR parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Hb düzeyinde anlamlı azalma, RDW de ise anlamlı artış saptanmıştır.

Çizelge 4.15. Depresyon tanılı hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,54	1,48	13,14	1,35	0,033
Htc (%)	40,66	4,37	39,64	4,22	0,245
Lökosit (10 ³ /mm ³)	2,06	0,70	7,97	1,79	0,065
Eritrosit (10 ⁶ /mm ³)	4,74	0,66	4,58	0,57	0,058
MCV (fl)	86,16	6,77	86,99	7,02	0,051
MCH (pg/cell)	28,75	2,81	28,90	2,64	0,321
MCHC (g/dL)	33,33	1,27	33,20	1,37	0,774
Trombosit (10 ³ /mm ³)	263,91	62,99	254,37	67,28	0,152
RDW (%)	13,74	1,14	14,11	0,99	0,009
Nötrofil (%)	63,82	8,82	64,23	8,99	0,870
Monosit (%)	27,05	7,58	26,36	8,30	0,561
Eozinofil (%)	5,33	1,45	5,27	1,55	0,831
Bazofil (%)	1,66	1,25	1,91	1,52	0,153
Lenfosit (%)	0,65	0,71	0,59	0,45	0,852
MPV (fl)	8,04	1,00	8,12	1,16	0,629
N/R	2,90	2,58	2,86	1,53	0,806

Bipolar bozukluk tanılı hastaların EKT öncesi ve sonrası hemogram parametreleri ve NLR Çizelge 4.16’da karşılaştırılmıştır. Hb, Htc, eritrosit, RDW, lökosit, MCV, MCH, MCHC, trombosit, nötrofil (%), lenfosit (%) monosit (%), eozinofil (%), bazofil (%), MPV ve N/L oranı parametrelerinde EKT öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır.

Çizelge 4.16. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda EKT öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	EKT öncesi		EKT sonrası		P değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Hb (g/dl)	13,82	1,68	13,71	1,32	0,665
Htc (%)	40,85	4,33	40,92	3,91	0,779
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2,39	0,76	9,26	2,11	0,382
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4,68	0,56	4,70	0,57	0,504
MCV (fl)	87,56	6,08	87,39	5,86	0,507
MCH (pg/cell)	29,70	3,07	29,36	3,00	0,310
MCHC (g/dL)	33,84	1,62	33,53	1,64	0,432
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	250,46	83,15	288,00	49,32	0,087
RDW (%)	13,58	1,31	14,00	0,91	0,181
Nötrofil (%)	62,19	11,64	62,93	11,52	0,807
Monosit (%)	27,70	9,57	26,76	9,56	0,701
Eozinofil (%)	5,63	1,54	5,32	1,94	0,328
Bazofil (%)	2,30	1,94	2,96	2,40	0,209
Lenfosit (%)	0,61	0,37	0,53	0,23	0,554
MPV (fl)	8,30	1,41	8,02	1,17	0,687
N/R	2,80	1,80	2,88	1,82	0,753

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tekrarlayan EKT seanslarının immun sistem belirteçlerinden NLR üzerine etkisi olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bulgularımıza göre EKT tedavisi hastaların NLR düzeyini değiştirmemektedir.

EKT'nin immun sistem üzerine akut etkilerinin incelendiği birçok çalışmada (87, 88, 89) EKT uygulandıktan dakikalar sonra NK hücre aktivitesinde artış tespit edilmiştir. Ayrıca tek seanslık EKT uygulaması IL-6 seviyelerini de artırmıştır (90). Fluitman ve ark. (91) benzer şekilde, tek seans EKT'nin lipopolisakkarid uyarılmasından sonra monosit hücrelerince IL-6, IL-10 ve TNF- α üretiminde artışa; T hücrelerince CD2/CD28 uyarılması sonrasında IFN- γ üretiminde ise azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Sitokin yanıtına göre düzeltme yapıldıktan sonra bile IL-6 ve IFN- γ düzeylerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmaya devam etmiştir (91). Bu çalışmada (91) ayrıca, lökosit, monosit, granülosit ve NK hücre sayısındaki akut artışın uygulamadan 30 dakika sonra başlangıç seviyelerine düştüğü de ortaya konmuştur. Başka bir çalışmada (92) ise plazma IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarının tek seans EKT uygulamasını takiben 3 saat içinde artış gösterdiği, 24 saat içinde EKT öncesi düzeyine gerilediği ifade edilmiştir.

Bazı araştırmacılar (93, 94) glial hücre aktivitesini gösteren S100B proteinine odaklanmış ve EKT'ye bağlı bilişsel bozukluklarla ilişkisi üzerinde durmuşlardır. Çalışmaların birinde (93) EKT seansından sonraki 1. ve 3. saatlerde serum S100B konsantrasyonlarında artış gözlenirken, diğer çalışmada (h) ise EKT sonrası bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmalar EKT'nin tek seansta immun sistem üzerine etkilerini değerlendirmiştir. Ancak EKT'nin akut etkisi, HPA eksenindeki üzerinde başka stresörlerin oluşturduğu etkiye benzer olabilir (4,7). Bu nedenle tek seansın immun sistemi üzerine etkisinin EKT'ye özgül olarak değerlendirilmiş olması yanıltıcı olabilir.

Bazı çalışmalar ise EKT'nin seanları tamamlandıktan sonra immun sistem üzerinde değişiklikler gelişip gelişmediğine odaklanmıştır. Bu konudaki ilk çalışmalarından birinde (87) tekrarlanan EKT seanslarının hem fitohemagglutinin

hem de konkanavalin A'ya bağlı lenfosit blastogenezi artırđıęı bulunmuştur. Başka bir çalışmada (88) EKT seansları tamamlandığında EKT nceki döneme göre hastaların T10 ve IL2R1 lenfosit yzdelisinde anlamlı artış olduğu ve mutlak T10, IL2R1, B2 ve T9 lenfosit sayılarının da EKT ncesi duruma göre yükseldiği gözlenmiştir. EKT ile tek seansta NK hücre aktivitesinde artış gözlenirken EKT tedavisi tamamlandığında ise NK hücre aktivitesinde bir değişiklik oluşmamaktadır (88, 89, 91). Hestad ve ark. (95) MDB hastalarında EKT ncesi TNF- α seviyelerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve EKT tedavisi sonrası düşüş göstererek kontrollerden farksız hale geldiğini, ancak EKT yerine ilaç tedavisi alan MDB hastalarında ise tedavi ile TNF- α seviyelerinde değişme olmadığını göstermişlerdir. Yakın dönemde yapılan bir araştırmada (96) sitokin membran tekniği kullanılarak bir dizi sitokin ölçümü yapılmış ve astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda rolü olduğu bilinen proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-5 ve eotaxin-3'n, 12 seanslık EKT tedavisi tamamlandıktan 24 saat sonra düşüş gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada (96) eotaxin-2 and TNF- β seviyelerinde de düşüş olmasına karşın bu değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Aynı çalışmada (96) ters transkripsiyon zincir reaksiyon yöntemi kullanıldığında ise TNF- β seviyelerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Fluitman ve ark. (91) EKT'nin bazı immun belirteçlerde (TNF- α , IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-4, ve toplam immun hücre sayısı), akut ve geçici etkisi varken tekrarlayan EKT'nin (11 seans) bu belirteçlerde değişiklik oluşturmadığını bulmuşlardır.

Birçok alışmada (92, 94, 97) EKT'nin serum ve serebrospinal sıvı S100B konsantrasyonunu etkilemediği tekrarlanmıştır. EKT ncesi S100B seviyelerinin yksekliliğinin EKT sonrası işler hafızada bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmekle birlikte bazal S100B seviyeleri daha yüksek olan hastaların EKT sonrası daha az öznel bilişsel bozukluk ve depresyon şiddetinde daha belirgin azalma yaşadıkları da tespit edilmiştir (93). Kronik elektrokonvulsif şok uygulanan farelerde de S100B ekspresyonunda değişiklik gözlenmemiştir (98). Diğer hayvan çalışmalarında da (99, 100) sağlıklı ratlarda 10 ardışık gün tekrarlı uygulanan EKT'nin, peritoneal makrofajlarda incelenen nitrik oksit sentezinde azalma oluşturarak immun sistemi zayıflattığı ortaya konmuştur. Bizim alışmamızda da tamamlanmış EKT tedavisinin immun sistem üzerine etkisi incelenmiş ve daha

önceki birçok çalışmada olduğu gibi (88, 89, 91, 96), tekrarlayan EKT seanslarının immun sistem belirteçlerinden NLR üzerine bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Çalışmamız depresif bozukluk tanısı dışındaki hastaların da ele alınarak EKT'nin immun sistem üzerine etkisinin incelendiği ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Depresif bozukluk tanısı dışındaki hastaların çalışmaya alınması EKT'nin immun sisteme etkisinin depresyon şiddetinde azalmadan bağımsız olarak incelenmesine fırsat tanımıştır.

NLR'nin birçok tıbbi hastalıkla ilişkisi ortaya konmuş olmakla birlikte (17, 18, 19) psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu çalışmaların birinde (101) Alzheimer hastalığı olan bireylerle ve sağlıklı kontrollerin NLR düzeyleri karşılaştırılmış ve Alzheimer hastalarında NLR anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Alzheimer hastalarında yapılan başka bir çalışmada (102) da benzer şekilde Alzheimer hastalarının NLR düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuş ve NLR ile neokortikal amilois birikimi miktarı arasında da ilişki tespit edilmiştir. Semiz ve arkadaşlarının (103) yaptığı bir çalışmada da şizofreni hastalarının NLR düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve şizofreni hastalarının NLR düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar psikiyatrik bozukluğu olan hastaların NLR düzeylerine tedavinin etkisi olup olmadığını incelememiştir. Bizim çalışmamızda farklı türde psikiyatrik bozukluğu olan hastaların NLR düzeylerine en eski psikiyatrik tedavi yöntemlerinden biri olan EKT'nin etkili olup olmadığı incelenmiş ve ne toplam hasta grubunda ne de şizofreni, major depresif bozukluk ve bipolar bozukluk hasta gruplarında ayrı değerlendirmede, EKT'nin NLR düzeyini değiştirmede gözlenmiştir.

Çalışmamızın bugüne kadar EKT'nin immun sistem üzerine etkisini inceleyen en geniş hasta sayılı çalışma olması ve depresif bozukluk dışında tanılara sahip hastaları da ele alması gibi güçlü yönleri olmakla birlikte bir dizi kısıtlılığı da bulunmaktadır. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı geriye dönük dosya tarama yöntemi ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bu nedenle EKT'nin NLR üzerine tek seansta ve akut etkisini değerlendirmek mümkün olmamıştır. Ayrıca hastaların EKT öncesi NLR değerleri sağlıklı bir gruba karşılaştırılmamıştır. Diğer bir kısıtlılık ise hastaların tedavi öncesi ve sonrası hastalık belirti

şiddetlerinin ölçülememiş olmasıdır. Ayrıca hastaların immun sisteme olası etkisi olabilecek psikotrop ilaç kullanımı da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Psikiyatrinin bilinen en eski ve en etkili biyolojik tedavi yöntemlerinden biri olan EKT'nin immun sistem üzerine olan etkisini inceleyen araştırma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada immun sistemin kolay elde edilebilir ve ucuz belirteçlerinden biri olan NLR değerlendirilmiş ve farklı tanılara sahip hastaların EKT öncesi NLR düzeylerinin EKT tedavisi tamamlandıktan sonraki düzeylerine göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu bulguya göre tekrarlayan EKT seanslarının immun sistem işlevinde değişiklik oluşturmadığı söylenebilir. Bu bulgu, EKT'nin etki mekanizmasını açıklamak için ortaya atılan immun sistemde değişiklik oluşturma hipotezini desteklememektedir.

EKT'nin NLR üzerine etkisi konusunda daha sağlam kanıtlara ulaşmak için ek ilaç tedavisi almayan hastaların alındığı, her EKT seansı sonrasında ve seansların bitiminde sonuçların kaydedildiği ve NLR ile birlikte interlökinler ve sitokinler gibi diğer immunolojik belirteçlerin de incelendiği araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

ELEKTROKONVULSİF TEDAVİNİN

NÖTROFİL/LENFOSİT ORANINA ETKİSİ

İnflamatuvar ve immun mekanizmaların psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Elektrokonvulsif tedavi (EKT) sadece depresyonun değil, ayrıca şizofreni ve mani tedavisinde, özellikle de farmakolojik müdahalelere yanıtızsızlık durumunda etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Yaygın olarak kullanılmasına karşın EKT'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Çok az sayıda çalışma EKT'nin inflamatuvar ve immun işlevler üzerine etkisini incelemiştir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamatuvar yanıtın basiy ve kolay elde edilebilir bir belirteçidir. Bu çalışmada amacımız bir dizi EKT uygulamasının major depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni tanılı hastalarda NLR'yi değiştirip değiştirmediğini tespit etmektir.

Geriye dönük dosya incelemesi şeklinde yürütülen bu çalışmada 61 hasta (uniplar depresyon, s=35; akut mania s=13; ve şizofreni, s=13) değerlendirildi. Hastaların tekrarlanan EKT tedavisinden birkaç gün önceki ve EKT kürleri tamamlandıktan birkaç gün sonraki tam kan sayımı değerleri kaydedildi ve analize tabi tutuldu.

Hastaların EKT öncesi ($2,27 \pm 2,54$) ve tekrarlanan EKT sonrası ($2,49 \pm 1,65$) NLR değerleri arasında bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca hastalar tanı gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde de bir dizi EKT uygulamasının NLR'yi değiştirmediği tespit edildi.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma EKT'nin NLR üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre NLR düzeyleri tekrarlayan EKT tedavisi sonrası değişiklik göstermemektedir.

Anahtar Sözcükler: Elektrokonvulsif tedavi, nötrofil/lenfosit oranı, inflamasyon, immunoloji.

8. ABSTRACT

THE EFFECT OF ELECTROCONVULSIVE THARAPY ON NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO

Inflammatory and immune mechanisms are reported to play important roles in the pathophysiology of psychiatric disorders. Electroconvulsive therapy (ECT) is regarded as an effective treatment of not only depression, but also schizophrenia and mania, especially when there is no response to pharmacological interventions. Despite the common use of ECT, its mechanism of action is mostly unknown. Few studies examined the effect of ECT on inflammatory and immune functions. The neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) is a simple and easily accessible indicator of the systemic inflammatory response. Our aim was to investigate whether a series of ECT sessions would change NLR in patients with major depression, bipolar disorder, or schizophrenia.

In this retrospective study, we analyzed 61 patients (unipolar depression, n=35; acute mania n=13; and schizophrenia, n=13). Complete blood count measurements were recorded before and after repeated ECT treatment.

We found no difference in NLR between before (2.27 ± 2.54) and after (2.49 ± 1.65) repeated ECT treatments ($p > 0.05$). Furthermore, a series of ECT did not change NLR in separate diagnostic groups.

To our knowledge, this is the first study to evaluate the impact of ECT on NLR. Our findings suggest that NLR levels are not altered after repeated ECT treatments.

Key Words: Electroconvulsive therapy, neutrophil/lymphocyte ratio, inflammation, immunology.

9. KAYNAKLAR

1. 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.
2. McCall WV, Andrade C, Sienaert P. Searching for the mechanism(s) of ECT's therapeutic effect. *J ECT* 2014; 30:87-9.
3. Lanzenberger R. Neurotransmitters and ECT. *J ECT* 2014; 30:116-21.
4. Haskett RF. Neuroendocrine hypotheses, including pituitary-adrenal axis. *J ECT*. 2014;30:107-10.
5. Farzan F, Boutros NN, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. What does the electroencephalogram tell us about the mechanisms of action of ECT in major depressive disorders? *J ECT* 2014; 30:98-106.
6. Bolwig TG. Imaging the brain during/after ECT: a look inside the mechanism of action. *J ECT* 2014; 30:143-52.
7. Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Can J Psychiatry* 2011; 56:13-8.
8. Fink M. Should the dexamethasone suppression test be resurrected? *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112:245-9.
9. Guloksuz S, Rutten BP, Arts B, van Os J, Kenis G. The immune system and electroconvulsive therapy for depression. *J ECT* 2014; 30:132-7.
10. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F, et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999; 19:5054-65.
11. Jankowsky JL, Derrick BE, Patterson PH. Cytokine responses to LTP induction in the rat hippocampus: a comparison of in vitro and in vivo techniques. *Learn Mem* 2000; 7:400-12.
12. Lehtimäki KA, Peltola J, Koskikallio E, Keränen T, Honkaniemi J. Expression of cytokines and cytokine receptors in the rat brain after kainic acid-induced seizures. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003;110:253Y260.

13. Eyre H, Baune BT. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:1397-41.
14. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord* 2012; 141:1-10.
15. Horváth S, Mirnics K. Immune system disturbances in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2014; 75:316-23.
16. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5-14.
17. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2011; 11:445-52.
18. Ayhan SS, Oztürk S, Erdem A, Ozlü MF, Ozyaşar M, Erdem K, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio with the presence and severity of coronary artery ectasia. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013; 41:185-90.
19. Szkandera J, Absenger G, Liegl-Atzwanger B, Pichler M, Stotz M, Samonigg H, Glehr M, et al. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer* 2013; 108:1677-83.
20. Puppe B, Tuchscherer M, Tuchscherer A. The effect of housing conditions and social environment immediately after weaning on the agonistic behaviour, neutrophil/lymphocyte ratio, and plasma glucose level in pigs. *Livestocks Prod Sci* 1997; 48:157-64.
21. Erminio T, Bertoni G. Some physiological and biochemical methods for acute and chronic stress evaluation in dairy cows. *Ital J Anim Sci* 2009; 8:265-86.
22. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1997. p.382.
23. Akdeniz F, Noyan MA. Elektrokonsülsif tedavinin diğ er endikasyonları. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları* 1998; 3:279-84.

24. Cerletti U, Bini L. Un nuovo metodo di shockterapia: l'elettroshock. Bollettino ed Atti della Reale Accademia Medica di Roma. 1938; 16:136-8.
25. Soygür H, Arda B. Elektrokonvulsif tedavi: etik sorunlar ısığında genel bir değerlendirme. T Klin Tıbbi Etik 1996; 4:28-33.
26. Frey R, Schreinzer D, Heiden A, S Kasper. Use of electroconvulsive therapy in psychiatry. Nervenarzt 2001; 2:661-76.
27. Ding Z, White PF. Anesthesia for electroconvulsive therapy. Anesth Analg 2002; 94:1351-64.
28. McClintock M, Ranginwala N, Husain MM. Electroconvulsive Therapy. In: Mueser KT, Jeste DV, editors. Clinical Handbook of Schizophrenia. New York: The Guilford Press; 2008.p.198-9.
29. Coffey CE, Weine RD. Electroconvulsive therapy. Date. Hosp Com Psychiatry 1990; 4:515-21.
30. Deakin JF, Owen F, Cross AJ, Dashwood MJ. Studies on possible mechanisms of action of electroconvulsive therapy; effects of repeated electrically induced seizures on rat brain receptors for monoamines and other neurotransmitters. Psychopharmacology (Berl) 1981; 73:345-9.
31. Anderson DN, Wilkinson AM, Abou-Saleh MT, Blair JA. Recovery from depression after electroconvulsive therapy is accompanied by evidence of increased tetrahydrobiopterin-dependent hydroxylation. Acta Psychiatr 1994; 90:10-3.
32. Juckel G, Mendlin A, Jacobs BL. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression. Neuropsychopharmacology. 1999; 21:391-8.
33. Dam H, Pakkenberg H, Bolwig TG. Electric Stimulation (ECT) in Parkinson disease. Ugesk Laeger 1992; 154:183-7.
34. 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.

35. 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.
36. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, Stefanis C. Prolactin response induced by ECT And TRH. *Br J Psychiatry* 1986; 148:721-8.
37. Papakostas Y, Stefanis C, Markianos M, Papadimitriou G. Electrode placement and prolactin response to electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1986; 2:99-107.
38. Tomruk NB, Kutlar MT, Mengeş OO, Canbek Ö, Soysal H. Elektrokonvulsif Tedavi Klinik Uygulama El Kitabı. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul: Ece Matbaacılık. 2007.
39. Fredman B, d'Etienne J, Smith I, Husain MM, White PF. Anesthesia for electroconvulsive therapy: effects of propofol and methohexal on seizure activity and recovery. *Anesth Analg* 1994; 79:75-9.
40. Devanad DP, Fitzsimmons L, Prudic J, Sackeim HA. Subjective side effects during electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1995; 11:232-40.
41. Dolinski SY, Zvara DA. Anesthetic consideration of cardiovascular risk during electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1997; 13:157-64.
42. Nuttall GA, Bowersox MR, Douglass SB, McDonald J, Rasmussen LJ, Decker PA, et al. Morbidity and mortality in the use of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2004; 20:237-41.
43. Abrams R. Electroconvulsive therapy. 4th edition. Oxford: Oxford University Press, 2002.
44. Andrade C, Gangadhar BN, Swaminath G, Channabasavanna SM. Mania as a Side Effect of Electroconvulsive Therapy. *Convuls Ther* 1988; 4:81-3.
45. Dewald PA, Margolis NM, Weiner H. Vertebral fractures as a complication of electroconvulsive therapy. *J Am Med Assoc* 1954; 154:981-4.
46. Hoenig J, Chaulk R. Delirium associated with lithium therapy and electroconvulsive therapy. *Can Med Assoc J* 1977; 116:837-8.

47. Squire LR, Slater PC, Chace PM. Anterograde amnesia following electroconvulsive therapy: no evidence for state-dependent learning. *Behav Biol* 1976; 17:31-41.
48. Squire LR, Slater PC, Miller PL. Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy. Long-term follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:89-95.
49. Calev A, Nigal D, Shapira B, Tubi N, Chazan S, Ben-Yehuda Y, et al. Early and long-term effects of ECT and depression on memory and other cognitive functions. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179:526-33.
50. Shellenberger W, Miller MJ, Small IF, Milstein V, Stout JR. Follow-up study of memory deficits after ECT. *Can J Psychiatry* 1981; 27:325-9.
51. Devanand DP, Verma AK, Tirumalasetti F, Sackeim HA. Absence of cognitive impairment after more than 100 lifetime ECT treatments. *Am J Psychiatry*. 1991; 148:929-32.
52. Öztürkoğlu M, Evlice YE, Özpoyraz N, Ünal M, Fettahlioğlu M. Elektrokonvülsif tedavinin antidepresan etkinliği ve yan etkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1994; 5:109-12.
53. Özsan HH. Elektrokonvülsif tedavi ve bellek. Çelikkol A, editör. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları: Elektrokonvülsif Tedavi. 3.Cilt, 2.Sayı, Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi. 1998.p.329-32.*
54. Squire LR, Miller PL. Diminution of anterograde amnesia following electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1974; 125:490-5.
55. Szabo K, Hirsch JG, Krause M, Ende G, Henn FA, Sartorius A, et al. Diffusion weighted MRI in the early phase after electroconvulsive therapy. *Neurol Res* 2007; 29:256-9.
56. Munk-Olsen T, Laursen TM, Videbech P, Mortensen PB, Rosenberg R. All-cause mortality among recipients of electroconvulsive therapy: register-based cohort study. *Br J Psychiatry* 2007; 190:435-9.
57. Watts BV, Groft A, Bagian JP, Mills PD. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. *J ECT* 2011; 27:105-8.

58. 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.
59. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2012; 14:146-50.
60. Braga RJ, Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia. *J ECT* 2005; 21:75-83
61. Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2008; 23:53-6.
62. Jeanneau A. Electroconvulsive therapy in the treatment of Parkinson disease. *Encephale* 1993; 19:573-8.
63. Nisijima K, Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT*. 1999; 15:158-63.
64. Kamel H, Cornes SB, Hegde M, Hall SE, Josephson SA. Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: a case series. *Neurocrit Care* 2010; 12:204-10.
65. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Antelo RE, Un H. Electroconvulsive Therapy of the Lethal Catatonia Syndrome. *Convuls Ther* 1990; 6:239-247.
66. Dudley WH Jr, Williams JG. Electroconvulsive therapy in delirium tremens. *Compr Psychiatry*. 1972; 13:357-60.
67. Kısa C, Göka E. Elektrokonvulsif tedavi için endikasyon ve kontrendikasyonlar. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2003; 11:12-8.
68. Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol* 2000; 405:167-76.
69. Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav Immun* 2008; 22:129-39.

70. Smyth AM, Lawrie SM. The Neuroimmunology of Schizophrenia, *lin Psychopharmacol Neurosci* 2013; 11:107-17.
71. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology: cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol* 2007; 254:8-11.
72. Moretta L, Bottino C, Pende D, Mingari MC, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells: their origin, receptors and function. *Eur J Immunol* 2002; 32:1205-11.
73. Müller N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation* 2014; 21:109-16.
74. Horvath S, Mirnics K. Immune System Disturbances in Schizophrenia. Review. *Biol Psychiatry* 2014; 75:316-23.
75. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1078-90.
76. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65:732-41.
77. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:804-17.
78. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:952-5.
79. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STARD report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-17.
80. Raison CL, Lowry CA, Rook GA. Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms

- and the pathophysiology and treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:1211-24.
81. Dean B. Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14:997-1012.
 82. Muller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory biomarkers and depression. *Neurotox Res* 2011; 19:308-18.
 83. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:446-57.
 84. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65:732–41.
 85. De Berardis D, Conti CM, Serroni N, Moschetta FS, Olivieri L, Carano A, et al. The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: a review of the current literature. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23:417–22.
 86. Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Su Y, Reus VI, et al. Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress--preliminary findings. *PLoS One* 2011; 6:e17837.
 87. Albrecht J, Helderman JH, Schlessner MA, Rush AJ. A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy. *Psychiatry Res* 1985; 15:185-93.
 88. Fischler B, Bocken R, Schneider I, De Waele M, Thielemans K, Derde MP. Immune changes induced by electroconvulsive therapy (ECT). *Ann N Y Acad Sci* 1992; 650:326-30.
 89. Kronfol Z, Nair MP, Weinberg V, Young EA, Aziz M. Acute effects of electroconvulsive therapy on lymphocyte natural killer cell activity in patients with major depression. *J Affect Disord* 2002; 71:211-5.

90. Kronfol Z, Lemay L, Madhavan N, Palmio J, Hurme M, Leinonen E, et al. Electroconvulsive therapy increases plasma levels of interleukin-6. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 594:463-5.
91. Fluitman SB, Heijnen CJ, Denys DA, Nolen WA, Balk FJ, Westenberg HG. Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2011; 131:388-92.
92. Lehtimäki K, Keränen T, Huuhka M, Palmio J, Hurme M, Leinonen E, et al. Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT* 2008; 24:88-91.
93. Arts B, Peters M, Ponds R, Honig A, Menheere P, van Os J. S100 and impact of ECT on depression and cognition. *J ECT* 2006; 22:206-12.
94. Agelink MW, Andrich J, Postert T, Würzinger U, Zeit T, Klotz P, et al. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:394-6.
95. Hestad KA, Tonseth S, Støen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003; 19:183-8.
96. Rotter A, Biermann T, Stark C, Decker A, Demling J, Zimmermann R, et al. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J ECT* 2013; 29:162-9.
97. Zachrisson OC, Balldin J, Ekman R, Naesh O, Rosengren L, Agren H, et al. No evident neuronal damage after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 2000; 96:157-65.
98. Jinno S, Kosaka T. Reduction of Iba1-expressing microglial process density in the hippocampus following electroconvulsive shock. *Exp Neurol* 2008; 212:440-7.
99. Roman A, Nawrat D, Nalepa I. Chronic treatment with electroconvulsive shock may modulate the immune function of macrophages. *J ECT* 2008; 24:260-7.

100. Roman A, Nalepa I. Effect of repeated administration of paroxetine and electroconvulsive shock on the proliferative response of lymphocytes and the synthesis of nitric oxide by macrophages in rats. *J ECT* 2005; 21:111-7.
101. Kuyumcu ME, Yeşil Y, Oztürk ZA, Kizilarslanoğlu C, Etegül S, Halil M, et al. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34:69-74.
102. Rembach A, Watt AD, Wilson WJ, Rainey-Smith S, Ellis KA, Rowe CC, et al. An increased neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease is a function of age and is weakly correlated with neocortical amyloid accumulation. *J Neuroimmunol* 2014; 273:65-71.
103. Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman TC, et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2014; 26:220-5.

10. EKLER

Ek 1. EKT Onam Formu



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI
ANESTEZİLİ VE KAS GEVŞETİCİ EKT
(ELEKTROKONVULSİF TEDAVİ) BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

Uygulama İle İlgili Bilgilendirme :

EKT (Elektro Konvulsif Tedavi) aşağıdaki durumlarda kullanılan bir psikiyatrik tedavi yöntemidir.

- Kişinin ilaç tedavisine yeterli yanıt vermemesi,
- Yan etkiler dolayısıyla ilaç kullanamama,
- İlaçla tedavi süresinin riskler nedeniyle beklenememesi, acil tedavi ihtiyacı,
- Kişinin kendisine veya çevresine zarar verme tehlikesi, intihar düşüncesi veya girişi,
- Daha önceki tedavilerden en çok EKT'den yarar görme olma,
- Kişinin tercihi.

Hastanemizde EKT (Elektro Konvulsif Tedavi), halk deyimiyle **şok tedavisi** genel anestezi altında yapılmaktadır. Genel anestezi uygulama esnasında sizi derin bir uykuya sokacak olan ilaçlar damar yoluyla verilir. Aynı yolla verilecek kas gevşeticisiyle istenmeyen kas kasılmaları önlenir. Anestezi ve kas gevşemesi esnasında maske ile solunum desteği verilir.

Modern anestezi genellikle çok güvenlidir. Anestezi esnasında ölüm riski oldukça azdır. Bununla beraber başka istenmeyen yan etkiler olabilir. Bu etkiler genellikle geçicidir, bazıları uzun dönemde sorun olabilir.

Sık görülen istenmeyen yan etkiler : Bulantı veya kusma, baş ağrısı, ağrı veya enjeksiyon bölgesinde yanma, kas ağrısı. Ender görülen istenmeyen yan etkiler : Diş-diş protezinin kırılması ve dudakların yaralanması, alerjik reaksiyonlar ve/veya astım nöbeti, solunum bozulmasıdır.

EKT'nin Riskleri :

- Genellikle geçici hafıza bozukluğu, unutkanlık ve tedavi süresince olan yeni olayları anımsamama,
- Tedavi sonrası kısa süren bir şaşkınlık dönemi,
- Çok ender olarak hastada solunum gecikmesi olabilir. Bu durumda hastaya maskeyle saf oksijen vererek solunum düzelinceye kadar yoğun bakım koşullarında bakımı sürdürülür.
- Kişide var olan protezler (diş, göz, kemik protezi) risk oluşturabilir. Hasta ve yakınları protez varsa hekimi mutlaka uyarmalıdır.
- Nadiren çene, omuz çıkığı, kemik kırıkları,
- Çok ender de olsa 25000-50000 kişide bir ani ölüm.

EKT Öncesi Sorumluluklarınız :

- Sağlık problemlerinizi (hipertansiyon, diyabet vb), geçirdiğiniz ameliyatlarnızı ve diş problemlerinizi doktorunuza söyleyiniz.
- Girişimden önce bir şey yemeyiniz, içmeyiniz. En son yediğiniz-içtiğiniz saati doktorunuza söyleyiniz.
- Eğer sigara içiyorsanız doktorunuza söyleyiniz.
- Kullandığınız bütün ilaçları, sizde alerji ve yan etki yapabilecek bütün ilaçları söyleyiniz.

Form – 70 01 40 00 15

Sayfa 1/2

Rev.No: 00

Genel Anesteziden Sonra Yapmamanız Gerekenler :

Genel anestezi 24 saat boyunca değerlendirme ve yargılama yeteneğinizi etkileyecektir. Bu süre içinde ;

- Hiçbir taşıt kullanmayın.
- Önemli kararlar vermeyin ve hukuki bir belgeyi imzalamayın.
- Alkol almayın, şuur durumunuzu etkileyebilecek diğer ilaçları kullanmayın ve sigara içmeyin. Çünkü bunlar anestezi ilaçları ile etkileşebilir.

" Doktor tarafından, tıbbi bir durum ve hastalığın tanısı nedeniyle, anestezi EKT yöntemi tarafıma önerildi. Anestezi esnasında aniden gelişebilecek, hayatı tehdit edecek durumlar veya tedavi yöntemleri doktorum tarafından bana anlatıldı. Anestezi EKT'nin etki ve risklerini anladım. Verilecek ilaçların kullanılışı ve yan etkileri konusunda bilgilendirildim. Diğer tedavi seçenekleri konusunda bilgilendirildim. Bu konuda verdiğim onayı tedavinin herhangi bir aşamasında geri çekebilme hakkım olduğunu biliyorum.

Yukarıdaki açıklamaların tamamını okudum ve anladım. Tüm bu bilgiler ışığında ANESTEZİLİ EKT UYGULAMASINI KABUL EDİYORUM.

Bu belgenin bir nüshası tarafıma teslim edildi. "

HASTA

Adı – Soyadı :

Tarih :

İmza :

VASI VEYA BİRİNCİ DERECE YAKINI :

Adı – Soyadı :

Tarih :

İmza :

OLAYA TANIK OLAN KURUM GÖREVLİSİ :

Adı – Soyadı :

Tarih :

İmza :

ONAYI ALAN HEKİM :

Adı – Soyadı :

Tarih :

İmza :

Ek 2. Etik Kurul Onay Formu



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

16.....06/2014

Sayı : 70904504/ 28
Konu :

Sayın
Yrd.Doç.Dr.Fatih CANAN
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz,
"Elektrokonvülsif Tedavinin Nötrofil/Lenfosit Oranı Üzerine Etkisi" adlı çalışmaya ait
Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242)249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 70904504/
Konu:

2014

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok I. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Fatih CANAN	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Elektrokonvülsif Tedavinin Nötrofil/Lenfosit Oranı Üzerine Etkisi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 266	Tarih: 04.06.2014
	Sorumlu Araştırmacı Yrd.Doç.Dr.Fatih CANAN tarafından yürütülecek olan "Elektrokonvülsif Tedavinin Nötrofil/Lenfosit Oranı Üzerine Etkisi" adlı çalışmanın yapılmasında <u>bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.</u>	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Başkan

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Ali Aydın YAVUZ
Üye

Prof.Dr. Oktay ERAY
Üye

Prof.Dr. Bilge KARSLI
Üye (İznil)

Prof.Dr.Can TEVİKOL
Üye

Prof.Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Köksal KOCAĞA
Üye (İznil)

Prof.Dr.Selâhattin KUMRU
Üye

Doç.Dr.Nesrin ŞENOL
Üye

Doç.Dr.Doğa TÜRKKAHRAMAN
Üye

Doç.Dr. Gülsim Öge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Ebru Nur BARÇIN
Üye

Turgut ALTUN
Üye (İznil)