

Araştırma / Original article

Kesmek veya kesmemek: Valproatın elektrokonvülf tedavi ile birlikte kullanımı

Gül Eryılmaz,¹ Işıl Gül GÖGCEGÖZ,¹ Gökben HIZLI SAYAR,¹
Cemal Onur NOYAN,¹ Eylem ÖZTEN¹

ÖZET

Amaç: Valproat ve elektrokonvülf tedavinin (EKT) bir arada kullanımı tartışmalı bir konudur. Duygudurum düzenleyici olarak kullanılan antikonvülsanların EKT sırasında nöbetin ortaya çıkışını olumsuz etkilemesinden endişe edilir. Bu çalışmada bipolar bozukluk manik nöbet hastalarında EKT ile eş zamanlı kullanılan tam doz veya azaltılmış dozdaki valproatın klinik etkileri incelenmiştir. **Yöntem:** Nisan 2010-Temmuz 2013 ayları arasında bir psikiyatri hastanesinde bipolar bozukluk manik nöbet tanısı ile EKT uygulanan, epileptik olmayan, araştırma ölçütlerine uygun ardışık 75 hastanın kayıtları incelenmiştir. Nöbet için gerekli enerji düzeyi, nöbet süresi, uygulanan elektrokonvülf tedavi seans sayısı, Young Mani Ölçeği puanlarındaki değişim EKT sırasında tam dozda valproat kullanan, %40 azaltılmış dozda valproat kullanan ve valproat veya başka bir antikonvülsan kullanmayan hasta grupları arasında karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Üç grup karşılaştırıldığında geçirilen nöbet süreleri açısından kontrol grubu ile valproat doz ayarlaması yapılan grup arasında nöbet süreleri açısından fark saptanmamışken, kontrol grubu ile valproat doz ayarlaması yapılmayan grup arasında nöbet süreleri açısından fark saptanmıştır. Remisyona ulaşmak için gerek duyulan EKT seans sayısı tam doz valproat kullanan grupta anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Valproat ile EKT'nin eş zamanlı kullanımı iyi tolere edilmiş, tam doz veya azaltılmış doz valproat kullanan hastalarda ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Tüm olgularda Young Mani Ölçeği puanında anlamlı düşme ve klinik remisyona gözlenmiştir. **Tartışma:** Valproatın EKT ile eş zamanlı kullanımı rutin EKT uygulamasına engel oluşturmamış ve koruyucu duygudurum düzenleyici tedavisine geçişi hızlandırmıştır. Bu bulguların doğrulanması ve bilişsel yan etkilerin gruplar arasında karşılaştırılabilmesi için ileriye dönük araştırmalara gerek vardır. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2015; 16(1):44-50)

Anahtar sözcükler: Elektrokonvülf tedavi, valproat, doz, etkinlik, nöbet süresi

To stop or not to stop? Combined use of valproate and electroconvulsive treatment

ABSTRACT

Objective: Clinical decision regarding the combination of valproate and electroconvulsive treatment (ECT) has been contradictory. Concerns exist that anticonvulsants that are used as mood stabilizers may interfere with seizure during ECT. This report examines the clinical use of concurrent ECT and valproate in full dose and reduced dose for manic episode of bipolar disorder. **Methods:** We studied the records of 75 consecutive non-epileptic bipolar disorder manic episode patients referred for ECT between the months of April 2010 and July 2013 in a psychiatric hospital. We compared mean stimulus intensity, mean seizure duration, number of ECTs administered and changes in Young Mania Scale scores between those who were on full dose valproate, 40% reduced dose valproate and those who were not on valproate or other mood stabilizers. **Results:** Valproate free group and 40% reduced valproate dose group did not significantly differ in seizure duration but full dose valproate group had significantly shorter

¹ Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

Yazışma adresi / Correspondence address:

Yrd.Doç.Dr. Gül ERYILMAZ, Üsküdar Üniversitesi, Altunizade/İstanbul

E-mail: geryilmaz@npistanbul.com

Geliş tarihi: 30.01.2014, Kabul tarihi: 28.03.2014, doi: 10.5455/apd.151320

Anatolian Journal of Psychiatry 2015; 16:44-50

seizure duration than valproate free group. The full dose valproate group had significantly higher number of ECT sessions required. The treatment combination was well tolerated, with no serious adverse events observed in full dose or reduced dose valproate groups. All 75 patients had significantly reduced scores on Young Mania Scale.

Discussion: Concurrent use of valproate with ECT in bipolar disorder manic episode seems safe, did not interfere with routine ECT practice, and allowed for transition to maintenance pharmacotherapy. Prospective studies are required to confirm these findings and also to compare cognitive adverse effects. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2015; 16(1):44-50)

Key words: electroconvulsive treatment, valproate, dose, efficacy, seizure duration

GİRİŞ

Bipolar bozukluk, nöbetlerin yinelenmesi ve iyileşme dönemleri ile giden, bireylerin sosyal ve mesleki yaşantısını önemli ölçüde etkileyen kronik bir psikiyatrik bozukluktur.¹ Genç ve orta yaş grubunda sık görülmesinden dolayı, sosyal ve mesleki işlevlerde yarattığı bozulmaya bağlı olarak topluma getirdiği ekonomik yük depresif bozukluklardan daha fazladır.² Bipolar bozukluğun tedavisinde psikososyal yaklaşımlar ve biyolojik yaklaşımlar sıklıkla bir arada kullanılır. Biyolojik yaklaşımlar farmakoterapi (duygudurum düzenleyiciler ve antipsikotikler) ve beyin uyarım teknikleridir. Bipolar bozukluk tedavisinde sıklıkla kullanılan beyin uyarım yöntemlerinden birisi elektrokonvülf tedavidir (EKT).³ EKT, beynin elektriksel uyarımıyla jeneralize konvüzyonlar oluşturulması temeline dayanan, psiko-farmakolojik tedavi yaklaşımlarına yeteri kadar yanıt vermeyen birçok durumda uygulanan bir tedavi yöntemidir.^{4,5} Kimi zaman hastanın anestezi almasına engel oluşturan bir tıbbi durum, kimi zaman da ajite ve içgörüsü olmayan hastadan bilgilendirilmiş olur almadaki zorluk, ailelerin EKT ile ilgili gerçekçi olmayan bilgileri, EKT sonrası izlenebilecek geçici bellek kusuru ile ilgili kaygılar ve etiketlenme korkusu EKT uygulamalarının önüne engel olarak çıkabilir.⁶ Bunların sonucu olarak, EKT bipolar bozukluk tedavisinde ilk sıra tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır.⁷

Valproat, bipolar bozukluk olgularının tedavisinde sıklıkla kullanılan bir duygudurum düzenleyicisidir.⁸ Valproatın antikonvülzan özelliği nedeni ile nöbet eşiğini yükselterek EKT süresini kısaltabileceği ve EKT'nin etkinliğini azaltabileceği bildirilmiştir.⁹ Bir EKT'nin etkin kabul edilebilmesi için nöbet süresi tek ölçüt değildir, ancak 15 saniyeden kısa süren konvüzyon ve EEG'de gözlenen nöbet süresinin 25 saniyeden kısa olması bazı araştırmacılarca EKT'nin tedavisel etkinliğinin yetersiz olduğunu göstermektedir.^{10,11} Türkiye'de yapılan bir çalışmada depresyon hastalarında ilk EKT seansından itibaren nöbet geçirilmesi için uygulanan elektriksel doz düşüklüğünün ve geçirilen nöbet süresinin uzunluğu-

nun EKT uygulamasına daha hızlı klinik yanıt ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.¹²

Bir tarafta valproat veya diğer antiepileptiklerin EKT ile eş zamanlı kullanımında EKT etkinliğinin azalacağı endişesi varken, diğer tarafta EKT uygulanması gereken bazı psikiyatrik hastaların epilepsi tanılarının da olabilmesi veya ağır, tedaviye dirençli epilepsi olgularında EKT'nin bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi bulunur.¹³ Bu durumda EKT ile eş zamanlı antikonvülzan kullanımının bir sakıncasının olup olmadığı, antikonvülzanın kesilmesi veya sürdürülmesi konusunda hangi kararın daha uygun olacağı sorusu klinisyenin karşısına çıkmaktadır. APA (Amerikan Psikiyatri Birliği) tedavi kılavuzlarında EKT uygulaması sırasında, hastanın epilepsi tanısı olmadıkça antiepileptik kullanımının kesilmesi önerilir.¹⁴ İngiltere kökenli tedavi kılavuzları ise antiepileptiklerin, kişinin epilepsi tanısı olmasa dahi duygudurum düzenleyici olarak EKT ile eş zamanlı sürdürülebileceğini vurgular.¹⁵ Bir gözden geçirme yazısında, epilepsi hastalarında EKT sırasında valproatın sürdürülebileceği, ancak valproatın sürdürülmesine karar verilmişse valproat dozunun %40 oranında azaltılması ve EKT öncesi sabah dozunun alınmaması önerilmiştir.¹³

Belçika'da yapılan bir çalışmada, psikiyatristlerin EKT uygulaması sırasında antiepileptik ilacın dozunu azaltmadan sürdürme ve doz titrasyonu yapma oranları birbirine eşit bulunmuştur.¹⁶ Türkiye'de ise EKT uygulaması sırasında duygudurum düzenleyici olarak alınmakta olan antikonvülzanlara yaklaşımla ilgili bir ortak karar bulunmamakta ve farklı kliniklerde farklı uygulamalar yapılmaktadır.^{17,18}

Amaç

Bu araştırmada bir nöropsikiyatri hastanesinde bipolar bozukluk, manik nöbet tanısı ile EKT uygulanan olgulardan, duygudurum düzenleyici olarak valproat kullanmakta olanlar, EKT öncesi valproat dozu %40 azaltılanlar ve EKT sırasında valproat almayanlardan oluşan üç grubun EKT uygulamalarına ait nöbet süreleri, uygulanan enerji parametreleri, remisyon için gereken EKT

seans sayısı ve klinik değerlendirme ölçeklerine verilen yanıt karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Nisan 2010-Temmuz 2013 tarihleri arasında NİPİstanbul Nöropsikiyatri Hastanesi'nde bir psikiyatrist tarafından DSM-IV-R'ye göre bipolar bozukluk manik nöbet tanısı konulan, hastanede yatarak tedavi gören, tanının doğruluğu ve EKT uygulamasının tıbbi gerekliliği en az dört psikiyatristten oluşan tedavi komisyonunca onaylanan ve EKT uygulanan 95 hastanın dosyaları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için gerekli idari izinler ve yerel etik kurul onayı alınmıştır. Tedavide iki haftadan az süredir valproat kullanan dokuz olgu, benzodiyazepin kullanan beş olgu, epilepsi öyküsü olan iki olgu, karaciğer veya böbrek işlev bozukluğu olan üç olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 76 olgu, valproat kullarımlarına göre üç gruba ayrılmıştır. EKT uygulamasından önce valproat kan düzeyi 50-100 µg/ml aralığında bulunanlar (tam doz grubu), EKT öncesi günlük valproat dozu %40 azaltılanlar (azaltılmış doz grubu) ve EKT uygulaması ile eş zamanlı valproat, başka bir anti-konvülfan, lityum veya benzodiyazepin kullanmayanlar (kontrol grubu) şeklinde oluşturulan üç grup araştırmaya alınmıştır. Hastaların kullandıkları antipsikotikler, klorpromazin eş değer dozu hesaplanarak değerlendirilmiştir. Valproat alan hastalarda EKT seanslarına başlanmadan 1-2 gün önce valproat plazma düzeyi saptanmıştır. Valproat plazma düzeyi için son ilaç dozundan 12 saat sonra 5 cc venöz kan alınmış ve Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS) ile analiz yapılmıştır. Tüm gruplardaki hastalarda eş zamanlı olarak kullanılan tipik ve atipik antipsikotiklerin kan düzeyleri de EKT başlanmadan önce ölçülmüş ve düzeylerin tedavisel aralığın üstünde olmadığı saptanmıştır.

EKT ve sedasyon protokolü

Tüm EKT uygulamaları ameliyathane koşullarında genel anestezi altında yapılmaktadır. EKT öncesinde tüm hastalara rutin olarak elektrokardiyografi, akciğer grafisi, kan biyokimyası ve tam kan sayımı, EEG, beyin MR incelemeleri yapılmıştır. Hastaların anestezili EKT uygulamasına uygun olup olmadıkları anestezi konsültasyonu yapılarak belirlenmiştir. Tüm EKT uygulamaları kısa vuruşlu sürekli akım veren Thymartron System IV (Somatics, IL, USA) EKT aygıtı ile kısa atım, kare dalga tipi, 500-800 mA akım verilmiştir. Tüm hastalara bilateral bitemporal EKT uygulaması yapılmıştır. Verilen enerji değeri titrasyon protokolüne göre yapılmıştır.¹⁹

Anatolian Journal of Psychiatry 2015; 16:44-50

Nöbet süresi elektroensefalografi (EEG) Mecta-Spectrum monitorizasyonu ile yapılmış, bir uyarım ile oluşan konvülfifiyonun süresi 15 saniyenin altında olan hastalara ikinci kez uyarım verilmiştir. EKT, haftada üç kez, 12 saat aç kaldıktan sonra, 12 saat önceden tüm ilaçlar kesilerek uygulanmıştır. Sedasyon için, tüm hastalara bispektral indeks değeri 60 oluncaya kadar propofol infüzyonu yapılmıştır. Bispektral indeks değeri 60'ın altına indikten sonra kas gevşemesi sağlamak için 1 mg/kg süksinilkolin i.v. verilmiştir.

İstatistiksel analiz

Çalışmada verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde veriler ortalama, standart sapma ve yüzde değer olarak verilmiştir. İki grup ortalamalarını karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi, üç grubun ortalamalarını karşılaştırmak için varyans analizi (One Way ANOVA) uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 76 bipolar bozukluk hastası alınmıştır. Grupların sosyodemografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Üç grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, mani, hipomani depresyon nöbet sıklığı açısından istatistiksel yönden farklılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla, 0.52, 0.754, 0.179, 0.440, 0.343, 0.123). Üç grup arasında EKT tedavisi için uygulanan enerji dozları açısından istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2). Üç grupta da valproat dışında bir başka duyudurum düzenleyici ajan, lityum, benzodiyazepin veya klozapin kullanan olgu yoktur. Hastaların kullandıkları tipik ve atipik antipsikotiklerin hesaplanan klorpromazin eşdeğer dozları tam doz valproat grubunda 119,4 mg/gün, azaltılmış doz valproat grubunda 120,1 mg/ml ve kontrol 123.7 mg/ml olarak bulunmuştur. Üç grup arasındaki klorpromazin eşdeğer dozu istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

Üç grup karşılaştırıldığında geçirilen nöbet süreleri açısından istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 2). Kontrol grubu ile azaltılmış doz valproat grubu arasında nöbet süreleri açısından fark saptanmamışken ($p=0.078$), tam doz valproat grubu kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha kısa nöbet sürelerine sahip bulunmuştur ($p=0.038$). Ancak eşik altı nöbet indüksiyonu nedeni ile bir seans içinde uyarım yinelenmesi sayıları arasında ve

Tablo 1. Üç grubun sosyodemografik verileri

	EKT+VLP Doz ayarlaması var (s=21, %27.3)		EKT+VLP Doz ayarlaması yok (s=20, %26.6)		EKT (VLP-) Kontrol (s=35, %45.5)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet						
Kadın	78	16	80	16	60	14
Erkek	32	5	20	4	40	21
Yaş (yıl) (Ort.±SS)	34.1±11		32.5±11		23.97±9	
Hastalık süresi (yıl) (Ort.±SS)	7.1±5.5		5.3±2		6.05±3	
Geçmiş atak sayısı (Ort.±SS)						
Mani	2.0±1.2		0.9±0.8		1±1.5	
Depresyon	1.9±1.2		1.3±0.9		0.9±0.9	
Hipomani	2.2±1.2		1.2±1.1		1±1.3	
Valproat dozu (mg/gün) (Ort.±SS)	1386±2		695.1±2			
Valproat plazma düzeyi (µg/ml) (Ort.±SS)	61.72±12		25.39±7.8			

Tablo 2. Grupların EKT uygulama parametreleri ve klinik yanıt açısından karşılaştırılması

	EKT+VLP Doz ayarlaması var (s=21, %27.3)		EKT+VLP Doz ayarlaması yok (s=20, %26.6)		EKT (VLP-) Kontrol (s=35, %45.5)		p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
EKT doz (mC) (Ort.±SS)	37.8±16		31.1±10		34.7±15		0.374
EKT nöbet süresi (sn)(Ort.±SS)	24.4±6.7		25.6±7		29.4±7		0.029
EKT toplam seans sayısı (Ort.±SS)	9.5±2		8.5±1		7.9±1		0.01
EKT uygulamasının yinelenmesi	1.7±1		1±0		1±0		0.528
Young Mania Rating Scale							
İlk seans öncesi	26.9±7		23.5±8		25.8±5		0.212
7. EKT sonrası	4.1±2		4.3±2		4.7±1		0.584

tedavi öncesi ve sonrası Young Mani Ölçeği puanı değişimi arasında gruplar anlamlı farklılık göstermemektedir.

ANOVA testi ile tedavi süreci boyunca EKT seans sayısı açısından üç grup arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmış ve bu farkın tam doz valproat alan grubun klinik remisyona ulaşabilmesi için diğer iki gruba göre daha fazla sayıda EKT uygulanmasına gerek duyması nedeni ile ortaya çıktığı bulunmuştur.

TARTIŞMA

EKT ve antiepileptik ilaçların eş zamanlı kullanımını konusunda literatürde az sayıda çalışma vardır. Bu yazıların çoğunu olgu sunumları oluşturmaktadır. Bir çalışmada lamotrijin kullanan 19

hastaya uygulanan 289 seans EKT ile ilgili sonuçlar sunulmuştur.²⁰ Bu hastaların 11'inde hem lamotrijin kullanımı sırasında, hem de lamotrijin almazken yapılmış EKT seansları varken, sekiz olguda ise 200 mg/gün'den daha yüksek dozlarda lamotrijin kullanılırken EKT uygulanmıştır. Bildirilen sonuçlara göre nöbet süresi veya elektrik uyaran gücü arasında farklılık gözlemlenmezken, uyarımın yetersiz kaldığı ve nöbetin indüklenemediği seanslar eş zamanlı lamotrijin kullanımında anlamlı biçimde daha siktir. Ancak tedavi etkinliğinin eşit olduğu, lamotrijin ile eşzamanlı EKT uygulamasının daha fazla yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir. Ancak antikonvülzanlar nöbetin ortaya çıkışını engelleyebilir veya nöbet süresini kısaltabilir. Zarate ve arkadaşları, valproat veya karbama-

zepin ile EKT tedavisinin birlikte kullanıldığı yedi olguda kontrol grubuna göre nöbet eşiğinin arttığını bildirmiştir.²¹ Atmış beş yaşındaki bir erkek bipolar bozukluk hastasında ise 1000 mg/gün valproat kullanırken EKT’de nöbet izlenmediğini, ancak günlük valproat dozu 750 mg’a indirildiğinde nöbet izlenebildiğini bildirilmiştir.²¹

EKT ve valproat tedavisinin, tedavi etkinliğini etkilemediği ve yan etkiye neden olmadığı sıklıkla bildirilmiştir.^{10,13,21}

Valproat kullanırken EKT planlanan hastalarda EKT toplam seans sayısı ve hastanede kalış sürelerinin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.²² EKT ile antikonvülzan ajanların birlikte kullanımı nöbet eşiğinin yükselmesi nedeniyle, uygulanan elektrik akımının süresinin ve şiddetinin artmasının yanı sıra, iyileşmenin sağlanması için yapılması gereken EKT sayısının artmasına yol açabilmektedir.²⁰ Fazladan uygulanan her EKT seansı, bilişsel yan etkilerdeki artışla sonuçlanabilmektedir. EKT sayısının artması ve ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle hastanede yatış süresi uzayabilmektedir.²³ Konu ile ilgili önde gelen araştırmacılar, EKT ile eş zamanlı antikonvülzan kullanımının çoğu olguda tedavinin akışını veya EKT’nin etkinliğini değiştirmedeğini, ancak bazı olgularda doz azaltmanın uygun olabileceğini vurgulamışlardır.¹⁶

Çalışmamızda valproat ile kombine edilen EKT uygulamaları ile valproat dozu %40 oranda azaltılmış hastalar ve valproat kullanmayan hastalardaki EKT uygulamaları, nöbet süreleri ve verilen enerji dozları açısından değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Bulgularımıza göre, üç grupta da geçirilen nöbet süreleri normal aralıktadır ve nöbet indüksiyonu için gereken enerji değeri açısından üç grup arasında farklılık saptanmamıştır; ancak tam doz valproat kullanan grupta nöbet süresi daha kısa ve remisyon için gereken EKT sayısı daha çoktur. Nöbet süresinin tedavi etkinliğinde önemi konusunda birbirinden farklı görüşler vardır. Bazı araştırmacılar nöbet süresinin kısalması ile tedavi etkinliğinin azaldığını vurgularken,²⁴⁻²⁵ nöbet süresinin tedavi etkinliğinde büyük bir önemi olmadığını belirten araştırmacılar da vardır.²⁶ Kırk iki bipolar bozukluk hastasıyla yapılan kontrollü bir çalışmada, 750 mg valproatın etkinlik veya yan etki açısından EKT tedavisini etkilemediği bildirilmiştir.³ Yazarlar çalışmada valproat alan grupta kontrol grubuna göre nöbet sürelerinde anlamlı azalma olduğunu, ancak tedavi etkinliğinin azalmadığını belirtmiştir. Sackeim ve arkadaşları eşik üstü uyarı verilmesiyle de nöbet süresinin kısalabileceğini bildirmiş, nöbet süresinin tedavi etkinli-

ğinde tek başına belirleyici olmadığını vurgulamıştır.²⁶

Bu çalışmada valproat dozunu %40 oranda azaltarak uygulama yapılan grupta nöbet süresi ve nöbet için gereken elektrik enerjisi düzeyinin yanı sıra, klinik değerlendirme puanları ile saptanan tedavi etkinliği oranı da antiepileptik ajan almayan gruptan farklılık göstermemiştir. Çalışmada %40 azaltılmış doz grubuna ait valproat kan düzeyi ortalaması 25.39±7.8 µg/ml olarak saptanmıştır. Bu düzey bipolar bozuklukta duygudurum düzenleyici olarak kullanılan valproat için tedavisel etkinliğe sahip olduğu kabul edilen 50-100 µg/ml aralığının dışındadır. Valproatın antikonvülzan etkileri için önerilen kan düzeyi ve dozların, bipolar bozukluk tedavisi için de uygun olduğu varsayılır. Ancak psikiyatrik hasta popülasyonunda valproata ait doz-etki çalışmalarının sayısı yeterli değildir. Bu sınırlılık nedeniyle Teksas İlaç Algoritması Projesi (Texas Medication Algorithm Project) ve Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavisi Ağı (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) Tedavi Kılavuzlarında valproat için önerilen terapötik aralıkların referansı olmadığı belirtilmiştir.²⁷ EKT sırasında valproat kullanmama ile azaltılmış dozda kullanma arasında EKT parametreleri veya EKT etkinlik oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. EKT tamamlandıktan sonra uygulanacak olan koruyucu tedaviye bir an önce başlamak istenmesi durumunda azaltılmış dozda valproat kullanımı yeğlenebilir. Koruyucu tedavide duygudurum düzenleyici olarak valproat kullanılacaksa, bipolar bozukluk hastalarında EKT seansları bitmeden azaltılmış doz valproat tedaviye eklenebilir. Azaltılmış doz uygulamasının önerilebileceği bir diğer klinik durum da, valproat kullanırken EKT başlanacak olan hastalardır. Antikonvülzan kullanmakta olan hastada EKT uygulaması nedeni ile ilaç kesilecekse, aniden kesmekten kaçınılmalıdır. Ani kesim ile uzamış nöbet riski ve epileptik hastalarda epilepsinin klinik gidişinde bozulma riski artar.²⁸ EKT uygulaması sırasında antikonvülzan kullanılması sürdürülecekse, antikonvülzan ajanın kesilmesi yerine dozunun azaltılması yeğlenebilir. Bunun yanı sıra anestezi ajanının değiştirilmesi de düşünülebilir. Anestezi için remifentanil eklenmesi ve metoheksital dozunun azaltılması bir seçenek olarak önerilmiştir.²⁹

EKT ile eş zamanlı kullanılan antikonvülzanlarla ilgili nöbet süresi veya tedavi etkinliğinin dışındaki bir başka sorunlu alan da ilaç etkileşimi olabilir. Antikonvülzanlar ile anestezi ajanları veya kas gevşeticilerin etkileşimi bulunabilir.

Valproatın bazı ilaçların metabolizmasını inhibe ettiği ve plazma düzeylerinde yükselmeye neden olduğu bilinmektedir.³⁰ In vitro çalışmalarda valproatın propolü metabolize eden sitokrom P450 2C9 enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir.^{31,32} Bir başka çalışmada ise propofol anestezisi ile diş tedavisi yapılan zeka geriliği olanlardan valproat kullananlarda sedasyon için gereken propofol dozunun valproat kullanmayan hastalara göre anlamlı biçimde düşük olduğu gösterilmiştir.³³ Valproat kullanırken EKT uygulanan olgularda akılda tutulması gereken önemli bir nokta, oral valproatın sedasyon sağlanması için gerekli olan propofol dozunu azaltacağı, bu hastalarda normal dozda propofol kullanıldığında komplikasyonların ortaya çıkabileceği ve anesteziden uyanma süresinin daha uzun olabileceğidir.

EKT uygulaması sırasında valproat dozunun azaltılması protokolünün tedavi etkinliği, hastanede kalış süresi ve toplam EKT seans sayısını nasıl etkilediğine ilişkin geniş ölçekli çalışmalara gerek vardır. Bu çalışmada, tam dozda valproat alan grupta nöbet geçirmeyen ve yeniden uyarım verilmesi gereken hasta olmamıştır. Tam doz valproat alan grupta nöbet süreleri anlamlı biçimde kısa, ancak halen tedavi için yeterli bulunmuştur. Valproat kullanımı ile birlikte nöbet oluşmaması veya eşik altı nöbetler oluşması halinde yeniden uyarım verilmesi gerekebilir. Bu durumda bradikardi ve postiktal ajitasyon riskinin artacağı gözardı edilmemeli, nöbet süresinin kısa ve uzun olması durumları arasında uzun vadede bilişsel yan etkilerin şiddeti de karşılaştırılma-

lıdır. Bu konuda yapılan tek bir çalışma vardır. Haghghi ve arkadaşlarının çalışmasında valproat alan ve almayan 40 bipolar bozukluk manik nöbet hastasının her birine altı seans bifrontal EKT uygulanmıştır. İki grupta da tedavi etkinliği yeterli ve eşit bulunmuştur. Bilişsel yan etkiler bakımından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır.³⁴

Bu araştırmanın sınırlılıkları arasında geriye dönük desen kullanımı nedeniyle olguların tam doz, azaltılmış doz veya kontrol gruplarına randomize ayrılmamış olması sayılabilir. Bilişsel yan etkiler arasındaki farklılıkların değerlendirilmemiş olması da araştırmanın eksik bir yanıdır. Ancak tüm grupların homojen biçimde bipolar bozukluk manik nöbet tanısına sahip olması araştırmanın güçlü yönünü oluşturmaktadır.

SONUÇ

Bipolar bozukluk hastalarında EKT ile valproatın eş zamanlı kullanımı rutin EKT uygulamasını engellememektedir; ancak tam doz valproat kullananlarda nöbet süresi daha kısa ve klinik remisyon için gerek duyulan EKT sayısı daha fazla olabilmektedir. Azaltılmış doz valproat kullanımı ile nöbet süresindeki kısalma ve gerekli EKT sayısındaki artış dezavantajları ortadan kalkmaktadır. Sonuçlar koruyucu duygudurum düzenleyici tedavisine başlamak için EKT uygulamasının bitmesini beklemeden azaltılmış doz valproat başlanabileceğini düşündürmektedir. Konu ile ilgili bilişsel yan etkileri de kapsayan randomize kontrollü araştırmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7:326-337.
2. ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002; 68:203-213.
3. Jahangard L, Haghghi M, Bigdelou G, Bajoghli H, Brand S. Comparing efficacy of ECT with and without concurrent sodium valproate therapy in manic patients. *J ECT* 2012; 28:118-123.
4. Doğan O. Dirençli obsesif kompulsif bozukluk ve tedavi seçenekleri. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2010; 11:269-278.
5. Virit O, Akçalı A, Bulut M, Savaş HA. Parkinson hastalığı, psikoz ve depresyonu olan üç olgunun elektrokonvulsif tedavi ile etkili tedavisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2010; 11:79-82.
6. Virit O, Ayar D, Savas HA, Yumru M, Selek S. Patients' and their relatives' attitudes toward electroconvulsive therapy in bipolar disorder. *J ECT* 2007; 23:255-259.
7. Reisner AD. The electroconvulsive therapy controversy: evidence and ethics. *Neuropsychol Rev* 2003; 13:199-219.
8. Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37(Suppl.2):17-24.

9. Petrides G, Braga RJ, Fink M, Mueller M, Knapp R, Husain M, et al. Seizure threshold in a large sample: implications for stimulus dosing strategies in bilateral electroconvulsive therapy: a report from CORE. *J ECT* 2009; 25:232-237.
10. Scott AI. Electroconvulsive therapy, practice and evidence. *Br J Psychiatry* 2010; 196:171-172.
11. Thirthalli J, Prasad MK, Gangadhar BN. Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: A narrative review of literature. *Asian Journal of Psychiatry* 2012; 5:11-17.
12. Eşsizöğlü A, Bülbül Ğ, Akkoç H, Yıldırım EA, Özkan M. Depresyon hastalarında, nöbet geçirme süresi ve uygulanan elektriksel dozun, elektrokonvülsif tedaviye verilecek klinik yanıt hızı ile ilişkisi: Retrospektif bir çalışma. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2009; 10:286-292.
13. Sienaert P, Peuskens J. Anticonvulsants during electroconvulsive therapy: review and recommendations. *J ECT* 2007; 23:120-123.
14. American Psychiatric Association. *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2001.
15. Royal College of Psychiatrists. *The ECT Handbook. Council Report CR128*. London: Royal College of Psychiatrists, 2005.
16. Sienaert P, Filip B, Willy M, Joseph P. Electroconvulsive therapy in Belgium: a questionnaire study on the practice of electroconvulsive therapy in Flanders and the Brussels Capital region. *J ECT* 2005; 21:3-6.
17. Balıkcı A, Bolu A, Akarsu S, Koçak N, Erdem M, Aydemir E, et al. Practice of electroconvulsive therapy between the years of 2006-2011 at a university hospital in Turkey. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2013; 14:340-346.
18. Tomruk NB, ÖT. Elektrokonvülsif tedavinin klinik kullanımı: Bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2007; 8:302-309.
19. Weaver LA Jr., Ives JO, Williams R, Nies A. A comparison of standard alternating current and low-energy brief-pulse electrotherapy. *Biol Psychiatry* 1977; 12:525-543.
20. Virupaksha HS, Shashidhara B, Thirthalli J, Kumar CN, Gangadhar BN. Comparison of electroconvulsive therapy (ECT) with or without anti-epileptic drugs in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010; 127:66-70.
21. Zarate CA Jr., Tohen M, Baraibar G. Combined valproate or carbamazepine and electroconvulsive therapy. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9:19-25.
22. Penland HR, Ostroff RB. Combined use of lamotrigine and electroconvulsive therapy in bipolar depression: a case series. *J ECT* 2006; 22:142-147.
23. Andrade C, Chanpattana W, Kramer BA, Kunigiri G, Gangadhar BN, Kitphati R. The practice of electroconvulsive therapy in Asia. Variations and deviations from the guidelines - a response to Dr Grunhaus. *J ECT* 2010; 26:34-36.
24. Cronholm B, Ottosson JO. Experimental studies of the therapeutic action of electroconvulsive therapy in endogenous depression. The role of the electrical stimulation and of the seizure studied by variation of stimulus intensity and modification by lidocaine of seizure discharge. *Acta Psychiatr Scand* 1960; 35(Suppl.):69-101.
25. Rasmussen K. *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging (second edition)*. *J ECT* 2002; 18:58-59.
26. Sackeim HA, Devanand DP, Prudic J. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14:803-843.
27. Haymond J, Ensom MH. Does valproic acid warrant therapeutic drug monitoring in bipolar affective disorder? *Ther Drug Monit* 2010; 32:19-29.
28. Lunde ME, Lee EK, Rasmussen KG. Electroconvulsive therapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9:355-359.
29. Dinwiddie SH, Glick DB, Goldman MB. The effect of propofol-remifentanyl anesthesia on selected seizure quality indices in electroconvulsive therapy. *Brain Stimul* 2012; 5:402-407.
30. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16:695-714.
31. Wen X, Wang JS, Kivisto KT, Neuvonen PJ, Backman JT. In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:547-553.
32. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 2003; 65:1441-1449.
33. Ishii M, Higuchi H, Maeda S, Tomoyasu Y, Egusa M, Miyawaki T. The influence of oral VPA on the required dose of propofol for sedation during dental treatment in patients with mental retardation: a prospective observer-blinded cohort study. *Epilepsia* 2012; 53:e13-16.
34. Haghghi M, Bajoghli H, Bigdelou G, Jahangard L, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Assessment of cognitive impairments and seizure characteristics in electroconvulsive therapy with and without sodium valproate in manic patients. *Neuropsychobiology* 2013; 67:14-24.