

Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Elektrokonvulsif Tedavinin Nöroaktif Steroidler Üzerine Akut ve Uzun Süreli Etkisi

Dr. Saliha ÖZSOY¹, Dr. Ertuğrul EŞEL², Dr. Yunus HACIMUSALAR³, Dr. Zaliha CANDAN⁴,
Dr. Mustafa KULA⁵, Dr. Tayfun TURAN⁶

Özet / Abstract

Amaç: Bu çalışmada, major depresyonlu hastalarda bazal serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17-hidroksi progesteron (17-OHP), testosteron ve kortizol gibi nöroaktif steroidlerin serum düzeyleri ölçülmüş, elektrokonvulsif tedavinin (EKT) bu hormonlar üzerine akut ve uzun dönem etkileri ve cinsiyetin steroid hormon düzeyindeki değişiklikler üzerine etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya major depresif bozukluk tanısı konmuş ve EKT'ye yanıt vermiş olan 25 hasta (11 erkek, 14 kadın) ve 37 sağlıklı kontrol (17 erkek, 20 kadın) dahil edilmiştir. Hastalarda serum kortizol, DHEAS, 17-OHP ve testosteron düzeyleri ilk EKT uygulamasından iki gün önce ve 10 dakika sonra, ayrıca son EKT uygulamasından üç gün sonra ölçülmüştür. Kontrollerde bu ölçümler bir kez yapılmıştır.

Bulgular: Depresyonlu hastalarda serum bazal DHEAS düzeyleri kontrollere göre yüksek, 17-OHP ve testosteron düzeyleri düşük, kortizol düzeyleri farksız bulunmuştur. Bazal DHEAS düzeyleri EKT'den sonra tedavi öncesinden daha da yüksek hale gelmiştir. Tedavi sonrasında kortizol ve 17-OHP düzeyleri kontrollerinkinden düşük iken, testosteron düzeyleri kontrollerinkinden farksız bulunmuştur. Depresyonlu hastalarda bulunan serum DHEAS yüksekliğinin ve testosteron düşüklüğünün daha çok erkeklerden, 17-OHP düşüklüğünün ise kadınlardan kaynaklandığı görülmüştür.

Sonuç: Depresyonu olan hastalarda nöroaktif steroidlerde değişiklikler olmakta ve EKT de bu hormonları etkiliyor gibi görünmektedir. Bu nöroaktif steroid düzeyi değişikliklerinin depresyonun patofizyolojisi ile ilişkili olup olmadığı ve EKT'nin tedavi edici etkisinde rollerinin bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, nöroaktif steroidler, DHEAS, EKT

SUMMARY: Acute and Chronic Effects of Electroconvulsive Therapy on Neuroactive Steroids in Patients with Major Depressive Disorder

Objective: Baseline serum levels of neuroactive steroids such as dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), testosterone, and cortisol were measured, and the acute and long-term effects of electroconvulsive therapy (ECT) on these hormones and the effect of gender on alterations in steroid hormones were investigated in patients with major depressive disorder (MDD).

Methods: The study included 25 inpatients (11 male, 14 female) diagnosed with MDD that responded to ECT, and 37 healthy controls (17 male, 20 female). Serum levels of cortisol, DHEAS, 17-OHP, and testosterone were measured 2 days before and 10 min after the first ECT, and 3 days after the last ECT in the patients. These measurements were obtained only once in the controls.

Results: Basal DHEAS increased, testosterone and 17-OHP decreased, and cortisol levels remained unchanged in MDD patients as compared to the controls. After completion of the therapeutic course of ECT, DHEAS levels in the patients were higher than they were before the treatment. After ECT treatment, cortisol and 17-OHP levels in the patients were lower than those in the controls; however, testosterone levels did not differ between the groups. In the MDD patients, increases in DHEAS and decreases in testosterone were only observed in men, while decreases in 17-OHP were only seen in women.

Conclusions: Alterations were observed in some neuroactive steroids in MDD patients and it appears that ECT affected these hormones. It is not clear whether the observed alterations in neuroactive steroids are associated with the pathophysiology of depression or whether they play a role in the therapeutic effects of ECT.

Key Words: Depression, neuroactive steroids, DHEAS, ECT

Geliş Tarihi: 28.12.2007 - Kabul Tarihi: 29.02.2008

¹Yrd. Doç., ²Prof., ⁴Asis., ⁶Doç., Erciyes Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., ³Uzm., Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri AD., ⁵Doç., Erciyes Ü Tıp Fak., Nükleer Tıp, Kayseri.
Dr. Saliha Özsoy, e-posta: sozsoy@erciyes.edu.tr

GİRİŞ

Depresyonun etyolojisinde beyin nörotransmitter sistemleri, hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen, sitokinler ve nörotrofinler gibi sistemlerin olası rolleri araştırılmaktadır (Stone ve ark. 2008). Son yıllarda monoamin nörotransmitterlerin yanı sıra glutamat ve gama amino butirikasit (GABA) gibi aminoasit nörotransmitterlerin de depresyondaki rolleri araştırılmaya başlanmıştır. GABA aktivitesi bozukluğunun major depresyonun etyopatogenezinde rol oynayan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Nöroaktif steroidlerin GABA reseptörlerine agonist ya da antagonist etki yaparak depresyonun etyolojisinde rol oynadıkları bildirilmiştir (Dubrovsky 2005). Progesteron metaboliti olan 3α -indirgenmiş nöroaktif steroidler (örn. allopregnanolone) GABA-A reseptörlerinin güçlü pozitif düzenleyicileridir. Testosteron ve progesteron gibi klasik steroid hormonlar da benzer şekilde reseptör etkinliklerini değiştirerek nöroaktif steroid görevi görürler. Öte yandan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) gibi nöroaktif steroidler ise GABA-antagonistik etki göstermektedir (Rupprecht 2003). Ayrıca DHEAS nöroaktif steroid olmasının yanı sıra antiglikokortikoid etkisi ile de depresyonda işe karışmaktadır (van Broekhoven ve Verkes 2003).

Depresyonda nöroaktif steroidlerde anormallikler olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (van Broekhoven ve Verkes 2003). Depresyonlu hastalarda DHEAS düzeyi ile ilgili araştırmalar çok tutarlı sonuçlar vermese de DHEAS düzeyinin artmış olduğunu bildiren çalışmalar çoğunluktadır (Takebayashi ve ark. 1998, Maayan ve ark. 2000, Assies ve ark. 2004). Bazı araştırmalarda aksine özellikle yaşlı hastalarda DHEAS düzeyinin düşüklüğünün depresif belirtilerin artmış şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Barrett-Connor ve ark. 1999, Morrison ve ark. 2001, Morsink ve ark. 2007).

Depresyonu olan erkek hastalarda testosteron düzeyinin düşük olduğu (Schweiger ve ark. 1999, Shores ve ark. 2005) ve depresif belirtilerin testosteron tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (Perry ve ark. 2002). Kadınlarda ise tersine depresif hastalarda testosteron düzeyinin yükselmiş olduğu bulunmuştur (Baischer ve ark. 1995, Weber ve ark. 2000). Ancak kadın hastalarda depresif belirtilerle testosteron arasında ters ilişki olduğunu bildiren (Morsink ve ark. 2007) veya ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Barrett-Connor ve ark. 1999). Progesteronun da antidepresan (Molina-Hernandez ve Tellez-Alcantara 2001) ve anksiyolitik (Bitran ve ark. 1995) etkisinden söz edilmektedir. Ancak klinik çalışmalarda depresyonlu hastalarda progesteron düzeyinin

kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (Baischer ve ark. 1995).

Depresyonlu hastalarda bazı nöroaktif steroid düzeylerindeki anormalliklerin antidepresan tedavi ile normale döndüğü bildirilmiştir (Romeo ve ark. 1998, Uzunova ve ark. 2006). Artmış DHEAS düzeyinin antidepresan tedavi ile düştüğü gösterilmiştir (Takebayashi ve ark. 1998, Fabian ve ark. 2001). Progesteron düzeyinin antidepresan tedavi ile değişmediği gösterilmiştir (Romeo ve ark. 1998).

Elektro konvulsif tedavi (EKT) hâlen major depresyonda bilinen en etkili tedavi yöntemidir (UK ECT review group 2003). Bugün için EKT'nin antidepresan etkisinin hangi yollarla ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir. Nöroaktif steroidlerin EKT'nin antidepresan etkisinde rol oynayan faktörlerden birisi olabileceği ileri sürülmektedir (Maayan ve ark. 2000). Her ne kadar bazı çalışmalarda nöroaktif steroidlerin bir kısmının EKT ile değişmediği gösterilmişse de (Baghai ve ark. 2005) bir çalışmada, psikotik depresyonu olan hastalarda DHEAS düzeyinin EKT ile yükseldiği ve tedavi öncesindeki bazal DHEAS yüksekliğinin EKT'ye yanıtsızlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Maayan ve ark. 2000). EKT'nin serum testosteron ve progesteron düzeylerini ise değiştirmedeği gösterilmiştir (Cooper ve ark. 1989, Motta ve ark. 2005).

Bu çalışmada, major depresyonu olan kadın ve erkek hastalarda DHEAS, 17-hidroksi progesteron (17-OHP), testosteron ve kortizol düzeyleri, ayrıca tek EKT uygulamasının akut olarak ve tamamlanmış EKT'nin uzun dönemde bu hormon düzeylerini nasıl etkilediği araştırılmıştır. Depresyonlu hastalarda, DHEAS gibi GABA-antagonistik etkisi olan nöroaktif steroidler ile 17-OHP ve testosteron gibi GABA-agonistik etkisi olan nöroaktif steroidlerin düzeylerindeki değişikliklerin farklılık arz edebileceği ve EKT'nin bu nöroaktif steroid dengesindeki değişikliği etkileyebileceği varsayımından yola çıkarak çalışma planlanmıştır. Ayrıca kadınlarda ve erkeklerde bu nöroaktif steroidlerin gonadal üretimlerinin farklı olduğu bilgisi göz önüne alınarak, beklenen steroid hormon değişikliklerine cinsiyetin etkisinin de araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarının depresyonun etyopatogenezi ve EKT'nin etki mekanizması ile ilgili ipuçları verebileceği düşünülmüştür.

YÖNTEM

Denekler

Çalışmaya DSM-IV'e göre major depresif bozukluk tanısı konmuş, 18-60 yaşları arasında olan ve EKT en-

TABLO 1. Hasta ve Kontrollerin Demografik Verileri.

	Hastalar s=25 (ort±SS)	Kontroller s=37 (ort±SS)	t ya da χ^2	p
Yaş	43.96±12.45	38.86±10.39	1.74	>0.05
BKİ (kg/m ²)	24.77±3.44	26.37±3.17	1.88	>0.05
Cinsiyet (E/K)	11/14	17/20	0.02	>0.05

BKİ: Beden kitle indeksi
ort±SS: Ortalama±standart sapma

dikasyonu olan 28 yatan hasta arasından EKT'ye yanıt vermiş olan 25 hasta (11 erkek, 14 kadın; yaş ortalaması: 43.96±12.45) dâhil edilmiştir. Aynı yaş grubunda, hastane personeli ve sağlıklı gönüllülerden seçilmiş 37 denek (17 erkek, 20 kadın; yaş ortalaması: 38.86±10.39) kontrol grubu olarak alınmıştır.

Hasta ve kontroller, fizik ve psikiyatrik muayene ve rutin biyokimyasal tetkikler yapılarak seçilmiştir. En az son altı aydır EKT almamış ve en az bir haftadır ilaç almıyor olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalar çalışma boyunca hastanede kalmış ve EKT dışında herhangi bir tedavi almamışlardır. Hastalar için herhangi bir fiziksel ya da ek psikiyatrik hastalık bulunması, alkol-madde kötüye kullanım veya bağımlılığı öyküsü, kadın hastalar için menopoza sonrası dönemde olmak ve oral kontraseptif kullanımı dışlama ölçütleri olarak alınmıştır. Kontrol grubu için de aynı ölçütlere ek olarak geçmişte ve halen herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunması dışlama ölçütü olarak kabul edilmiştir.

Depresyon şiddetini ölçmek için, hastalara hastaneye yatışlarında ve 7-12 EKT uygulamasından sonra 17 maddeli "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği" (HDDÖ) uygulanmıştır (Akdemir ve ark. 1996). HDDÖ puanlarındaki %50 ya da daha fazla bir düşüşün olması tedaviye klinik yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmıştır. Hasta ve kontrollere, araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alınmıştır.

İşlem

Hasta grubunda, her hastaya haftada üç kez genel anestezi altında toplam 7-12 kez EKT uygulanmıştır. EKT uygulaması sabah saat 08.00-10.00 arasında, bir

gececik açlıktan sonra, propofol (1 mg/kg), süksinil kolin (0.5 mg/kg) ve oksijen verilerek bifrontal yerleştirilmiş elektrotlarla yapılmıştır. Akım sinüzoidal ve stimulus yoğunluğu 5 saniye için 700 mA olarak standardize edilmiştir. Nöbetin oluşması turnike yöntemi ile gözlenmiştir.

Hastalarda serum kortizol, DHEAS, 17-OHP ve total testosteron düzeyleri ilk EKT uygulamasından iki gün önce ve 10 dakika sonra, ayrıca son EKT uygulamasından üç gün sonra ölçülmüştür. Kontrollerde bu ölçümler bir kez yapılmıştır. Ölçümler için gereken kanlar, bir gecelik açlıktan sonra sabah saat 08.00-09.00 arasında alınmış, serumları ayrıldıktan sonra analiz zamanına kadar -70°C'de saklanmıştır.

Serum kortizol, DHEAS, 17-OHP ve total testosteron düzeyleri radyoimmünoassay (RIA, DSL UK Ltd., İngiltere) kitleri ile ölçülmüştür. Kortizol için duyarlılık 0.3µg/dl, deneme içi ve arası varyasyon katsayıları sırasıyla, 5.01µg/dl için %8.4 ve 4.83 µg/dl için %9.1 idi. DHEAS için duyarlılık 17ng/ml, deneme içi ve arası varyasyon katsayıları sırasıyla, 203 ng/ml için %9.4 ve 206 ng/ml için %9.6 idi. 17-OHP için duyarlılık 0.01 ng/ml, deneme içi ve arası varyasyon katsayıları sırasıyla, ortalama 1.18 ng/ml için %9.3 ve 1.13 ng/ml için %9.7 idi. Testosteron ölçümlerinde ise duyarlılık 8 ng/dl, deneme içi ve arası varyasyon katsayıları sırasıyla, ortalama 94 ng/dl için %9.6 ve 70 ng/dl için %8.6 idi.

İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol grubunun yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) karşılaştırmaları bağımsız gruplar t testi ile yapılmıştır. Hasta ve kontroller arasındaki cinsiyet dağılımı ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedaviye yanıt sonrası hormon düzeyleri kontrollerinkiyle karşılaştırılırken, hastalık varlığı ve cinsi-

TABLO 2. Hasta ve Kontrollerin Hormon Düzeyleri.

	Hastalar s=25 (ort±SS)			Kontroller s=37 (ort±SS)
	Tedavi öncesi	1. EKT sonrası	Tedavi sonrası	
DHEAS (ng/ml)	2677.23±2316.61 ^a	3531.66±3638.02 ^c	3712.85 ±2795.98 ^{a,c}	2151.43±1697.92
Kortizol (µg/dl)	13.87±6.13	20.04±7.22 ^c	12.35±4.53 ^b	16.29±5.39
Testosteron (ng/dl)	246.60±256.59 ^b	274.47±291.32	280.76±310.77	414.89±391.34
17-OHP (ng/ml)	1.25±0.61 ^b	2.01±0.83	1.34±0.72 ^b	2.05±1.07

DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat, 17-OHP: 17-hidroksi progesteron

^a: kontrollerinkinden yüksek^b: kontrollerinkinden düşük^c: tedavi öncesinden yüksek

yet değişkenleri denekler arası faktörler ve yaş ve BKİ eş değişken (covariate) olarak alınarak iki yönlü ANCOVA testi uygulanmıştır. EKT'nin hastalarda hormon düzeylerine etkisini incelemek için tekrarlayan ölçümler ANOVA testi kullanılmıştır. Bu testte tedavinin zamanı (bazal, 1. EKT sonrası ve EKT'ye yanıt sonrası) ve cinsiyet sabit faktörler olarak, yaş ve BKİ eş değişken olarak alınmıştır. EKT'nin etkili bulunduğu hormon düzeyleri için, tekrarlayan ölçümler ANOVA testi tekrarlanmıştır. Cinsiyetin etkili olduğu hormon düzeyleri için aynı karşılaştırmalar erkek ve kadınlarda ayrı ayrı yapılmıştır. Demografik, klinik veriler ve hormon düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, BKİ ve cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1). Tedaviden önce depresyonlu hastalar ve kontrol grubu arasında bazal kortizol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. EKT tamamlandıktan sonra ise hastaların kortizol düzeyleri kontrollere göre anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (F=5.67, df=1, 53, p<0.05) (Tablo 2). Bazal DHEAS düzeyleri hasta grubunda hem EKT'den önce, hem de tedaviye yanıt alındıktan sonra kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla, F=4.59, df=1, 58, p<0.05; F= 11.80, df=1, 53, p<0.001) (Tablo

2). 17-OHP düzeyleri hem tedavi öncesi, hem de sonrasında kontrollerinkinden düşük bulunmuştur (sırasıyla, F=8.40, df= 1, 48, p<0.05; F= 6.06, df= 1, 44; p<0.05). Total testosteron düzeyleri hastalarda tedavi öncesinde kontrollerinkinden anlamlı ölçüde düşük iken (F=5.87, df=1, 57, p<0.05), tedaviye yanıtın sonra kontrollerinkinden farksız hale gelmiştir (F=2.36, df=1, 53, p>0.05) (Tablo 2).

EKT uygulaması akut olarak bazal kortizol ve DHEAS düzeylerini anlamlı biçimde artırmıştır (sırasıyla, F=4.95, df=1, 21, p<0.05; F=10.32, df=1, 21, p<0.005). Testosteron ve 17-OHP üzerine ise EKT'nin akut bir etkisi gözlenmemiştir (Tablo 2).

Tamamlanmış EKT'nin hormon düzeylerine etkisi incelendiğinde, yalnız DHEAS'nin EKT'den sonra tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (F=5.28, df=1, 20, p<0.05). Diğer hormonların tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri arasında fark tespit edilmemiştir (Tablo 2).

DHEAS, 17-OHP ve testosteron düzeyleri üzerine cinsiyetin etkisi anlamlı bulunduğu için (sırasıyla, F=29.57, df=1, 58, p<0.0001; F=4.42, df=1, 48, p<0.05; ve F=168.29, df=1, 57, p<0.0001), erkek ve kadınlar ayrı gruplara ayrılarak bu hormonlar için karşılaştırmalar yapıldığında; DHEAS düzeylerinin erkek hastalarda hem tedavi öncesi, hem de sonrasında erkek kontrollerinkinden anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (sırası-

TABLO 3. Kadın ve Erkek Deneklerin Hormon Düzeyleri.

	Hastalar s=25 (ort±SS)				Kontroller s=37 (ort±SS)	
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Erkek s=17	Kadın s=20
	Erkek s=11	Kadın s=14	Erkek s=11	Kadın s=14		
DHEAS (ng/ml)	4629.81±2621.12 ^a	1428.91±1069.03	5603.22±2941.09 ^a	2295.08±1675.16 ^b	3070.82±2134.57	1369.95±475.72
Testosteron (ng/dl)	453.72±255.76 ^c	83.85±80.04	514.11±320.26 ^c	105.75±151.77	802.94±218.44	85.05±27.18
17-OHP (ng/ml)	1.56±0.33	0.94±0.68 ^d	1.85±0.59	0.83±0.43 ^d	2.33±0.78	1.82±1.23

a: erkek kontrollerinkinden yüksek

b: kadın kontrollerinkinden ve kadın hastaların tedavi öncesi düzeylerinden yüksek

c: erkek kontrollerinkinden düşük

d: kadın kontrollerinkinden düşük

la, $F=4.95$, $df=1, 24$, $p<0.05$; $F=6.36$, $df=1, 22$, $p<0.05$). Kadınlarda ise tedavi öncesinde hasta ve kontrollerin DHEAS düzeyleri farklı değiken ($F=0.004$, $df=1, 30$, $p>0.05$), tedaviden sonra kadın hastalarda kontrollerinkinden anlamlı derecede yüksek hale gelmiştir ($F=9.21$, $df=1, 28$, $p<0.005$) (Tablo 3, Şekil 1). Nitekim kadın hastalarda EKT, DHEAS düzeylerini anlamlı biçimde yükseltmiştir ($F=11.88$, $df=1, 11$, $p<0.005$). Erkek hastaların 17-OHP düzeyi tedavi öncesinde ve sonrasında kontrollerinkinden farklı değiken, kadın hastalarınki hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında kontrollerinkinden düşük saptanmıştır (sırasıyla, $F=5.75$, $df=1, 24$, $p<0.05$; $F=6.02$, $df=1, 22$, $p<0.05$). Testosteron ise, erkek hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında kontrollerden anlamlı derecede düşük düzeylerde iken (sırasıyla, $F=10.47$, $df=1, 24$, $p<0.005$; $F=5.48$, $df=1, 22$, $p<0.05$), kadınlarda herhangi bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

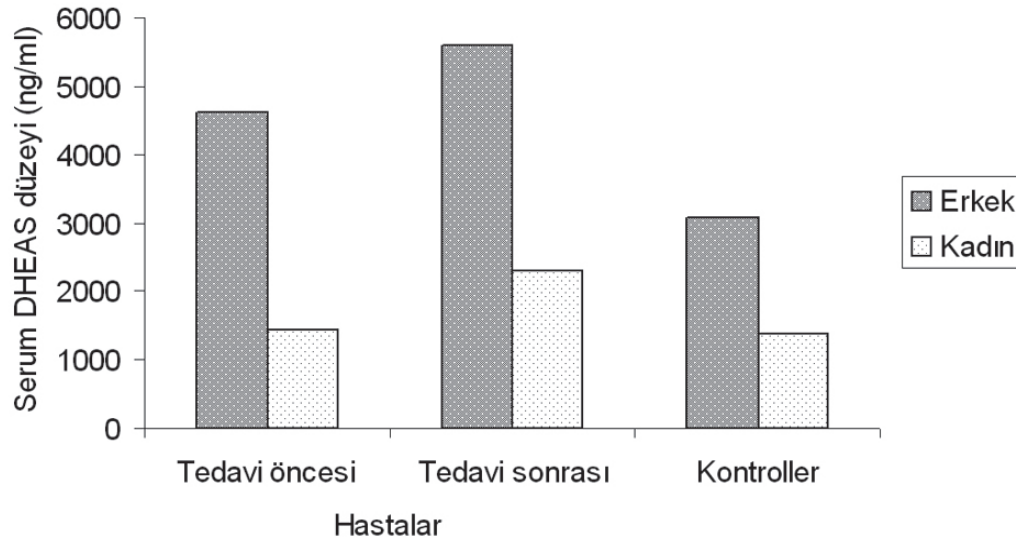
Hasta grubunda HDDÖ skorunun tedavi ile değişimi (Δ HDDÖ) ile bazal DHEAS düzeyleri arasında ($r=0.49$, $p<0.05$) pozitif korelasyon bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmanın önemli bulgularından biri bazal DHEAS düzeyinin depresyonlu hastalarda yüksek olması ve EKT'nin hem akut etkisi ile hem de uzun süreli tedavi etkisi ile bu yükselmenin daha da belirginleşmesidir. Depresyonlu hastalarda DHEAS düzeyinin yüksek oluşu önceki araştırmaların sonuçları ile uyumlu bir bulgudur

(Takebayashi ve ark. 1998, Maayan ve ark. 2000, Assies ve ark. 2004). Hastalardaki DHEAS yüksekliği, major depresyondaki HPA eksen aktivitesi artışının bir bileşeni olabilir. Ancak çalışmada depresyonlu hastalarda kortizolün normal olduğu görülmektedir. Bu durum önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi depresyonda DHEAS'nin kortizolden daha duyarlı bir gösterge olabileceğine işaret edebilir (Assies ve ark. 2004).

Depresyonlu hastalarda DHEAS düzeyinin EKT'nin akut etkisi ile yükselmesi, EKT'ye gösterilen akut stres cevabı ile ilişkili olabilir. Nitekim kortizol düzeyinin de akut EKT etkisi ile yükseldiği görülmektedir. Uzun süreli tedavi ile DHEAS düzeyi daha da yükselmektedir. Bu bulgu psikotik depresyonu olan hastalarda DHEAS düzeyinin EKT ile yükseldiğini gösteren diğer bir çalışma bulgusu ile paralellik göstermektedir (Maayan ve ark. 2000). Bu çalışmada DHEAS yüksekliğinin EKT'ye dirençle ilişkili olduğu bildirilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda aksine bazal DHEAS yüksekliği ile tedaviye yanıt arasında pozitif ilişki bulunmuştur. DHEAS'nin depresyonda bir endojen antidepresan olarak yükseliyor olabileceği düşünülebilir. Nitekim bu varsayım önceki çalışmalarda da ileri sürülmüştür (Wolkowitz ve ark. 1999, Maayan ve ark. 2000). Depresyonlu hastalarda var olan DHEAS yüksekliğinin EKT ile daha da artması ve bazal DHEAS yüksekliği ile tedaviye yanıt arasındaki pozitif ilişki olması bulguları bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca DHEAS depresyonda artmış kortizolün olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla da devreye giriyor olabilir



ŞEKİL 1. Kadın ve Erkek Deneklerin Serum DHEAS Düzeyleri.

(van Broekhoven ve Verkes 2003). Zira EKT'nin, HPA eksenin aktivite artışını normalleştirici etkisi olduğu bilinmektedir (Yuuki ve ark. 2005). Bizim çalışmamızda da depresyonlu hastalarda başlangıçta kortizol düzeyi normalken EKT'den sonra düşmektedir. Dolayısıyla EKT'nin HPA eksen aktivitesini düzeltici etkisi, hem kortizol düzeyini düşürerek hem de kortizole antagonist etkisi olduğu bilinen DHEAS düzeyini artırarak gerçekleşiyor olabilir. EKT'nin kortizol düzeylerini azaltırken DHEAS düzeylerini daha da artırıyor olması, bu iki hormonun adrenal salgılanışının kontrolünün aynı yollarla olmadığını ve antidepresan tedavinin etkilerinin bu hormonlar üzerinde farklı biçimde olabileceğini akla getirmektedir.

DHEAS düzeyleri ile cinsiyet ilişkisi değerlendirildiğinde, EKT'nin erkeklerde DHEAS düzeylerini değiştirmede, ancak kadınlarda belirgin biçimde artırdığı tespit edilmiştir. Öte yandan tedavi öncesinde erkek hastalarda DHEAS düzeyi erkek kontrollerinkinden yüksek iken kadın hastalarla kadın kontrollerin DHEAS düzeyleri farklı bulunmamıştır. Bu incelemenin sonuçları, cinsiyete göre iki ayrı gruba ayrılarak analiz edilen denek sayısının yetersizliği nedeniyle yanıltıcı olabilir. Ancak önceki çalışmalarda da DHEAS'nin depresif belirtilerle ilişkisinin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği bulunmuştur. DHEAS düzeyleri ile depresyon ilişkisi daha çok kadın hastalarda ortaya konmuştur (Yaffe ve ark. 1998, Barrett-Connor ve ark. 1999). Bazı çalışmalarda da erkeklerde depresif belirtiler ile DHEAS düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmesine karşın kadınlarda böyle bir ilişki olmadığı bildirilmiştir

(Goldman ve Gleit 2007). Kadınlarda DHEAS'nin hem adrenal hem de gonadal kaynaklı olması bu cinsiyet farklılığının nedeni olabilir.

Çalışmanın diğer bir önemli bulgusu depresyonlu hastalarda serum 17-OHP ve total testosteron düzeylerinin düşük oluşu ve tedavi ile değişmemiş olmasıdır. Testosteron düzeyi tedavi ile değişmemiş olmasına rağmen tedavi sonrasında kontrollerinkinden istatistiksel olarak farksız düzeye gelmişti. Depresyonlu hastalarda testosteron düzeyinin düşük oluşu ve bu durumun erkek hastalarda belirgin olması, önceki çalışmalarla uyumlu görünmektedir (Schweiger ve ark. 1999, Shores ve ark. 2005). Bu çalışmada saptanan 17-OHP düşüklüğü, progesteron düzeyinin normal olduğunu bildiren çalışmalarla çelişmektedir (Baischer ve ark. 1995, Romeo ve ark. 1998). Önceki çalışmalardaki hasta gruplarının cinsiyet özellikleri bakımından farklı olması, bu çelişkinin nedeni olabilir. Depresyonlu hastalarda gonadal steroidlerin azalmış olmasının, depresyonda görülen cinsel işlev bozukluğu, azalmış enerji gibi belirtilerle ilişkili olabileceği ileri sürülebilir.

Çalışmanın sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde, depresyonlu hastalarda progesteron, testosteron gibi pozitif GABA-A reseptör düzenleyicisi steroidlerde azalma, DHEAS gibi GABA-A reseptörler antagonisti olan steroidlerde artma olduğu göze çarpmaktadır. Depresyonu olan hastalarda GABA düzeyinin düşük olduğu ve EKT ile tedavinin GABA düzeyinde yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir (Sanacora ve ark. 2003, Escl ve ark. 2008). Dolayısıyla önceki çalışmalarda da öne sürüldüğü gibi depresyonda GABA aktivitesi yeter-

sizliğinin yanı sıra GABA-antagonistik nörosteroidlerde artma, GABA-agonistik nörosteroidlerde azalma şeklinde bir denge değişikliğinden söz edilebilir. Bu çalışmada ortaya konamamış olmakla birlikte, EKT depresyondaki tedavi edici etkisini bu nöroaktif steroidlerdeki dengesizliği düzelterek gösteriyor olabilir. Nitekim bu çalışmanın bulgularıyla uyuşacak biçimde önceki çalışmalarda da, depresyonda GABA-agonistik nörosteroidlerin plazma ve beyin omurilik sıvısındaki düzeylerinin düştüğü ve antidepresan tedaviden sonra düzeldiği tespit edilmiştir (Romeo ve ark. 1998, Uzunova ve ark. 1998). Öte yandan DHEAS gibi GABA-antagonistik nörosteroidlerin depresyonu olan hastalarda yüksek olduğu ve yine EKT'nin bunları etkilediği bilinmektedir (Mayan ve ark. 2000).

Çalışmanın kısıtlılıklarından birisi denek sayısının az olmasıdır. Kadın ve erkekler için ayrı analiz yapıldığında denek sayısı yetersiz kalmaktadır. Çalışmaya sadece bir cinsiyetteki hastalar alınmış olsaydı sonuçlar daha güvenilir olabilirdi. Ancak EKT yapılan hastaların çalışmaya alınması ve ek psikiyatrik hastalığı olanların dışlanması daha fazla sayıda hastayı dahil etmeyi zor-

laştırmıştır. Çalışmanın kısıtlılıklarından biri de tedavi yöntemi olarak sadece EKT kullanılmış olmasıdır. İlaç tedavisi gibi farklı tedavi yöntemlerinin etkileri de araştırılabilir ve EKT'nin etkisiyle karşılaştırılabilirdi. Ayrıca hastanemizin laboratuvar şartlarının yetersizliği nedeniyle allopregnanolone gibi diğer nörosteroidleri ölçememiş olmamız, depresyondaki nörosteroid değişikliklerini daha etraflı biçimde değerlendirmemizi engellemiş olabilir.

Sonuç olarak depresyonlu hastalarda GABA-antagonistik etkili bir nöroaktif steroid olan DHEAS'de artma, testosteron ve progesteron gibi GABA-agonistik nöroaktif steroidlerde azalma olmuş ve EKT'nin bu hormonlar üzerine etkisi de genel olmaktan çok özgün olmuş gibi görünmektedir. Depresyonda olan bu değişikliklerin cinsiyetle de ilişkisi dikkati çekmektedir. Ancak bu nöroaktif steroid düzeyi değişikliklerinin depresyonun patofizyolojisi ile ilişkili olup olmadığı ve EKT'nin tedavi edici etkisinde rollerinin bulunup bulunmadığı, daha geniş örneklemli ve özellikle ayrı ayrı cinsiyetlerde yapılacak çalışmalarla ortaya konabilir.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4): 251-259.
- Assies J, Visser I, Nicolson NA ve ark. (2004) Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res*, 128(2): 117-122.
- Baghai TC, di Michele F, Schule C ve ark. (2005) Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after electroconvulsive therapy in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 30(6): 1181-1186.
- Baischer W, Koinig G, Hartmann B ve ark. (1995) Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology*, 20(5): 553-559.
- Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA ve ark. (1999) Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc*, 47(6): 685-691.
- Bitran D, Shiekh M, McLeod M ve ark. (1995) Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABAA receptors. *J Neuroendocrinol*, 7(3): 171-177.
- Cooper AJ, Finlayson R, Velamoor VR ve ark. (1989) Effects of ECT on prolactin, LH, FSH and testosterone in males with major depressive illness. *Can J Psychiatry*, 34(8): 814-817.
- Dubrovsky BO (2005) Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 29: 169-192.
- Esel E, Kose K, Hacımusalar Y ve ark. (2008) The effects of ECT on GABAergic function in major depressive patients. *J ECT, Baskıda*.
- Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG ve ark. (2001) Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biol Psychiatry*, 50(10): 767-774.

- Goldman N, Gleit DA (2007) Sex differences in the relationship between DHEAS and health. *Exp Gerontol*, 42(10): 979-987.
- Maayan R, Yagorowski Y, Grupper D ve ark. (2000) Basal plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients. *Biol Psychiatry*, 48(7): 693-701.
- Molina-Hernandez M, Tellez-Alcantara NP (2001) Antidepressant-like actions of pregnancy, and progesterone in Wistar rats forced to swim. *Psychoneuroendocrinology*, 26(5): 479-491.
- Morrison MF, Ten Have T, Freeman EW ve ark. (2001) DHEA-S levels and depressive symptoms in a cohort of African American and Caucasian women in the late reproductive years. *Biol Psychiatry*, 50(9): 705-711.
- Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ ve ark. (2007) Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: Results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10): 874-883.
- Motta E, Ostrowska Z, Kazibutowska Z ve ark. (2005) The effect of a single electroconvulsive shock on pituitary-thyroid-adrenal-gonadal axis function in men with severe depression-preliminary report. *Psychiatr Pol*, 39(3): 469-479.
- Perry PJ, Yates WR, Williams RD ve ark. (2002) Testosterone therapy in late-life major depression in males. *J Clin Psychiatry*, 63(12): 1096-1101.
- Romeo E, Ströhle A, Spalleta G ve ark. (1998) Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry*, 155: 910-913.
- Rupprecht R (2003) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*, 28(2): 139-168.
- Sanacora G, Mason GF, Rothman DL ve ark. (2003) Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry*, 160(3): 577-579.

Schweiger U, Deuschle M, Weber B ve ark. (1999) Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med*, 61: 292-296.

Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL ve ark. (2005) Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry*, 66(1): 7-14.

Stone EA, Lin Y, Quartermain D ve ark. (2008) A final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(3): 508-524.

Takebayashi M, Kagaya A, Uchitomi Y ve ark. (1998) Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression. Short communication. *J Neural Transm*, 105(4-5): 537-542.

UK ECT review group (2003) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361(9360): 799-808.

Uzunova V, Sampson L, Uzunov DP ve ark. (2006) Relevance of endogenous 3 α -reduced neurosteroids to depression and antidepressant action. *Psychopharmacology (Berl)*, 186(3): 351-361.

Uzunova V, Sheline Y, Davis JM ve ark. (1998) Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar

major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci*, 95: 3239-3244.

van Broekhoven F, Verkes RJ (2003) Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, 165(2): 97-110.

Weber B, Lewicka S, Deuschle M ve ark. (2000) Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 25(8):765-771.

Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A ve ark. (1999) Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry*, 156: 646-649.

Yaffe K, Ettinger B, Pressman A ve ark. (1998) Neuropsychiatric function and dehydroepiandrosterone sulfate in elderly women: a prospective study. *Biol Psychiatry*, 43(9): 694-700.

Yuuki N, Ida I, Oshima A ve ark. (2005) HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatr Scand*, 112(4): 257-265.