



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

Effect of Ketamine, Thiopental and Ketamine–Thiopental Combination during Electroconvulsive Therapy for Depression

Özlem Özkan Kuşçu¹, Feride Karacaer², Ebru Biricik², Ersel Güleç², Lut Tamam³, Yasemin Güneş²

¹Akyurt Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Amaç: İlaç tedavisine dirençli major depresyon vakalarında elektrokonvülsif tedavide (EKT) anestezi indüksiyonunda tiyopental, ketamin ve ketamin- tiyopental kombinasyonunun Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) ve hemodinami üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışma kapsamına 18-65 yaş arasında American Society of Anesthesiology ASA I-III grubu HDDÖ 17 ve 17'den büyük olan hastalar kabul edildi. Prospektif randomize kontrollü olan çalışmamızda olgular 3 gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonunda Grup 1'de tiyopental (4 mg kg⁻¹), Grup 2'de ketamin (1 mg kg⁻¹), Grup 3'te ise ketamin (1 mg kg⁻¹) ve tiyopental (4 mg kg⁻¹) kombinasyonu uygulandı. Tüm olgularda kas gevşetici olarak süksinilkolin (1 mg kg⁻¹) kullanıldı. HADÖ ve HDDÖ, EKT öncesi, 3. EKT, 6. EKT sonrası ve EKT bitiminde değerlendirildi. Hastaların, indüksiyon öncesi, sonrası, EKT sonrası, sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu, nöbet süreleri takibi yapıldı. EKT sırasında ve sonrasında olası yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Grupların demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların 30'u (%52) erkek, 28'i (%48) kadınlardan oluşmaktaydı. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 42,7±15,8 yıl, Grup 2'deki hastaların 44,8±11,6 yıl; Grup 3'teki hastaların ise 38,6±6,8 yıl olarak saptandı. EKT sonrasında, tüm gruplarda HDDÖ değerleri bazal değerlere göre azalma gösterirken gruplar arasında HDDÖ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçek puanı ise ketamin verilen gruplarda daha yüksek tespit edildi. Sistolik ve diastolik kan basıncı ile kalp atım hızı değerleri Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

Sonuç: Bu çalışmada ilaç tedavisine dirençli depresyon nedeniyle EKT planlanan olgularda anestezi indüksiyonunda tiyopental, ketamin ve tiyopental- ketamin kombinasyonu kullanımının depresyon tedavisinde bir fark oluşturmadığı görüldü. EKT öncesinde 1 mg kg⁻¹ verilen ketamin, EKT'nin depresyon tedavisine etkisini artırmadı, buna karşın ketamin anksiyete skorlarında artışa neden oldu.

Anahtar kelimeler: Depresyon, anksiyete, tiyopental, ketamin, elektrokonvülsif tedavi

Objective: We aimed to evaluate the effect of anaesthesia with thiopental (4 mg kg⁻¹), ketamine (1 mg kg⁻¹) and ketamine–thiopental (1 mg kg⁻¹ and 4 mg kg⁻¹, respectively) combination during electroconvulsive therapy (ECT) on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and haemodynamic variables in patients with resistant major depression.

Methods: Patients with HDRS scores above 17 were included. The patients were randomly divided into three groups according to the anaesthesia used. Group 1 was given thiopental (4 mg kg⁻¹), Group 2 was given ketamine (1 mg kg⁻¹) and Group 3 was given ketamine (1 mg kg⁻¹) and thiopental (4 mg kg⁻¹). Succinylcholine (1 mg kg⁻¹) was administered in all patients for muscle relaxation. HDRS and HAM-A scores were evaluated before ECT, after 3, 6. ECT and after the final ECT. Systolic and diastolic blood pressures, heart rates and oxygen saturations were recorded before and after anaesthesia induction and after the ECT procedure. Seizure duration was recorded.

Results: Fifty-eight patients were included in the study. Thirty (52%) patients were male and 28 (48%) were female. The mean age was 42.7±15.8 years in Group 1, 44.8±11 years in Group 2 and 38.6±6.8 years in Group 3. In all groups, HDRS scores were reduced compared with the baseline values. There was no statistical significant difference between the groups regarding HDRS scores. HAM-A scores were higher in Group 2 and Group 3. Systolic and diastolic blood pressures and heart rate values were lower in Group 1 and the difference was statistically significant.

Conclusion: In this study, anaesthesia induced with thiopental, ketamine and thiopental–ketamine combination was observed to not result in a difference in ECT for patients with treatment-resistant depression. Ketamine at a dose of 1 mg kg⁻¹ given just before ECT did not enhance the antidepressant effect of ECT; however, anxiety scores were increased with ketamine application.

Keywords: Depression, anxiety, thiopental, ketamine, electroconvulsive therapy

Giriş

Depresyon, yaşam kalitesini son derece olumsuz etkileyen ciddi bir mental hastalıktır (1). Yaşamları boyunca kadınların %10-30'u, erkeklerin %7-15'i klinik ve biyolojik olarak heterojen olan bu hastalıkla karşılaşır. Depresyonun morbidite ve mortalite oranları yüksektir ve ciddi sosyal ve ekonomik sonuçlar doğurabilmektedir (2).

Tedavisinde antidepresan ilaçlar ve elektrokonvülsif tedavi (EKT) uygulanmaktadır. EKT'nin major depresyonda %80-90 oranında etkili olduğu belirtilmektedir. Buna rağmen psikotrop ilaçların varlığı, EKT'yi ilk seçilecek tedavi olmaktan çıkarıp, yalnızca tedaviye dirençli olgularla sınırlanmaktadır (3, 4). Depresyonun değerlendirilmesi ve şiddetinin ölçülmesinde en çok kullanılan ölçeklerden birisi Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğidir (HDDÖ) (5, 6). Yanıt için ölçek puanında %50 azalma kabul görmüş ve düzelmeye için ise 7 puan ve altına düşme ölçütü haline gelmiştir (7, 8).

Ketamin, etkisini N-metil D-aspartat (NMDA), opioid, muskarinik ve hala açıklanamayan bir takım reseptörler aracılığı ile gösteren anestetik bir ajandır (9, 10). Ketaminin son zamanlarda serotonin ve noradrenalinin monoaminerjik hedefleri üzerinden etki ederek major depresyon tedavisinde rol oynadığı dikkati çekmektedir, ancak tam olarak net sonuçlar yoktur (11-18).

Çalışmamızda ilaç tedavisine dirençli major depresyon vakalarında elektrokonvülsif tedavide (EKT) anestezi indüksiyonunda ketamin (1 mg kg⁻¹), tiyopental (4 mg kg⁻¹) ve ketamin-tiyopental kombinasyonunun HDDÖ, Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HADÖ) ve hemodinami üzerine etkilerini tespit etmeyi amaçladık.

Yöntemler

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından major depresyon tanısı almış hastalar üzerinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Fakülte etik kurul onamı (24.10.2013-23/9) ve hastaların yazılı onamları alınarak, tedaviye dirençli DSM-IV tanı kriterlerine göre major depresyon tanısı konulan, 18-65 yaş arası yetişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Kardiyovasküler hastalık, intrakraniyal hipertansiyon, solunum yolu hastalığı, kırık, glokom, arter anevrizması olanlar ve çalışmaya onay vermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Elektrokonvülsif tedavi uygulamasından bir gün önce preoperatif değerlendirmesi yapılarak uygulanacak yöntem hakkında hasta ve ailesine bilgi verildi. Tüm hastaların EKT öncesi Hamilton Depresyon ve Anksiyete Değerlendirme Ölçek puanları kaydedildi.

Elektrokonvülsif tedavi öncesi açlık süresinin en az sekiz saat olması planlandı. Girişim odasına alınan tüm hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılarak EKG, noninvazif sistolik (SAB) ve diyastolik arter kan basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyon (SpO₂) izlemi için monitörize edildi. Dräger-Fabius anestezi cihazı monitörü ile izlenmeye başlandı.

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

Grup 1'de (Gr TS, n=21): Tiyopental [4 mg kg⁻¹ intravenöz, (İV)],

Grup 2'de (Gr KS, n=19): Ketamin (1 mg kg⁻¹ İV)

Grup 3'de (Gr KTS, n=18): Ketamin (1 mg kg⁻¹ İV) ve tiyopental (4 mg kg⁻¹ İV) uygulandı.

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

Hastaların, indüksiyon öncesi, sonrası ve EKT sonrasında, SAB, DAB, KAH ve SpO₂ değerleri kaydedildi. EKT sonrası nöbet süresi izlenerek kaydedildi. Tüm hastalara bilateral bitemporal, haftada üç kez (tercihen günası) olmak üzere toplam 8 seans EKT uygulandı. Bir olguda ilk EKT'de hangi anestezi ajanı kullanılmış ise diğer seanslarda da aynı çalışma ilacı kullanıldı. EKT uygulaması sırasında ve sonrasında ciddi bradikardi olan olgularda atropin (0,015 mg kg⁻¹), ciddi hipertansiyon ve taşikardisi olan olgularda ise esmolol (0,5 mg kg⁻¹, bolus) yapılması planlandı ve olası diğer komplikasyonlar not edildi.

Elektrokonvülsif tedavi sonrasında spontan solunum geri gelinceye kadar ventilasyona devam edildi. Hemodinamik açıdan stabil ve yeterli spontan solunumu (satürasyon >%97) olan olgular derlenme odasına alındı. Postoperatif derlenme odasında EKT'yi takiben 1 saat içerisinde herhangi bir yan etki veya komplikasyon yaşanmamış ise olgular psikiyatri servisine transfer edildi.

Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği ve HADÖ değerlendirmeleri 3.EKT sonrası, 6. EKT sonrası ve EKT tedavisi bitiminde tekrarlandı. İlaç uygulamalarında olduğu gibi HDDÖ puanlarının %50 oranında azalması EKT'ye yanıt şeklinde değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) 15,0 istatistik paket programları kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi <0,05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışmamıza 61 hasta dâhil edildi. Ancak Grup 2'deki hastalardan üçünde EKT tedavisine son verildi. (bir hastada konfüzyon, iki hastada ciddi anksiyete gelişmesi nedeniyle). Gruplarda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Grupların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Hemodinamik değişiklikler

Elektrokonvülsif tedavi işlemi öncesinde ölçülen SAB değerlerinde, gruplar arasında fark saptanmadı. Anestezi indüksiyonunu takiben ve EKT sonrasında ölçülen SAB ve DAB değerlerinin bütün seanslarda Grup 1'de, Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$). Anestezi indüksiyonu sonrası ve EKT sonrası kaydedilen KAH değerleri, bütün seanslarda Grup 1'de, Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Hamilton anksiyete ve depresyon değerlendirme ölçeği

Elektrokonvülsif tedavinin bitiminde kaydedilen HADÖ değerlerinin tiyopental grubunda, ketamin ve ketamin-tiyopental grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Elektrokonvülsif tedavi öncesi tespit edilen HDDÖ sonuçları gruplar arasında bir fark göstermedi. Her üç grupta da başlangıç sonuçlarına göre EKT uygulamaları sonrasında zamanla HDDÖ sonuçlarının azalma gösterdiği belirlendi. EKT bitiminde gruplar arasında HDDÖ sonuçları açısından bir fark tespit edilmedi (Tablo 2).

Nöbet süresi

Elektrokonvülsif tedavi sonrası nöbet süresinin, tiyopental-ketamin kombinasyonu uygulanan Grup 3'te diğer iki gruba göre daha kısa olduğu belirlendi. Tek başına tiyopental ve ketamin grupları arasında bir fark saptanmadı. Yapılan her EKT işlemi sırasındaki ortalama nöbet süreleri Tablo 3'te gösterildi.

Yan etkiler

Grup 2'deki bir hastada EKT sonrası konfüzyon gelişmesi üzerine elektrokonvülsif tedaviye son verildi. Ketamin uygulanan iki olgu da anksiyete gelişmesi üzerine kendi istekleriyle EKT'ye son verdi. Hipertansiyon gelişen 7 hastada 0,5 mg kg^{-1} intravenöz esmolol yapıldı. Bu olguların tamamı ketamin grubundaydı. Ciddi bradikardi gelişen 3 olguda intravenöz 0,5 mg atropin sülfat yapıldı. Bu olguların ikisi tiyopental, biri ise tiyopental-ketamin grubunda idi. Bu komplikasyonların dışında solunumsal veya kardiyovasküler herhangi bir problemle karşılaşmadı.

Tartışma

Majör depresif bozukluklar ve bipolar afektif bozukluklar sıklıkla inatçı ve yaşamı etkileyen psikiyatrik hastalıklardır (19). Bu hastalıkların tedavisinde geleneksel antidepresanların etkinlikleri kısıtlıdır ve sağlam kanıt düzeyine sahip kılavuzla-

rın eksikliği söz konusudur (20). Bu nedenle yeni ve etkili antidepresanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Güvenli anestezi profili nedeniyle pratikte sıklıkla kullanılan ketamin son zamanlarda tedaviye dirençli depresyon hastalarında antidepresan olarak uygulanmaktadır (11). Ketaminin bu endikasyonla kullanımının rasyonallitesi ise, klinik kullanımda olan ve erişilebilir, tek non-kompetitif blokaj yapan ajan olmasından kaynaklanmaktadır. Depresyonun patolojisi

Tablo 2. Grupların HDDÖ ve HADÖ değerleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=19)	Grup 3 (n=19)	p*
EKT öncesi				
HDDÖ	17,6±4,9	20,0±4,0	19,7±4,3	0,36
HADÖ	10,2±4,3	12,3±4,8	13,1±5,7	0,24
3. EKT sonrası				
HDDÖ	13,3±2,7	13,5±6,6	12,6±2,2	0,41
HADÖ	7,1±3,4	8,5±4,6	9,7±5,4	0,36
6. EKT sonrası				
HDDÖ	8,6±2,7	9,2±6,6	8,0±5,3	0,96
HADÖ	4,0±2,5	5,4±3,4	6,3±4,2	0,13
EKT tedavisi bitimi				
HDDÖ	3,7±1,6	4,8±3,4	4,2±1,4	0,54
HADÖ	1,4±0,8	2,9±1,8	3,2±1,9	<0,017*

*Kruskal-Wallis testi sonuçları.
†İstatistiksel olarak anlamlı fark: Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 1 ve Grup 3 arasındadır ($p<0,017$)
EKT: elektrokonvülsif tedavi; HDDÖ: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği; HADÖ: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği

Tablo 3. Grupların nöbet süreleri

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

EKT: Elektrokonvülsif tedavi
*Kruskal-Wallis testi sonuçları.
Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark:
*Grup 1 ve Grup 3 ile Grup 2 ve Grup 3 arasında ($p<0,017$), †Bütün gruplar arasında ($p<0,017$),
§Grup 1 ve 2 ile Grup 2 ve 3 arasında ($p<0,017$), ||Bütün gruplar arasında ($p<0,017$),
*Grup 1 ve Grup 3 ile Grup 2 ve Grup 3 arasında ($p<0,017$), **Grup 2 ve Grup 3 arasında ($p<0,017$),
**Grup 1 ve 2 ile Grup 1 ve 3 arasındadır ($p<0,017$)

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=19)	Grup 3 (n=18)	Toplam	p
Cinsiyet					
Erkek	11	10	9	30	0,16*
Kadın	9	9	10	28	
Yaş	42,7±15,8	44,8±11,6	38,6±6,8	42±12,1	0,28*

*Ki-kare testi
*One way ANOVA testi

tam olarak bilinmemekle birlikte sıklıkla NMDA reseptörlerinde artmış bir aktivite ortaya çıktığı kanıtlanmıştır.

Kudoh ve ark.'ları (13) ortopedik cerrahi geçiren depresyonlu bir hastada tek doz ketaminin ($0,5 \text{ mg kg}^{-1}$) hastanın durumunda iyileşme sağladığını belirtmişlerdir. Berman ve ark. (14) depresif hastalarda subanestetik dozlarda ($0,5 \text{ mg kg}^{-1}$) İV ketamin infüzyonu kullanarak HDDÖ puanlarına göre depresyon semptomlarında gerileme olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde Zarate ve ark. (15) tek doz ketamin infüzyonu uygulanan 18 hastadan 12'sinde ilk gün depresif semptomlarda düzelme olduğunu belirtmişlerdir. Az sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmış olması, aktif bir plasebo ajanın yokluğu ve uzun dönem sonuçlardaki yetersizlik ketaminin rutin kullanıma girmesini engellemektedir (16). Ketaminin antidepresan etkinliği 67 hastanın dahil edildiği kapsamlı bir çalışmada araştırılmıştır. İlk 24 saatte ketamin verilen hastalarda yanıt oranı %64 iken aktif plasebo olarak midazolam uygulanan grupta %28 olarak belirlenmiştir. Hastaların %17'sinde ketaminle ilgili dissosiyatif yan etkiler uygulamanın hemen sonrasında oluşmuş ve 2 saat sonra da kaybolmuştur (17).

Szymkowicz ve ark. (18) 65 yaş üzerinde, tedaviye dirençli majör depresif bozukluğu olan 4 hastaya $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ İV ketamin uygulamışlar ve olguların tümünde antidepresan etkinin oluşmadığını görmüşlerdir. Bu durumun NMDA reseptörlerindeki yaşa bağlı değişikliklerden kaynaklandığını düşünmüşlerdir.

Elektrokonvulsif tedavi (EKT), unipolar ve bipolar depresyonda hızlı ve etkin olarak kabul edilen bir tedavi şeklidir. Semptomlarda belirgin iyileşme görebilmek için ortalama 5-7 seans gerekmektedir (21). Yapılan farklı çalışmalarda, EKT sırasında kullanılan ketaminin, depresyon semptomları üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, aksine herhangi bir olumlu katkısı olmadığına dair sonuçların bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (11-18, 22-25). Ketamin kliniğimizde EKT uygulaması sırasında nadiren uygulanan bir anestezi ajanıdır. Sıklıkla bu amaçla tiyopental, nadiren de propofol uygulanmaktadır.

Katalinic ve ark. (23) tarafından yapılan ve EKT işlemi sırasında tiyopental-ketamin ve tiyopental-plasebonun karşılaştırıldığı çalışmada EKT tedavisi sonrasında iki grup arasında herhangi bir nöropsikolojik fark tespit edilmemiştir. Abdallah ve ark. (25) yaptığı randomize çalışmada da majör depresif bozukluğu veya bipolar bozukluğu olan hastalarda EKT'de tiyopental ile tiyopental ve ketamin ($0,5 \text{ mg kg}^{-1}$) karşılaştırılmış, EKT'nin başlangıcında ve 1. EKT'den sonra ve 6. EKT'den 24-72 saat sonra olmak üzere HDDÖ skorları değerlendirilmiştir. EKT'nin her iki grupta da anlamlı bir antidepresan etki yarattığı görülmüş, bununla birlikte gruplar arasında ya da grupların zamana göre HDDÖ puanları arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, EKT öncesi verilen $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ ketaminin EKT'nin antidepresan etkisini arttırmadığını destekler yöndedir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer şekilde gruplar arasında HDDÖ sonuçları arasında fark tespit edilmemiştir. HDDÖ puanlarının başlangıç değerlerinden %50 düşük olması depresyonun düzeldiğini destekler yöndedir. Üçüncü EKT sonrasında dahi HDDÖ puan ortalamalarının <17 olduğu ve depresyonun

azaldığı gözlenmektedir. EKT uygulaması öncesi Grup 1'de $17,6 \pm 4,9$ olan HDDÖ puanı 8. seans sonrasında $3,7 \pm 1,6$ 'ye, Grup 2'de $20,0 \pm 4,0$ 'den 8. seans sonrasında $4,8 \pm 3,4$ 'e, Grup 3'te ise $19,7 \pm 4,3$ 'den $4,2 \pm 1,4$ 'ye düşmüştür. Gruplar arasında EKT seanslarının bitiminde ise bir fark saptanmamıştır. Her ne kadar HDDÖ puanlarında EKT öncesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da Grup 2 ve 3'te Grup 1'den daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Yapılan çalışmalarda iv anestezi ajanı olarak tek başına propofol ve propofolle birlikte ketamin uygulandığında, tek başına propofole göre propofol- ketamin ile düzelmenin daha erken olduğu belirtilmiştir (26, 27). Buna karşın Järventausta ve ark. (28) antidepresan tedaviye dirençli, tekrarlayıcı ciddi veya psikotik majör depresif bozukluğu olan 32 hastada yan etki profili daha az olan S-ketamin ($0,4 \text{ mg kg}^{-1}$)-propofol ile plasebo- propofol kullanmışlar ve iki grupta da EKT sırasında depresyon skorlarında belirgin düzelme olduğunu belirtmişlerdir. S-ketaminin dirençli depresyon hastalarında EKT'nin etkinliğini arttırmadığını, dezoryantasyon ve huzursuzluğun S-ketamin grubunda daha fazla görüldüğünü saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer sonuçlar alınmış ve ketamin kullanılan Grup 2 ve Grup 3'te, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede HDDÖ puanlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Elektrokonvulsif tedavi uygulaması sırasında 25 saniyelik nöbet süresi standart olarak kabul edilmekte ve daha kısa nöbet süreleri klinik sonuçların daha kötü olması ile ilişkilendirilmektedir (29). Çalışmamızda ketamin-tiyopental kombinasyonunda diğer gruplara göre nöbet sürelerinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bu etki iki ayrı anestetik ajanın doz azaltılmaksızın birlikte uygulanması ve anestezinin derin olması ile açıklanabilir. Tiyopental grubunda ortalama nöbet süresinin 25 sn'nin altında olması sadece bir seansta gözlenirken ketamin-tiyopental grubunda 3 seansta saptanmıştır. Her ne kadar EKT ile oluşturulan nöbet süresinin depresyon semptomlarının iyileşmesine faydası olduğu belirtilse de bizim hasta gruplarımızda depresyon semptomları açısından farklı bulunmamıştır.

Sonuç

Elektrokonvulsif tedavi uygulamasında tüm gruplarda HDDÖ puanlarının başlangıç değerlerinde göre azalma gösterdiği, EKT bitiminde bu ölçümler arasında bir fark olmadığı, uygulanan dozda ketaminin depresyon semptomları üzerinde tiyopentale üstünlük sağlamadığı, buna karşın HDDÖ (anksiyete) puanlarının ketamin verilen gruplarda daha yüksek olduğu kanısına varılmıştır. Ketaminin farklı dozları uygulanarak yapılacak yeni çalışmalarda antidepresan etkinliğinin ve anksiyete yan etkisinin değerlendirilmesi, bu ilaçla ilgili daha detaylı veriler elde edilmesini sağlayacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (24.10.2013-23/9) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.G., Ö.K., F.K., L.T., E.B., E.G.; Tasarım - Y.G., Ö.K., F.K., E.G., E.B., L.T.; Denetleme - Y.G., Ö.K., F.G., E.G., E.B.; Kaynaklar - Ö.K., Y.G.; Malzemeler - Ö.K., Y.G., F.K.; Veri toplanması ve/veya işlenmesi - Ö.K., Y.G., F.K.; Literatür taraması - Ö.K., F.K.; Yazıyı yazan - Ö.K., Y.G.; Eleştirel İnceleme - E.B., Y.G., E.G., Ö.K., L.T., F.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Çukurova University (24.10.2013-23/9).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Y.G., Ö.K., F.K., L.T., E.B., E.G.; Design - Y.G., Ö.K., F.K., E.G., E.B., L.T.; Supervision - Y.G., Ö.K., F.G., E.G., E.B.; Funding - Ö.K., Y.G.; Materials - Ö.K., Y.G., F.K.; Data collection and/or Processing - Ö.K., Y.G., F.K.; Literature Review - Ö.K., F.K.; Writer - Ö.K., Y.G.; Critical Review - E.B., Y.G., E.G., Ö.K., L.T., F.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Larsen MH, Mikkelsen JD, Hay-Schmidt A, Sandi C. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 808-16. [CrossRef]
- Abelaira HM, Reus GZ, Neotti MV, Quevedo J. The role of mTOR in depression and antidepressant responses. *Life Sci* 2014; 101: 10-4. [CrossRef]
- Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 4th edition. Oxford, Oxford University Press, 2002.
- Kaplan IH, Sadock JB. Kaplan and Sadock Synapsis of Psychiatry Behavioral Sciencs/Clinical Psychiatry. Mass Publishing 2007; 1245-52.
- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synapsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 9th edition. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Challiner, V, Griffiths, L. *Electroconvulsive Therapy: a Review of the Literature*. J Psychiatr Ment Health Nurs 2000; 7: 191-8. [CrossRef]
- Hamilton M. A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 56-62. [CrossRef]
- Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dağ İ, Özbay MH. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-9.
- Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handbook of Exp Pharmacol* 2008; 182: 313-33. [CrossRef]
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji*. 4. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi 2008; 197.
- Mathew SJ, Shah A, Lapidus K, Clark C, Jarun N, Ostermeyer B, et al. Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: current evidence. *CNS Drugs* 2012; 26: 189-204. [CrossRef]
- Caddy C, Giaroli G, White TP, Shergill SS, Tracy DK. Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4: 75-99. [CrossRef]
- Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg* 2002; 95: 114-8. [CrossRef]
- Berman R, Cappiello A, Anand A, Oren D, Heninger G, Charney D, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351-4. [CrossRef]
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856-64. [CrossRef]
- Aan Het Rot M, Zarate CA Jr, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for depression: where do we go from here? *Biol Psychiatry* 2012; 72: 537-47. [CrossRef]
- Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1134-42. [CrossRef]
- Szymkowicz SM, Finnegan N, Dale RM. Failed response to repeat intravenous ketamine infusions in geriatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 285-6. [CrossRef]
- Baune B, Adrian I, Jacobi F. Medical disorders affect health outcome and general functioning depending on comorbid major depression in the general population. *J Psychosom Res* 2007; 62: 109-18. [CrossRef]
- Penn E, Tracy DK. The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012; 2: 179-88. [CrossRef]
- Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, Cryan JF, Dinan TG. A review of ketamine in affective disorders: Current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *J Affect Disord* 2014; 156: 24-35. [CrossRef]
- Correll GE, Futter GE. Two case studies of patients with major depressive disorder given low-dose (subanesthetic) ketamine infusions. *Pain Med* 2006; 7: 92-5. [CrossRef]
- Katalinic N, Garfield JB, Sainsbury K, Hadzi-Pavlovic D. RossMac-pherson neuropsychological and mood affects of ketamine in electroconvulsive therapy. A randomised controlled trial. *J ECT* 2013; 29: 158-61.
- Niemegers P, Schrijvers D, Madani Y, Sabbe BG. Remission of treatment-resistant depression with electroconvulsive therapy and ketamine. *J ECT* 2014; 30: e31-2. [CrossRef]
- Abdallah C, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012; 28: 157-61. [CrossRef]
- Wang X, Chen Y, Zhou X, Liu F, Zhang T, Zhang C. Effects of propofol and ketamine as combined anaesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT* 2012; 28: 128-32. [CrossRef]
- Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. Rapid antidepressant effect of ketamine anaesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression. *J ECT* 2010; 26: 223-7. [CrossRef]
- Järventausta K, Chrapek W, Kampman O, Tuohimaa K, Björkqvist M, Häkkinen H, et al. Effects of S-ketamine as an anesthetic adjuvant to propofol on treatment response to electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a randomized pilot study. *J ECT* 2013; 29: 158-61. [CrossRef]
- Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT* 1999; 15: 5-26. [CrossRef]